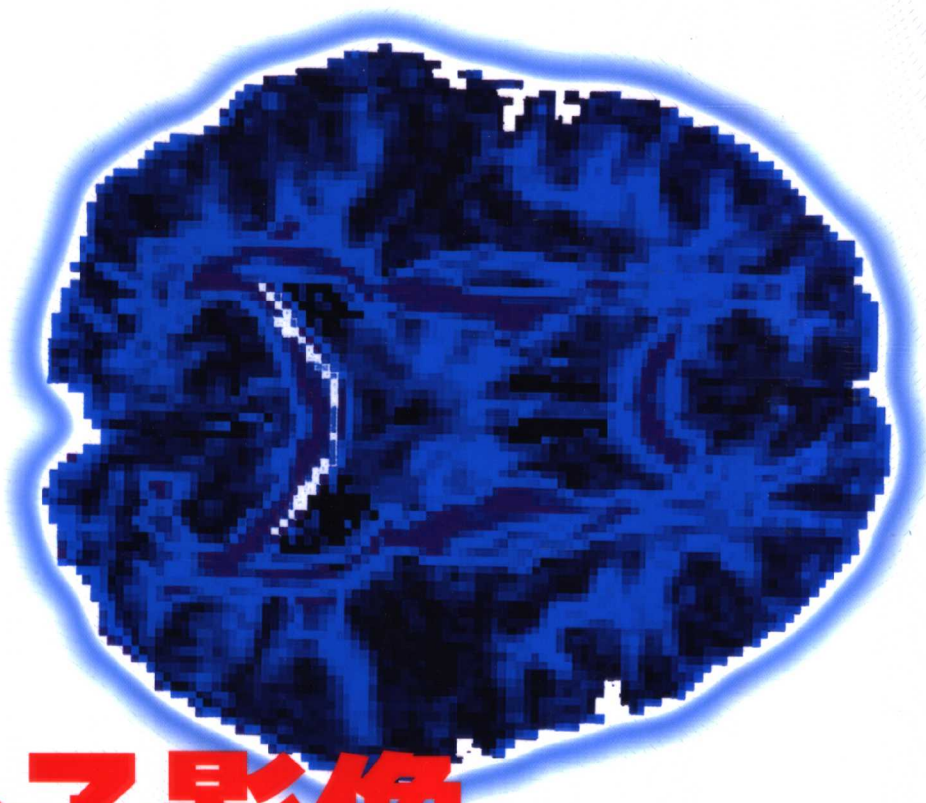


国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书



分子影像 与单分子检测技术

唐孝威 罗建红 章士正 王彦广 编著

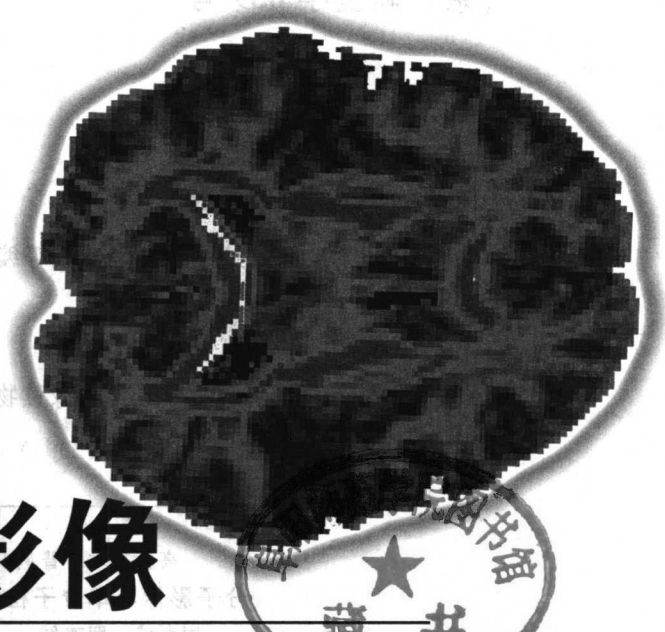
Chemical Industry Press



化学工业出版社

国家科普知识重点图书

高新技术科普丛书



分子影像 与单分子检测技术

唐孝威 罗建红
章士正 王彦广 编著



化学工业出版社

· 北京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

分子影像与单分子检测技术/唐孝威等编著. —北京:
化学工业出版社, 2004. 3
(高新技术科普丛书)
ISBN 7-5025-5327-4

I. 分… II. 唐… III. 化学-普及读物 IV. 06-49

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 023253 号

高新技术科普丛书
分子影像与单分子检测技术

唐孝威 罗建红 编著

章士正 王彦广

责任编辑: 杜进祥

责任校对: 郑捷

封面设计: 关飞

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京兴顺印刷厂印刷

北京兴顺印刷厂装订

开本 720 毫米×1000 毫米 1/16 印张 14 1/4 字数 151 千字

2004 年 4 月第 1 版 2004 年 4 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5327-4/TQ · 1953

定价: 27.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《高新技术科普丛书》编委会

主任

路甬祥 中国科学院院长，中国科学院院士，
中国工程院院士

委员

汪家鼎 清华大学教授，中国科学院院士
闵恩泽 中国石油化工集团公司石油化工科学研究院教授，
中国科学院院士，中国工程院院士
袁 权 中国科学院大连化学物理研究所研究员，中国科学院院士
朱清时 中国科学技术大学教授，中国科学院院士
孙优贤 浙江大学教授，中国工程院院士
张立德 中国科学院固体物理研究所研究员
徐静安 上海化工研究院（教授级）高级工程师
冯孝庭 西南化工研究设计院（教授级）高级工程师

序

数万年来，人类一直在了解、开发、利用我国周围的自然界，同时不断地认识着自身，科学技术也从一开始就随着人类的生存需求而产生和发展着。人类发展史充分验证了邓小平“科学技术是第一生产力”的论断。科学技术的发展，促进了人类文明和社会的发展。

21 世纪是信息时代，21 世纪是生命科技的世纪，21 世纪是新材料和先进制造技术迅速发展和广泛应用的世纪，21 世纪是高效、洁净和安全利用新能源的世纪，21 世纪是人类向空间、海洋、地球内部不断拓展的世纪，21 世纪是自然科学发生重大变革、取得突破性进展的时代。科学技术的发展、新技术的不断涌现，必将引起新的产业革命，对我国这样的发展中国家来说，既是挑战，也是机遇，而能否抓住发展机遇，关键在于提高全民族的科学文化水平，造就一支具有科学精神、懂得科学方法、具有知识创新和技术创新能力的高素质劳动者队伍。所以，发展教育和普及科学知识、弘扬科学精神、提倡科学方法是我们应对世纪挑战的首要策略。为此，1999 年 8 月，江总书记在视察中国科学院大连化学物理研究所时进一步强调了科普工作的重要性：“在加强科技进步和创新的同时，我们应该大力加强全社会的科学普及工作，努力提高全民族的科学文化素质。这项工作做好了，就可以为科技进步和创新提供广泛的群众基础。”

为了普及和推广高新技术，化学工业出版社组织几位两院院士和专家编写了《高新技术科普丛书》。本套丛书的特点是：介绍当今科学产业中的一些高新技术原理、特点、重要地位、应用及产业化的现状与发展前景；突出“新”，介绍的新技术、新理论和新方法不仅经实践证明是成熟、可靠的，而且是有应用前景的实用技术；力求深入浅出，图文并茂，知识性、科学性与通俗性、可读性及趣味性的统一，并充分体现科学思想和科学精神对开拓创新的重要作用。

《高新技术科普丛书》涉及与我国经济和社会可持续发展密切相关的高新技术，第一批9个分册包括绿色化学与化工、基因工程技术、纳米技术、高效环境友好的发电方式——燃料电池、最新分离技术（如超临界流体萃取、吸附分离技术、膜技术）、化学激光、生物农药等。本套丛书以后还将陆续组织出版多种高新技术分册。相信该套科普丛书对宣传普及科技知识、科学方法和科学精神，正确地理解、掌握科学，提高全民族的素质将会起到积极的作用。

洛有祥

2000年9月

前言

分子影像 (molecular imaging) 是指通过把分子和细胞生物学探针与现代精密仪器 (PET、PET/CT、NMR 等) 结合, 对生物活体内的分子或细胞事件进行非侵入式的成像技术。通过分子影像, 就能对活体生物或人体内的某些分子或细胞事件直接进行实时和无损伤的观察, 如细胞内信号传导、血管生成、细胞凋亡和肿瘤形成等。显然, 这对于生物学的研究以及疾病的诊断和治疗具有重要的意义。以诊断肿瘤为例, 常规的医学影像技术通常检测病灶的物理性状, 主要反映的是肿瘤疾病后期状况; 而分子影像学则可能在还没有出现临床症状时, 检测肿瘤早期疾病的生物学特性, 如癌前分子改变、基因变化、肿瘤细胞标志物、生长动力学等, 它为肿瘤的早期诊断提供了可能性, 对医学临床诊断引入了新的概念。

单分子检测 (single molecule detection) 技术建立在光学成像和生物机械技术基础上, 该技术使得研究单分子的动力学行为, 确定单个分子的运动机制, 以及探查分子的异质性, 揭示生命活动的基本规律, 更好地理解细胞功能等成为可能。尽管现有的高分辨技术 (X 射线晶体成像和 NMR) 已经阐明许多生物分子的结构细节, 但是这些方法的数据均来自静态分子的观察和集团平均。单分子方法则直接观察个体分子运动, 而无需通过分子的静态结构来推测其运动过程

和功能。总之，单分子检测的主要目的是要对活细胞内处于时空波动状态的单分子进行实时的测量。

可见，分子影像和单分子检测并不是同一领域的技术，相对而言，前者宏观，具有重要的应用前景；后者微观，在基础研究领域尤其是在活细胞内研究单分子行为领域具有重要价值。

鉴于这两种技术的快速进展以及诱人前景，我们觉得有必要向大家介绍这些技术的基本原理、方法以及相关的研究进展。本书第一章，中国科学院院士唐孝威教授扼要地介绍了分子影像的基本原理、技术和应用；第二章，章士正教授着重介绍了磁共振分子成像技术及其在医学中的应用；第三章，楼岑主任医师介绍了各种核医学分子成像的原理、设备与应用技术；第四章，罗建红教授全面地介绍了单分子检测技术的类别、原理及其在基础生物学研究中的应用；第五章，王彦广教授对单分子检测中的荧光标记技术做了重点介绍。

除上述作者外，郑伟良、邱爽和徐刚等同志分别在第二、三、四、五章的写作中做了大量的工作，在此一并致谢！

作 者

2004 年 2 月

于杭州浙江大学

内 容 提 要

本书是高新技术科普丛书中的一册。主要介绍分子影像技术与单分子检测技术的基本原理、方法、进展情况和发展前景。全书共分五章，包括分子影像、磁共振分子成像、核医学分子成像、生命科学中的单分子检测、单分子检测中的荧光标记技术。本书内容系统，文字浅显易懂，说理透彻，图文并茂。

本书可供广大科技人员和具有高中以上文化程度的读者阅读。

目 录

第 1 章 分子影像	1
1.1 分子影像的原理	3
1.2 分子探针	12
1.3 分子影像设备	21
第 2 章 磁共振分子成像	33
2.1 磁共振分子成像	36
2.2 磁共振分子水平成像原理和应用	43
第 3 章 核医学分子成像	77
3.1 核医学分子成像的原理	79
3.2 核医学分子成像的设备	82
3.3 正电子成像	90
3.4 受体显像	109
3.5 基因显像	121
第 4 章 生命科学中的单分子检测	129
4.1 单分子检测技术及其基本原理	131

4.2	单分子检测在生命科学中的应用	144
-----	----------------------	-----

4.3	展望	175
-----	----------	-----

第5章 单分子检测中的荧光标记

技术	179
----------	-----

5.1	基本原理	181
-----	------------	-----

5.2	核酸的标记	182
-----	-------------	-----

5.3	蛋白质的标记	194
-----	--------------	-----

5.4	绿色荧光蛋白	207
-----	--------------	-----

第1章

分子影像

分子影像的原理

分子探针

分子影像设备

1.1

分子影像的原理

1.1.1 医学影像

病人到医院里看病，医生通常要测量他的体温、呼吸、心率、血压，还要化验他的血液等。

有些疾病可以从体外的表现来诊断，但是在体外不能直接“看”出体内的疾病。对于身体内部的情况，医生要用各种医学仪器来诊断，确定体内的脏器是否有疾病。

在这方面，医生最常用的是医学影像技术，用医学影像仪器，对病人身体内部的情况“拍照”，根据“拍照”得到的图像，诊断体内的疾病。这些仪器大多是在体外进行诊断，对人体是无损伤的。

因此，医学影像的作用是无损伤地对人体内部的结构和功能进行成像，给出人体内部的立体的、动态的图像，从而诊断人体内部的健康状况。

人体内部的结构和功能非常复杂，要无损伤地对人体内部的情况成像，可不是一件容易的事。这是一门专门的学问，叫做医学影像学 (medical imaging)。这方面的专门技术，叫做医学影像技术。这是发展得很快的一种高科技，和

保护广大人民身体健康有密切的关系。

在医学影像的领域里，最近发展起一种分子影像的新技术。分子影像 (molecular imaging) 是无损伤地在分子水平上探测人体内部的分子，并且给出体内分子分布的图像的医学影像技术。

为了说明分子影像技术的原理，先要谈谈目前医院里常用的常规医学影像技术，然后再把它们和新发展的分子影像技术进行比较。

医院里的常规医学影像技术的例子是：X 射线透视、X 射线 CT 扫描、超声成像等。用这些技术都可以无损伤地对人体内部的状况“拍照”。

X 射线是高能的光，它可以穿透许多物质，包括人体组织。X 射线穿过人体时，和身体内部的物质相互作用，使一部分 X 射线被散射或吸收，其余部分的 X 射线可以穿透过身体，穿出人体的 X 射线的强度减弱了。

X 射线穿过一个物体时，物质的密度越大，或者物体的厚度越厚，吸收的 X 射线就越多，穿出物体的 X 射线就越少。

人体内部不同部位的物质不同，例如骨骼的密度大、软组织的密度小，它们对入射 X 射线吸收的程度不一样，穿出身体各部分的 X 射线强度也就不一样。

由于 X 射线穿过人体内部不同部位时的穿透强度不同，在体外记录穿透出来的 X 射线的 X 线底片上，就有不同的曝光，底片记录的“投影”图像，会呈现出深浅不同的

影像。

这样，用 X 射线透视人体或对人体“拍片”，也可以诊断人体内部的病灶。医生正是利用 X 射线的上述特性来了解人体内部结构情况的。

X 射线 CT (computerized tomography, CT) 是 X 射线计算机断层成像仪的意思。进行 X 射线 CT 扫描时，在人体外面用 X 射线（或能量更高的 γ 射线）在不同角度上照射和扫描人体。

先在一个角度上照射，对人体某个部位扫描，得到一个投影像，再换一个角度照射，对同一个部位扫描，又得到一个投影像，……。如此，通过不同角度照射和扫描，得到多个投影像，就可以获得人体内部结构的立体图像。

用 X 射线 CT 扫描可以得到人体内部的“断层”像。所谓“断层”，并不是对人体进行层状的解剖，而是对 CT 扫描测量得到的数据，用计算机处理方法，重新建构成由许多层面组成的立体图像，里面有一层层的图像数据。

CT 扫描是目前众多基于计算机断层扫描的可视化医学影像技术中的一种。后面提到的许多影像技术，也都要对扫描的数据，用计算机处理方法，重新建构成立体的图像。

立体图像也叫三维成像。用 X 射线透视时，在 X 光底片上得到投影像，在成像平面上的投影像是二维的。三维是相对于二维说的，CT 扫描用计算机把许多不同角度的扫描数据重新构建的图像，是三维的断层图像。

在医学影像技术方面，除进行静态的成像外，还在发展

动态的成像。什么是动态的成像呢？就是对人体在不同时刻连续地“拍照”。因为人体内部情况是随时间变化的，所以有时候需要获得不同时刻的动态“照”。

一个物体总是处于它周围背景之中。对一个物体成像的基础，是利用这个物体和它周围背景特性的不同，来区别物体和周围背景，从周围背景中提取物体的信息。物体和它周围背景特性的不同，叫做成像的“对比度”。

在用 X 射线对人体内部结构成像时，成像对比度是根据体内物质的不同密度。例如 X 射线透视人体，是利用骨骼和软组织密度的不同，把身体的骨骼和软组织区分开，得到清楚的图像。

可以设想，若是人体内部物质的密度和不同部位的厚度都是一样的，它们对入射 X 射线的吸收全都一样，那么穿透人体各部位、到达底片的 X 射线强度都一样，在图像中就看不到什么结构了。

反之，如果体内不同部位的密度相差得越大，成像的对比度越大，得到的结构图像的深浅对比就越分明。

后面要讲到，在获得分子影像时和传统的、常规的医学影像时，对比度的性质有根本的不同。

1.1.2 结构成像和功能成像

常规的医学影像技术又包括人体结构的成像和人体功能的成像。

什么是结构成像呢？就是针对人体内部的结构来成像，