



● 邵淑娟 郝立宏 主编

电子显微镜技术 在医学领域的应用

The Application of Electron
Microscope Technology in Medical Field



 辽宁科学技术出版社
LIAONING SCIENCE AND TECHNOLOGY PUBLISHING HOUSE

辽宁省优秀自然科学著作

电子显微镜技术在医学领域的应用

邵淑娟 郝立宏 主编

辽宁科学技术出版社

沈阳

主 编：邵淑娟 郝立宏

副主编：周 欣 胡 军

编 者：（以姓名首字汉语拼音为序）

丁艳芳 高船舟 宫琳琳 郝立宏 胡 军

刘 渤 吕广艳 马海英 曲淑贤 邵淑娟

宋 阳 于丽君 张丽媛 周 欣

© 2014 邵淑娟 郝立宏

图书在版编目（CIP）数据

电子显微镜技术在医学领域的应用 / 邵淑娟，郝立宏
主编. —沈阳：辽宁科学技术出版社，2014.12

（辽宁省优秀自然科学著作）

ISBN 978-7-5381-8933-9

I. ①电… II. ①邵… ②郝… III. ①电子显微镜—
应用—医学 IV. ①R312

中国版本图书馆CIP数据核字（2014）第274290号

出版发行：辽宁科学技术出版社

（地址：沈阳市和平区十一纬路29号 邮编：110003）

印 刷 者：沈阳旭日印刷有限公司

幅面尺寸：185mm × 260mm

印 张：13.5

字 数：292千字

印 数：1~1 000

出版时间：2014年12月第1版

印刷时间：2014年12月第1次印刷

责任编辑：李伟民

特邀编辑：王奉安

封面设计：嵘 嵘

责任校对：栗 勇

书 号：ISBN 978-7-5381-8933-9

定 价：40.00元

联系电话：024-23284526

邮购热线：024-23284502

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

前 言

电子显微镜技术（简称电镜技术）作为研究微观世界的工具，其应用日益广泛，在生命科学领域为医学、生物学研究开拓了崭新的视野。尤其是医学领域，在病毒学、细胞生物学、组织学、病理学、分子生物学及分子病理学上均做出了卓有成效的贡献。近年来，电镜在临床医学的实际应用中，如对疾病的病情、病因的鉴定，对肿瘤、肾病、血液病等的分型诊断中都起着重要作用。目前，广大的医学院校学生、科研人员、医务工作者都迫切需要这方面的知识。特别是在分子生物学技术普及后的今天，人们更加迫切地想了解直观可见的超微结构，作为形态学观察的重要手段——电子显微镜技术重新又回到了科研工作者的视野。

本书编写人员承担任务如下：邵淑娟第一章；邵淑娟、吕广艳、曲淑贤第六章；郝立宏第二章、第三章、第十四章；郝立宏、高船舟第十八章；刘渤第四章；丁艳芳第五章；马海英第七章；宫琳琳第八章、第十二章；张丽媛第九章；周欣第十章、第十一章、附录；于丽君第十三章；宋阳第十五章；胡军第十六章、第十七章。

本书是一本电镜技术的实用性手册，既可作为高年级本科生和研究生科研参考书，也适合从事电子显微技术研究的科研人员参考。

感谢首都医科大学组织胚胎学教研室周德山教授提供了许多电镜照片。本书得到了辽宁省科学技术协会的资助出版，同时也得到了辽宁科学技术出版社的大力支持与帮助，在此一并表示衷心感谢。

由于编写水平有限，特别是对一些新型电镜及某些特殊制样技术缺乏实践机会，书中难免有疏漏与错误，恳请读者批评指正，以不断完善本书。

编 者

2014年6月

目 录

上篇 电子显微镜的原理及结构

第一章 电子显微镜的发展简史及应用	003
一、电镜的发展和种类	003
二、电镜技术应用	005
三、新型电镜在医学生物学中的应用	008
第二章 电子显微镜的基本原理	009
一、分辨本领	009
二、放大倍率	010
三、电子枪的结构及电子束的特性	011
四、反差	013
五、场深(景深)与焦深	014
六、像差	014
第三章 透射电子显微镜	017
一、透射电镜的结构	017
二、透射电镜与光镜在结构、性能和操作方面的若干差别	022
第四章 扫描电子显微镜	026
一、扫描电镜的结构	026
二、扫描电镜的相关性能参数、特点及应用	029
三、扫描电镜的图像特点	031

第五章 其他类型电镜简介	032
一、高压及超高压电镜	032
二、低压电子显微镜	033
三、专用分析电镜	033
四、高分辨率的扫描透射电镜	034
五、环境扫描电子显微镜	036
六、扫描探针显微镜	036

中篇 电子显微镜的样品制备

第六章 透射电子显微镜生物样品制备技术	041
一、超薄切片技术	041
二、半薄切片染色	051
三、石蜡包埋组织块转制透射电镜样品程序	052
四、血液有形成分透射电镜样品制备程序	052
五、游离细胞透射电镜样品制备程序	053
第七章 扫描电子显微镜样品制备技术	054
一、常规扫描电镜样品制备技术	054
二、常规扫描电镜样品制备程序	060
三、扫描电镜游离细胞样品的制备程序	060
第八章 负染色技术	062
一、染液种类及特性	062
二、样品制备	063
三、操作方法	066
四、电镜观察	066
第九章 电镜细胞化学技术	068
一、酶细胞化学反应的基本原理	068
二、酶细胞化学技术的实验方法	070

第十章 电镜免疫细胞化学技术078

- 一、基本原理078
- 二、铁蛋白标记电镜免疫细胞化学技术078
- 三、过氧化物酶标记电镜免疫细胞化学技术079
- 四、胶体金标记电镜免疫细胞化学技术079
- 五、电镜免疫细胞化学技术的标本处理原则079
- 六、电镜免疫细胞化学技术的基本程序081
- 七、电镜免疫细胞化学技术的应用084

第十一章 电镜放射自显影技术086

- 一、基本原理086
- 二、放射自显影样品制备087

第十二章 冷冻制样技术089

- 一、冷冻复型技术089
- 二、冷冻断裂技术092
- 三、铸型技术094

下篇 图像分析**第十三章 细胞的基本结构099**

- 一、细胞膜099
- 二、细胞膜表面和膜的特化结构100
- 三、细胞质106
- 四、细胞核115

第十四章 细胞超微结构的病理改变120

- 一、细胞膜(质膜)及其相关结构的改变120
- 二、细胞核的改变121
- 三、线粒体的改变124
- 四、内质网的改变125
- 五、高尔基复合体的改变127
- 六、溶酶体128

七、微体	129
八、微丝与微管	129
九、胞质内包含物	130
第十五章 组织的超微结构及病理改变	131
一、血液细胞的超微结构及病理改变	131
二、肌组织的超微结构及病理改变	136
三、神经组织的超微结构基础及病理改变	142
四、血管的超微结构及病理改变	146
五、肝、胃、肠的超微结构及病理改变	148
六、呼吸道的超微结构及病理改变	155
七、肾的超微结构及病理改变	158
八、皮肤的超微结构及病理改变	164
第十六章 肿瘤细胞超微结构的病理改变	166
一、肿瘤电镜诊断中应注意的问题	166
二、肿瘤细胞的一般电镜结构特点	167
三、肿瘤细胞外形、排列方式及质膜的超微结构	169
四、肿瘤细胞胞质的超微结构	170
五、肿瘤细胞核的超微结构	174
六、肿瘤细胞外基质的超微结构	176
七、注意电镜的局限性	176
第十七章 凋亡细胞的超微结构	178
一、凋亡细胞核的改变	178
二、凋亡细胞膜结构的变化	179
三、凋亡细胞胞质的变化	179
四、凋亡与坏死的区别	180
第十八章 电镜观察中的注意事项及图像资料的后期处理	182
一、了解样品制备的条件	182
二、放大倍数的正确使用	182
三、人工损伤和假象识别	183
四、反差的调节	184
五、正聚焦的判断	184
六、图像资料的后期处理	185

七、电镜的局限性	185
第十九章 体视学在电镜图像中的应用	186
一、体视学测量的基本程序	186
二、测量方法	187
三、取样方法	187
四、测量板的选择——所需最少测试点数	187
五、放大倍率的选择	188
六、细胞体密度特征参数的测算	188
七、细胞器数密度的计量	189
八、表面积密度的计量	190
九、表面积与体积之比的计量	191
十、粒子的形状	191
十一、每测量点的面积值计算	191
十二、单位体积内某种成分长度的测量	192
十三、测量误差	192
附 录	194
附录A 常用测量单位	194
附录B 细胞和分子的大小与光镜和电镜的分辨极限	194
附录C 常见组织细胞超微结构大小	195
附录D 常见病毒大小	196
附录E 英汉电镜常用术语对照	197
参考文献	204

上篇 电子显微镜的原理及结构

第一章 电子显微镜的发展简史及应用

电镜技术是一门现代化的显微科学,电子显微镜是研究组织和细胞超微结构的一种重要工具。超微结构一般是指光学显微镜不能分辨的组织和细胞内的细微形态和一些生物大分子结构。电子显微镜是根据电子光学原理,用电子束和电子透镜代替光束和光学透镜,使物质的细微结构在非常高的倍数下成像的仪器。

人类认识自然界大部分信息来自眼睛,用眼睛在宏观水平上研究观察世界。但是,正常人眼在25 cm明视距离时,只能分辨相距0.073 mm的物体,也就是说,小于0.073 mm的两个质点,人眼分辨不清。为了能够看到物质结构更小的细节,科学家发明了放大镜、望远镜和显微镜等仪器,不断提高了人眼的分辨率。

显微镜的发明使人类对微观世界的认识大大地前进了一步。1665年Robert Hooke发明了第一台光学显微镜。经过300 a的不断发展,已经制造出许多种类的光学显微镜,如紫外显微镜、红外显微镜、相差显微镜、偏光显微镜、荧光显微镜及暗视野显微镜等。借助这些显微镜,人眼看到了细胞、细菌。随着对这些领域研究的深入,出现了细胞学、微生物学、遗传学、血液学和病理学等重要学科。这些光学显微镜所用的光源基本上是在可见光范围内,它们已经能够分辨大于 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 的物体的细节,优于人眼500倍,放大倍率最高能达到2 000倍,但是小于 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 的细小结构却无法分辨。

随着科学的进步及人类对微观世界探索的深入,人们必然要寻求更高分辨率和放大倍率的仪器,由此诞生了电子显微镜。电子显微镜的发明突破了光学显微镜由于光波的衍射效应所限制的分辨率的极限,使许多光学显微镜下不能解决的问题获得了明确的回答,使人类对微观结构的认识又产生了一个新的飞跃。电子显微镜的发展和应用对自然科学,特别是对生命科学的发展起着极其重大的推动作用。可以说,在生命科学领域中,没有一个学科不需要电子显微镜的配合。如在20世纪60年代前后出现的细胞生物学、分子生物学、分子遗传学、分子病理学、分子药理学、病毒学和电子显微镜诊断学等新兴科学,都是以电子显微镜技术为基础和前提而发展起来的。电子显微镜的出现,使人们能在原子的尺度上观察研究物质的结构,人们的观察由宏观世界进入到了原子级的微观世界。不久前,日本电子推出分辨率达 $0.63\text{ }\text{\AA}$ 的透射电镜JEM-ARM300F,使透射电镜的分辨率进一步提高。

一、电镜的发展和种类

要想对微观世界进行探索和研究,必然要寻求高的分辨率及放大倍率的仪器。由于受光波波长的局限(可见光的波长不能小于 $4\text{ }000\text{ }\text{\AA}$),光学显微镜的最高放大倍率为

2 000倍,其分辨率在理论上不能小于 $0.2\ \mu\text{m}$ 。为此,促使人们去寻找更短波长的照明物质。

1873年,Abbe提出分辨本领与照射光的波长成反比,这一物理发现奠定了电子显微镜的理论基础。

1924年,Louis de Broglie(1929年诺贝尔物理奖得主)提出电子本身具有波动的物理特性。根据波动学说,运动着的电子可以看作是一种电子波,电子运动的速度越高,电子波的波长越短。如受100 kV高压加速的电子,其波长为 $0.037\ 5\ \text{\AA}$,受200 kV高压加速的电子,其波长仅为 $0.025\ \text{\AA}$,即波长与加速电压成反比。该理论的提出进一步为电子显微镜的研制奠定了基础。

1926年,德国物理学家H Busch发现电子可以像经过玻璃透镜偏折一般,由电磁场的改变而偏折,证实了轴对称分布的电磁场具有能使电子束偏转、聚焦的作用,与光线通过玻璃透镜时能够折射、聚焦的原理一致,从而找到了相当于光学显微镜中的透镜——电子透镜,即具有轴对称的磁场对电子束起着透镜作用。电子束代替可见光,电子透镜代替光学透镜,这就是具有高分辨率的电子显微镜产生的基础。

1931年,Knoll和E Ruska用冷阴极放电电子源和3个电子透镜改装了一台高压示波器,获得了放大十几倍的图像,证实了电子显微镜放大成像的可能性。1932年,经过Ruska的改进,制成了世界上第一台电子显微镜。其加速电压为70 kV,分辨能力达到了50 nm,放大倍率12倍,成功得到了用电子束拍摄的铜网像。尽管当时的放大倍率仅有12倍,但它有力地证明了使用电子束和电磁透镜可以形成与光学显微镜影像相似的电子影像,为以后电镜的发展和应用奠定了基础。

1933年,E Ruska用电镜获得了放大倍率为1万倍的金、铂和纤维的图像。至此,电镜的放大倍率已经超过了光镜,但是其分辨率仅刚达到光镜水平。1937年,柏林大学Klaus和Mill继承了E Ruska的工作,拍出了第一张细菌和胶体的照片,获得了25 nm的分辨率,从而使电镜完成了超越光镜性能的这一丰功伟绩。

1937年,E Ruska应西门子公司的邀请,建立了超显微镜学实验室。1939年,德国西门子公司制造出分辨本领达到 $30\ \text{\AA}$ 的世界上最早的实用电子显微镜,并投入批量生产。世界上第一批商品化的透射电镜其分辨率为10 nm,放大倍率为10万倍。由于E Ruska在电子光学和设计第一台透射电镜方面的开拓性工作,被誉为“本世纪最重要的发现之一”而荣获1986年诺贝尔物理奖。

除Knoll和E Ruska以外,其他一些实验室和公司也同时在研制电镜。如荷兰的飞利浦公司、美国的无限公司、日本的日立公司等。1944年,飞利浦公司设计了150 kV的透射电镜,并首次引入中间镜。1947年,法国设计出400 kV的高压电镜。60年代初,法国制造出1 500 kV的超高压电镜。1970年,法国、日本又分别制成了3 000 kV的超高压电镜。进入20世纪90年代后期,透射电镜进入了一个快速发展的时期,这主要得益于电子技术、真空技术、计算机技术等飞跃式发展。

扫描电镜作为商品出现的较晚。早在1935年,Knoll在设计透射电镜的同时就提出

了扫描电镜的原理及设计思想。1940年,英国剑桥大学首次试制成功世界上第一台扫描电镜。但由于分辨率很差,照相时间过长,因此没有立即进入实用阶段。至1965年,英国剑桥科学仪器有限公司开始生产商品化的扫描电镜。80年代以后,扫描电镜的制造技术和成像性能提高很快,目前,高分辨型扫描电镜(如日立公司的SU-8010型)分辨率已达0.6 nm,放大倍率达800万倍。

我国从50年代初开始研制透射电镜。1959年,我国上海新跃仪表厂成功研制出第一台透射电镜,其分辨本领为3 nm。以后,中型透射电镜开始批量生产。1977年,上海生产出高分辨率的大型透射电镜。同年,中国科学院科学仪器厂研制成功设计了X-3F双道X射线光谱仪,与DX-3扫描电镜匹配,发展为DX-3A分析扫描电镜。之后,我国科学家经过不懈努力,在2014年成功研制了KYKY-8000F场发射扫描电子显微镜,这标志着我国电镜发展的水平达到了一个新的高度。

目前,全电子显微镜越来越普及。经过多年的发展,在电子显微镜下不但可以看到细胞器、病毒,甚至可以看到核酸和蛋白质等生物大分子,以及组成物体的基本单位——分子和原子。JEM-ARM200F是目前全球分辨率最高的商业化透射电镜,分辨率可达0.08 nm。

电子显微镜的应用技术也在发展,在常规超薄切片技术的基础上,又出现了冷冻复型、电镜组化、电镜放射自显影等新技术。由于电镜的出现、电镜性能的改进及应用技术的发展,推动了医学生物学的发展。目前,电镜不仅是形态学探索微观世界的有力工具,亦已日益成为其他相关学科的一种研究手段。

电子显微镜主要分为透射电镜、扫描电镜、超高压电镜和分析电镜等等。透射电镜主要观察组织细胞内部的微细结构,扫描电镜主要用于观察物体、组织器官等表面的形貌。20世纪70年代以来,电镜的发展主要表现在:①不断提高分辨率,以求观察更精细的物质结构、微小的实体以至单个原子。②研制超高压电镜和特殊环境的样品室,以研究物体在自然状态下的形貌及动态性质,由此发展出环境电镜。③研制能对样品包括形态、结构、化学成分等进行综合分析的设备及附件,即分析电镜。特别是90年代之后的电镜,不仅用于形态结构分析,还结合了各种元素分析、离子定位、元素浓度定量分析等附件。在生物医学研究中,功能变化与超微结构形态变化的统一研究,即功能-形态的实时研究,一直是困惑生物界的难题。因为许多生物体的功能变化多为生物体内元素、离子的浓度变化与位点变化所引起,要了解其功能变化,就必须知道与功能变化有关的元素、离子的浓度及位点变化。目前,唯有结合了各种定位、定量分析附件的电镜(分析电镜)才能完成这种独特的研究。

电子显微技术目前已发展成为电子显微镜科学。这门科学主要包括三大方面的内容:各种电镜的设计与制造、电镜样品制备以及相关的各种设备、电镜图像的分析和处理。

二、电镜技术应用

电镜技术广泛应用于医学生物学、材料学及地质学等领域。在此,主要叙述电子显

显微镜在医学生物学领域的应用。目前可以把医学超微结构的研究工作分为三类。一是涉及医学前沿的工作,如生物大分子高分辨成像、蛋白质分子三维重构及DNA复制过程的观察等,其样品制备技术、电镜使用技术、图像处理及阐释等均处于领先地位,也是新兴研究领域“纳米生物学”的重要组成部分。二是普通超微结构观察研究,使用常规技术对未知的或处于资料积累阶段的结构进行观察,以期望得到规律性、特征性的研究结果;目前大多数超微结构观察工作均属于这一类。三是把已形成共识的亚细胞特异形态直接用于临床诊断,即所谓诊断电镜或称超微结构病理学,如肾小球肾病的鉴别诊断、病毒病因诊断及肿瘤诊断等。

(一) 在基础医学的应用

电镜在病毒学、细胞生物学、组织学、病理学及分子生物学和分子病理学领域均有卓越贡献。

1. 在病毒学中的应用

电镜发明前,人类所能见到的最小物体是细菌。病毒的微细结构无从知晓。现在许多病毒,尤其是肿瘤病毒就是用电镜发现的。病毒性疾病的诊断离不开电镜,电镜是确定各种病毒形态结构最有用的工具。传统的超薄切片可供观察感染细胞内病毒的大小、形态、排列及其复制组装、成熟的过程以及某些有包膜病毒的芽生成熟的部位和病毒包涵体的形态特征。依据电镜下病毒形态结构特征,包括衣壳的对称性、壳微粒数和排列方式、核衣壳在细胞内复制组装的部位、病毒的形态和大小以及螺旋对称核衣壳的直径等,再结合病毒的核酸和蛋白分子生物学特性,可以对致病病毒进行鉴定和分类。如肆虐全球的SARS病毒就是首先在电镜下观察到,并确认是病毒而不是支原体。迄今,电镜是直接观察病毒的唯一工具。

2. 在细胞学中的应用

由于超薄切片技术的出现和发展,人类利用电镜对细胞进行了深入的研究,观察到了过去无法看清的细胞超微结构。如,用电镜观察到了生物膜的3层结构以及细胞内各种细胞器的形态学结构等。

采用超低温快速冷冻固定技术、红外探测与计算机控制的毫秒级实时处理技术,并用透射电镜、扫描-透射电镜及电子探针X射线能谱微区分析技术,可以获得生物组织、细胞功能变化时的超微结构形态变化、离子浓度及位点变化,能够获得生理、病理条件下,在生物组织瞬时功能变化(毫秒级)的同时,其实时的超微结构形态像,使功能与形态学研究能在毫秒级的水平上同步进行。

3. 在分子生物学中的应用

通过电镜观察,人们了解了核蛋白体的超微结构、核蛋白体与mRNA的关系,发现了核小体、DNA的复制及四级结构、RNA转录的分子形态等。

(二) 在临床医学的应用

应用电子显微镜我们看到了生物细胞的超微结构,包括细胞膜、细胞器、细胞核,进而发展成为亚细胞病理学。细胞超微结构的病理学研究包括实验病理和临床病理。综

合运用电镜技术、电镜细胞化学和免疫电镜技术等观察细胞在病理状态下形态结构的变化、细胞器的改变、酶在细胞内分布以及基因产物的表达与定位等,可确定在病理状态下,细胞超微结构的特异性变化,对临床疾病诊断特别是一些疑难疾病的诊断提供有力证据。

20世纪60年代以前,电镜在病理学中主要用于实验病理学。60年代初期,人们开始将电镜应用于人体病理标本检验,通过对这些人体病理标本的超微结构分析,进一步了解了疾病的病理变化及其发生机制,同时也认识到电镜作为一个新的诊断工具可直接为临床服务,为某些疾病的诊断提供重要的形态学依据。60—70年代是国际上诊断电镜发展的黄金时代,许多疾病通过电镜检查而确诊,越来越多的病理学家认识到了电镜的诊断价值。现在电镜逐渐成为病理诊断的一个基本工具,特别是在肾活检、疑难肿瘤的病理诊断、感染性疾病等诊断中的重要作用已达成共识。

电镜可用于多种疾病亚细胞结构病变的观察和诊断,以及一些疑难肿瘤的组织来源和细胞属性判定。电镜技术与临床各科均有密切的关系,临床科室可利用电镜进行病理、病因、病原学及机理探讨,也可对在光镜下难以做出明确结论的病理变化做出进一步诊断,特别是在肿瘤、肾病、血液病等特殊病理检查中,电镜常作为重要的辅助诊断手段。

电镜常用于对一些未分化、低分化或多向分化肿瘤的诊断和鉴别诊断,如常用于无色素性黑色素瘤、肥大细胞肿瘤、嗜酸细胞瘤、肌源性肿瘤、软组织腺泡状肉瘤及神经内分泌肿瘤等的诊断中。以神经内分泌肿瘤为例,不论其分化程度如何,是原发的还是转移的,神经内分泌肿瘤都含有神经内分泌颗粒,这在电镜下很容易识别。

电镜对各器官系统疾病的诊断,用得最多的肾活检和某些皮肤疾病。对肾病的诊断,通常将光镜、免疫荧光光镜和电镜观察三者结合。在某些肾病的诊断中,电镜起着决定作用,如遗传性肾炎、肾小球薄基底膜病Fabry氏病等。肾小球薄基底膜病唯一的病理变化是基底膜弥漫变薄,只有通过电镜测量基底膜的厚度才能做出正确的诊断。电镜检查不仅能发现光镜水平不能达到的超微病理改变,而且能够比免疫荧光更精确地对肾小球内免疫复合物进行定位,对其沉积特点进行观察,并能显示微小病变和损伤程度。甚至一些肾小球疾病只有靠电镜检查才能做出病理诊断,如纤维性肾小球肾炎和胶原Ⅲ肾小球病。最早关于细胞凋亡的形态学描述也是源于电镜的观察。近40 a来,人们应用电镜研究了大多数有关疾病的超微病理结构,并积累了相关资料,为将电镜用于各系统器官疾病的病理诊断打下了良好的基础。

(三) 在科学研究中的作用

细胞或细胞器的很早期的改变或功能变化,光镜下看不见,但电镜可以观察。电镜对病因学、免疫学和病毒学等病因的探讨有很大帮助。形态学在科学研究中具有重要的客观性,电镜观察的结果从形态学上证实了许多理论假说。但电镜由于本身取材小、观察范围小等特点,使其有较大的局限性,在研究中要密切配合光镜,注意电镜结果与光镜的关系、与宏观的关系,在病理诊断上尤其要注意与其他研究方法的结合。

三、新型电镜在医学生物学中的应用

随着技术的进步,新型电镜层出不穷。例如,环境扫描电子显微镜、扫描隧道显微镜、原子力显微镜、扫描电容显微镜、扫描光子显微镜、扫描热显显微镜、扫描离子显微镜、扫描声学显微镜、摩擦力显微镜和磁力显微镜等。环境扫描电子显微镜由于其样品室的真空度非常接近大气环境,可以置活体生物样品,其在生物医学研究中产生了惊人的飞跃。扫描隧道显微镜由两位德国科学家以量子力学中的隧道效应理论为基础研制,其表面垂直方向分辨率可达0.005 nm,将人类的观察力提高了近两个数量级。扫描隧道显微镜可获得高精度的三维图像,利用扫描隧道显微镜可研究染色体定位、转录、转移和小分子DNA交互作用,对DNA-RNA聚合酶复合体等进行深入分析。原子力显微镜可以观察肾上皮细胞的细胞骨架结构、血小板的运动,观察水中活的或固定的哺乳动物细胞表面的骨架结构,能够对DNA分子链上的任何确定部位进行分割及蛋白质和小分子成像等。相信,随着技术的不断进步我们的世界将会越来越清晰。