

光电技术在生物医学中的应用—现状与发展

骆清铭

(华中科技大学生物医学光子学教育部重点实验室 武汉 430074)

摘要: 简要介绍光电技术在生物医学应用中的发展概况, 从基因表达与蛋白质—蛋白质相互作用研究方面, 重点讨论了生物分子光子技术的特点与优势, 阐明基于分子光学标记的光学成像技术是重要的实时在体监测手段, 最后简要讨论了医学光学成像技术在组织功能成像和脑功能成像中的应用原理。

关键词: 光电技术; 医学诊断与治疗; 分子光子学; 医学成像

中图分类号: TN29 文献标识码: A

1 生物医学光子学发展简介

光电技术在生物医学中的应用实质上就是生物医学光子学的研究范畴。生物医学光子学是近年来受到国际光学界和生物医学界广泛关注的研究热点。在国际上一般称为生物医学光子学 (Biophotonics/Biomedical Photonics) 或生物医学光学 (Biomedical Optics)。

光子学以量子为单位, 研究能量的产生、探测、传输与信息处理。光子技术在生物与医学中的应用即定义为生物医学光子学, 其相应产业涉及人类疾病的诊断、预防、监护、治疗以及保健、康复等。研究内容包括: 光子医学与光子生物学, X-射线成像, MRI, PET 等。近年来, 生物医学光子学在生物活检 (使用光学相干弱层析成像技术——OCT)、光动力治疗 (PDT)、细胞结构与功能检测 (运用激光共焦扫描显微镜)、对基因表达规律的在体观测 (运用荧光基因标记技术) 等问题上取得了可喜研究成果, 目前正在从宏观到微观多层面上对大脑活动与功能进行研究。美国《科学》杂志在最近几年已发表相关论文近 20 篇。随着光子学技术的发展, 生物医学光子学将在多层次上对研究生物体特别是人体的结构、功能和其他生命现象产生重要影响。

在国际上已经成立了国际生物医学光学学会

(International Biomedical Optics Society), 简称 IBOS。IBOS 每年与国际光学工程学会 (SPIE) 联合举办学术会议。

国内外学术交流方面, 作为生物医学工程和光学工程领域重要国际会议的“生物医学光学国际学术研讨会” (International Biomedical Optics Symposium, 简称 BiOS) 每年在美国和欧洲各举办一次。

在国内, 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。在第六届学术会议上发表学术论文 75 篇, 论文摘要 27 篇。

1999 年 10 月 25-27 日, 在武汉华中科技大学 (原华中理工大学) 举办了一次“生物医学光学”国际学术研讨会, 该会议得到了国际光学工程学会 (SPIE) 和国家自然科学基金委员会、教育部等单位的支持。与会代表超过 100 人, 其中国际代表近 40 人, 分别来自美国、日本、俄罗斯、澳大利亚、加拿大等 10 多个国家。会议出版论文集一本 (由 SPIE 出版, vol.3863, 580 页)。在教育部“春晖计划”支持下, 13 名留学人员和国内知名专家对我国生物医学光子学发展战略进行了研讨。

2000 年 11 月 8-10 日, 在北京举办了“生物医学光子学与光电成像”国际学术研讨会, 并由 SPIE 出版论文集 (vol. 4224, 430 页)。

收稿日期: 2003-02-26; 修改稿日期: 2003-03-03

作者简介: 骆清铭 (1966-), 男, 博士, 教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年科学基金获得者, 生物医学光子学教育部重点实验室主任, 国家 863 计划生物信息技术主题专家, 华中科技大学生命科学与技术学院院长。主持和完成国家自然科学基金项目 6 项。

2000年11月14—16日,在北京香山举办了第152次香山科学会议—生物医学光子学与医学成像若干前沿问题。韦钰院士、刘颂豪院士、骆清铭教授和刘泓教授应邀担任会议执行主席。

2001年10月8—10日,在武汉举办了“生物医学光子学与医学影像国际学术会议”和教育部“生物医学与光电子学高级研讨班”。国际著名生物医学光子学专家、美国科学院院士、前美国总统科学顾问 Britton Chance 到会并做特邀报告。SPIE 出版了会议论文集 (vol.4536,312 页)。

2003年6月8—11日,国际光学工程学会与华中科技大学将联合举办亚太地区生物光子学国际学术会议(第三届生物光子学与医学影像国际学术研讨会暨第五届多维显微成像术国际学术研讨会)。这些学术交流表明,生物医学光子学正受到广泛重视。

1998年教育部批准设立第一个“生物医学光子学”长江特聘教授岗位后,还分别于2000年建立了生物医学光子学教育部重点实验室 <http://ibp.hust.edu.cn>, 2001年建立了生物医学光子学教育部网上合作研究中心 <http://bmip.hust.edu.cn>。华中科技大学在该学科初步建成了完整的教学体系。

从光电技术(或光子技术)在生物医学中的应用现状可以看到,光子医学与光子生物学的研究和应用范围是广泛而且深入的,并正在形成有特色的学科和产业。例如,由于生物超微弱发光与生物体内的细胞分裂、细胞死亡、光合作用、生物氧化、解毒作用、肿瘤发生、细胞内和细胞间的信息传递与功能调节等重要的生命过程有着密切的联系,基于生物超微弱发光的生物光子技术在肿瘤诊断、农业、环境监测、食品监测和药理研究等方面已经得到应用。

下面主要从生物分子光子技术和医学光学成像技术两个方面介绍当前的研究现状与发展趋势。

2 生物分子光子技术

2.1 现代分子生物学方法在研究基因表达和蛋白质—蛋白质相互作用中的局限性

现代分子生物学技术的迅速发展,特别是随着后基因组时代的到来,人们已经能够根据需要建立各种细胞和动物模型,为在体研究基因表达规律、分子间的相互作用、肿瘤细胞的增殖、细胞信号转导、诱导分化、细胞凋亡以及新的血管生成等提供

了良好的生物学条件。

然而,尽管人们利用现有的分子生物学方法,已经对基因表达和蛋白质—蛋白质相互作用进行了深入、细致的研究,但仍然不能实现对蛋白质和基因活动的实时、动态监测。在细胞的生理过程中,基因、尤其是蛋白质的表达、修饰和相互作用往往发生可逆的、动态的变化。目前的分子生物学方法还不能捕获到蛋白质和基因的这些瞬时、动态、可逆的变化,但获取这些信息对与研究基因的表达和蛋白质—蛋白质的相互作用又至关重要。因此,发展能用于活体、动态、实时、连续监测蛋白质和基因活动的方法非常必要。

由于生命机体的组成和活动在时间和空间这两个基本要素上都是高度有序的,目前生物化学或分子生物学手段虽然可以在分子水平上说明生命基本的化学组成和基本反应,但尚不能反映这些生物分子作用过程的时间、空间关系。因此非常有必要发展一种能对蛋白质—蛋白质相互作用进行在体无损监测的研究方法。光学成像技术与分子生物学技术的结合为研究上述科学问题提供了现实与可能。因此,在现代分子生物学技术基础上,急需发展新的成像技术。在活体动物体内,如何实现基因表达及蛋白质—蛋白质相互作用的实时在体成像监测是当前迫切需要解决的重大核心科学技术问题!这是生物学、信息科学(光学)和基础临床医学等学科共同感兴趣的重大基础问题。对这一科学问题的研究不仅有助于阐明生命活动的基本规律、认识疾病的发生发展规律,而且对创新药物研究、药物疗效评价以及发展疾病早期诊断技术(光子医学诊断技术)等产生重大影响。

2.2 基于分子光学标记的光学成像技术是重要的实时在体监测手段

光学成像技术正成为实时在体研究分子间/分子内蛋白质—蛋白质相互作用、离子通道(可实现单通道记录)、细胞膜蛋白及相关信号转导、生化底物及酶转运等的重要手段,由于具有高时间、空间分辨率,比现有其他手段更为直接,因而可望成为后基因组时代新药靶发现和高通量药物筛选的新方法。

最新研究表明,随着荧光基因标记技术的发展,光学成像技术可以实时在体监测肿瘤病理生理动力学过程,包括基因表达,血管生成,细胞粘附与迁移,血管、组织间隙和淋巴中的物质传输,代谢微环境与药物传送等。

2002 年出现了在活动物体内对基因表达与蛋白质—蛋白质相互作用进行在体监测的报道, 主要涉及报告基因标记技术和微型正电发射断层成像(但价格昂贵, 难及普及。国内还没有实验室装备此设备。)与光学成像检测技术。最新的研究表明, 采用报告基因的互补与重组策略, 可很好地实现活动物体内基因表达与蛋白质—蛋白质相互作用的无损在体光学成像监测。

最新研究还表明(Nature Medicine 2002), 相干域光学成像技术可为药代动力学和药理学研究提供重要的实时在体成像监测手段。

因此, 基于分子光学标记的光学成像技术是开展基因表达及蛋白质—蛋白质相互作用规律研究的重要的实时在体监测手段。

随着荧光基因标记技术的发展, 光学成像技术正在从分子、细胞水平到器官、整体水平实现多层次的分子与细胞事件的定量成像, 因而倍受关注。综合比较各种成像技术, 光学成像具有如下优点: 高时间/空间分辨率; 成像对比度直接与生物分子相关, 适于重要疾病的基因表达、生理过程的在体成像; 价格适中。尽管其测量范围与测量深度有限, 但适于小鼠或其它小动物的整体在体成像。

表 1 和表 2 分别给出了目前处于研究和应用阶段的几种主要成像技术的应用场合及参数比较。比较相关参数可以看出, 基于分子光学标记的光学成像技术已经在活体动物体内基因表达规律方面展示了有较大的优势。例如, 正电子发射断层成像(PET)可实现对分子代谢的成像, 空间分辨率: 1-2mm, 时间分辨率: 分钟量级。与 PET 比较, 光学成像的应用场合更广(可测量更多的参数, 请参见表 1), 且具有更高的时间分辨率(秒级), 空间分辨率可达到微米。因此, 二者比较, 虽然光学成像在测量深度方面不及 PET, 但在测量参数种类与时空分辨率方面有一定优势。对于小动物(如大鼠)研究来说, 光学成像技术可以实现小动物整体成像和在体基因表达成像, 例如, 初步研究表明, 荧光介导层析成像可达到近 10cm 的测量深度(Nature Reviews 2002); 基于多光子激发的显微成像技术可望实现小鼠体内基因表达的实时在体成像(Nature Medicine 2001)。

因此, 有理由认为, 从成像方法角度看, “在体光学成像”是现阶段在整体小动物体内研究基因表达及蛋白质—蛋白质相互作用规律的最佳选择。

Table 1 Main imaging technologies and their applications (Nature Reviews 2002)

成像方法	主要应用场合
磁共振成像 (MRI)	高对比度, 用于表型、生理成像和细胞跟踪的最好的全方位成像系统。
计算机层析成像 (CT)	肺和骨癌成像
超声成像	血管和介入成像
正电子发射断层成像 PET	分子代谢, 如葡萄糖, 胸腺嘧啶核苷等的成像
单光子发射断层成像 SPECT	探针, 如抗体, 肽等的成像
荧光反射成像 FRI	表面肿瘤分子事件的快速成像
荧光介导层析成像 FMT	对深部肿瘤靶向标记或“灵活的”荧光染料标记进行定量成像
生物发光成像 BLI	基因表达, 细胞追踪成像
活体显微成像	以更高分辨率实现上述所有参数成像, 但测量深度和范围有限。

Table 2 Common imaging technologies and parameters (Nature Reviews 2002)

成像方法	空间分辨率	时间分辨率	测量深度	造影剂	价格
MRI	10-100 μ m	Min/hrs	无限制	钆, 镨和氧化铁离子	\$\$\$
CT	50 μ m	Min	无限制	碘	\$\$
超声	50 μ m	Min	mm	微型气泡	\$\$
PET	1-2mm	Min	无限制	^{18}F , ^{11}C , ^{15}O	\$\$\$
SPECT	1-2mm	Min	无限制	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (亚稳态锝), ^{111}In (铟)	\$\$
荧光反射成像 FRI	1-2mm	Sec/min	<1cm	荧光蛋白, 近红外荧光染料	\$
荧光介导层析成像 FMT	1-2mm	Sec/min	<10cm	近红外荧光染料	\$\$
生物发光成像 BLI	几 mm	Min	cm	萤光素	\$\$
活体显微成像	1 μ m	Sec/min	<400 μ m	荧光蛋白, 发光蛋白, 近红外荧光染料	\$\$\$

其中: \$表示价格<10 万美元; \$\$表示价格在 10-30 万美元之间; \$\$\$表示价格>30 万美元

虽然在体光学成像技术在时/空分辨、实时、动态和多参数测量等方面有一定的优势,但仍然有大量的技术问题需要研究。例如,从光学标记角度看,如何针对所要研究的体系和对象,为实现在活细胞和动物体内监测基因表达及蛋白质—蛋白质的相互作用,发展特异性更高、更易于光学测量的核酸和蛋白质探针,是当前要解决的关键技术问题之一。

从光学成像监测角度看,如何针对小动物在体成像的特点,根据不同应用目的,为实现更深层次的高时空分辨测量,需要发展不同种类的光学成像方法。事实上,为实现小动物体内基因表达与蛋白质—蛋白质相互作用的在体光学成像,国际同行已经给予了高度重视,如美国 NIH 于 2000 年投资 2000 万美元,立项支持研究小动物成像方法,而针对小动物的光学成像新技术是重点支持的方向之一。美国 NSF 在 2000-2002 年发布了四次 Biophotonics Partnership Initiative 招标指南,呼吁开展多学科的合作研究。

表 3 简要介绍了近几年发展十分迅速、正受学术界高度关注的几种研究活细胞内基因表达与分子间相互作用动力学过程的光学成像技术的基本原理与特点,主要包括荧光共振能量转移、荧光寿命成像、荧光漂白后恢复、荧光漂白后定位、荧光关联谱和成像关联谱等。如何发展和整合相关的成像方法,并应用于在体成像,为基因表达和蛋白质—蛋白质相互作用研究提供更先进的手段,也应是本项目研究的关键技术问题。

在数据处理与可视化研究方面,也存在重大的科学问题。例如,对于 600 微米左右的荧光,虽然可以穿透较厚的组织而被探测到,但由于经过了多次散射,如何定位发光位置,需要根据生物组织中的光子传输规律,通过图像重建算法来实现,事实上这方面的研究已经成为学术界的研究热点。例如,基于成像测量(包括光学成像)的分子与细胞事件动力学过程的可视化研究被评为 2002 年美国《科学》的十大突破之一 (Science, Dec.20, 2002)。

Table 3 Vivo optical imaging of gene expression and biomolecular interactions in living cells

名 称	原理与应用
荧光共振能量转移 FRET— Fluorescence Resonance Energy Transfer	供体分子吸收一定频率的光子后被激发到更高的电子能态,在该电子回到基态前,通过偶极子相互作用,实现了能量向邻近的受体分子转移。FRET可用于测量分子内部间距,或蛋白质的不同反应活性部位、模型系统中的蛋白质与脂质、或细胞表面蛋白质等分子之间的距离。即可测量分子间的接近度,距离,方位和动力学特性。由于FRET效率与供体受体间的距离成6次幂的关系,所以FRET效率对距离的变化非常灵敏,可以灵敏测量10Å-100Å范围内的距离变化。
荧光寿命成像 FLIM— Fluorescence Lifetime Imaging	荧光寿命成像显微镜和寿命测量与荧光浓度或激发强度的变化无关,FRET与FLIM的结合可提供高的空间(纳米)和时间(纳秒)分辨率。通过供体寿命测量和处理时间分辨图像,可精确计算相互作用的蛋白质间的距离。由于只测量供体荧光寿命,在FRET—FLIM成像中,可不考虑光谱的交叠问题。
荧光漂白(后)恢复 FRAP— Fluorescence Recovery After Photobleaching	FRAP是研究蛋白质动力学的重要工具。在FRAP实验中,利用激光脉冲有针对性对被荧光蛋白标记的细胞内的一小区域快速、不可逆地漂白。该漂白区域完全没有荧光信号。然后使用延迟显微镜测量荧光信号随时间的恢复情况。荧光的恢复是由未漂白的分子流入被漂白区域所造成的。因此荧光信号恢复的动力学过程含有被标记蛋白的表现迁移信息。
荧光漂白(后)定位 FLAP— Fluorescence Localization After Photobleaching	FLAP是在活细胞内对特定分子的光学标记进行定位和跟踪的新方法。被定位的分子包括两个荧光基团:一个被漂白,另一个则作为参考标记。与荧光漂白后恢复(FRAP)和荧光漂白中的损耗(FLIP)技术不同,利用参考荧光基团,通过简单的图像差异,即可跟踪光学标记分子自身的分布。因此,FLAP实际上可与光敏化方法相对比。与笼锁荧光探针方法相比,其主要优点是可用于跟踪细胞直接表达的嵌合荧光蛋白。
荧光关联谱 FCS—Fluorescence Correlation Spectroscopy	FCS可用于分析小规模分子集合辐射行为所引起的微小的自发扰动,从而反映分子内与分子间的动力学过程。由于FCS可观察纳摩尔(nanomolar)范围的荧光分子,因而可在大的空间与时间范围内,非常近似地模仿不同过程中的实际生理条件,如结合与离解反应,生化底物的转运、酶的周转,分子内(如结构)的动力学过程等。FCS的时间分辨率也可以达到纳秒(ns)量级。
成像关联谱 ICS—Imaging Correlation Spectroscopy	ICS为测量活细胞表面分子内相互作用的动力学过程提供了一种新的方法,还可以帮助阐明细胞膜上蛋白质的联合是如何激活信号转导通道的。ICS可测量分布在细胞表面的单个分子的密度、分子群、有组织的结构或功能区。该技术可探测单个分子的空间分辨率约为200平方微米。由于与分子的总数目有关,因此可用于估计单分子实体(molecular entity)中的平均分子数目。

事实上,国际同行对动物活体内基因表达与蛋白质—蛋白质相互作用的在体光学成像研究也非常重视。例如,美国NIH已经召开过三次研讨会,认为新的在体生物光子学方法可用于癌症和其它疾病的早期检测、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,NCI(美国国家癌症研究所)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:光学成像对比度的产生机理、

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、系统研制与集成等五个方面。美国NIH于2000年底成立了的国家生物医学影像与生物工程研究所(NIBIB),在其首批支持的项目中,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,其中光学成像方法也是其中的研究重点之一。NSF在2000-2002年发布了四次Biophotonics Partnership Initiative招标指南,呼吁开展多学科的合作研究。

2.3 研究热点与发展趋势讨论

从前面的讨论中可以看出,生物分子光子技术的研究应该主要包括如下三个方面:

1) 生物分子的光学标记新技术研究。针对所研究的体系和对象,发展具有高度特异性的、可用于生物体内活体成像的核酸和蛋白质探针。例如研制新的发光蛋白用于动物模型体内,实现蛋白质在动物体内的表达成像研究;设计并合成新型的具有高度特异性的核酸探针,实现基因转录调控的活体监测;发展在活体细胞内监测蛋白质—蛋白质的相互作用的新方法;发展新的表面修饰和标记方法,将荧光纳米颗粒作为探针,用于活体细胞和动物器官的基因表达和蛋白质—蛋白质实时在体光学成像研究。

2) 在体光学成像新技术与应用研究。针对不同的研究对象和应用目标,发展各种新型的在体光学成像技术。例如实现小动物体内深部目标探测的扩散光学成像方法;实现动物体内药代动力学和药理学过程的实时在体成像监测的相干域光学成像方法;实现对动物体内基因表达和分子间相互作用过程在体成像监测的多光子荧光等非线性光学成像方法;实现不同层次多参数测量的集成化在体光学成像系统;以及无须外源性标记的各类在体功能成像方法等。应用研究包括:

a) 以小动物为研究对象,在动物体内不同部位(如肺、肝、脑等)的肿瘤模型或其它疾病模型基础上,研究在体基因表达规律,监测肿瘤发生发展的动力学过程;对活体动物体内分子与细胞事件进行定量成像研究,例如通过荧光标记蛋白的互补与重组策略,结合生物发光光学成像技术,可以实现对活体内蛋白质—蛋白质相互作用的定量无损成像,从而有望提供一种有潜在价值的工具,对研究处于自然在体状态环境下的细胞内的蛋白质—蛋白质相互作用、对以调节蛋白质相互作用为靶标的新药的在体评估都具有非常重要的意义。动物组织、器官到整体水平的在体光学成像可望为研究药物作用靶点和评价药物作用效果提供重要技术手段。

b) 以小动物体内的活细胞为研究对象,用光学成像技术,实时在体研究细胞内基因表达与分子间相互作用的动力学过程。例如,可用荧光共振能量转移、荧光寿命成像、荧光漂白后恢复、荧光漂白后定位等技术研究蛋白质分子间的相互作用、计算蛋白质间的作用距离、特定分子在细胞内移动、定位与跟踪,以及蛋白质的构象变化等;运用荧光关

联谱技术,在较大的空间与时间范围内,研究不同分子的结合与离解反应,生化底物的转运、酶的周转,以及分子内(如结构)变化的动力学过程等;运用成像关联谱技术研究活细胞表面分子内相互作用的动力学过程,研究细胞膜蛋白的联合及其与信号转导通道的激活关系等。

3) 数据处理、图像重建与可视化方法研究。在光学成像检测的基础上,还需要开展数据处理、图像重建与可视化方法研究。主要是根据光子传输规律和光学检测模式,对所获得的数据进行可视化和研究。

3 医学光学成像技术

1896年,伦琴发现了X射线[Nature 53, 274 (1896)],意味着医学影像的开始。X射线成像是非常好分辨率,而且穿透能力很强,但其弊病是有致癌作用,而且软组织间的对比度很小,因而不能实现功能成像。

在医学成像领域,为什么要用光学成像呢?原因有三:

1) 光学成像采用非致电离辐射,其光子能量约2eV,因而没有致癌作用;

2) 光学成像可以在肿瘤和良性/正常疾患之间获得高的软组织对比度;

3) 光学成像可实现功能检测。从物理角度,光谱与分子结构有关,所以一旦人体组织发生分子水平的改变,就应该能观察到光学性质的改变;从生理角度,光学吸收与血管生成、细胞凋亡、坏死,过度代谢等有关;光学散射主要与细胞核大小有关;光学偏振与胶原蛋白有关。因此,光学技术可以量化一系列的生理参数,包括:血氧饱和度,总的血红蛋白含量,血流(Doppler),胶原蛋白的方向性,胶原蛋白的浓度与变性等。

医学光学成像技术的发展与光子技术的进步密切相关。随着理论研究的不断深入和光子技术的不断发展,多种形式的光学成像技术正受到生物和医学领域的重视。

医学光学成像技术从理论上可分为扩散光学成像与相干域光学成像,前者成像深度较深,理论基础是光子输运方程的扩散近似,被检测的光学信号会在组织体内经历多次散射,如何建立散射信息与组织光学特性参数变化间的关系和提取散射信息是其关键;后者成像深度主要在组织浅层,散射影响

较小, 如何避免散射和在强散射背景中提取有用的结构与功能信息是其关键。这两类技术分别涉及:

1) 基于连续光、超快脉冲光、高频调制的连续光以及超声调制的光学层析成像技术;

2) 光学弱相干层析成像和激光散斑成像。在生物医学光学成像中, 还常用到荧光显微成像(如共焦显微成像, 多光子激发荧光显微成像)和直接反射式的光学成像(光学内源信号成像和外源信号成像)等。从应用角度, 可分组织光学功能成像和认知光学成像, 前者泛指对组织功能状态的成像, 后者则特指不同层次的脑活动与功能成像。

光学功能成像系指利用光学成像技术, 如光学弱相干层析成像、激光散斑成像、扩散光学成像等, 实现细胞或组织功能参数, 如血氧含量、血容量、钙离子浓度等生理生化参数变化的成像监测或检测。针对不同的应用, 通常又称为组织光学功能成像和认知光学成像。后者特指以探索神经信息处理机制为目标, 在系统与行为、特定脑皮层区域和分子与细胞水平(神经元和神经网络)等不同层次的

光学成像。从技术角度, 除上面介绍的光学成像技术可实现系统与行为层次以及特定脑皮层区域层次的功能成像外, 在分子和细胞水平还要涉及到内源/外源信号高分辨光学成像和显微光学成像等技术。

光学功能成像的基础在于, 光在组织或细胞中历经一系列吸收、散射后, 由于生物体内的吸收因子和散射因子会对光子的传输产生调制, 因而出射光中携带着与吸收和散射相关的组织生化信息。其中吸收主要源于组织体内的生色团, 散射则主要与细胞核有关。生色团又可分为内源性生色团(如氧合血红蛋白、脱氧血红蛋白、细胞色素氧化酶等)和外源性生色团(如荧光探针、染料等)。

例如, 利用近红外光谱技术(NIRS, Near-Infrared Spectroscopy)实现生物光学功能成像(如血氧含量、血容量的变化等)的基本原理如下。

根据修正的Beer-Lambert定律, 对于前后两个不同的生理状态, 采用760nm和850nm两个波长可以测出 HbO_2 和 Hb 的浓度变化为:

$$\Delta C_{HbO_2} = \frac{l_2 \Delta O.D(\lambda_1) \mu_{aHb}(\lambda_2) - l_1 \Delta O.D(\lambda_2) \mu_{aHb}(\lambda_1)}{l_1 l_2 [\mu_{aHbO_2}(\lambda_1) \mu_{aHb}(\lambda_2) - \mu_{aHbO_2}(\lambda_2) \mu_{aHb}(\lambda_1)]}, \quad (1)$$

$$\Delta C_{Hb} = -\frac{l_2 \Delta O.D(\lambda_1) \mu_{aHbO_2}(\lambda_2) - l_1 \Delta O.D(\lambda_2) \mu_{aHbO_2}(\lambda_1)}{l_1 l_2 [\mu_{aHbO_2}(\lambda_1) \mu_{aHb}(\lambda_2) - \mu_{aHbO_2}(\lambda_2) \mu_{aHb}(\lambda_1)]}, \quad (2)$$

式中, l 是光源和测量点之间的距离, $O.D$ 被称为光密度, μ_a 是不同波长时 HbO_2 和 Hb 的光吸收系数, 单位通常为 $mMol^{-1}cm^{-1}$ 。

NIRS具有较高的时间分辨率, 可对组织血流动力学参数的快速动态变化进行观测。透射式的脉搏血氧计已成功地用于动脉血氧饱和度的检测, 但只局限在指尖和耳垂等有限部位进行测量。研制反射式NIRS来无损检测人体其它局部组织和器官(如肌肉和脑)中供血供氧状态变化及其空间分布已成为国内外研究的热点。

随着对组织光学特性参数(对图像恢复重建是必须的)的深入研究和相应图像重建算法的完善, 通常使用阵列式的光源和探测器进行多通道检测, 实现近红外光学成像。目前, 这一成像技术现主要应用到婴儿大脑功能和乳腺癌早期诊断。

功能型近红外光学成像技术(FNIRI)以组织中的血容和血氧为信息载体, 通过测量大脑皮层中血容、血氧的分布和变化情况来了解大脑的活动

FNIRI在价格、便携性、易于使用以及对被试几乎无干扰等方面有一定优势, 因此正成为脑功能和神经活动过程研究的重要手段之一。

4 结 论

生命科学的发展越来越依赖于技术的进步, 特别是信息技术的进步。光电技术已经在生物医学领域得到重要应用, 并对生命科学的发展产生重要影响。光电子技术不仅可用于医学诊断与治疗, 为提高人类的生存质量做出贡献, 而且在生命活动基本规律的研究中, 光电子技术也可发挥重要作用。利用光电技术, 可以从分子水平更好地实时在体监测基本生命现象和过程, 为研究疾病的产生机理和发生发展过程, 以及药物作用机理和药物研发等提供重要的手段。

生物医学光子学是新兴交叉学科。光子学技术为揭示生命活动的基本规律、临床医学诊断与治疗

提供了新的技术手段和方法, 另外, 生命科学的发展, 不断对光电技术提出新的要求, 这对于光子技术的发展、丰富光子学的研究内容, 都有着积极的促进作用。

致谢:感谢国家杰出青年科学基金和国家自然科学基金项目的资助。在本文的资料整理过程中, 得到生物医学光子学教育部重点实验室同行和学生的协助, 特致感谢!

参考文献

- [1] Maki, Y.Yamashita, Y.Mayanagi, E.Watanabe, Y.Ito, and H.Koizumi, "Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography", *Med.Phys.* 22(12), 1997-2005, 1995
- [2] B.Chance, Q.Luo, S.Nioka. "Optical investigation of physiology: a study of intrinsic and extrinsic biomedical contrast" *Phil. Trans. R.Soc. Lond.B* 1997, 352: 707-716
- [3] B. Chance, M.Cope, E.Gratton, N.Ramanujam and B.Tromberg, "Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue", *Review of scientific instruments*, Vol.69, n10, p.3457~3481, 1998.
- [4] F.F.Jobsis. "Non-invasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters" *Science*, 1977, 198: 1264-1267
- [5] D.A.Boas, M.A.O'Leary, B.Chance et al. "Scattering of diffuse photon density waves by spherical inhomogeneities within turbid media: Analytic solution and applications" *Proc.Natl-Acad.Sci. USA*, 1994, 91:4887-4891
- [6] Q.Luo, S.Nioka, B.Chance. "Functional near-infrared imager, in optical tomography and spectroscopy of tissue: theory, instrumentation, model, and human studies II" *Proc.SPIE*, 1997, 2979: 84-93
- [7] Qingming Luo, *Optical imaging in cognitive neuroscience*, SPIE, 2001, 4536:285-292
- [8] Ralph Weissleder, *Scaling Down Imaging: Molecular Mapping Of Cancer In Mice*, *Nature Reviews*, Volume 2, January 2002, 3-8

Advances of Optoelectronics in Biology and Medicine

LUO Qing-ming

(The Key Laboratory of Biomedical Photonics of Ministry of Education
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: This paper firstly gives a brief introduction of biomedical photonics. Specialties and academic exchanges in this field are also introduced. Characteristics and advantages of biomedical photonics in gene expression and protein-protein interaction are discussed in detail. It is shown that optical imaging based on molecular optical marking is an important real time monitoring method in biomolecular photonics. Finally, optical imaging approaches on tissue and brain function are introduced. Advantages of optical imaging in medicine are also discussed.

Key Words: optoelectronics, medical diagnosis and therapy, molecular photonics, medical imaging