激光生物医学工程基础

Lasers Biomedical Engineering

主　编　李正佳

副主编　何艳艳　周　海
郑惠明　朱长虹

国防工业出版社

需要全本请访问 www.ert

图书在版编目(CIP)数据

激光生物医学工程基础/李正佳主编. —北京:国防工业出版社,2007.1
ISBN 7-118-04916-6

Ⅰ.激... Ⅱ.李... Ⅲ.生物工程:医学工程-激光技术 Ⅳ.R318.51

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 153962 号

※

国防工业出版社出版发行
(北京市海淀区紫竹院南路 23 号 邮政编码 100044)
北京奥鑫印刷厂印刷
新华书店经售

*

开本 787×1092 1/16 印张 15 字数 347 千字
2007 年 1 月第 1 版第 1 次印刷 印数 1—4000 册 定价 28.00 元

(本书如有印装错误,我社负责调换)

国防书店:(010)68428422 发行邮购:(010)68414474
发行传真:(010)68411535 发行业务:(010)68472764

前　言

激光的产生和发展给生物医学技术的研究带来了新的机遇和活力。多年来，在物理学、工程学和生物医学领域工作者的共同努力下，激光在生物医学领域的研究与应用取得了举世瞩目的成就，也极大地推动了生物医学工程技术的发展。一批批崭新的激光生物医学仪器被应用于生物医学研究的前沿，在生物学、医学的检测和诊断方面发挥出前所未有的作用。激光临床医学更是得到迅猛的发展，激光在临床医学领域的应用已渗透到医学的各个方面，成为治疗许多疾病不可代替的手段。激光外科学、激光理疗学、激光眼科学、激光肿瘤治疗学等已组成了激光医学学科。

为了推广激光技术在生物医学领域的应用，让广大医务工作者了解激光基础知识，熟悉激光在生物医学领域的应用，灵活运用激光技术于临床医学，同时希望有更多的科学工作者和工程技术人员投身到激光生物医学工程技术的研究、开发之中来，我们特地将《激光生物医学》讲义改编成《激光生物医学工程基础》一书。

本书分为七章。第一章概述了激光在生物医学方面的研究进展。第二章简述了激光的基础知识，阐述了激光与生物组织相互作用的机理。第三章介绍了各种医用激光器的特点和用途。第四章、第五章介绍了激光在临床中各个科室以及各种病例中的具体应用。其中，第五章着重讲解了激光在肿瘤方面的治疗方法。第六章着重讲解了医用光纤的结构、特点以及在临床中的应用。第七章讲授了使用医用激光应该注意的安全和防护的基本知识。

本书可作为激光、光电子专业本科生、研究生的专业教材，亦可作为医学院校学生的专业教材和参考书。同时可作为广大临床医务工作者开展激光临床医学应用的指导用书。本书还可供从事激光医疗工程技术研究与开发者参考阅读。

编者长期从事激光医疗技术的研究开发与教学工作。在编著此书时，紧密结合我们的研究成果和经验尽量使之更具适用性、可读性，但由于水平有限，书中难免存在不足和错误之处，殷切希望广大读者批评指正。

李正佳
于华中科技大学
2006 年 11 月

目　录

第一章　绪论 …… 1

第一节　生物医学工程的发展概况 …… 1
第二节　激光技术在生物医学中的应用 …… 6
第三节　激光临床医学的基础研究 …… 15
参考文献 …… 22

第二章　激光与生物组织相互作用机理 …… 23

第一节　激光基础 …… 23
第二节　光在组织中的传播基础 …… 32
第三节　激光的生物效应 …… 40
第四节　强激光手术的原理与方法 …… 47
第五节　生物医学光学成像 …… 53
参考文献 …… 59

第三章　医用激光器 …… 60

第一节　YAG 固体激光器及其医学应用 …… 60
第二节　氟化钇锂(YLF)固体激光器及其医学应用 …… 69
第三节　可调谐固体激光器及其医学应用 …… 69
第四节　红宝石激光器及其医学应用 …… 71
第五节　Er:YAG 激光器及其医学应用 …… 73
第六节　Ho:YAG 激光器及其医学应用 …… 78
第七节　半导体激光器及其医学应用 …… 81
第八节　准分子激光器及其医学应用 …… 89
第九节　CO_2 激光器及其医学应用 …… 92
第十节　染料激光器及其医学应用 …… 96
第十一节　其他有关医用激光器简介 …… 101
第十二节　半导体固态光源 LED 及其医学应用 …… 105
参考文献 …… 108

第四章　激光临床医学 …… 109

第一节　激光临床医学简介 …… 109
第二节　激光在眼科中的应用 …… 111

第三节　激光在牙科中的应用…… 128
第四节　激光在耳鼻喉科中的应用…… 130
第五节　激光在妇科中的应用…… 134
第六节　激光在骨科中的应用…… 146
第七节　激光在皮肤科中的应用…… 150
第八节　激光在肛肠外科中的应用…… 157
第九节　激光内窥镜手术…… 159
第十节　激光治疗良性前列腺增生…… 166
第十一节　激光心肌血运重建术…… 172
第十二节　激光血管成形术简介…… 177
第十三节　立体定向引导激光治疗脑肿瘤…… 178
第十四节　低强度 He - Ne 激光的医学应用 …… 179
参考文献…… 183

第五章　肿瘤激光治疗学…… 185

第一节　肿瘤激光手术治疗…… 185
第二节　肿瘤的间质激光热疗…… 186
第三节　肿瘤的光动力学疗法…… 188
第四节　肿瘤激光免疫疗法…… 194
参考文献…… 196

第六章　医用光导纤维技术…… 197

第一节　石英光导纤维的结构…… 197
第二节　激光与光导纤维的耦合…… 201
第三节　医用光纤在外科手术中的应用…… 203
第四节　接触式光纤蓝宝石激光刀…… 206
第五节　侧向光纤照射探头…… 208
第六节　裸露光纤与接触式宝石刀的评价…… 209
参考文献…… 210

第七章　激光医疗设备的使用与安全防护…… 211

第一节　激光的伤害和安全保护…… 211
第二节　激光机系统的非激光伤害及其防护…… 217
第三节　正确使用激光医疗设备…… 219
第四节　医学临床应用中的激光参数选择与计算…… 222
第五节　激光医疗设备的运转与维护…… 224
参考文献…… 225

附录：多年来编著者研制的激光医疗设备 …… 226

需要全本请访问 www.ert

第一章　绪　论

激光作为工具、测量装置和分析仪器已经在生物、生物技术和相近学科广泛应用。激光分析、检测方法以及与之紧密联系的激光光学测量技术已经得到了迅速发展。

激光技术已深入到医学发展的各个领域，解决了医学中许多难题。在眼科，激光简化了眼底疾病的治疗方法；激光角膜成形术成为视力矫正的最好手段；激光内窥镜使许多病人免除开刀的痛苦；激光革新了传统的显微成像术；作为微操作手段，激光微束与光镊已成为细胞融合、转基因、染色体操作的工具；激光促进了分析细胞学的发展。现在，激光技术正用来揭示人类生命的奥秘，高速定序脱氧核糖核酸（DNA）的分子结构。X 光、激光的发展将掀起一场体视与显微成像技术的革命。

第一节　生物医学工程的发展概况

生物医学工程（Biomedical Engineering，BME）是理、工、医相结合的边缘学科，是多种工程学科向生物医学渗透的产物。它是运用现代自然科学和工程技术的原理与方法，从工程学的角度，在多层次上研究人体的结构、功能及其相互关系，揭示其生命现象，为防病、治病提供新的技术手段的一门综合性强、技术含量高的学科。它对医学乃至生命科学的发展都具有很大的推动作用。如今一种新的技术手段的应用，会培育出一代新的专家，会使实践与认识提高到一个新的水平，引发出一些新的学科分支。在我国，无论是传统医学的挖掘，还是医学科学的现代化，统统离不开 BME 的促进与支持。

自然科学中的物理学、化学和生物学经过几百年的知识积累，已发展成为较完整的生物医学工程体系。激光生物医学工程技术的研究、发展与应用就是一个范例。

一、生物医学工程的主要研究内容

BME 是一门集各种高技术之大成的新学科。它的发展与一些技术学科的进展紧密相关，尤其是一些主要支柱学科，如材料科学、电子学、计算机科学等，更直接决定着 BME 的发展进程。

激光技术、材料科学、计算机技术突飞猛进的发展，为 BME，从而也为医学创造了更为有利的条件。特别是在以下领域的研究取得了长足的进展。

（一）生物材料研究

在这一领域里最突出的成果是纳米材料，20 世纪 90 年代，纳米材料已显示其对社会生产力发展的重要作用。所谓纳米材料，是指物质的尺寸在纳米量级，物质的性能可以发生突变，出现特殊性能。纳米材料具有的许多新性能，很难用 20 世纪初叶奠定的近代物理和化学理论加以阐明和解释。例如陶瓷本属脆性材料，但纳米陶瓷可以变成韧性材料，

其力学性能大为改善。纳米 TiO_2 陶瓷在室温下弯曲自如，塑性形变高达 100%。纳米硅薄膜具有很高的光吸收系数、室温电导率和很强的压敏效应，可用于传感技术和光电信息上。美国麻省理工学院已成功研制了以纳米磁性材料为药物载体的靶向药物，称之为“生物导弹”。将磁性 Fe_2O_3 纳米微粒包敷蛋白表面携带的药物注射到人体内，通过磁场将药物经血管导运至病变部位再进行释放，以减少药物对肝、脾、肾等器官所产生的副作用。纳米微粒也可作为造影剂用于 MRI 成像领域，可将直径小于 50nm 的金属纳米粒子导入生物体中作为生物影像的对比剂，与传统的染色标定技术相比，使用纳米粒子作为影像的对比剂最主要的优点是能够避免光漂白。如果对纳米粒子的表面做适当的修饰，纳米粒子可以用来标定特定的生物分子。纳米粒子在生物体内的毒性问题也是目前研究的方向。

在材料研究中，还有一种性能极为优异的材料——金刚石。它质地坚硬，有很好的耐久性、理想的耐磨性、良好的热导性和对一切酸的耐腐蚀性。研究表明，金刚石不引起任何细胞毒性反应，任何溶血反应和任何补体激活现象。金刚石涂层同样具有优越的力学、热学、化学和生物学性能，适用于左心室辅助装置、心脏瓣膜、矫形装置。目前金刚石手术刀已用于施行外科手术。

在人体细胞组织中加以其他材料可以构成生物材料。如美国宾州大学研制成的骨细胞、体液和陶瓷混合而成的人工骨材料，一周内就可培育出大量白色骨样物。高分子材料始终是生物材料中的一个主要研究对象，“分子设计”是它的下一个战略目标。激光合成生物陶瓷材料也将成为重要的研究方向。

（二）非侵入式癌症早期光学检测

癌症为当前十大死因之首位，因此如何早期诊断早期治疗成为目前癌症研究的重要课题，过去传统检验癌症的方式主要是利用染色切片，然而此种方式是属于侵入式，同时染色切片的过程复杂费时，在切片的过程中也可能造成癌细胞扩散、组织污染，甚至误判，因此发展一种非侵入式的，同时能够在早期快速正确地诊断癌症的，具有纳米级分辨率的工具，以辅助传统染色切片是当前努力的目标。目前在癌症早期检测的研究上成功地利用非线性光学显微术，研究了癌症组织与正常组织在结构上以及各种分子蛋白表达上的差异。研究的病症状主要集中在常见的肺癌、肝癌以及口腔癌、皮肤癌、鼻咽癌等。

（三）生物控制技术

计算机技术的发展，为生物控制论的研究提供了更为有力的工具。人们可以借以最新的技术，开展生物系统的建模、辨识、分析、控制及全应用的各种研究工作。所谓生物系统的建模是对生物的细胞、器官和整体各层次的行为、参数及其关系建立数学模型。目前开展较多的研究有建立循环系统模型、神经系统模型、呼吸系统模型、免疫系统模型以及流行病学模型等。在建模方法上，有动力学建模法和房室模型法等。前者用于流行病学模型的建立，如目前颇受人们关注的艾滋病的流行病学模型；后者尤其适用于有物质或能量转运的生物系统，包括线性房室模型（多用于药物动力学和温度系统，如低温麻醉的应用）和成为当前发展主流的非线性房室模型。目前的应用领域有内分泌系统、消化排泄系统、酶动力学系统、免疫系统等。

（四）微型技术

在大规模集成电路制作设备和技术基础上发展起来的微电子机械系统（MEMS），其

尺寸从毫米级、微米级直至纳米级，使马达、传感器、信息处理及控制电路均可集成在一块极小的芯片上。在日本更有称为“纳诺技术”的，其应用首先是在医学领域。日本通产省工业技术研究院研制出“万能医用微型机器人”，可在不损害任何人体器官的情况下，依照医生用无线电发出的指令，沿着血管或胃肠道行进到发病部位进行检查，并将图像和数据传送到供医生观看的显示屏幕上。医生可再指令机器人取出组织样品供切片检查用或直接向病变部位释放药物；也可用它来清除血栓、切断或接通神经、进行细胞级操作、微米级视网膜等精细手术。日本以生产内窥镜著称的奥林巴斯公司，准备在21世纪制成在血管中移动的机器人，例如可在血管中测定血糖值，并可自动注入相应量的胰岛素。目前除日本外，美国、德国在微型技术上均有深入研究。

（五）微观技术

随着技术手段向微观世界纵深发展，生命科学的研究也就相应地向系统、器官、组织、细胞乃至大分子步步深入。在微观技术上，已从第一代的光学显微镜、第二代的电子显微镜，发展到第三代的扫描隧道显微镜（STM）。在此基础上，又研制出研究分子结构时可确定原子位置的原子力显微镜，和同时还可识别原子种类的分子力显微镜，生动地展示了DNA等生物大分子的精细结构。BME将为这些称作纳米生物学的研究工作，提供相应的微观技术。例如传感器技术在其检测参数和类型方面，也随之发生了改变。

目前尖端直径为0.1nm的纳米级传感器已经问世。这种用于分子水平的传感器，在基因研究中可识别蛋白质，在脑研究中可识别神经介质。此外，激光也是微观技术中一支主力。在现代分析细胞学所依赖的三大检测设备中，有两种就是以激光技术为核心的，即激光流量细胞仪技术和共聚焦激光扫描显微镜技术。后者最突出的特点是，可对样品甚至是活体作非侵入性无损断层扫描。每一层面最薄可达至0.2μm；经图像处理技术进行三维重构，可以显示立体图像。

非线性光学显微术是利用高尖峰功率的激光脉冲在待观察的生物体内所产生的非线性光学信号来成像。相较于传统的荧光显微术与共轭聚焦显微术，非线性光学显微术只会在焦点产生足够的光强度，而且又具有优异的三维空间分辨率，对生物体的伤害也较小，再搭配位于生物体穿透窗口的激光光源（1200nm～1300nm），可以大幅减少对生物体的光破坏，同时提高生物体内的穿透深度，取得生物体内深层的“非侵入式”断层切片影像。非线性显微镜主要以二倍频、三倍频以及多光子显微镜为主。二倍频可以用来观察生物体内的非中心对称的结构，像胶原蛋白纤维、肌肉纤维、神经管束等。三倍频则可以用来观测生物体内各种组织与次细胞结构的型态，多光子荧光则是可以取得生物体内各种分子分布的影像。

为了进一步揭示人类生命奥秘，目前正在发展一种激光高速DNA分子结构定序技术。一旦成功，将大大推动分子生物学和遗传学的发展。另有波长830nm，功率40mW～100mW的二极管激光，可以像镊子一样捕捉活细胞或染色体一类的微观粒子，并将其移至任一位置或在操作室处理，可用于分离纯净的细胞或染色体，促进细胞合成等。

（六）影像技术

由于与计算机和微电子等技术紧密结合，医学影像技术是BME中发展最为迅猛的一个领域。在成像技术方面，已从形态显像向功能性显像发展。成像装置体积更小，扫描速度更快，并具有独特性能。在X射线技术领域，出现了一些新颖的检查装置，如数字式透

视影像(DF)和数字式血管造影(DA)装置、数字式心脏成像系统(DCI)、数字式点片成像系统(DSI)以及可重构三维血管图像的双平面血管造影装置。20世纪90年代用于临床的超高速CT由美国Imatron公司制造,扫描时间比常规CT快10倍~20倍,达50ms~100ms,可连续摄取20个~40个3mm厚的心脏图像。在MRI成像技术上,日本日立公司采用波平面法研制出新型超高速MRI装置,可在0.04s~0.07s内拍摄心脏实时影像,而目前一般的MRI装置需10min~30min才能提供一组心脏图像。德日合资的西门子—旭公司研制出的MRI装置可使碳成像,以直接观察代谢情况,这是药物开发必不可少的设备。在以进行功能性检查为特点的放射性核素成像方面,单光子CT仍是人们的关注点。现已研制出三探头的SPECT,其成像时间、灵敏度、分辨力都有很大提高。如单探头作钍应激心肌显像时,需时25min,而三探头装置则仅需8min。超声成像技术在不断提高图像质量与扩展诊断功能,研究新的探头和新的声学参量,成像研究等方面开展着工作。目前临床上已有适于在血管内部检查的微型超声探头。德国研制成功一种可以观察跳动的心脏内部三维结构图像的超声装置。探头为64个元件制成的相控阵式,频率为5MHz。经食道检测心脏,通过计算机进行数据采集、处理和定量分析,每分钟可达25个~30个图像。在新的成像技术研究上,日本已利用人体色蛋白吸收特定波长的光这一特性,开发出首台光CT样机。此装置通过发射出透过人体的激光,检测组织中的化学成分,以诊断癌症,测定脑血氧分布等。

目前国外正在迅速发展通用或专用图像工作站。所谓γ刀,实际上是在医用电子直线加速器、医学影像技术、立体定位技术基础上,以计算机技术为契合点,融在一起而成的一种新型高技术装置。其三维放射治疗计划系统,就是一台专用图像工作站。上述几种现有技术,正是通过这台配以相应软件的工作站,才融合在一起的。又如现代超声彩色血流显像仪,实际上也可视为是一台功能很强的声学专用计算机。先进的硬件和软件技术,使声束处理、声束聚焦、动态变迹等速度既快,控制又灵活。通过软件可以实现高速数据传输和处理,大信息量存储,图像重建立体感,功能更新和扩展等。

(七)正电子发射型计算机断层扫描(PET-CT)

PET是Positron Emission Computed Tomography的缩写,译成中文则为:正电子发射型电子计算机断层。它是利用正电子发射体标记的葡萄糖、氨基酸、胆碱、胸腺嘧啶、受体的配体及血流显像剂等药物为示踪剂,以解剖图像方式、从分子水平显示机体及病灶组织细胞的代谢、功能、血流、细胞增殖和受体分布状况,为临床提供更多的生理和病理方面的诊断信息,因此,称之为分子显像或生物化学显像。PET的应用使核医学迈入分子核医学的新纪元。

PET是目前最新科技医学影像检查设备,是唯一能以解剖形态方式进行功能、代谢及受体显像的新型高科技影像设备,成功地解决了病灶的清晰显示问题,使肿瘤的诊断从单纯的解剖影像迈进了功能代谢影像时代,是肿瘤诊断治疗进入现代化的标志。但是,目前的治疗方法对病灶的准确定位提出了更高要求。大量的临床研究结果证实,PET对病灶的显示比CT、MRI具有明显的优势,但对于病灶的准确定位及与比邻结构的关系却远不如CT、MRI,难以满足临床精确治疗的要求。因此,PET检查发现病灶后,必须再进行CT或MRI定位检查才能进行治疗,而且一些PET发现的小病灶及一些位于解剖结构复杂部位的较小病灶在CT或MRI定位检查时却难以发现,临床医生无法根据PET结果进行精

确治疗，PET 的应用价值受到了限制。PET - CT 实现了 PET 与 CT 图像的同机融合，充分利用了 PET 及 CT 的图像优势，取长补短，有效地解决了病灶的显示和准确定位问题，满足了临床精确治疗的要求。

PET - CT 是将 PET（功能代谢显像）、CT（解剖结构显像）两个已经相当成熟的技术相融合，实现了 PET、CT 图像的同机融合。使 PET 的功能显像与螺旋 CT 的精细结构显像两种最高档显像技术的优点融于一体，形成优势互补，一次成像既可获得 PET 图像，又可获得相应部位的 CT 图像。既可准确地对病灶进行定性，又能准确定位，其诊断性能及临床实用价值更高。是当今最完美、最高档次的医学影像技术，被称之为近 20 年来在肿瘤诊断领域最重要的发展。

（八）检测技术

主要涉及人体生理、生化和生物信号的检测，其中最关键的是传感器的研制以及各种信号的处理技术的研究。目前以获取生理信息的传感器研究较为成熟，其次是检测生化信息的传感器；而生物信号传感器尚处在前沿性研究阶段。它需要与生物材料、电化学、分子生物学、生物技术等紧密结合，才能研制出可用的传感器，如酶传感器、微生物传感器、组织传感器、免疫传感器、受体传感器、DNA 传感器等等，微型化和多参数是其发展趋势。利用光子技术开发新型光传感器，具有十分重要的意义。光传感器的特点是，响应速度快、灵敏度高、抗电磁干扰性强、体积小。从检测技术看，当前生物电信号检测研究相对较多，生物磁场的检测已越来越受到人们的重视，如心电图较之 ECG 可令人更准确地判断心肌障碍。随着各支柱技术学科的发展，有可能更直接地从人体内获取生理、生化信息，例如通过导管或内窥镜进行介入式检测，也可采用植入式或吞服式检测。这些技术的发展，为诊断、监测与治疗的结合创造了条件。

（九）电磁波的生物效应

这是 BME 的重要内容之一，其研究成果可为临床医学提供新颖的治疗技术，如低频电刺激、微波热疗等，20 世纪 80 年代以前集中在微波和超短波波段，近年有向极低频频段发展的趋势。由于出现了灵敏度极高的微波辐射计，使人体辐射的测量可进入厘米波和毫米波领域。目前主要研究生物组织介电特性、各层次的生物效应及其作用机理等。从整个电磁波谱看，对低强度毫米波的生物效应知之甚少，人们已开始关注。此项研究很可能对进一步探索人体生命现象、促进中西医结合、发展具有我国自己特色的家庭医疗保健技术都具有重要意义。

（十）太赫波生物传感及生物芯片

如何准确且非侵入式的探测微量分子一直是研究的重点课题，例如发展微型生物芯片（biochip）或者系统芯片。传统使用的最有效方法是利用标定荧光来做鉴别不同分子的指标，但是荧光标定会影响分子环境、改变待测分子原有状态以及需要额外的荧光标定准备工作等缺点。许多分子的共振吸收峰（来自振动或转动能级跃迁）是在太赫波波段，利用该特性太赫波可以做到非侵入式的且不需外加染剂的分子探测。台湾大学孙启光等首次将具有超高光电转换效率的太赫波发射器和微型生物芯片平面整合，形成一种新型微小的太赫波生物芯片。利用该太赫波生物芯片来探测微量的毒品，所得的安非他命（amphetamine）和古柯碱（cocaine）的兆赫波吸收频谱分别是 1030GHz 和 800GHz，可成功将纳米克等级的安非他命跟古柯碱从其他白色粉末中鉴别出来。该结果对于未来的法医

鉴定、DNA 检测或是病毒分子检测都具有相当的发展潜力。

二、生物医学工程的发展趋势

纵观 BME 的历史可以看出，BME 作为学科整体其发展趋势是：

① 从工程学与临床医学的结合向着与分子水平的基础医学结合的方向发展；

② 向着与生物技术结合的方向发展；

③ 向着系统综合研究方向发展；

④ 向着通过计算机技术使各种相关高新技术相融合的方向发展；

⑤ 在医学领域则使临床医学从住院治疗向门诊治疗，乃至家庭医疗保健方向发展；

⑥ 使医疗技术向着诊断或检测与治疗相结合的方向发展；

⑦ 使检测技术向着微型、微观、微量、微创或无创、快速、实时、遥距、动态、功能性和智能化等检测方向发展。

就具体技术而言，其发展趋势概括为如下几个方面：

① 材料科学中，纳米材料的出现将预示着为新的重大理论突破提供了某种机遇。与此同时，纳米材料本身也将取得发展和应用；此外，材料科学中分子设计可望实现，其与生物组织相结合的组织工程学研究将进入实用阶段。

② 将有更多的人工器官研制成功并在临床上投入实用，如采用组织工程学方法研制的人工胰脏和人工肝脏等。

③ 脑研究将取得重大进展，其成果将对许多领域产生影响。

④ 老龄化和信息化社会的形成，将使远程医学、急救医学和家庭医疗保健技术迅速发展。

⑤ 虚拟现实技术的发展将为医学基础研究与临床医疗提供更为先进的技术手段。

⑥ 电子技术与生物技术的融合可望研制更多更为新颖的传感器（如目前硅半导体集成度可达 10^9 位；而人工合成蛋白质的分子器件可使存储器集成度高达 10^{12} 位）。

⑦ 光子技术将取得突破性进展（如各种激光器件的开发及光参量放大、光纤、非线性光学、光数据存储、集成光等技术的发展），半导体激光器和发光二极管固态光源在生物医学中的应用将有更为诱人的前景。

⑧ 纳米技术将进入实用阶段，使医学诊断、监测与治疗更好地结合起来。

⑨ 各种物理因子生物效应的深入研究（如生物磁或低强度毫米波的研究），将使人对人体生命现象有进一步的认识，开发出新的技术装置。

⑩ 中医工程及各种高新技术的应用，将使传统医学在现代科技基础上更加弘扬光大。

有人说 21 世纪是生物学时代，或生命科学时代；也有人说是信息时代，是光电子时代等等。无论从哪个角度，也无论未来时代打上何种标记，BME 都将会在其中占有重要的一席之地。

第二节　激光技术在生物医学中的应用

正如各个研究领域的情形一样（见表 I - 1），激光技术明显存在与其他学科的交叉联

需要全本请访问 www.ert

系。首先是医学，从生物学到医学的应用转换一直源源不断；同时也存在与化学（光化学、生物化学）和信息学（光学计算机）之间的联系。激光技术这个研究领域的学科交叉特征将明显地表现出来。

表 1 - 1　激光技术在生命科学中的研究领域

激光控制	1. 光学镊子 2. 激光显微加工	
激光分析、检测	细胞和亚细胞粒子（微观等级）	1. 宏观分子系统的结构、动力学和相互作用过程 2. 短时间激光检测 3. DNA 顺序排列 4. 细胞光化学 5. 激光质谱
	组织和复杂生物系统（宏观等级）	1. 激光流量细胞仪 2. 环境分析 3. 用激光诱导的荧光区分细胞和组织 4. 光学动力学肿瘤诊断和治疗
激光光学计量技术	1. 激光显微方法 2. 激光生物传感技术	
光学信息处理	1. 光学存储器 2. 生物芯片	

一、激光显微加工和激光控制

生物体，如细菌、病毒、整个细胞或亚细胞粒子的精密加工和控制是强有力的、先进的生物、医学和生物技术研究的必要先决条件。

通过激光系统和显微镜的组合，产生一种无接触的、无菌的光学控制和精密加工生物材料的工具。由聚焦激光的辐射压力，使微观物体发生自陷、无接触定位和显微外科加工，以至于可以在一个细胞内部加工，而不必将其打开。激光辐射 - 显微镜，又称作“显微辐射”，正发展成为生物以及生物技术研究的通用工具。

紫外激光显微辐射装置是将紫外激光辐射耦合到显微镜，并将光束会聚成直径小于 1 μm 焦斑聚焦，区域巨大的能量密度可以用来嫁接和切割生物组织。由于在狭小的聚焦区域内激光能量密度非常高，因而能够在细胞内部进行显微外科手术，不需打开细胞或对细胞的生存能力产生影响。

与紫外激光显微辐射仪不同，激光镊子的功能则是建立在一个连续工作的红外激光辐射（用可见激光帮助校准）基础上，激光辐射被耦合到显微镜上。为了能够对生命体进行显微外科手术和显微控制，紫外激光显微辐射和光学镊子统一安装在一台装置中。

除了给细胞和细胞组织打孔外，紫外激光辐射仪还用来准确地切割生物组织，比如切割染色体（切割宽度在紫外激光波长的范围内）。到目前为止，人们了解到很多疾病与染色体的缺陷有关系，通过分析染色体的某些确定部分，有可能解释这些疾病的起因。在这

方面激光显微解剖能帮助我们从原始染色体标本中切割明确限定的区域。运用染色体组分构造的知识，可以制备特殊的抗体。与传统的生物化学方法相比较，预期这种方法将很快给出有关疾病起因的直接解释。如借助光学镊子和紫外激光显微辐射仪的人工受精（活体外受精）对兽医和动物饲养也有应用价值。在紫外激光显微辐射仪的帮助下，卵细胞的透明带被打开，使得精子的闯入变得容易，借助光学镊子可以捕获精子将其运送到透明带缺口处，从而形成精子与卵细胞的细胞膜直接接触，使精子与卵细胞的溶合变得容易（见图 1 - 1）。

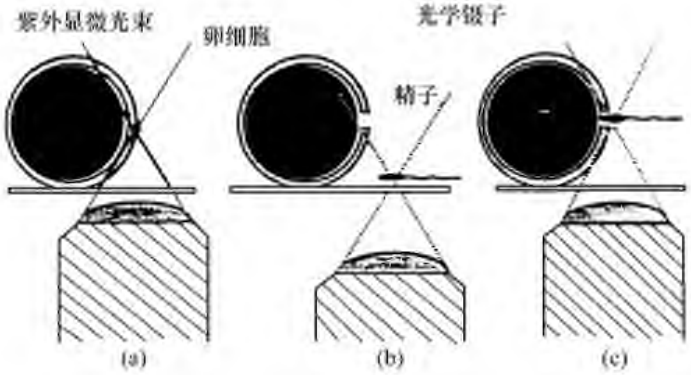


图 1 - 1　激光辅助人工受精示意图

（a）激光区域孔；（b）捕获精子；（c）在透明带中的精子转移。

光学镊子与荧光技术可以一起使用进行细胞分类，这就是说，可以从异类细胞的混合物中分开有确定标记的细胞。相对于传统细胞分类仪，该方法的优点是可以在封闭的血管内进行工作，因而可以避免发生感染。

光学镊子另一个吸引人的应用范围是在细胞生理学。运用光学镊子焦斑区高光子密度产生的力场可以测量动态分子，如肌球环蛋白、运动肌蛋白、纤毛蛋白中的力（光学镊子用作力学传感器可以准确和重复测量大小约为 10^{-12}N 的力）。生物系统另一个未来具有很大应用潜力的领域可能是信息处理，又称作生物电子学。在活细胞基础上建立神经网络的先决条件是将细胞精确地定位，高分辨率和大速率的光学镊子使此事成为可能。“生物显微系统技术”的整个应用领域目前尚无法预测。

二、激光显微方法

光学显微技术是一种很久以前建立的、成熟的技术，也是医学、生物学和物理学中最广泛的传递图像分析方法。它分析快捷，操作简单，同时是不接触式的。经典光学显微技术的明显缺陷是分辨能力受所用光波长限制。

目前各种由激光辅助的显微分析方法正在研究之中。研究的目的是：

① 用光学近场显微技术克服经典显微镜限定的分辨力极限；

② 从生物体内部获取信息（共焦激光扫描显微技术）；

③ 细胞级内部生命过程的位置和时间分辨分析方法（时间分辨荧光显微技术）；

④ 显微方法与控制技术，如光学镊子与显微注射技术结合。

与传统显微方法比较，共焦激光扫描显微技术具有以下优点：能够给出高分辨率的三

维结构，能够抑制焦平面以外区域的散射光，由此可能得到对比度大的图片，包括测量物体内部的图片。能够把光学剖面放在任意聚焦平面，这使其在生物学和医学中有非常有趣的应用。利用光学镊子或者激光显微辐射仪与共焦激光显微镜结合，将使制作生命系统显微标本和注射成为可能。

过去借助显微镜解释细胞和亚细胞微粒的静态结构是人们的兴趣所在，将来对活细胞、器官和组织的生物学过程研究将起越来越重要的作用。联合运用荧光彩色技术和共焦激光扫描显微术（荧光显微术），使人们有可能获得其他结构参数和动力学参数，比如细胞内细胞组织或生命过程结构变化的时间过程。在荧光显微技术中，时间作为附加测量值（时间分辨荧光显微技术），用来分辨复杂样品中不同荧光部位发出的重叠光谱或从强的本底中分离出弱的荧光信号。

长时期以来，光源的光波长被看作是显微镜分辨能力极限的必然原因。然而光学近场显微技术（扫描近场光学显微镜，SNOM）可以获得尺度明显小于所用激光波长的组织的图像。为了达到这个目的，在测量物体的表面安装了网状的玻璃纤维或特别刻划的小孔光阑（见图 1 - 2），从测量尖端发出的激光辐射与表面发生相互作用，并由传统的显微镜记录下来。这里有两个关键因素：首先是纤维尖端或光阑的直径只能远小于所用激光波长（典型数值约为 10nm）；其次是表面和测量尖端之间的距离必须小于纳米量级（光学近场测量）。若用波长为 488nm 的激光，可以分辨 10nm ~ 20nm 大小的结构，由于近场显微镜的分辨能力与电子显微镜相当，工作时又不损坏样品，如在水溶液中近场显微镜对生物学来说是非常有意义的。然而对于有生命物体的观察，由于标本制作方面的原因暂时还受到限制。

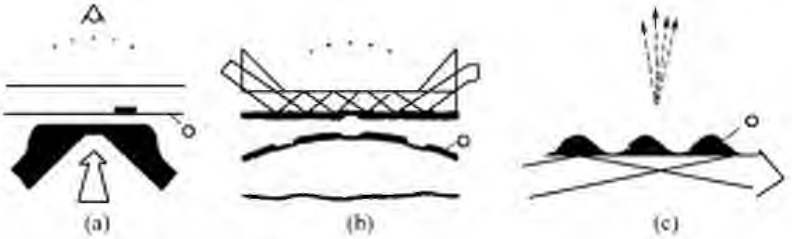


图 1 - 2　各种观察方式配置的扫描近场光学显微
(a) 透射；(b) 反射；(c) 受阻全反射。

三、宏观分子系统的结构、动力学和相互作用过程

了解从宏观分子到亚细胞粒子结构和结构相互作用关系，不仅对生物基础研究是重要的，对应用科学，如生物技术和医学也是重要的。

生物系统处于各种状态并具有各种功能，它们与周围环境发生紧密的相互作用。这些情况要求采用的研究方法具有高的空间和时间分辨率，能够不扰乱局部状态。激光器具有高的空间和时间分辨率，高灵敏度和可会聚性，辐射强度又可以在很大范围内变化，还能产生超短激光脉冲（脉冲宽度窄至飞秒）。激光辅助测量方法，如散射光检测，时间分辨吸收和荧光光谱以及其他方法，具有符合上述要求的优点。

用激光方法能掌握生物体运动的动力学规律，提供相互作用的光谱。测量原理以运

动微粒的光散射为基础。发生多普勒频移的散射光与原来的光辐射（激光源）混合，通过分析在流量率范围内所产生的频移，并考虑微粒的统计运动，就可以确定粒子的运动速率分布。

激光喇曼光谱可以给出宏观分子的结构或者它们的变化。激光喇曼光谱可以根据分子的结构振动，分析无荧光分子，因而这种技术是荧光光谱很好的补充。

生物系统与其周围的微观环境的相互作用导致光物理特性的改变，如吸收带和发射带的移动或激发态荧光寿命的改变。对这种综合关联的认识可以确定合适的生物分子作为标识器探针，从而从光学物理参量的变化反推环境状态。在生物媒介观察这种动力学变化对分子生物学、制药学和医学研究具有重大意义。

在人类遗传学、哺乳动物和植物遗传学中，激光光学技术和分子生物技术的结合将导致开发复杂的过程分析，并明显提高分辨能力，从而开辟新的环境影响分析和医学诊断（肿瘤诊断、分娩前后诊断、环境引起的缺陷诊断、遗传引起缺陷的诊断）方法。

四、快速激光检测

很长时间以来，时间分辨激光光谱技术是活跃的基础研究课题，不仅涉及到超短激光脉冲的产生（模式耦合、光学脉冲压缩方法等等），而且涉及到其本身的证实（条纹照相机、光学关联器等等）。运用诸如时间分辨荧光显微镜此类测量方法，能够确定生物分子，如蛋白质发出荧光的色素、CO - 酶和外用标识器的位置并识别它们。这些测量能够估计蛋白质动力学、线粒体呼吸链功能（选择性刺激 CO - 酶，NADH 和黄素的时间分辨测量）以及人体和动物的能量物质转换。

因为光学生物过程的动力学行为直接受周围环境变化影响，所以需要利用短时间激光检测方法来实现对环境的分析。

在生物和结构相关系统的短或超短激光脉冲研究中，非线性光学测量方法起着特殊的作用。

在大多数生物系统中，结构与非线性光学特性的关系才刚刚被认识，因而这仍是一个基础研究领域。人们很乐观地估计生物系统光学非线性的创新潜力和在快速通信及图像处理方面应用的可能性。

五、DNA 分析中的激光技术

人们正在设想与单个分子分析方法相关的，用于研究 DNA 顺序排列的新的实验途径。有人尝试用流量细胞仪（细胞和染色体分类技术）从成千上万碱基对中高速（每 100 个～1000 个基）顺序排列单个 DNA 分子。流量细胞仪分离大 DNA 分子的另一途径是应用改进的毛细电泳。两种方法都用激光作为技术辅助手段。

DNA 顺序排列的应用首先在医学上。对碱基顺序排列的认识，会使人们了解基因疾病，引出全新治疗概念。

人类染色体的 DNA 由 30 亿个核苷酸分子组成，虽然只有四种不同的碱基，但其组成顺序则决定着人的生老病死，确定碱基的排列对了解正常的生命活动及病态变化极为重要。用经典的凝胶电泳结合放射自显影检测方法，每天只能分析 100 对碱基顺序。显然用此方法难以完成人类 DNA 定序工作。研究出快速定序方法是基因诊断的需要，也是人

类基因工程的需要。激光技术提供了快速生物基因检测的前景。已经找到特异性的荧光染料，使四种不同的碱基在激光作用下产生四种波长荧光，如 510nm、530nm、580nm 和 610nm，分别为腺漂呤、鸟膘呤、胞嘌呤和胸腺嘧啶发射的特异荧光，荧光的次序确定后碱基的顺序也就确定了。共焦扫描显微镜有很高的分辨率和优良的荧光检测功能，每天能定序 DNA 2 万对以上。

用计算机控制激光通过掩模（Lithographic Mask）制作 DNA 片段的高密度模板（High - Density Chips），作为人类染色体定序的工具，已列入人类基因计划的资助项目。通过计算机的并行处理可以进行人类基因定序的巨大工程。

六、细胞光化学

在细胞光化学方面激光有两个作用：一个作为光子源，引发光化学反应；另一个是作为仪器来确定位置和解释光化学过程（激光用作分析和检测仪器的研究才刚刚开始）。

眼睛视网膜通过光学活性的视网膜分子接受蛋白质视紫红质。视网膜分子有不同的同质构的结构。当视网膜分子吸收一个光子时，将变成能量激发态并发生分子几何结构的改变（光诱导同质异构），见图 1 - 3。当视网膜分子吸收波长为 570nm 的光时，它的几何结构从 11 个一边的视网膜（a）变到所有横向的视网膜（b）。

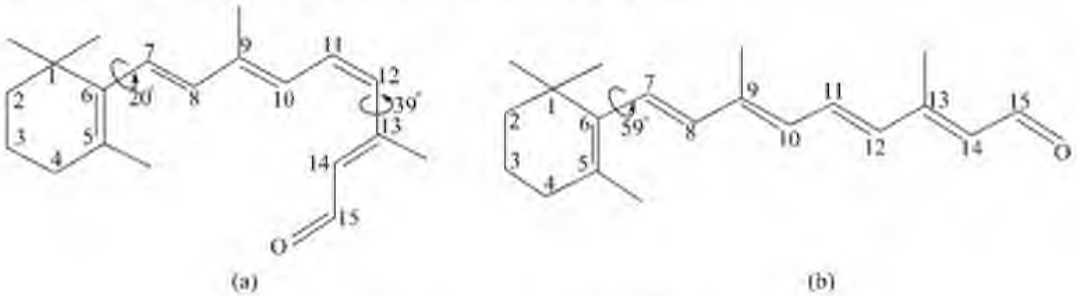


图 1 - 3　光感生异构化的例子

（a）11 个一边的视网膜；（b）所有横向的视网膜。

在几何结构改变时，视紫红质的视网膜像泵一样工作，它把光子从细胞泵浦到外层介质，光子能量被用作分离电荷。在一定条件下，活性视网膜分子可在激光作用下在能量激发态和初始态之间来回转移。在此基础上将实现在生物基体上的光学数据存储。

在光学生物学中光学合成的研究占据了中心位置。光诱导反应（电荷分离和光子传输）的基本过程只需不到 0.1×10^{-12}s 的时间，运用飞秒（10^{-15}s）激光器可研究这种过程。光学镊子和近场显微镜的出现使研究参与物的反应中心成为可能。

在从系统模型到细菌和植物的光学合成以及人工光学合成过程的研究和背后，存在着巨大的应用潜力。如果能够在人工材料上成功的模仿光合过程，并有效地实现电荷分离，那就可以建造有机太阳能电池。

临床肿瘤学不令人满意的结果，推动了光动力学诊断和治疗（寻找其他肿瘤诊断和治疗方法）领域的应用研究。尽管已有大量患者接受了光动力学治疗，但这个方法目前仍处在检验研究阶段。不过这种方法在肿瘤学方面开辟了可应用的领域。

在环境方面，可运用光动力学处理方法（环境 PDT）杀死水中的有机污染物（如苯酚）

以及细菌、植物细胞和昆虫。使用的除草剂和杀虫剂，直至今天使用的5-氨基果糖酸（ALA），由于它们感生含光学毒素的原生卟啉，可以杀死植物上的幼虫。由于昆虫及其幼虫（齿小甲虫、海绵蚕娥等）引起环境日益变化，可提供光感剂，这将特别有益，它不仅对环境不会造成危害，而且可以便宜地大量生产。环境PDT，或者植物保护和农业范围的PDT是一个全新的没有研究过的领域，它可能有助于将来避免使用带有危险性的杀虫剂。

七、激光解吸质谱

激光质谱方法近几年来得到了非常大的发展，其中有开创性的发展，如具有产生大分子离子能力的细胞间质助剂激光解吸作用（MALDI），它被证明适合于克服在分子生物和生物技术中由于方法的局限性和分析方面的困难。此方法将来可以辅助酶化学分析法，解决物质证明、摩尔质量确定、结构解释（顺序排列）、产品质量控制等方面的问题。除了印象深刻的光谱能力（肽和蛋白质分析），它在科学上和经济上还有可以预见到的广泛应用前景。这种方法在实际分析中能否迅速推广，与方法和仪器的进一步改进（离子陷阱、二极管激光器、光纤技术、信号处理），局部离子分析中顺序排列技术的发展完善以及从耦合技术到固相分离技术的发展有关。

八、激光流量细胞仪

激光流量细胞仪直接对有生命样本分类并解释其生物化学变化，已发展成为细胞生物学、细胞基因学以及医学诊断和环境保护方面不可缺少的一种工具。

为了用激光流量细胞仪来分析细胞内细胞的功能状态，染色体、细胞组织或某些生物大分子，必须用一种或多种荧光染色材料对细胞进行染色。

用诸如HeCd、Ar^+离子或HeNe激光照射，测量产生的荧光和散射光信号。从散射数据可以得出细胞内部的形状、组织尺寸和结构信息。荧光将帮助分析并得到有关每个细胞生物化学特性的光谱信息。目前市场上供应的仪器可以达99%的分离纯度，每秒钟分析约4000个细胞，并证实可用于四个荧光区域。

流量细胞仪可以用来获得活细胞的功能特性（功能细胞仪），将淋巴细胞按照各种CD-抗原向子群体分裂（免疫表型显现），或分析遗传信息的载体、DNA。

染色体的分析为人类基因和肿瘤生物学研究提供了重要的信息。运用狭缝扫描的流量光学仪是一种建立在激光荧光增强的流量细胞仪技术基础上的技术，能够鉴别染色体。与只能测量整个荧光值的经典流量细胞仪相比较，在狭缝扫描流量光学仪中，由于激光的会聚作用，光学分辨率提高到能够测量沿着染色体轴向的时间或空间荧光强度分布。

对此所需的条件是给定染色体区域的特别标记，这包括各种不同的染色材料、特殊的连结分子和"DNA-探针"染色体分析和分类的方法目前仍处于基础性研究。

激光流量细胞仪（FCM）技术的原理是细胞在高速流动中受激光照射，产生前向散射和侧向散射光，检测细胞小角度前向散射光可使细胞样品按体积大小分类；检测侧向散射光可使细胞按内部结构分类。如果样品制备时，将细胞的某种成分染色，或细胞表面结合带标记的荧光抗体，则可使细胞样品按某种成分分类。因此用激光流量细胞仪可以进行肿瘤细胞鉴别、白细胞类型分析、免疫类型、药物作用分析及细胞生长指数测定等。

促使激光流量细胞分析技术发展的动力之一是癌细胞诊断的要求。正确识别癌前病

需要全本请访问 www.ert