

可调谐半导体激光吸收光谱法在呼吸诊断中的应用

孙利群*, 邹明丽, 王旋

清华大学精密仪器系, 北京 100084

摘要 人体呼出气包含氮气、氧气、二氧化碳等多种气体, 其中很多气体可以作为各种疾病的相关标志物, 通过测定特征呼出气体的组分及含量可以对多种疾病进行无创诊断。可调谐半导体激光吸收光谱(TDLAS)法由于具有灵敏度高、选择性好、响应速度快的优点, 是一种常用的痕量气体光学检测技术。综述了基于 TDLAS 法检测痕量气体的原理, 包括 TDLAS 技术种类、光源及多光程腔的选择等, 并介绍了其在几种常见的呼出气检测中的应用进展。

关键词 光谱学; 可调谐半导体激光吸收光谱; 呼吸诊断; 痕量气体; 多光程腔; 波长调制技术

中图分类号 O433.1

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202148.1511001

1 引言

生物存续的一个最为关键的要素就是与环境进行气体交换, 即吸收氧气和呼出水蒸气、二氧化碳(CO₂)以及其他气体。人呼出的气体主要包括氮气(体积分数为 78%)、氧气(15%~18%)、水蒸气(5%)、CO₂(4%~5%)和氩气(1%), 除此之外, 人体呼出的气体还包含 3000 多种其他气体和挥发性有机物(VOC)^[1-2], 它们的排出量(一般体积分数小于 1×10⁻⁶)相较于水蒸气和 CO₂ 要少得多, 其中许多气体化合物都已被确定为特定疾病或代谢紊乱的生物标记物^[3-4]。例如一氧化氮(NO)就是一种炎症标志物, 患有哮喘^[5-6]、鼻炎^[7]的人就会呼出 NO; 氨气(NH₃)通常与肾功能障碍和消化性溃疡有关^[8]; 丙酮则是人体排出的含量最多的挥发性有机物^[9], 可作为糖尿病^[10]、急性心脏衰竭^[11]的标志物。呼吸诊断通过探测人体呼出气中这些病变标志物痕量气体的组分, 独立或配合其他手段, 无需抽血等创伤性检测, 即可对病变进行准确诊断。

呼吸诊断按照技术手段的不同可分为非光学方法和光学方法两大类。其中, 非光学方法主要包括气相色谱法(GC)^[12-13]、化学发光传感器法^[14]、电化学传感器法^[15]等。GC 的探测灵敏度

可达 1×10⁻⁹~1×10⁻⁶(气体体积分数, 下同), 但对于不同待测气体组分, 选择性较差, 且常常需要将待测气体进行预富集或转化为其他化学衍生物才能进行检测。此外, 用于预富集的吸附剂材料的渗透、吸收以及大气的污染都有可能干扰分析的结果。化学发光传感器可以实现 1×10⁻⁹ 左右的高灵敏度且响应时间较短, 但需要添加 O₃ 等作为试剂气体对待测气体样品进行氧化处理, 从而释放出光子进行探测, 而空气中的其他挥发性化合物组分也可能被试剂气体氧化而放出光子, 从而干扰分析结果。电化学传感器可以用于检测特定气体, 可取得 10⁻⁶ 甚至 10⁻⁹ 量级的灵敏度, 但是电化学传感器寿命较短, 并且对湿度变化较敏感。

呼吸诊断的光学方法主要基于光的吸收、发射及散射的原理, 具有非接触、灵敏度高、选择性和响应速度快等优点, 常见的光学方法主要包括色散红外光谱(DIRS)法^[16]、傅里叶红外光谱(FTIR)法^[17]、光声光谱(PAS)法^[18]、光腔衰荡(CRDS)法^[19-21]和可调谐半导体吸收光谱(TDLAS)法^[22-25]。DIRS 法一般利用红外分光光度计探测光束经过气体样品后的光谱信息, 由于红外波段分光光度计的光谱分辨率有限, 因此该方法对气体的选择性较差,

收稿日期: 2021-03-16; 修回日期: 2021-04-29; 录用日期: 2021-05-24

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFF0109600)

通信作者: *sunlq@mail. tsinghua. edu. cn

需要的样品体积较大,仪器体积也较为庞大。FTIR 法在红外波段具有较高光谱分辨率,一次测量结果可覆盖很宽的光谱范围,从而可同时监控多种呼出气体组分,但其吸收探测灵敏度较低,且采集完整光谱的时间较长。PAS 法可周期性调制探测光的强度,使得待测气体周期性热胀冷缩发出声波,通过石英音叉等高灵敏声探测器探测该声波信号,得到待测气体的吸收光谱信号,其灵敏度很高(可达 10^{-12} 量级)、响应时间短,但选择性较差,尤其易受水蒸气和 CO_2 干扰,机械振动和光源光强抖动对其信号造成的影响也较大。CRDS 法测量激光通过气体样本后光强衰减到一定比例所需要的时间,测量灵敏度很高、响应速度快,但系统比较复杂且稳定性低。TDLAS 技术的核心器件是可调谐半导体激光器,注入调制电流使激光器输出的波长扫过待测气体吸收峰以获得气体吸收光谱。与其他光学与非光学呼出气诊断方法相比,TDLAS 技术具有以下优势:1)光谱分辨率高,对气体选择性好;2)非接触、无损耗测量;3)对外界干扰抵抗力强,检测灵敏度高(可达 10^{-9} 量级);4)无需预处理、预富集,可进行在线测量;5)体积小,可靠性好,响应速度快;6)器件获取简易、成本低廉;7)易于小型化,适合实际应用。

2 可调谐半导体吸收光谱技术的原理

2.1 可调谐半导体吸收光谱技术的基本原理

当单色激光光束穿过气体介质时,如果激光频率位于气体的吸收峰附近,气体分子吸收光子能量从低能态跃迁至高能态。定量分析时,激光穿过气体样本后的透射光强 I_t 与进入气体前的入射光强 I_0 的关系可以用朗伯-比尔定律^[26]来描述

$$\left(\frac{I_t}{I_0}\right)_\nu = \exp[-\alpha(\nu)L], \quad (1)$$

$$\alpha(\nu) = PXS\varphi(\nu), \quad (2)$$

式中: ν 为激光的光频率,单位为 cm^{-1} ; $\alpha(\nu)$ 为吸收系数,单位为 cm^{-1} ; L 为光在气体中经过的光程,单位为 cm ; X 为气体浓度(体积分数,下同); $\alpha(\nu)L$ 为吸收度; P 为气体样本的压强,单位为 atm ($1 \text{ atm} = 101.325 \text{ kPa}$); S 为分压线强,单位为 $\text{atm}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$; $\varphi(\nu)$ 为气体吸收峰的线型函数,单位为 cm , 低压 ($\leq 0.02 \text{ atm}$) 情况下通常为高斯线型,压强相对较大 ($\geq 0.1 \text{ atm}$) 时为洛伦兹线型,中间压强时,则用 Voigt 线型描述^[27]。从(1)式可以看出,气体浓度与其吸收度成正比,进而可以通过测量吸收信息来反演气体浓度。

2.2 直接吸收光谱法

TDLAS 技术中最常用的方法主要有两种:直接吸收法和波长调制(WMS)法。直接吸收法是 TDLAS 技术中最早被研究的^[28-29],其原理示意图如图 1 所示。以可调谐半导体激光器为光源,调制激光器的输出波长使其扫过气体吸收峰及其邻近的非吸收区域,激光穿过气体池之后透射光强会携带气体吸收的信息,再对透射光强进行处理就能得到吸收光谱,进而得到气体浓度、压强、温度等参数信息。直接吸收法适合于具有高信噪比的系统,如气体吸收较强的情况,且所测量的气体吸收峰较窄,以便激光器的波长能扫过气体的完整吸收区域^[30]。如果激光器的波长能同时覆盖多种气体的吸收峰,则能进行多种气体的测量,比如 Manninen 等^[31]使用一个中心波长为 $4.47 \mu\text{m}$ 的量子级联激光器(QCL)来实现 $^{13}\text{CO}_2$ 和 N_2O 的同时测量。

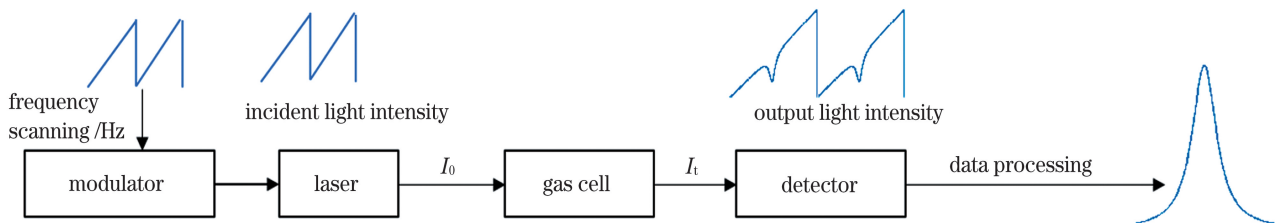


图 1 直接吸收法原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of direct absorption method

在实际应用中,直接吸收法还存在一些限制因素。比如,由于激光波长扫描速度较慢,透射光强是一个缓变信号,因此测量过程会受到低频噪声的影响。同时,由于激光波长需要扫过气体的完整吸收峰,而一般的可调谐半导体激光器的带宽有限,当气体的吸收峰较宽或者气体处于高压环境(高压导致

吸收峰展宽)^[32]时,直接吸收法的使用就会受到限制。

2.3 波长调制法

WMS 法是在直接吸收法的基础上,在低频的斜坡扫频信号上叠加一个高频的正弦调制信号(设频率为 f),原理示意图如图 2 所示,其中 LIA 为锁

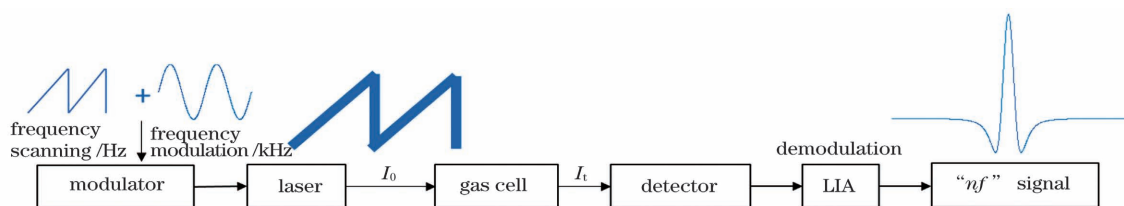


图 2 WMS 原理示意图

Fig. 2 Schematic diagram of WMS

相放大器，“ nf ” signal 为 n 次谐波信号。探测器探测到透射信号后，通常使用锁相放大器对信号进行解调，可得到光强的各次谐波信号^[33-35]。由于波长调制频率较高且使用锁相放大器进行解调，相比于直接吸收法，WMS 法可以消除低频噪声的影响。在 WMS 法中，由于各次谐波信号均与激光器的光强成正比，且一次谐波信号主要受到激光器注入电流调制的控制，一次谐波信号常被用来归一化其他次谐波信号，其中最常用的是幅度最强的二次谐波信号，被称为“ $2f/1f$ ”WMS 法。“ $2f/1f$ ”WMS 法可以消除激光器光强波动、光路中随机散射及系统中合作目标反射率未知等因素造成的探测光强波动对测量的影响^[36-38]。同时，“ $2f/1f$ ”WMS 法无需对系统进行标定，从而该方法也适合于恶劣环境下气体的远距离测量，例如高温、高压、高散射环境下的气体检测及易燃易爆或有毒有害气体的非接

触测量。关于如何消除 WMS 技术中光强波动的理论研究有很多，比如有研究者提出利用激光光强的线性和非线性调制系数对一次和二次谐波进行归一化以消除光强的影响^[39]，或者直接测量与光强无关但与吸收相关的一次谐波的相位角以进行气体浓度检测^[40]。此外，为了进一步提高测量速度，在“ $2f/1f$ ”WMS 实际应用中，可以增加一个参考气体池，通过测量参考气体的一次或三次谐波信号对激光器波长进行反馈控制^[41-42]，从而将激光器的输出波长锁定在吸收峰峰值波长处，这样只需要进行单点测量，无需进行波长扫描，可以缩短测量时间。

2.4 常见的呼出气体及其红外吸收谱线分布

除氮气、氧气和 CO_2 之外，人体呼出的其他气体的临床数据有很多，表 1 给出了一些常见的呼出气体及其对应的相关疾病^[6,10-11,43-69]。

表 1 呼出气体及其对应的相关疾病

Table 1 Exhaled breath and related diseases

Molecule	Disease	Reference
Hydrogen (H_2)	Baby indigestion and gastrointestinal upset	[43-44]
Carbon oxide (CO)	Anaemias, respiratory infection, asthma, and hyperbilirubinemia of new-born children	[45-48]
Nitrogen monoxide (NO)	Asthma, chronic obstructive lung disease, upper respiratory infection, and cancer of digestive organs	[6, 49-51]
Ammonia (NH_3)	Chronic kidney disease, epilepsy, and cirrhosis	[52-53]
Methane (CH_4)	Gastrointestinal upset and malabsorption of hydrocarbons	[54-55]
Hydrogen peroxide (H_2O_2)	Reduced breathing function of lungs and uremia	[56-57]
Ethylene (C_2H_4)	Acute myocardial infarction, chronic asthma, and peritonitis	[58-59]
Ethane (C_2H_6)	Smokers and nonsmokers and marker of destruction caused by free radicals	[60-61]
Methanol (CH_3OH)	Diseases of central nervous system	[62]
Acetone ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$)	Diabetes and acute heart failure	[10-11]
Isotopic modifications of CO_2	Helicobacter pylori infection, liver malfunction, and pancreas malfunction	[63-65]
Carbonyl sulfide (OCS)	Cystic fibrosis	[66]
Alkanes (hexane, methylpentane, and benzene derivatives), styrene, heptane derivatives, decane, O-toluidine, heptanal, and aniline	Lung cancer	[67-69]

TDLAS 技术中可调谐半导体激光器波长的选择需要根据所测气体的吸收光谱来确定。气体分子的吸收光谱主要源于气体分子与辐射相互作用导致的分子内部运动状态的改变。分子内部的运动状态主要有四类:分子整体的平动、分子整体的转动、原子核的振动和内部电子的运动^[70-71]。在 TDLAS 技术中,主要检测的是气体分子的振动光谱。对于振动光谱,大部分的气体分子的基频吸收峰位于中红外(MIR)波段、倍频吸收峰位于近红外(NIR)波段,因此 TDLAS 技术应用于呼吸检测时,激光器的波长主要分布在红外波段。大多数气体分子在红外的吸收数据可以从 HITRAN 数据库中进行查找^[72],HITRAN 数据库的高温版是 HITEMP 数据库。HITRAN 数据库可以提供大气中气体成分的光谱参数,其免去了光谱应用时光谱参数复杂的理论计算,在光谱领域的模拟和分析中可以作为参考标准。利用 HITRAN 数据库,部分呼出气体在 NIR 和 MIR 波段的吸收线强的仿真结果如图 3 所示,仿真温度设置为 296 K,压强为 101.325 kPa。从图 3 可以看出 MIR 波段的吸收线强要明显强于 NIR 波段。对于 HITRAN 数据库没有涵盖的一些有机化合物如丙酮、乙醇和甲苯等的吸收数据,可以在 PNNL、PSLC、NIST^[73]等数据库中查找,从 NIST 数据库中导出的丙酮在 3~10 μm 的吸收数据如图 4 所示,其中 A 代表吸收,其相应条件为丙酮浓度为 1×10^{-6} ,吸收光程为 1 m,温度为 23 $^{\circ}\text{C}$,压强为 101.325 kPa。

2.5 激光器的选择

确定了待测气体的吸收波段之后就可以进行激光器的选择,TDLAS中所使用的激光器为可调谐

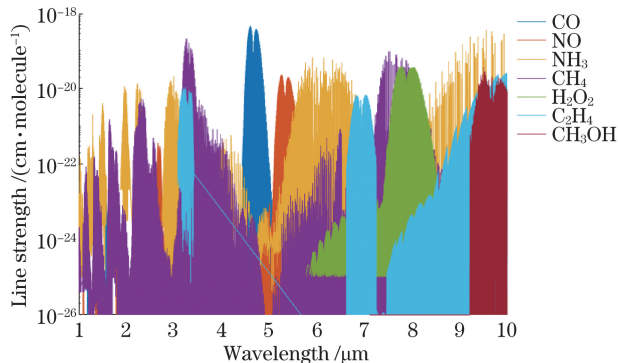


图 3 利用 HITRAN 数据库中气体吸收数据仿真的呼出气体的吸收线强

Fig. 3 Simulated absorption line intensity of exhaled gas using gas absorption data in HITRAN database

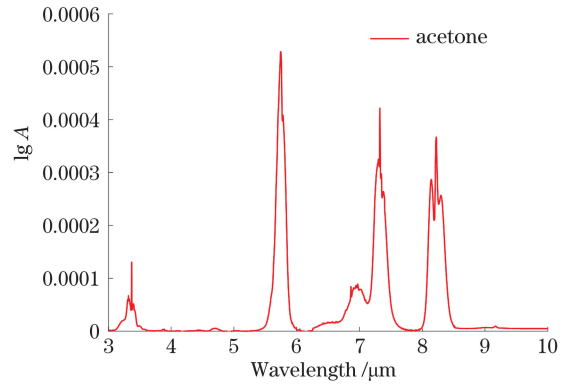


图 4 从 NIST 数据库中导出的丙酮吸收数据
Fig. 4 Acetone absorption data derived from NIST database

半导体激光器,需要具有稳定、紧凑、寿命长、输出功率高、窄线宽的特点。NIR 波段的可调谐半导体激光器按结构分类,主要有分布反馈式(DFB)激光器、分布布拉格反射式(DBR)激光器、外腔半导体激光器(ECDL)和垂直腔面发射式激光器(VCSEL)四种。DFB 激光器是最常用的 NIR 激光器,波长覆盖范围为 760~3500 nm,线宽也比较窄(可以小于 1 MHz),通过温度控制和注入电流调制来实现波长的调谐,且制作工艺相较于 DBR 激光器更为简单^[74]。DBR 激光器的输出功率一般比 DFB 激光器高且更稳定^[75]。DFB 激光器和 DBR 激光器都是边缘发射型激光器(EEL),连续波长调谐范围较小。ECDL 通过腔外光栅运动来调谐激光波长^[76],连续波长调谐的范围比 EEL 要大得多,但 ECDL 调制频率通常不高且偏振噪声高,因而不适用于需要高时间分辨率的气体测量。VCSEL 覆盖的波段是 1.3~2 μm ,相较于 EEL,虽然 VCSEL 的功率较低,但是 VCSEL 发散角更小,因此可以在片上进行测试^[77]。

利用 MIR 波段基于 TDLAS 的气体浓度测量可以实现更高的测量精度。MIR 波段的可调谐半导体激光器主要有 QCL 和带间级联激光器(ICL)两种。QCL 的波长范围为 3.6~100 μm ,QCL 可以通过改变温度和调谐电流等传统方法实现波长调谐,也可以通过调节外部光栅器件实现波长调谐,因此波长可调范围较大,但 QCL 的工作温度较低,需要使用合适的冷却装置^[78];与 QCL 相比,ICL 可以以更低的阈值电流实现更好的输出功率密度,有效波长范围为 3~5 μm ,满足基于 MIR TDLAS 技术的气体检测在 3~5 μm 的应用需求^[23]。

2.6 多光程腔的选择

人体呼出气中气体标志物的浓度很低,除了需要选择吸收较强的气体吸收谱线外,TDLAS 技术应用于呼吸检测时通常使用多光程腔(MPC),调节特殊形状的反射镜使激光在腔内多次反射,可以增加吸收光程,进而提高探测灵敏度。常用的 MPC 主要有 White 型 MPC^[79-80]、Herriott 型 MPC^[81-82] 与环形 MPC(CMPC)^[83-84] 三种,其经典结构和光路示意图如图 5 所示。White 型 MPC 的主要结构由三个曲率半径完全相同的球面反射镜构成,两个球面镜和另一个球面镜的距离与球面反射镜的曲率半径相同,构成一个二倍焦距成像系统,还可以通过加装直角反射镜或

辅助场镜来实现更多的反射次数^[85-86],但其镜子数量相对较多,加工、调试困难,装置体积也相对较大,充气体积在 L 量级,光程体积比较低。Herriott 型 MPC 一般由两个形状完全相同、完全相对的凹球面镜组成,由其中一个球面镜上所打的小孔处入射的离轴细光束会在镜面上形成椭圆形(特殊情况下为圆形)光斑,最后从入射孔以不同的角度出射,由于原始 Herriott 腔结构仅能在腔镜上形成一个空心的椭圆或者圆形光斑图样,镜面利用效率不高,因此反射次数较少。为了提高反射次数,可以用像散面镜代替球面镜,即像散 Herriott 腔^[87-88],但像散 Herriott 腔对镜面的制造精度要求很高且调节难度大。

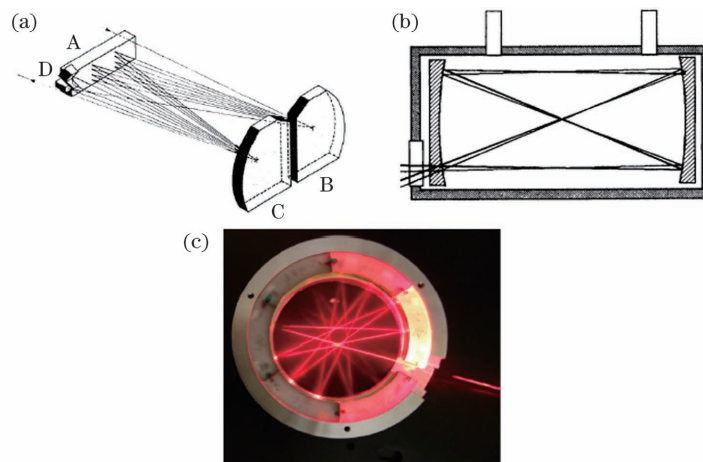


图 5 常用的三种 MPC。(a)White 型^[80]; (b)Herriott 型^[81]; (c)CMPC^[83]

Fig. 5 Three kinds of commonly used MPC. (a) White type^[80]; (b) Herriott type^[81]; (c) CMPC^[83]

与前述两种 MPC 不同,CMPC 一般由单个环形凹面(柱面、球面、超环面、抛物面等)镜组成,或者多个凹面镜组合在一起形成一个完整的圆环状镜组。腔内各次反射的光束都处在平行于镜面上下开口的某个平面上,形成正多角星形轨迹。由于大多数环形腔内的光斑均分布在同一平面上,因此镜面高度可以较低,从而可以在较小的体积中实现很高的光程体积比。近年来,本实验室提出了两种新型的 CMPC,即双层 CMPC 和多层 CMPC^[89-90],双层 CMPC 是由两个完全相同的环形球面堆叠形成,多层 CMPC 是由两个不完全相同的环形球面堆叠形成,相比传统的单层 CMPC,双层 CMPC 和多层 CMPC 可以在不等比例放大体积的情况下将光程长度加倍,进一步提高光程体积比。

除 MPC 外,近年来也有研究者在 TDLAS 技术中利用空心光波导(HWG)来进行呼吸气体的检测^[91-93]。HWG 是近年来发展起来的新型光纤,HWG 的内腔是具有高反射率的银膜,同时以碘化

银薄膜作介电保护,在 MIR 波段具有很低的光传输损耗和很宽的光传输谱宽,可以同时传输红外激光和气体。相比于前述的 MPC,HWG 的气体采样体积要小得多,应用于呼吸检测时充气时间更短,可以实现痕量气体浓度的快速测量。

2.7 气体浓度的检出限

应用 TDLAS 技术对气体浓度进行测量时,选定要使用的激光器、MPC 及测量环境后,利用 HITRAN 中的吸收数据对可测量的最小浓度进行估计,从而可以初步评估激光器和 MPC 的选择是否能实现所要的检出限。假设给定波长下可探测的最小吸收度为 10^{-5} ,所用气体池的光程为 10 m,信噪比为 1,带宽为 1 Hz,气体样本温度为 296 K,总压强为 101.325 kPa。能在 HITRAN 数据库中找到吸收数据的部分呼出气体的检出限估计值如表 2 所示^[56,94-101]。可以明显看出,使用 MIR 波段的激光器可以获得更低的检出限,若进一步增加气体池的吸收光程,则能实现更低的检出限。

表 2 呼出气体的检出限
Table 2 Detection limits of exhaled gases

Molecule	NIR		MIR		Normal concentration / 10^{-9}	Reference
	λ /nm	Detection limit / 10^{-9}	λ /nm	Detection limit / 10^{-9}		
CO ₂	1572	6944	4235	0.035	$4 \times 10^7 - 5 \times 10^7$	[94]
	2021	189				
CO	1568	3937	4602	0.19	<10000 and <20000 (for somkers)	[95]
	2332	24				
NO	1794	1242	5254	0.6	<35 (for children) and <50 (for adult)	[96-97]
	2673	33				
NH ₃	1512	51	5994	11	250-2900	[98]
			9556	0.5		
CH ₄	1654	31	3260	0.22	3000-10000	[95]
H ₂ O ₂	-	-	7689	1.47	224-2016 and <4704 (for smokers)	[56]
C ₂ H ₄	-	-	3168	11	11-30	[99]
C ₂ H ₆	-	-	3348	0.32	<0.12	[100]
CH ₃ OH	-	-	9504	1.16	<400	[101]
OCS	2448	22	4828	0.09	3-30	[95]

3 TDLAS 技术在呼吸诊断中的应用进展

TDLAS 技术应用于呼吸检测时,需要重点关注的指标有气体浓度的检出限、响应时间、分子的选择性和所需气体体积^[102]。气体浓度检出限:呼出气体中多数气体的浓度很低,要求能检测的气体浓度一般小于 1×10^{-7} ,在检测同位素化合物时,要求能检测出约 0.05% 的浓度变化。响应时间:对于实时检测的呼出系统,时间应该在 s 量级,如果允许多次呼吸进行累加,响应时间则应该在 10~30 min 之间。选择性:呼吸检测仪器应该对呼吸气体中的主要成分氮气、氧气不敏感,同时也能对 CO₂ 和水有选择性,并能区分待测量的痕量气体种类。所需气体体积:对于实时检测的系统,所需气体不能预均衡,应尽量少,在 10 mL 量级;若是使用预浓缩的检测方式,则可以采集 1~2 L 气体样本,对于同位素化合物比例实时检测,所需气体应该在 20~500 mL。CO₂ 中碳的同位素、CO、NO、丙酮的测量是呼吸诊断中研究最多的几种气体,后文总结了 TDLAS 在这四种气体中的应用进展,总结时重点关注的是前述四个指标。

3.1 CO₂ 中碳同位素比例的测量

幽门螺旋杆菌是引起胃炎、胃溃疡、胃癌的主要

细菌,它能产生尿素酶来分解肠道中的尿素,从而产生 NH₃ 和 CO₂。临床诊断中通常会患者服用少量¹³C 或¹⁴C 标记的尿素,然后通过测定呼出气体中药物产生的 CO₂ (¹³C 或¹⁴C) 和呼吸作用产生的 CO₂ (¹²C) 的比率来判断患者是否感染幽门螺旋杆菌及感染的程度^[103],这种方法常被称为尿素呼气试验(UBT)。在呼吸诊断中通常要求比率测量精度在 0.5‰~1‰ 内。已实现商用化的¹³CO₂/¹²CO₂ 呼吸检测仪主要基于同位素比值质谱(IRMS)法^[104]和非色散红外光谱(NDIRS)法^[105],IRMS 中成熟的产品有英国的 PDZ 同位素质谱仪和德国的 Finnegan MAT 253,虽然 IRMS 检测仪非常灵敏,但是仪器尺寸较大且非常复杂和昂贵,同时需要专门人员进行操作和维护,一般只有大型制药公司和大学有。基于 NDIRS 的商用 CO₂ 同位素检测仪有日本的 POConc^[106]和美国的 FANci2,NDIRS 检测仪的尺寸相对 IRMS 要小,价格也更便宜。这两种技术均需要对呼出的 CO₂ 进行预收集,无法进行在线测量且检测时间较长,而 TDLAS 技术在实现所需要的同位素比率测量精度的基础上,还可以实现在线测量、缩小仪器整体尺寸和降低成本。

1993 年,Cooper 等^[107]使用一个 1.6 μm 的 DFB 激光器,基于双音-调频技术(TTFMS)和

WMS 技术对 $^{12}\text{CO}_2$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ 的比例进行了测量,所测量的吸收谱线分别为 6253.73 cm^{-1} 和 6253.90 cm^{-1} ,使用的 MPC 是体积为 3.3 L 、长度为 23.6 m 的 Herriott 腔,比率测量精度为 0.5% ,且需要对呼出气样本进行收集,测量时所需气体样本为 $250\sim 400\text{ cm}^3$ 。 CO_2 在 MIR $4.3\text{ }\mu\text{m}$ 处有较强的吸收峰,1999 年,Stepanov 等^[108] 使用一个 $4.3\text{ }\mu\text{m}$ 的铅盐可调谐半导体激光器,基于直接吸收法对 CO_2 中碳同位素比例进行测量,所使用的气体池是一个直通池,光程未知,测量时需要预先进行 30 min 的气体样本收集,比率测量精度为 0.5% 。 CO_2 在 $2\text{ }\mu\text{m}$ 附近也有吸收峰,该处的吸收强度比 $1.6\text{ }\mu\text{m}$ 处强约 100 倍,是 $4.3\text{ }\mu\text{m}$ 处的 $1/500$ 。2011 年,Andreev 等^[109] 使用 $2\text{ }\mu\text{m}$ 的 VCSEL,基于直接吸收法对 CO_2 中碳同位素进行了测量,测量在一个光程为 24 m 的 Herriott 腔中进行,比率测量精度为 0.07% ,数据采集和处理时间约为 3 min 。2012 年,Kasyutich 等^[110] 使用了一个

$4.3\text{ }\mu\text{m}$ 的 QCL,所用的技术也是直接吸收法,气体池光程为 54.2 cm ,在 1 s 数据处理的时间下最好的比率测量精度为 0.12% , $8\sim 12\text{ s}$ 的数据处理时间下比率测量精度约为 0.5% 。2020 年,Zhou 等^[111] 搭建了一套基于 HWG 的 MIR CO_2 中碳同位素检测系统,系统示意图如图 6 所示,使用的激光器是波长为 $2.73\text{ }\mu\text{m}$ 的 DFB 激光器,HWG 的光程为 1 m ,体积为 0.78 cm^3 ,积分时间为 0.54 s 时可达到的比率测量精度为 0.21% 。在现有的基于 TDLAS 技术的呼出气体中同位素 $^{13}\text{CO}_2$ 和 $^{12}\text{CO}_2$ 测量的研究中,大多使用的激光器的波长是 $2\sim 4\text{ }\mu\text{m}$ 。由于 CO_2 在 $4.3\text{ }\mu\text{m}$ 附近的吸收更强,因此使用最多的是 $4.3\text{ }\mu\text{m}$ 的激光器;多数研究中使用 Herriott 腔作为气体吸收池;使用较多的技术是直接吸收法;比率测量精度大多小于 0.5% ;由需要进行气体的预收集逐步发展到可进行在线测量,HWG 的出现使得充气体积进一步减少,测量时间大大降低。

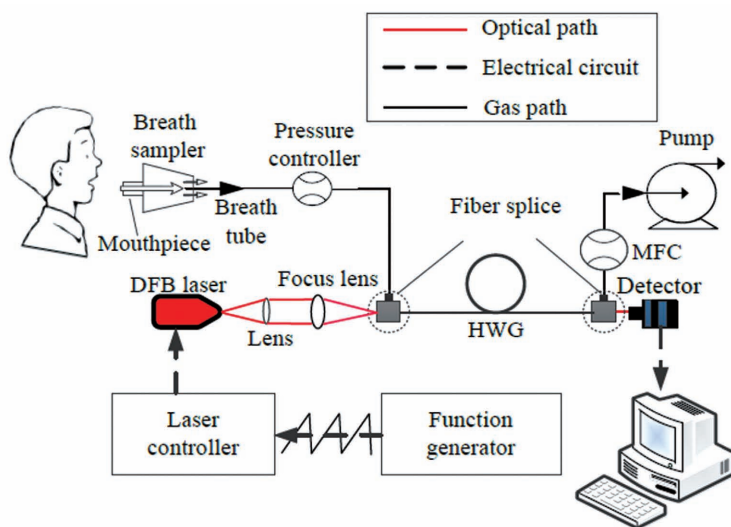


图 6 基于 HWG 的 CO_2 中碳同位素检测系统^[111]

Fig. 6 Carbon isotope detection system in CO_2 based on HWG^[111]

3.2 CO 的测量

人体呼出的 CO 中 80% 是由微粒体血红素加氧酶(HO)催化分解血红素产生的^[112],大部分产生的 CO 与血红蛋白结合并通过呼吸作用释放。1972 年,Nikberg 等^[113] 将呼出气中的 CO 描述为评估心血管疾病、糖尿病和肾炎等不同疾病的标志物。此外,在许多疾病中都观察到了高浓度的 CO^[114-115],如贫血^[116]、哮喘^[45] 和囊性纤维化^[117],但这些发现仍存在争议^[118]。健康的非吸烟者呼出的 CO 的正常浓度范围是 $1\times 10^{-6}\sim 3\times 10^{-6}$ 。现有的商用 CO

呼吸检测仪主要基于 GC 法、电化学传感器法和 NDIRS 法。其中,基于电化学传感器法的产品主要有英国的 ToxCO^[119] 和 CO Check^[120];基于 NDIRS 法的 CO 呼吸检测仪已经有较为成熟的产品^[121]。GC 法和 NDIRS 法应用于 CO 呼吸检测同样需要对呼吸气体进行预收集,无法进行在线测量,电化学传感器法虽然可以进行在线测量,但一般使用寿命比较短($100\sim 300$ 次测量),且传感器容易受到湿度的影响。

CO 在 NIR 和 MIR 区域都存在许多孤立的吸收峰,非常适合使用 TDLAS 技术进行测量。现有

的基于 TDLAS 技术的 CO 呼吸检测研究基本使用的是 MIR 激光器。1999 年, Stepanov 等^[122] 使用波长为 $4.7\ \mu\text{m}$ 冷却到 78 K 的 PbSSe 激光器, 基于直接吸收法对呼出气中的 CO 浓度进行了测量, 使用了一个光程为 17.4 m 的 White 池, 气体池体积为 1.1 L, 气体系统的时间常数为 10 s, 浓度测量灵敏度为 1×10^{-8} 。2006 年, Moeskops 等^[123] 使用一个输出波数在 $2176 \sim 2183\ \text{cm}^{-1}$ 之间的热电冷却的 DFB-QCL, 提出三种不同的调制方法, 基于直接吸收法进行了 CO 的测量, 并进行了呼吸单次测试。使用的 MPC 是一个光程为 20 m、体积为 6 L 的气体池, 呼吸采样时间为 3 s, 三种调制方法达到的浓度测量灵敏度分别约为 3.4×10^{-7} (采样间隔为 0.33 s), 2×10^{-8} (采样间隔为 1 min), 1.75×10^{-7} (采样间隔为 0.2 s)。2016 年, Pakmanesh 等^[124] 分别基于离轴积分腔输出光谱技术 (OA-ICOS) 和 “ $2f/1f$ ” WMS 技术对呼出气中的 CO 进行测量, 使用的激光器是一个波长为 $4.61\ \mu\text{m}$ 的 QCL。进行 WMS 测量时, 气体池的体积为 35 mL, 光程为 20 cm。为了进行在线呼吸测量, 他们定制了一套

符合美国胸科收集呼出气体指南^[125] 的呼出气体吸收装置^[126], 该装置由一个吹口、一个压力表和一个含有精确孔的聚四氟乙烯塞子 (用于建立呼出流动阻力) 组成, 然后使用聚四氟乙烯管将该装置连接到光学传感器进气口。使用 WMS 法实现的浓度测量灵敏度为 7.1×10^{-9} (采样间隔为 1 s)。2017 年, Ghorbani 等^[127] 提出一套基于单层 CMPC 的在线 CO 呼出气体检测系统, 示意图如图 7 所示。该 CMPC 光程为 4 m, 体积为 38 mL。所用外腔量子级联激光器 (EC-QCL) 的波数调谐范围为 $2015 \sim 2220\ \text{cm}^{-1}$, 浓度测量灵敏度为 $9 \times 10^{-9} \pm 2 \times 10^{-9}$ (积分时间为 0.14 s), 积分时间超过 15 s 时浓度测量灵敏度可达到 0.6×10^{-10} 。现有的基于 TDLAS 技术的 CO 呼吸检测研究基本使用的是 $4.6 \sim 5\ \mu\text{m}$ 附近的 QCL; 测量方法有直接吸收法也有 WMS 法; 均可以实现在线单次测量; 浓度探测灵敏度均能达到 10^{-9} 量级; 研究中使用的气体池类型较多, 2017 年提出的单层环形腔可以将充气体积减小到 38 mL, 实现的浓度测量灵敏度为 $9 \times 10^{-9} \pm 2 \times 10^{-9}$ (积分时间为 0.14 s)。

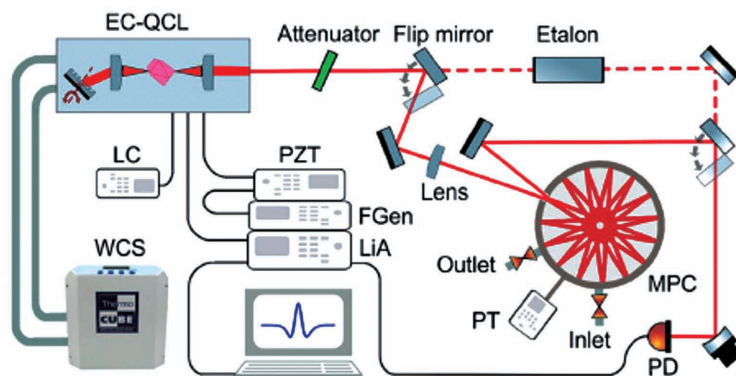


图 7 基于 CMPC 的实时呼出 CO 检测系统^[127]

Fig. 7 Real time exhaled CO detection system based on CMPC^[127]

3.3 NO 的测量

NO 也是人体呼出气中的一种常见的疾病标志物, 临床中经常对 NO 进行测定以对人体的一些气道炎症疾病进行初诊, 如哮喘^[6]、慢性阻塞性肺病^[49]、肺炎^[128]和肺移植受者急性同种异体排斥反应 (AAR)^[129]。现有的商用 NO 呼吸检测仪主要是基于化学发光法和电化学传感器法, 浓度测量灵敏度均能达到 10^{-9} 量级。基于化学发光的经典产品有瑞典的 NIOX^[130]和瑞士的 CLD 88^[131]; 基于电化学传感器法的主要有瑞典的 NIOX MINO^[132]和英国的 NObreath^[133]。基于化学发光法的检测仪一般较为笨重 (20~50 kg)、价格昂贵且容易发生基线

漂移, 经常需要进行校准。

TDLAS 技术最早被用于呼出气体中的 NO 测量^[134], 检测系统的浓度测量灵敏度在 10^{-9} 量级, 但是激光器和探测器需要工作在超低温 ($10 \sim 200\ \text{K}$) 情况下, 因此整个系统需要在氮气低温恒温器中, 在实验室外操作很不方便。后来出现的 NO 呼出气体探测仪器大多基于 QCL。2001 年, Menzel 等^[135] 利用一个工作波长为 $5.2\ \mu\text{m}$ 的 DFB-QCL 基于直接吸收法对 NO 进行了测量, 激光器需要工作在液氮温度下, 所用的气体池是一个 100 m 的 Herriott 池, 测量总压强控制在 6.6661 kPa, 浓度测量灵敏度在 200 s 的积分时间下能达到

3×10^{-9} 。2002 年, Roller 等^[136]也使用一个波长为 $5.2 \mu\text{m}$ 的 IV-VI 族激光器基于 WMS 法对呼出气中的 NO 进行了测量,他们还详细地给出了所使用的 TDLAS 系统的许多参数,如气体池的总压力、呼气时间和环境中 NO 浓度对呼气测量的影响,也对哮喘患者呼出的 NO 浓度进行了测量。所使用的气体池是一个体积为 16 L、光程为 107 m 的 White 池,患者单次呼气所需时间为 20 s,浓度测量灵敏度在 4 s 的积分时间下能达到 1.5×10^{-9} 。2004 年, Jeffers 等^[137]使用 TDLAS 技术对气流速变化情况下的 NO 浓度进行了测量,发现 NO 的浓度与 NO 呼出通量呈现线性关系,证明了 NO 呼出通量可以用来区分气体是来自肺泡囊还是肺泡区域近端气道。2010 年, Shorter 等^[138]使用一个工作在室温的 QCL 对呼出气体中的 NO 浓度进行了测量,激光器中心波长在 $5.3 \mu\text{m}$ 附近,呼吸采样时间约为 2 s,浓度测量灵敏度为 3×10^{-10} (积分时间为 1 s)。2012 年, Mandon 等^[139]也基于 WMS 法,使用一个波长为 $5.2 \mu\text{m}$ 的 QCL 对 NO 进行测量,使用的气体池是一个光程为 76 m 的 Herriott 池,气体采样时间为 2 s,浓度测量灵敏度达到 5×10^{-10} (积分时间为 1 s)。现有的基于 TDLAS 技术的 NO 呼吸检测研究基本使用的是波长为 $5.2 \sim 5.3 \mu\text{m}$ 的 QCL;测量方法大多基于 WMS 法;将总气压控制为较低气压,可以缩短充气时间,数据处理时间均在 s 量级;浓度探测灵敏度均小于 1×10^{-8} 量级;研究中使用过的气体池多为 Herriott 池。近年来关于 TDLAS 应用于呼吸检测的文献较少,NO 的测量浓度与气体流速的关系、NO 浓度和具体疾病的对应定量关系是未来的研究方向。

3.4 丙酮的测量

人体中含有大量的挥发性有机物,许多都可以作为特定疾病或健康问题的生物标志物^[140],其中被研究得最多的是丙酮。当人体不能从葡萄糖中获取能量时,可以使用脂肪酸作为能量的替代来源。在这个过程中,肝脏分解脂肪酸并产生包括乙酰乙酸在内的酮体,随着酮体的自动降解,丙酮进入血液。当富含丙酮的血液到达肺部时,一些丙酮被释放出来,因此丙酮常被作为糖尿病的生物标志物^[141]。对于大多数人,呼吸气中的丙酮浓度范围为 $1 \times 10^{-7} \sim 2 \times 10^{-6}$,但患有酮症的病人呼出的丙酮浓度范围为 $2 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-4}$ 。已经商用化的丙酮呼吸检测仪主要是基于 GC 法、质谱(MS)法和电化学传感器法^[142]。基于 GC 法的经典仪器有日

本 Nissha FIS 公司的 SGEA-P2^[143],基于 MS 法的经典仪器有奥地利 Ionicon Analytic GmbH 公司的 PTR-TOF 1000^[144],日本 NTT DOCOMO 公司^[145]则实现了电化学传感器的丙酮测量商业化。基于 GC 法和 MS 法的检测仪大多尺寸相对较大,且难以实现在线测量。

丙酮在红外的吸收峰波长主要分布在 $2500 \sim 10000 \text{ nm}$ 内。丙酮在红外的许多吸收峰是宽带吸收峰,测量时容易受到其他气体的影响,如水、 CH_4 、 CO_2 等。测量时需要排除其他气体的影响,数据处理比较复杂。Xia 等^[146]使用波长为 $3.37 \mu\text{m}$ 的 DFB-ICL,基于 WMS 法对丙酮进行了测量,使用的气体池光程为 15.8 m,体积为 0.6 L,浓度测量灵敏度能达到 5.8×10^{-7} (积分时间为 1 s)和 1.2×10^{-7} (积分时间为 60 s),虽然测量精度能达到呼吸检测的要求,但是水和甲烷吸收在该吸收峰处的影响较强,该方法不适用于呼吸检测。Nadeem 等^[147]使用 EC-QCL 分别基于直接吸收法和 WMS 法对丙酮进行了测量,测量的吸收峰是丙酮的 Q 分支吸收峰(波数为 1365.5 cm^{-1}),在温度为 298 K、压强为 100 Pa 的条件下,其他气体对测量的影响较小,使用的气体池是一个商用的 Herriott 池,其光程为 76 m,利用直接吸收法进行测量时能达到的噪声等效吸收系数为 $9.3 \times 10^{-8} \text{ cm}^{-1} \cdot \text{Hz}^{-1/2}$,而使用 WMS 法进行测量时浓度测量灵敏度为 1.5×10^{-8} (积分时间为 10 s)。Reyes-Reyes 等^[148]使用 QCL 基于直接吸收法对 I 型糖尿病患者呼出的气体进行了测量,激光器能扫过 $1150 \sim 1250 \text{ cm}^{-1}$ 波段,使用的气体池是自制的 Herriott 池,其光程为 54.36 m、体积为 0.6 L。通过对测得的吸收光谱进行多线拟合,并排除掉其他气体吸收光谱的干扰,可以反演出丙酮的气体浓度。Schwarm 等^[149]基于波长为 $8.2 \mu\text{m}$ 的 QCL 研制了免标定丙酮呼吸气传感器。测量使用的方法是“ $2f/1f$ ”WMS 法,为了排除其他气体的影响,需要进行多组分谱线拟合以得到丙酮的浓度,其数据处理流程图如图 8 所示。所使用的气体池是一个光程为 76 m、体积为 0.5 L 的气体池,浓度测量灵敏度为 1.1×10^{-7} 。在现有的丙酮测量研究中,所使用的激光器波长种类很多,所能达到的浓度测量灵敏度大多在 10^{-6} 量级。丙酮在红外的许多吸收峰是宽带吸收峰,测量时需要注意排除其他气体的影响。将 TDLAS 应用于丙酮呼吸测量是较新的应用,其在浓度测量灵敏度和数据处理方面还有待改善。

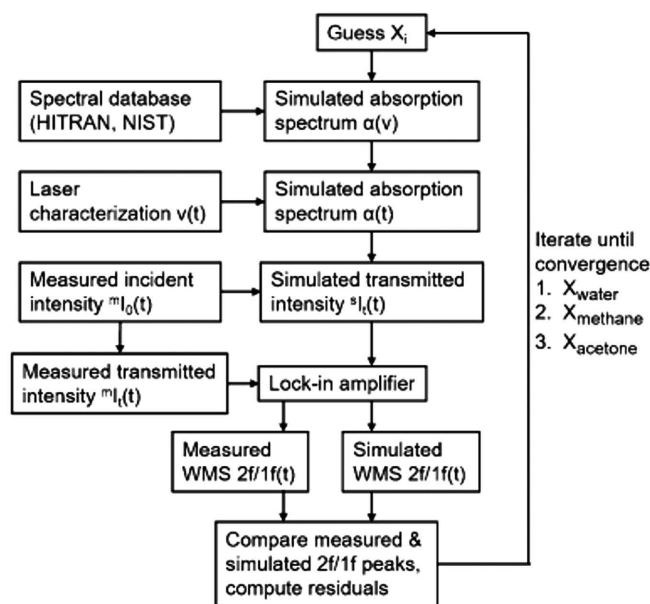


图 8 基于“ $2f/1f$ ”WMS 法的 $8.2\ \mu\text{m}$ 丙酮呼出气传感器的数据处理流程^[149]

Fig. 8 Data processing flow of $8.2\ \mu\text{m}$ acetone exhaled gas sensor based on “ $2f/1f$ ” WMS method^[149]

4 总结与展望

综述了 TDLAS 技术及其在呼吸检测中的应用进展。TDLAS 技术在呼吸诊断方面具有非接触测量、测量灵敏度高、选择性好、响应速度快等优势,能应用于多种不同呼出气体的测量中。

为了提高浓度检测精度,现有 TDLAS 技术应用于呼吸检测时,光源大多使用的是 MIR QCL,并配合 Herriott 多光程气体池进行测量。现有研究中使用的 MPC 体积都较大,进行在线呼吸诊断时需要严格控制压力以缩短充气时间、减少测量所需的气体量,未来可以将更多体积小、光程长的气体池应用于呼吸诊断中,以进一步提高检测速度和精度。对于部分气体的 TDLAS 呼吸检测,如 CO_2 同位素、CO 和 NO 等,其实实验室研究相对较为成熟,进一步完善进气端的呼吸气体采集装置,收集呼吸数据并给出气体测量浓度和具体疾病的定量对应关系,集成商业化测量系统是这些呼吸气体检测的重点研究方向。当 TDLAS 应用于宽带吸收峰系统的检测中时,不同气体之间的吸收干扰会影响待测气体的测量精度,探索新的数据处理方法、通过波长锁定技术或其他相关技术来实现气体单线测量,可排除其他气体的干扰,这是未来研究的重要内容。此外,现有 TDLAS 技术还无法实现多种呼出气体的同时测量,在激光器、气体池、调制技术和数据处理方面进行改进,通过 TDLAS 技术同时测量多种呼出气体浓度,为病情的综合判断提供更多依据也是

未来的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Wang C, Sahay P. Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits[J]. *Sensors*, 2009, 9(10): 8230-8262.
- [2] Selvaraj R, Vasa N J, Nagendra S M S, et al. Advances in mid-infrared spectroscopy-based sensing techniques for exhaled breath diagnostics [J]. *Molecules*, 2020, 25(9): 2227.
- [3] Risby T H, Solga S F. Current status of clinical breath analysis[J]. *Applied Physics B*, 2006, 85(2/3): 421-426.
- [4] Risby T H, Tittel F K. Current status of midinfrared quantum and interband cascade lasers for clinical breath analysis [J]. *Optical Engineering*, 2010, 49(11): 111123.
- [5] Cristescu S M, Mandon J, Harren F J, et al. Methods of NO detection in exhaled breath [J]. *Journal of Breath Research*, 2013, 7(1): 017104.
- [6] Dinakar C. Exhaled nitric oxide in pediatric asthma [J]. *Current Allergy and Asthma Reports*, 2009, 9(1): 30-37.
- [7] Wilson N, Pedersen S. Inflammatory markers in clinical practice[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, 162(2): S48-S51.
- [8] Manne J, Sukhorukov O, Jäger W, et al. Pulsed quantum cascade laser-based cavity ring-down spectroscopy for ammonia detection in breath [J]. *Applied Optics*, 2006, 45(36): 9230-9237.

- [9] Ciaffoni L, Hancock G, Harrison J J, et al. Demonstration of a mid-infrared cavity enhanced absorption spectrometer for breath acetone detection [J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(2): 846-850.
- [10] Blaikie T P J, Edge J A, Hancock G, et al. Comparison of breath gases, including acetone, with blood glucose and blood ketones in children and adolescents with type 1 diabetes [J]. *Journal of Breath Research*, 2014, 8(4): 046010.
- [11] Kundu S K, Bruzek J A, Nair R, et al. Breath acetone analyzer: diagnostic tool to monitor dietary fat loss[J]. *Clinical Chemistry*, 1993, 39(1): 87-92.
- [12] Shilov V N, Iakovchenko V A, Sergienko V I. Diagnostic value of gas chromatographic study of exhaled air [J]. *Klinicheskaia Laboratornaia Diagnostika*, 1994(5): 9-10.
- [13] Esterbauer H. Estimation of peroxidative damage [M] // Wilmore D W, Carpentier Y A. *Metabolic support of the critically ill patient. Update in intensive care and emergency medicine*. Heidelberg: Springer, 1993, 17: 80-91.
- [14] Aboul-Enein H Y, Stefan R I, van Staden J F, et al. Recent developments and applications of chemiluminescence sensors [J]. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2000, 30(4): 271-289.
- [15] Privett B J, Shin J H, Schoenfisch M H. Electrochemical sensors [J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(12): 4723-4741.
- [16] Lambert W E, Colome S D, Wojciechowski S L. Application of end-expired breath sampling to estimate carboxyhemoglobin levels in community air pollution exposure assessments [J]. *Atmospheric Environment* (1967), 1988, 22(10): 2171-2181.
- [17] Franzblau A, Levine S P, Burgess L A, et al. The use of a transportable Fourier transform infrared (FTIR) spectrometer for the direct measurement of solvents in breath and ambient air-I: methanol [J]. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1992, 53(4): 221-227.
- [18] Spagnolo V, Lewicki R, Dong L, et al. Quantum-cascade-laser-based optoacoustic detection for breath sensor applications [C] // 2011 IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications, May 30-31, 2011, Bari, Italy. New York: IEEE Press, 2011: 332-335.
- [19] Atkinson D B. Cavity ring-down spectroscopy: techniques and applications [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(13): 4972.
- [20] Dong H W, Guo R M, Cui W C, et al. Cavity ring-down spectroscopy based on folded cavity [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(3): 0311001.
- 董贺伟, 郭瑞民, 崔文超, 等. 基于折叠腔的光腔衰荡光谱技术研究 [J]. *中国激光*, 2020, 47(3): 0311001.
- [21] Xing S X, Chen S, Guo R M, et al. Spectral absorption line-shape fitting algorithm of gaseous molecule based on cavity ring-down spectroscopy [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(19): 193004.
- 邢素霞, 陈思, 郭瑞民, 等. 基于光腔衰荡光谱法的气体分子光谱吸收线型拟合算法研究 [J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(19): 193004.
- [22] Kireev S V, Kondrashov A A, Shnyrev S L. Applying the diode laser spectroscopy method for high sensitivity on-line control of ^{13}C contained in the gaseous mixture with ^{12}C [J]. *Laser Physics Letters*, 2016, 13(6): 065702.
- [23] Ghorbani R, Schmidt F M. ICL-based TDLAS sensor for real-time breath gas analysis of carbon monoxide isotopes [J]. *Optics Express*, 2017, 25(11): 12743-12752.
- [24] Kamat P C, Roller C B, Namjou K, et al. Measurement of acetaldehyde in exhaled breath using a laser absorption spectrometer [J]. *Applied Optics*, 2007, 46(19): 3969-3957.
- [25] Wang X, Jing C R, Hou K X, et al. Online detection of human-exhaled end-tidal carbon dioxide using tunable semiconductor absorption spectroscopy [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(3): 0311002.
- 王鑫, 荆聪蕊, 侯凯旋, 等. 基于 TDLAS 技术的人体呼气末 CO_2 在线检测 [J]. *中国激光*, 2020, 47(3): 0311002.
- [26] Fu B, Zhang C H, Lyu W H, et al. Recent progress on laser absorption spectroscopy for determination of gaseous chemical species [J]. *Applied Spectroscopy Reviews*, 2020: 1-41.
- [27] Li S G, Wei Z X, Yin Z F, et al. Optical fiber gas sensor for remote detection of CH_4 gas in underground mines [J]. *Proceedings of SPIE*, 2005, 5770: 205-212.
- [28] Ku R T, Hinkley E D, Sample J O. Long-path monitoring of atmospheric carbon monoxide with a tunable diode laser system [J]. *Applied Optics*, 1975, 14(4): 854-861.
- [29] Hanson R K, Kuntz P A, Kruger C H. High-resolution spectroscopy of combustion gases using a tunable ir diode laser [J]. *Applied Optics*, 1977, 16(8): 2045-2048.
- [30] Li H, Farooq A, Jeffries J B, et al. Near-infrared diode laser absorption sensor for rapid measurements of temperature and water vapor in a shock tube [J]. *Applied Physics B*, 2007, 89(2/3): 407-416.

- [31] Manninen A, Tuzson B, Looser H, et al. Versatile multipass cell for laser spectroscopic trace gas analysis[J]. *Applied Physics B*, 2012, 109(3): 461-466.
- [32] Arndt R. Analytical line shapes for Lorentzian signals broadened by modulation [J]. *Journal of Applied Physics*, 1965, 36(8): 2522-2524.
- [33] Reid J, Labrie D. Second-harmonic detection with tunable diode lasers: comparison of experiment and theory[J]. *Applied Physics B*, 1981, 26(3): 203-210.
- [34] Werle P. Spectroscopic trace gas analysis using semiconductor diode lasers[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 1996, 52(8): 805-822.
- [35] Chao X, Jeffries J B, Hanson R K. Absorption sensor for CO in combustion gases using 2.3 μm tunable diode lasers [J]. *Measurement Science Technology*, 2009, 20(11): 115201.
- [36] Cassidy D T, Bonnell L J. Trace gas detection with short-external-cavity InGaAsP diode laser transmitter modules operating at 1.58 microm [J]. *Applied Optics*, 1988, 27(13): 2688-2693.
- [37] Cassidy D T, Reid J. Atmospheric pressure monitoring of trace gases using tunable diode lasers [J]. *Applied Optics*, 1982, 21(7): 1185-1190.
- [38] Rieker G B, Jeffries J B, Hanson R K. Calibration-free wavelength-modulation spectroscopy for measurements of gas temperature and concentration in harsh environments[J]. *Applied Optics*, 2009, 48(29): 5546-5560.
- [39] Roy A, Chakraborty A L. Intensity modulation-normalized calibration-free $1f$ and $2f$ wavelength modulation spectroscopy[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2020, 20(21): 12691-12701.
- [40] Yang C G, Mei L, Deng H, et al. Wavelength modulation spectroscopy by employing the first harmonic phase angle method[J]. *Optics Express*, 2019, 27(9): 12137-12146.
- [41] Yanagawa T, Saito S, Yamamoto Y. Frequency stabilization of 1.5- μm InGaAsP distributed feedback laser to NH_3 absorption lines [J]. *Applied Physics Letters*, 1984, 45(8): 826-828.
- [42] Dong L, Yin W B, Ma W G, et al. A novel control system for automatically locking a diode laser frequency to a selected gas absorption line [J]. *Measurement Science and Technology*, 2007, 18(5): 1447-1452.
- [43] Miller J B, Bokdam M, McVeagh P, et al. Variability of breath hydrogen excretion in breast-fed infants during the first three months of life[J]. *The Journal of Pediatrics*, 1992, 121(3): 410-413.
- [44] Rumessen J J, Nordgaard-Andersen I, Gudmand-Hoyer E. Carbohydrate malabsorption: quantification by methane and hydrogen breath tests [J]. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1994, 29(9): 826-832.
- [45] Coburn R F, Williams W J, Kahn S B. Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 1966, 45(4): 460-468.
- [46] Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 158(1): 311-314.
- [47] Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1997, 156(4): 1140-1143.
- [48] Stevenson D K, Vreman H J, Wong R J, et al. Carbon monoxide and bilirubin production in neonates [J]. *Seminars in Perinatology*, 2001, 25(2): 85-93.
- [49] Maziak W, Loukides S, Culpitt S, et al. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157(3): 998-1002.
- [50] Kharitonov S A, Yates D, Barnes P J. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections[J]. *European Respiratory Journal*, 1995, 8(2): 295-297.
- [51] Mirvish S S. Role of *N*-nitroso compounds (NOC) and *N*-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC [J]. *Cancer Letters*, 1995, 93(1): 17-48.
- [52] Bayrakli I, Turkmen A, Akman H, et al. Applications of external cavity diode laser-based technique to noninvasive clinical diagnosis using expired breath ammonia analysis: chronic kidney disease, epilepsy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2016, 21(8): 087004.
- [53] Spacek L A, Mudalel M, Tittel F, et al. Clinical utility of breath ammonia for evaluation of ammonia physiology in healthy and cirrhotic adults[J]. *Journal of Breath Research*, 2015, 9(4): 047109.
- [54] Marchand L L, Wilkens L R, Harwood P, et al. Use of breath hydrogen and methane as markers of colonic fermentation in epidemiologic studies: circadian patterns of excretion [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1992, 98: 199-202.
- [55] Schneider C, Wutzke K D, Dbritz J. Methane breath

- tests and blood sugar tests in children with suspected carbohydrate malabsorption [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 18972.
- [56] Stolarek R, Bialasiewicz P, Krol M, et al. Breath analysis of hydrogen peroxide as a diagnostic tool [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2010, 411 (23/24): 1849-1861.
- [57] Rysz J, Kasielski M, Apanasiewicz J, et al. Increased hydrogen peroxide in the exhaled breath of uraemic patients unaffected by haemodialysis [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2004, 19(1): 158-163.
- [58] Weitz Z W, Birnbaum A J, Skosey J L, et al. High breath pentane concentrations during acute myocardial infarction [J]. *The Lancet*, 1991, 337 (8747): 933-935.
- [59] Olopade C O, Zakkar M, Swedler W I, et al. Exhaled pentane levels in acute asthma [J]. *Chest*, 1997, 111(4): 862-865.
- [60] Habib M P, Clements N C, Garewal H S. Cigarette smoking and ethane exhalation in humans [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1995, 151(5): 1368-1372.
- [61] Guilluy R, Billion-Rey F, Pachiaudi C, et al. On-line purification and carbon-13 isotopic analysis of carbon dioxide in breath: evaluation of on-line gas chromatography-isotope ratio mass spectrometry [J]. *Analytica Chimica Acta*, 1992, 259(2): 193-202.
- [62] Taucher J, Lagg A, Hansel A, et al. Methanol in human breath [J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1995, 19(5): 1147-1150.
- [63] Graham D Y, Evans D J, Jr, Alpert L C, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test [J]. *The Lancet*, 1987, 329 (8543): 1174-1177.
- [64] Haisch M, Hering P, Schadewaldt P, et al. Biomedical application of an isotope selective nondispersive infrared spectrometer for $^{13}\text{CO}_2$ and $^{12}\text{CO}_2$ concentration measurements in breath samples [J]. *Isotopenpraxis Isotopes in Environmental and Health Studies*, 1994, 30(2/3): 253-257.
- [65] Bruno M J, Hoek F J, Delzenne B, et al. Simultaneous assessments of exocrine pancreatic function by cholesteryl- ^{14}C octanoate breath test and measurement of plasma p-aminobenzoic acid [J]. *Clinical Chemistry*, 1995, 41(4): 599-604.
- [66] Kamboures M A, Blake D R, Cooper D M, et al. Breath sulfides and pulmonary function in cystic fibrosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102 (44): 15762-15767.
- [67] Phillips M, Gleeson K, Hughes J M B, et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study [J]. *The Lancet*, 1999, 353(9168): 1930-1933.
- [68] Preti G, Labows J N, Kostelc J G, et al. Analysis of lung air from patients with bronchogenic carcinoma and controls using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 1988, 432: 1-11.
- [69] Gordon S M, Szidon J P, Krotoszynski B K, et al. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with lung cancer [J]. *Clinical Chemistry*, 1985, 31(8): 1278-1282.
- [70] Masiyano D, Hodgkinson J, Tatam R P. Use of diffuse reflections in tunable diode laser absorption spectroscopy: implications of laser speckle for gas absorption measurements [J]. *Applied Physics B*, 2008, 90(2): 279-288.
- [71] Delgado J K. Amount of carbon dioxide fraction determination by TDLAS: evidences for a potential primary method directly applied in gas analysis [D]. Braunschweig: Technischen Universität Carolo Wilhelmina, 2006.
- [72] HITRAN [DB/OL]. [2021-03-10]. <https://hitran.iao.ru/>.
- [73] NIST. NIST chemistry webbook [EB/OL]. [2021-3-10]. <https://webbook.nist.gov/chemistry/>.
- [74] Morthier G, Vankwikelberge P. Handbook of distributed feedback laser diodes [M]. New York: Artec House, 2013.
- [75] Mason B, Fish G A, DenBaars S P, et al. Widely tunable sampled grating DBR laser with integrated electroabsorption modulator [J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 1999, 11(6): 638-640.
- [76] Ye C Y. Tunable external cavity diode lasers [M]. Singapore: World Scientific, 2004.
- [77] Lan L J, Chen J, Zhao X X, et al. VCSEL-based atmospheric trace gas sensor using first harmonic detection [J]. *IEEE Sensors Journal*, 2019, 19(13): 4923-4931.
- [78] Hofstetter D, Beck M, Aellen T, et al. Continuous wave operation of a $9.3\ \mu\text{m}$ quantum cascade laser on a Peltier cooler [J]. *Applied Physics Letters*, 2001, 78(14): 1964-1966.
- [79] Horn D, Pimentel G C. 2.5-km low-temperature multiple-reflection cell [J]. *Applied Optics*, 1971, 10 (8): 1892-1898.
- [80] White J U. Long optical paths of large aperture [J]. *Journal of the Optical Society of America*, 1942, 32 (5): 285-288.

- [81] Stepanov E V, Zyrianov P V, Miliaev V A. Single-breath NO detection with tunable diode lasers for pulmonary disease diagnosis [J]. Proceedings of SPIE, 1999, 3829: 103-109.
- [82] Herriott D, Kogelnik H, Kompfner R. Off-axis paths in spherical mirror interferometers[J]. Applied Optics, 1964, 3(4): 523-526.
- [83] Knox D A, King A K, McNaghten E D, et al. Novel utilisation of a circular multi-reflection cell applied to materials ageing experiments[J]. Applied Physics B, 2015, 119(1): 55-64.
- [84] Mangold M, Tuzson B, Hundt M, et al. Circular paraboloid reflection cell for laser spectroscopic trace gas analysis [J]. Journal of the Optical Society of America. A, Optics, Image Science, and Vision, 2016, 33(5): 913-919.
- [85] Doussin J F, Dominique R, Patrick C. Multiple-pass cell for very-long-path infrared spectrometry [J]. Applied Optics, 1999, 38(19): 4145-4150.
- [86] Chen K X. Small scale multi path differential absorption spectroscopy for trace gas detection[D]. Beijing: Tsinghua University, 2010.
陈科新. 小型多光程差分吸收光谱痕量气体检测研究[D]. 北京: 清华大学, 2010.
- [87] Herriott D R, Schulte H J. Folded optical delay lines [J]. Applied Optics, 1965, 4(8): 883-889.
- [88] McManus J B, Zahniser M S, Nelson D D. Dual quantum cascade laser trace gas instrument with astigmatic Herriott cell at high pass number [J]. Applied Optics, 2011, 50(4): A74-A85.
- [89] Yang Z, Guo Y, Ming X S, et al. Generalized optical design of the double-row circular multi-pass cell[J]. Sensors, 2018, 18(8): 2680.
- [90] Yang Z, Zou M L, Sun L Q. Generalized optical design of the multiple-row circular multi-pass cell with dense spot pattern[J]. Optics Express, 2019, 27(23): 32883-32891.
- [91] Robinson I, Butcher H L, MacLeod N A, et al. Hollow waveguide integrated laser spectrometer for $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ analysis[J]. Optics Express, 2019, 27(24): 35670-35688.
- [92] Tütüncü E, Nägele M, Becker S, et al. Advanced photonic sensors based on interband cascade lasers for real-time mouse breath analysis [J]. ACS Sensors, 2018, 3(9): 1743-1749.
- [93] Kelly J F, Sams R L, Blake T A, et al. A capillary absorption spectrometer for stable carbon isotope ratio ($^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$) analysis in very small samples [J]. The Review of Scientific Instruments, 2012, 83(2): 023101.
- [94] Banik G D, Mizaikoff B. Exhaled breath analysis using cavity-enhanced optical techniques: a review [J]. Journal of Breath Research, 2020, 14(4): 043001.
- [95] Stacewicz T, Bielecki Z, Wojtas J, et al. Detection of disease markers in human breath with laser absorption spectroscopy [J]. Opto-Electronics Review, 2016, 24(2): 82-94.
- [96] American Thoracic Society [EB/OL]. [2021-03-10]. <http://www.thoracic.org/about/overview.php>.
- [97] European Respiratory Society [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.ersnet.org/the-society/>.
- [98] Wang C J, Scherrer S T, Hossain D. Measurements of cavity ringdown spectroscopy of acetone in the ultraviolet and near-infrared spectral regions: potential for development of a breath analyzer[J]. Applied Spectroscopy, 2004, 58(7): 784-791.
- [99] Cernat R, Matei C, Bratu A M, et al. Laser photoacoustic spectroscopy method for measurements of trace gas concentration from human breath [J]. Romanian Reports in Physics, 2010, 62(3): 610-616.
- [100] Silva M L, Wainner R T, Sonnenfroh D M, et al. Mid-infrared detection of trace biogenic species using compact QCL-based integrated cavity output spectroscopy (ICOS) [J]. Proceedings of SPIE, 2005, 6010: 60100E.
- [101] Taucher J, Lagg A, Hansel A, et al. Methanol in human breath [J]. Alcoholism Clinical & Experimental Research, 1995, 19(5): 1147-1150.
- [102] Stepanov E V. Methods of highly sensitive gas analysis of molecular biomarkers in study of exhaled air[J]. Physics of Wave Phenomena, 2007, 15(3): 149-181.
- [103] Walker M M, Hirschl A M, Gummett P A. The European ^{13}C -urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* [J]. European Journal of Gastroenterol & Hepatology, 1991, 3(12): 915-921.
- [104] Crotty F V, Stocki M, Knight J D, et al. Improving the accuracy and sensitivity of isotope ratio mass spectrometry for $\delta^{13}\text{C}$ and $\delta^{15}\text{N}$ values in very low mass samples for ecological studies[J]. Soil Biology and Biochemistry, 2013, 65: 75-77.
- [105] Modak A S. Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review[J]. Journal of Breath Research, 2007, 1(1): 014003.
- [106] Otsuka. POConePlus[®] infrared spectrophotometer for diagnosis of *H. pylori* infection launched in Japan [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.otsuka.co.jp/en/company/newsreleases/2019/>

- 20191128_1.html
- [107] Cooper D E, Martinelli R U, Carlisle C B, et al. Measurement of $^{12}\text{CO}_2$: $^{13}\text{CO}_2$ ratios for medical diagnostics using 1.6- μm InGaAsP/InP distributed feedback semiconductor diode lasers [J]. Applied Optics, 1993, 32(33): 6727-6731.
- [108] Stepanov E V, Zyrianov P V, Miliaev V A, et al. $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ratio analysis in exhaled air by lead-salt tunable diode lasers for noninvasive diagnostics in gastroenterology[J]. Proceedings of SPIE, 1999, 3829: 68-76.
- [109] Andreev S N, Mironchuk E S, Nikolaev I V, et al. High precision measurements of the $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ isotope ratio at atmospheric pressure in human breath using a 2 μm diode laser[J]. Applied Physics B, 2011, 104(1): 73-79.
- [110] Kasuyutich V L, Martin P A. $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ isotopic ratio measurements with a continuous-wave quantum cascade laser in exhaled breath [J]. Infrared Physics & Technology, 2012, 55(1): 60-66.
- [111] Zhou T, Wu T, Wu Q, et al. Real-time measurement of CO_2 isotopologue ratios in exhaled breath by a hollow waveguide based mid-infrared gas sensor[J]. Optics Express, 2020, 28(8): 10970-10980.
- [112] Wu L Y, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications [J]. Pharmacological Reviews, 2005, 57(4): 585-630.
- [113] Nikberg I I, Murashko V A, Leonenko I N. Carbon monoxide concentration in the air exhaled by the healthy and the ill[J]. Vrachebnoe Delo, 1972, 12: 112-114.
- [114] Ryter S W, Sethi J M. Exhaled carbon monoxide as a biomarker of inflammatory lung disease [J]. Journal of Breath Research, 2007, 1(2): 026004.
- [115] Antus B, Horváth I. Exhaled nitric oxide and carbon monoxide in respiratory diseases[J]. Journal of Breath Research, 2007, 1(2): 024002.
- [116] Horváth I, Donnelly L E, Kiss A, et al. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress [J]. Thorax, 1998, 53(8): 668-672.
- [117] Paredi P, Shah P L, Montuschi P, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of patients with cystic fibrosis[J]. Thorax, 1999, 54(10): 917-920.
- [118] Zetterquist W, Marteus H, Johannesson M, et al. Exhaled carbon monoxide is not elevated in patients with asthma or cystic fibrosis [J]. European Respiratory Journal, 2002, 20(1): 92-99.
- [119] ToxCO. Quick, easy & non-invasive screening for CO poisoning [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.bedfont.com/toxco>.
- [120] MD diagnostics Ltd. CO Check Pro [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.mdd.org.uk/products/co-check-pro/>.
- [121] Seekya Group [EB/OL]. [2021-03-10]. http://www.seekya.cn/list_product.php?id=6.
- [122] Stepanov E V, Zyrianov P V, Miliaev V A, et al. Endogenous CO monitoring in exhalation with tunable diode lasers: applications to clinical and biomedical diagnostics [J]. Proceedings of SPIE, 1999, 3829: 77-87.
- [123] Moeskops B W M, Naus H, Cristescu S M, et al. Quantum cascade laser-based carbon monoxide detection on a second time scale from human breath [J]. Applied Physics B, 2006, 82(4): 649-654.
- [124] Pakmanesh N, Cristescu S M, Ghorbanzadeh A, et al. Quantum cascade laser-based sensors for the detection of exhaled carbon monoxide [J]. Applied Physics B, 2016, 122(1): 1-9.
- [125] Silkoff P E. Nasal nitric oxide: clue to a diagnosis of ciliary dyskinesia [J]. Chest, 2004, 126(4): 1013-1014.
- [126] Cristescu S M, Marchenko D, Mandon J, et al. Spectroscopic monitoring of NO traces in plants and human breath: applications and perspectives [J]. Applied Physics B, 2013, 110(2): 203-211.
- [127] Ghorbani R, Schmidt F M. Real-time breath gas analysis of CO and CO_2 using an EC-QCL [J]. Applied Physics B, 2017, 123(5): 1-11.
- [128] Manna A, Caffarelli C, Varini M, et al. Clinical application of exhaled nitric oxide measurement in pediatric lung diseases [J]. Italian Journal of Pediatrics, 2012, 38: 74.
- [129] Silkoff P E, Caramori M, Tremblay L, et al. Exhaled nitric oxide in human lung transplantation. A noninvasive marker of acute rejection [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998, 157(6): 1822-1828.
- [130] FeNO by NIOX [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.niox.com/en-cn/>.
- [131] ECO MEDICS. ANALYZER CLD 88 [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.ecomedics.com/products/analyzer-cld-88/>.
- [132] Hemmingsson T, Linnarsson D, Gambert R. Novel hand-held device for exhaled nitric oxide-analysis in research and clinical applications [J]. Journal of Clinical Monitoring and Computing, 2005, 19(6):

- 463-464.
- [133] Bedfont. The NObreath[®] fractional exhaled nitric oxide test monitor, recommended in the NICE guidance for measuring FeNO concentration in Asthma (DG12) [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.bedfont.com/nobreath>.
- [134] Khosrow N, Chad R, James J, et al. Exhaled nitric oxide measured using mid-infrared spectroscopy [C] // Proceedings of the 32nd International Conference on Environmental Systems CD-ROM, July 15-18, 2002, San Antonio, Texas. Warrendale: SAE International, 2002.
- [135] Menzel L, Kosterev A A, Curl R F, et al. Spectroscopic detection of biological NO with a quantum cascade laser [J]. *Applied Physics B*, 2001, 72(7): 859-863.
- [136] Roller C, Namjou K, Jeffers J D, et al. Nitric oxide breath testing by tunable-diode laser absorption spectroscopy: application in monitoring respiratory inflammation [J]. *Applied Optics*, 2002, 41(28): 6018-6029.
- [137] Jeffers J D, Roller C B, Namjou K, et al. Tunable laser spectroscopy measurement of exhaled nitric oxide: effect of flow rate [C] // Laser Applications to Chemical and Environmental Analysis 2004, February 9, 2004, Annapolis, Maryland, United States. Washington, D.C.: OSA, 2004: TuB3.
- [138] Shorter J H, Nelson D D, McManus J B, et al. Multicomponent breath analysis with infrared absorption using room-temperature quantum cascade lasers [J]. *IEEE Sensors Journal*, 2010, 10(1): 76-84.
- [139] Mandon J, Högman M, Merkus P J F M, et al. Quantum cascade laser for breath analysis: application to nitric oxide monitoring [C] // Laser Applications to Chemical, Security and Environmental Analysis 2012, January 29-February 1, 2012, San Diego, California, United States. Washington, D.C.: OSA, 2012: LM3B.6.
- [140] Kyung C M. Smart sensors for health and environment monitoring [M]. Dordrecht: Springer, 2015.
- [141] Salehi S, Nikan E, Khodadadi A A, et al. Highly sensitive carbon nanotubes-SnO₂ nanocomposite sensor for acetone detection in diabetes mellitus breath [J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2014, 205: 261-267.
- [142] Wang Z, Wang C. Is breath acetone a biomarker of diabetes? A historical review on breath acetone measurements [J]. *Journal of Breath Research*, 2013, 7(3): 037109.
- [143] NISSHA. Sensor gas chromatograph [EB/OL]. [2021-03-10]. <http://www.fisinc.co.jp/en/products/sgcOld.html>.
- [144] AZO Materials. PTR-TOF 1000 ultra-2020 performance boost and new X₂ option [EB/OL]. [2021-03-10]. <https://www.azom.com/news.aspx?newsID=52902>.
- [145] Yamada Y, Hiyama S. Breath acetone analyzer to achieve 'biochip mobile terminal' [EB/OL]. [2021-03-10]. https://www.nttdocomo.co.jp/english/binary/pdf/corporate/technology/rd/technical_journal/bn/vol14_1/vol14_1_051en.pdf.
- [146] Xia J B, Zhu F, Kolomenskii A A, et al. Sensitive acetone detection with a mid-IR interband cascade laser and wavelength modulation spectroscopy [J]. *OSA Continuum*, 2019, 2(3): 640-654.
- [147] Nadeem F, Mandon J, Khodabakhsh A, et al. Sensitive spectroscopy of acetone using a widely tunable external-cavity quantum cascade laser [J]. *Sensors*, 2018, 18(7): 2050.
- [148] Reyes-Reyes A, Horsten R C, Urbach H P, et al. Study of the exhaled acetone in type 1 diabetes using quantum cascade laser spectroscopy [J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(1): 507-512.
- [149] Schwarm K K, Strand C L, Miller V A, et al. Calibration-free breath acetone sensor with interference correction based on wavelength modulation spectroscopy near 8.2 μm [J]. *Applied Physics B*, 2019, 126(1): 1-10.

Application of Tunable Diode Laser Absorption Spectroscopy in Breath Diagnosis

Sun Liqun^{*}, Zou Mingli, Wang Xuan

Department of Precision Instruments, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract

Significance One of the most critical factors for the survival of living organisms is their gas exchange with the environment. Gas exchange is primarily to absorb oxygen and exhale carbon dioxide (CO₂), water vapor, and other gases. The main gases exhaled by the human body are nitrogen (78%), oxygen (15%–18%), water vapor (5%), carbon dioxide (4%–5%), and argon (1%). In addition, there are more than 3000 other gases and volatile organic compounds in the exhaled breath, and their emissions are much less than those of water vapor and CO₂ (with volume fractions of less than 1×10^{-6}). Many of these gaseous compounds have been identified as biomarkers for specific diseases or metabolic disorders. Breath diagnosis involves the detection of traces of gaseous components in exhaled breath that can be used as biomarkers. It can diagnose diseases without traumatic detection such as blood drawing.

The methods used for breath diagnosis can be divided into non-optical and optical methods. Gas chromatography, electrochemical sensors, and chemiluminescence are the common non-optical methods. Optical methods include non-dispersive infrared spectroscopy, cavity ring-down spectroscopy, Fourier-transform infrared spectroscopy, and tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS). Compared with other breath diagnosis methods, TDLAS has many advantages: high spectral resolution, good gas selectivity, non-invasive measurement, high detection sensitivity (up to 10^{-9} level), online measurement, and fast response. Thus, its devices are easy to obtain and low cost, and its detection system is easy to miniaturize and suitable for practical applications.

TDLAS has been widely used in breath diagnosis, and it is necessary to introduce and summarize the main TDLAS technologies, the types and latest developments of lasers and gas cells, as well as the application status of TDLAS technology in common breathing gases, to guide follow-up researches.

Progress Many gases that can be used for breath diagnosis, the common exhaled breath, and related diseases are summarized in Table 1. The laser wavelengths and corresponding detection limits for common exhaled gases estimated by the HITRAN database are shown in Table 2. At the same time, the normal concentration of the exhaled gases is obtained. TDLAS technology can meet the concentration measurement requirements of most exhaled gases, and the detection limit can be further reduced by increasing the absorption optical path of the gas cell. Direct absorption spectroscopy and wavelength modulation spectroscopy are the most widely used TDLAS technologies, a brief introduction of their principles is described in section 2.2 and section 2.3. The types of laser and gas cells commonly used in TDLAS technology are summarized in section 2.5 and section 2.6, respectively. Hollow waveguide is a new type of gas cell, which can achieve a long optical path in a small gas inflation volume.

In the current study on the measurement of ¹³CO₂ and ¹²CO₂ isotopes for human breath based on TDLAS, the wavelength of most lasers used is 4.3 μm, the Herriott cell is usually used, the accuracy of ratio measurement can reach 0.5‰, and the appearance of a hollow optical waveguide causes the inflation volume to decrease further and the measurement time to be significantly reduced. For CO breath detection, quantum cascade lasers with wavelengths at 4.6–5 μm are usually used, most of the systems can realize online measurement, the sensitivity of concentration detection can reach 10^{-9} level, circular multi-pass cell proposed by Ghorbani and coworkers can reduce the gas volume to 38 mL. There are many types of laser wavelengths used to measure acetone based on TDLAS. Since many absorption peaks of acetone in the infrared are broadband, it is necessary to exclude the influence of other gases during the measurement.

Conclusion and Prospect To improve the accuracy of concentration detection, for existing breath detection based on TDLAS, mid-infrared quantum cascade laser is commonly used, in combination with the Herriott multi-path gas cell. The volume of the multi-pass cell used in the existing researches is relatively large. Therefore, strict pressure control is required to shorten the inflation time and reduce the volume of gas to be measured in the online breath diagnosis. In the future, smaller and longer path gas cells can be used in breath diagnosis to further improve the detection speed and accuracy. For some gases, such as isotopes of CO₂, CO, and NO, the laboratory research is

relatively mature. The key research directions of the breath detection are to further improve the air intake device, collect respiratory data, give the quantitative corresponding relationship between the measured gas concentration and specific diseases, and integrate and commercialize the measurement system. When TDLAS is applied to the breath detection with broadband absorption, the absorption interference between different gases will affect the accuracy of the concentration measurement of the gas to be measured. Exploring new data processing methods, using wavelength locking technology, or other related technologies to achieve a single line gas measurement, and removing interference from other gases are important directions for future research. In addition, the existing TDLAS technology cannot achieve simultaneous measurement of a variety of exhaled gases. It is also important to improve the laser, gas cell, modulation technology, and data processing, and simultaneously measure more types of exhaled gas concentration through TDLAS.

Key words spectroscopy; tunable diode laser absorption spectroscopy; breath diagnosis; trace gas; multi-pass cell; wavelength modulation spectroscopy

OCIS codes 300.6340; 300.1030; 170.3890