

文章编号: 0258-7025(2010)11-2719-06

上转换荧光实时监测近红外实现肿瘤热疗

魏言春 吴宝艳 杨利勇 邢达

(华南师范大学生物光子学研究院激光生命科学研究所激光生命科学教育部重点实验室, 广东 广州 510631)

摘要 以激光进行的高温疗法称激光加热疗法,已成为肿瘤热疗的一种新的有效手段。主要使用近红外激光,采用直接照射或插入光纤的方法进行治疗。但应用时由于近红外波段激光对组织的穿透有限,热效应被局限在一个小的体积内,不同肿瘤组织光穿透情况又有很大差异,治疗的范围难以把握。另外,热疗时,难以区分肿瘤体和正常组织的边界,照射不当容易造成周围正常组织的伤害,因此实时地监测导向近红外光成为激光热疗的关键。研究表明运用上转换纳米探针[Yb/Er (NaYF₄:Yb,Er)]靶向定位到肿瘤,在 980 nm 近红外光的激发下可实现激光加热的同时进行上转换荧光的监测,从而确定照射的范围、分布、剂量以及肿瘤边界,最终达到导向热疗实现精确治疗肿瘤的目的。

关键词 医用光学;肿瘤;激光热疗;上转换荧光;靶向

中图分类号 R730.57;R318.51 文献标识码 A doi: 10.3788/CJL20103711.2719

Upconversion Fluorescence Monitoring Near-Infrared During Tumor Photothermal Therapy

Wei Yanchun Wu Baoyan Yang Liyong Xing Da

(Key Laboratory of Laser Life Science & Institute of Laser Life Science, Ministry of Education, College of Biophotonics, South China Normal University, Guangzhou, Guangdong 510631, China)

Abstract The photothermal therapy which mainly uses near-infrared laser to heat tissue has become a new validated method for tumor treatment through direct surface irradiating or inserting light fibers in tumor. The near-infrared light transfer in tissue is limit and the thermal effect occurs only in a small volume during treatment. Thus the treating extent is difficult to control. Otherwise, it is difficult to distinguish the boundary of tumor and normal tissue in photothermal therapy. Improper heating will hurt the normal tissue. So it is important to guide the laser in time in thermal therapy. The results indicate that by using upconversion nanoparticles[Yb/Er (NaYF₄:Yb, Er)] to localize on tumor, the infrared light can be monitored in real time with the upconversion fluorescence. The light dosage, distribution, heating extent and the boundary of tumor can be detected to increase the effect of thermal therapy.

Key words medical optics; tumor; laser thermal therapy; upconversion fluorescence; target

1 引言

高温对肿瘤细胞有选择性破坏作用,可以导致肿瘤组织内血管网系统发育不良,肿瘤组织的血流大大少于正常组织^[1]。实验证明,高温能选择性破坏肿瘤,加温后,正常组织可借助良好的血运降温,

使其维持在完全可耐受的温度,而肿瘤组织有效血循环差,血流缓慢,散热困难,温度可较邻近组织高 3 °C~7 °C^[2]。高温杀死肿瘤细胞的机理目前还不清楚,一般认为有多种机制在起作用:高温能破坏细胞核,在 41 °C 以上时,细胞核和染色质凝成团

收稿日期: 2010-06-12; 收到修改稿日期: 2010-08-03

基金项目: 国家 973 计划(2010CB732602)、国家自然科学基金(30800261,30870658)和教育部“长江学者与创新团队计划”创新团队项目(IRT0829)资助课题。

作者简介: 魏言春(1973—),男,博士研究生,主要从事激光生命医学方面的研究。E-mail: weiyanchun@scnu.edu.cn

导师简介: 邢达(1957—),男,教授,博士生导师,主要从事光学与生命科学交叉学科及生物医学光子学等方面的研究。E-mail: xingda@scnu.edu.cn(通信联系人)

块,蛋白质凝固、变性,最后导致细胞死亡;高温损伤细胞浆使肿瘤细胞内的溶酶体活性升高,并且产生新的溶酶体使肿瘤细胞发生自身溶解^[3];肿瘤内长期血供不足,多呈慢性缺氧状态,pH 值低,营养缺乏,加热后有利于扩大细胞毒效应^[4]。

激光作用于生物组织可以引发各种物理化学效应,并已被广泛应用于各种疾病治疗^[5,6]。其中近红外激光加热疗法,已成为肿瘤热疗的一种新的有效手段^[7,8]。激光对肿瘤细胞的热效应受多种因素影响,不仅取决于激光波长、辐照时间、光斑大小、激光模式,同时也与组织的热学和光学特征,如组织对光的吸收、散射、比热、热传导以及血液循环状况等因素有关。因此实时地监测导向红外激光成为肿瘤热疗的关键。

荧光技术已经发展成疾病诊断、治疗的重要手段^[9,10],并被成功应用在组织体的成像上^[11]。但由于组织自发荧光的干扰以及短波波长激发光的组织穿透深度浅的限制,该技术的应用仍存在许多限制^[12,13]。荧光上转换材料的应用则可以克服上述缺陷,显著提高检测灵敏度。该类纳米材料一般由含稀土元素的基质、敏化剂和激活剂三部分组成,能够在低强度的近红外光的激发下实现双光子吸收并发出可见波段的荧光^[14]。生物靶向技术主要是对生物靶向分子的利用,它可以通过抗体抗原反应或配体受体作用原理实现靶向部位的特异性聚集。当前已经有多种靶向分子被发现和应用,如肿瘤靶向分子叶酸、西妥昔单抗(Erbix)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(Gefitinib)^[15~17]等。因而充分利用上转换材料的优异特性,把上转换纳米探针(UCNs)结合生物靶向技术,利用光学的检测手段可以实现肿瘤的上转换荧光定位。

本文利用上转换纳米粒子,把治疗激光同时作为监测激光激发定位的上转换纳米探针,在治疗的同时检测上转换荧光,以实现肿瘤的热疗过程中的监测和导向,最后达到精确治疗肿瘤的目的。

2 材料和方法

2.1 纳米粒子的修饰和小鼠处理

表面包裹了多聚乙酰胺(PEI)的上转换纳米粒子(NaYF_4 和摩尔分数为 10% 的 Yb^{3+} , 摩尔分数为 1% 的 Er^{3+} , 直径为 50 nm, 由孔祥贵教授课题组提供)通过进一步的修饰,使其表面与靶向分子叶酸结合,该修饰后的纳米粒子在 980 nm 光的激发下可以发射出 540 nm 和 654 nm 的光子。具体修饰过

程是将 1 mL, 质量浓度为 1 mg/mL 的纳米粒子溶液和 200 μL 浓缩的乙酸及 10 μL N-[2-(三甲氧基硅基)丙基]乙二胺/3-(2-氨基乙基)-3-氨基丙基甲氧基硅烷(AEAPTMS)在室温下搅拌 3 h。叶酸(7.4 mg)在 3 mL 二甲基亚砷 DMSO 中用 18 mg 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 EDC 孵育。30 min 后激活的叶酸慢慢加入上转换纳米粒子,然后室温下搅拌 4 h,混合液通过离心(10000 r/m, 10 min)获取修饰后的纳米粒子。裸鼠(Bal/c)购自中山大学实验动物中心,小鼠背侧种植数量约为 1×10^7 的肿瘤细胞,待肿瘤长至直径 5 mm 时使用。

2.2 吸收光谱的测量

水和组织的吸收光谱用分光光度计测量(Lambda35, PEA, USA)。取小鼠的皮肤组织,冷冻后切成 10 μm 厚度后用分光光度计测量 500~1100 nm 波段的吸收光谱。

2.3 热疗过程中温度的测量和热像

移植了肿瘤的小鼠用巴比妥钠盐麻醉后,用于温度和热成像监测。用 980 nm 近红外激光(980 nm, semiconductor laser, NL-FBA-30-980, nLight Photonics Corporation, Vancouver, WA, USA)功率密度 400 mW/cm^2 加热小鼠肿瘤部位及周边,红外热像仪记录温度和成像(TVS-200EX NEC Avio infrared Technologies Co., Ltd. Japan)。

2.4 上转换纳米探针靶向定位细胞荧光及热疗过程中上转换荧光的成像

吸取 1 mL, 质量浓度为 1 mg/mL 的上转换纳米探针溶液置于玻璃皿中,用 0~2.5 W 的 980 nm 红外激光激发,设置 CCD 曝光时间为 5 s 来检测荧光强度。

能够大量表达叶酸受体的肺腺癌细胞(ASTCa-1, 购自广州中山大学实验动物中心)置于 3 个细胞培养皿中[细胞培养基(DMEM), 体积分数为 10% 胎牛血清(FCS), 37 $^{\circ}\text{C}$]培养,待细胞均匀覆盖培养皿后再和上转换纳米探针(1 mg/mL, 100 μL)孵育。孵育方法分别是:未修饰叶酸配体纳米探针和细胞共孵育;用叶酸(浓度为 1 mmol/L)封闭细胞叶酸受体 30 min 后,再用修饰叶酸的纳米探针和细胞共孵育;直接用修饰叶酸的纳米探针和细胞共孵育。共孵育时间为 2 h,激发荧光前用磷酸盐缓冲液(PBS)溶液洗 3 次,然后用 100 mW/cm^2 , 980 nm 激光激发 CCD 成像,曝光时间为 30 s。

小鼠肿瘤长至直径 5 mm 时在位注射修饰好的上转换纳米探针 100 μL 。待扩散吸收 48 h 后,进行热疗和荧光成像。小鼠麻醉后用 400 mW/cm^2 ,

980 nm 的红外激光激发加热,同时用 CCD 进行弱光成像,曝光时间 30 s,过程如图 1 所示。

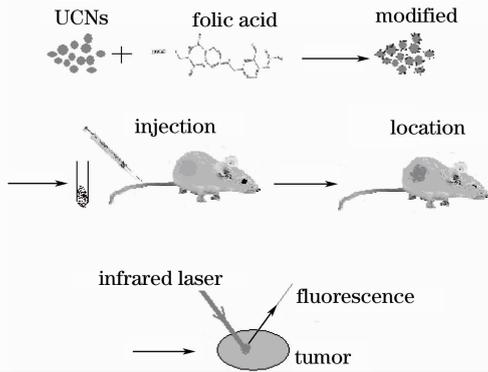


图 1 上转换纳米探针修饰和热疗监测应用简图
Fig.1 Schematic representation of UCNs surface modification and for photothermal monitoring

谱显示皮肤组织在近红外吸收略有减少,显然此光谱段光的穿透能力有所增加,有利于深度照射。造成近红外辐射热效应的主要原因为水对光能的吸收和转换,由水的吸收谱可以看出近红外区水的吸收明显增加,通常生物组织含水量在 60% 以上,因此生物体上热效应主要来源于水对 980 nm 红外光的吸收。红外光的有效吸收一方面增加了热疗效果,但另一方面也限制了光的穿透深度,使激光热疗的加热范围受到了限制。所以治疗中对较深的肿瘤一般采用分点光纤插入的形式。

图 3 为在小鼠肿瘤及皮肤上红外激光热疗的升温 and 降温过程,可以看到在该功率下的 980 nm 红外激光照射后,小鼠肿瘤处约 2 min 便升至治疗需要的温度,当其达到最高温度 43.2 °C 时,周围皮肤的温度仅为 40.2 °C 或更低。热像显示肿瘤为热区而且与周围皮肤的温度差异明显,推测主要是因为肿瘤本身的组织结构不同,对近红外辐射的吸收比

3 结果与分析

图 2 显示了水和小鼠皮肤组织的吸收光谱,光

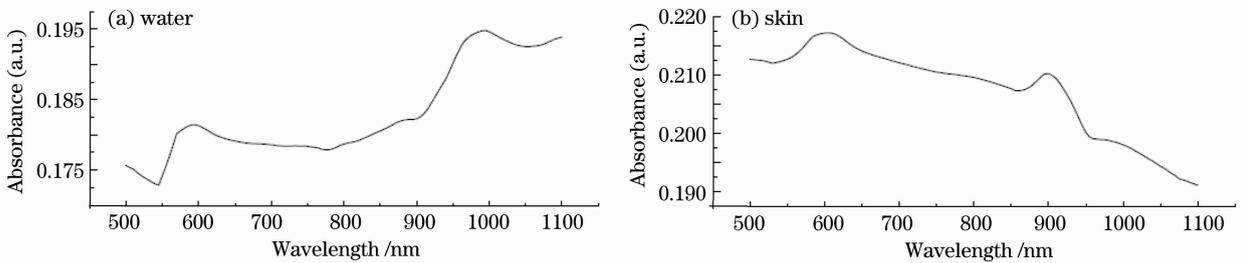


图 2 水和小鼠皮肤组织吸收光谱图。(a)去离子水 600 μL, (b)裸小鼠皮肤冷冻切片 10 μm 厚度
Fig.2 Absorption spectrum of water and mouse skin. (a) 600 μL deionized water, (b) 10 μm thick slice of nude mouse skin

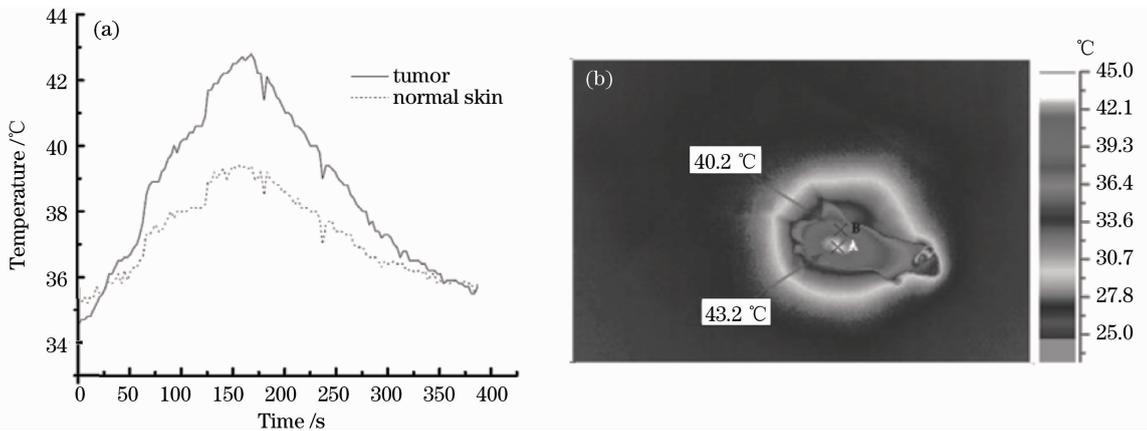


图 3 小鼠红外激光热疗过程中的热温图。(a)肿瘤和正常皮肤升温 and 降温过程时间曲线,(b)小鼠热疗过程中的热像图
Fig.3 Temperature chart of photothermal therapy. (a) mouse skin and tumor temperature during heating and after heating, (b) thermal picture of mouse

正常组织强,而且由于血管系统不完善造成散热不畅,所以温升较快,温度较高。在一定程度上形成了对肿瘤的选择性治疗,增加了热疗的治疗效率。

由于光传输的限制,激光热疗只能局限在一个有限的体积内,而这个限制可以用上转换发光材料实时地显现出来。图 4 显示了上转换发光材料受激发时的上转换荧光发光效率[图 4(a)],同时在细胞培养皿中显示了激发光的传输范围对上转换荧光发光的影响[图 4(c)]。图 4(a)表明上转换发光纳米材料具有较高的上转换效率,在较低功率的红外激

发光激发下即可发出明显的荧光。并且根据荧光强度还可以实现近红外光强的监测,了解光功率的分布情况。由图 4(c)可以看到有红外光照且在较低强度时即可实时观测到明显的上转换荧光,和没有光照的区域有明显的边界。因此通过可见光成像装置利用荧光可以实现对红外光照的区域和光照的强度实时立体的分辨,可以实现对肿瘤热激发功率和范围的合理配置,通过监测和实时配置使肿瘤各部分受到均匀光照,均匀加热。

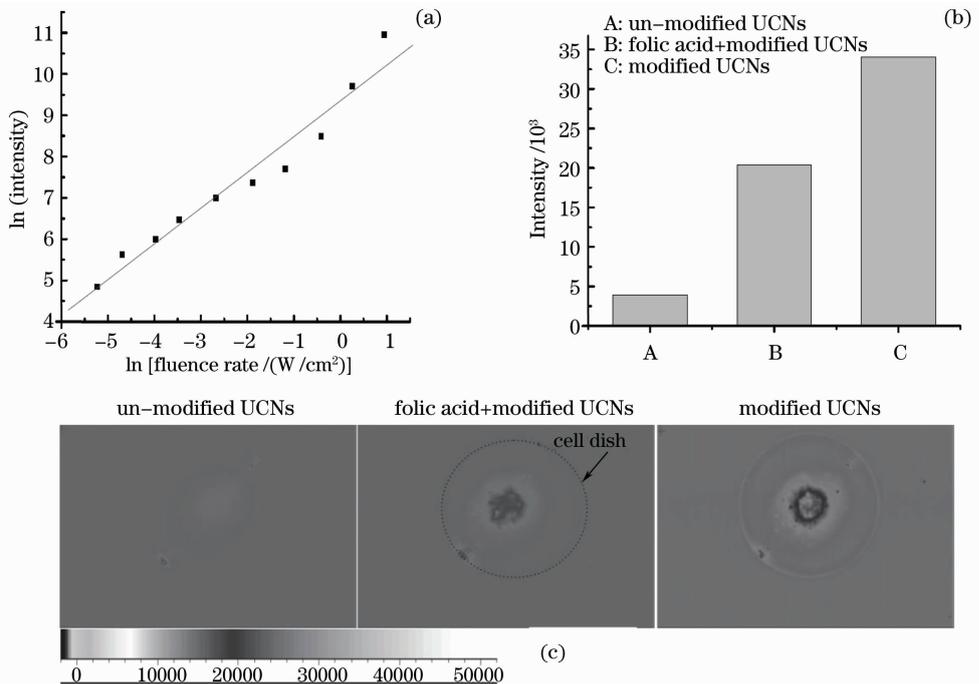


图 4 (a) 上转换纳米探针的荧光和激发功率关系; (b), (c) 上转换荧光靶向定位细胞后强度和成像
Fig. 4 (a) Light fluence rate dependence with fluorescence of folate-UCNs under 980 nm excitation;
(b), (c) specific-targeting cellular intensity and imaging of folate-UCNs

另外图 4(b), (c) 显示经过靶向修饰的纳米探针孵育细胞后具有最强的上转换荧光,表明修饰的上转换纳米探针可以高效地定位吸收到富含叶酸受体的细胞上,而没有经过叶酸修饰的或叶酸受体预先被配体封闭的细胞则探针吸收效率明显降低。

图 5 则表明在小鼠活体热疗时,监测到的肿瘤定位荧光。由图可以看到,在热疗的同时可以进行上转换荧光的监测,并且可以实时清晰地监测到肿瘤的光加热情况。

4 讨 论

激光热疗通过激光照射实现加热,热疗时需要组织对照射光能具有一定程度的吸收以转换为热能加热组织,但是因此也限制了照射光的组织穿透深

度。980 nm 近红外光具有良好的热效应和较好的组织穿透能力,但照射深度依然有限,因此热疗时往往通过插入光纤进行辅助治疗。肿瘤治疗过程中照射光的分布和治疗边界的确认尤其重要,实验显示上转换纳米探针具有灵敏的上转换激发特性,可以在低功率红外光激发下发出较强的可见波段的荧光,因此应用定位的上转换纳米探针可以方便实时地确认所需要的上述信息,再结合温度监测便可以实时地调节治疗方案,进而提供精确的治疗。

实验表明,经过靶向修饰的上转换纳米探针可以高效定位到肿瘤细胞上,从而为纳米探针的在体定位提供了可能性。作为初步实验,实验中采用的是肿瘤在位注射定位吸收的方法,并用 CCD 外部监测成像。实际应用中则可以采用生物分子靶向的特

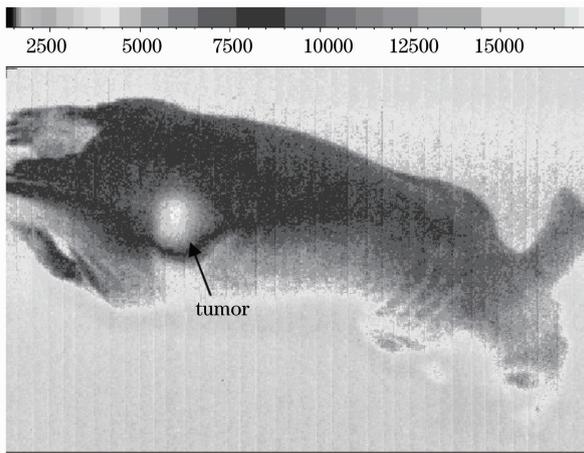


图 5 注射修饰好的上转换纳米探针 $100\ \mu\text{L}$ 扩散 48 h 后近红外热疗时定位肿瘤的上转换荧光实时活体成像检测

Fig. 5 In vivo mouse imaging of upconversion fluorescence during photothermal therapy after being injected by $100\ \mu\text{L}$ UCNs for 48 h

性,通过小鼠尾静脉注射修饰好的上转换纳米探针,待其自然在肿瘤上定位聚集后再进行照射。这样可以实现热疗时肿瘤组织和正常组织的区分,避免错误照射造成的不必要损伤。另外,实际操作中可使用双向光传输光纤使照射和监测更加精确,从而为肿瘤的治疗提供更精确的导向。

当然,该技术在应用过程中还有许多问题需要做进一步探讨和改进。例如:纳米探针上修饰的靶向分子的种类决定了探针的定位,高特异性、高效肿瘤定位的靶向分子能够提高纳米探针在肿瘤部位的聚集浓度,增强荧光成像对比度,因此选择何种靶向分子是实现定位的关键。而且在体传输过程中靶向纳米探针要越过多重生物屏障才能到达靶向部位,探针的生物兼容性和修饰分子在纳米粒子上的稳定性也会影响靶向的结果。另外,纳米探针针对机体的毒性影响,纳米粒子的粒径对靶向吸收的影响,探针定位聚集和代谢排除之间的矛盾等问题都有待进一步研究。相信随着对上述问题的进一步分析和解决,最终该技术有望付诸实际监测应用。

5 结 论

靶向修饰的上转换纳米探针保持了灵敏的上转换激发特性,低功率的红外激发即可以发出较强的可见波段的荧光。修饰后的上转换纳米探针在肿瘤细胞上的高效定位,证明了应用该纳米探针实现在体定位的可能。同时,在体实验结果表明靶向的上

转换纳米探针的应用能够较好地实现激光热疗时肿瘤组织和正常组织的区分,从而为肿瘤的治疗过程提供实时的荧光监测和精确的导向。

参 考 文 献

- 1 T. E. Dudar, R. K. Jain. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia [J]. *Cancer Res.*, 1984, **44**(2): 605~612
- 2 F. F. Zhou, D. Xing, Z. M. Ou *et al.*. Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes [J]. *J. Biomedical Optics*, 2009, **14**(2): 1~7
- 3 S. Barni, V. Bertone, M. G. Silvotti *et al.*. Lysosomal exocytosis induced by hyperthermia; a new model of cancer death III. Effect on liver metastasis [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1996, **50**(2): 79~84
- 4 B. Hildebrandt, P. Wust, O. Ahlers *et al.*. The cellular and molecular basis of hyperthermia [J]. *Critical Reviews in Oncology Hematology*, 2002, **43**(1): 33~56
- 5 Li Weitao, Qian Zhiyu, Li Ting. Research on the non-invasive monitoring of tissue regional thermal coagulation based on optical tomography [J]. *Acta Optica Sinica*, 2010, **30**(1): 169~174
李颍韬, 钱志余, 李 婷. 组织热凝固程度无损监控的光学断层成像研究 [J]. *光学学报*, 2010, **30**(1): 169~174
- 6 Zhang Xianzeng, Wang Xiaoyan, Zhan Zhenlin *et al.*. Comparison of skull tissue ablation with pulse CO_2 and Er:YAG lasers [J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(10): 2577~2581
张先增, 王晓燕, 詹振林 等. 脉冲 CO_2 激光与 Er:YAG 激光颅骨组织消融的比较 [J]. *中国激光*, 2009, **36**(10): 2577~2581
- 7 Zhou Jianhua, Liu Dengying, Xu Jianzhong. Theoretical study on low invasive laser coagulation method [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2001, **10**(4): 241~254
周建华, 刘登瀛, 徐建中. 激光低损伤加热疗法的理论分析 [J]. *激光生物学报*, 2001, **10**(4): 241~254
- 8 Zhou Feifan, Xing Da, Song Sheng *et al.*. Single-walled carbon nanotubes enhance near-infrared region photothermal therapy [J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(10): 2676~2679
周非凡, 邢 达, 宋 盛 等. 单壁碳纳米管增强近红外区激光热疗效果 [J]. *中国激光*, 2009, **36**(10): 2676~2679
- 9 Tang Jing, Liu Li, Li Songzhan. A new method of caries diagnosis based on fluorescence spectrum [J]. *Acta Optica Sinica*, 2009, **29**(2): 454~458
唐 静, 刘 莉, 李颂战. 基于荧光特征光谱的龋齿诊断新技术 [J]. *光学学报*, 2009, **29**(2): 454~458
- 10 Zheng Longjiang, Hu Yuanting, Tian Guangjun. Purple LED induced rose bengal to diagnose early oral tumor [J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(10): 2662~2665
郑龙江, 胡远婷, 田广军. 紫光 LED 激发孟加拉红诊断早期口腔肿瘤 [J]. *中国激光*, 2009, **36**(10): 2662~2665
- 11 Li Zuanfang, Huang Zufang, Chen Rong *et al.*. Two-photon fluorescence imaging of thyroid tissue [J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(3): 765~768
李钻芳, 黄祖芳, 陈 荣 等. 甲状腺组织的双光子荧光成像 [J]. *中国激光*, 2009, **36**(3): 765~768
- 12 J. Rao, A. Dragulescu-Andrasi, H. Yao. Fluorescence imaging in vivo: recent advances [J]. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2007, **18**(1): 17~25
- 13 C. Balas. Review of biomedical optical imaging a powerful, non-invasive, non-ionizing technology for improving in vivo diagnosis [J]. *Measure. Sci. & Technol.*, 2009, **20**(10): 1~12
- 14 J. Zhao, Y. Sun, X. Kong *et al.*. Controlled synthesis, formation mechanism, and great enhancement of red upconversion luminescence of $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$ nanocrystals/submicroplates at low doping level [J]. *J. Phys. Chem. B*, 2008, **112**(49): 15666~15672

- 15 R. I. Pinhassi, Y. G. Assaraf, S. Farber *et al.*. Arabinogalactan-folic acid-drug conjugate for targeted delivery and target-activated release of anticancer drugs to folate receptor-overexpressing cells [J]. *Biomacromolecules*, 2010, **11**(1): 294~303
- 16 D. J. Buchsbaum, J. A. Bonner, W. E. Grizzle *et al.*. Treatment of pancreatic cancer xenografts with Erbitux (IMC-

- C225) anti-EGFR antibody, gemcitabine, and radiation [J]. *Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys.*, 2002, **54**(4): 1180~1193
- 17 T. J. Lynch, D. W. Bell, R. Sordena *et al.*. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib [J]. *N. Engl. J. Med.*, 2004, **350**(21): 2129~2139

重复频率 250 MHz 掺铒光纤飞秒激光器

基于光纤飞秒激光器的光学频率梳是频率梳发展的方向。光学频率梳要求重复频率在 200 MHz 以上。但光纤激光器受光纤长度的限制,重复频率即光梳的梳齿频率间隔不容易做得很高。德国 Menlo System 公司基于光纤激光器的光梳系统的重复频率是 250 MHz,但是其抽运激光功率超过 2 W,单管半导体激光器很难达到,需要复杂的合束系统;麻省理工学院也报道了重复频率为 301 MHz 的掺铒光纤激光器,其抽运功率为 1.4 W,而输出功率仅有 61 mW;在小功率抽运高重复频率激光器方面,只有台湾工业技术研究院的小组报道的重复频率 300 MHz 的掺铒光纤激光器,输出功率为 60 mW,带宽约为 30 nm,对应脉宽 93 fs。北京大学研究组于 2010 年年初实现了在小抽运功率下在

掺铒光纤激光器重复频率达到 225 MHz 的锁模运转,脉宽达 37.4 fs。最近,通过进一步缩短光纤,重复频率已经达到 250 MHz。

在提高脉冲的重复频率即缩短腔长方面,采取了如下措施:采用高增益光纤(Liekki 110-4/250);将光纤式隔离器替换为 4 mm 薄的空间隔离器;采用小焦距的准直器,以减小准直器的尾纤长度。同时,根据增益光纤以及激光器中所用其他光纤的色散率数据[掺铒增益光纤:0.011 ps²/m;准直器:0.023 ps²/m;单模光纤(SMF28):0.023 ps²/m]计算出了最佳长度比例来平衡正负色散,以改进锁模状态。激光器各部分结构长度参数为:增益光纤:35.5 cm;波分复用器(WDM):27 cm;准直器:两个,各 5.5 cm;空间光路:6.5 cm。总长为 80 cm。

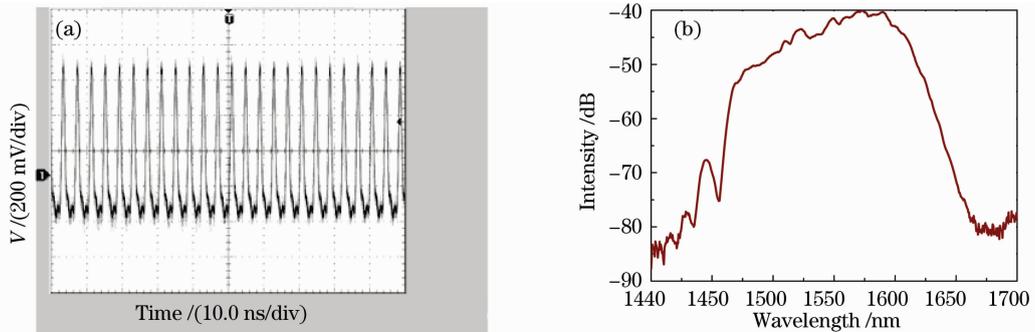


图 1 (a) 锁模脉冲列示意图,重复频率 250.3 MHz, (b) 锁模脉冲光谱图,中心波长 1550 nm,半峰全宽 58 nm,傅里叶变换受限脉宽为 45.5 fs

Fig. 1 (a) Schematic diagram of mode-locked pulse with repetition rate of 250.3 MHz, (b) mode-locked pulse spectrum. center wavelength is 1550 nm, FWHM is 58 nm, Fourier transform limited pulse width is 45.5 fs

实现锁模的抽运功率阈值为 600 mW。在 700 mW 半导体激光器抽运下,最高平均输出功率 70 mW,与其他小功率抽运下的研究结果相比,我们的输出脉冲功率高,脉宽窄。这种能在小功率抽运下输出高功率、窄脉宽脉冲的技术是本研究小组研究成果特色之一。脉冲的重复频率和光谱图如图 1 所示。光谱范围覆盖为 1450~1650 nm,其半峰

全宽(FWHM)约为 58 nm,对应的傅里叶变换受限脉冲宽度为 45.5 fs。

宗伟健 马 丁 张志刚

(北京大学信息科学技术学院量子电子学研究所, 区域光纤通信网与新型光通信系统国家重点实验室, 北京 100871)