

生物科学研究方法丛书

# 生物成像方法

中国生物技术的发展中心  
华中科技大学

编著



科学出版社

生物科学专业系列教材

# 生物成像方法

中国科学院上海生命科学研究院  
中国科学院上海技术物理研究所

李博 编著

中国科学院出版社

生物科学研究方法丛书

# 生物成像方法

中国生物技术发展中心 编著  
华中科技大学

主 编 骆清铭

主要参编人员(按姓氏汉语拼音排序)

邓 勇	付 玲	黄振立	旷 苗	雷 皓
李鹏程	刘笔锋	刘 欣	吕晓华	骆清铭
邱宏伟	王 晶	王 莹	谢庆国	杨芑原
杨孝全	曾绍群	赵饮虹		

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

## 内 容 简 介

生物成像研究如何将生命机体结构及活动变化规律予以直观呈现,它关注的对象既包括生物机体从微观的原子分子、细胞器、细胞到宏观组织、器官层次的结构,又包括机体结构动态变化所引起的功能活动过程。本书系统地介绍了各类生物成像方法的技术原理与研究进展,全书共分6章,包括概述、X射线成像方法及进展、核磁共振成像方法及进展、生物光学成像方法及进展、放射性核素成像方法及进展、生物组织质谱成像方法及进展。本书可供生物学、医学,以及从事与生命科学交叉领域研究的物理、化学、信息等领域研究人员和学生参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

生物成像方法 / 中国生物技术发展中心, 华中科技大学编著; 骆清铭主编. —北京: 科学出版社, 2012. 9

(生物科学研究方法丛书)

ISBN 978-7-03-035587-4

I. 生… II. ①中… ②华… ③骆… III. 生物-图象处理-研究方法  
IV. Q-334

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 221815 号

责任编辑:周万灏 邹梦娜 / 责任校对:刘小梅

责任印制:肖 兴 / 封面设计:范璧合

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

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>

新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2012年9月第一版 开本:787×1092 1/16

2012年9月第一次印刷 印张:8 1/4

字数:190 000

定价:39.80元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)



# 前 言

生物学是研究生命现象和生物活动规律的科学,涉及生物体结构、功能及发育与进化等。生物成像研究如何将生命机体结构及活动变化规律予以直观呈现,它关注的对象既包括生物机体从微观的原子分子、细胞器、细胞到宏观组织、器官层次的结构,又包括机体结构动态变化所引起的功能活动过程。生物学的发展或新学科分支的形成离不开研究方法的革新和进步,当代生命科学领域的发展更表现出对高新技术的需求和依赖越来越强的趋势,也有很多开放难题的揭示还有赖于技术手段的创新和改进。在生命科学领域的研究手段中,能实时观察生命现象和及其内在过程的生物成像方法越来越被广大生物学者重视。回顾生物学历史不难发现,生物成像技术的出现会在不经意间带动科学的发展,甚至会极大地改变学科的发展面貌。这方面的例子不胜枚举,可以说没有显微镜的发明和应用,就不可能有细胞学的诞生;没有电子显微镜的出现,生物学研究就难以深入到亚细胞和分子层次,也难以促进分子生物学学科的形成。另一方面,许多经典假说的证实也离不开新的生物成像方法的出现。如著名的 DNA 双螺旋结构的实证论据来自弗兰克林和威尔金斯的 X 射线衍射图,其根本的发展契机得益于 X 射线衍射技术的发展。此外,许多生物成像技术,如 X 射线成像、核磁共振成像、正电子发射断层成像、超声成像等,被转化应用到医学领域中使得临床诊疗的面貌发生了广泛的改变。

目前,主要生物成像方法包括 X 射线成像、核磁共振成像、生物光学成像、放射性核素成像、超声成像、生物组织质谱成像、电子显微成像等。这些生物成像技术在现代生物学研究中已表现出无可替代的优势,从而成为现阶段各国竞相发展的高新技术之一。从工程角度来看,生物系统是最复杂的系统之一。在基础生物研究领域,若想准确了解生物体的内在机制,就需要提供更高分辨、更多维度以及多模式的生物成像手段来实时、并行地获取生物系统的动态变化信息。与此同时,通过生物成像方法获取的海量信息的快速处理和识别也是生物成像研究面临的主要挑战。此外,生物成像技术创新研究的主要内容还包括技术的转化应用,特别是面向临床诊疗方面。美国国立卫生研究院于 2001 年 4 月专门成立了美国国家生物医学成像和生物工程研究院 NIBIB(National Institute for Biomedical Imaging and Bioengineering),提出了下列研究课题:①新的成像方法与技术;②廉价医学成像装置;③图像引导的手术干预;④用于小动物成像的系统和方法;⑤研究与开发用于干细胞与分子成像的系统及方法。由此可见,开发多层次、多参数面向临床诊疗的生物成像方法已成为生物医学领域研究的

明确方向与共同愿景。

本书有选择地介绍了几种生物成像方法的技术原理与研究进展,全书共分7章,由华中科技大学骆清铭教授主编。编委会成员包括:中科院物理与数学研究所雷皓研究员,复旦大学杨芾原教授,华中科技大学谢庆国、刘笔锋、刘欣、杨孝全、曾绍群、吕晓华、黄振立、付玲、邓勇、李鹏程等。

本书可供生物学、医学,以及从事与生命科学交叉领域研究的物理、化学、信息等领域研究人员和学生参考。

由于编者水平有限,衷心希望广大读者对书中的不足之处给予批评、指正。

编者  
2012年2月

# 目 录

前言

<b>第一章 概述</b> .....	(1)
第一节 生物成像方法的发展历程 .....	(1)
第二节 生物成像方法的发展趋势 .....	(3)
<b>第二章 X射线成像方法及进展</b> .....	(9)
第一节 X射线成像方法综述 .....	(9)
第二节 X射线CT的研究热点方向 .....	(16)
<b>第三章 核磁共振成像方法及进展</b> .....	(20)
第一节 磁共振成像原理 .....	(20)
第二节 先进磁共振成像方法与技术 .....	(26)
<b>第四章 生物光学成像方法及进展</b> .....	(34)
第一节 激光扫描共聚焦显微成像 .....	(34)
第二节 非线性显微成像 .....	(46)
第三节 荧光共振能量转移 .....	(50)
第四节 荧光寿命成像显微术 .....	(55)
第五节 光学弱相干层析成像技术 .....	(60)
第六节 扩散光学层析成像 .....	(65)
第七节 光声层析成像 .....	(71)
第八节 高光谱显微光学成像 .....	(76)
<b>第五章 放射性核素成像方法及进展</b> .....	(80)
第一节 放射性核素成像方法综述 .....	(80)
第二节 热点及未来发展方向 .....	(92)
第三节 高分辨率SPECT仪器设备的研究 .....	(106)
<b>第六章 生物组织质谱成像方法及进展</b> .....	(111)
第一节 质谱成像的原理和方法 .....	(111)
第二节 质谱成像技术的应用 .....	(115)
第三节 质谱成像前景与展望 .....	(119)
后记 .....	(124)

# 第一章

## 概 述

### 第一节 生物成像方法的发展历程

生命科学作为 21 世纪的主导科技之一,已成为引领科学潮流的旗手,引起世界各国的高度重视,成为国家综合实力竞争和较量的焦点。与此同时,信息技术突飞猛进的发展和全球信息化浪潮的冲击,为生命科学的发展带来了全新的理念和历史机遇。生命科学与信息技术的携手,不仅是科技进步历史上的大事件,同时已成为全球经济与社会发展的核心动力之一。生物成像方法、技术、设备的发展与应用就是其中最典型的代表。

显微镜是人类各个时期最伟大的发明物之一。借助这个最早的生物成像方法,一个全新的世界展现在人类的视野里。人们第一次看到了数以百计的“新的”微小动物和植物,以及从人体到植物纤维等各种东西的内部构造。显微镜帮助科学家发现许多新物种,也成为医生诊断治疗疾病的金标准。最早的显微镜是 16 世纪末期在荷兰制造出来的,距今已有 400 多年。发明者可能是一个叫做札恰里亚斯·詹森的荷兰眼镜商,或者另一位荷兰科学家汉斯·利珀希,他们用两片透镜制作了简易的显微镜,但并没有用这些仪器做过任何重要的观察。后来有两个人开始在科学上使用显微镜。第一个是意大利科学家伽利略,他通过显微镜观察到一种昆虫后,第一次对它的复眼进行了描述。第二个是荷兰亚麻织品商人安东尼·凡·列文虎克(1632—1723 年),他自己学会了磨制透镜。他第一次描述了许多肉眼所看不见的微小植物和动物。1931 年,恩斯特·鲁斯卡通过研制电子显微镜,使生物学发生了一场革命。这使得科学家能观察到百万分之一毫米那样小的物体。1986 年他被授予诺贝尔奖。

1895 年,德国物理学家威廉·康拉德·伦琴发现了 X 射线,为人类利用 X 射线诊断与治疗疾病开拓了新途径,开创了医疗影像技术的先河。为了使医生可以更清晰地对人体内脏器官的病灶和症状进行观察、更好地对症下药,迅速、彻底地解除患者的痛楚,世界各国科学家孜孜不倦地对医疗影像技术进行着研究和改进。20 世纪 70 年代中期,电子计算机的应用为医疗影像带来了第一次革命性的创新,结合了电子计算机技术的第一台医疗影像设备——CT 扫描仪从此诞生。利用电子计算机 X 射线断层成像(CT),可以更好地分辨人体内部结构图像,大幅度提高了疾病诊断的准确性,成为 20 世纪医学诊断领域所取得的最重大的突破之一。此后,医疗影像技术迅猛发展,计算机放射成像(CR)、数字放射成像(DR)、发射式计算机断层成像(ECT)等各种数字化医疗影像新技术不断涌现,组成了功能强大的放射成像信息系统(RIS),成为医疗诊断必不可少的重要基石。

核磁共振作为交变磁场与物质相互作用的一种物理现象,早在 1946 年被 Bloch 和 Purcell 等人用实验所证实。由于这项重大发现,二人共同分享了 1952 年的诺贝尔物理学奖。随后,1948 年核磁弛豫理论建立;1950 年化学位移和耦合的发现使得 NMR 在化学分析中发挥了重要作用;1965 年傅里叶变换谱学的诞生,使得采样时间大大缩短,信号可以被

多次累加,信噪比得到了显著提高,因此可以对天然丰度较低的核素进行检测,极大拓宽了核磁共振的应用范围,后来超导磁体的应用,谱仪磁场强度的不断提升,也充分提高了NMR谱的分辨率和信号检测的灵敏度,从而推动了核磁共振技术的不断发展,迎来了NMR真正的繁荣期。

自从20世纪70年代以来,现代NMR技术得到了飞速发展。二维核磁共振思想的提出和实现,极化转移技术和磁共振成像(MRI)都出现于这一时期。多维磁共振巧妙地把原子核(共振峰)之间的相互联系散开在多维平面上,极大地提高了谱的分辨率,同时提供了更多的结构和动力学信息,使得液体NMR技术的应用迅速扩展到生物领域。到目前为止,NMR仍是测定溶液蛋白质构象的唯一方法;交叉极化技术的发展,使20世纪50年代就发明出来的固体魔角旋转技术在材料科学中发挥了巨大的作用;MRI通过在不同方向上施加磁场梯度对物体进行空间编码,利用不同组织之间质子密度、弛豫特性不同,将物体的解剖结构无损的显示出来。随后活体磁共振波谱(in vivo MRS)、化学位移成像(CSI)等方法也在生物医学、临床检测等领域得到了广泛的应用。20世纪90年代以来,利用快速成像方法(EPI等)和血氧水平依赖效应来研究大脑支配运动、感觉以至学习、认知、思维等高级功能的脑功能成像;利用扩散张量成像(DTI)研究大脑白质损伤的病理演变过程;利用血管造影研究梗死、血栓形成和血管硬化的分期等技术均得到了迅速发展。

20世纪50年代建立,70年代广泛发展应用的超声诊断技术,总的发展趋势是从静态向动态图像(快速成像)发展,从黑白向彩色图像过渡,从二维图像向三维图像迈进,从反射法向透射法探索,以求得到专一性、特异性的超声信号,达到量化、特异性诊断的目的。近三十年来,医学超声诊断技术发生了一次又一次革命性的飞跃,80年代介入性超声逐渐普及,体腔探头和术中探头的应用扩大了诊断范围,也提高了诊断水平,90年代的血管内超声、三维成像、新型声学造影剂的应用使超声诊断又上了一个新台阶。其发展速度令人惊叹,目前已成为临床多种疾病诊断的首选方法,并成为一种非常重要的多种参数的系列诊断技术。

生物医学光子学是近年来受到国际生物医学界和光学界关注的一个研究热点。光子学技术在生物技术与医学中的应用即定义为生物医学光子学,其相应产业主要服务于人类疾病的诊断、预防、监护、治疗以及保健、康复等。近年来,生物医学光子学在生物活检(使用光学相干层析成像技术——OCT)、光动力治疗(PDT)、细胞结构与功能检测(使用激光共焦扫描显微镜)、对基因表达规律的在体观测(使用荧光基因标记技术)等问题上取得了可喜的研究成果,目前正在从宏观和微观等多层面上对大脑活动与功能进行研究。*Science*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研究生物体,特别是人体的结构、功能和其他生命现象产生的重要影响。

近几十年中,生命科学发展迅速的一个重要原因就是各种先进影像学方法、技术的出现和蓬勃发展,使得活体、原位、实时、定量和高灵敏地从生命体中获取化学和生物学信息成为可能。借助于基于光、电、磁标记的分子探针,分子影像技术可真实地揭示生物活体内分子动态行为、生物功能及其调控机制,客观阐释许多重要生命活动过程的本质。例如,绿色荧光蛋白(GFP)标记技术与活体荧光成像、双光子成像的结合使得人们能够“看到”生物活体内特定蛋白质的表达,动态、原位跟踪细胞内部的分子事件。基于荧光蛋白标记的成像技术为细胞生物学和神经生物学研究带来了革命性的改变,GFP的发现也因此获得了2008年度的诺贝尔化学奖。生命科学研究不仅仅需要从微观的角度在分子、细胞水平了解

生命过程与规律,更重要的是要在生物整体的水平上研究生物功能及其异常与分子、细胞水平上生命过程之间的关系,这也是现代系统生物学研究的核心内容。在生物整体成像方面,磁共振成像(MRI)由于能够无损获得生物活体中从结构到功能的全方位信息,不仅现已成为临床放射诊断中最重要的手段之一,还在神经科学、心理学、遗传发育等基础研究领域中有着广泛的应用。MRI的发明也因此获得了2003年度的诺贝尔生理学 and 医学奖。

## 第二节 生物成像方法的发展趋势

21世纪以信息技术与新能源新材料为龙头的高新技术的飞速发展也推动着生物医学成像技术正以前所未有的速度发展着。可以用“大、小”二字来概括,所谓大即数据量愈来愈大,成像系统速度快了,维数多了,数据量急剧攀升,引出了一系列问题和课题,包括海量数据的管理、存储、通信等。所谓小,即成像对象愈来愈小,由器官到组织到细胞再到分子;另一方面成像仪器的体积也越来越小,趋于便携化,成本也逐步降低,离临床普遍应用也越来越接近。总体而言,可以体现为以下几个方面:

**1. 成像对比度产生机理** 早期的显微镜 X 射线成像等生物成像技术仅能检测生物体的结构信息,20世纪70年代后,以研究脑机制为代表的功能成像技术的诞生使得生物成像技术能实时获取机体的功能信息。结合特定的标记技术,功能成像技术如核磁成像、PET、光学成像能实现分子功能信息的实时追踪。

**2. 成像分辨率** 发展新的技术与方法以提高生物医学成像装置的灵敏度、空间分辨率和时间分辨率是一个强烈的趋向。这其中包括磁共振成像(MRI及MR波谱成像),CT,核医学成像(PET、SPECT),光学成像(光学相干层析成像OCT、扩散光学层析成像DOT,显微光学成像),超声成像和EEG/MEG系统。例如,利用高磁场磁体提高MRI/MRS的灵敏度与分辨率;利用表面线圈和多线圈技术提高MRI的时间分辨率和空间分辨率;利用扩展源和检测器阵列改进DOT的空间分辨率;核医学成像中新检测器材料的应用或已有检测器材料的新应用也包括在内。结合多种生物成像技术,可从分子、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检测。特别是近年来超分辨光学成像技术的出现,打破了光学成像衍射极限的限制,实现了单分子水平的高精度成像。

**3. 成像对象** 限于技术手段的发展禁锢,生物成像技术的研究对象经历了以下几个阶段:死样本→活组织切片→活体原位(麻醉)动物→清醒动物→活动动物(人体)。近年来微创或微创成像技术的快速发展使研究活动机体的生命活动及其内在机制成为可能。采用活动动物为研究对象,可以对同一动物的疾病发展或治疗过程进行长时间的纵向跟踪比较,有利于获取对人类疾病的早期检测、早期诊断和早期治疗判别的金标准。

**4. 成像速度** 对于特定的分子事件,或者在手术中实现实时的监控导航,需要生物成像技术能达到高速且高通量信息的获取。信息技术与自动化技术的发展使得生物成像技术在成像速度提升与实时并行处理方面不断取得突破。但成像速度的提高,空间分辨率的提升以及维数的增多导致了数据量的急剧攀升,如何面对巨量数据的挑战,研究图像重建和处理的快速有效算法也是生物成像技术急需发展的重要方向。

**5. 成像方式(多模式成像)** 采用多模式成像方法可以用来综合那些在单一成像技术中拿不到的信息(如兼顾高空间分辨率和时间分辨率),或者用来比较验证不同成像方法得到的结果,实现对多个生理参数或生化参数进行同时多参数成像多模态信息融合。例如可

以依次利用两种独立的成像方法,如 MRI/PET 或 MRI/MEG,或者把两种技术结合在同一个设备中如用光/MRI 结合的方法同时进行灌注/分子成像,也可以在同一设备中切换不同的成像方式,如 MRI 中 BOLD/AST 切换,MRI 或 MRS 中同时多核成像,用多光谱光学成像进行同时多探针成像等。

## 一、生命科学基础研究、疾病诊疗及新药创造迫切需要发展成像技术

随着生命科学基础领域及临床应用研究的不断深入,对生物医学成像技术的要求也越来越高,新的成像手段(如分子成像技术)和应用领域(如转化医学)也不断应需而生。转化医学(translational medicine)的发展目标主要是通过临床前研究(preclinical study)来建立沟通生物医学基础研究与临床应用之间的桥梁。在临床前研究中,分子成像与小动物成像是广为关注的研究工具和发展方向。经典的生命科学研究方法(如组织切片、活检等)一般都是有创伤性的,所以相关结果不能被移植或转化到临床实践中。而基于动物模型的影像学正好可以架起从经典的有创性研究到无创性临床实际应用的桥梁。开展动物模型的影像学,特别是采用转基因与生物标记的小动物(绝大多数为小鼠)疾病模型,一方面可将影像学方法所得到的结果与利用经典的生物学研究方法得到的“金标准”进行对照;另一方面,由于影像学方法的无创性,其研究结果可直接推广到临床。以磁共振成像技术为例,过去的十年中与小动物 MRI 研究相关的 SCI 论文量直线增长,未曾有增速减缓的趋势。

虽然在过去几十年中,生物医学成像技术实现了爆炸性的增长,在多个重要领域中得到了广泛的应用,但新的分子成像技术有望大大突破传统成像的局限,对重大疾病诊断、个体化治疗、药物开发和疾病机理的理解都产生重要的作用。分子成像学是指在组织水平、细胞及亚细胞水平对特定分子信息的成像,即用影像学方法反映分子水平的变化,对活体特征成像。优势表现在可以快速、高分辨、无损伤地获取机体特定分子分布的三维图像以及动态变化信息。与已有的医学影像技术相比,可以揭示病变的早期分子生物学特征,从而为疾病的早期诊断和治疗提供可能性,也为临床诊疗提供新的概念。因此,分子影像是当今医学影像最重要的发展方向之一,是生命科学研究的重要手段。分子影像的发展将使人类对疾病的诊断由传统的解剖影像进入分子功能影像时代。

不同的影像学手段在成像原理、性能指标(空间与时间分辨率等)以及所获取信息的种类方面各有特点,也各有优缺点。单一的影像学方法不能满足日益复杂、日益深入的各种研究的需要。近年来,生物成像技术研究的一个趋势就是整合不同种类的影像学手段与方法,建立多模式影像学研究平台。各种多模式联合成像设备,成像子系统或插入式系统(如 MRI/PET,CT/PET,Endoscope/Ultrasound)也相继出现,最终目标是兼顾高时空分辨的成像性能,实现结构以及多种功能信息的获取、互参与融合。PET/CT 一体仪在临床实践中已经得到应用;用于小动物研究的 PET/MRI 一体仪已经被开发出来(*Nature Medicine*, 2008)。国际上的多家科研机构也在尝试整合光学成像与 CT/MRI。另外,面向临床的成像设备也趋于小型化、便携化、全自动化,同时兼顾低功耗、低成本,提高其在临床应用中的易用性、交互性、人性化和普及率。

20 世纪 90 年代出现的脑成像技术使得人们能够直接“看到”支配视觉、运动、情感、思维等各种神经活动的脑功能区空间位置以及不同脑功能区在处理同一外界刺激时相互



之间的时间关系。自出现以来,脑成像技术的发展一直日新月异,在基础神经科学、心理学、神经/精神病学以及神经外科学等领域都获得了重要应用,展现出很好的前景。

## 二、发达国家正大力推动生物成像技术与科研基地建设

发展生物医学成像技术以及临床前影像学研究需要建立一个良好的文化交叉氛围以及集成研究平台,其中涉及基础研究者、临床专家、工程人员、工业界以及管理机构等多方面的交流与协作。面对新兴的生物医学成像技术研究领域,传统单一作坊式的分散研究模式在资金配备、技术支撑、运行能效、人员培训管理等方面存在难以逾越的障碍。建立多种生物成像手段整合的重大基础设施研发和应用平台是目前生命科学研究领域发展的重要趋势。欧美发达国家开展影像学技术研究的具体形式一般采用支持建立规模宏大的、多学科交叉的、有明确目标导向的影像学研究中心。这类中心的建设思路一般是:购置中低端影像学设备、形成系列和配套面向临床应用,自主研发高端影像学仪器设备,建设科研水平高、覆盖范围广、辐射力强的,在地区中乃至国际上具有影响力的研究平台。

美国政府于2000年正式批准在NIH的框架下建立国家生物医学影像及生物医学工程研究所(NIBIB),其宗旨主要是促进理化科学、工程技术与生命科学集成,通过引领、催化生物医学技术的发展和應用,推动生命科学基础研究和国家医疗事业的进步。在NIBIB的支持与协调下,美国在NIH及斯坦福大学、哈佛大学、耶鲁大学、加州大学等著名科研机构建立了若干磁共振与PET脑成像研究中心。这些中心现拥有磁场强度 $\geq 7.0\text{T}$ 的用于人体研究的大型MRI仪10余台,用于小动物影像学研究的设备近百台。

面对癌症研究的困境,世界上最大的癌症研究专门机构——美国国立癌症研究院(NCI)于2003年正式推出肿瘤成像计划(cancer imaging program, CIP),其主旨是促进各领域科学家的协作从而推行细胞和分子成像等方向的多学科交叉研究,主要研究方向包括诊断成像技术、分子成像技术、图像导航与介入技术以及新成像技术开发四大块。该计划的重要举措包括建立在体细胞和分子成像研究中心(ICMICs),成立促进多模式光学成像技术转化的协作研究网络,推出小动物成像资源计划(small animal imaging resource program, SAIRP)专项支持13个著名的研究机构建立集成多种小动物成像技术的共享研究平台。

例如,在小动物成像资源计划(SAIRP)专项基金支持下,哈佛医学院及其附属麻省总医院(MGH)共建的系统生物学研究中心(Center for Systems Biology, CSB, 该校五大交叉学科研究中心之一)成立了全球领先的生物成像研究平台(the bioimaging platform)。该平台聚集了哈佛医学院内一群不同学术背景的优秀研究人员,致力于将高端的成像技术用于揭示复杂的细胞和分子水平的运行机制。在生物成像平台下又分设了小鼠成像平台(mouse imaging platform, MIP)和大型核心显微镜设备平台(microscopy core)。小鼠成像平台基本上涵盖了目前所有最先进的活体成像技术设备,包括核磁共振成像设备(4.7T bruker pharماسcan, 7T bruker pharماسcan), PET-CT双模成像系统(siemens inveon PET-CT, gamma medica X-PET), SPECT-CT双模成像系统(high resolution X-SPECT™ system, gamma medica, northridge, CA, USA), 活体荧光分子层析成像系统(FMT), 荧光蛋白层析成像系统(FPT), 介观荧光层析成像系统(MFT), 荧光反射成像设备 FRI (Olympus OV100, siemens BonSAI), 生物发光成像系统(BLI, 自制系统一套, 另购买美国精诺真公司 Xenogen IVIS imaging system 100 一套)等。另外,大型核心显微镜设备平台采用与



日本奥林巴斯公司共建模式,内设多套先进的活体荧光成像系统与电镜设备,如 Olympus FV1000MPE,IV110,OV110 等。为了维持小鼠成像平台的良好运行,CSB 中心还配备了 6 大外围服务设施或机构,包括病理检测中心,手术操作中心(手术操作、麻醉、动物饲养繁殖),行政管理中心(登记、预定、方案审核),细胞培养中心(构建肿瘤模型),化学检验中心(放射化学检测)以及生物信息中心(数据挖掘、图像分析,数据量化统计等)。总体而言,哈佛医学院/麻省总医院建立的生物成像平台采用了“积聚高水平交叉背景人才,集中大型核心设备,齐全配套服务设施,统一规范管理”的发展模式,一方面注重多模式成像技术创新及相关生物医学应用研究,另一方面也集成了系统完备的科研服务平台,为哈佛医学院、麻省理工学院等波士顿及周边区域内的众多研究机构提供高效高质量的成像技术服务与支持。

在欧洲,生物医学影像学基础设施建设同样受到各国政府和各著名研究机构的高度重视。在 2008 年欧盟会议上通过的欧洲研究设施路线图中明确提出了“欧洲生物医学影像基础设施”(Euro-BioImaging, European Biomedical Imaging Infrastructure)的联合平台计划。Euro-BioImaging 将通过协调统一的成像设施满足基础研究和医疗应用两种不同层面的成像需求,改善欧洲在这个方面不成体系的局面。它的总体目标是向欧洲的多学科生物成像项目提供研究基础设施,这些成像项目涉及生物学家、化学家、物理学家、计算科学家、成像技术工程师和医生,成为汇集世界领先生物成像技术的互补性研究中心。Euro-BioImaging 平台内的设施主要为新建,计划在 2009~2010 年准备期投入 1000 万欧元,2010~2014 年的建设期将投入 3.7 亿欧元,2012 年以后的运行期间每年将投入 1.6 亿欧元。Euro-BioImaging 平台建成后,一方面将发展生物医学成像领域中新的成像技术,推进基础研究、诊断、治疗和药物设计;另一方面将开放先进的仪器设备并提供使用培训、面向临床转化应用。

法国政府科研机构 CEA 的生命科学部于 2005 年设立了一个名为“Neurospin”的大科学计划。其总体思路是建设无与伦比的大型影像学设备与平台,使之成为生物医学研究者所用;通过提供一流的仪器设备和专业软件服务,促进不同领域的科学家的合作,力图在脑科学研究中取得重大进展。该计划包括研发两台世界上最高场强的磁共振成像系统(一台场强为 11.74T、直径为 1 米的用于人体成像的超导磁共振成像仪和一台场强为 17.65T 的小动物成像的超导磁共振成像仪,预计在 2011 年底完成)。比利时鲁汶天主教大学(Katholieke Universiteit Leuven)的分子小动物成像中心(Molecular Small Animal Imaging Center, MOSAIC),集合了  $\mu$ PET,  $\mu$ SPECT,  $\mu$ CT,  $\mu$ NMR, 生物发光,超声等各种不同的在体成像模式。而且还整合了各种支持技术,包括自体射线影像术、显微手术、离体伽玛计数等。支撑实验室还包括小动物放射治疗实验室、具有 B 级放射安全的二级生物危害实验室。可对各种转基因鼠、疾病模型、治疗方案进行在体研究。并对外提供技术服务。而其他大部分的欧洲国家,主要是在原有的分子成像技术手段上增设小动物成像系统,如很多脑功能成像中心和分子成像中心也购置  $\mu$ MR,  $\mu$ PET,  $\mu$ SPECT,  $\mu$ CT 等(如英国剑桥大学的欧胜脑成像中心,伦敦帝国大学的生物影像中心等)。

加拿大多伦多大学的放射响应时空靶标和增强的创新中心[Spatio-Temporal Targeting and Amplification of Radiation Response (STTARR) Innovation Center]则着眼于更广泛全面的研究系统。该创新中心的目的在于最大限度地发展包括放射治疗在内的高效癌症治疗策略,囊括了从细胞研究、动物的前临床研究到人体的临床研究等多个层面。包括

四个研究核心:①核心一为细胞水平的研究,支持利用基因组和蛋白质组的检测方法来预测辐射响应及其产生的毒性作用。②核心二为临床前期小动物研究,其重点在于利用小动物模型评价和完善新型的放射治疗策略。它提供的设施将有助于在预临床水平确定和验证化学和生物处理和放射治疗中的反应标志物。③核心三为临床研究,是联系细胞及动物研究与实现人体创新成像和治疗的关键环节。④核心四为计算核心,提供图像配准和支持细胞的分析,临床和临床调查分析。它还提供计算和软件工具以及在线数据存储的研究项目。这些内核之间强有力的合作提供了一个前所未有的环境来鼓励在患者上进行快速实施和测试新策略。在 STTARR 的核心 II 就包括了世界上最先进的预临床成像和精密放射处理设备,包括并行位于辐射医疗项目和健康网络大学的玛格丽特公主医院。核心 II 设备能够支持包括小鼠,大鼠和兔子在内的小动物成像,以及大型动物的成像。STTARR 的研究是使用影像,先进的配置,响应调制和成果评估来完成的,即是由这四个核心整合提供便利。这种类型的动态研究方案对于促进知识转化和融合,并最终使患者好转是至关重要的。

近年来我国的生物医疗仪器产业虽然得到了快速发展,但与国外的差距仍然较大,体现在科技创新及其产业化进展缓慢;关键核心技术匮乏,低水平重复异常突出;产品稳定性和可靠性长期得不到根本性解决;主要生产低成本、低附加值产品,关键大型设备如 CT,核磁共振成像等基本上依赖进口;设备普及率低,能效使用率不高;学科交叉和相关人才培养亟待加强;大量进口对产业发展造成较大不利影响等。这种落后的产业现状应该部分归因于国内该领域基础研究水平的相对低下,目前还没有一个国家级的生物医学影像研究机构,资金投入明显不足。

### 三、国际生物成像技术领域的发展趋势

近年来,在多方面因素的共同促进下,生物医学成像技术得以迅猛发展,表现出以下主要发展趋势:

**1. 新技术不断涌现,挑战性能极限** 将成像技术应用于单分子研究是生物医学成像技术领域的热点和难点之一。单分子研究的目的是研究和发现个别分子的活动特性,需要通过采用纳米尺度分辨的新技术对活细胞中单个分子的行为进行实时拍摄,从而揭示生命过程的内在机制。近年来,以超分辨光学成像为代表的单分子成像技术受到高度关注,被顶尖研究刊物《科学》杂志评为 2006 年十大科技进展,随后被《自然》及《自然方法》杂志评为 2008 年年度技术。迄今为止,超分辨光学成像技术(主要是 PALM、STORM 和 STED),已经实现了横向分辨率高达 20nm,纵向分辨率为 50nm 的超分辨成像。以此同时,传统的成像技术如 CT 与 MRI 技术的不断创新也使其分辨率不断提高,比如 Nano-CT 技术的出现使得 CT 成像德尔分辨率可达到 50 纳米,且能实现三维成像。另一方面,随着光电技术与信息技术的快速发展,新的成像器件及图形处理模块(如 GPU 科学计算单元)算法的出现,生物医学成像技术在获取更高通量图像信息的同时,其时间分辨率也不但突破,达到或超过实时高速水平。总而言之,更高的成像质量与更快的检测速度一直会是生物医学成像技术的发展趋势和企求目标。

**2. 大型成像设备向多功能、多模式、全自动方向发展** 相对而言,不同种类生物医学成像技术在成像原理、性能指标、监测对象和参数方面表现出各自的优势,同时也存在各自的不足和局限性。生物基础研究的逐步深入与临床诊疗精准度的提高迫切需要同时获取多

参数、多层次的功能活动或病理演化信息。因而,不同种类的生物医学成像技术呈现出相互融合、相互补充的发展趋势。各种多模式联合成像设备、成像子系统或插入式系统(如MRI/PET,CT/PET,Endoscope/Ultrasound)也相继出现,最终目标是兼顾高时间和高空间分辨的成像性能,实现结构以及多种功能信息的获取、互参与融合。另外,面向临床的成像设备也趋于小型化、便携化、全自动化,同时兼顾低功耗、低成本,提高其在临床应用中的易用性、交互性和人性化。

**3. 与信息技术结合更密切** 信息技术对生物成像技术发展的影响和推动非常显著。先进的信息技术让生物医学成像获取信息数字化,数据分析自动智能化,信息传输分享网络化。反之,生物医学成像获取信息的精细化与多维化也不断对信息技术提出了“高计算,高存储,高信息量传输”的需求。因此,在这种相互促进的态势下,信息科学领域的各种新理念与新技术不断地被引入到生物医学成像技术中,显著促进了生物医学成像设备性能的提升或者激发了新成像技术的产生。

**4. 与功能基因组、蛋白质组、系统生物学等生命科学研究结合更紧密** 现阶段,以功能基因组学、蛋白质组学、系统生物学等为代表的生命科学研究领域呈现出日新月异的发展态势。分子影像技术的涌现和进步在其中发挥了重要的作用。近年来,多种新兴的超分辨显微技术利用生物分子的光物理或光化学特性差异来实现纳米尺度的光学成像,打破了传统衍射极限的限制,将研究对象由离体组织细胞尺度推进到活体亚细胞及单分子层次,从而成为分子生物学的研究热点以及强用力的研究手段。另外,成像技术在系统生物学研究中也体现出明显优势,比如在生物芯片中,采用成像及后期相关处理技术,可以实现高通量并行的数据获取以及自动化的信息提取与分析。

**5. 新材料、新器件、新技术的广泛应用** 生物医学成像技术的检测对象是生物体,因而要减少对研究对象的额外损伤或扰动。特别是针对临床应用的成像技术,无创或微创是技术创新的前提要求。将新材料、新器件引入到生物医学成像技术中,一方面可以提升成像技术的性能表现,另一方面则可以显著改善成像装置与监测对象之间的相容性,减少或消除对生物机体的损伤效应。例如,新的光纤材料、维纳器件、或技术工艺的出现使得内窥镜的体积更加纤细,同时能保证更好的成像质量。维纳成像器件的出现也促使光纤化显微成像系统的研制和开发,从而让清醒活动实验动物的实时高分辨成像监测成为现实。

# 第二章

## X 射线成像方法及进展

### 第一节 X 射线成像方法综述

#### 一、X 射线成像基本原理

##### (一) X 射线的产生

使用 X 射线管产生 X 射线的方法自从 1895 年伦琴发现 X 射线以来没有变化过,所有的 X 射线管都是通过阴极发射高速电子流轰击阳极以此来产生 X 射线,如图 2-1。当高速电子与靶材料撞击时会有两种辐射 X 射线的机制,一种是韧致辐射,另一种是特征辐射。如图 2-2 所示韧致辐射是高速电子靠近原子核时将一部分能量辐射出去,离原子核越近辐射出的能量越大,当电子直接撞击原子核时能量将全部辐射出去,所以可以看到管电压为 90kV 时,最高能量的 X 射线光子能量为 90keV,韧致辐射的效率与靶材料的原子序数成正比。另一种是特征辐射,高速电子将靶材料的内层轨道电子碰撞出去,而外层的电子会立即填充该轨道,同时释放出特定能量的辐射。X 射线管的 X 射线产生效率极低,通常只有 1% 的能量会转化为 X 射线,其他都转化为热能。除特殊应用外,多数射线管都使用钨作为靶材料,因为钨不但原子序数高( $Z=74$ ),而且熔点达到  $3300^{\circ}\text{C}$ ,能够承受高速电子的连续轰击。

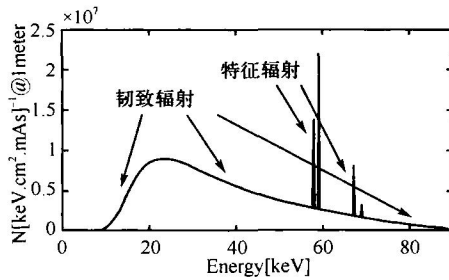
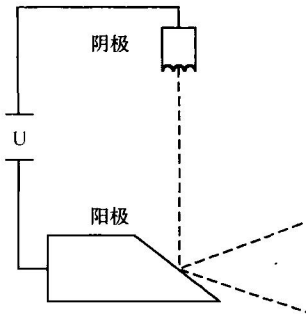


图 2-1 X 射线管结构示意图 图 2-2 X 射线管能谱(Ultrabright, 0.5mm 厚的铝做为滤波器)

射线管按照焦斑尺寸通常分为两种,一种是旋转阳极的,另一种是固定阳极的。医用的射线管多是旋转阳极,旋转阳极是在电子束轰击阳极时,阳极快速旋转,这样使得承受电子轰击的靶材料有效面积大大增加,所以能够实现高功率的输出,同时,由于使用了更高功率的电子束,因此电子束宽度难以缩小,因此通常轰击的靶面在毫米量级。而固定阳极的通常都是微焦点射线管,由于电子束在靶上的焦点要做到几十甚至一个微米,所以产生的热量有限,固定阳极在良好散热时也可连续工作。

对于微型 CT 成像来说,对射线管的要求有射线焦斑尺寸、功率和出射射线角度。出射射线的角度要求并不严格,事实上宽的射线角度固然能够覆盖较大面积的成像范围,然而

同时也意味着出射 X 射线的功率密度会降低,并且由于在锥形束成像时随着锥角的增大,沿旋转轴方向的成像质量会急剧下降,通常在锥角小于  $30^\circ$  时成像质量可以得到保证,而大部分射线管都可以满足这个角度要求。由几何投影的相关原理可知射线管的焦斑尺寸越小,其对投影图的模糊也就越小,而功率越高成像时间越短。功率和焦斑尺寸则是互相制约的,通常对于微焦点射线管,它们之间的相互关系由式(2-1)确定:

$$P_{\max} \approx 1.4(x_{f,FWHM})^{0.88} \quad (2-1)$$

式(2-1)是一个经验公式,基本适用于现在市售的大多数固定靶 X 射线管。

射线源在使用时有两个问题需要注意,一个是脚跟效应(heel effect),另一个是射线焦点投影尺寸会随样品位置改变而改变。脚跟效应产生的原因如图 2-3,是由于不同角度出射的 X 射线在钨靶内经过的路径长短不一,导致在靠近阳极一侧出射的 X 射线较多被靶材料重吸收,使得出射的 X 射线强度较小,光谱“较硬”。加装 X 射线滤波器可以部分解决此问题,另外在使用时可以注意避开“脚跟”区域。而射线管焦点问题产生的原因如图 2-4 所示,是由于不同角度投影造成的,投影焦点的尺寸随着向阳极方向移动越来越小,焦点在空间投影位置的变化会造成整个三维成像区域的分辨率不均匀,然而在实际成像中只有在成像分辨率与焦点尺寸接近时(高放大倍率下)才会比较严重。

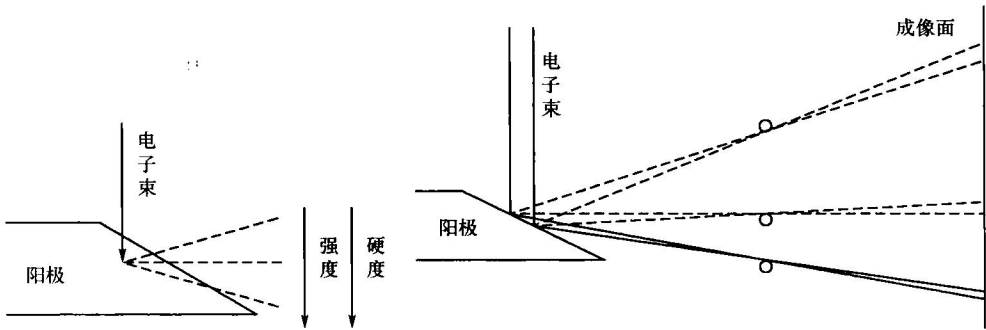


图 2-3 造成脚跟效应的原理说明图      图 2-4 在不同方向的 X 射线源投影焦点的变化情况

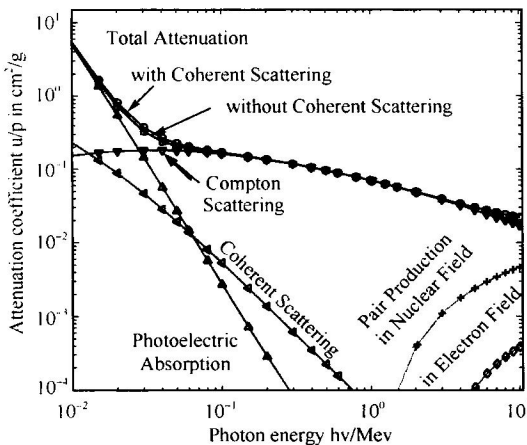


图 2-5 不同能量 X 射线在水中总的衰减系数以及由光电效应、相干散射、康普顿散射和电子对效应分别带来的衰减系数(数据来自美国国立标准与技术研究院)

## (二) X 射线与生物组织的相互作用

X 射线与组织的相互作用主要有四种:光电效应、康普顿效应、瑞利散射和电子对效应,它们在水中的衰减系数如图 2-5,由于它们是相互独立的因此下文将逐一介绍。

电子对效应是指当入射 X 射线光子的能量大于  $1.022\text{MeV}$  时,在原子的库伦场内产生一个负电子和一个正电子的机率将大大增加,产生的一个负电子和一个正电子被称为一个电子对,负电子与正电子的运动方向之和速度满足爱因斯坦质能守恒方程。产生的正电子会立即和周围的电子结合湮灭并产生一对能量为  $511\text{keV}$  的运