

發展奈米級快速X光顯微術

胡宇光（中央研究院物理研究所）

世界上大多數的物質，除了陽光、空氣和水以外，幾乎都是不透明的。也就是說，對人的視覺而言，我們所看到的世界，多半只是事物的表面或表象，也就是二度空間的。但是生命或生命現象卻是非存在於三度空間不可：從生命構成的基本構造如胺基酸、蛋白質開始，到細胞、組織及器官，都是三度空間的。如果不能透視進去，則對我們對生命現象的了解，將充其量是瞎子摸象罷了。當研究一事物時非得用切割、解離、分解的方式時，我們怎能希望透視生命的奧秘、探索生命的真相？有什麼方法我們可以透視到物體裡面呢？

生命是動態的。生物的變化的時間尺度跨越十數個數量級以上。但是如果無法保持生命的狀態，就不可能精確研究生命的動態現象。但是我們又都知道生命是極難以人為的方式來創造、控制與維持的。有什麼方法可以讓我們在生命的自然狀態下，但又能夠有足夠的速度來觀察生命現象的動態呢？

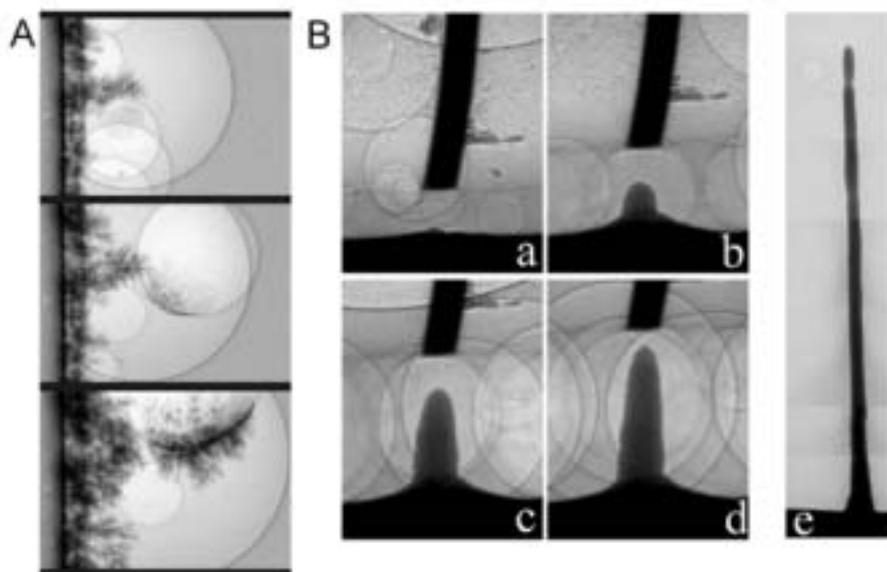
這個計劃的最終目標就是發展一種能夠透視物體、包括巨觀的生命體，探索最細微的構造、動態及生命現象顯微技術。希望在最自然的狀態下對巨觀的物體進行最深層、最快速的微觀觀察。

以可供觀察深藏於內部的結構的透視能力而言，到目前為止，最好用的探測源則非X光莫屬。X光自從一百多年前被發現以來，就是透視物體內部、進行非破壞性檢測時最重要的工具：醫生用來檢查動物體內組織結構的正常與否，保安人員用來檢查包裝內部是否有危險物品。這些應用共通的特點，就是要能透視內部，而不損傷物體，這也是X光有別於其他觀測技術之處。

但以傳統方式利用X光透視，

解析度相當有限。例如在利用X光照相做乳癌篩選時，如果能分辨出異常腫瘤的尺寸越小，則治癒的可能越高。而目前一般醫院所能檢視出的腫瘤，大小通常都在厘米以上，而我們目前發展出新的技術，卻已輕易的可以觀察到體內數毫米大小的異物。使用較佳的X光光源以及較精密的顯微成像設備—這項技術成功的融合了顯微鏡的高解析度和X光的穿透力—創造出了一個近乎超能力般的顯微觀察技術。

這項技術乃是由中央研究院及國家同步輻射研究中心的研究人員主導、結合韓國浦項工科大学以及瑞士洛桑聯邦理工學院所組成的研究團隊所共同研發成功的〔已取得數項美國、韓國專利〕。此團隊與中鋼公司、大同大學合作，應用此項技術所得到的研究成果，2002年5月9日發表在極為權威的科學刊物《自然》雜誌上，受到國際上相當的肯定。應用簡化的成像機制，再配合上同步輻射X光為光源，除了可大幅提昇X光照相的解析度外，並同時大大縮短了取像所需之曝光時間。在極短的曝光時間下（千分之一秒內），即可取得解析度遠比傳統X光照相高出數千倍的動態



圖一 利用奈米級快速X光顯微術透視電鍍槽，直接觀察電鍍時鍍膜中微小缺陷的形成過程，發現針狀的金屬鋅可以在看似不導電的氫氣氣泡表面上成長。

影像，而用以直接動態觀察物體內部次微米的深層結構。應用在工業電鍍的研究中，我們利用這種顯微技術透視電鍍槽，直接觀察電鍍時鍍膜中微小缺陷的形成過程，發現針狀的金屬鋅竟然可以在看似不導電的氫氣氣泡表面上成長（圖一），而形成鍍層微觀缺陷。

除了提供材料科學研究一個高速高解析度非破壞性的顯微工具外，相對比X光顯微技術還有更廣泛的用途。譬如在醫療上，高解析度和高成像對比可以提前檢測出初期腫瘤、心血管疾病及其伴隨的組織變化，以達到高診療準確度及時效（圖二）。同時，這個技術也可大幅降低X光照相和斷層掃描的輻射劑量，我們已發展出全世界首次進行的不需注射顯影劑的心血管照相技術，這項工作並被《自然》雜誌及其他數家國際媒體報導過。

搭配斷層照相術重建，X光顯微術將可大幅的改善外觀型態分析的能力。圖二A為兩張利用斷層照相術重建果蠅頭部。眼部結構及眼睛附近的細毛以及在腦部內部扁長的結構特徵清晰可見。圖二B中所示是剝除葉片底部表皮後所取得葉子的細胞樣品。B1的個別影像清晰地展現氣孔細胞打開的情形。而B2則是葉子氣孔部份細胞的3D重建影像。圖二C為利用斷層照相術重建的老鼠主動脈橫截面。血管壁的內部結構清晰可見。主動脈壁為一波浪狀的彈性薄層結構，其最內部（黑色箭頭所示）與管腔被單層內皮細胞（白色箭頭所示）所隔離。C2為此試片所對應的3D結構。白色箭頭所指的為相鄰細胞間的邊界，而黑色箭頭則指向突出表面的細胞核，其外觀輪廓完全地保留且呈

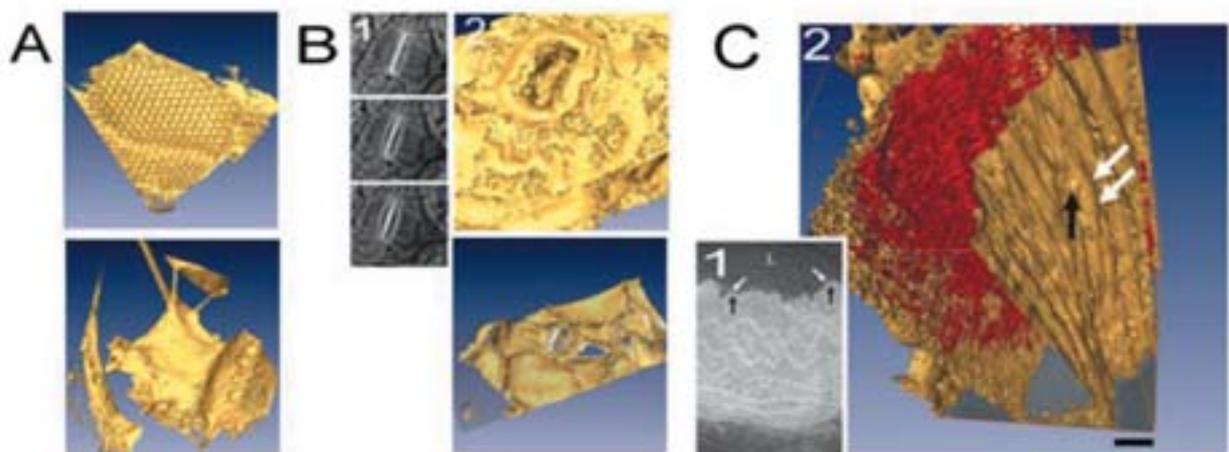
現在3D重建分析中。藉由這個例子，我們突破了僅拍攝細胞各別影像的技術水準，提供了大型組織內細胞結構的資訊。

其他我們目前已經取得相當研究成果的包括：觀察水泥硬化過程的微結構變化、非破壞性分析活體生物、遠古化石樣品，以及監控影響工業材料強度的內部組織變化等等。應用在對半導體元件中，非破壞性的偵測因製程瑕疵所產生的缺陷，更是具有廣大的市場需求。

在未來幾年間，此項研究之重點將在於繼續提高顯微影像的解析度、及取像的速度。利用尖端的微結構製造方式，可以製造出具有高解析度以及聚焦放大等功能的X光透鏡，而可望將目前已是世界最佳的X光顯微技術的解析度，再提高十倍以上，而達到可觀察奈米結構的程度。配合高速的取像及X光優異的透視功能，此研究將可發展出對奈米科技製造上極需的非破壞性檢測工具。

此外在生物及醫學的應用上，奈米級的顯微能力將使研究人員可以用以直接觀察奈米藥物在動物體內的傳輸及釋放過程、其與癌症細胞之作用、巨分子在細胞中的運動、及非破壞檢測經基因轉殖後之動物及昆蟲之結構變化等重要的研究。

這個研究團隊充分利用了國際合作的優勢，在最短的時間建立最好的研究設施，運用最優秀的研究人員及最多樣的研究，才能夠突破單一國家研究經費及人力的限制，與國際其他大型的研究組合競爭，並取得優勢。



圖二 (A) 利用斷層照相術重建的果蠅頭部。
(B) 剝除葉片底部表皮後所取得葉子的細胞樣品。
(C) 利用斷層照相術重建的老鼠主動脈橫截面。