中国科学:信息科学 2016年 第46卷 第8期:1136-1155

SCIENTIA SINICA Informationis

《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

信息科学与技术若干前沿问题评述专刊

超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术

张雨东102*, 骆清铭34

① 中国科学院光电技术研究所,成都 610209
 ② 中国科学院自适应光学重点实验室,成都 610209
 ③ 华中科技大学 - 武汉光电国家实验室 (筹),Britton Chance 生物医学光子学研究中心,武汉 430074
 ④ 华中科技大学生物医学工程系生物医学光子学教育部重点实验室,武汉 430074
 * 通信作者.E-mail: ydzhang@ioe.ac.cn

收稿日期: 2016-02-29; 接受日期: 2016-06-01

摘要 超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术不仅是获取物质微观信息的重要手段,同时也是高精度光学加工、高精密 3D 打印等先进制造技术的基础.本文简要介绍和分析了超高分辨和高灵敏光学成像技术、亚纳米级精度光学表面检测技术、三维空间信息精确提取与精密检测技术,以及高灵敏度精细光谱实时检测技术等方向的发展历史、现状以及发展趋势,结合我国的战略需求,对"十三五"期间应重点开展的超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术提出了建议和展望.

关键词 光学检测 光学成像 光学表面检测 三维打印 精细光谱 衍射极限 超高分辨率 高 灵敏度

1 引言

人类对微观世界的探索永无止境,超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术是获取物质微观信息的 重要手段.同时,高精度光学检测技术也是高精度光学加工、高精密 3D 打印的基础,而高精度光学加 工是高端光刻机制造、引力波探测等领域的核心. 正如 Lord Kelvin 指出 "to measure is to know – if you cannot measure it, you cannot improve it".因此,发展超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术对现 代生物、医学、材料、天体物理等基础领域和 IT、高端制造等技术领域都具有重要意义.

首先,现代生物、医学和材料科学的发展对微观结构的研究提出了越来越高的分辨率需求,希望 从分子水平揭示生命过程和材料性能的物理本质.另一方面,获取三维空间结构信息和光谱信息对 于研究物质结构与功能关系越来越重要.光学检测方法以其多样性、非侵入、非破坏、可实时在体检 测等优点而成为主流手段.但受光学衍射极限的限制,普通光学显微技术的横向分辨率一般只能达到 200 nm,纵向分辨率约 500 nm (也就是所谓的 Abbe 衍射极限)^[1].为适应更广泛的生物、医学、纳 米器件、功能材料的超高分辨、高灵敏光学快速检测需求,尤其是纳米级分辨率的三维成像以及动态 演变分析研究,需要研究和开发超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术.长期以来,超高分辨、高灵 敏光学检测方法与技术在诸多研究领域和交叉学科的发展历程中发挥着重要作用^[2],如在生命科学方

引用格式: 张雨东, 骆清铭. 超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术. 中国科学: 信息科学, 2016, 46: 1136-1155, doi: 10.1360/N112016-00040

© 2016《中国科学》杂志社

面,尤其是随着生物医学研究和应用开始从传统的器官和组织水平向细胞和分子水平过渡,越来越需要在微纳米尺度的细胞和分子层面探索生命最小基本单元的功能、生命现象和疾病发生发展的分子机理^[3,4].适应生命科学这一发展趋势,为细胞和分子水平获取信息继续提供技术支持,已经成为超高分辨光学检测技术发展的重要方向^[5,6].

其次, IT 产业是我国的战略性产业, 其硬件基础是芯片制造业, 而芯片制造的核心是光刻. 目前 国际主流光刻设备仍然是基于 193 nm 准分子激光光源的光刻机, 其能达到的最小 node 尺寸已达到 20 nm 以下, 核心是光刻机中高数值孔径 (NA1.35)、低光学畸变 (波像差低于 1 nm) 成像光学系统 的精密加工, 而如此高精度光学系统的加工则取决于高精度的光学检测技术, 目前国际上干涉检测技 术已达到优于 0.1 nm RMS (root-mean-square) 的水平, 但实现严格技术保密和封锁, 检测精度优于 0.5 nm RMS 的面形检测技术鲜有文献报道, 而精度优于 5 nm RMS 量级的面形检测设备对我国禁运. 为了发展我国具有完全自主知识产权的高端芯片制造业, 尽快赶上发达国家芯片制造水平, 需要发展 亚纳米级精度的光学检测技术. 同时, 高精度光学检测技术也是引力波探测、同步辐射等大科学工程 的基础, 在航空航天、天文、国防等关系国家安全的重要领域也有广阔的应用前景.

另外, 3D 打印作为一种新兴的加工制造技术已经成为国家装备制造科学与技术领域的战略方向, 在汽车、航空航天、军事、医疗等众多领域,尤其是精密零件、复杂形状零件及自由形状零件的制造潜 力巨大. 三维空间信息精确获取与精密检测方法和技术可以高精度测量物体表面及内部特征参数,是 3D 打印技术加工精密复杂零件的核心.

光谱信息反映了物质分子或原子能级结构,是物质的"指纹",可以提供关于物质组成、含量、结构、功能的宏观或者微观信息,在物理、化学、生物、医学和材料学等领域有广泛的应用^[7~9].为了适应这些领域的高灵敏快速检测以及天体物理的高精度测量需求,尤其是分子水平的生命过程演化和动态演变、极低含量的生化物质检测、极高精度的天体光谱测量等,促进基础前沿研究和交叉学科的发展,需要研究和发展高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术.

本文首先将简要介绍和分析超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术的发展历史、现状以及发展趋势; 然后, 结合我国的战略需求, 对"十三五"期间应重点开展的超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术提出建议; 最后, 概括总结本领域需要解决的科学问题, 并对未来进行展望和建议. 通过这篇文章, 我们希望帮助读者更好地理解"十三五"规划相关内容.

2 国内外研究现状与动态

近年来,在超高分辨、高灵敏光学检测技术领域的研究重点主要集中在超高分辨成像、高精度光 学面形检测、三维空间信息精密提取以及高精细光谱检测.在主要面向生物医学应用的突破衍射极限 光学成像技术、面向亚纳米级光学加工应用的超高精度面形检测技术、面向 3D 打印制造应用的三维 空间信息提取和检测技术,以及面向生物医学、天体物理和痕量分析应用的高精细光谱检测技术等方 面取得了诸多重大进展,为生命科学、微电子芯片制造、复杂形状零件加工、类地行星探索等的发展 发挥了重大作用.下面分别阐述各个相关领域的国内外研究现状.

2.1 超高分辨、高灵敏光学成像方法与技术

在过去的数十年里,人们将光学成像从普通的宽场显微镜发展到共焦荧光扫描显微镜,以及双光 子荧光扫描显微镜等高级成像模式,但其分辨极限一直不能超过 Abbe 衍射极限^[10].近十年来,在成 像领域,人们更多关注的是如何高分辨、实时获得图像^[10~12].不同领域的科学家(物理、化学、生物、 计算机等)通力协作,发展出新型光学分子探针和崭新的光学成像模式,将光学显微镜的分辨率推进 到纳米水平,突破了光学分辨率的极限.2014年度诺贝尔化学奖获奖成果是"超高分辨率荧光显微技 术"¹⁾,进一步增强了人们对于超高分辨率显微成像研究的关注.

当前,主流超高分辨显微成像仪器大多依靠荧光标签实现示踪成像与定量分析,依赖荧光和扫描 成像机制实现高分辨率^[13],例如共焦荧光扫描显微成像、双光子荧光扫描显微成像、随机定位重构显 微技术 (PALM、STORM)、荧光受激发射损耗成像技术 (STED)、结构光照明显微技术 (SIM) 等.同 时,基于近场条件的全内反射荧光显微技术 (TIRFM)、超透镜技术 (Superlens) 也得到进一步发展.

光学成像领域不断出现创新性原理、手段与技术,在微纳尺度上实现了更高分辨率的成像技术, 更稳定的商业化超高分辨率光学显微成像仪器.超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术不仅有机融合 了信息科学领域的技术积累和最新发展,而且也在更高层次上有力推动信息、生物、医学、化学、材料 等相关学科的交叉融合,下面分别进行简要介绍.

2.1.1 突破衍射极限的光学远场成像方法与技术

发展突破衍射极限的光学远场成像方法与技术,是当今世界各国优先发展的技术前沿. 20 世纪 90 年代以来,人们在打破分辨率限制的光学成像方法研究中得到了很大的发展,开创了超分辨光学 成像这个崭新的研究领域^[10].超分辨光学成像把传统成像分辨率提高了十倍以上,先后实现了多色、 三维、以及活细胞甚至活体动物高速成像,成为研究细菌、细胞甚至模式动物的超精细三维结构的利 器^[5,14,15].可以说,超分辨光学成像技术是 21 世纪现代显微成像领域最重大的突破,因此被 *Science* 杂志评为 2006 年十大科技进展,被 *Nature Methods* 杂志评为 2008 年度最佳方法 (Method of the Year)²⁾.

突破衍射极限的光学远场成像方法和技术主要包括两类^[1,12]: (1) 基于特殊强度分布照明光场的 超分辨成像方法,包括受激发射损耗显微镜 (STED)、结构光照明显微镜 (SIM) 等; (2) 基于单分子成 像和定位的超分辨成像方法,包括光激活定位显微镜 (PALM)、随机光学重构显微镜 (STORM) 等.

STED 技术的理论由 Hell 等在 1994 年提出^[16],但在早期认可度较低^[17]. 2000 年, Hell 等第一次 通过实验证实了 STED 成像的可行性,并用于酵母活细胞液泡膜的超分辨成像^[18]. 此后, STED 技术 得到广泛关注,在活细胞甚至活体动物水平的应用层出不穷^[19,20]. 我国研究人员在 STED 方法、技 术及应用方面,也有长期深入的积累^[21~23],但与国外相比,国内在 STED 技术应用推广方面显得较 慢.目前, STED 成像的主要缺陷在于系统复杂,设备昂贵,对操作人员的要求很高.

SIM 由 Gustafsson 在 2000 年发明,将光学显微镜的分辨率提高了两倍^[24]. 2005 年 Gustafsson 将 非线性激发荧光跟 SIM 相结合,发展出了非线性结构光照明技术 (也称饱和结构光照明显微, SSIM), 使 SIM 技术的分辨率不再受限于衍射极限^[25]. 2015 年 Betzig 等分析各种超分辨成像技术的优缺点, 进一步提高了 SIM 以及 SSIM 的分辨率^[26]. SIM 技术具有速度快、照明光强低、不需要使用特殊荧 光探针等优势,可以方便的用于活细胞研究. 我国在 SIM 技术研发方面也有一定积累. 例如,中国科 学院西安光学精密机械研究所姚保利小组提出并实现了基于数字微镜器件和 LED 照明的 SIM 技术, 大大降低了 SIM 装置的复杂性和成本^[27].

2006 年 Betzig 等将光活化蛋白和普通的荧光显微镜结合,发展了 PALM 技术,可以对亚细胞结构实现纳米分辨成像^[28].同期庄小威等利用单个荧光分子的光开关特性,发展了 STORM 技术,其分

¹⁾ http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2014/.

²⁾ Method of the Year 2008. Nat Methods, 2009, 6: 1.

辦率跟 PALM 技术类似^[29]. 2008 年发明的直接随机光学重构显微成像 (dSTORM) 方法,则使用单 个合成染料 (如 Alexa fluor) 实现了发光状态的切换^[30]. 除了所使用探针的差异,这几种方法使用了 类似的光学原理 (单分子定位和重建),并且最终都能达到约 20 nm 的空间分辨率,因此可以统称为超 分辨定位成像^[31].

自 2006 年发明以来, 超分辨定位成像就获得了研究人员的热切关注, 迅速扩展到了三维^[32,33]、 多色^[34,35] 和活细胞成像^[36]. 我国研究人员在超分辨定位成像探针研制、图像处理算法方面有较 强的竞争力. 例如, 中国科学院生物物理研究所徐涛小组和徐平勇小组合作, 发展了多种新型探针 (如 mEOS3.2^[37], mGeos^[38]), 研究成果得到国内外同行的广泛认可. 华中科技大学黄振立小组发现 了超分辨定位成像的并行信号获取新途径^[39,40]、发展了多种并行信号处理新方法 (如 MaLiang^[41], PALMER^[42]) 以及多种新型超分辨定位成像探针^[43,44]. 深圳大学牛憨笨小组在三维超分辨定位成像 新技术方面, 也做了大量深入的工作^[45~47].

目前,超分辨定位成像已经广泛应用于亚细胞器的超精细结构研究.例如,Kanchanawong 等利 用三维超分辨定位成像技术 iPALM,测定了黏着斑中蛋白质的组织方式,揭示了黏着斑的超精细结构^[48]. 庄小威小组基于三维 STORM 技术,解析了多种突触前和突触后蛋白在化学突触的三维超精 细结构^[49],揭示了神经轴突中肌动蛋白及其相关蛋白的三维精细空间分布^[50]. 生物医学应用反过来 也促进了超分辨定位成像技术,尤其是在成像结果的定量分析方面的发展^[51,52].

2.1.2 跨层次多参数生物光学成像及信息整合

在分子、细胞和生物体等多个层次上全面准确地描述生命活动,揭示生命现象的本质,是生命科学研究中极富挑战性的难题.这些难题的解决,迫切需要先进研究方法、技术和材料的跟进.发展能与生物化学、分子生物学、分子遗传学等研究手段互补的、能在生物活体内跨层次多参数描述生命活动的光学成像新技术新方法,以及信息整合的方法和平台,是生物光学成像研究面临的挑战.近年来,跨层次多参数生物光学成像及信息整合领域的研究重点包括以下几个方面.

(1) 光片显微成像. 光片显微镜使用薄层光束从侧向激发荧光样品,在照明光路的垂直方向接收 荧光,通过移动样品实现光学层析成像^[53,54]. 随着 2004 年发表在 *Science* 上的第一篇有影响力的光 片显微镜论文开始^[55],光片成像以其对生物组织样本进行快速三维、低光毒性、长时间在体成像的优 势,越来越广泛地被用于胚胎发育、神经环路等重要生物学领域研究中^[53,56]. 2014 年,光片显微成像 技术荣膺 *Nature Methods* 年度生命科学技术³⁾. 近几年,光片显微镜的研究重点在如何使光束变得 更薄 (从 Gauss 光束^[55] 到 Bessel 光束^[57] 以及 Airy 光束^[58] 等)、成像速度更快^[59,60]. 但是,光束变 薄的同时通常会出现旁斑 (side lobe),导致高背景和样品的光损伤. 2014 年 Betzig 等发明了 Lattice Light Sheet Microscopy,将 Bessel 光束和结构光相结合,产生了亚微米级光片阵列,实现了细胞动力学 及胚胎发育的快速、高分辨、低光损伤的光片显微成像^[61].

我国在快速高分辨光片显微成像技术研发方面,也有较为新颖的工作.例如,北京大学陈良怡小组 近期发明并研制了基于超声可调制梯度透镜来扫描产生光片的大视场、高时空分辨新型双光子光片 显微镜^[62].华中科技大学付玲小组设计了一种双光束光片照明显微扫描成像方法,提升了光片显微 镜的成像速率^[63].

(2) 光声成像. 光声成像结合了光学成像的高对比度和超声成像的高穿透深度特点,具备跨越分子、组织、器官多个尺度的高分辨成像能力^[64]. 光声成像尤其适合于血管成像,在血管内部及周围组

³⁾ Method of the Year 2014. Nature Methods, 2015, 12: 1.

织的疾病诊断、基于肿瘤血管边界成像的精准手术导航、脑血管血流动力学成像等方面都有很好的效果^[64,65],有望给医学成像领域带来技术革新.国际上光声成像的代表人物为 St. Louis 华盛顿大学汪 立宏教授,他领导的小组在世界上首次实现了高分辨的小动物光声功能成像,获得了小鼠前哨淋巴结、 微血管以及皮下移植肿瘤的光声图像,实现了从表层毛细血管(几个微米)到深层活体组织(几个毫 米)的不同分辨率光声活体成像^[64].我国在光声成像领域的研究正在蓬勃开展^[66].目前,已有包括华 南师范大学、中国科学院深圳先进技术研究院、华中科技大学等多家科研单位从事光声成像技术的研 究.例如,华南师范大学邢达小组早在 2003 年就提出并证实了一种有效的原位光声信号检测方法^[67], 此后开展了无创伤、高分辨、快速的光声医学功能成像及应用研究^[68,69].中国科学院深圳先进技术 研究院宋亮小组发展了高速高分辨光声成像技术,并与其他光学和超声技术结合,为心血管疾病等的 早期诊断和治疗提供新的工具^[70,71].华中科技大学骆清铭小组在光声成像的技术和应用方面,也做 了大量系统深入的工作^[72~74].最近,他们利用电控变焦透镜和成像光纤束,实现了一套分辨率连续可 调的多尺度光声显微成像系统,其横向分辨率可从约 1 μm 变化到 44.8 μm 以上,鼠耳血管网络在体 成像展示了系统的在体多尺度成像能力^[75].

(3) 在体多光子显微成像. 自 1990 年发明以来^[76], 多光子显微镜经过多年的发展, 已经广泛应 用于生命科学的诸多领域^[77]. 多光子显微成像技术可以用于小鼠或其他哺乳动物, 实现非侵入性高 分辨率在体成像, 已经成为神经科学研究必不可少的手段^[78]. 近年来, 国内外的研究重点是通过新型 脉冲激光器^[79]、三光子激发^[80]、自适应光学^[81]等手段来改进多光子成像的非侵入性绝对穿透深度, 或者是通过结合微型化透镜来实现内窥式多光子显微成像^[82,83]. 我国在在体多光子显微成像领域的 研究正在蓬勃开展. 目前, 研究单位主要包括华中科技大学、福建师范大学、北京大学、第四军医大学 等. 例如, 华中科技大学曾绍群小组研究了基于声光扫描器的高速随机双光子显微成像方法、技术与 系统, 实现在活体小动物 (小鼠) 的在体实时成像^[84~86]. 福建师范大学陈建新小组利用多光子显微镜

(4) 非标记光学成像. 基于荧光标记物的光学成像技术为生物医学研究带来了巨大的机会. 但 是, 荧光标记办法仍然有诸多问题 (例如, 如何实现高效特异性标记、如何避免干扰所研究的生物过程 等)^[89]. 非标记光学成像技术基于内源性物质在高光强下的非线性光学响应来进行成像, 避免了荧光 标记这个常见问题 ^[90]. 近年来, 二次谐波成像 (SHG)、相干反 Stokes Raman 散射 (CARS)、受激 Raman 散射 (SRS) 等多种非标记光学成像技术受到了广泛关注 ^[90,91]. 例如, 哥伦比亚大学的 Yuste 小组利用 SHG 技术来动态测量神经元细胞膜的神经电位 ^[92]. 哈佛大学的谢晓亮小组发展的 CARS 技术能够识别出脂肪颗粒, 而荧光显微技术则做不到 ^[93,94]. 普渡大学的程继新小组发展并应用快速 CARS 技术对线虫体内细胞结构和单个细胞中油脂的化学成分进行分析 ^[95]. 但 CARS 的缺陷是在同 一时间里, 它只能采集 Raman 谱中很短的一段, 同时还带来了很高的背景信号 ^[89]. 2008 年, 谢晓亮小 组发展了受激 Raman 散射 (SRS) 技术. 该技术能够通过对激光异常迅速和精确地调制来去除背景噪 音, 可以对样品进行定量分析和实时观测 ^[96]. 但是, SRS 需要对多个光源的信号进行混合和解读, 而 谱的叠加也会使去卷积变得困难 ^[89]. 我国在非标记光学成像方面有较深入的工作. 例如, 北京大学黄 岩谊小组利用 SRS 技术研究了生物分子在活细胞内的分布 ^[97].

此外,光纤技术的发展,可以进一步将上述成像方法整合到内窥成像设备上,从而使成像方式从 培养的组织样品或者生物体表面深入到活体生物的内部^[98,99].随着技术的不断进步,在体非标记光 学成像有望成为生物医学研究的常用工具之一.

(5) 多模态生物光学成像. 多模式生物光学成像研究如何将多种生物光学成像技术整合到一套系统中,实现生命活动的多参数光学表征^[91,100,101],主要包括数据获取和建模,以及数据融合等. 在获

1140

取与建模方面,研究内容主要集中在不同生物光学成像方法的集成,以对生物体的结构和功能信息进行多角度、多参量、动态连续光学表征^[91,100,102].在数据融合方面,主要研究内容包括构建多源影像信息融合与计算平台,研究多源信息融合理论和影像数据集的分析处理方法,实现高维海量影像数据的分析、建模、分割、配准和可视化,以及多角度信息的融合,构建多模态影像融合与计算平台,为生物医学研究应用提供更可靠、更全面、更准确的依据和知识^[103,104].

2.1.3 单分子成像与动态检测

单分子研究始于 1989 年^[105], 经过近 30 年的发展, 已经从低温离体研究发展到室温成像与动态 检测, 为生命科学基本问题的研究提供了独特的机会^[106,107]. 近年来, 单分子成像与动态监测领域的 研究集中在: (1) 新型单分子荧光探针及标记方法^[108]; (2) 单分子成像与检测方法^[109,110]; (3) 单分子 成像在生命科学中的应用^[106,111]. 目前, 生物体系中的单个生物分子动态行为的原位实时探测, 逐渐 成为单分子成像与动态监测领域发展的主要目标和前沿方向^[112,113], 需要生物、化学、物理、信息学、 纳米科学等不同学科研究人员共同参与, 充满了科学创新的机遇.

另外, 微纳加工技术的进步带动了纳米光子学的快速发展, 表面等离子增强技术可以使得样品分子的荧光信号等增强数千倍^[114], 而存在于金属纳米结构间隙的表面等离子体亮点 (surface plamonic hotspots) 可以进一步将信号增强成百上千倍^[115]. 这些新技术大大提高了单分子检测的灵敏度^[116].

2.2 亚纳米级精度光学表面检测技术

根据全球半导体发展路线图 (ITRS), 光刻机的线宽目前正从几十纳米逐步向十几纳米推进, 为满 足光刻机曝光光学系统的超高精度的检测需求, 国外顶尖光学公司和研究机构已实现了亚纳米 (nm) 甚至皮米 (pm) 量级光学表面检测技术, 主要代表国家为德国、日本、美国.

德国高精度检测的代表为 Carl Zeiss 公司.其主要采用利用空间外差相位测量技术的 Direct 100 Fizeau 干涉仪.当前 Zeiss 公司最新研制的 Direct 100 干涉仪采用了绝对测量技术,面形测量精度已 达到 RMS 0.1 nm,并成功用于 EUV 光学元件制造检测 ^[117,118].日本高精度检测的代表为 Nikon 公司,采用的是点衍射干涉仪.至 2009 年,日本 Nikon 公司已建立了一套完备的 EUV 波像差检测系统,可分别实现可见光和 EUV 工作波长 13.5 nm 的系统波像差检测.至 2010 年,日本 Nikon 公司研制 的高精度干涉仪已经达到非球面面形检测 0.1 nm RMS 以内的检测精度,研制的 EUV 投影物镜光学系统的波前像差达到了 0.4 nm RMS ^[119~121].美国高精度检测的代表为 ZYGO 公司、美国 Lawrence Berkeley 国家实验室和 Lawrence Livermore 国家实验室等.Lawrence Berkeley 国家实验室在 2002 年 已实现了 0.25nm RMS 的测量精度 ^[122,123]. 2014 年, ZYGO 公司与 SEMATECH 公司合作研制了 NA0.5 的微曝光工具 (MET5),其测量精度达到了 0.16 nm ^[124,125].

我国的高精度检测技术在投影曝光系统研制项目的推动与牵引下,进行了不少努力和探索,已经 取得了一些有意义的阶段成果.尽管如此,我国在超高精度检测的基础研究、应用研究、原型样机和专 用设备研制方面仍显得十分薄弱,但所研制的干涉仪的可靠检测精度约为 5 nm 量级,与国际先进水 平还存在较大差距.

2.3 三维空间信息精确提取与精密检测技术

三维打印 (3D printing) 思想起源于 19 世纪末的美国, 并在 20 世纪 80 年代得以发展和推广. 3D 打印 (也称增材制造 (additive manufacturing)) 是快速成形技术的一种, 它以数字模型文件为基础, 运

用粉末状金属或塑料等可粘合材料,通过逐层打印来构造物体.过去其常在模具制造、工业设计等领 域被用于制造模型,现正逐渐用于产品的直接制造,特别是一些高价值应用(比如髋关节或牙齿,或一 些飞机零部件)的零部件.3D打印使任何复杂形状的设计均可以通过3D打印机实现,无需机械加工 或模具,从而极大地缩短了产品生产周期,提高了生产效率.3D打印具有节约材料、低能源消耗、加 工周期短以及可加工复杂形状等优势,可用于工业、汽车、航空航天、军事、医疗等众多应用领域,尤 其在精密零件、复杂形状零件及自由形状零件的制造中潜力巨大,势必成为未来制造业的众多突破技 术之一.

3D 打印作为一种新兴的加工制造技术已经成为国家装备制造科学与技术领域的重点前沿研究方向, 欧美发达国家、日本和中国等正在制定发展和推动 3D 打印技术的国家战略和发展规划. 2004 年, 欧盟开始搭建 3D 打印创新中心 — 欧洲 3D 打印技术平台 (The European Additive Manufacturing Technology Platform — AM Platform)^[126], 其主要功能是提供 3D 打印发展的策略与需求分析研究, 为欧盟执委会政策及研发计划的制定提供参考依据. AM Platform 于 2012~2014 年发布了多版《3D 打印战略研究议程》报告, 为整个欧盟 3D 打印的技术进步和产业发展提供了指导框架, 并着力推动 3D 打印成为一个可以长期推动欧洲经济发展的关键技术.

2012 年美国成立首个国家制造业创新中心 — 国家增材制造创新中心 (National Additive Manufacturing Innovation Institute—NAMII),率先在国家层面上推动 3D 打印技术和产业的快速发展^[127].该中心由非营利性机构国家国防制造与加工中心领导,多个国家部门、大学、制造业企业和非营利组织参与. 2013 年 NAMII 更名为"美国制造 (America Makes)",以 3D 打印为切入点,系统性布局数字化制造,试图通过信息网络技术与传统制造业相互渗透、深度融合,实现重振制造业的国家战略.

日本政府在 2014 年投入 40 亿日元,由经济产业省组织实施"以 3D 打印为核心的制造革命计划"^[126].该计划分为两个主题,其中"新一代企业级 3D 打印机技术开发"主题以金属材料 3D 打印机为对象,对电子束和激光束两种能量源工艺进行研究,最终的目的是开发快速高精度金属 3D 打印机,即到 2018 年末实现打印速度提高 10 倍,精度提高 5 倍,力争在 2020 年投入实用.而"超精密 3D 成型系统技术开发"主题以砂模材料 3D 打印机为对象,目的是实现快速低成本砂模 3D 打印,通过提高成型速度和最大成型尺寸来提升生产效率,同时降低装置的价格,降低铸模制造成本,最终提升砂模 3D 打印竞争力.

2015年,中国工业和信息化部、国家发展和改革委员会、财政部正式发布《国家增材制造产业发展推进计划 (2015~2016年)》,从国家战略高度提出 3D 打印的发展方向和目标^[126].该计划将针对 3D 打印产业链中各关键环节如材料、工艺、设备和标准中的核心技术瓶颈进行布局,实现技术和产品上的快速发展.同时,该计划还将通过需求牵引与创新驱动相结合,3D 打印技术和传统制造技术相结合等方式,来推进中国 3D 打印产业健康有序发展.

在全球所有的 3D 打印发展战略规划中, 三维空间信息精确获取与精密检测方法和技术是 3D 打印技术加工精密复杂零件的核心基础保障技术之一. 目前, 适用于 3D 打印的相关检测方法和技术如超声无损^[128]、检测技术射线计算机层析检测技术^[129]、结构光 3D 扫描技术、条纹投影测量技术等^[130], 存在检测指标单一、检测对象受限、测量精度低, 多模式检测数据不能共享和融合等缺点. 由于适用于 3D 打印的相关检测方法和技术的研究相对滞后, 且缺乏相关检测标准和规范, 使得 3D 打印通常采用试错法 (trial-and-error method), 通过修改增材制造过程参数反复试验以获得所需的加工质量, 该方法费时、精度低且成本高, 难以适应高精度 3D 打印技术未来的发展需求^[131~133].

2.4 高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术

高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术不仅融合了信息科学领域的技术积累和最新发展,而且也 在更高层次上有力推动信息、生物、医学、化学、材料等相关学科的交叉融合.当前国内外的研究主要 集中在以下几个方面.

2.4.1 单分子光谱检测

当前生命科学、材料科学研究已经进入单分子阶段,希望从大分子水平上研究生命活动的规律、 疾病的发生与发展、药物与机体的相互作用、分子动力学过程等.高灵敏的光谱检测技术为生命科学 及单分子研究提供了一个很好的手段^[134~137].对单分子的研究可以克服传统测量中大量分子造成的 平均效应,揭示在单个分子层次上的物理和化学的基本规律.

基于单分子表面增强和针尖增强的光谱技术是该领域当前的热点. 2013 年,中国科学技术大学董 振超小组革新了 Raman 成像技术,实现了国际上最高分辨率单分子 Raman 成像 — 空间分辨率达到 0.5 nm,在国际上首次实现亚纳米分辨^[138].这项研究对了解微观世界,特别是微观催化反应机制、分 子纳米器件的微观构造和包括 DNA 测序在内的高分辨生物分子成像,都具有极其重要的科学意义和 实用价值. 2014 年的诺贝尔化学奖授予了超分辨荧光显微技术. 该项技术通过使用荧光分子,巧妙地 打破了传统光学显微镜的衍射极限限制,将光学显微镜带入了纳米维度^[139].单分子检测研究对象主 要包括生物大分子、高分子、碳纳米管、纳米粒子和染料分子等. 提高单分子光谱检测的灵敏度一直 是该领域努力的目标,当前国内外的研究主要集中在对单分子表面增强机制的研究、对高空间分辨率 单分子表面增强光谱及成像的理论模拟和实验研究^[138,140,141].

2.4.2 高精度光谱测量

随着近年来 IT 产业和半导体制造、数字通信领域的迅速蓬勃发展,以光电子信息材料为代表的 薄层材料特征参量测量越发重要.如大规模集成电路生产工艺中的各种薄膜结构,由于电路集成程度 不断提高,薄膜厚度的任何微小偏差,直接决定了集成电路的性能优劣.此外,薄膜材料的力学性能、 透光性能、磁性能、热导率、表面结构等也都与厚度有着密切的联系.而高精度的光学检测决定了精 密加工和生产过程中的高精度质量控制,因此,实现更薄、更精准的薄膜厚度测量一直是研究的热点.

光谱椭圆偏振法是已有测量薄膜最精确的方法之一, 能测量很薄的膜厚 (1 nm)^[142], 测量精度高, 适用于超薄膜, 可实现非接触测量; 此外, 还能测量光学常数以及材料微结构, 因此极具发展前景. 实现精确光谱椭圆偏振测量的关键是实现高精度的光谱测量^[143]. 然而, 由于当前光谱椭偏技术核心器件之一的光谱仪仍存在测量带宽不够、杂散光难以抑制以及长期工作稳定性不足的问题, 限制了该项技术的进一步发展.

2.4.3 痕量生化物质光谱检测

对痕量生化物质的高灵敏检测与分析在生物医学诊断、环境监测、大气遥感、气体泄漏预警、爆 炸物测量等中具有广泛的应用需求.光谱技术因其灵敏度高、响应速度快、非接触、无污染、可遥测 的优点,发挥着重要的应用价值.为了检测气体中的痕量组成、液体中的微量杂质以及土壤中的微量 元素,目前国内外普遍采用的光谱技术主要包括 Fourier 变换红外光谱技术、紫外差分吸收光谱技术、 近红外激光吸收光谱技术、荧光光谱技术、激光诱导击穿光谱技术、腔增强/衰荡光谱、光声光谱技术 等^[144,145].我国已有多家高校与科研院所先后开展该类技术研究,但与国外先进水平还有一定差距. 该领域当前的主要问题与研究热点为:对于更低含量的痕量物质,如何进一步提高检测灵敏度;在多种 共存组分测量时,如何排除组分干扰并提高选择性;在存在未知组分测量时,如何进行有效光谱信息的 筛选和分离;如何在单次测量同时获取多参量信息;如何实现由点、到面、到立体空间的多尺度测量; 微弱光谱信号的检测和识别;以及突破近红外波段限制的实用化激光光源的研制.

2.4.4 光谱成像

光谱成像技术吸收空间技术、微电子技术、计算机和现代信息理论、数学处理方法的卓越成果, 将光谱测量技术与光学成像技术巧妙结合,能同时获取二维空间信息和一维光谱信息,既可完成光谱 技术的定性、定量分析,又可以进行空间定位,是目前空间探测、地物遥感、大气遥测等应用领域的研 究热点.与国外相比,国内的研究起步较晚.在未来,进一步融合多种探测手段,借助复合多维、多功 能传感器和多维信息实时处理、运算手段,可以同时给出实时多维信息的全新面貌将是光谱检测技术 的重要发展方向.当前的研究主要集中在: (1)光谱成像探测方法; (2) 高光谱数据定标; (3) 光谱分析 模型与方法; (4) 混合光谱理论与光谱分解; (5) 光谱图像分类与目标识别.

3 发展趋势

超高分辨、高灵敏光学检测技术的总体趋势是发展更高空间分辨率、更高检测灵敏度、更高时间 分辨率 (实时检测) 和更高光谱分辨率的在场检测新技术及多技术集成、新数据处理方法、绝对测量 标定技术,以及面向复杂多样应用的高智能化仪器.各个研究方向的具体发展趋势和发展布局如下.

3.1 超高分辨、高灵敏光学成像方法与技术

生物光学成像研究正逐渐由原来的离体观测到活体研究,由结构成像到功能成像,由静态检测到 动态观察,由"看得见"逐渐向"看得清"、"看得准"的方向发展.未来几年发展趋势将呈现如下特点.

(1)精细化.要求更高的空间分辨率和更大的探测深度.超高分辨光学成像技术将进一步从目前的亚百纳米分辨率向十纳米分辨率推进,以满足重要生物活动相关分子或事件的精确三维空间定位、高精度样品表面形貌及内部结构描绘等应用研究的需要.为了提高超高分辨光学成像的深度,必须从原理上避开或降低生物组织光散射对成像深度的影响,实现超高分辨率光学成像深度的突破;超高分辨光学成像技术可以与其他在体光学显微成像技术相结合,解决活体内不同深度的跨层次成像问题,为活体内生命过程中的分子事件研究提供由微观到宏观的多尺度研究手段.

(2) 高速化.为了满足对于样品特别是生物活体样品高精度实时观测的需要,在保证高空间分辨率的基础上,需要进一步缩短图像的获取时间,使其动态成像速度达到视频水平,并且能够对生命活动提供长时程连续成像监测.

(3) 多样化. 针对细胞、组织以及活体动物等不同样品的特点, 以及生物医学诸多领域的研究特点, 发展更多类型的光学检测方法和技术, 以及相应的图像处理工具.

(4)复杂化.单一的样品标记与成像方式无法满足当今的研究需求,从单色探测到多色探测、从荧 光成像到非标记光学成像,是目前的发展要求.充分发掘荧光成像的强度、光谱、偏振、位相、寿命和 非线性等丰富信息,在生物活体内实现多分子事件的快速并行检测.研究辐射跃迁过程与无辐射跃迁 过程之间的关系,建立信号产生新原理的光学成像方法. (5)智能化. 对技术的操作难度要求越来越低, 对系统的自动化要求越来越高. 研制体积小、功能强、功耗低的仪器和系统, 实现操作自动化 (自动校准、自动故障与状态检验等)、数据实时处理及显示, 并且具有友好的人机对话能力.

(6) 多模态显微成像.为了实现通用性更强的超高分辨快速光学成像方法,可以整合多种现有超分辨显微成像技术到一套系统,以扩大样品适用范围,并且有望从多个渠道同时获取样品多方面的光学表征,实现显微系统多功能化.目前,这种趋势已经显现,例如荧光受激发射损耗技术与荧光相关光谱技术结合 (STED-FCS)、pSIM、原子力与光学显微成像结合、显微 Raman (Raman-M)等新技术、新方法.预计未来这种多模态显微成像的趋势将更加明显和扩大化.

3.2 亚纳米级精度光学表面检测技术

光刻线宽不断减小是光刻机发展的趋势,光刻线宽已从 21 世纪初的 90 nm、65 nm 逐步发展到 了 22 nm,甚至更小线宽.与之对应,光刻机曝光光学系统制造对检测精度的要求也随之不断提高.国际上曝光光学系统制造对检测的精度需求已由亚纳米级逐步发展到皮米级,同时对灵敏度和信噪比的 要求也不断提高.亚纳米级精度光学表面检测技术发展趋势主要表现为:从相对测量到绝对测量,突 破检测仪器和检测方法的精度限制,建立绝对标准,实现光学表面精确测量;从静态测量到瞬态测量, 降低对环境控制的依赖性,减小由环境因素引入的测量误差,实现高精度测量;通过多数据融合和多 模式交叉检测提高检测精度和可靠性.

建议在实现具有自主知识产权、可持续进行优化改进的亚纳米级精度光学表面检测技术进行布局,在"十三五"期间突破亚纳米级精度光学表面检测技术,并在下一步突破皮米级精度光学表面检测 技术,同时为工业应用奠定技术基础.

3.3 三维空间信息精确提取与精密检测技术

3D 打印已经可以实现复杂形状零件的加工,但目前相关检测方法和技术如射线计算机层析检测 技术、结构光 3D 扫描技术、条纹投影测量技术等,存在检测指标单一、检测对象受限、测量精度低, 多模式检测数据不能共享和融合等缺点,3D 打印结果缺乏相关检测标准和规范,难以适应高精度 3D 打印技术的发展需求.

2014 年 3 月,美国国家标准与技术研究院 (NIST) 针对 3D 打印出台了《金属增材制造测量科学路线图》及《NIST 增材制造测量科学》报告,已着手制定相关检测标准.虽然其他国家和我国尚未出 台有关的战略规划和文件,但是现实中对高分辨率、高灵敏度快速三维空间信息精确获取与精密检测 方法、技术和设备的需求已经出现.

3D 打印相关研究已经成为制造科学与技术领域的重点前沿研究方向,目前 3D 打印已经可以实现复杂形状零件的加工,但加工精度低 (百微米量级),无法满足精密复杂零件的加工需求,原因之一 在于其核心基础保障技术之一的超高分辨率、高灵敏度三维空间信息精确获取与精密检测方法和技术研究相对滞后,研究分散且缺乏针对性,相关标准和规范也还处于空白状态.为了满足高精度 3D 打 印加工复杂零件的需求,未来几年 3D 检测技术的发展趋势及发展布局主要包括以下几个方面.

检测方法和技术. 服务于高精度复杂零件 3D 打印的超高分辨率、高灵敏度物体表面及内部特征参数快速三维无损检测方法和技术,以及多数据融合、多模式检测获取三维空间信息,基于精确三维空间信息的 3D 可视化技术及 CAD 建模等将成为未来研究的重点.

仪器研制. 基于超高分辨率、高灵敏度物体表面及内部特征参数快速三维无损检测方法和技术 研究的仪器研制,低成本、高可靠性在线检测设备和仪器研制.

标校及检测规范. 重点研究高可靠性、高精度三维空间信息检测技术标校方法和技术,最终形成高精度 3D 打印检测标准及标校规范.

3.4 高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术

应用需求是高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术发展的原动力.未来几年发展趋势将呈现如下 特点.

(1) 精细化. 要求更高的检测精度、灵敏度、光谱分辨率和时间响应速度, 可实现实时动态测量.

(2) 多样化. 对不同领域的应用需求, 发展更多类型的高灵敏光谱检测方法和技术.

(3)复杂化.测量对象已不局限于简单的样本,而包括更复杂的物质组成、生命体系和变化的时空分布.

(4) 多尺度化、多参数化、多维化. 单一空间尺度、单一参数、单一维度光谱信息的获取已无法满 足当今的应用需求,同时给出多尺度、多参数、多维度信息是发展趋势.

(5) 智能化、便携化、低成本. 降低技术的操作难度和研发成本, 野外应用携带便利.

4 重点研究领域

4.1 超高分辨、高灵敏光学成像方法与技术

超高分辨光学成像的任何研究进展,都有可能极大地促进生物、医学、材料学等相关学科的原始 创新,进而占领前沿科学研究的制高点.正是在此动机的驱动之下,目前在全世界范围内,各国对于超 高分辨率光学显微研究的投入不断加大.针对目前超高分辨光学显微成像的研究,提出优先资助研究 领域如下.

新型超高分辨显微技术创新性原理与技术的研究. 目前超高分辨成像研究中仍有诸多问题存在, 如成像速度慢、信息表征单一、无法动态无损成像等. 每一项问题的突破都要求有创新性的原理与技 术, 这也激励着显微成像领域广大研究人员的热情.

优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限于:适用于超分辨光学成像的新型荧光探针和标 记技术、高速 (如视频速率)超高分辨成像技术;亚十纳米超分辨成像技术;长时程超高分辨成像技术、 以及新型超高分辨图像处理算法和平台等.优先资助有望占领制高点的战略性前沿领域,包括但不限 于:研究突破衍射极限的三维荧光远场成像的物理机理和数理模型,提出新型成像系统结构,建立相 关成像器件设计、制备技术、工艺技术.

超高分辨率光学显微技术与其他技术联用. 优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限于: 超高分辨率光学显微技术与分子及细胞操控技术(微流控芯片、光镊、光遗传技术等)的联用;超高分 辨率光学显微成像与其他荧光成像技术(如共聚焦成像、多光子成像等)之间的联用;相应的数据分 析和融合平台.优先资助有望占领制高点的战略性前沿领域,包括但不限于:超高分辨光学成像与其 他非荧光光学成像技术(如非标记光学成像、光声成像等)的联用;超高分辨光学成像与其他非光学 成像技术(如原子力显微镜、电子显微镜等)的联用;相应的数据分析和融合平台.

超高分辨率光学显微技术在生物医学方面的研究. 优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限于:研究超高分辨率光学显微技术在生物芯片、分子生物学、脑科学等领域的应用,获取细胞、组

1146

织甚至模式动物的超高分辨结构和功能信息,从不同角度来对生命活动过程进行动态成像.优先资助 有望占领制高点的战略性前沿领域,包括但不限于:研究超高分辨率光学显微技术在生物医学基础问 题方面的应用;以及在生物信息学、人工生命等领域的应用.

复杂环境中光学信号的产生、增强和调控. 优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限于: 高特异性、高灵敏度荧光标记和荧光修饰方法;高灵敏度非标记光学成像技术;多分子事件的同步光 学表征技术等. 优先资助有望占领制高点的战略性前沿领域,包括但不限于:将复杂环境中的生物信 息转化为光学可测量物理信息的新型方法;基于新原理的荧光成像技术;新型非标记光学成像技术;生 命活动信息的跨层次标记和关联技术、光学信号的近场调控、增强及远场传递.

微弱光信号探测的方法、关键器件和系统. 优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限于: 厚生物样品 (包括细胞、组织、模式动物)的三维超高分辨光学成像方法;优先资助有望占领制高点的 战略性前沿领域,包括但不限于:研究微弱光学信号探测的理论和方法,突破光学成像的"分辨率"和 "成像深度"限制;研制高灵敏高分辨高帧频探测器;研究新型特殊光场的产生、性质及应用等基础科 学问题及应用技术问题,在此基础上建立相应的光学器件设计方法.

面向临床诊断的多模态光学成像方法和技术. 优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限 于:围绕临床诊断和治疗亟需的重大疾病早期诊断、精准手术导航、手术疗效监测与评估等,发展血 管内多模态成像技术和系统、多模态内窥成像方法与技术、新型光声分子探针、肿瘤评级和术中边缘 界定技术等;优先资助有望占领制高点的战略性前沿领域,包括但不限于:发展面向临床诊断的新型 多模式光学成像方法、技术和系统.

海量生物成像数据的处理、融合、可视化和共享. 优先资助面向追赶世界领先的领域,包括但不限于:发展生物成像数据的快速处理、融合和可视化技术;发展实时变焦技术和动态图像拼接技术,实现大尺度的成像;发展自动识别等图像处理技术. 优先资助有望占领制高点的战略性前沿领域,包括但不限于:构建多源影像信息融合与计算平台,在多模态分子影像成像理论和数学模型的基础上,研究多种逆向问题重建方法;发展跨平台管理和共享方案,解决海量生物成像数据的传输、存储、共享和可视化等问题.

4.2 亚纳米级精度光学表面检测技术

基于学科发展和我国现有产业需求,需要对实现超高精度光学表面检测面临的共性和重大科学问题进行研究和探索,将光学表面检测精度从现有的 5 纳米级提升到亚纳米级,甚至更高精度.亚纳米级精度光学表面检测技术的重大科学问题与优先资助领域可总结如下.

亚纳米级面形检测新理论、新方法. 研究亚纳米级面形检测技术,探索实现亚纳米级面形检测的 新理论和新方法.

系统建模与优化. 研究系统建模与优化,实现系统参数定量描述和误差精确分配,突破实现亚纳 米级检测精度的技术瓶颈;通过对模型进行系统化反演分析,实现系统误差精确诊断.

超高精度表面误差提取方法. 通过对基于空域和时域的测量数据的融合和多模式交叉检测实现 超高精度表面误差提取.

绝对测量技术. 研究超高精度绝对测量算法,突破硬件参考标准,实现光学面形误差精确表达; 开展平面、球面、非球面绝对测量应用技术和不确定评估方法的研究.

4.3 三维空间信息精确提取与精密检测技术

目前,面向高精度复杂零件 3D 打印检测领域,不论从学科发展战略规划、理论及方法研究、仪器 设备研制及标校以及相关标准都处于空白状态,急需解决的重大科学问题和优先资助领域如下所述.

三维空间信息精确获取与精密检测方法和技术.研究超高分辨率、高灵敏度物体表面及内部特征参数 (如几何形状、尺度、加工精度、密度等) 快速三维无损检测方法和技术体系.研究多数据融合、多模式多参数检测综合获取三维空间信息、基于精确三维空间信息的 3D 可视化技术及 CAD 建模、在线精密检测方法和技术等.

三维空间信息检测技术系统建模及高精度误差提取方法.研究三维空间信息检测技术系统模型、 误差分配及传递,通过优化模型实现系统检测误差的精确评价.

三维空间信息检测技术标校及检测规范. 研究三维空间信息检测高可靠性、高精度标校技术,形成检测标准及标校规范.

4.4 高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术

当前高灵敏光谱检测技术应用领域涵盖面广、技术种类繁多并且发展迅猛,促使本研究方向着力研究应用于国民经济和社会发展各个领域的共性技术和方法,聚焦其中的共性和重大科学问题,以及 在学科交叉领域的新应用.高灵敏度精细光谱实时检测方法与技术的重大科学问题与优先资助领域可 总结如下.

超高灵敏单分子光谱检测. 研究超高灵敏单分子光谱检测新方法和新技术; 研究单分子光谱信 号增强机制和方法, 提高单分子光谱检测灵敏度; 开展分子水平上的非标记无损体研究; 开展单分子光 谱检测技术在生命科学、生物物理化学和纳米材料学等学科领域中的应用研究.

高精度精细光谱定标.研究高精度精细光谱定标原理、方法与技术,解决当前光谱定标精度不够、长期稳定性不足的问题;研究高精度光谱定标系统环境适应性问题,提高高精度光谱定标系统环境适应性;研究高精度精细光谱定标在天文、物理检测中的应用方法.

新型痕量生化物质实时光谱检测. 研究新型痕量气体光谱实时检测方法与技术,主要包括高灵 敏光谱检测新方法新技术;多维、多尺度、多参量光谱检测方法与技术;多组分无干扰光谱检测的新 方法和新技术以及多组分测量中提高光谱选择性的新方法与新技术;研究极端条件下痕量生化物质光 谱实时检测方法与技术;研究新型激光光源器件与关键技术,实现对痕量生化物质的高灵敏、高分辨、 实时测量.

活体内分子识别的实时、动态检测. 研究分子影像的关键方法和技术; 研究活体内分子影像信号的提取、加工、处理, 以及建模、仿真和分析; 研究不同器官或组织活体内分子影像的时/空动态图式以及与疾病的相关性.

多维高分辨光谱成像. 研究多维高分辨光谱成像探测方法以及复合传感技术融合方法, 研究基于复合传感的多维信息获取、信号增强、多维度信息融合的方法和技术, 解决多维高分辨信息同步获取难题; 研究海量多维信息的存储、传输、共享和可视化方法; 开展多维高分辨光谱成像应用研究.

5 结论

超高分辨、高灵敏光学检测方法与技术不仅是获取物质微观信息的重要手段,同时也是高精度光 学加工、高精密 3D 打印等先进制造技术的基础,其总体发展趋势是更高空间分辨率、更高检测灵敏

1148

度、更高时间分辨率 (实时检测) 和更高光谱分辨率以及多技术集成、新数据处理方法、绝对测量标定 技术,以及面向复杂多样应用的高智能化仪器.近年来,我国高校和研究单位针对超高分辨、高灵敏光 学检测方法与技术,开展了系统深入的研究,取得了一批重要的研究成果.但总的说来,与国外先进技 术相比,我国在超高分辨和高灵敏光学成像技术、亚纳米级精度光学表面检测技术、三维空间信息精 确提取与精密检测技术,以及高灵敏度精细光谱实时检测技术等方面还存在较大差距,迫切需要在这 些技术领域增加经费和人力投入,注重超高分辨、高灵敏光学检测技术中的基础科学问题和技术极限 问题,加大创新研究力度,在新原理、新方法、新技术等方面形成突破,形成自主核心技术和知识产权 并加快产业化进程,加快我国从"制造大国"向"制造强国"的转变.

致谢 本文在撰写过程中得到了华中科技大学黄振立、中国科学院光电技术研究所万勇建、戴 云、汤媛媛、李斌成的帮助,特此致谢.

参考文献 –

- 1 Huang B, Bates M, Zhuang X. Super-resolution fluorescence microscopy. Annu Rev Biochem, 2009, 78: 993–1016
- 2 Sousa A A, Kruhlak M J. Nanoimaging: Methods and Protocols. Heidelberg: Humana Press, 2013
- 3 Weissleder R, Pittet M J. Imaging in the era of molecular oncology. Nature, 2008, 452: 580–589
- 4 Conway J R W, Carragher N O, Timpson P. Developments in preclinical cancer imaging: innovating the discovery of therapeutics. Nat Rev Cancer, 2014, 14: 314–328
- 5 Huang B, Babcock H, Zhuang X. Breaking the diffraction barrier: super-resolution imaging of cells. Cell, 2010, 143: 1047–1058
- 6 Lakadamyali M. Super-resolution microscopy: going live and going fast. Chem Phys Chem, 2014, 15: 630-636
- 7 Fernandez D C, Bhargavam R, Hewitt S M, et al. Infrared spectroscopic imaging for histopathologic recognition. Nat Biotech, 2005, 23: 469–474
- 8 Werle P, Slemr F, Maurer K, et al. Near-and mid-infrared laser-optical sensors for gas analysis. Opt Lasers Eng, 2002, 37: 101–114
- 9 Hu J. Ultra-sensitive chemical vapor detection using micro-cavity photothermal spectroscopy. Opt Express, 2010, 18: 22174–22186
- 10 Cremer C, Masters B R. Resolution enhancement techniques in microscopy. Euro Phys J H, 2013, 38: 281-344
- 11 Weisenburger S, Sandoghdar V. Light microscopy: an ongoing contemporary revolution. Contemp Phys, 2015, 56: 123–143
- 12 Eggeling C, Willig K I, Sahl S J, et al. Lens-based fluorescence nanoscopy. Quarterly Rev Biophys, 2015, 48: 178–243
- 13 Cox G C. Optical Imaging Techniques in Cell Biology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2012
- 14 Rossy J, Pageon S V, Davis D M, et al. Super-resolution microscopy of the immunological synapse. Curr Opin Immunol, 2013, 25: 307–312
- 15 Maglione M, Sigrist S J. Seeing the forest tree by tree: super-resolution light microscopy meets the neurosciences. Nat Neurosci, 2013, 16: 790–797
- 16 Hell S W, Wichmann J. Breaking the diffraction resolution limit by stimulated emission: stimulated-emissiondepletion fluorescence microscopy. Opt Lett, 1994, 19: 780–782
- 17 Chi K R. Super-resolution microscopy: breaking the limits. Nat Methods, 2009, 6: 15–18
- 18 Klar T A, Jakobs S, Dyba M, et al. Fluorescence microscopy with diffraction resolution barrier broken by stimulated emission. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 8206–8210
- 19 Westphal V, Rizzoli S O, Lauterbach M A, et al. Video-rate far-field optical nanoscopy dissects synaptic vesicle movement. Science, 2008, 320: 246–249
- 20 Berning S, Willig K I, Steffens H, et al. Nanoscopy in a living mouse brain. Science, 2012, 335: 551
- 21 Chen W, Xiao F, Liu L, et al. Model design and parameter optimization of stimulated emission depletion fluorescence microscopy. Acta Opt Sin, 2006, 26: 720–725

- 22 Hao X, Kuang C, Gu Z, et al. Optical super-resolution by subtraction of time-gated images. Opt Lett, 2013, 38: 1001–1003
- 23 Liu Y, Ding Y, Alonas E, et al. Achieving lambda/10 resolution CW STED nanoscopy with a Ti: sapphire oscillator. PLoS One, 2012, 7: e40003
- 24 Gustafsson M G L. Surpassing the lateral resolution limit by a factor of two using structured illumination microscopy. J Microsc-Oxford, 2000, 198: 82–87
- 25 Gustafsson M G L. Nonlinear structured-illumination microscopy: wide-field fluorescence imaging with theoretically unlimited resolution. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102: 13081–13086
- 26 Li D, Shao L, Chen B C, et al. Extended-resolution structured illumination imaging of endocytic and cytoskeletal dynamics. Science, 2015, 349: aab3500
- 27 Dan D, Lei M, Yao B L, et al. DMD-based LED-illumination super-resolution and optical sectioning microscopy. Sci Rep, 2013, 3: 1116
- 28 Betzig E, Patterson G H, Sougrat R, et al. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution. Science, 2006, 313: 1642–1645
- 29 Rust M J, Bates M, Zhuang X W. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM). Nat Methods, 2006, 3: 793–795
- 30 Heilemann M, van de Linde S, Schuttpelz M, et al. Subdiffraction-resolution fluorescence imaging with conventional fluorescent probes. Angew Chem Int Ed Engl, 2008, 47: 6172–6176
- 31 Small A, Stahlheber S. Fluorophore localization algorithms for super-resolution microscopy. Nat Methods, 2014, 11: 267–279
- 32 Shtengel G, Galbraith J A, Galbraith C G, et al. Interferometric fluorescent super-resolution microscopy resolves 3D cellular ultrastructure. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 3125–3130
- 33 Huang B, Wang W, Bates M, et al. Three-dimensional super-resolution imaging by stochastic optical reconstruction microscopy. Science, 2008, 319: 810–813
- 34 Shroff H, Galbraith C G, Galbraith J A, et al. Dual-color superresolution imaging of genetically expressed probes within individual adhesion complexes. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 20308–20313
- 35 Bates M, Huang B, Dempsey G T, et al. Multicolor super-resolution imaging with photo-switchable fluorescent probes. Science, 2007, 317: 1749–1753
- 36 Shroff H, Galbraith C G, Galbraith J A, et al. Live-cell photoactivated localization microscopy of nanoscale adhesion dynamics. Nat Methods, 2008, 5: 417–423
- 37 Zhang M, Chang H, Zhang Y, et al. Rational design of true monomeric and bright photoactivatable fluorescent proteins. Nat Methods, 2012, 9: 727–729
- 38 Chang H, Zhang M, Ji W, et al. A unique series of reversibly switchable fluorescent proteins with beneficial properties for various applications. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 4455–4460
- 39 Huang Z L, Zhu H, Long F, et al. Localization-based super-resolution microscopy with an sCMOS camera. Opt Express, 2011, 19: 19156–19168
- 40 Long F, Zeng S, Huang Z L. Localization-based super-resolution microscopy with an sCMOS camera part II: experimental methodology for comparing sCMOS with EMCCD cameras. Opt Express, 2012, 20: 17741–17759
- 41 Quan T, Li P, Long F, et al. Ultra-fast, high-precision image analysis for localization-based super resolution microscopy. Opt Express, 2010, 18: 11867–11876
- 42 Wang Y, Quan T, Zeng S, et al. PALMER: a method capable of parallel localization of multiple emitters for highdensity localization microscopy. Opt Express, 2012, 20: 16039–16049
- 43 Li C, Yan H, Zhao L X, et al. A trident dithienylethene-perylenemonoimide dyad with super fluorescence switching speed and ratio. Nat Commun, 2014, 5: 5709
- 44 Pan D, Hu Z, Qiu F, et al. A general strategy for developing cell-permeable photo-modulatable organic fluorescent probes for live-cell super-resolution imaging. Nat Commun, 2014, 5: 5573
- 45 Li H, Chen D, Xu G, et al. Three dimensional multi-molecule tracking in thick samples with extended depth-of-field. Opt Express, 2015, 23: 787–794
- 46 Yu B, Chen D, Qu J, et al. Fast Fourier domain localization algorithm of a single molecule with nanometer precision. Opt Lett, 2011, 36: 4317–4319

- 47 Chen D, Yu B, Qu J, et al. Background suppression by axially selective activation in single-molecule localization microscopy. Opt Lett, 2010, 35: 886–888
- 48 Kanchanawong P, Shtengel G, Pasapera A M, et al. Nanoscale architecture of integrin-based cell adhesions. Nature, 2010, 468: 580–584
- 49 Dani A, Huang B, Bergan J, et al. Superresolution imaging of chemical synapses in the brain. Neuron, 2010, 68: 843–856
- 50 Xu K, Zhong G, Zhuang X. Actin, spectrin, and associated proteins form a periodic cytoskeletal structure in axons. Science, 2013, 339: 452–456
- 51 Durisic N, Cuervo L L, Lakadamyali M. Quantitative super-resolution microscopy: pitfalls and strategies for image analysis. Curr Opin Chem Biol, 2014, 20: 22–28
- 52 Deschout H, Shivanandan A, Annibale P, et al. Progress in quantitative single-molecule localization microscopy. Histochem Cell Biol, 2014, 142: 5–17
- 53 Stelzer E H K. Light-sheet fluorescence microscopy for quantitative biology. Nat Methods, 2015, 12: 23–26
- 54 Reynaud E G, Peychl J, Huisken J, et al. Guide to light-sheet microscopy for adventurous biologists. Nat Methods, 2015, 12: 30–34
- 55 Huisken J, Swoger J, Del Bene F, et al. Optical sectioning deep inside live embryos by selective plane illumination microscopy. Science, 2004, 305: 1007–1009
- 56 Keller P J, Ahrens M B. Visualizing whole-brain activity and development at the single-cell level using light-sheet microscopy. Neuron, 2015, 85: 462–483
- 57 Planchon T A, Gao L, Milkie D E, et al. Rapid three-dimensional isotropic imaging of living cells using Bessel beam plane illumination. Nat Methods, 2011, 8: 417–423
- 58 Vettenburg T, Dalgarno H I C, Nylk J, et al. Light-sheet microscopy using an Airy beam. Nat Methods, 2014, 11: 541–544
- 59 Kumar A, Wu Y, Christensen R, et al. Dual-view plane illumination microscopy for rapid and spatially isotropic imaging. Nat Protocols, 2014, 9: 2555–2573
- 60 Tomer R, Khairy K, Amat F, et al. Quantitative high-speed imaging of entire developing embryos with simultaneous multiview light-sheet microscopy. Nat Methods, 2012, 9: 755–763
- 61 Chen B C, Legant W R, Wang K, et al. Lattice light-sheet microscopy: Imaging molecules to embryos at high spatiotemporal resolution. Science, 2014, 346: 1257998
- 62 Zong W, Zhao J, Chen X, et al. Large-field high-resolution two-photon digital scanned light-sheet microscopy. Cell Res, 2015, 25: 254–257
- 63 Yang Z, Mei L, Xia F, et al. Dual-slit confocal light sheet microscopy for in vivo whole-brain imaging of zebrafish. Biomed Opt Express, 2015, 6: 1797–1811
- 64 Wang L H V, Hu S. Photoacoustic tomography: In vivo imaging from organelles to organs. Science, 2012, 335: 1458–1462
- 65 Wang L H V, Gao L. Photoacoustic microscopy and computed tomography: from bench to bedside. Annu Rev Biomed Eng, 2014, 16: 155–185
- 66 Meng J, Song L. Biomedical photoacoustics in China. Photoacoustics, 2013, 1: 43-48
- 67 Yao Y, Xing D, Ueda K, et al. Technique for measurement of photoacoustic waves in situ with ultrasound probe beam. J Appl Phys, 2003, 94: 1278–1281
- 68 Yuan Y, Yang S, Xing D. Optical-resolution photoacoustic microscopy based on two-dimensional scanning galvanometer. Appl Phys Lett, 2012, 100: 023702
- 69 Zeng Y G, Xing D, Wang Y, et al. Photoacoustic and ultrasonic coimage with a linear transducer array. Opt Lett, 2004, 29: 1760–1762
- 70 Li Y, Gong X, Liu C, et al. High-speed intravascular spectroscopic photoacoustic imaging at 1000 A-lines per second with a 0.9-mm diameter catheter. J Biomed Opt, 2015, 20: 065006
- 71 Yang Z, Chen J, Yao J, et al. Multi-parametric quantitative microvascular imaging with optical-resolution photoacoustic microscopy in vivo. Opt Express, 2014, 22: 1500–1511
- 72 Yang X, Liu Y, Zhu D, et al. Dynamic monitoring of optical clearing of skin using photoacoustic microscopy and ultrasonography. Opt Express, 2014, 22: 1094–1104

- 73 Liu Y, Yang X, Zhu D, et al. Optical clearing agents improve photoacoustic imaging in the optical diffusive regime. Opt Lett, 2013, 38: 4236–4239
- 74 Deng Z, Yang X, Gong H, et al. Adaptive synthetic-aperture focusing technique for microvasculature imaging using photoacoustic microscopy. Opt Express, 2012, 20: 7555–7563
- 75 Jiang B, Yang X, Liu Y, et al. Multiscale photoacoustic microscopy with continuously tunable resolution. Opt Lett, 2014, 39: 3939–3941
- 76 Denk W, Strickler J H, Webb W W. 2-Photon laser scanning fluorescence microscopy. Science, 1990, 248: 73–76
- 77 Konig K. Multiphoton microscopy in life sciences. J Microsc, 2000, 200: 83–104
- 78 Svoboda K, Yasuda R. Principles of two-photon excitation microscopy and its applications to neuroscience. Neuron, 2006, 50: 823–839
- 79 Xu C, Wise F W. Recent advances in fibre lasers for nonlinear microscopy. Nat Photonics, 2013, 7: 875–882
- 80 Horton N G, Wang K, Kobat D, et al. In vivo three-photon microscopy of subcortical structures within an intact mouse brain. Nat Photonics, 2013, 7: 205–209
- 81 Sinefeld D, Paudel H P, Ouzounov D G, et al. Adaptive optics in multiphoton microscopy: comparison of two, three and four photon fluorescence. Opt Express, 2015, 23: 31472–31483
- 82 Ducourthial G, Leclerc P, Mansuryan T, et al. Development of a real-time flexible multiphoton microendoscope for label-free imaging in a live animal. Sci Rep, 2015, 5: 18303
- 83 Rivera D R, Brown C M, Ouzounov D G, et al. Compact and flexible raster scanning multiphoton endoscope capable of imaging unstained tissue. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 17598–17603
- 84 Jiang R, Zhou Z, Lv X, et al. Wide-band acousto-optic deflectors for large field of view two-photon microscope. Rev Sci Instru, 2012, 83: 043709
- 85 Li D, Zeng S, Luo Q, et al. Propagation dependence of chirp in Gaussian pulses and beams due to angular dispersion. Opt Lett, 2009, 34: 962–964
- 86 Zeng S Q, Lv X, Zhan C, et al. Simultaneous compensation for spatial and temporal dispersion of acousto-optical deflectors for two-dimensional scanning with a single prism. Opt Lett, 2006, 31: 1091–1093
- 87 Nie Y T, Wu Y, Fu F M, et al. Differentiating the two main histologic categories of fibroadenoma tissue from normal breast tissue by using multiphoton microscopy. J Microsc, 2015, 258: 79–85
- 88 Wu X, Chen G, Lu J, et al. Label-free detection of breast masses using multiphoton microscopy. PloS One, 2013, 8: e65933
- 89 Baker M. Laser tricks without labels. Nat Methods, 2010, 7: 261-266
- 90 Cheng J X, Xie X S. Vibrational spectroscopic imaging of living systems: an emerging platform for biology and medicine. Science, 2015, 350: aaa8870
- 91 Yue S, Slipchenko M N, Cheng J X. Multimodal nonlinear optical microscopy. Laser Photonics Rev, 2011, 5: 496–512
- 92 Peterka D S, Takahashi H, Yuste R. Imaging voltage in neurons. Neuron, 2011, 69: 9–21
- 93 Evans C L, Xie X S. Coherent anti-stokes Raman scattering microscopy: chemical imaging for biology and medicine. Annu Rev Anal Chem, 2008, 1: 883–909
- 94 Zumbusch A, Holtom G R, Xie X S. Three-dimensional vibrational imaging by coherent anti-Stokes Raman scattering. Phys Rev Lett, 1999, 82: 4142–4145
- 95 Wang P, Liu B, Zhang D, et al. Imaging lipid metabolism in live Caenorhabditis elegans using fingerprint vibrations. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53: 11787–11792
- 96 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: 1857–1861
- 97 Hong S, Chen T, Zhu Y, et al. Live-cell stimulated Raman scattering imaging of alkyne-tagged biomolecules. Angew Chem Int Ed Engl , 2014, 53: 5827–5831
- 98 Smith B, Naji M, Murugkar S, et al. Portable, miniaturized, fibre delivered, multimodal CARS exoscope. Opt Express, 2013, 21: 17161–17175
- 99 Zhang Y Y, Akins M L, Murari K, et al. A compact fiber-optic SHG scanning endomicroscope and its application to visualize cervical remodeling during pregnancy. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109: 12878–12883
- 100 Weinigel M, Breunig H G, Uchugonova A, et al. Multipurpose nonlinear optical imaging system for in vivo and ex vivo multimodal histology. J Med Imaging, 2015, 2: 016003

- 101 Andreana M, Stolow A. Multimodal nonlinear optical microscopy: from biophotonics to geophotonics. Opt Photonics News, 2014, 25: 42–49
- 102 Chen H, Wang H, Slipchenko M N, et al. A multimodal platform for nonlinear optical microscopy and microspectroscopy. Opt Express, 2009, 17: 1282–1290
- 103 Eliceiri K W, Berthold M R, Goldberg I G, et al. Biological imaging software tools. Nat Methods, 2012, 9: 697–710
- 104 Myers G. Why bioimage informatics matters. Nat Methods, 2012, 9: 659-660
- 105 Moerner W E, Kador L. Optical detection and spectroscopy of single molecules in a solid. Phys Rev Lett, 1989, 62: 2535–2538
- 106 Lord S J, Lee H L D, Moerner W E. Single-molecule spectroscopy and imaging of biomolecules in living cells. Anal Chem, 2010, 82: 2192–2203
- 107 Joo C, Balci H, Ishitsuka Y, et al. Advances in single-molecule fluorescence methods for molecular biology. Annu Rev Biochem, 2008, 77: 51–76
- 108 Zheng Q, Juette M F, Jockusch S, et al. Ultra-stable organic fluorophores for single-molecule research. Chem Soc Rev, 2014, 43: 1044–1056
- 109 Walt D R. Optical methods for single molecule detection and analysis. Anal Chem, 2013, 85: 1258–1263
- 110 Tinnefeld P. Breaking the concentration barrier. Nat Nanotech, 2013, 8: 480-482
- 111 Liu Z, Lavis L D, Betzig E. Imaging live-cell dynamics and structure at the single-molecule level. Mol Cell, 2015, 58: 644–659
- 112 Skinner S O, Sepulveda L A, Xu H, et al. Measuring mRNA copy number in individual Escherichia coli cells using single-molecule fluorescent in situ hybridization. Nat Protocols, 2013, 8: 1100–1113
- 113 Baier C, Stimming U. Imaging single enzyme molecules under in situ conditions. Angew Chem Int Ed Engl, 2009, 48: 5542–5544
- 114 Schluecker S. Surface-enhanced Raman spectroscopy: concepts and chemical applications. Angew Chem Int Ed Engl, 2014, 53: 4756–4795
- 115 Halas N J, Lal S, Chang W S, et al. Plasmons in strongly coupled metallic nanostructures. Chem Rev, 2011, 111: 3913–3961
- 116 Acuna G, Grohmann D, Tinnefeld P. Enhancing single-molecule fluorescence with nanophotonics. FEBS Lett, 2014, 588: 3547–3552
- 117 Doerband B, Seitz G. Interferometric testing of optical surfaces at its current limit. Optik, 2001, 112: 392-398
- 118 Kechel M L. Advanced interferometry at Carl Zeiss. Proc SPIE, 1992, 1720: 452-455
- 119 Sugisaki K, Hasegawa M, Okada M, et al. EUVA's challenges toward 0.1nm accuracy in EUV at-wavelength Interferometry. In: Fringe 2005. Berlin: Springer, 2006. 252–266
- 120 Sugisaki K, Okada M, Zhu Y. Comparisons between EUV at-wavelength metrological methods. Proc SPIE, 2005, 5921: 59210D1
- 121 Miura T, Murakami K, Suzuki K. Nikon EUVL development progress summary. Proc SPIE, 2010, 7636: 76361G1
- 122 Medecki H, Tejnil E, Goldberg K A. et al. Phase-shifting point diffraction interferometer. Opt Lett, 1996, 21: 1526–1528
- 123 Takeuchi S, Kakuchi O, Yamazoe K, et al. Point diffraction interferometer for testing EUVL projection optics. Proc SPIE 6151, Emerging Lithographic Technologies X, 61510E, 2006, doi:10.1117/12.656275
- 124 Glatzel H, Ashworth D, Bajuk D. Projection optics for EUVL micro-field exposure tools with 0.5 NA. Proc SPIE, 2014, 9048: 90481K
- 125 Cummings K, Ashworth D, Bremer M. Update on the SEMATECH 0.5 NA extreme ultraviolet lithography (EUVL) microfield exposure tool (MET). Proc SPIE, 2014, 9048: 90481M
- Yu H. Developing strategies for 3D printing in European Union and Asia: an overview. Adv Mater Industry, 2015,
 5: 25–30
- 127 Yu H. Developing strategies for 3D printing in USA: an overview. Adv Mate Industry, 2015, 4: 27–35
- 128 Slotwinski J A, Blessing G V. Ultrasonic NDE of sprayed ceramic coatings. Rev Prog Quant Nondestruct Eval, 1996, 15: 1613–1620
- 129 Boas F E, Fleischmann D. Computed tomography artifacts: causes and reduction techniques. Imaging Med, 2012, 4: 229–240

- 130 Craeghs T, Clijsters S, Kruth J P, et al. Detection of process failures in layerwise laser melting with optical process monitoring. Phys Procedia, 2021, 39: 753–759
- 131 Energetics Inc. for National Institute of Standards and Technology. Measurement science roadmap for metal-based additive manufacturing. http://www.nist.gov/el/isd/upload/NISTAdd_Mfg_Report_FINAL-2.pdf.
- 132 Slotwinski J A, Garboczi E J, Hebenstreit K M. Porosity measurements and analysis for metal additive manufacturing process control. J Res Nat Inst Stand Tech, 2014, 119: 494–528
- 133 Mani M, Feng S, Lane B, et al. Measurement science needs for real-time control of additive manufacturing powder. Bed Fusion Processes, U.S. Department of Commerce. http://dx.doi.org/10.6028/NIST.IR.8036. 2015
- 134 Tinnefeld P, Sauer M. Branching out of single-molecule fluorescence spectroscopy: challenges for chemistry and influence on biology. Angew Chem Int Ed Engl , 2005, 44: 2642–2671
- 135 Hughes J, Izake E L, Lott W B, et al. Ultra sensitive label free surface enhanced Raman spectroscopy method for the detection of biomolecules. Talanta, 2014, 130: 20–25
- 136 Ru E C L, Etchegoin P G. Principles of Surface-Enhanced Raman Spectroscopy and Related Plasmonic Effects. Amsterdam: Elsevier, 2009
- 137 Adato R, Altug H. In-situ ultra-sensitive infrared absorption spectroscopy of biomolecule interactions in real time with plasmonic nanoantennas. Nat Commun, 2013, 4: 2154
- 138 Zhang R, Zhang Y, Dong Z C, et al. Chemical mapping of a single molecule by plasmon enhanced Raman scattering. Nature, 2013, 498: 82–86
- 139 Chen B C, Legant W R, Wang K, et al. Lattice light-sheet microscopy: imaging molecules to embryos at high spatiotemporal resolution. Science, 2014, 346: 1257998
- 140 Zhang Y. Theoretical simulations of tip-plasmon enhanced single-molecule spectroscopy. Dissertation for Ph.D. Degree. Hefei: University of Science and Technology of China, 2014
- 141 Xiao L. Functional nanomaterial optical imaging research based on single molecule spectroscopy. Dissertation for Ph.D. Degree. Changsha: Hunan University, 2011
- 142 Tompkins H G, McGahan W A. Spectroscopic Ellipsometry and Reflectometry: a User's Guide. New York: Wiley, 1999
- 143 Deng Y, Li X, Geng Y, et al. Influence of nonpolarizing beam splitters on measurement accuracy in interferometric ellipsometers. Opt Precision Eng, 2012, 20: 2373–2379
- 144 Demtroder W. Laser Spectroscopy. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2003
- 145 Rosencwaig A. Photoacoustics and Photoacoustic Spectroscopy. New York: John Wiley & Sons, 1980

Ultrahigh-resolution and high-sensitive optical detection methods and technologies

Yudong ZHANG^{1,2*} & Qingming LUO^{3,4}

1 Institute of Optics and Electronics, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610209, China;

2 The Laboratory on Adaptive Optics, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610209, China;

3 Britton Chance Center for Biomedical Photonics, Wuhan National Laboratory for Optoelectronics-Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China;

4 Key Laboratory for Biomedical Photonics, Department of Biomedical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China

*E-mail: ydzhang@ioe.ac.cn

Abstract Ultrahigh-resolution and high-sensitive optical detection methods and technologies not only allow us to obtain information about the microscopic composition of materials, but also provide a foundation for high-precision optical fabrication and high-precision 3D printing. This paper presents a brief introduction and analysis of the history, current status, and future trends for several important optical detection methods and technologies, including ultrahigh-resolution and high-sensitive optical imaging technology, optical surface detection with

sub-nanometer precision, precise 3D spatial information extraction and precision measurement technology, and ultra-sensitive high-precision optical spectroscopy. After considering China's future strategic needs, we give advice and our perspectives on several ultrahigh-resolution and high-sensitive optical detection methods and technologies to which particular intense attention should be directed during China's 13th Five-Year Plan period.

Keywords optical detection, optical imaging, optical surface detection, 3D printing, high-precision spectroscopy, diffraction limit, ultrahigh resolution, high sensitivity



Yudong ZHANG was born in 1964. He received a Ph.D. degree in optical engineering from Shanghai Institute of Optics and Fine Mechanics, Chinese Academy of Sciences, in 1991. Currently, he is a senior researcher at the Institute of Optics and Electronics, Chinese Academy of Sciences. His research interests include adaptive optics, precision optical measurement, photoelectric imaging, and biomedical photonics. He

is a member of the seventh standing council of the Chinese Optical Society, as well as the chair of the fifth council of the Sichuan Optical Society.



Qingming LUO was born in 1966. He received a Ph.D. degree in physical electronics and optoelectronics from Huazhong University of Science and Technology (HUST), Wuhan in 1993. Currently, he is a professor at Britton Chance Center for Biomedical Photonics, deputy director of Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, and vice president at HUST. His research interests include biomedical imaging, par-

ticularly optical molecular imaging and neuroimaging. He is a SPIE, OSA, IET, and AIBME Fellow.