



分子成像*

陈义 袁勋 张铁鸣 廖滔 梁锴

(中国科学院化学研究所活体分析重点实验室 北京 100190)

摘要 文章讨论了分子成像的含义、价值、国内外发展现状、趋势与前景等,重点总结分析了最新分子成像方法的发展状况,简要分析了我国在此领域研究的现状,基于分子成像的重大发展前途,建议我国重视分子成像研究。

关键词 分子成像,表面等离子体共振成像,质谱成像,新型光学显微成像,发展现状与趋势,前景

DOI: 10.3969/j.issn.1000-3045.2011.07.010



陈义研究员

1 引言

成像的影子无处不在,比如湖里清澈的倒影,江中荡悠的青山,镜中令你凝视的青丝,水下使人联想的明月……。现代生活更离不开成像,照相、电影、电视、胸透、CT(断层

扫描成像)、B-超等等,随处可见。其实,现代科学的发展也正越来越多地依赖于成像:它使复杂无趣变得简单生动,使隐晦高深变得直观明白。

图像使科学显示出平和亲切的个性,人人喜欢。

一张图像可以抵得上长篇累牍的大论,或繁复费力的数据表格!

成像尤其是分子成像因此得以发展。

这里的所谓分子成像,是指借助分子的某些性

质来构建一种空间分布图形并用以分析研究物体或样品的组成、结构、功能等。所以实际上其是分子成像分析的简称。

分子成像可以发展成为一种多水平、多参数、高通量分析新方法家族,将推动分析化学、生命科学、医学、医药乃至大型工业以及日常生活发生新的变革。

2 国内外发展现状与趋势

分子成像的内容十分丰富,下及原子分子,上达宇宙天体。大家耳熟能详的成像如遥感、天体成像、日常照相、X-光透视、CT、磁共振成像(MRI)、凝胶印记转移等属于宏观大尺度成像,显微镜、荧光共焦、扫描探针成像等则属微观成像,它们全都依赖于分子或原子及其组装体的各种性质,没有这些性质,成像便无从谈起。

成像的历史至少可追溯到铜鉴出现的古代,如春秋战国。现代成像应追溯到尼埃普斯与达盖尔等人发明的照相术。现代科学成像的出现,可能与天文望远镜^[2]和显微镜^[3]的发明相关,更应归功于伦琴发现的X-射线及在活体拍照上的应用^[4]。X-射线

* 收稿日期:2011年2月10日



在临床医学应用^[9]中显露的强大功能带动了 CT^[6]、MRI^[7]和计算机放射(CR)^[8]等成像技术的发展。

上世纪 80 年代以后,随着扫描隧道电镜 (STM)^[9]、原子力显微镜 (AFM)^[10]及高分辨透射电镜^[11]等的发展,成像从宏观深入到分子乃至原子层面。近十几年,新型分子成像方法开始出现,如表面等离子体共振成像 (SPRI)^[12-14]、质谱成像 (MSI)^[15]、光声成像^[16]以及基于分子示踪的各种分子影像方法^[17]等,正在生命科学等中发挥重要的作用^[18]。

分子成像研究正在积蓄力量,孕育着的发展,主要表现在以下几个方面:

2.1 加快成像速度、提高成像分辨率和灵敏度

成像速度、灵敏度和分辨率决定了成像的品质,其研究一直备受重视。比如为提高 CT 的速度,它从非螺旋变到了螺旋和双螺旋扫描^[19],而且随着超快陶瓷闪烁体、环形等检测器的应用,其扫描时间缩短到了 50 毫秒。结合使用强大的计算机软件(如 Lung Care 计算辅助检测软件 (CAD)等),还进一步提升了 CT 数据的处理速度,更进一步提高了对病灶的准确研判^[20]。软件的发展也降低了对硬件的要求。如在光学成像中发展新算法,不仅提高了图像的信噪比(图 1),还降低了光源的强度,从而减少了光漂白程度和对生物的伤害^[21]。革新型 MRI 如

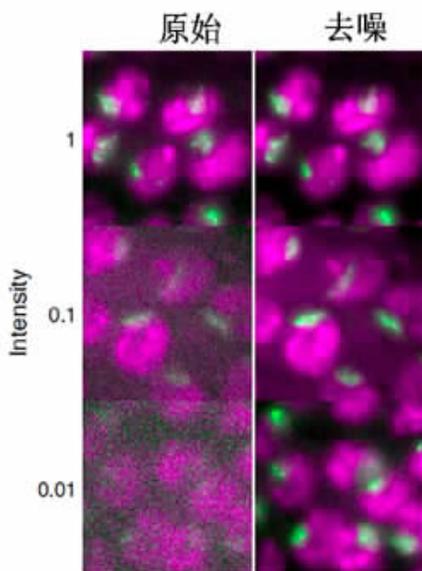


图 1 果蝇幼虫细胞核荧光图像的去噪新算法效果分别用 H2AvD::RFP 组蛋白融合体和 GFP::MSL3 融合体标记染色体(紫红色)和 X 染色体的常染色质

弥散张量 MRI 改用水分子运动为成像依据,可展示非常清晰的脑部神经(图 2),其已成为脑神经研究的重要工具^[22]。

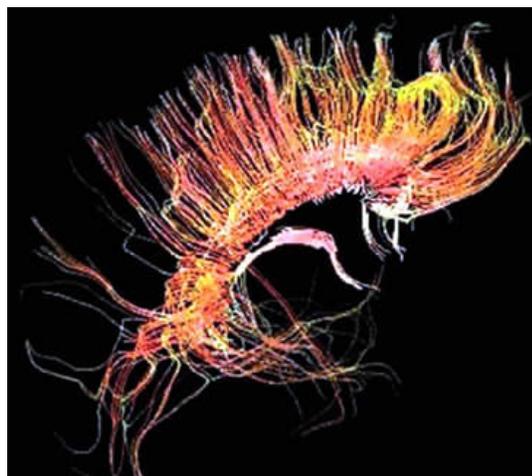


图 2 脑神经的弥散张量 MRI 图

成像速度还与光源和检测器相关。飞秒激光的应用,使得飞秒级能量转移等超快过程的研究成为可能。近年来,光学成像检测器也有很大的发展,如 CCD 像素已达几千万,可检测单分子^[23],对痕量成分的快速高分辨成像非常有利。

此外,高速成像也在发展之中。所谓高速成像是指每秒至少可以拍摄 128 帧图像(128Hz)且最少有 3 帧连续的图像技术^[24]。目前最快的 CCD 可达 1MHz^[25],但高速 CCD 收集的光子数减少,灵敏度会降低。采用连续时间编码放大显微技术 (Serial time-encoded amplified microscopy, STEAM)^[26]可提速到 6.1MHz(帧时 163 ns),其已用于微流控芯片中颗粒移动的研究,并有望用于细胞中快速分子过程的研究。

2.2 开发新原理、发展新方法与新技术

新成像方法与技术的出现,可能影响到科学研究、临床医学乃至生活的多个方面。同时,成像还是新产业的源泉,因此受到欧美等发达国家的高度重视。近年来,成像新方法的发展非常活跃,展现了一种新的态势,下面试举一些例子。

2.2.1 表面等离子体共振成像

SPRI 出现于 1983 年前后,从 90 年代中期后

开始逐渐发展,现国际上已有至少 5 个厂家推出了商品仪器。国内研究始于 1997 年前后,中科院化学所、清华大学、浙江大学等参与了研究,其中化学所已研制出多型商品样机(图 3)^[12-13],还构建了高密度可寻址蛋白质芯片的制备方法和平台,能制备各种高密度芯片(图 4)。但这些工作还都没有走出实验室,形成产业。



图 3 中科院化学所研制的 SPRI 商品样机

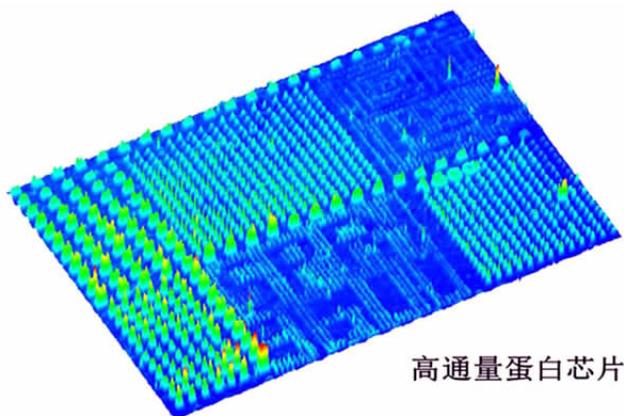


图 4 本课题组制备的高密度 SPRI 传感芯片

SPRI 是一种实时、免标记、高灵敏、高通量的表面折射率敏感型分子成像新方法,颇似生物芯片,但更适合天然生物分子的研究,可并行研究反应过程或分子识别事件^[12,13,27],如 DNA-DNA^[28]、RNA-DNA^[29]、DNA-蛋白^[30]、RNA 适配体-蛋白质^[31]、抗体-抗原^[32]和糖-蛋白质^[33]识别等。结合利用共振散射原理和高数值孔径物镜,SPRI 的空间分辨率可突破波长的限制,能用于研究病毒和数百纳米的颗粒^[34]。

2.2.2 质谱成像

MSI 是以分子及其碎片之质/荷比为信号的分子成像新方法,采用扫描成像方式^[35,36],信息

丰富,能一次构建不同的图像(图 5A)。结合切片技术,MSI 可以重构 3D 图像(图 5B)^[36],可免标记构建生物组织的分子分布与种类图^[37]。

MSI 源于 1962 年 Castaing 和 Slodzian 的工作成果^[38],MALDI 的出现使利用生物大分子成像^[39]成为可能,而 2003 年出现的 DESI 则实现了大气中的质谱成像^[40]。目前的研究机构主要集中在美国,有美国质谱研究中心^[41]、普度大学^[40]、宾州大学^[42]、加州大学圣地亚哥分校^[43]、华盛顿大学^[44]等。国内有中科院、清华大学、军科院等参与研究,其中清华大学张新荣教授等用 MSI 研究了中国字画(图 6)^[45],效果甚好。

MSI 灵敏度高,已能检测到 500 amol 的分子。基于 MALDI 的分辨率约 25 μm ^[46],而基于 SIMS(次级离子解吸)则可达到 50nm^[47],能用于亚细胞结构的观察。MSI 在生物学、医学等领域可发挥重大的作用。MSI 的产业化前景看好,但国内尚无人参与。

2.2.3 突破光学衍射极限

光学成像的分辨率受制于光波衍射极限,一般在微米级水平,但近年来有新的突破,提升到了数十纳米水平^[48],关键是发展了光斑压缩和发光基团定位技术。

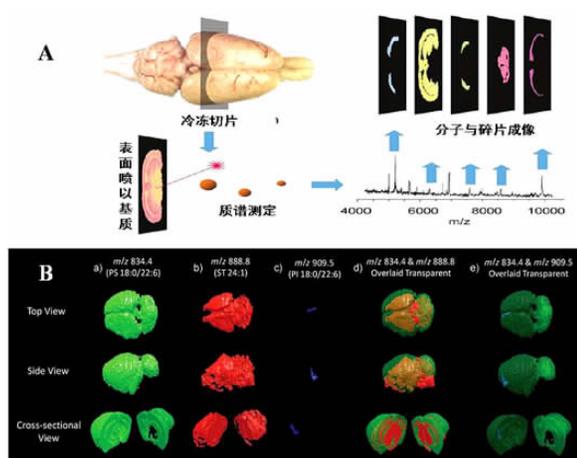


图 5 质谱成像流程(A)及用于小鼠脑组织成像的 3D 重构效果(B)

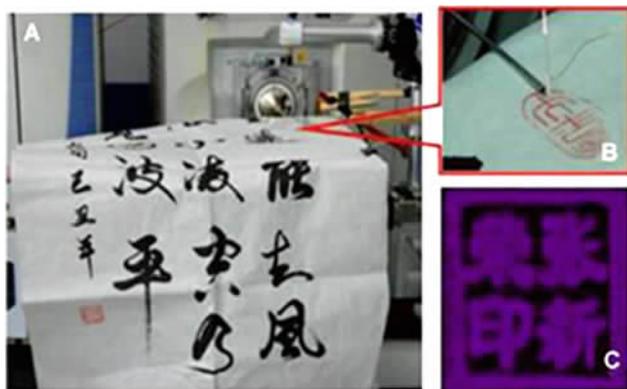


图6 中国字画的质谱成像图(A与B、成像安排;B、成像结果)

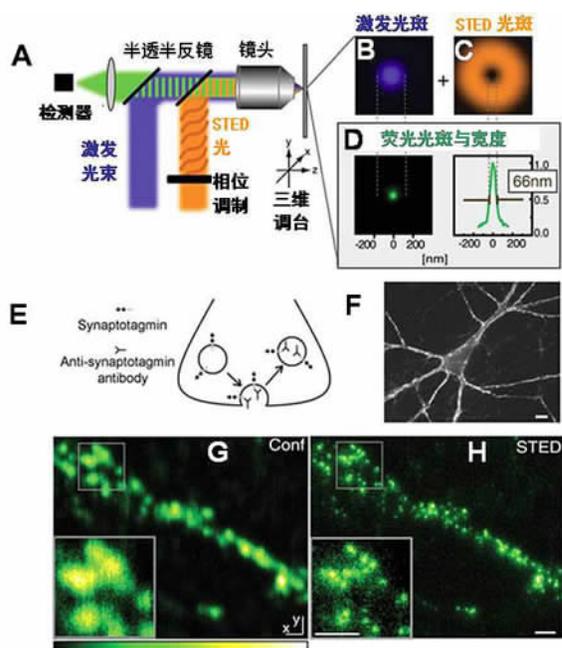


图7 STED 显微术原理和成像图 A:STED 实验装置;B:激发光斑;C:调制的激励光斑;D:被削尖的荧光光斑与光谱;E:突触结合蛋白免疫标记;F:抗突触结合蛋白抗体标记神经细胞的荧光图像,标尺为 10 μ m;G:共聚焦成像;H:STED 图像,标尺为 500nm

光斑压缩技术是 Hell 教授等人于 2006 年提出的^[49],他们利用相位调制衍射光圈激励相干辐射(STED,图 7A-C)来削尖荧光(图 7D),使成像分辨率达到 20nm—30nm,优于激光共焦(图 7G 与 H)。

基团定位技术由 3 个研究组^[50-52]独立提出,它包含一系列移位光控操作,用以开、关标记在样品上的光敏荧光分子,每一操作只随机开关视野中的一种荧光基团并记录其位置(图 8A),如此循环至

遍寻每个荧光基团,就可重建出高分辨的荧光图像(图 8B、C),分辨率约 20 nm。

2.2.4 光激励辐射显微成像

谢晓亮教授等首先于 2008 年报道了受激拉曼显微成像法^[53-54],他们用一束近红外激光脉冲泵浦基态粒子,再用另一束激光脉冲激励辐射。若调节其频差,使与分子振动能级匹配,即产生受激 Stokes 辐射(图 9A-C),它吸走高频泵浦光束的能量(图 9B),产生拉曼增强。频差不匹配时无此现象。由此实现了低背景、高灵敏的拉曼成像。

他们还于 2009 年提出了另一种受激发射显微成像方法,用以检出因快速的非辐射耗散而来不及发荧光的暗生色基团。他们将泵浦和激励激光脉冲频率加快到~200 飞秒,并让激励脉冲滞后~300 飞秒,成功地使受激辐射速度超过非辐射能量耗散,实现了暗生色基团的检出,能检出约 60nm 的结晶紫,可用于色蛋白、绿色荧光蛋白的非荧光变体、基因表达、皮肤内药物以及微血管等的成像^[55]。

2.3 造影剂研发

造影剂能增强图像效果,是分子成像的研究热点,内容多、进展快。近几年已从 X-射线、超声等类造影剂研究拓展到荧光示踪分子和 MRI 造影剂。新的荧光探针有量子点^[56]、生物相容的红色或近红外荧光蛋白^[57-58]等。关于 MRI 造影剂,除顺磁性金属钆复合物外,还发展了超顺磁 Fe₂O₃ 纳米粒子、可实现频率编码成像^[59]的化学交换饱和转移(CEST)类试剂等。我国在医学相关的造影剂研究上有较好的工作。

2.4 推进应用研究

分子成像的应用研究领域广泛,但最近期的重点可能还是单分子成像和活细胞、活体成像等。单分子成像可揭示分子的个体差异,是研究生命过程的分子机制,如分子马达、单分子酶促动力学、活细胞信号分子实时监测^[60]以及 DNA 的复制、转录、解旋、解链和包装等的重要手段。最近它还被用于大肠杆菌中基因表达蛋白质与信使 RNA 的数量关系

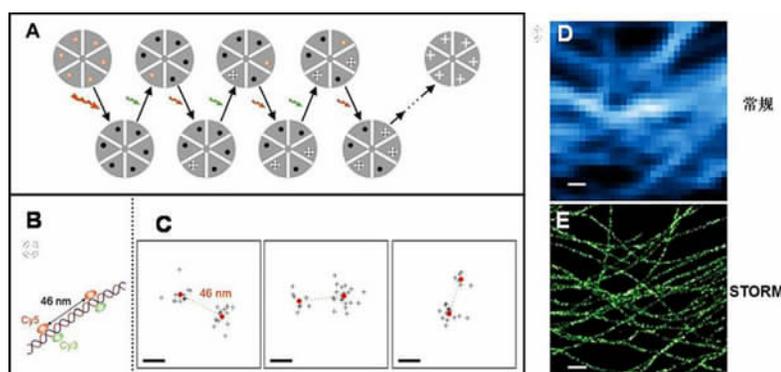


图8 荧光基团定位显微成像原理与效果

A:模型六聚体在红、绿激光照射下会在亮和暗两态间转换,光控操作六次后可找出所有发光位置;B:含两对间距46 nm 生色团双联DNA 分子模型;C:该分子的STORM 图像,十字散点表示某次光控操作确定的生色团位置,红点为散点中心表明两生色团位置,相距46nm;D:细胞微管蛋白的常规荧光图像;E:细胞微管蛋白的STORM 图像,标尺是500 nm

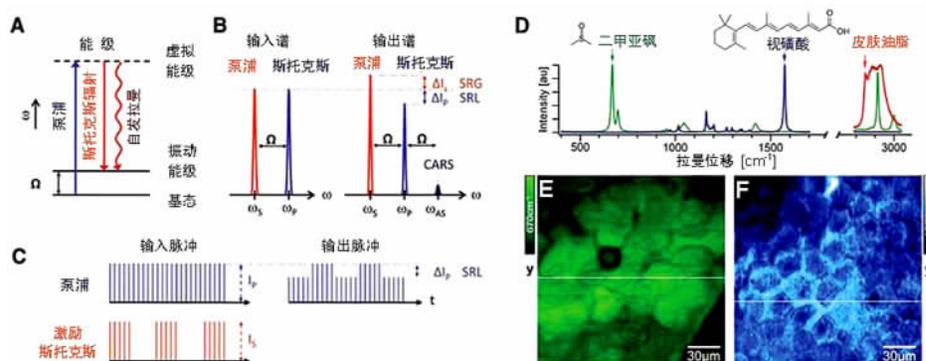


图9 光激励拉曼成像原理与成像实例 A:拉曼能级;B:输入与输出光谱,频率差等于振动能级时斯托克斯辐射能量增加(SRG)泵浦光束能量降低(SRL);C:SPL 检测示意图;D:二甲亚砜(绿)和视黄酸(蓝)等的拉曼光谱;E:角质层中加入二甲亚砜的成像图(波数:670 cm^{-1});F:角质层中加入视黄酸的成像图(波数:1570 cm^{-1})

研究,结果显示基因表达具有明显的随机性^[61]。利用 AFM 修饰探针拍摄到了并五苯单分子的结构图,与理论预测的分子结构相当一致(图 10)^[62]。

活细胞与活体成像除了传统的 CT、MRI、PET 和超声技术外,荧光示踪成像研究相当活跃^[63],但荧光穿透深度有限,仅适用于小鼠等小型动物的成像^[64]。在传统成像技术中,PET 的灵敏度和特异性较高,已用于肿瘤的诊断和治疗过程的监测^[65],还可用于心肌葡萄糖代谢成像、测灌注缺损区心肌细胞存活判断等。另外,MRI 对思维活动的研究也比

较活跃^[66]。

分子成像技术还能形象显示微观反应过程。比如中科院基因组所的杨学明研究员等,利用成像术揭示了 $\text{H}+\text{D}_2\rightarrow\text{HD}+\text{D}$ 反应中的化学反应势垒型量子过渡态结构,观测到了奇特的前向散射现象,澄清了势垒型量子过渡态与反应共振态在动力学上的差异。他们还利用自制的氢原子里德伯态飞行时间谱-交叉分子束装置,将氟原子激发态与氟原子基态的反应产物完全分开,发现在低能碰撞时,氟原子的激发态比基态的反应性高,证明了玻恩-奥本海默近似在低能氟加氧反应中失效了^[67-68]。

3 结束语

近 10 年来分子成像发展非常迅速,但这也还只是一个开始。我

们确信,分子成像将有非常大的发展前景,原因有五:第一,已开发的成像信号还只是很小的一部分,还有大量的信息有待开发利用,如物质波、各种作用力和种种化学反应特性等,新信号的开发势必导致新型成像方法的建立;第二,现有分子成像方法还有待进一步挖掘,包括多种技术的联用等;第三,分子成像的应用亟待开拓,化学各领域还甚少涉及成像研究;第四,造影剂的研究余地很大,是化学工作者应该努力的领域;第五,欧、美、日等发达国家

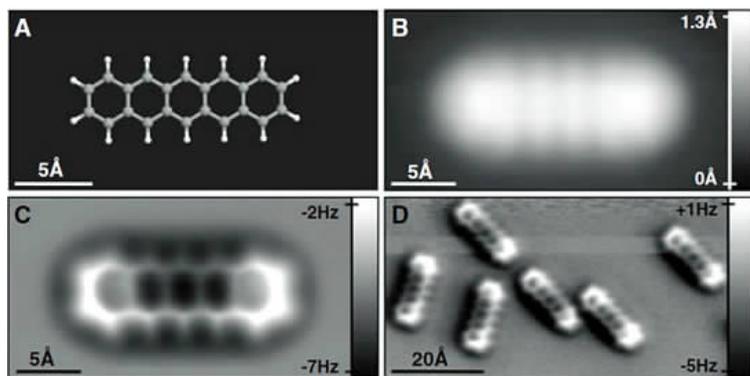


图 10 并五苯的分子图像(A)并五苯的球棍模型,(B)恒流 STM 图,(C)和(D)CO 修饰探针获得的 AFM 图

在成像研究方面陆续有巨大的投入,美国从 1997 年前后就开始组织专题讨论会,带动了国际成像研究的发展。

我国的分子成像研究主要是个别科学家的自觉投入,因此规模很小。多数研究跟踪性明显,自主性差。我国的创新性成像基础研究几乎没有企业参与,总体上缺乏国家力量的支持和指导。不过这种情况在最近两三年内有所改观,比如国家基金委化学部分析学科特别将成像研究列进了资助主题,这将有效地推动我国成像研究的发展。作者认为,分子成像将在科学、民生、产业等方面显示重大价值,我国应该加紧启动研究,制定相应的促进措施,尽早展开适度规模的研究,形成从基础研究到中试研发、再到企业生产的有效链接。否则,我国不仅会在成像基础研究方面再一次落后于世界,还会在分子成像产业方面再步其他科学仪器的后尘。这有待于大家的共同努力。

主要参考文献

- 1 <http://zh.wikipedia.org/zh-cn/%E7%85%A7%E7%9B%B8> [U1]
- 2 <http://zh.wikipedia.org/zh-cn/%E6%9C%9B%E8%BF%9C%E9%95%9C>
- 3 <http://zh.wikipedia.org/zh-cn/%E6%98%BE%E5%BE%AE%E9%95%9C>
- 4 http://en.wikipedia.org/wiki/Wilhelm_R%C3%B6ntgen
- 5 Spiegel P K. The first clinical x-ray made in america-100

Years. *AJR*, 1995,164: 241-243.

- 6 Beckmann E C. CT scanning the early days. *The British Journal of Radiology*, 2006, 79: 5-8.
- 7 Glunde K, Artemov D, Penet M et al. Magnetic resonance spectroscopy in metabolic and molecular imaging and diagnosis of cancer. *Chem. Rev.*, 2010, 110:3 043-3 059.
- 8 http://en.wikipedia.org/wiki/Computed_radiography
- 9 Golovchenko J A. The tunneling microscope: a new look at the atomic world. *Science*, 1986, 232:48-53.
- 10 Giessibl F J. Advances in atomic force microscopy. *Rev. Mod. Phys.*, 2003, 75: 949-983.
- 11 Rose H H. Optics of high-performance electron microscopes. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 2008, 9: 014107 (30pp).
- 12 申刚义, 陈义, 张轶鸣等. 表面等离子体共振成像. *化学进展(Progress in Chemistry)*, 2010, 22(8): 1 648-1 655.
- 13 陈义. 高通微量分析. *化学进展*, 2005, 17(4): 573-580.
- 14 Rothenhöusler B, Knoll W. Surface-plasmon microscopy. *Nature*, 1988, 332:615-617.
- 15 Chughtai K, Heeren R M A. Mass spectrometric imaging for biomedical tissue analysis. *Chem. Rev.*, 2010, 110: 3 237-3 277.
- 16 Kim C, Favazza C, Wang L V. In vivo photoacoustic tomography of chemicals: high-resolution functional and molecular optical imaging at new depths. *Chem. Rev.*, 2010, 110: 2 756-2 782.
- 17 Meel R V D, Gallagher W M, Oliveira S et al. Recent advances in molecular imaging biomarkers in cancer: application of bench to bedside technologies. *Drug Discovery Today*, 2010, 15(3/4):102-114.
- 18 Achilefu S. Introduction to concepts and strategies for molecular imaging. *Chem. Rev.*, 2010, 110 (5):2 575-2 578.
- 19 <http://www.siemens.com/entry/cn/zh/>.

- 20 Sahiner B, Chan H, Hadjiiski L M et al. Effect of CAD on radiologists' detection of lung nodules on thoracic CT scans: analysis of an observer performance study by nodule size. *Academic Radiology*, 2009, 16:1 518-1 530.
- 21 Carlton P M, Boulanger J, Kervrann C et al. Fast live simultaneous multiwavelength four-dimensional optical microscopy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1004037107.
- 22 Arden R, Chavez R S, Grazioplene R et al. Neuroimaging creativity: A psychometric view. *Behavioural Brain Research*, 2010, 214(2) :143-156.
- 23 <http://www.andor.com/>
- 24 http://en.wikipedia.org/wiki/High_speed_photography
- 25 <http://www.shimadzu.com/products/test/hsvc/oh80jt0000001d6t-att/booe13-02.pdf>
- 26 Goda K, Tsia K K, jalali B. Serial time-encoded amplified imaging for real-time observation of fast dynamic phenomena. *Nature*, 2009, 458:1 145-1 149.
- 27 Wark A W, Lee H J, Corn R M. *Handbook of Surface plasmon resonance*. UK: the royal society of chemistry, 2008: 251-280.
- 28 Nelson B P, Grimsrud T E, Liles M R et al. Surface plasmon resonance imaging measurements of DNA and RNA hybridization adsorption onto DNA microarrays. *Anal. Chem.*, 2001, 73:1-7.
- 29 Goodrich T T, Lee H J, Corn R M. Enzymatically amplified surface plasmon resonance imaging method using RNase H and RNA microarrays for the ultrasensitive detection of nucleic acids. *Anal. Chem.*, 2004, 76:6173-6178.
- 30 Wegner G J, Lee H J, Marriott G et al. Fabrication of histidine-tagged fusion protein arrays for surface plasmon resonance imaging studies of protein-protein and protein-DNA interactions. *Anal. Chem.* 2003, 75:4 740-4 746.
- 31 Li Y, Lee H J, Corn R M. Detection of protein biomarkers using RNA aptamer microarrays and enzymatically amplified surface plasmon resonance imaging. *Anal. Chem.*, 2007, 79:1 082-1 088.
- 32 Lee H J, Nedelkov D, Corn R M. Surface plasmon resonance imaging measurements of antibody arrays for the multiplexed detection of low molecular weight protein biomarkers. *Anal. Chem.*, 2006, 78:6 504-6 510.
- 33 Liu W, Chen Y, Yan M. Surface plasmon resonance imaging of limited glycoprotein samples. *Analyst*, 2008, 133:1 268-1 273.
- 34 Wang S, Shan X, Patel U et al. Label-free imaging, detection, and mass measurement of single viruses by surface plasmon resonance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(37): 16 028-16 032.
- 35 Dill A L, Ifa D R, Manicke N E et al. Mass spectrometric imaging of lipids using desorption electrospray ionization. *Journal of Chromatography B*, 2009, 877: 2 883-2 889.
- 36 Eberlin L S, Ifa D R, Wu C et al. Three-dimensional visualization of mouse brain by lipid analysis using ambient ionization mass spectrometry. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49:873-876.
- 37 Heeren R M A, a, McDonnella L A, Amstaldena E et al. Why don't biologists use SIMS?: A critical evaluation of imaging MS. *Applied Surface Science*, 2006, 252(19): 6 827-6 835.
- 38 Castaing R, Slodzian G. Microanalyser par é mission ionique secondaire. *J Microsc.*, 1962, 1:395-410.
- 39 Caprioli R M, Farmer T B, Gile J. Molecular imaging of biological samples: Localization of peptides and proteins using MALDI-TOF MS. *Anal. Chem.*, 1997, 69: 4 751-4 760.
- 40 Takats Z, Wiseman J M, Gologan B et al. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization. *Science*, 2004, 306: 471-473.
- 41 Seeley E H, Caprioli R M. Molecular imaging of proteins in tissues by mass spectrometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2008, 105:18 126-18 131.
- 42 Cannon D M, Pacholski M L, Winograd N et al. Molecule



- specific imaging of freeze-fractured, frozen-hydrated model membrane systems using mass spectrometry. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122:603-610.
- 43 Esquenazi E, Dorrestein P C, Gerwick W H. Probing marine natural product defenses with DESI-imaging mass spectrometry. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2009, 106: 7 269-7 270.
- 44 Nemes P, Woods A S, Vertes A. Simultaneous Imaging of Small Metabolites and Lipids in Rat Brain Tissues at Atmospheric Pressure by Laser Ablation Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Anal. Chem.*, 2010, 82: 982-988.
- 45 Liu Y, Ma X, Lin Z et al. Imaging Mass Spectrometry with a Low-Temperature Plasma Probe for the Analysis of Works of Art. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49:4 435-4 437.
- 46 Stoeckli M, Chaurand P, Hallahan D E et al. Imaging mass spectrometry: A new technology for the analysis of protein expression in mammalian tissues. *Nature Medicine*, 2001, 7: 493-496.
- 47 Slaveykova V I, Guignard C, Eybe T et al. Dynamic NanoSIMS ion imaging of unicellular freshwater algae exposed to copper. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2009, 393(2):583-589.
- 48 Huang B. Super-resolution optical microscopy: multiple choices. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, 14: 10-14.
- 49 Willig K I, Rizzoli S O, Westphal V et al. STED microscopy reveals that synaptotagmin remains clustered after synaptic vesicle exocytosis. *Nature*, 2006, 440:935-939.
- 50 Rust M J, Bates M, Zhuang X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). *Nature Methods*, 2006, 3(10):793-795.
- 51 Betzig E, Patterson G H, Sougrat R et al. Imaging Intracellular Fluorescent Proteins at Nanometer Resolution. *Science*, 2006, 313:1 642-1 645.
- 52 Hess S T, Girirajan T P K, Mason M D. Ultra-high resolution imaging by fluorescence photoactivation localization microscopy. *Biophysical Journal*, 2006, 91(11): 4 258-4 272.
- 53 Freudiger C W, Min W, Saar B G et al. Label-free biomedical imaging with high sensitivity by stimulated raman scattering microscopy. *Science*, 2008, 322:1 857-1 861.
- 54 Saar B G, Zeng Y, Freudiger C W et al. Label-free, real-time monitoring of biomass processing with stimulated raman scattering microscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, 49: 5 476-5 479.
- 55 Min W, Lu S, Chong S et al. Imaging chromophores with undetectable fluorescence by stimulated emission microscopy. *Nature*, 2009, 461:1 105-1 109.
- 56 Gao J, Chen X, Cheng Z. Near-infrared quantum dots as optical probes for tumor imaging. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2010, 10:1 147-1 157.
- 57 Giepmans B N G, Adams S R, Ellisman M H et al. The Fluorescent Toolbox for Assessing Protein Location and Function. *Science*, 2006, 312:217-224.
- 58 Wiedenmann J, Oswald F, Nienhaus G U. Fluorescent proteins for live cell imaging: portunities, Limitations, and Challenges. *IUBMB Life*, 2009, 61(11): 1 029-1 042.
- 59 Grull H, Langereis S, Messenger L et al. Block copolymer vesicles containing paramagnetic lanthanide complexes: a novel class of T-1- and CEST MRI contrast agents. *Soft Matter*, 2010, 6(19):4 847-4 850.
- 60 罗建红, 唐孝威, 章士正. 分子影像与单分子检测技术. 北京:化学工业出版社, 2004, 130-179.
- 61 Taniguchi Y, Choi P J, Li G et al. Quantifying *E. coli* proteome and transcriptome with single-molecule sensitivity in single cells. *Science*, 2010, 329:533-538.
- 62 Gross L, Mohn F, Moll N et al. The chemical structure of a molecule resolved by atomic force microscopy. *Science*, 2009, 325:1 110-1 114.
- 63 Dickinson B C, Srikun D, Chang C J. Mitochondrial-targeted fluorescent probes for reactive oxygen species. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2010, 14:50-56.

- 64 Mansfield J R. Distinguished photons: a review of in vivo spectral fluorescence imaging in small animals. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2010, 11: 628-638.
- 65 Josephs D, Spicer J, O'Doherty M. Molecular imaging in clinical trials. *Targ. Oncol.*, 2009, 4:151-168.
- 66 Haynes J, Rees G. Decoding mental states from brain activity in humans. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006, 7: 523-534.
- 67 Dong W, Xiao C, Wang T et al. Transition-state spectroscopy of partial wave resonances in the F+HD Reaction. *Science*, 2010, 327:1 501-1 502.
- 68 Qiu M, Ren Z, Che L et al. Observation of feshbach resonances in the F +H₂→ HF+H reaction. *Science*, 2006, 311:1 440-1 443.

Molecular Imaging

Chen Yi Yuan Xun Zhang Tieming Liao Tao Liang Kai

(Key Laboratory of Analytical Chemistry for Living Biosystems, Institute of Chemistry, CAS 100190 Beijing)

Abstract This paper discusses the molecular imaging in respect of its definition, significance and trends of development worldwide, with emphases on creation of novel imaging methods from new principles or by breakthrough of optical diffraction limit with the mechanism of stimulated emission. Some of the latest molecular imaging techniques were introduced and current status of this field in China was briefly overviewed. Based on the fact that this molecular imaging is a highly promising field, we suggested high attention should be paid in China.

Keywords molecular imaging, surface plasmon resonance imaging, mass spectrometry imaging, stimulated emission-based microscopy, trend of development, outlook toward imaging

陈义 中国科学院化学研究所研究员。1981年毕业于厦门大学,1987及1990年获中科院化学所理学硕士及博士学位。1992—1994年和1996—1997年获德国洪堡基金会和马普基金会奖学金,在德国马普发育生物所访问研究;2002—2004年在美国加州大学伯克利分校高访。从1984年开始毛细管电泳研究,1997年开始表面等离子体共振传感与成像研究,2003年开始多光谱分析方法研究,2006年开始质量测定新方法探索研究。对活细胞分析及手性起源等问题甚感兴趣。已发表研究论文190篇,专著2部,副主编1部。曾获国家杰出青年基金资助及“中国化学会青年化学奖”、香港求实科技基金会“杰出青年学者奖”、中科院“青年科学家奖”等。现任中科院活体分析化学重点实验室主任,兼北京质谱中心主任;《化学通报》、《色谱》、《分析化学》、《分析仪器》杂志的副主编和 *J. Chromatogr. A*、*J. Chromatogr. B* 等15种杂志的编委或特邀编委,以及中国化学会分析化学学科委员会副主任/色谱专业委员会副主任、北京化学会副理事长、北京色谱学会副理事长、中国色谱学会副理事长、中国仪器仪表学会常务理事等。E-mail: chenyi@iccas.ac.cn