

超解析度系綜繞射顯微術之簡介與發展應用

Introduction to Ensemble Diffraction Microscopy Under Super-resolution

陳寧容、陳健群

Ning-Jung Chen, Chien-Chun Chen

同調光繞射顯微術是一種不需要晶體的情況下，以同調光為光源，並以原子解析度成像微材料的顯微成像技術。然而由於缺乏高角度散射訊號，其空間解析度往往被限制在幾奈米。為了突破空間解析度的極限，我們提出了系綜繞射顯微術。該技術不僅提高了成像解析度，在光源的種類上也不再僅受限於同調光，並且對於樣品種類也有極高的相容性。本文將從頭介紹系綜繞射顯微術的理論推導並搭配不同光源以證明該技術的可行性，接著展示系綜繞射顯微術個別成功成像無機和有機奈米粒子。最後在結論的部分將總結此技術在材料結構學上的淺力。

Coherent diffraction microscopy (CDM) is a microscopy imaging technique that utilize coherent light sources to image micromaterials at atomic resolution without the need for crystals. However, due to the lack of high-angle scattering signals, the spatial resolution is often limited to several nanometers. To overcome the limitations of spatial resolution, we propose ensemble diffraction microscopy (EDM). This technique not only enhances imaging resolution but also accommodates various light sources and diverse samples. This article introduces the theoretical derivation of EDM from the beginning and demonstrate the feasibility of this technique using different light sources. Subsequently, it will showcase the successful imaging of both inorganic and organic nanoparticles using coherent diffraction microscopy. Finally, the conclusion will summarize the potential of this technique in materials crystallography.

一、前言

近年來，微結構測定學已成為現代科學中的一個重要課題。其中 X 光同調繞射顯微術 (XCDM) 是一種不需任何晶體結構就可以將繞射圖轉換為樣本投影的技術⁽¹⁾。在過去的幾十年裡，XCDM 已證明可應用在判定無機⁽²⁻⁶⁾ 和有機微複合材料⁽⁷⁻¹¹⁾ 內部結構的可行性。與電子束作為光源的顯微技術相比，例如電子穿透式顯微鏡 (transmission electron microscopy, TEM) 或者掃描透射電子顯微鏡 (scanning transmission electron microscopy, STEM) 相比，以

X 光為光源的 XCDM 有以下優勢：由於 XCDM 的實驗不需使用透鏡，因此不必考慮球面相差問題⁽¹²⁾，僅需要通過在實空間和傅立葉空間之間來回迭代的演算法，就可以通過適當的過採樣比率從繞射圖中取回丟失的相位，進而重組出實空間的影像。此外，TEM 需要樣品極薄以確保電子束能夠穿透樣品；而 XCDM 對於樣品的限制較為寬鬆，適用於各種厚度甚至是液體的樣品，因此可作為觀測生物樣品或者大體積材料結構時的一種選擇。

XCDM 的解析度與散射角成正比，也就是可達到的散射角度越高即可達到越高的解析度。然而，由於利用 XCDM 成像極小樣品時會因為散射量不足導致高角度散射信號較弱，因此極難實現次奈米解析度的成像。在過去的二十年裡，這已成為其進一步應用的一大瓶頸⁽¹³⁾。為了在高頻區域獲得足夠的信噪比，科學家曾嘗試將高原子序材料 (例如金奈米粒子) 植入樣品中以增強繞射強度。儘管實驗證明可辨識的繞射強度的確可以擴展到較高頻率區域，但引入的泊松雜訊可能仍強於樣本的訊號⁽¹⁴⁻¹⁶⁾。另一個方式是利用更亮的光源以獲取更強的散射訊號，例如 X 光自由電子雷射 (X-ray free-electron laser, XFEL)，這是因為散射訊號與入射通量的四次方成正比⁽¹⁷⁻²⁰⁾。雖然使用 XFEL 可以顯著提高亮度，但由於輻射損傷的可能被大大提升，加上奈米材料本身的散射能力仍舊較差，導致高解析度的成像仍然具有挑戰性。另一種方法是縮短樣品與偵測器的距離，但研究人員必須插入一個更大的擋束器，以防止直射光束損壞偵測器或使其飽和。當丟失資料的區域大於繞射圖案的中心散斑時，重建結果的可靠性較差。

在本篇文章中，本團隊將介紹 EDM 作為克服上述困難的一種新方法。首先本文將解釋 EDM 的原理，並通過實驗結果展示其對於不同光源 (部分和完全同調光) 的適應性。為了進一步證明 EDM 能夠實現比傳統 X 光成像技術更高的解析度，本團隊選用直徑約 55 奈米的二氧化矽-金奈米粒子和直徑約 19 奈米的類諾達病毒體作為樣品，並成功獲得了 2 和 1.3 奈米的像素解析度。為了驗證 EDM 的可信度，更使用了電子顯微鏡和 X 光繞射 (X-ray diffraction, XRD) 等不同的結構測定方法對同樣的樣品進行比對，結果顯示高度一致。最後文章將談到各種 X 光成像技術的不同之處，以及 EDM 的未來展望。值得注意的是，EDM 不僅可以應用在 X 光成像技術上，更為電子成像也提供了一種新的解法。

二、EDM 原理

在空間中，由 N 個方向及結構均相同組成的系綜的散射振幅 $A(\mathbf{q})$ 為：

$$A(\mathbf{q}) = \sum_j^N f_j e^{i(\mathbf{q} \cdot \mathbf{r}_j)} \quad (1)$$

其中 $\mathbf{q}$ 為散射係數， f_j 為空間中第 j^{th} 個粒子的形狀因子，而 $\mathbf{r}_j$ 則是第 j^{th} 個粒子在空間中的座標^(21, 22)。形狀因子包含了粒子的幾何形狀資訊以及對光程差的影響，也因此透過這條算式可以理解散射的振幅中包含了樣品的結構資訊以及相位變化。接著，散射強度為散射振幅與自身共軛相乘，意即散射振幅的大小。因此整個系綜的散射強度 $I(\mathbf{q})$ 可以被表示為：

$$I(\mathbf{q}) = A(\mathbf{q}) \cdot A^*(\mathbf{q}) = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^N f_j f_k \cos[\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k)] \quad (2)$$

公式 (2) 被拆分為 $j = k$ (前項) 與 $j \neq k$ (後項) 後可以改寫成公式 (3)：

$$I(\mathbf{q}) = \sum_{j=1}^N f_j^2 + \sum_{j=1}^N \sum_{\substack{k=1 \\ k \neq j}}^N f_j f_k \cos[\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k)] \quad (3)$$

由於整個系統包含了多個相同粒子，因此在 $\mathbf{q} \neq 0$ 的情況，公式 (3) 的第一項會因為 $f_j = f_k = f$ 且 $\cos[\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k)] = 1$ 而等於 Nf^2 。而當系統中隨機分佈的數量夠大時，公式 (3) 的後項會由於 $\cos[\mathbf{q} \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_k)] = 0$ 而趨近於 0。因此最終的散射強度 $I(\mathbf{q})$ 可以寫成：

$$I(\mathbf{q}) = \begin{cases} Nf^2, j = k \\ \sim 0, j \neq k \end{cases} \quad (4)$$

綜上所述，當空間中樣品方向一致、數量 N 足夠多，並且分佈方向夠隨機時，整個群體的總散射強度即可近似為單個樣品的繞射強度乘以 N 倍。由於樣品數量能夠顯著增強繞射強度，因此有效信號可以延伸至高頻區域，進而提升解析度的極限。

三、EDM 於不同光源種類之適應性

EDM 對於不同種類光源之適應性的實驗個別在同步輻射中心台灣光子源 (Taiwan photon source, TPS) 的光束線 13A 和 25A 上進行了演示⁽²³⁾。設計的樣品由許多相同的微小圖案組成，其中包含字母 IP 的模板。這些模板圖案透過聚焦離子束系統 (FIB, Helios G4, Thermo Fisher Scientific) 以約 100 nm 厚的鉑層沉積在面積為 $30 \mu\text{m} \times 30 \mu\text{m}$ 、厚度為 100 nm 的氮化矽 (silicon nitride, SiN) 膜上 (圖 2(a))。在實驗中，TPS 25A 使用完全同調光束，光束尺寸為 $6 \mu\text{m} \times 8 \mu\text{m}$ ，能量為 8.838 keV。而 TPS 13A 則使用部分同調光束，其光束尺寸為 $200 \mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ (相干長度約 700 nm)，能量為 9.000 keV。為了避免直接光束對偵測器造成飽和或損壞，實驗中使用了光束擋板。偵測器放置在樣品下游 6 公尺處，用於記錄掃描後收集的繞射圖案，每次曝光時間為 1 秒 (圖 1)。

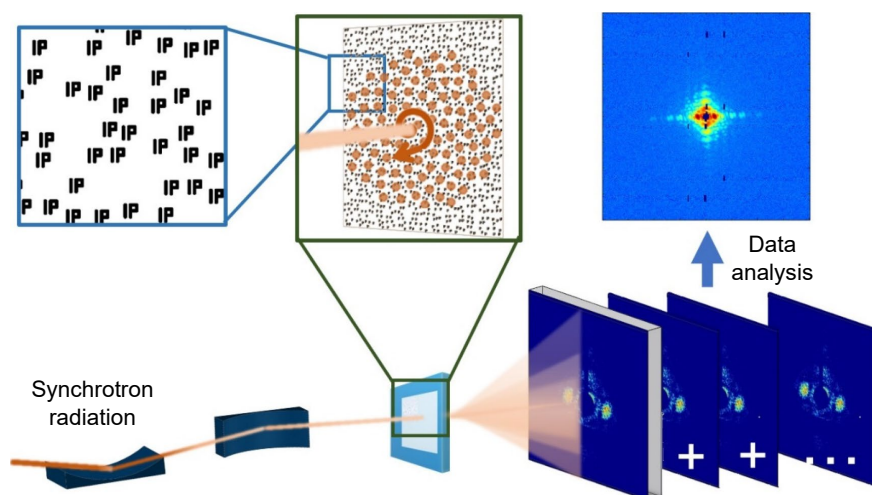


圖 1. EDM 原理驗證實驗流程圖。

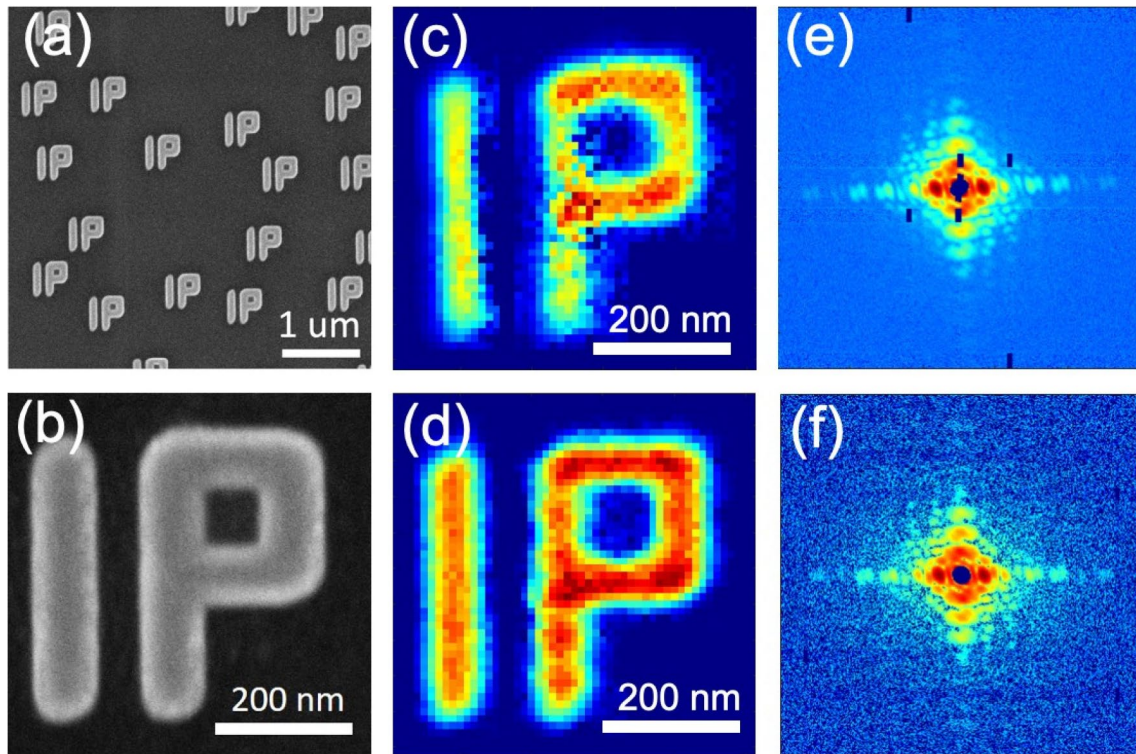


圖 2. (a) 放大倍率為 20 kx 的 SEM 影像，(b) 放大倍率為 120 kx 的 SEM 影像。透過 GHIO 根據 (c) 完全同調 X 光和 (d) 部分同調 X 光產生的繞射圖進行重建。繞射振幅由 (e) 完全同調 X 光和 (f) 部分同調 X 光獲得。

因 EIGER 偵測器由 16 個小偵測器組成，每個像素大小為 $75\ \mu\text{m}$ ，相鄰偵測器之間間隙和 beamstop 區域會導致繞射強度缺失。為最大限度減少數據缺失，根據弗里德爾 (Friedel) 定律：「弱吸收物體的繞射強度是中心對稱的」，找到繞射圖的原點後，將其旋轉 180 度以填充缺失區域。儘管如此，經過前處理的繞射圖仍缺乏相位資訊，因此需要使用 guided hybrid-input-output (GHIO) 演算法 (圖 3)⁽²⁴⁾ 來恢復相位並重建最終的實空間影像。圖 2(c) 與 (e) 為完全同調光實驗的重組結果與其實驗收取到的繞射圖；圖 2(d) 與 (f) 則為部分同調光實驗的重組結果與其實驗收取到的繞射圖。

圖 4 為完全同調 X 光在單一位置產生的繞射結果圖。大塊斑紋內的細紋⁽²⁵⁾ 是由光束區域內單個 IP 圖案的位置資訊造成的。在 200 秒的等效曝光時間下，估算的繞射強度空間解析度約為 39.10 奈米⁽²⁵⁾。在疊加了 6,602 張繞射圖後，圖 4(b) 中可以看到斑紋內的條紋已不可見，這表示由 IP 圖案的位置分佈所造成的影響已被平均。除此之外，疊加後的繞射強度的空間解析度提高到約 25.89 奈米。圖 4(c) 顯示了在與圖 4(a) 相同的曝光時間下由部分同調光束收集的繞射結果圖，圖 4(d) 顯示了部分相干實驗中所有入射位置處的繞射圖總和，疊加所有的繞射圖後空間解析度也提升至 25.89 奈米。最終，處理過後的繞射圖估計得到的像素解析度分別為 11.04 和 11.25 奈米⁽²⁷⁾。

完全同調光和部分同調光實驗的最終重建影像的密度分佈與設計的 IP 圖樣非常吻合 (圖 2(b)、(c) 與 (d))。為了更精確地討論像素解析度和訊噪比的趨勢，本團隊利用傅立葉殼層相關 (Fourier shell correlation, FSC)⁽²⁸⁾ 作為評估像素解析度的標準。所有的繞射數據被分為兩組，並從每組的總繞射圖得到各自的重組結果後，再將各自的重組結果轉換到頻域空間後以

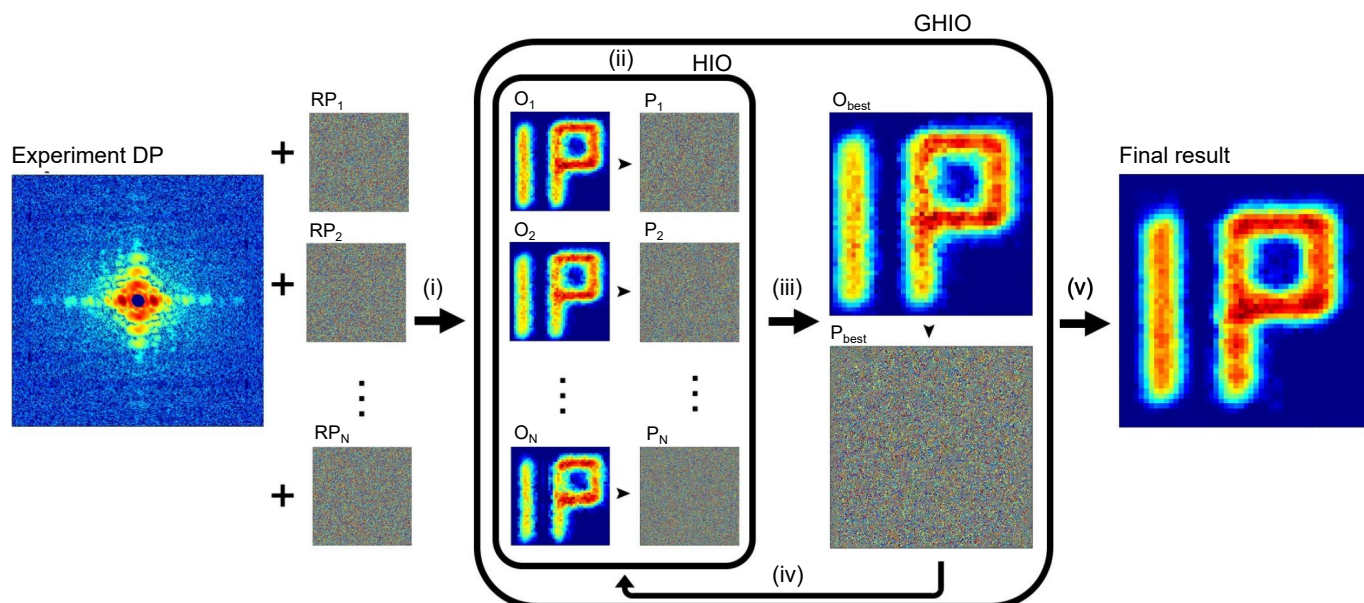


圖 3. GHIO 示意圖。GHIO 演算法是 HIO 演算法的改進版本。當前主流的 HIO 相位恢復演算法，將實驗獲取的繞射圖形振幅與隨機生成的初始相位結合，經反傅立葉轉換後生成實空間影像。在迭代開始時，GHIO 給予多組不同的初始相位，每個初始相位通過 HIO 算法進行影像還原即為第一代的結果。選擇還原影像與實驗數據誤差最小者作為參考模板，並利用此模板與其他還原影像的平均結果來生成新的初始相位，再進行影像還原，得到下一代。重複以上過程直到誤差值不再變化，以獲得最佳的重建結果。

q 為單位計算其相關度，最終根據選定的閾值從而定義出解析度。如圖 5(c) 和 (d) 所示，在 T1 閾值下，重建影像的空間解析度分別為 45.45 和 45.87 奈米。為了量化通過累積衍射圖案所獲得的解析度提升，對圖 5(a) 和 (c) 的 FSC 進行了同樣的計算。圖 5(a) 和 (c) 顯示，在 T1 閾值下，空間解析度分別被定義為 60.24 和 79.37 奈米。結果顯示，實驗中微小 IP 圖案的空間分布資訊可以通過累加繞射圖案來平均消除。不論是完全同調光還是部分同調光，空間解析度均顯著提高。

四、藉由 EDM 成像不同種類之樣品

藉由前章節所提及的實驗驗證了 EDM 的可行性以及對不同類型光源的適應性，本章節將介紹將 EDM 應用於更小尺寸的無機及有機樣品的實驗結果⁽²⁹⁾。

1. 60 奈米二氧化矽-金奈米顆粒

二氧化矽-金奈米顆粒如下圖 6(a)，內核為約 20 奈米的金核，外層則是厚度約 20 奈米的二氧化矽所組成。在本次實驗，該二氧化矽-金奈米粒子幾乎相同且是球形的，因此不需要對樣品的方向做任何校正，而其餘實驗步驟與章節三幾乎相同。

重組出的二氧化矽-金奈米顆粒平均內徑和外徑分別為 19 和 55 奈米 (圖 6(c))。根據同一批樣品的穿透式電子顯微鏡影像，金核的直徑在 16 到 21 奈米之間，而整個矽金奈米顆粒的直徑在 53 到 58 奈米之間。當考慮實務實驗的設定參數，理論的散射強度被量化為：

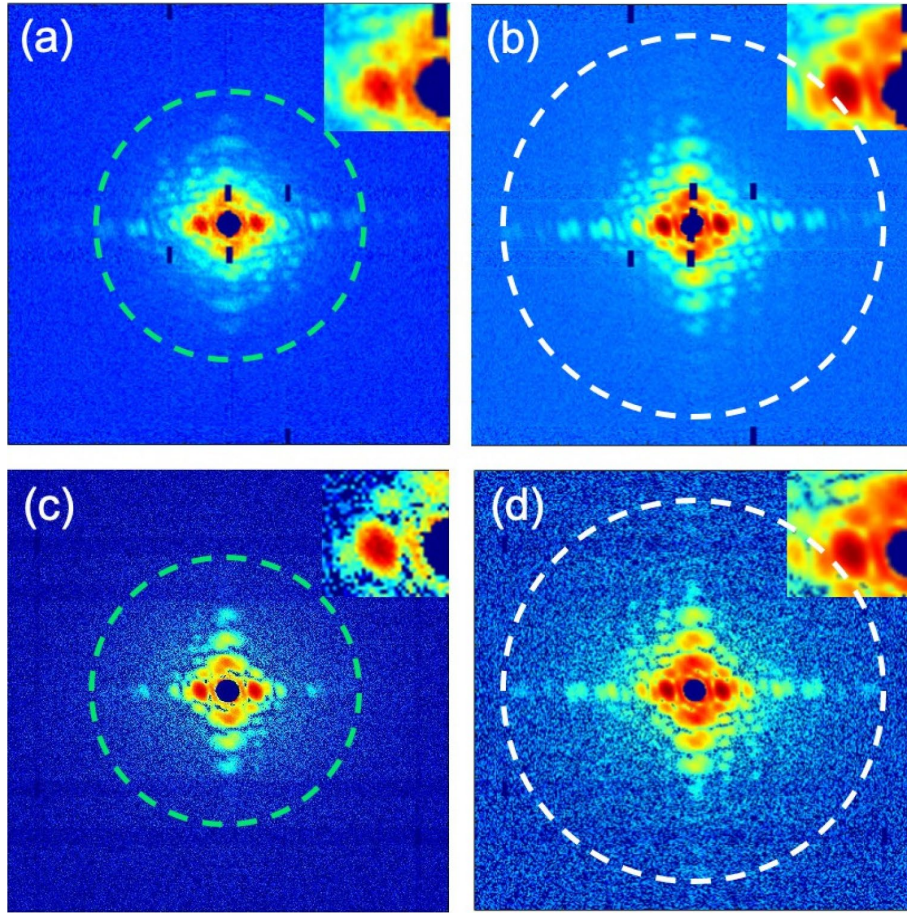


圖 4. 單次曝光和累積繞射圖案的比較。(a) 完全相干 X 射線下，單一位置的繞射圖，曝光時間為 200 秒。綠色圓圈顯示空間解析度為 39.10 奈米的近似散射範圍。(b) 完全相干 X 射線下，沿費馬螺旋軌跡掃描整個樣品後的總衍射圖案，總曝光時間為 6,602 秒，白色圓圈顯示空間解析度為 25.89 奈米的近似散射範圍。(c) 部分相干 X 射線下，以與 (a) 相同的曝光時間收集的單一位置繞射圖案。(d) 部分相干 X 光的繞射圖總和，扣除背景後的總曝光時間為 6,020 秒。

$$I(\vec{q}) = I_0 \Omega r_e^2 \left| \sum_{j=1}^N Z_j e^{-i\vec{q} \cdot \vec{x}_j} \right|^2 \Delta t \quad (5)$$

其中， I_0 為單位時間內樣品上單位面積的入射 X 光通量， Ω 為偵測器像素的立體角， r_e 為電子的經典半徑， Z_j 和 $\vec{x}_j$ 分別為第 j^{th} 個原子的原子序及座標， Δt 為每個圖案的持續時間，散射向量 $\vec{q} = \vec{k}_j - \vec{k}_i$ 則為散射波向量與初始波向量的差。而本團隊根據實驗的設定參數、矽金奈米顆粒的原子散射因子以及光束內奈米顆粒的數量計算出各種尺寸的矽金奈米顆粒模型 (內徑 16 至 21 奈米和外徑 53 至 58 奈米) 所對應的散射強度，並且與實驗所收取到的繞射圖進行誤差分析後得到準確的二氧化矽－金奈米粒子的內徑和外徑個別為 19 和 54 奈米，誤差值 13%。最終為了進一步計算出重組結果的像素解析度，本團隊使用 phase-retrieval transfer

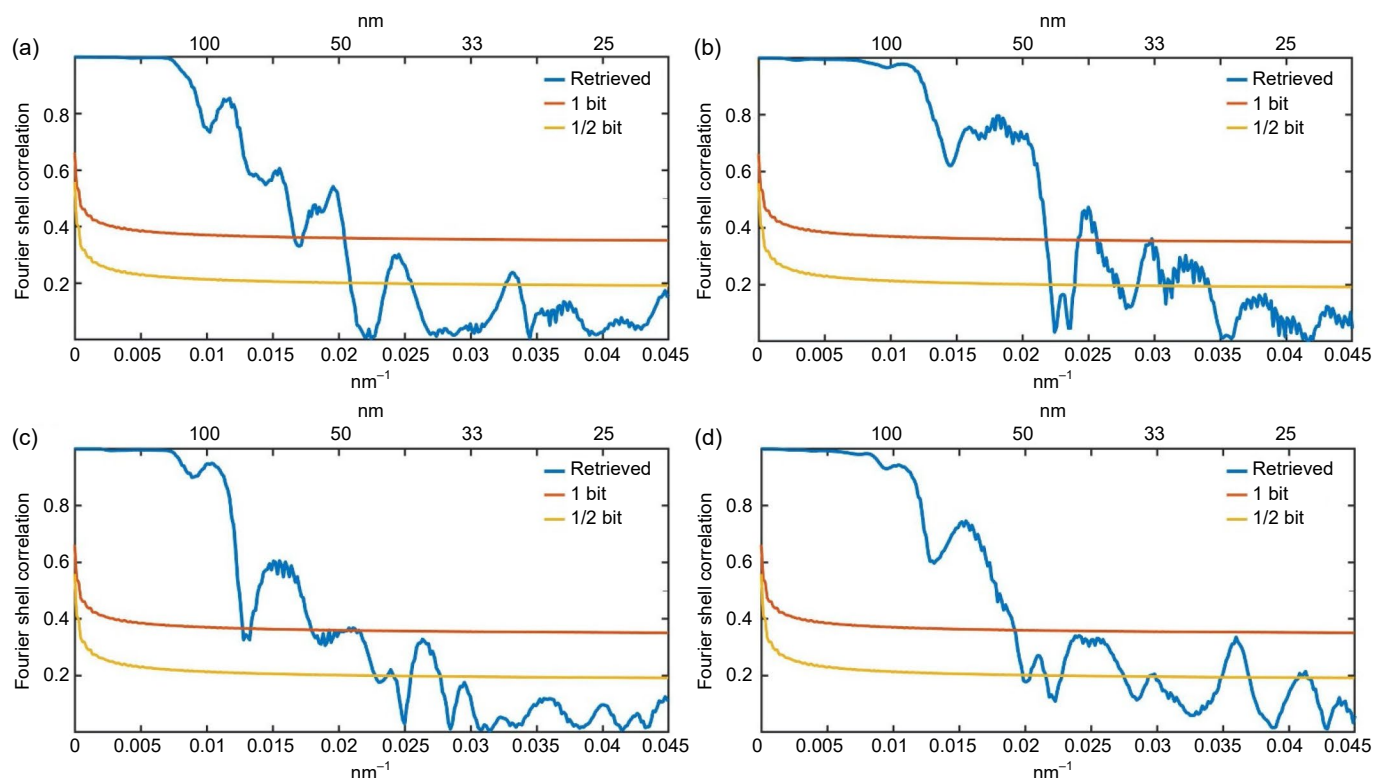


圖 5. 使用具有 T1 閾值的 FSC 比較單次曝光和累積繞射圖的重建解析度。(a) 完全同調光源實驗的 FSC，資料收取等效時間為 200 秒，空間解析度為 60.24 奈米。(b) 在匯總等效時間為 6602 秒的繞射圖樣後，解析度達到 45.87 奈米。(c) 部分同調光源實驗的 FSC，資料收取等效時間為 200 秒，空間解析度為 79.37 奈米。(d) 在匯總等效時間為 6,020 秒的繞射圖樣後，解析度達到 45.45 奈米。

function (PRTF) 作為定義標準。PRTF 的定義如下⁽³⁰⁾：

$$PRTF(q) = \frac{\langle |G(q)| \rangle}{F(q)} \quad (6)$$

$G(q)$ 和 $F(q)$ 分別是重建結果和量測結果的震幅。本團隊取用藉 GHIO 獲得的最佳 20 個重建結果來計算 PRTF 曲線。以閾值 $1/e$ ，最終定義出的像素解析度為大約 3.4 奈米 (圖 6(e))。

2. 19 奈米類諾達病毒有機物體

而有機物的實驗中，使用的類諾達病毒有機物體 (Nodavirus-like-particles, NV-LPs) 是經由國家同步輻射中心與國立成功大學的聯合蛋白質晶體學實驗室進行過分析得到的產物。其中該衣殼蛋白缺失了前 37 個殘基和 251–368 個殘基。與前段提及的二氧化矽–金奈米粒子的實驗不同，由於有機生物樣品需要存在液態環境中，因此需要一個密閉的空間以將生物樣品和溶劑封在裡面。約 10 μ L 的類諾達病毒有機物體溶液被封閉在兩個方形氮化矽膜窗口中，並用真空膠密封。NV-LPs 的資料收取時間調整為每張一秒，以減少對生物分子的輻射損傷；其餘實驗參數與步驟皆與二氧化矽–金奈米粒子的實驗相同。

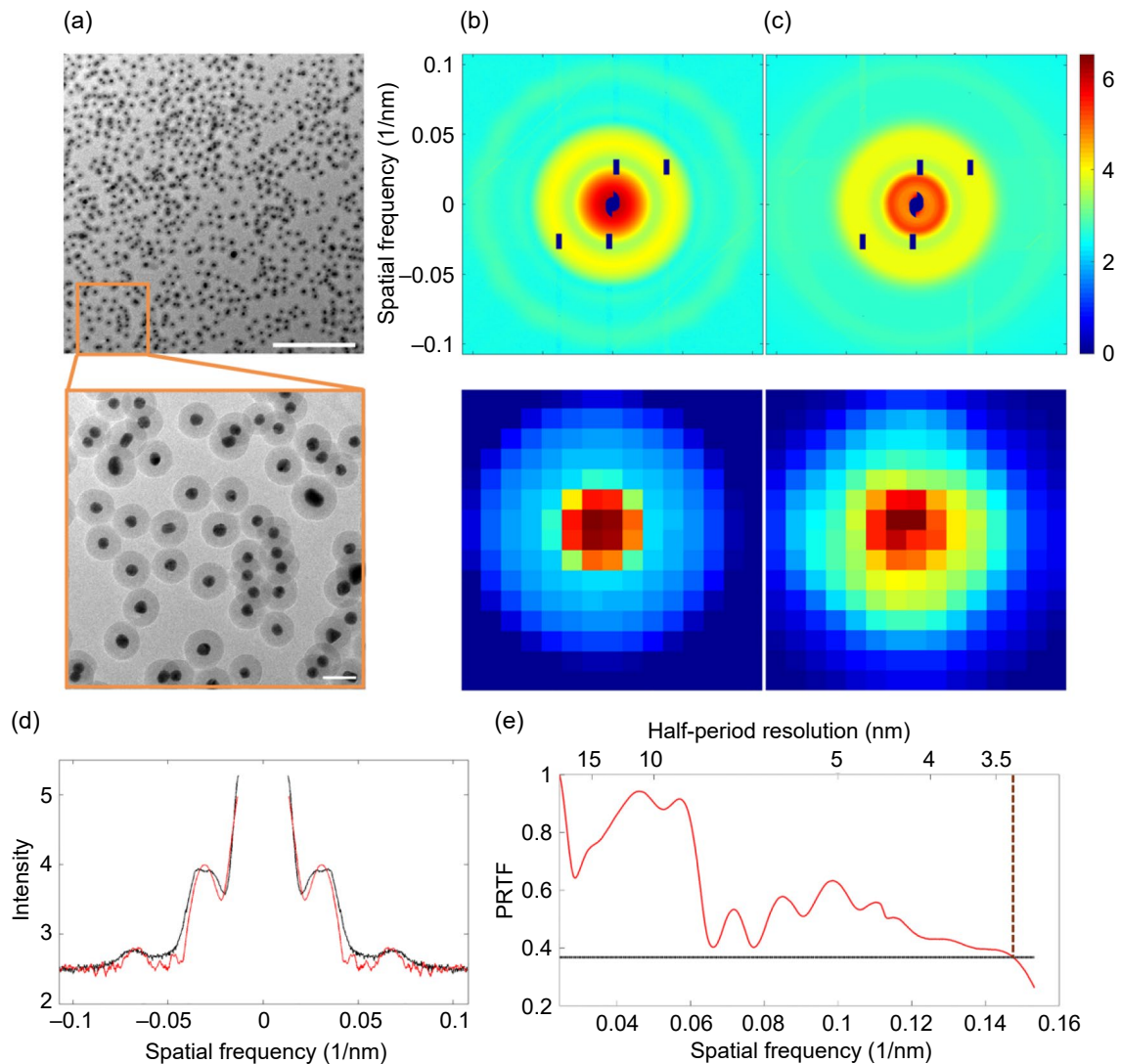


圖 6. 實驗使用的二氧化矽－金奈米顆粒的結構測定和強度估計。(a) 在穿透式電子顯微鏡下放大倍率 $8.7\text{ k}\times$ 的二氧化矽－金奈米顆粒影像。樣本數量是根據放大倍率 $34\text{ k}\times$ 的影像估計而得。因此，大約 25,280 個矽金奈米顆粒位於光束尺寸內。上、下圖的比例尺分別為 500 及 50 奈米。(b) 25,280 個二氧化矽－金奈米粒子和二氧化矽－金奈米粒子模型在 3.4 奈米像素解析度下的模擬繞射圖。二氧化矽－金奈米顆粒模型的內徑和外徑分別為 19 和 54 奈米。(c) 透過實驗和 GHIO 重建的分析的最終繞射圖。(d) 實驗強度 (黑色) 和模擬強度 (紅色) 的對角線輪廓。(e) 根據 20 個獨立重建影像計算的相位檢索傳遞函數。基於 $1/e$ 的閾值標準，重建的半週期解析度估計為 ~ 3.4 奈米。

為了可以更清楚的演示高頻區域訊噪比的漸佳化，圖 7 顯示了隨著疊加張數的增加，高頻區域的訊噪比明顯提升許多。最終累積了 77,170 張繞射圖後的振幅 (圖 8(a))，再藉由 GHIO 演算法獲得像素解析度 1.3 奈米的重組影像 (圖 8(b))。

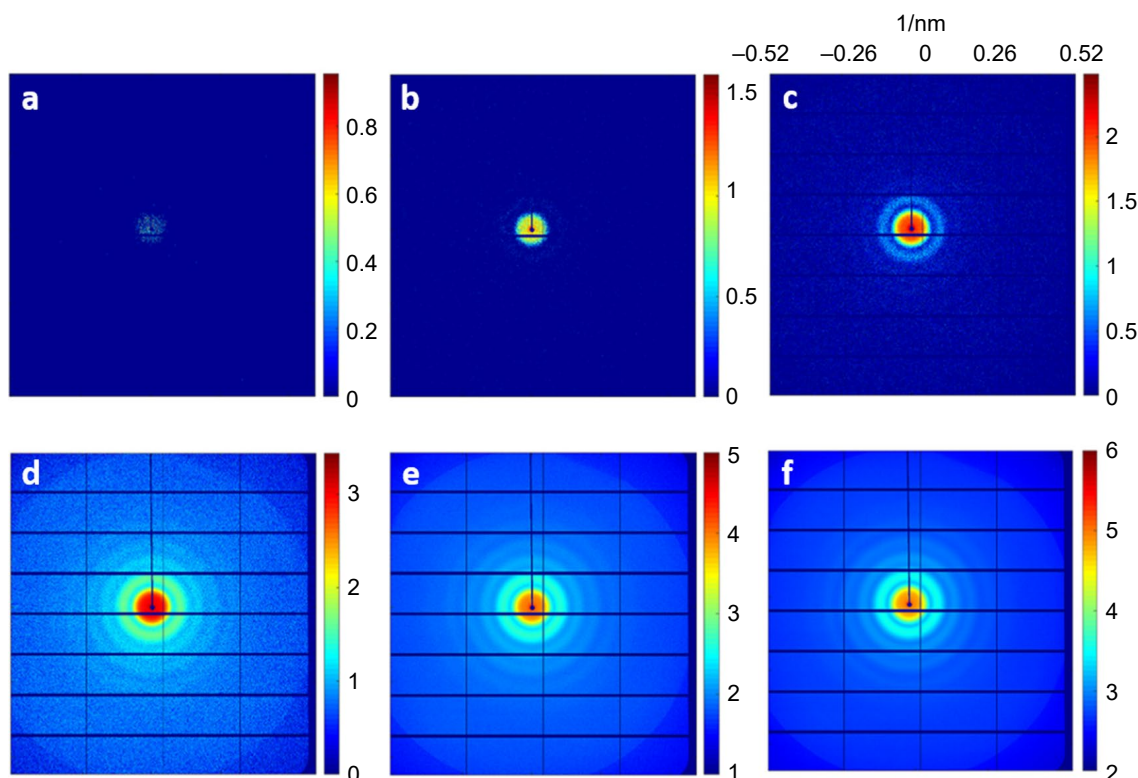


圖 7. 加總不同張數的實驗繞射圖案時的結果 (取對數後)：(a) 1、(b) 10、(c) 100、(d) 1,000、(e) 10,000。最後，(f) 顯示在加總 77,170 個衍射圖案後，預計來自樣本的散射訊號將強於背景散射。

同樣的，為了謹慎檢驗 EDM 結果的準確性與可信度，本團隊藉由兩種目前在結構學上廣泛被使用的方法來比較。根據冷凍穿透式電子顯微鏡所獲得的影像，首先分類出 14 個方向的類諾達病毒有機物體後疊加其影像 (圖 8(c))，產生像素解析度為 1.3 奈米的近似旋轉平均影像。接著利用蛋白質資料庫中提供的類諾達病毒有機物的原子座標來模擬出單位體積解析度 1.3 奈米的 3D 模型 (圖 8(d))。投影的類諾達病毒有機物影像是通過該模型沿所有可能的方向以一度增量投影並平均得到的。本團隊的重建結果、冷凍穿透式電子顯微鏡影像和蛋白質資料庫提供的模型分配投影的線剖面顯示，不同識別方法的殼層厚度一致約為 2.6 奈米 (約 2 個像素)，意即 1.3 奈米的像素解析度。將整體蛋白結構與相同尺度的重建影像疊加，驗證了中空結構的形態。與類諾達病毒有機物體模型的旋轉平均影像相比，重建影像的誤差為 15.7% (圖 8(e) 和 (f))。

考慮到冰和溶液對冷凍穿透式電子顯微鏡影像和重建模型的影響，殼層厚度是一個可靠的結構測定指標。儘管只有類諾達病毒有機物模型產生對稱的投影影像，殼層厚度仍可通過比較最鋒利輪廓的半高全寬來識別。冷凍穿透式電子顯微鏡影像、分配影像和原始重建影像的中央列線剖面驗證了殼層結構厚度測定的準確性。

五、結論

在結論的章節中將比較 EDM 與其他不同種結構成像技術的應用差異。傳統的 CDM 需

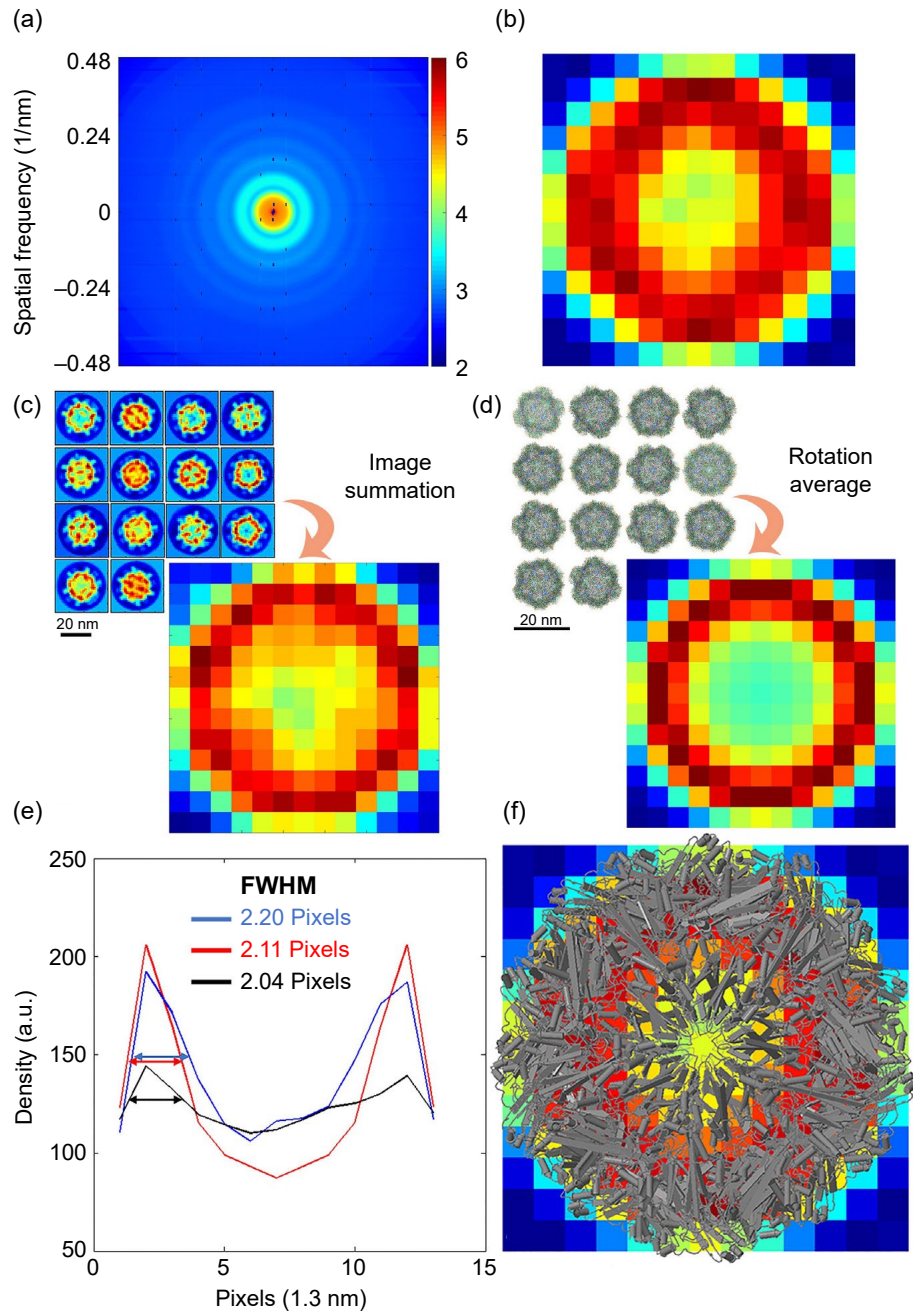


圖 8. 以 1.3 奈米像素解析度對重建的 NV-LP 進行校準。(a) 從總共 85,616 個圖案中分析出的最終衍射圖案，以及 (b) 透過 GHIO 重組的結果。(c) 將 14 個分類的冷凍穿透式電子顯微鏡影像加在一起產生的 NV-LP 的近似旋轉平均影像。(d) 以一度增量總結所有可能的方向而產生的 NV-LP 模型的旋轉平均影像。(e) 圖 (b)-(d) 中心截線比較。最清晰輪廓的半高全寬 (以雙箭頭標記) 顯示了目前現有方法中殼厚度的高度一致性：晶體學 (紅色)、冷凍電鏡 (黑色) 和本團隊的重組結果 (藍色)。(f) NV-LP 結構和具有相同比例的重建圖像的疊加描繪了在兩種情況下觀察到的中空結構的密度分佈。

要高度同調的光源，且光束尺寸必須大於樣品大小。而 Ptychography (又稱掃描式 CDM) 可以透過 *multimode* 來改善重建中的部分同調效應。此外，由於單一個樣品 (指樣品本身周圍無其他物體) 的散射訊號較弱，導致解析度通常會受到限制。雖然 Ptychography 可以對較廣的區域進行成像 (意即其應用範圍較傳統 CDM 更廣泛)，但由於 X 光的散射效率較差，Ptychography 的解析度並沒有提高。Beamstop 的尺寸和過採樣率 (oversampling ratio) 對於 CDM 的影像重組至關重要，而 Ptychography 則避開了此限制。

而對於尚未固定方向的樣品，我們將 EDM 與小角度 X 光散射進行比較。小角度 X 光散射進行比較透過 1D/2D 偵測器收集的資料的徑向分佈函數進行分析，是一種基於預定模型和模型揭示參考粒子 3D 密度變化的數據擬合成熟方法。然而，小角度 X 光散射面臨嚴重的低解析度、不良資訊問題以及最重要的：沒有唯一解。雖然一些研究表明從頭開始的結構測定可以僅透過小角度 X 光散射數據來實現，但人們注意到這種方法不太普遍適用於所有情況。在樣品方向尚未固定的情況下，所獲得的散射資訊本質上等同於 2D 小角度 X 光散射。而 EDM 提供了另一種替代方法：直接對樣本的 2D 投影進行清晰成像，僅從繞射強度搭配相位回復演算法來實現。

當今天目標樣品較小時，EDM 的優勢在於不需要使用大劑量的能量對單一粒子進行成像，而是利用樣品的共同特性來克服目前由輻射損傷引起的解析度限制的瓶頸。在上述實驗中，EDM 展示了其解決高頻訊號不足問題的能力，並提供了超越目前其他的 X 光成像技術的像素解析度。

EDM 具備多項優勢。首先，EDM 對光源的同調程度要求低，無論是完全同調光還是部分同調光都能獲得精確的重建影像。其次，微小樣本的形狀因子有助於增強高頻區域的訊號，而低頻部分包含樣本分佈資訊，使得對中心資料遺失 (如 beamstop 造成的) 有更大的容忍度，並且提供較大的過採樣率。而累積後的繞射圖顯著提高了高頻區域的信噪比，這為小樣品的高解析度成像提供了巨大潛力。即使樣品在前一次入射中被破壞，仍可透過累積不同位置的後續入射訊號來獲取高角度散射訊號。與單一樣本相比，從多個樣本獲得的繞射強度信噪比更高。

EDM 代表了突破像素解析度極限的一大進展。本方法可應用於各種類型的光源，如部分或完全同調的 X 光，甚至是應用在電子射線的成像技術。EDM 不只擴大了 X 光成像的樣品選擇範圍，包括液體生物樣品，並有效解決實驗過程中環境因素引起的光束偏移問題。目前的實驗使用第三代同步加速器光源，樣品與探測器距離約為 2.08 米。本團隊相信透過對樣品進行方向控制，並且將 XFEL 與更短的距離結合，解析度將可以提高到原子尺度。與晶體學和冷凍穿透式電子顯微鏡相比，這不僅是大分子結構視覺化的替代方法，也是溶液中大分子成像的獨特方法。結構分析學的觀測精髓在於根據待測樣品的特性以及欲觀察的項目特徵來選擇不同的觀測方法，各種方法都有其優勢。本團隊相信 EDM 的提出將極大地啟發小角度 X 光散射、XCDM、XFEL 科學和結構生物學研究界。

參考文獻

1. J. Miao et al., *Nature*, **400**, 6742, 342 (1999).
2. R. Neutze et al., *Nature*, **406**, 6797, 752 (2000).
3. I. K. Robinson et al., *Physical Review Letters*, **87**, 195505 (2001).
4. J. Miao et al., *Physical Review Letters*, **89**, 088303 (2002).

5. M. A. Pfeifer et al., *Nature*, **442**, 7098, 63 (2006).
6. G. Williams et al., *Physical Review Letters*, **97**, 025506 (2006).
7. P. Thibault et al., *Science*, **321**, 5887, 379 (2008).
8. A. Tripathi et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 33, 13393 (2011).
9. D. Shapiro et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 43, 15343 (2005).
10. C. Song et al., *Physical Review Letters*, **101**, 15, 158101 (2008).
11. Y. Nishino et al., *Physical Review Letters*, **102**, 1, 018101(2009).
12. H. N. Chapman and K. A. Nugent, *Nature Photon*, **4**, 12, 833 (2010).
13. J. Miao et al., *Physical Review B*, **68**, 1 (2003).
14. C. Kim et al., *Optics Express*, **22**, 23, 29161 (2014).
15. T.-Y. Lan et al., *New Journal of Physics*, **16**, 3, 033016 (2014).
16. J.-H. Yang et al., *Physical Review Materials*, **3**, 12 (2019).
17. H. N. Chapman et al., *Nature Physics*, **2**, 12, 839 (2006).
18. M. M. Seibert et al., *Nature*, **470**, 7332, 78 (2011).
19. R. P. Kurta et al., *Physical Review Letters*, **119**, 15 (2017).
20. A. T. Young, *Applied Optics*, **20**, 4, 533 (1981).
21. L. A. Feigin and D. I. Svergun, *Structure Analysis by Small-Angle X-Ray and Neutron Scattering*, New York, NY, USA: Plenum Press, (1987).
22. H. Brumberger, *proc. NATO Advanced Study Institute*, 1 (1993).
23. N. -J. Chen et al., *IEEE Photonics Journal*, **15**, 2, 1 (2023).
24. C. -C. Chen et al., *Physical Review B*, **76**, 064113 (2007).
25. Y. Chushkin and F. Zontone, *Journal of Applied Crystallography*, **46**, 2, 319 (2013).
26. M. R. Piggott, *Journal of Applied Physics*, **37**, 7, 2927 (1966).
27. N. Burdet et al., *Optics Express*, **22**, 9, 10294 (2014).
28. M. van Heel and M. Schatz, *Journal of Structural Biology*, **151**, 3, 250 (2005).
29. N. -J. Chen et al., *Journal of Synchrotron Radiation* (under review)
30. Henry N. Chapman, et al., *Journal of the Optical Society of America A*, **23**, 1179 (2006).

作者簡介

陳寧容小姐現為國立清華大學工程與系統學系之博士生。

Ning-Jung Chen is currently a Ph.D. student in the Department of Engineering and System Science at National Tsing Hua University.

陳健群先生為美國加州大學洛杉磯分校物理博士，現為國立清華大學工程與系統科學系副教授。

Chien-Chun Chen received his Ph.D. in the Department of Physics, University of California, Los Angeles. He is currently an Associate Professor in the Department of Engineering and System Science at National Tsing Hua University.