



西安交通大学研究生教育系列教材

Biomedical Photonics
New Technology and Application

生物医学光子学 新技术及应用

张镇西 主编



科学出版社

www.sciencep.com

西安交通大学研究生教育系列教材

生物医学光子学新技术及应用
Biomedical Photonics
New Technology and Application

张镇西 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书概述了生物医学光子学技术在生物医学领域的最新发展及应用,包括心脏光学标测技术、荧光共振能量转移技术、光学纳米探针、生物分析中的光捕获技术、光动力疗法,以及基于激光技术的基因转染和基因治疗方法、微水刀激光、光波导光模光谱等的新发展;从分子水平上获取位置、大小、层次和形态等功能信息的生物医学光子学中的光谱分析和成像技术,包括共聚焦荧光成像、双光子荧光成像、荧光寿命成像、光漫射成像、近红外光谱成像、光声成像、声光成像,近场光学显微技术、二次谐波成像和光学层析成像等技术和方法。

本书可作为生物医学光子学相关专业的高年级本科生和研究生教材,也可供从事相关领域研究的学者和专业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物医学光子学新技术及应用=Biomedical Photonics New Technology and Application/张镇西主编. —北京:科学出版社,2008

ISBN 978-7-03-021430-0

I. 生… II. 张… III. 生物医学工程-生物光学-研究 IV. R318.51

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第037580号

责任编辑:李秀伟 唐保军 王 静/责任校对:刘亚琦

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

铭浩彩色印装有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008年5月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2008年5月第一次印刷 印张:18 1/4 插页:2

印数:1—3 000 字数:413 000

定价:48.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《生物医学光子学新技术及应用》编委会

主编：张镇西

编者：姚翠萍 徐正红 张虹 喻有理 熊建文

序

当今时代是电子时代向光电子和光子并存的时代的过渡，光子学是随着现代科学技术的发展而新兴起来的一门学科。生物医学光子学则是从光子的层次来研究光子的性质和光与物质的相互作用。一些发达国家把光电子学列入发展目标，并且认为它是电子学、光子学发展的高级形式，是科学发展的飞跃。生物医学光子学从全新的角度研究光与生命物质的相互作用，是更为先进的研究方式，是光子学发展的高级形式。

生物医学光子学是一门跨学科的专业，要求工作者既要有物理学和工程学的知识背景，还要具有一定的化学和生物学的理论基础，这样方能把新的技术如激光、光电子等成功地应用于生命科学领域。近年来，一些科研院所的研究人员已经开始了这方面工作的理论探讨和初步应用，在生命科学和工业应用领域都有所尝试，但对光子学的生物效应认识还不足，研究的内容和层次也不够深入，还有许多领域有待开发。

我们编写的这部《生物医学光子学新技术及应用》，是一本专为研究生编写的教材，并列入了“西安交通大学研究生教育系列教材”。本书从生物医学光子学的基本理论入手，重点介绍生物医学光子学的应用，概要地总结了目前的一些研究热点及其解决的思路和方法。书中囊括了编著者从事生物医学光子学近20年来的主要研究成果，既描述了生物医学光子学的基本原理，也介绍了激光、化学、生物及纳米材料的相关技术及其应用，体现了交叉学科的研究特点，展现了一个极具生命力的新领域。它可以用于信息科学、物理科学和生命科学技术等学科的教材，也可以成为科学技术人员的参考书。

我们在进行生物医学光子学的研究项目的同时，还先后翻译出版了相关论著——《激光与生物组织的相互作用——原理及应用》（西安交通大学出版社，1999）、《医学工作者的因特网》（西安交通大学出版社，2000）、《分子光子学——原理及应用》（科学出版社，2004）及《激光与生物组织的相互作用——原理及应用（第三版）》（科学出版社，2005）等，通过翻译，我们吸取了国外的先进前沿技术，很好融会了各种知识，不但对书中的内容有所了解，也促进了我们相关的课题研究，基于此，我们感到很有必要写一本有关光子学新技术、新应用方面的书。因此，在专业授课的同时，便开始了收集材料、筹划编写，直到本书纳入了“西安交通大学研究生教育系列教材”的统编教材计划并在其资助下得到出版。

本书的完稿得到了许多单位和朋友的支持与帮助。感谢国家自然科学基金委员会多年来对我们课题的资助*，以及中国留学基金委员会（CSC）和德国科学技术交流中心（DAAD）的联合资助 [重点实验室项目：2006 年中德合作科研项目（PPP）：基因转染新方法研究——激光照射金纳米颗粒诱导细胞的选择性吸收]，感谢 DAAD 长期为我们提供书籍资料和其他相关信息。

著名教授蒋大宗先生、谢树森教授、牛憨笨院士、李育林研究员对我们的工作给予多次支持，在此向他们表示衷心的感谢。

借此还要感谢生物医学光子学教育部网上合作研究中心西安交通大学分部 (<http://bmp.xjtu.edu.cn>) 的全体成员，他们的辛勤努力使得本课题组的研究方向不断扩展，研究水平也有了大幅度的提高。

感谢课题组参加了本书的编著和审校工作的人员，他们是：在读博士生李政、王晶、屈晓超，梁佳明、何清杭、刘小龙、张云、臧留琴、梁晓轩，以及在读硕士生易超、袁辉、许浩、梅曦、刘维佳、侯文祯、隆弢等。

此书是我们从事编写的第一本教材，希望该书的出版会对我国生物医学光子学领域的发展有所帮助。由于能力所限，此书中的不妥之处，恳请读者批评指正。

张镇西

于西安交通大学生命科学与技术学院

生物医学分析技术与仪器研究所

zxzhang@mail.xjtu.edu.cn

2008 年 3 月 21 日

* 基于 ALA 脂类衍生物的光动力疗法对白血病细胞的影响 (60178034)、心脏电活动高分辨光学标测技术的研究 (60378018)、基于激光技术的微粒辅助基因转染新方法研究 (60578026)。

目 录

序	
绪论	1
参考文献	8
第 1 章 生物组织光学特性	10
1.1 光学特性基本原理	10
1.1.1 反射和折射	10
1.1.2 散射	11
1.1.3 吸收	13
1.2 组织中的光传输	15
1.2.1 蒙特卡罗模拟	16
1.2.2 库贝尔卡-蒙克理论	17
1.3 光与组织相互作用机理	19
1.3.1 光化作用	20
1.3.2 热相互作用	23
1.3.3 光蚀除作用	29
1.3.4 等离子体诱导蚀除	30
1.3.5 光致破裂	31
1.3.6 总结	31
参考文献	32
第 2 章 生物光谱分析技术	33
2.1 物质的吸收光谱	33
2.1.1 光波的分类	33
2.1.2 紫外-可见吸光光度法	33
2.1.3 紫外-可见分光光度计	35
2.1.4 吸收光谱在生物医学领域的应用	37
2.2 荧光光谱	40
2.2.1 荧光光度法	40
2.2.2 荧光物质	44
2.2.3 荧光光度计	47
2.2.4 稳态荧光光谱的应用	50

2.2.5 瞬态荧光光谱的应用	53
2.3 拉曼光谱	54
2.3.1 拉曼光谱的发展	54
2.3.2 拉曼光谱的基本原理	54
2.3.3 拉曼光谱的特点	57
2.3.4 拉曼光谱仪	58
2.3.5 拉曼光谱的应用	59
2.4 红外光谱	64
2.4.1 红外光谱的发展	64
2.4.2 红外光谱的基本原理	64
2.4.3 红外光谱的特点	67
2.4.4 红外光谱仪	67
2.4.5 红外光谱的应用	69
参考文献	70
第3章 光子探测与成像技术	73
3.1 荧光成像技术	73
3.1.1 共聚焦荧光成像	73
3.1.2 双光子荧光成像	82
3.1.3 荧光寿命成像	88
3.2 光漫射成像	95
3.3 近红外光谱成像及诊断	100
3.3.1 近红外光谱法血氧检测仪	100
3.3.2 近红外光谱成像	106
3.4 光声/声光成像	109
3.4.1 光声成像	109
3.4.2 声光效应成像	119
3.5 其他成像技术	125
3.5.1 近场光学显微技术	125
3.5.2 二次谐波成像	134
3.5.3 OCT 技术	143
参考文献	153
第4章 光子技术在生物医学领域的新发展及应用	159
4.1 心脏光标测技术	159
4.1.1 基本原理	160
4.1.2 系统结构	162

4.1.3	实验方法	165
4.1.4	心脏光学标测实验技术的应用	166
4.1.5	光学标测技术的发展及其局限性	171
4.2	光动力疗法	172
4.2.1	光动力反应的基本机制	172
4.2.2	影响光动力效果的主要因素	172
4.2.3	PDT 对肿瘤细胞及实体肿瘤的作用效果	176
4.2.4	PDT 的临床应用	178
4.2.5	PDT 研究现状	181
4.3	荧光共振能量转移技术在生命科学研究中的应用	185
4.3.1	荧光共振能量转移的基本原理	186
4.3.2	荧光共振能量转移信号的数据分析	189
4.3.3	光共振能量转移中使用的仪器设备	192
4.3.4	常使用的供体-受体荧光分子对	194
4.3.5	FRET 在生物学研究中的应用	197
4.4	光学纳米探针	199
4.4.1	金纳米微粒	200
4.4.2	量子点探针	217
4.5	生物分析中的光捕获技术	224
4.5.1	光阱力及其计算模型	224
4.5.2	光镊系统构建基础	229
4.5.3	光镊技术在生命科学中的应用	236
4.6	激光技术新发展	238
4.6.1	激光在基因转染和基因治疗中的应用	238
4.6.2	弱激光疗法	251
4.6.3	微水刀激光	258
4.6.4	光波导光模光谱技术	261
	参考文献	271
	附录	278

图版

绪 论

1. 光子学溯源

地球上的一切生物都依赖阳光而生存。光在自然界一直与人类亲密相伴，光与生命早已结下不解之缘。对光进行科学研究的起源可以追溯到 17 世纪初期望远镜的发明，自此光学迅速发展。赫兹（Hertz）在 1888 年证明了光是一种电磁波，使光的波动理论取得了巨大的成功；爱因斯坦（Einstein）在 1905 年提出了量子假说，描述了光的粒子性，揭开了光子学的序幕。光学分为量子理论和波动理论两个不同的分支，这两个独立分支的结合导致了 1960 年激光的产生，从此现代光学研究进入了一个高速发展的时期。随着 20 世纪量子理论、技术革命和基因科学三大科学技术的发展，作为基础物理学重要分支的光学不断地扩展着其内涵与外延，并逐步渗透到其他科学领域，尤其是渗透到被誉为“主宰二十一世纪上半叶科学发展”的生命科学领域。

2. 光子学的形成与发展

光子学是研究光和其他形式的辐射能量的产生和利用的科学，研究的基本量子单位通称为光子（photon），研究的范围包括光子的产生、传输、探测及信息处理等（谢树森等，2004）。光子学作为学术词汇，早在 40 年前就曾出现在学术刊物上，但最早赋其以科学定义规范的是 1970 年，在第九届国际高速摄影会议上，荷兰科学家 Poldervaart 首次提出关于光子学的定义规范，认为光子学是“研究以光子为信息载体的科学”。过了几年，他又作了补充，认为“以光子作为能量载体的”也应属光子学的研究内容。其后，相继出现不少类似的定义。例如，法国颇有影响的 DGRST 组织提出：激光二极管的问世，使光子替代了电子成为信息的载体，从而促成了光子学的形成。世界著名的美国 *Spectra* 杂志，也于 1982 年率先更名为 *Photonics Spectra*，并提出光子学是“研究发生与利用以光子为量化单位的光，或其他辐射形式的科学”，并认为，“光子学的应用范围从能量的发生到通信与信息处理”。贝尔实验室著名的 Ross 教授为光子学作了一个颇为广义的定义。他认为，光子学可与电子学类比，“电子学是关于电子的科学”，光子学则应是“关于光子的科学”（刘颂豪等，2006）。在我国，老一辈科学家龚祖同、钱学森等早在 20 世纪 70 年代末就频频发出呼吁，希望大家积极开展光子学的学科建设。钱学森提出，“光子学是与电子学平行的科学”，它主要“研究光子的产生、运动和转化”。他还首次提出了光子学的发展模式：“光子

学—光子技术—光子工业”。鉴于此,1994年和之后的一些年份,我国一些科学家多次聚会北京。在香山科学会议上,对光子学的有关问题展开了热烈讨论,并在诸多方面取得了共识。对于光子学定义、内涵及研究范围,较为一致的见解是: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。或者广义地讲,光子学是关于光子及其应用的科学。在理论上,它主要研究光子的量子特性及其在与一些物质(分子、原子、电子及光子自身)的相互作用中出现的各类效应及规律;在应用上,它的研究内容主要包括光子的产生、传输、控制及探测规律等。实际上,光子学是一个极具应用背景的学科,并由此形成了一系列的光子技术,如光子发生技术(激光技术)、光子传输技术、光子调制与开关技术、光子存储技术、光子探测技术、光子显示技术等。因此在这个意义上讲,光子学是光子技术的基础,是一门更具科学技术性质的学科。

3. 生物医学光子学——光子学的新领域

光子学作为一门新兴学科,正处于成长与发展时期,目前已形成诸多活跃的和重要的研究领域。在生命科学范畴,“生物医学光子学(bio-med photonics, biomedical photonics)”应运而生,并迅速发展成为一门前沿学科(徐可欣等,2007)。

在21世纪,所有的科学技术都将围绕人与人类的发展问题,寻找自己有意义的生长点与发展面。生物医学光学与光子学的骤然兴起,令人瞩目,并由此引发出—门新兴的学科——生物医学光子学。简言之,生物医学光子学就是用光子来研究生命的科学,它是光子学和生命科学相互交叉、相互渗透而产生的边缘学科。它涉及生物系统以光子形式释放的能量与来自生物系统的光子的探测,以及这些光子携带的有关生物系统的结构与功能信息,还包括利用光子对生物系统进行的加工与改造。作为能量和信息载体的光子并不局限于紫外、可见光和红外光的光谱范围,它还包括 γ 射线、X射线、微波及无线电波等,核磁共振(MRI)和正电子发射(PET)等形式辐射的能量也可以归入该领域。生物医学光子学不是一门可以明确界定在某单一领域的科学,它的形成和发展得益于20世纪的三大科技进步(Tuan, 2003):

- (1) 量子理论(1900~1950年);
- (2) 技术革命(1940~1950年);
- (3) 基因科学(1950~2000年)。

量子理论为生物医学光子学提供了“光子”这个基本概念,电子、原子、分子等概念也为分子生物学、基因组学的形成与发展提供了基本的理论框架。离开了这个科学框架,DNA双螺旋结构的发现、细胞的分子机制和一些疾病的遗传特性等,这些建立在“分子”概念基础上的科学发现就无从谈起。分子光谱学是

生物医学光子学中的一个核心内容(张镇西等, 2004), 它是直接由量子理论发展而来的。人们一直都在疑问到底分子是怎样组成细胞并组织 and 构建有机体的? 虽然这个问题还没有简单、直接的答案, 但是依据分子光谱学的理论, 人们正在利用荧光、拉曼散射和近红外光谱等大量的分子光谱学技术来进行癌症诊断、疾病监控、新药的研制和发明, 正在获得越来越多的相关信息。

在 20 世纪的技术革命中, 激光的发明、光纤技术、微电子技术和纳米技术为生物医学光子学的发展提供了技术手段。新型高精度激光光源、高亮度低成本的光电二极管(LED)、高折射率光导纤维、高灵敏度和时间空间分辨率的光电检测、光电倍增和电荷耦合(CCD)器件的不断涌现, 又推动了光子学的发展, 使科学和技术发展的相互依赖性越来越强。X 射线 CT 成像、核磁共振成像、光学层析成像、近红外成像和激光治疗仪、激光手术刀等技术和诊断设备成功地运用于临床医学诊断和治疗。荧光显微镜、共聚焦扫描显微镜、流式细胞仪、荧光及红外光谱仪和近场光学显微镜等在生命科学研究中发挥了巨大的作用。纳米技术是近年来的研究热点, 它与光子学相结合在生命科学研究中有很好的发展前景。纳米光纤传感器、近场光学纳米探头及一些贵金属和最新的量子点纳米材料则可以作为光学探针用于在体光学成像, 这些都得益于纳米技术的进步。

从 1953 年沃森和克里克发现 DNA 的双螺旋结构到 2004 年人类全基因组测序工作的完成, 生命科学的认识已经建立在基因和蛋白质等分子水平上, 相同的理论基础使光子学技术找到了广阔的研究空间, 生物医学光子学也成为生命科学中的热点。基因芯片、蛋白质芯片及实时荧光定量 PCR 技术应用于分子水平的医学诊断; 离子通道探针、膜电位探针、绿色荧光蛋白(GFP)等各种特异性荧光探针被用来研究细胞内的信号通路和进行高分辨率的分子成像, 实现对细胞或蛋白的识别和检测。可以说生物医学光子学已经成为生命科学研究和临床医学中必不可少的手段和方法。

简言之, 量子理论为生物医学光子学奠定了理论基础, 技术革命为其提供了大量先进的工具和手段, 分子生物学和基因组学则为其提供了广阔的研究空间和发展动力, 三者共同促成生物医学光子学的形成和发展。

4. 国内外学科现状

目前, 国际上流行的一个与生物医学光子学相似的概念——生物医学光学(biomedical optics), 两者之间可能存在一定差异: 传统意义上讲, 生物医学光学主要以波动光学的传播理论为基础, 研究可见光在生物医学中的应用; 而生物医学光子学则是以量子理论为基础, 研究光子作为信息和能量载体与生物组织的相互作用及应用。光子概念包含的范围更广。相对而言, 生物医学光子学研究的内容

更宽泛一些。事实上,除了 X 射线成像、核磁共振成像和 PET 等技术可划分在生物医学光子学的范畴外,当前生物医学光子学和生物医学光学研究的主要内容大致一样,其他的如“biophotonics”、“bio-optics”等名称也和“biomedical optics”一样,其内涵都是生物医学光子学的一部分,而这些概念的外延都涉及光子学在生物医学中的应用。

Laurin 出版公司 1991 年发行了 *Bio-Photonics* 杂志,国际光学工程学会(SPIE)也于 1996 年创办了生物医学光子学的专业期刊 *Journal of Biomedical Optics*。高水平的生物医学光子学国际会议也越来越多,其中以在美国举行的“生物医学光学国际学术研讨会”(International Biomedical Optics Symposium, BiOS)和在欧洲举行的“欧洲生物医学光学会议”(European Conferences on Biomedical Optics, ECBO)为代表。在美国哈佛大学、MIT 和加利福尼亚大学等的生物医学工程专业中,生物医学光子学是重要的组成部分。

1998 年我国在国家自然科学基金项目指南中就已经形成了“生物医学光子学”的学科概念。2000 年 11 月在北京举行的第 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”上,确定生物医学光子学为国家重点发展和资助的研究方向。西安交通大学、华中科技大学、福建师范大学、华南师范大学、天津大学、清华大学、浙江大学和深圳大学等单位分别成立了相关的科研机构,并在生物医学光学成像(如 OCT、光声光谱、双光子荧光和二次谐波成像等)、光动力疗法、组织光学理论、脑认知光学功能成像、PDT 光剂量学、光子医学诊断、经络光学等方向取得了一定的研究成果。

5. 生物医学光子学展望

国际上重要的学术会议往往能展示出该学科领域的研究热点和最新进展,从侧面也能反映其未来的发展方向。通过以下两个最重要的国际会议设置的专题来分析生物医学光子学的未来发展趋势。

1) 欧洲生物医学光学会议

2007 年 6 月慕尼黑召开的欧洲生物医学光学会议(European Conferences on Biomedical Optics, ECBO)包括以下 8 个专题:

- (1) 分子成像(molecular imaging);
- (2) 光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography);
- (3) 诊断光谱学(diagnostic optical spectroscopy);
- (4) 漫射光成像(diffuse optical imaging);
- (5) 共聚焦,多光子和非线性显微成像(confocal, multiphoton, and nonlinear microscopic imaging);
- (6) 新型光学仪器的生物医学应用(novel optical instrumentation for bio-

medical application);

(7) 激光治疗应用及激光与组织的相互作用 (therapeutic laser application and laser-tissue interaction);

(8) 生物光子学和生命科学中的光学 (biophotonic and optics in life science)。

2) 国际生物医学光学会议

即将召开的 2008 国际生物医学光学会议设立了以下 5 个专题:

(1) 生物医学光谱、显微及成像技术 (biomedical spectroscopy, microscopy, and imaging);

(2) 临床技术与系统 (clinical technology and system);

(3) 纳米/生物光子学 (nano/biophotonics);

(4) 光子治疗与诊断 (photonic therapeutic and diagnostic);

(5) 组织光学, 激光组织工程与组织工程 (tissue optics, laser-tissue engineering, and tissue engineering)。

从两个大会的内容可以看出该学科在加强激光与生物组织相互作用等基础方面研究的同时, 深层次研发显微成像和光谱分析技术, 重点强调了光子技术在临床医学诊断和治疗中的应用。光子技术尤其是荧光探针技术在活体组织和细胞成像等方面的应用已经成为一个重要的发展趋势。2006 年科学杂志评选的世界十大科技进展中就包括突破衍射极限的荧光成像方法, 结合其他的非线性成像技术, 真正意义上的分子成像已经展现了雏形。光学相干断层扫描技术 (optical coherence tomography, OCT) 一直是光活检中成像方法的希望所在, 去年德国吕贝克大学生物医学光学研究所开发出来的手术显微镜 OCT 具有十分重要的临床应用价值。光谱学发展重点集中于两个方面: 一是显微光谱技术; 二是结合内窥探头的临床诊断光谱技术。在细胞乃至亚细胞层次上, 利用激光技术进行细胞微操作和微手术也是未来的热点之一。在生物医学光子学的临床医学应用中, 激光眼科手术和光动力疗法治疗癌症一直以来就是该学科直接用于临床医学最成功的方向, 这在今后依然是重要的内容。另外, 结合光子技术进行癌症等重大疾病的检测和治疗, 特别是与纳米技术相结合的激光光热疗法是近年来研究的热点, 利用激光技术进行人体各种生理参数的测量和早期诊断重大疾病也非常值得关注。

6. 生物医学光子学原理及应用涉及内容

生物医学光子学是一个多学科相互交叉融合的一门学科, 涉及生物、物理、医学、光子学、材料学等方面知识。这里选取较为重要和发展前景较好的研究内容编辑成册, 运用光子学原理和技术, 为医学、生物学和生物技术领域中的问题

提供解决的思路和方法,依据从基础到应用、从较成熟到新发展的原则进行介绍。

光与生物组织相互作用的作用原理与方法是生物医学光子学研究的基础。书中从光与生物组织相互作用发生的反射、折射、散射和吸收等现象入手,分析生物组织的光学特性及组织光学中的几个重要参数:折射率、散射系数和吸收系数。然后从光子传输理论出发,重点介绍两种描述光子在生物组织中的传输特性的数学方法:库贝卡尔—蒙克理论和蒙特卡罗模拟。最后根据曝光时间和光功率两个重要参数将光与生物组织的相互作用分为5种主要的类型(光化作用、热相互作用、光蚀除、等离子诱导蚀除和光致破裂)进行介绍。相关论著可参阅《激光与组织的相互作用原理与方法》。随着飞秒激光技术的进步,对超短激光脉冲与生物组织的相互作用时发生的超快现象的研究也在逐步深入。

在书中,介绍了一些较为成熟的技术应用,论述了两个基本的研究方法——光谱分析技术和成像技术。光谱分析技术则是从分子水平上关注生物样品或病灶的物质组成成分,这就需要将检测的光信号中不同的光谱成分分开;成像技术主要关注生物样品或病灶的位置、大小、层次和形态等信息,所以对系统和探测器的空间分辨率和时间分辨率要求较高。目前显微光谱技术发展很快,越来越多的系统可以在进行高分辨率成像的同时对微小区域的光谱成分进行分析。以上两种研究方法通常是由激光等光源诱导生物体发光,而生物体自身也有超弱发光现象。

生物医学光谱技术。生物医学光谱技术主要研究物质的吸收光谱、荧光光谱、喇曼光谱和近红外光谱等技术及相关仪器。

光子探测和成像技术。组织光谱学诊断是建立在分子光谱学的理论基础之上的;而组织光学成像的方法通常是从形态学的角度对病变组织进行诊断,分子成像技术的发展大大提高了其灵敏度。常见的光子探测成像技术包括共聚焦荧光成像,双光子荧光成像,荧光寿命成像,光漫射成像,近红外光谱成像,光声、声光成像,近场光学显微技术,二次谐波成像和光学层析成像等技术和方法。

生物超弱发光及应用。生物超弱发光是生物光子学研究的主要内容之一。从1923年前苏联科学家Burwitch等首次发现生物超弱发光(ultra-weak photon emission from biology system, ultra-weak bioluminescence, BPE)现象到20世纪70年代后的研究表明,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。除了少数原生生物和藻类等低级生物外,绝大多数动植物都能产生BPE。BPE的光谱很宽,从紫外、可见到红外波段。80年代以来,各国科学家进一步对BPE现象进行研究发现DNA是BPE的辐射源之一;BPE在细胞形态分裂前和死亡前强度会增大。另外,癌细胞的BPE高于正常细胞。这些研究表明:生物的BPE与生物体的氧化代谢、细胞的分裂和死亡、癌变、生长调

控、光化学反应等许多基本的生命过程有着密切的内在联系。有关 BPE 的研究也正向细胞、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。

光子诊断医学与光子治疗医学。光子诊断医学和光子治疗医学的区别在于：前者以光子作为信息的载体，通过成像和光谱分析等手段得到对应生物体的信息；后者是以光子作为能量的载体，利用激光与组织的相互作用达到治疗的目的。无论是光子诊断还是光子治疗技术，多以激光为光源。如果着眼于人体应用，这两种技术则归属于激光医学范畴。X 射线诊断、MRI 和核医学 PET 技术都是已经应用于临床的光子诊断方法，它们在现代医学中发挥了巨大的作用。基于光学方法进行医学诊断是本学科的研究重点，通常将利用光学技术来诊断人类的各种疾病称为“光活检”（optical biopsy）。“光活检”旨在为临床组织病理学提供一种无损、实时、精确和客观的先进活检手段。光活检技术可划分为两类：一是组织光谱诊断；二是组织光学成像诊断。本书介绍的各种成像和光谱技术都可用于“光活检”，常见的方法有激光诱导自体荧光或药物荧光光谱、拉曼光谱、时间分辨荧光光谱及成像技术、非线性光学成像（包括多光子、二次谐波成像等）、荧光寿命成像、OCT 成像、光散射成像、漫射光成像、光声层析成像、近红外光谱成像和相干反斯托克斯拉曼散射技术（coherent anti-stokes Raman scattering, CARS）等等。诸多“光活检”技术各有优缺点和应用范围，虽然已经有针对性的产品问世，如国内外都已经有用用于宫颈癌、乳腺癌等的相关产品，OCT 技术用于“光活检”也有 20 年的历史了，但这些产品还只能进行普查或初步排查，尚未建立统一的诊断标准。不过“光活检”的未来十分光明，结合光导纤维可直接在病灶部位进行无创或微创的在体活检，各种成像和光谱技术相互结合、相互补充进而形成多参数的诊断系统，这些都是“光活检”的发展方向。

光子治疗医学技术是以研究生物体辐射的光子特性来研究人体自身的功能和特性的学科。光照射人体组织后，根据照射的波长和时间不同，对组织有以下 5 种作用：光化学作用、热相互作用、光蚀除、等离子体诱导蚀除和光致破裂。激光医学相关的总的能量密度范围是从 $1 \sim 1000 \text{ J/cm}^2$ ，曝光时间也是造成光与组织相互作用多样性的主要参数。利用这一原理，可使激光直接作用于病理组织，改变其性质，从而达到治疗的目的。有关激光在眼科中的应用、激光治疗心血管疾病、激光美容术、激光治疗前列腺良性增生、激光内镜手术、影像（超声、CT、MRI）引导经皮激光手术（介入疗法）、激光外科手术、激光焊接、激光在口腔及牙科方面的应用、激光采血器和注射器等内容可以参阅相关的文献。

纳米技术的应用及生物医学光子学新发展。随着生命科学的发展和需求，基因芯片大量运用于生化检验和快速医学诊断，还出现了许多新的 DNA 测序方法

(如焦磷酸测序), 这些技术都依赖于新型荧光探针的发明和多通道微弱光学信号检测技术的进步。纳米技术与光子学相结合在生命科学研究中有很好的发展前景, 特别是借助纳米材料和器件在分子和细胞水平上进行医学诊断和治疗。结合了特异性蛋白的纳米材料可以选择性地靶定到肿瘤细胞上, 在激光的辅助下通过光热效应灭活肿瘤细胞, 这种方法也可应用于基因转染; 利用光子学技术和抗原抗体特异性结合的性质, 研制的光纤纳米荧光生物传感器、光纤纳米免疫生物传感器可以进行单个细胞和亚细胞结构以及细胞内含物的微量检测。

生物分子中的光捕获技术主要包括光镊和光延展器。光镊技术在细胞融合、细胞操控和分子马达等研究领域十分活跃, 它几乎是细胞微观力学研究中的唯一利器; 光延展器常用于细胞骨架和细胞弹性的分析, 以此为参数可以进行干细胞分离, 也可以将肿瘤细胞与正常细胞区分开。利用光学方法与手段对细胞生命现象分析和研究也成为是一个非常活跃的领域, 其研究内容除了应用于细胞的快速光学操纵与物理特性实时检测技术外, 还有应用于亚细胞结构和细胞分子成像的荧光及拉曼显微技术, 应用于亚细胞结构的表面等离子增强技术和应用于细胞生命活动研究的高时空分辨复合成像术等。

此外, 荧光共振能量转移是分子成像中的一个重要方法, 还有微水刀激光技术、光波导光模光谱技术等显示了生物医学光子学的蓬勃发展。

在生物医学光子学技术方兴未艾、日新月异的形势下, 本书基于作为生物医学工程、生物物理和应用光学等专业的研究生教材, 了解和掌握生物医学光子学的基本理论、技术和方法是本书的重点。在第4章“光子技术在生物医学领域的新发展及应用”中, 为大家介绍了我们课题组的近期研究, 包括心脏光标测技术、光动力疗法、荧光共振能量转移技术在生命科学研究中的应用、光学纳米探针、生物分析中的光捕获技术和激光技术新发展。在激光技术新发展一节中介绍了一些最新的应用, 如激光在基因转染和基因治疗中的应用、弱激光疗法、微水刀激光、光波导光模光谱技术。书中内容兼顾基础与前沿, 希望能够起到普及生物医学光子学知识, 实现培养和造就边缘学科研究人才的愿望。

参 考 文 献

- 刘颂豪, 李淳飞. 2006. 光子学技术与应用(上、下). 广州: 广东科技出版社
- 谢树森, 雷仕湛. 2004. 光子技术. 北京: 科学出版社
- 谢树森, 李晖, 牛慈笨等. 2007. 生物医学光子学的发展与前瞻. 中国科学(G辑: 物理学 力学 天文学 生物医学光学及其技术专题), 37 增刊: 1~12
- 徐可欣, 高峰, 赵会娟. 2007. 生物医学光子学. 北京: 科学出版社
- Kazuyuki H, Hideharu U, Winnik F M. 2004. 分子光子学——原理及应用. 张镇西, 徐正红, 严秋劳等译. 北京: 科学出版社
- Niemz M H. 1999. 激光与生物组织的相互作用——原理及应用. 张镇西等译. 西安: 西安交通大学出