

生物医学工程学 进展

谢德明 主编

Progress in
Biomedical
Engineering

 科学出版社

生物医学工程系列规划教材

生物医学工程学进展

谢德明 主编

暨南大学研究生院教材出版计划项目资助

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书侧重于生物医学工程学各个学科分支领域,特别是当前比较活跃的学科方向的近期研究发展动态,概要介绍其基本情况、发展历程、研究与应用现状及最新研究内容与进展。全书内容共 13 章,包括生物医学工程学科发展与产业化、生物力学、生物材料学进展、再生医学、组织工程学、生物芯片与微流控技术、生物医学传感器进展、生物医学信息技术、介入医学工程、医学成像技术进展、脑科学、神经工程学进展、人工器官研究与应用进展。

本书适合生物医学工程、生物科学与技术、临床医学等相关专业的高年级本科生、硕士生、博士生作为教材,便于学生全面地了解本学科的概貌及研究热点,也可以作为工程技术人员、行业监督管理人员的参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

生物医学工程学进展/谢德明主编. —北京:科学出版社,2015. 6

生物医学工程系列规划教材

ISBN 978-7-03-044358-8

I. ①生… II. ①谢… III. ①生物工程-医学工程-高等学校-教材
IV. ①R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 107671 号

责任编辑:席 慧/ 责任校对:郑金红

责任印制:徐晓晨/ 封面设计:迷底书装

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>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015 年 6 月第一次印刷 印张:22

字数:563 000

定价:55.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《生物医学工程学进展》编委会名单

主 编 谢德明

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

- 陈宇珂 (中国人民解放军广州军区广州总医院)
黄伟明 (中山大学第一附属医院)
柯 渔 (暨南大学生物医学工程系)
郎怡然 (军事医学科学院)
劳永华 (华南理工大学生物医学工程系)
李立华 (教育部人工器官与材料工程中心)
廖继东 (暨南大学医学院)
刘宗华 (暨南大学生物医学工程系)
马 栋 (暨南大学生物医学工程系)
毛 萱 (暨南大学生物医学工程系)
牟宗霞 (暨南大学生物医学工程系)
邱小忠 (南方医科大学)
全渝娟 (暨南大学计算中心)
汤顺清 (暨南大学生物医学工程系)
王秀河 (暨南大学附属第一医院)
吴效明 (华南理工大学生物医学工程系)
吴祖剑 (暨南大学计算中心)
武 征 (再生医学教育部重点实验室)
肖学钧 (广东省人民医院)
谢德明 (暨南大学生物医学工程系)
徐 颖 (粤港澳中枢神经再生研究院)
张贵元 (广东省医疗器械研究所)
周立兵 (粤港澳中枢神经再生研究院)

前 言

生物医学工程是一门非常活跃的交叉性前沿学科。近年来,生物医学工程学科在各国政府、教育界、科学界、企业界都得到了高度重视,其基础理论研究的深入,工程应用技术的发展及大量新设备、新装置、新技术、新产品、新理念在临床实践中的应用,促进了学科的空前繁荣。在我国,已有 120 多所高校开设了生物医学工程本科专业,行业从业人员达数十万之多,其已经在国民经济与社会发展中占据举足轻重的地位。

学习掌握生物医学工程学科基础知识,了解生物医学工程学科研究现状与发展动态,对从事本专业技术领域工作的研究人员、技术人员、生产管理人员及教育工作者都显得尤为重要。在暨南大学研究生院的倡导与积极支持下,《生物医学工程学进展》一书即将付梓,作为本书编委会的其中一员,我的心情十分激动并充满期待。本书自立项到组织编写团队、构思全书架构,再到内容编写、稿件的审查与修订,历时两年有余。在此期间,编委会全体成员付出了艰辛的劳动,在此深表谢意。

参与本书编写的专家、教授、学者共 23 人,来自广东省内外多家单位。全书由 13 章组成,第一章为生物医学工程学科发展与产业化,由暨南大学生物医学工程系谢德明教授编写;第二章为生物力学,由华南理工大学吴效明教授、劳永华博士主持编写;第三章为生物材料学进展,由暨南大学生物医学工程系汤顺清研究员、毛萱副研究员等主持编写;第四章为再生医学,由再生医学教育部重点实验室(暨南大学)武征副教授等主持编写;第五章为组织工程学,由南方医科大学邱小忠教授主持编写;第六章为生物芯片与微流控技术,由暨南大学医学院廖继东副教授、生物医学工程系柯渔副研究员主持编写;第七章为生物医学传感器进展,由暨南大学生物医学工程系牟宗霞博士主持编写;第八章为生物医学信息技术,由暨南大学计算中心吴祖剑博士、全渝娟副教授主持编写;第九章为介入医学工程,由中国人民解放军广州军区广州总医院陈宇珂主任主持编写;第十章为医学成像技术进展,由暨南大学附属第一医院王秀河主任医师主持编写;第十一章为脑科学,由粤港澳中枢神经再生研究院徐颖、周立兵教授主持编写;第十二章为神经工程学进展,由军事医学科学院郎怡然博士主持编写;第十三章为人工器官研究与应用进展,由广东省医疗器械研究所张贵元高级工程师、广东省人民医院广东省心血管病研究所肖学钧主任、中山大学第一附属医院黄伟明主任共同编写。全书由暨南大学生物医学工程系谢德明审定。

目前,国内正式出版的、对生物医学工程学科进行专题介绍,特别是对近年来学科发展动态进行介绍的书籍为数不多,这也是我们积极筹划出版本书的重要原因。另外,随着生物医学工程学科的不断交叉、渗透,其学科研究领域越来越广,与生命科学、信息科学、材料科学、工程技术学科等的结合也越来越紧密,形成了许多新兴学科方向,如生物材料学、再生医学、组织工程学、介入医学工程、医学信息技术与医学信息工程、脑科学与神经工程学、新型医学成像技术等,这些新兴学科领域大多缺乏系统性的专题介绍,在本书中都专门设置章节予以综述。

由于生物医学工程学科体系十分庞大,还有很多学科领域如生物医学光子学、核医学与放射医学、医学物理学、医学电子学、康复工程等,因编者知识面的欠缺,在本书中没有进行针对性介绍,是本书最大的遗憾。

感谢暨南大学生物医学工程研究所名誉所长、广东冠昊生物科技股份有限公司副董事长徐国风教授在本书编辑出版过程中给予的支持与指导。

期待本书能获得广大读者的认可与欢迎,更期待读者能提出宝贵意见。

谢德明

2015年2月于暨南园

目 录

前言	
第一章 生物医学工程学科发展与产业化	1
第一节 生物医学工程学概述	1
第二节 生物医学工程学科发展历程	3
第三节 生物医学工程学科发展趋势	5
第四节 国内外生物医学工程产业现状	11
一、我国生物医学工程与医疗器械行业发展现状	11
二、国外生物医学工程产业概述	13
第五节 我国生物医学工程产业发展规划	16
一、我国生物医学工程研发重点领域和方向	16
二、生物医学工程产业发展布局	17
第二章 生物力学	20
第一节 生物力学概述	20
第二节 生物固体力学	21
一、骨力学	21
二、软组织力学	27
三、器官力学	30
第三节 生物流体力学	30
一、生物流体力学的研究范围、目的、对象和方法	30
二、循环系统力学	32
三、呼吸系统力学	34
第四节 运动生物力学	37
一、竞技体育技术测试研究方法与发展趋势	37
二、运动器系的力学研究	40
三、运动生物力学测量技术	42
第五节 细胞与分子生物力学	43
一、细胞生物力学	43
二、分子生物力学	47
第三章 生物材料学进展	50
第一节 生物材料学概述	50
一、生物材料定义与分类	50
二、生物材料发展历程	50
三、生物材料的机遇与挑战	52
第二节 纳米生物材料与功能性生物材料	52
一、零维纳米生物材料	53
二、一维和二维纳米生物材料	56
三、三维纳米生物材料	59
四、纳米生物材料的毒性与安全性	61
五、功能性生物材料	62
第三节 智能水凝胶及其应用	66
一、智能水凝胶	66
二、水凝胶作为生物医学材料的应用	70
第四节 生物材料表面修饰与改性	77
一、等离子体表面处理	77
二、离子束处理	78
三、激光表面改性	79
四、微弧氧化	80
五、其他	80
第五节 生物材料与组织细胞的相互作用	81
一、生物材料与生物分子的相互作用	81
二、生物材料与细胞的相互作用	81
三、生物材料与细菌、病毒的相互作用	82
四、生物材料与组织/器官的相互作用	83
五、生物材料与系统的作用	84
第六节 生物材料的成型加工	84
一、快速成型技术	85

二、静电纺丝技术	87	第三节 组织工程支架材料	138
三、可注射型支架材料制备方法	89	一、组织工程支架材料	138
第七节 生物材料的生物相容性评价	92	二、生物活性物质释放载体	139
一、生物相容性的概念	92	第四节 三维体系与体外组织构建	139
二、细胞和组织相容性	92	一、生物反应器	140
三、血液相容性	94	二、计算机辅助组织工程	141
四、免疫相容性	97	三、组织工程产品保存技术	142
第四章 再生医学	101	四、组织工程产品的安全性评价	143
第一节 再生医学研究概况	101	第五节 器官组织工程	144
一、再生医学的概念与范畴	101	一、皮肤组织工程	144
二、再生医学的发展趋势与挑战	101	二、神经组织工程	146
第二节 再生医学的生物和分子基础	102	三、组织工程骨与软骨	147
一、再生的生物学机制	102	四、心肌组织工程	149
二、再生中的生物分子	105	五、角膜组织工程	150
三、再生过程的信号转导途径	106	六、骨骼肌组织工程	150
四、影响再生的因素	110	七、其他器官的组织工程研究	151
第三节 再生医学的基本方法和关键技术	111	第六章 生物芯片与微流控技术	153
一、干细胞培养	111	第一节 生物芯片技术概论	153
二、干细胞鉴定及示踪方法	113	一、生物芯片的概念	153
三、干细胞的靶向基因操作技术	114	二、生物芯片的类型	153
四、体细胞重编程技术	115	三、生物芯片技术相关仪器设备	153
五、细胞转分化技术	118	四、生物芯片的应用	154
第四节 细胞治疗的原理、基础及应用	119	五、生物芯片技术研究及产业发展	154
现状	119	六、生物芯片产业化前景	155
一、细胞治疗发展状况	119	第二节 探针芯片	155
二、细胞治疗原理	119	一、基因芯片	155
三、干细胞移植治疗进展	122	二、蛋白质芯片	157
第五节 组织再生原理与进展	128	三、细胞芯片	158
一、心脏修复与再生	128	四、糖芯片	159
二、小血管再生	130	第三节 组织芯片	160
三、角膜修复与再生	131	一、组织芯片技术对现代生命科学	160
四、软骨的修复与再生	133	发展的意义	160
五、再生医学伦理学原则	133	二、组织芯片分类	161
第五章 组织工程学	135	三、组织芯片发展史	161
第一节 组织工程概述	135	四、组织芯片技术的应用	161
第二节 种子细胞、生长因子与组织	136	第四节 微流控技术	165
工程	136	一、微流控技术及微流控芯片	165
		二、微流控芯片的制备	166
		第五节 微流控芯片单元	171

一、进样及样品前处理单元	171	第三节 生物信息学	196
二、微混合和微反应单元	171	第四节 系统生物学	198
三、微分离单元	172	第五节 合成生物学	200
第六节 微流控技术在生物医学领域的 应用	174	第六节 生化系统建模与可视化	200
一、细胞培养	174	第七节 生化系统建模语言与优化	203
二、PCR 反应	175	第八节 高性能计算与生化系统建模	211
三、基因结构与功能研究	175	第九章 介入医学工程	213
第七节 微液滴技术	176	第一节 介入医学概述	213
一、利用微流控法制备微液滴的方法	176	一、介入医学简介	213
二、微液滴的应用	177	二、介入医学临床技术	214
三、展望	178	三、介入医学发展趋势	217
第七章 生物医学传感器进展	179	四、介入医学工程	218
第一节 人体生理信号及其基本特征	179	第二节 介入医学工程相关器材	219
一、人体生理信号分类	179	一、栓塞材料	219
二、人体生理信号特点	180	二、穿刺器械	219
第二节 传感器概述	180	三、成形器械	219
一、传感器定义	180	四、支架成形器械	220
二、传感器组成及结构	181	五、相关介入专科使用器材	221
三、传感器分类	181	第三节 介入医学工程材料的研究现 状与发展	226
第三节 生物医学传感器定义、作用 及应用领域	183	一、介入医学工程用高分子材料	226
一、生物医学传感器定义	183	二、介入产品主要品牌	231
二、生物医学传感器作用	183	三、介入医学工程发展方向	232
三、生物医学传感器在医疗中的应用	185	四、典型临床案例	233
四、生物医学传感器要求	185	第十章 医学成像技术进展	238
第四节 生物医学传感器发展趋势	185	第一节 医学影像学与医学成像技术 概述	238
一、集成化、微型化	186	第二节 投影 X 射线成像	238
二、智能化	190	第三节 螺旋 CT 进展	241
三、多参数、多功能化	191	一、螺旋 CT 的基本原理	241
四、光学传感器	192	二、螺旋 CT 扫描排数的发展	241
五、可遥控、无创检测	193	三、螺旋 CT 新技术	242
六、新材料、新原理	193	第四节 超声成像技术主要进展	246
第八章 生物医学信息技术	195	一、超声造影技术	246
第一节 生物医学工程中的信息技术 与新兴交叉领域	195	二、四维超声技术	247
第二节 计算生物学	196	三、心脏斑点追踪技术	247
		第五节 PET/CT、PET/MRI、PET- CT/MRI 的基本原理及其临床 应用	248

一、PET/CT 的基本原理及其临床应用	248	二、电生理基本装置	269
二、PET/MRI 的基本原理及其临床应用	249	三、电生理记录种类	271
三、PET-CT/MRI 的基本原理及其临床应用	251	第五节 脑科学研究新动态	277
第六节 磁共振成像新技术	253	第十二章 神经工程学进展	280
一、弥散加权成像	253	第一节 神经工程学概述	280
二、多 b 值弥散成像	253	第二节 脑-机接口技术	281
三、弥散张量成像	254	第三节 神经调控	286
四、扩散峰度成像	255	第四节 光遗传学	287
五、磁共振灌注成像	256	一、光蛋白发展历史	288
六、磁共振波谱成像	257	二、光电极研制最新进展	289
第十一章 脑科学	258	三、光遗传学应用最新进展	289
第一节 神经系统的结构基础	258	第五节 神经假体	290
一、神经元	258	一、人工耳蜗	290
二、神经胶质	259	二、人工视觉	291
三、神经纤维和神经末梢	259	三、神经修复	292
四、突触	259	第六节 神经机器人	294
第二节 中枢神经系统的组成	260	第七节 神经信息学	295
一、端脑	260	第八节 神经工程的未来发展方向	296
二、间脑	260	第十三章 人工器官研究与应用进展	298
三、小脑	260	第一节 人工器官概述	298
四、脑干	260	第二节 全人工心脏	299
五、脊髓	261	一、概述	299
第三节 神经元的电生理活动基础	261	二、全人工心脏的发展史	300
一、静息膜电位	261	三、TAH 的结构及作用机制	301
二、动作电位	263	四、TAH 临床应用的经验和现状	304
三、神经冲动的产生和传导	265	第三节 心肺支持系统	305
第四节 电生理技术	268	一、心肺支持系统概述	305
一、电生理原理	268	二、心肺支持系统的组成	306
		三、心肺支持系统的临床应用与发展	316
		参考文献	321

第一节 生物医学工程学概述

生物医学工程学(biomedical engineering, BME)最初的发展是基于生命科学的发展和临床医学实践的需求,其内涵是应用力学、物理学、化学、数学等基础学科及电子学、光学、材料学、计算机科学、信息科学等工程技术学科的原理与方法来研究生物学和医学问题,定量认识生命现象和生物学过程中的基本规律,以此理解、改变或控制生物系统,提升人类健康保障与重大疾病诊疗水平。

紧随社会进步的步伐,生物医学工程学科及产业发展极其迅速。特别是从20世纪80年代末期开始,由于人类对自身健康的关注与需求不断增加及疾病谱的变化,对疾病诊断治疗技术及装备的要求越来越高。近50年以来,生物医学工程已深入到生命科学、临床医学的各个领域,从生命现象的发现到生物学过程的定量分析,从海量的组学数据分析到新药研制,从临床医学到基础医学,生物医学工程深刻地改变了生命科学和医学本身,而且预示着生命科学进步和医学变革的方向。可以说,没有生物医学工程就没有生命科学和临床医学的今天。生物医学工程是所有学科中发展最快的一个科学技术领域,取得了令人震惊的成就,并且仍然具有极其诱人的发展前景。

生物医学工程的概念最早源自 H. von. 赫姆霍兹,他率先提出“工程学将推动生物学和医学,尤其是通过用于测量和成像的仪器”的观点,预言了生物学、医学与工程学的紧密结合(图1-1)。“生物医学工程”一词正式出现于20世纪50年代,由美国电气和电子工程师协会(Institute of Electronic and Electrical Engineering, IEEE)提出并初步定义为“应用工程学的原理和技术解决生物学和医学的问题”。随着医学影像学技术、人工器官、医学电子仪器等的快速发展,生物医学工程突破了技术的范畴,开始形成一门独立的学科,其核心内涵为“将工程学的原理和方法与生命科学的原理和方法相结合,认识生命运动的规律,以维护和促进人的健康”,确立了学科的主题和目标,建立了研究方法学的基本原则。

美国国立卫生研究所(National Institute of Health, NIH)于2000年定义生物医学工程:综合运用工程科学、物理学、化学、数学和计算科学的原理研究生物学、医学、行为科学与人类健康的一门边缘性、交叉性学科。学科的目标是进行从分子、细胞、组织、器官到整个人体系统多层次上的基础研究,形成和完善新的知识体系,致力于生物学、材料科学、过程控制、组织/器官移植、仪器科学和信息学中相关的创新性研究,服务于疾病的预防、诊断、治疗、康复,提高人类健康水平。

生物医学工程学研究导致了如X射线计算机断层扫描(X-CT)、磁共振成像(MRI)、超声成像、患者监护和生化分析等大量新型临床诊断与监护技术、设备的出现和普及;种类繁多的激光和电磁治疗设备提供了新的治疗和外科手术手段,并推动了家庭保健的开展;人工心脏起

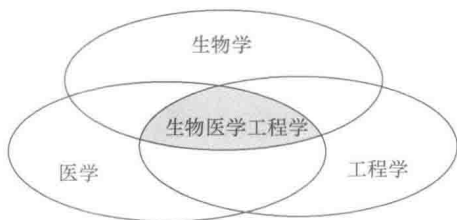


图 1-1 生物医学工程学科交叉示意图

搏器和人工心脏瓣膜正在挽救和维持着世界数百万心脏病患者的生命；人工肾等血液净化技术维持着数十万肾衰竭患者的正常生活；人工晶体、人工关节和功能性假体等已广泛用于伤残人的康复和功能辅助；生物力学的研究加深了对严重危害人类健康的动脉血管硬化和血栓形成机制的认识，为心、脑血管疾病的防治和人工心脏瓣膜、人工血管等人工器官的设计提供了依据；计算机和信息技术在医学和临床上的扩大应用，正在从根本上改变着医院的面貌。我国科学家还将现代工程方法与中医相结合，进行了中医四诊客观化、中医专家系统和中医经络的初步研究，为中国传统医学的新发展注入了活力。现代医学的进步是和生物医学工程学的发展分不开的。

同时，生物医学工程学是医疗保健性产业的重要基础和动力，医疗器械和医药工业同生物医学工程学的研究与应用有着最直接的联系，它所带动的产业在国民经济中占有重要地位。例如，美国每年生物医学工程学带动的产业就高达数百亿美元。各国在生物医学工程研究方面的投入，随着生活水平的提高而逐年增加。这门学科面临着众多的新课题，许多成果又有着极好的产业化前景，因此生物医学工程学被称为朝阳学科。

当前，生物医学工程学科无论在广度上还是深度上都有了巨大进展，早已不可同日而语。就深度而言，已经超越了为生物学和医学提供解决问题的方法、手段和工具的范畴，而是融入生命科学、医学当中，成为其不可或缺的一个组成部分。例如，在生物力学(biomechanics)领域，随着应力-生长关系的发现，深刻揭示了力的作用在生命体各个层次生长、发育过程中，乃至地球生命演化过程中是一个更为初始的信息系统，从而推动传统的生物力学向力学生物学(mechanobiology)转变。随着 21 世纪的到来，医学模式也在发生深刻变化，已经进入以个体化医疗为基本特征的新时期，“临床医学工程”的发展即为明显标志，它将基础医学、医学工程技术、临床专家经验(借助于知识工程技术)三者紧密结合起来，直接为患者的诊断和治疗提供服务，已经形成生物医学工程的新领域。

另外，生物医学工程是因人类健康需求而发展起来的科学技术领域，其多层面、多方位的社会需求和学科属性决定了生物医学工程必然是一个广覆盖、深交叉、快速发展、多变化的学科(图 1-2)。其分支学科或分支技术领域的界定是十分困难且相当模糊的，大体上可以将其划分为四大技术领域。

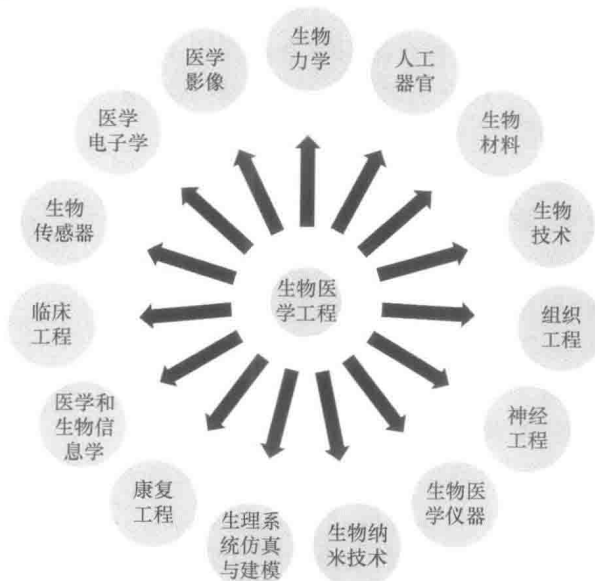


图 1-2 生物医学工程学科领域

(1) 以电子、电气工程技术和信息科学技术为基础,以观测、分辨组织、器官结构和形态/系统功能等为主要目标,如医学影像、医学信息技术、数字化医疗、神经工程等。

(2) 以生物材料和生物力学为基础,结合生物技术、细胞生物学、分子生物学、发育与再生生物学等,以认识人体生理系统、器官、组织、细胞等生命体的结构-功能关系,进而修复损伤,重建功能,以达到修复损伤、增进健康的目的。人工器官、组织工程、再生医学工程、细胞工程、介入医疗工程、康复工程、行为工程等可归属于此领域。

(3) 以生物化学和生物技术为基础,结合微电子、微制造技术,以识别、调控人体生命活动的微细变化等为目标。包括生物信息学、生物传感器、生物芯片、微流控技术、生物微机电系统等。

(4) 以物理因素的生物学效应为基础,运用系统工程原理和方法,实现特定的医疗保健目标。包括放射医疗工程、超声医疗工程、激光医疗工程、核医学、生物磁学、生物电学、生物医学光子学等。

第二节 生物医学工程学科发展历程

20 世纪初,化学、生理学、药理学等基础学科飞速发展,形成了各学科紧密结合、交叉渗透的发展氛围,特别是物理学的各种新发现促使医学研究产生质的飞跃。1903 年 Einthoven 设计出第一台心电图机,测量到心跳过程中所产生的电流变化。这一发明不仅为心血管医学,还为电测量技术开创了一个新时代。同期,X 射线的发现对临床医学的发展意义最为重大。1895 年 Roentgen 首次发现 X 射线,从此人体的秘密就开始向医学检查敞开大门。开始时,X 射线主要用于骨折和脱臼的诊断。很快 X 射线机这个新设备就在美国很多医院得到大力推广应用,并由此形成独立的放射科。20 世纪 30 年代,随着钡盐等各种 X 射线不能穿透的物质的发现与应用,X 射线机几乎可以将人体所有器官可视化、图像化。X 射线成像技术的发明极大地提高了医生的诊断能力,使其能够正确判断各种疾病与损伤,并直接导致医学影像学的形成。1926 年德国物理学家布希(Busch)发明电子显微镜,在 20 世纪 50 年代开始应用于医学,极大地推进了对细胞及亚细胞结构的可视化,这类技术的应用使人类开始进入原子时代。1927 年 Drinker 发明呼吸机,1939 年创建心肺分流术(heart-lung bypass)——心肺搭桥,20 世纪 40 年代开发心导管及心血管造影术(cardiac catheterization and angiography),利用细小的导管将造影剂注入心脏和肺部血管及瓣膜,用于正确诊断先天性和获得性心脏病。这些技术开辟了心血管外科手术的新纪元。1947 年实现生物无线电遥测技术测定心电、脑电信号。第二次世界大战(简称二战)中出现了很多先进技术,在通信、自动化技术、核技术、生化、超声等领域取得快速发展。二战后,大批科学家转入了造福于人类健康的学科。1948 年出现了第一台超声诊断仪,1958 年发明可植入式心脏起搏器。20 世纪 50 年代,第一例肾移植手术获得成功,生物医学材料和人工器官开始研制与使用,如硅橡胶、聚氨酯材料,人造器官如人工肾、人工肺、人工心瓣膜、人工晶体等先后在临床应用。伴随着计算机技术的发展,1963 年美国物理学家 Cormack 将图像重建数学理论应用于放射医学研究。1972 年英国工程师 Housfield 在美国科学家 Cormack 的研究基础上发明了 X 射线计算机断层扫描仪(X-rays computed tomography, X-CT)。1979 年 Housfield 和 Cormack 获得诺贝尔生理学或医学奖。1973 年美国科学家劳特布尔和英国科学家曼斯菲尔德研制出临床实用的磁共振成像仪(magnetic resonance imaging, MRI),同时成功开发的医疗器械(仪器)还有心脏起搏器、高频电刀、激光

刀、X 射线刀、超声刀、医用电子直线加速器等。早期的生物医学工程也称为医学工程学 (medical engineering), 综合运用数理科学原理和现代工程技术, 致力于研究与解决基础医学和临床医学问题。

随着经济社会的发展和世界政治格局的变迁, 世界科技中心也逐步从欧洲转移到美国。自 1930 年以来, 先后有 80 多位美国科学家获得诺贝尔奖。表 1-1 中列举了与生物医学工程技术领域密切相关的历届诺贝尔奖获奖情况, 这些研究成果的绝大多数都直接推动了科学技术的临床应用, 促使复杂的外科手术技术快速发展。

表 1-1 直接应用于生物医学工程领域的历届诺贝尔奖及获奖成果

物理学奖		生理学或医学奖	
1901 年, W. C. 伦琴 (德国)	发现伦琴射线 (X 射线)	1911 年, A. 古尔斯特兰德 (瑞典)	从事有关眼睛屈光学方面的研究
1902 年, H. A. 洛伦兹 (荷兰); P. 塞曼 (荷兰)	塞曼效应的发现和研究	1924 年, W. 爱因托文 (荷兰)	发现心电图机制
1927 年, A. H. 康普顿 (美国)	发现康普顿效应	1932 年, C. S. 谢林顿; E. D. 艾德里安 (英国)	发现神经细胞活动的机制
1943 年, O. 斯特恩 (美国)	测定质子磁矩	1956 年, A. F. 库南德; D. W. 理查兹 (美国); W. 福斯曼 (德国)	开发了心脏导管术
1944 年, I. I. 拉比 (美国)	用共振方法测量原子核的磁性	1961 年, G. V. 贝凯西 (美国)	确立“行波学说”, 发现耳蜗感音的物理机制
1953 年, F. 塞尔尼克 (荷兰)	论证相衬法, 特别是研制相差显微镜	1979 年, A. M. 科马克 (美国); G. N. 蒙斯菲尔德 (英国)	出现了用电子计算机操纵的 X 射线断层扫描仪 (简称扫描仪)
1964 年, C. H. 汤斯 (美国); N. G. 巴索夫 (苏联); A. M. 普洛霍罗夫 (苏联)	在量子电子学领域的基础研究导致了根据微波激励器和激光器的原理构成振荡器和放大器; 制造用于产生激光光束的振荡器和放大器; 微波激励器和激光器	2003 年, 保罗·劳特布尔 (美国); 彼得·曼斯菲尔德 (英国)	在磁共振成像技术上获得关键性发现, 最终导致磁共振成像仪出现
1972 年, J. 巴丁 (美国); L. N. 库珀 (美国); J. R. 斯莱弗 (美国)	提出所谓 BCS 理论的超导性理论		
1973 年, B. D. 约瑟夫森 (英国); 江崎玲于奈 (日本); I. 迦埃弗 (美国)	关于固体中隧道现象的发现, 预言了超导电流能够通过隧道阻挡层 (即约瑟夫森效应); 发现半导体中的隧道效应; 发现超导体中的隧道效应		

续表

物理学奖	生理学或医学奖
1986年, E. 鲁斯卡(德国); G. 宾尼(瑞士); H. 罗雷尔 (瑞士)	电子物理领域的基础研究 工作, 设计出世界上第一台 电子显微镜; 设计出扫描式 隧道效应显微镜
1992年, J. 夏帕克(法国)	粒子探测器特别是多丝正 比室的发明
2003年, 阿列克谢·阿布 里科索夫(俄罗斯); 维塔利 ·金茨堡(俄罗斯); 安东尼 ·莱格特(英国)	在超导体和超流体理论上 的开创性贡献

到 20 世纪末, 由于生物技术和微电子技术的迅速发展, 医用分析仪器有了长足进步。单光子发射型计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)、正电子发射型断层成像(positron emission tomography, PET)及 PET 与 X-CT 联用设备先后开发成功, 形成了完整的核医学成像技术体系。

20 世纪 90 年代, 人类基因组计划的成功实施给医学界带来革命性的变化。包括基因自动测序仪、自动取样技术及序列拼接软件与数据库、PCR 技术与仪器、基因重组技术、抗体标记技术、流式细胞分析技术、激光共聚焦技术、蛋白质分离纯化技术的发展与完善, 生物医学工程研究者从器官和系统水平的研究转向关注细胞和分子水平的研究。分子医学的主体内容是细胞生物学、分子生物学在医学中的应用, 涵盖了其主要的理论和技术体系, 又侧重于其在医学领域中的应用, 其中的技术体系是开展该领域研究的核心内容。分子医学着重于从分子水平阐述基因组、基因、基因转录及其调控、细胞周期和信号转录等分子医学基础, 主要疾病的病理变化分子机制及其关键性研究技术, 迅速发展的基因诊断、基因治疗和基因工程、蛋白质工程新药的研究等, 目的在于发现控制正常细胞行为的基本分子, 弄清基因异常表达、基因相互作用的紊乱与疾病发生的关系, 通过检查和纠正这些异常基因对疾病进行诊断、治疗和预防。分子医学与传统医学的主要不同在于前者对疾病的认识和操作都是在分子和基因水平上进行的。分子医学的发展依赖于分子技术和研究手段的发展, 如 PCR 技术、基因克隆技术、基因转移技术等发明和改进, 使人们可以对基因的分、切割、重组、转移等进行有效操作, 并由此产生了基因诊断、基因治疗和基因预防的新方法, 代表着医学发展的新方向。

总之, 生物医学工程学作为一门新兴的边缘学科, 数十年来得到了巨大的发展, 当代几乎所有的高新技术都被其吸收和利用, 并形成了一个庞大的新兴产业系统。

第三节 生物医学工程学科发展趋势

自 20 世纪 90 年代以来, 生物医学工程已成为现代医疗卫生体系和医疗器械生产技术创新和进步的主要原动力, 并将继续推动转化医学的发展。生物医学工程在作为生命科学和医学不可或缺的组成部分的同时, 仍旧保持着工程科学的特征, 始终以解决临床实际问题为目的, 在有限的目标范围内寻求规律, 并以最简约的方法实现既定目标。因此, 生物医学工程不仅应满足医学进步的需要, 作为整个社会健康保障系统的一个重要环节, 还必须有助于医疗成

本的控制和健康与医疗事业的可持续发展。

目前,生物医学工程学科的研究领域主要包括生物材料学、生物力学、生物医学传感器、组织工程与再生医学、医学信息技术与信息工程、医学影像技术、介入医学工程、神经工程、生物微机电系统等分支学科。其主要发展趋势可概括如下。

1. 生物材料学

生物材料(生物医学材料)(biomedical material)是一类用于诊断、治疗、修复或替换人体组织、器官或增进其功能的新型高技术材料,是生物医学工程学科与产业的重要组成部分,其管理属于医疗器械范畴,生物医学材料涉及医用高分子、医用金属(合金)、生物陶瓷、复合材料、纳米材料、生物衍生材料等。主要用于制造基础医疗器械及技术含量高、附加值高的直接植入人体或与生理系统结合使用的材料及其终端产品(人造血管、血管支架、人工心瓣膜、心脏起搏器、人工骨、骨修复与替代材料、人工关节、人工器官、牙科材料、药物控制释放材料),还包括临床疾病诊断材料。

生物材料发展的主要前沿方向是生物降解性和生物活性相统一的新型材料。生物材料研究已经与生命科学基础研究形成日益密切的结合和渗透,同时紧紧围绕临床应用目标,针对组织损伤(创伤)的病理环境与愈合机制,着重探索生物材料与植入宿主自体组织之间的相互识别与“信号交流”通道,病损部位对材料的感知,材料与周围组织、细胞建立信号联系并进行物质交换,材料介导细胞与蛋白质的黏附,材料促进并主动参与组织修复等功能,以及为满足这些功能要求所进行材料分子设计与表面功能化修饰技术等。

心脑血管生物材料是生物材料研究的关键技术领域,具有研究周期长、风险大、严重依赖技术创新的特点。当前的主要研究方向集中于新型医用可降解金属及其合金材料的研究,表面改性的生物材料与器械的长期表面功能性如血液相容性、力学性能稳定性、蛋白质吸附行为、生物材料的多功能化(抗凝血、抑制内膜增生、抗菌、载药、涂层)、多功能表面改性(生物材料表面离子束与等离子体改性、生物材料表面图案化与拓扑结构、生物材料表面固定功能性分子、生物材料表面生长内皮细胞)是高性能心血管生物材料发展的重要方向。

纳米生物材料是一个全新的领域,是指具有纳米材料特征,作为生物材料应用的新型高科技材料。主要研究与应用目标包括纳米载体(药物载体、基因载体)、纳米生物器件(纳米机器人、纳米传感器)、纳米生物组织工程(纳米材料支架)、纳米医药等。重点研究方向包括纳米材料在细胞核分子水平上与机体相互作用机制,纳米材料生物安全性,纳米生物材料合成、组装及其在生物医学领域的应用,新型纳米器件研制,纳米技术改善难溶性药物功效的应用基础研究,药物控制释放与靶向等。

生物材料评价是保障生物材料及其制品质量与安全,指引新型生物材料研究与开发的重要依据。现有的评价标准与方法远远不能满足生物安全性评价的要求。改进和发展生物医学材料的生物学评价方法势在必行。必须从过去单纯对机体急慢性炎症、免疫学反应、热源、遗传毒理和致畸、致癌及血液学反应进行评价,转向对材料与机体所有信息进行有机的全面研究和评价。包括植入物内的材料对全身各个组织、器官的全面生理影响;材料的降解产物在体内的吸收代谢过程;组织工程支架材料对细胞、组织、器官基因调控及信息传递等的影响。建立对补体激活后所产生的裂解产物的分析和研究方法;评价材料对体内各种细胞因子影响的试验方法;建立生物材料对细胞生长、凋亡影响的试验方法;建立降解控制释放材料在体内代谢过程中分布、吸收和排泄的试验方法;建立智能材料在体内信号传递及功能调控评价方面的试验方法;建立药物控制释放材料的生物相容性评价试验方法;建立净化功能生物材料的生物相

容性评价试验方法;建立组织工程所需的培养细胞生长、抑制、扩增、黏附等生物材料相容性试验方法。

2. 神经工程

神经工程(neural engineering 或 neuroengineering)是随着细胞生物学、试验及临床神经科学、生物科技与生物医学工程技术的紧密结合与发展而逐渐发展形成的一门新兴学科领域。以计算神经科学、试验神经科学、临床神经病学和活体神经组织的信号处理等领域的成果为基础,结合工程学、计算机科学、物理学、化学、数学等学科的知识与技术,进行生物神经系统的研究。神经工程的研究目标是通过神经网络和人造设备间的沟通来修复和增强人体的功能。当前的研究主要着眼于探明感觉系统和运动系统编码与处理信息的机制,定量研究这些机制在病理状态下发生的变化,研究如何通过脑-机接口、神经修复等途径来理解和操纵这些内在机制。

近年来,神经工程侧重于探索中枢及周围神经系统的功能及行为表现,以了解中枢神经系统及周围神经系统的感知或运动,用以控制信息的活化、传递及神经调控功能的过程,协助失能者达到神经功能回复(restoration)及增进(augmentation)的目标。神经工程研究的范畴相当广泛,其研究内容从基础的神经电生理,神经模块控制,神经机械系统控制与神经再生原理探讨,到进一步了解神经接口、神经假体、神经影像与感测神经磁场感应等研究方向的原理与应用。

未来 20 年,神经工程研究的关键领域将集中于神经信息(神经电生理与神经影像学信息)的获取,如脑电图、脑磁图、功能磁共振成像、近红外光谱、神经元放电信号测量及皮层电位测量;神经信息解析技术,包括单一神经元信息的解析、脑电/脑磁信号解析;神经信息应用,如脑-机接口及人机结合的智能系统的开发与应用。

3. 介入医学工程

介入医学工程(intervention medical engineering)也是近年来迅速发展起来的新兴技术学科,是指采用系列介入器械与材料和现代化数字诊疗设备进行诊断与治疗操作的医学工程技术。介入医学工程器械的开发研制、生产和应用涉及高科技新材料、精密电子与机械、器械与药物/基因的结合及介入医学等临床研究。其特征是以影像诊断学和临床诊断学为基础,在医学影像设备的引导下,利用专用器械/器材获得病理学、细胞学、生理生化学、细菌学和影像资料等,结合临床治疗学原理实现病变治疗目的。

未来的介入医学临床技术发展重点将集中在肿瘤的介入治疗,心脏介入技术,神经介入技术,非血管内介入技术,门脉高压症血管内介入治疗,非肿瘤性病变及周围血管病变的血管内介入治疗技术,急诊出血的动脉内栓塞治疗,细胞、分子(基因)水平的介入治疗等领域。

肿瘤微创介入治疗是近年来肿瘤治疗技术发展的重要方向,其中局部消融治疗、血管栓塞治疗及粒子植入技术是典型代表。局部消融技术主要包括射频、微波、激光、冷冻、超声聚焦刀等,是在超声、CT 等影像引导下经皮穿刺,或在腹腔镜、开腹等外科手段辅助下穿刺肿瘤,通过高温或低温使肿瘤发生凝固性坏死,进而达到彻底消灭肿瘤的目标。目前已广泛应用于肝、肺、肾、骨骼、甲状腺、乳腺、淋巴结等实体脏器良、恶性肿瘤的治疗,是继外科切除手术外又一种具备肿瘤治愈潜力的新技术。

心脏介入治疗,特别是先天性心脏病的介入治疗已经形成一个全新的领域。世界各国先后制定了先天性心脏病介入治疗的指南、质量控制标准等,使先天性心脏病的介入治疗趋于规范化。随着介入手术技术的快速发展、介入器材设计的不断更新,先天性心脏病的治疗方式已