

激光与光电子学进展

腔增强呼吸气体诊断技术概述

管世钰¹, 曹慧琳¹, 罗治福², 谭中奇^{1*}

¹国防科技大学前沿交叉学科学院, 湖南 长沙 410073;

²国防科技创新研究院前沿交叉技术研究中心, 北京 100071

摘要 基于呼吸气体分析的疾病诊断技术,属于无损医学诊断研究范畴,是今后医学诊断的重要发展方向,将会在今后无损医学疾病诊断中发挥重要作用,尤其是在当下新冠疫情肆虐的背景下,对于无创、实时、准确性高的疾病诊断技术的需求更加迫切。针对呼吸气体诊断需求,在介绍腔增强吸收光谱技术基本原理和技术特点基础上,概述了腔增强呼吸气体诊断技术国内外发展历史及现状,并在归纳整理呼吸气体诊断特点的基础上,分析了今后腔增强呼吸气体诊断技术发展方向,可为后续技术的发展和应

关键词 光谱学; 呼吸气体诊断; 激光光谱技术; 腔增强吸收光谱技术; 光反馈

中图分类号 O433.4

文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP202259.1900002

Review of Cavity-Enhanced Breath Diagnostics Techniques

Guan Shiyu¹, Cao Huilin¹, Luo Zhifu², Tan Zhongqi^{1*}

¹College of Advanced Interdisciplinary Studies, National University of Defense Technology, Changsha 410073, Hunan, China;

²Advanced Interdisciplinary Technology Research Center, National Innovation Institute of Defense Technology, Beijing 100071, China

Abstract Disease diagnosis technology based on human breath analysis, which belongs to the scope of non-destructive medical diagnosis research, is an important development direction of medical diagnosis in the future and will play an important role in non-destructive medical disease diagnosis in the future. Especially in the context of the current rampant new crown epidemic, the demand for non-invasive, real-time, and highly accurate disease diagnosis technology is more urgent. Based on the basic principles and technical characteristics of cavity-enhanced absorption spectroscopy, this paper outlines the history and current situation of the development of cavity-enhanced human breath diagnosis technology at home and abroad, and analyzes the future development direction of cavity-enhanced human breath diagnosis technology on the basis of summarizing the characteristics of human breath diagnosis, which can provide reference for the development and application of the subsequent technology.

Key words spectroscopy; human breath diagnostics; laser spectroscopy; cavity-enhanced absorption spectroscopy; optical feedback

1 引言

呼吸是人类生命的基本特征,也是人类生存的必要条件,呼吸气体作为呼吸运动的重要产物,除了维持正常的生理代谢,还可以见微知著,全面反映人体身体机能的运转状况。当人体内代谢紊乱或者患有疾病

时,人体内新陈代谢的某种生物化学反应会加强,造成呼出气体中一些气体成分浓度的增大,因此,可以通过这些特征气体浓度的变化来判断人体身体状况或诊断疾病。通常,把这种通过呼吸气体判断器官功能状态或者进行疾病诊断的方法,称为呼吸气体诊断技术^[1]。

呼吸气体诊断技术是当今无损医学诊断领域重要

收稿日期: 2021-08-02; 修回日期: 2021-09-03; 录用日期: 2021-09-24

基金项目: 国家自然科学基金(12004435)、2019年教育部高等学校光电信息科学与工程专业教学指导委员会“新工科建设与实践”项目(gdxxgk31)、2019年湖南省教育厅湖南省研究生优秀专业案例建设项目(2019-03)、国防科技大学自主科研计划项目(XX-XX-07-01)

通信作者: *zhqitan@sina.com

研究内容,代表着今后医学诊断的发展方向,是国内无创医学诊断和生物传感研究的前沿和热点^[2]。尤其是近些年来出现的系列呼吸系统全球公共卫生事件,如2003年的非典型冠状病毒(SARS)、2012年的中东呼吸综合征冠状病毒(MERS)和2019年底至今的新型冠状病毒(COVID-19),实际而紧迫的需求极大地推进了该技术的发展和运用,如何通过呼吸气体分析快速、准确而简洁地诊断人体是否感染特定病毒,已经成为人们的热切期待和科研工作者的实际行动。就在2020年,全球涌现出了大量针对新冠病毒 COVID-19 的呼吸气体诊断研究的科研成果报道:2月,我国云南大学新闻网报道了该校张亚平院士组建的团队研发出检测 COVID-19 病毒的电化学传感器,建立了灵敏、快速、便捷的检测方法^[3];4月,参考消息网报道了西班牙马德里胡安·卡洛斯国王大学化学与环境工程小组开展的呼吸气体电子嗅觉系统研究,有望在几分钟内快

速诊断出病毒^[4];6月,科技日报报道了俄罗斯科学院西伯利亚分院自动化与测电学研究所研发的可筛查新冠病毒感染的人体呼气分析仪“HealthMonitor”,该设备在新西伯利亚生产,已在12个国家得到使用^[5];7月,新华网报道了以色列 NanoScent 公司正研发的一种通过呼吸识别新冠病毒感染者“气味”的检测工具,他们宣称能在30 s内得出诊断结果^[6];同月,法国 TOFWERK 公司在其官网报道了该公司研制的 Vocus PTR-TOF 呼吸分析仪产品,在位于里昂的 Croix Rousse 医院开展的 COVID-19 病毒检测的临床应用研究工作^[7];10月,日本东大大学与岛津制作所公司开展联合研究,推进了“用于新冠病毒对策的呼气组学解析系统”的研制,预期在5 min内实现新冠病毒的检测^[8];同月,新加坡国立大学官网报道了其衍生企业 Breathonix 团队研发出的一款便捷的新冠病毒呼气检测设备^[9],可在19 s内实现对新冠病毒的检测(图1)。



图1 网络报道的新冠病毒呼吸气体检测设备^[8-9]

Fig. 1 Human breath detection equipment according to reports on the Internet Network^[8-9]

上述针对 COVID-19 病毒检测的各类方法和技术,其基本原理是相同的,都是利用先进的气体传感技术(如电化学传感器技术、激光光谱技术、质谱分析技术等)分析人体呼吸气体中的特征挥发性有机化合物(VOCs),以确定人们是否感染了病毒。根据前面所述的呼吸气体诊断基本概念,这些方法同样适用于其他疾病的分析诊断,只是检测的特性气体种类不同。

表1总结了具有代表性的人类呼吸气体生物标记。相比于其他成熟疾病诊断方法(如体液检测方法),呼吸气体诊断技术在原理上相似,都是通过监测人体新陈代谢产物,反映人体身体机能或各器官状况,然而呼吸气体诊断技术的无创性、实时性、高灵敏度及简单易操作等技术特点,是体液检测等疾病诊断手段所不可比拟的^[2]。因此,在疾病诊断、人体代谢监测以及药物药

表1 具有代表性的人类呼吸气体“生物标记”^[10]

Table1 Representative “VOCs” in the human exhaled air^[10]

Gas species	Concentration level	Pathological manifestations
Acetaldehyde(C ₂ H ₄ O)	10 ⁻⁹	Metabolism of ethanol
Acetone(C ₃ H ₂ O)	10 ⁻⁶	Decarboxylation, diabetes
Ammonia(NH ₃)	10 ⁻⁹	Protein metabolism, liver and kidney disease
Carbon monoxide(CO)	10 ⁻⁶	Respiratory tract infection
Carbonyl sulfide(OCS)	10 ⁻⁹	Gut bacteria, liver disease
Ethane(C ₂ H ₆)	10 ⁻⁹	Lipid peroxidation, cancer
Ethanol(C ₂ H ₆ O)	10 ⁻⁹	Intestinal bacteria
Formaldehyde(CH ₂ O)	10 ⁻⁶	Lung cancer, breast cancer
Hydrocarbon(H _n C _n)	10 ⁻⁹	Lipid peroxidation, metabolism
Isoprene(C ₅ H ₈)	10 ⁻⁹	Biosynthesis of cholesterol
Methane(CH ₄)	10 ⁻⁶	Intestinal bacteria

效监测等方面,呼吸气体分析技术具有非常好的应用前景和研究意义。

此外,呼吸气体分析的核心技术是超高灵敏度的气体检测技术,其在食品检测、公共安全及环境污染检测等多个领域同样有着重大的应用潜力和研究价值。正因如此,2018年王储记教授团队在《中国激光》撰文,全面梳理了呼吸气体分析技术的发展历史和现实状况,介绍了激光光谱技术在该领域应用的最新进展,重点阐述了可调谐半导体激光吸收光谱技术(TDLAS)、光腔衰荡光谱技术(CRDS)以及光声光谱技术(PAS)等几种典型激光光谱技术^[11]。在此,本文围绕腔衰荡光谱衍生的另一种新型高灵敏气体检测技术——腔增强吸收光谱(CEAS)技术,重点介绍该技术特点、发展历程及在呼吸气体分析中的应用优势,希望能为国内呼吸气体诊断技术发展提供参考。

2 腔增强吸收光谱技术概况

在呼吸气体分析领域,最早由 Pauling 等^[12]使用气相色谱法(GC)分析了呼吸气体中的成分,其后大量的基于GC的呼吸痕量气体分析技术得到发展,其中气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)被誉为是呼吸气体分析的金标准^[13]。但GC-MS方法仍有许多缺

陷,气体分析需要消耗的时间和成本较高,分析的气体需要进行预处理,同时气体的浓度定量分析需要由已知浓度的化合物进行标定。因此,这种方法并不能满足呼吸气体分析在临床上应用的需求。在这个背景下,大量高灵敏度、实时的呼吸气体分析技术得到了发展和应用,主要包括以下几类:1)质谱技术(MS)的衍生方法,除了GC-MS外,还有质子传输反应质谱(PTR-MS)^[14]、离子迁移质谱仪(GC-IMS)^[15]以及选择性离子飞行管质谱(SIFT-MS)^[16]等都被运用到呼吸气体分析领域;2)传感器技术,通常使用不同的传感器构成传感器阵列系统,目前使用较多的有电化学传感器、光学传感器以及基于纳米技术的传感器,消耗成本低,仪器体积小,但可靠性和抗干扰能力较差;3)激光光谱技术,目前在呼吸气体分析领域得到应用的激光光谱学方法主要有激光光声光谱技术(PAS)、可调谐二极管激光吸收光谱(TDLAS)、腔衰荡吸收光谱(CRDS)、CEAS技术和光学频率梳吸收光谱技术(OFC)^[17],激光光谱技术用于痕量气体的探测,不仅测量精度高,而且可靠性和选择性都很好^[10, 18-22]。从呼吸气体分析领域的需求出发,对各技术的灵敏度、快速性、选择性等性能进行对比,结果如表2所示。

表 2 典型呼吸气体分析技术及其特点^[23]

Table 2 Typical breath gas analysis techniques and their characteristics^[23]

Technique	Real-time capability	Selectivity	Detection sensitivity	Multispecies	Pretreatment
MS-based technique	Intermediate	Intermediate	High	Multiple	Need
Sensor technique	Intermediate	Intermediate	Intermediate	Single	No
Laser spectroscopy	High	High	High	1-3 species	No

从表2的性能对比可以看出,相比于质谱法衍生技术和传感器技术,激光光谱技术在呼吸气体分析领域的应用上有着更好的发展前景。在美国2006年召开的CLEO(Conference on Lasers and Electro-Optics)大会上,众多参会的专家也一致认可了激光光谱技术在呼吸气体分析领域的优势和潜力,尤其是以腔衰荡吸收光谱为代表的新型技术,将会是今后发展的主要方向^[11]。需要特别提到的是:2018年,由Ritchie教授和Romanini教授所带领的研究团队在联合发表的一篇综述中指出^[14],激光光谱技术在呼吸气体分析领域有着巨大的研究潜力,有望真正实现通过呼吸气体对于疾病的临床诊断,呼吁光谱科技工作与医学工作者联合起来,共同解决这个问题。

激光的诞生为古老的光谱学学科注入了新鲜的血液,光谱分辨率和探测灵敏度两个光谱学上的核心问题取得了重要突破,光谱学进入崭新的激光光谱学时代^[24]。而基于高品质无源谐振腔的新型激光吸收光谱技术,在痕量气体检测领域大放异彩,在呼吸气体诊断领域更具潜力^[25]。本文介绍的CEAS技术,实际上是在腔衰荡光谱技术基础上衍生而来的一种技术,于

1998年由Engeln等^[26]首次提出。腔增强吸收光谱技术的核心思想也是利用超低损耗光学谐振腔的弛豫效应,实现有效吸收路径的倍增,从而提高吸收光谱技术检测能力,实现痕量气体浓度检测效果。但不同于腔衰荡吸收光谱技术,腔增强吸收光谱技术不测量激光在谐振腔内的衰荡时间,而是直接对谐振腔的透射光进行测量,得到吸收光谱。具体而言,如图2所示。

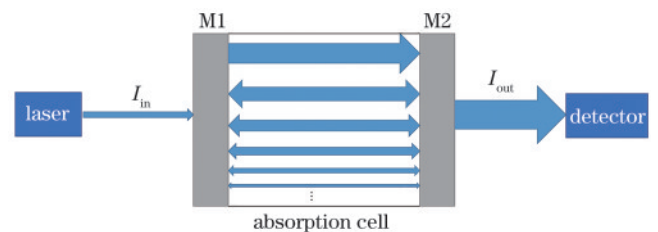


图 2 典型的直腔腔增强吸收光谱技术简图

Fig. 2 Typical setup of straight-cavity CEAS techniques

在由两片超高反射率镜片构成的光学谐振腔内充满吸收气态物质,单色可调谐激光入射到光学谐振腔内,入射光将在腔内来回反射,每次来回又有光透射出腔外,当激光频率满足谐振腔谐振条件时,逐次透射的

光束将形成多光束干涉相长,这样可以显著提高激光在吸收介质中传播的等效路径,为高灵敏度的痕量气体吸收光谱检测提供条件。同时,结合激光的精细波长调谐和谐振腔的选模特点,可提升探测系统的光谱分辨能力。

根据多光束干涉理论结合 Beer-Lambert 定律,可求得光学谐振腔的透射光强函数表达式^[27]为

$$I_t = \frac{I_0 [1 - r(\nu)]^2 \exp[-\alpha(\nu)l]}{\left\{ 1 - r(\nu) \exp[-\alpha(\nu)l] \right\}^2} \times \frac{1}{1 + \frac{4r(\nu) \exp[\alpha(\nu)l] \sin^2\left(\frac{\delta}{2}\right)}{\left\{ 1 - r(\nu) \exp[-\alpha(\nu)l] \right\}^2}}, \quad (1)$$

式中: I_t 为谐振腔的透射光强; I_0 为注入谐振腔的光强; $r(\nu)$ 为腔镜的功率反射率; l 为谐振腔的腔长; $\alpha(\nu)$ 为腔内吸收介质的吸收系数; δ 为两次透射光的相位差。当激光的频率是腔模整数倍,即 $\delta = 2N\pi$ (N 为整数)时,可以得到透射光强的最大值。假设腔的透射损耗是由腔内介质的吸收引起的,且待测气体浓度很小,即 $\alpha(\nu)l \ll 1$,而镜片反射率很高, $r(\nu) \approx 1$ 。经简单推导易得:

$$\frac{\Delta I_t}{I_t} = \frac{2F}{\pi} \alpha(\nu)l, \quad (2)$$

式中: ΔI_t 是谐振腔的透射光强在腔内有无气体吸收时的差值; $F = \pi \cdot \sqrt{r(\nu)} / [1 - r(\nu)]$ 为光学谐振腔的精细度。与 Beer-Lambert 定律的公式相比,腔增强吸收光谱多出了一个与腔精细度 F 相关的系数,即在腔精细度 F 很大的情况下,不需要增加腔体的实际长度,就能将腔内介质的有效吸收路径变得很长,例如,对于一个精细度 F 为 10000、腔长为 50cm 的谐振腔而言,等效吸收路径可达到 3.183 km。

腔衰荡吸收光谱技术及其衍生的腔增强等吸收光谱技术都是基于此原理来提高吸收介质在吸收池的有

效吸收路径的。因此,腔衰荡技术在呼吸气体分析中相比其他技术有很大优势^[28],可以在紧凑的腔体体积下实现痕量气体的高灵敏度检测,并且只需要采集少量的呼吸气体用于探测。而在此优势基础上,腔增强吸收光谱技术因为直接测量谐振腔的输出光强可以省去用于产生关断信号的光开关等调制器件,对于光电探测器及信号采集卡的要求也大幅降低,简化了系统并压缩了成本。同时,由于不需要采集衰荡信号拟合得出损耗结果,腔增强吸收光谱技术扫描光谱及计算检测结果的速率都要远快于腔衰荡吸收光谱技术,有望实现呼吸气体诊断中在呼吸周期内得出气体诊断结果的目标。因此,腔增强吸收光谱技术尤其适合呼吸气体诊断。

3 腔增强呼吸诊断技术发展现状

近年来,随着经济的发展和物质生活水平的提高,身心健康问题引起全社会的关注,越来越多的科研团队将目光聚焦于呼吸气体诊断技术的研究。无论是基于质谱法衍生技术、电化学传感器技术还是光学的方法,都持续有最新的研究报道^[29-36],另外还有关于一些新型材料传感器应用于呼吸气体诊断的报道也得到了广泛的关注^[37-41]。与此同时,腔增强呼吸诊断技术也逐渐从实验室走向实用化。

1999~2012年,法国格勒诺布尔大学的 Romanini 教授带领团队提出并持续开展光反馈腔增强吸收光谱 (OF-CEAS) 技术研究,研制了多套测试系统,并进行了微量气体检测研究^[42-43]。如图 3^[44]所示,Romanini 教授团队提出的方案利用 V 形腔光反馈的线宽压窄和模式锁定效应,使得光反馈腔增强吸收光谱技术的性能较传统腔增强系统有很大提升,2009年,该团队将光反馈腔增强吸收光谱技术运用到对呼吸气体中甲烷 (CH_4) 和一氧化碳 (CO) 的检测中,在 2.326 μm 波段检测灵敏度分别达到了体积分数 2.5×10^{-8} 及 1×10^{-9} 。

2008年开始,英国牛津大学化学系 Ritchie 教授带领的研究团队基于腔增强吸收光谱技术展开了大量呼

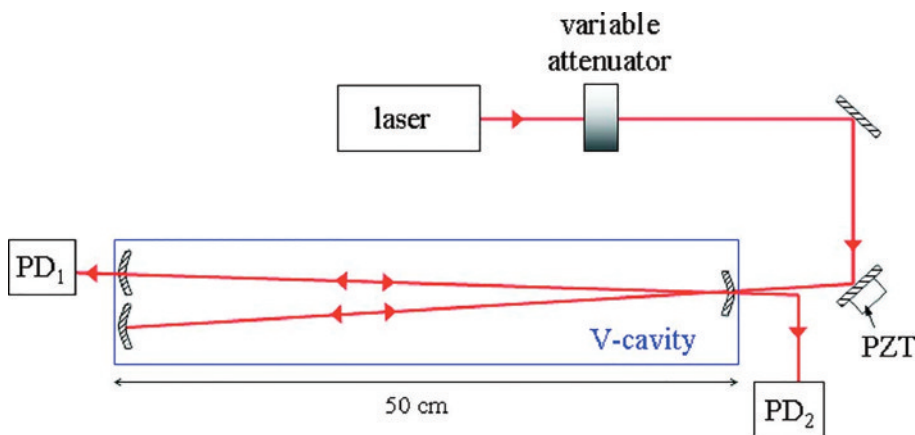


图 3 基于 V 形腔的光反馈腔增强吸收光谱系统^[44]

Fig. 3 Setup of OF-CEAS system based on V-shaped cavity^[44]

吸气体分析的研究。2012 年,他们在中红外波段 ($8.2 \mu\text{m}$) 使用腔增强吸收光谱技术测量呼吸气体中的丙酮,达到了 0.17×10^{-6} 的测量灵敏度^[45]。到 2015 年,他们在近红外波段 ($1.65 \mu\text{m}$) 测量了呼吸气体中氰化甲烷 ($\text{C}_2\text{H}_3\text{N}$), 实现了体积分数 1.14×10^{-7} 的探测灵敏度^[46]。2016 年该团队又在之前研究的基础上,开发了一个便携式的腔增强吸收光谱气体检测仪器,实物如图 4^[47]所示。该仪器对于呼吸气体中丙酮的探测灵敏度可达到体积分数 1.59×10^{-7} 。他们的

方案使用传统的直腔腔增强技术,基于由两面高反射率镜片组成的法布里-珀罗 (F-P) 腔实现腔增强,激光经过光纤准直器和一个可调节的直角转向镜后直接耦合进入腔内,这种方案的特点是结构相对简洁,与折叠腔的结构相比,其在相等腔长下损耗更低,易于集成为紧凑的便携式分析仪器。同时,他们在气体采样阶段加入预浓缩处理装置,气体在测量之前经过一个低温吸附和热解吸的过程,从而提高实际探测灵敏度。

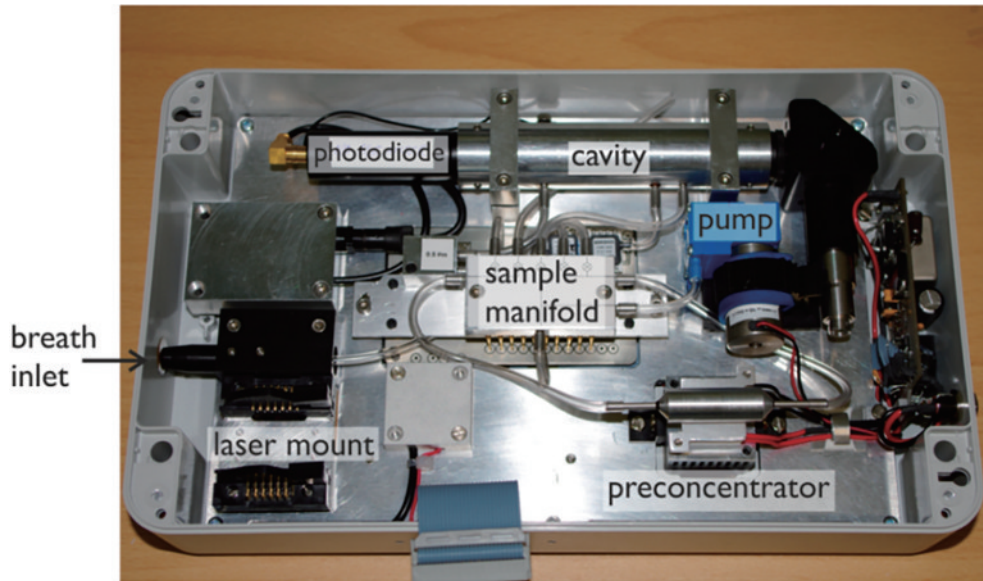


图 4 便携式腔增强吸收光谱气体分析仪^[47]

Fig. 4 Portable cavity-enhanced absorption spectroscopy gas analyzer^[47]

2015 年,土耳其德米雷尔大学的 Bayrakli^[48-50] 使用基于外腔式激光器 (ECDL) 的离轴腔增强吸收光谱技术对呼吸气体中的氨气 (NH_3) 进行了检测实验,选择 6528.76 cm^{-1} 波段可以实现 4×10^{-8} 的探测灵敏度 (图 5)。他们通过对于不同样品的检测结果对比,分析呼吸气体中 NH_3 浓度和慢性肾脏疾病 (CKD) 以及

癫痫的对应关系,为无创临床诊断提供科学依据。在他们的方案中,使用利特罗结构的外腔式激光器作为系统光源,调节利特罗结构中光栅的相对角度可对激光输出波长实现 170 nm 范围 (1451~1621 nm) 的宽调谐。激光器输出的激光通过反射镜和 50 cm 透镜耦合到离轴对准的谐振腔内,通过压电致动器同时对腔长

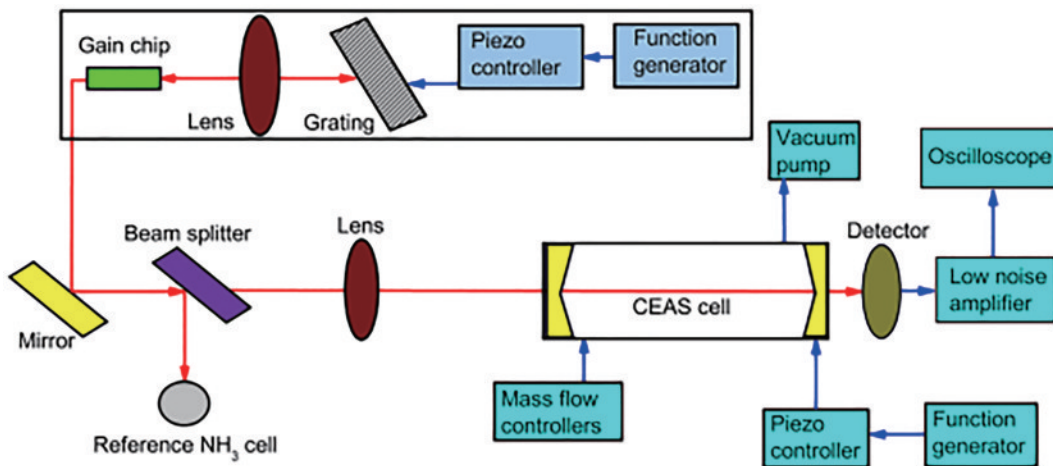


图 5 基于 ECDL 的离轴腔增强吸收光谱系统结构简图^[49]

Fig. 5 Structure of off-axis cavity-enhanced absorption spectroscopy system based on ECDL^[49]

和激光频率调谐实现离轴腔增强吸收光谱测量。离轴入射的方案与常规对准的方案有明显区别。当激光以偏离腔体轴心小角度或者远离轴心位置入射进腔内时,会激发大量不同阶的横模,激光光束通过多次往返后才能满足重入条件与入射光重合,导致激光往返自洽长度增大,有效吸收路径增长。这种方案可以有效避免谐振腔因相干振荡产生的光强波动,探测灵敏度相比传统的直腔腔增强吸收光谱技术有显著提升。

2007年开始,波兰的华沙大学也对腔增强吸收光谱技术进行了大量科学研究^[51-52]。2018年,他们基于量子级联激光器(QCL)的腔增强系统对呼吸气体中的一氧化氮(NO)进行了检测实验,选择 $5.2639\ \mu\text{m}$ 波段可以达到 3×10^{-8} 的探测灵敏度(图6)^[53-54]。他们的系统采用中红外波段的量子级联激光器作为系统光源,大多数气体分子在中红外波段具有最强的基频特征吸收谱,其吸收强度普遍要比近红外波段高出2~3个数量级,理论上可达到的探测灵敏度会远远高于近红外波段。2020年,他们针对肺癌的特征气体甲醛设计光谱系统($3.6\ \mu\text{m}$),达到 6.6×10^{-9} 的探测灵敏度^[55],提出了一种将波长调制(WMA)与多光程吸收光谱法(MUPASS)相结合的方法。

2008年,瑞典于默奥大学的Foltynowicz等^[56-59]对噪声免疫腔增强光外差分子光谱技术展开了系统的研究。2019年,他们搭建噪声免疫腔增强吸光外差分子光谱系统进行了呼吸气体中丙酮的探测实验,选择 $6518.4858\ \text{cm}^{-1}$ 波段可以达到 1.3×10^{-10} 的探测灵敏度。如图7^[60]所示,他们采取的技术方案不同以往,采

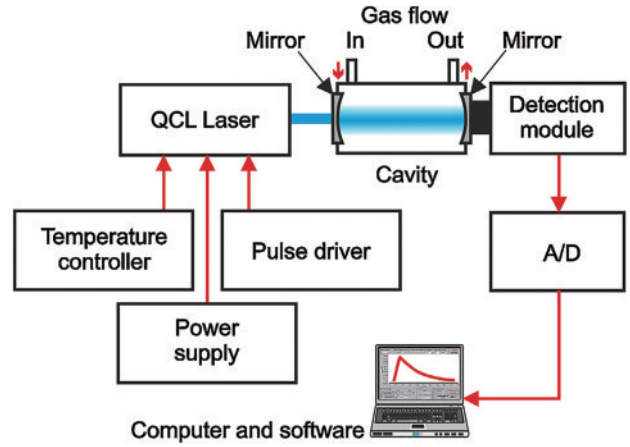


图6 基于QCL的腔增强吸收光谱系统^[53]

Fig. 6 Cavity enhanced absorption spectroscopy system based on QCL^[53]

用PDH(Pound-Drever-Hall)稳频技术将激光频率锁定在谐振腔的一个纵模上,同时运用DVB(DeVoe-Brewer)锁定技术将激光的调制频率锁定为谐振腔的自由光谱范围(FSR),并结合平衡探测的技术得到系统输出信号。光路中的分束镜将激光器输出的一部分光分离至光电探测器3,作为参考信号用于得到系统的平衡探测信号。谐振腔反射的光信号也有一部分被分束镜分离至光电探测器2,用于作为PDH稳频和DVB锁定技术的误差信号。这种方案结构十分复杂,结合了腔增强吸收光谱技术和频率调制光谱技术的优点,实现成本较高,但却是目前精度最高的腔增强呼吸气体诊断技术。

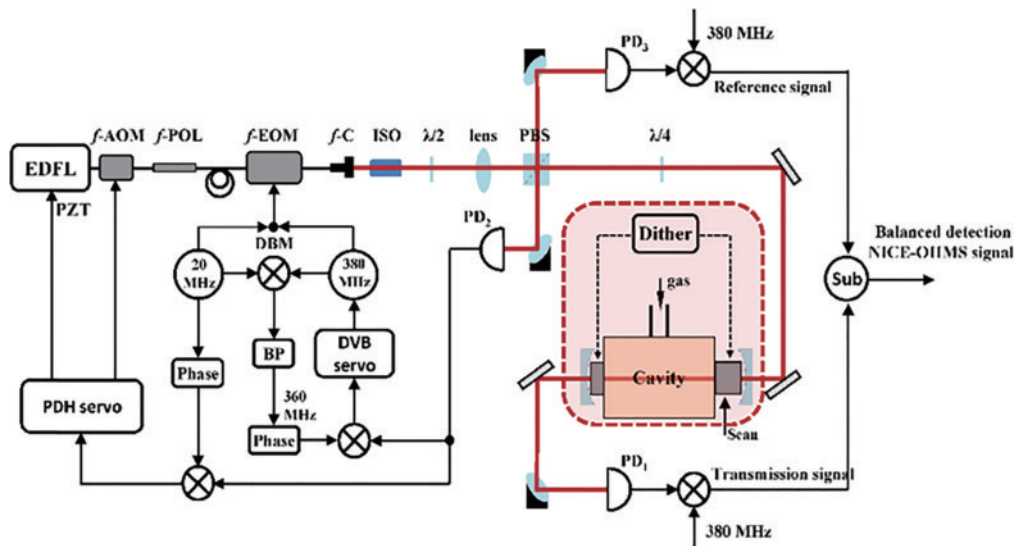


图7 噪声免疫腔增强光外差分子光谱系统简图^[60]

Fig. 7 Setup of Noise immunity cavity enhanced heterodyne molecular spectroscopy system^[60]

除上述国外研究团队的工作外,国内近年来也同样开展了很多呼吸气体诊断的研究,其中,浙江大学、重庆大学等单位基于传感器技术展开了相关研究^[61-63],

复旦大学、吉林大学等单位基于质谱法衍生技术展开了相关研究^[64-66],中国医学科学院李迎新团队、大连理工大学等单位则进行了激光光谱技术在呼吸气体诊断

上的应用研究^[67-72]。相比而言,国内的腔增强吸收光谱技术发展较晚,先后有中国科学院安徽光学精密机械研究所、北京大学、山西大学、大连理工大学、重庆大学、国防科技大学等多家研究单位进行了相关工作,在大气污染监测、天然气检测等痕量气体的高精度检测方面都有相关报道^[27,73-77]。而针对光反馈腔增强吸收光谱技术进行呼吸气体分析的研究在国内报道较少。

将光反馈效应与腔增强吸收光谱技术相结合的 OF-CEAS 技术,解决了 CEAS 中一直存在的一个问题,即激光与高精度谐振腔之间的注入问题,有效地提高了光谱信号的信噪比。与 CEAS 相比,OF-CEAS 检测系统中所用的谐振腔结构通常有所不同,其中,最为典型的是用三个镜片组成的 V 型腔。对于 V 型腔,激光从折叠镜耦合到谐振腔中,能够有效地避免镜片直接反射的光返回到激光器中,而当腔内谐振时,谐振

光会沿着 4 个方向透射出腔外,其中一部分光沿着入射光的反方向反馈回激光器中,起到锁定激光频率和压窄激光线宽的作用。本项目组基于团队在长期的激光陀螺研究过程中累计的优势技术,设计研制以超低膨胀系数微晶玻璃为材料的高稳定性、超低损耗光学无源谐振腔用于光反馈腔增强吸收光谱技术在呼吸气体分析中的研究。2019 年,团队搭建近红外光反馈腔增强吸收光谱系统,对呼吸气体中的 NH_3 (6528.77 cm^{-1}) 的探测灵敏度达到了 4.5×10^{-9} ,展现了该技术在呼吸气体诊断上的巨大应用潜力^[78-79]。如图 8^[79]所示,利用该系统,对有无幽门螺旋杆菌感染的人呼吸气体中的 NH_3 进行测试,在 2 名幽门螺旋杆菌感染患者和 3 名正常人组成的样本中,发现患者的呼吸气体中 NH_3 浓度有明显上升,印证了光反馈腔增强呼吸诊断技术的可行性。

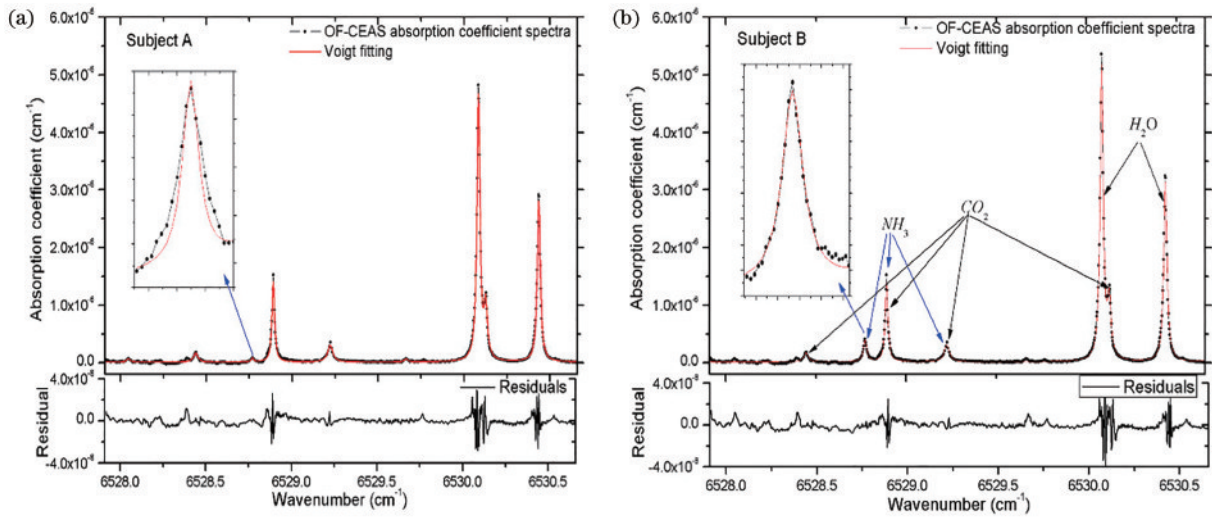


图 8 腔增强吸收光谱对比^[79]。(a)正常人群;(b)幽门螺旋杆菌感染患者

Fig. 8 Comparison of cavity enhanced absorption spectra^[79]. (a) Normal population; (b) *H. pylori* infected patients

4 腔增强呼吸诊断技术临床应用的风险与挑战

针对呼吸气体诊断需求,腔增强吸收光谱技术利用谐振腔弛豫振荡特性,通过增大吸收路径等方式,在较小的体积内实现超高灵敏度的微量气体浓度检测。尤其是近些年来出现的改进技术,利用光学或者电学的方法进一步提高系统性能。这都为腔增强呼吸气体诊断技术的临床应用奠定了基础。然而,呼吸气体诊断不同于普通微量气体浓度检测,因为呼吸气体成分的复杂性和呼吸诊断的特殊性,其临床应用中将不可避免面临如下几方面挑战。

1) 呼吸气体中高浓度的非疾病标志物气体干扰问题。截至目前,学术界过去的研究已经表明,人类呼出气体中包含多达 1000 余种不同分子。如表 3 所示,浓度较大包括有氮气、氧气、二氧化碳和水汽等非疾病标志气体,占呼出气体的 99%。腔增强呼吸气体诊断

表 3 人体呼吸气体中典型气体及其浓度^[10]

Table 3 Typical gases and its concentration of human breath^[10]

Gas	Proportion	
	Inhaled gas / %	Exhaled gas / %
Nitrogen	78.08	74-78
Oxygen	20.95	14-16
Argon	0.93	1
Carbon Dioxide	0.04	3-5
Water vapor	1.00-2.00	4-5
Others	0.01	Individualized

临床应用中,如何避免高浓度气体组分对特征气体检测的干扰,如排除水汽和二氧化碳等组分的干扰,这都是新型呼吸诊断研究中面临的难题。

2) 疾病标志物气体的超低浓度精度测量问题。如表 1 所示,目前人们已验证的典型疾病呼吸气体标志物浓度均比较低,通常为 $10^{-6} \sim 10^{-12}$ 量级。随着研

究的深入和技术手段的提升,其他更低浓度的呼吸标志物气体需要有更高灵敏度的检测手段和方法。具体而言,为满足今后发展需求,新型光谱系统的等效噪声探测灵敏度要求至少达到 $10^{-9} \sim 10^{-10} \text{ cm}^{-1} \cdot \text{Hz}^{-1/2}$ 量级,这对于光谱测量技术方案的设计和研制提出了挑战,迫切需要分析掌握影响系统测量性能的各种因素产生机理,并加以改善,或提出新型技术方案。尤其是腔增强吸收光谱技术测量结果为相对值,并非像 CRDS 那样绝对测量,因此在进行光谱数据反演时还需要对系统进行标定,以保证测量结果的可靠性,且其标定精度直接影响系统测量精度,这些问题也是实际研究中需重点关注的。

3) 微量疾病标志物浓度的实时测量问题。研究已经表明,在不同阶段、时期的人体呼吸气体中各种疾病标志物成分、浓度也不尽相同,为获得具有临床诊断意义的疾病标志物浓度完整信息,需要实时测量不同呼吸阶段某些特定气体的浓度变化情况,这对测量系统的响应时间提出了更高的要求。正常人体呼吸频率为 $16 \sim 20 \text{ min}^{-1}$,实时测量要求呼吸气体浓度测量需在一个人体呼吸循环周期内完成,即要求测量数据输出时间在几秒量级。过去,我们项目组在探索腔衰荡吸收光谱技术应用研究中发现:针对 1 cm^{-1} 波数的光

谱扫描范围、 0.003 cm^{-1} 的光谱分辨率测量而言,系统测量耗时约 90 s ,这显然还不能满足呼吸气体诊断的临床研究需求,CEAS 技术因其测量原理不同于 CRDS,对单个吸收峰的测量可在 1 s 内完成,但要真正达到呼吸循环周期内的实时准确测量,仍存在不少困难^[79]。

4) 呼吸气体诊断用光谱系统污染维护问题。腔增强吸收光谱系统在应用于呼吸气体诊断实践时,由于光学谐振腔作为吸收池,需要将待测呼吸气体充入其中,以便与激光发生相互作用产生吸收。这个过程中,作为光学谐振腔重要部件,高反射率镜片完全暴露于待测气体中,很容易产生杂质吸附等污染问题,直接导致镜片损耗的急剧增大,以至于光谱系统无法实现探测功能。如图 9 所示,该测试结果是项目组前期建立的光反馈腔增强系统在冲入待测气体前后,其测得的腔增强吸收光谱曲线以及镜片污染图像。可以看出:由于污染,折叠腔镜片表面被小颗粒微尘吸附,折叠腔损耗从 1.72×10^{-4} 急剧增大至 7.55×10^{-4} ;同时,原本系统可以清晰观察到的水汽吸收谱线,污染后完全无法辨析。为了消除污染影响,项目组后期不得不将整套系统各部件拆分,重新清洗处理后组装调试,花费数天时间。

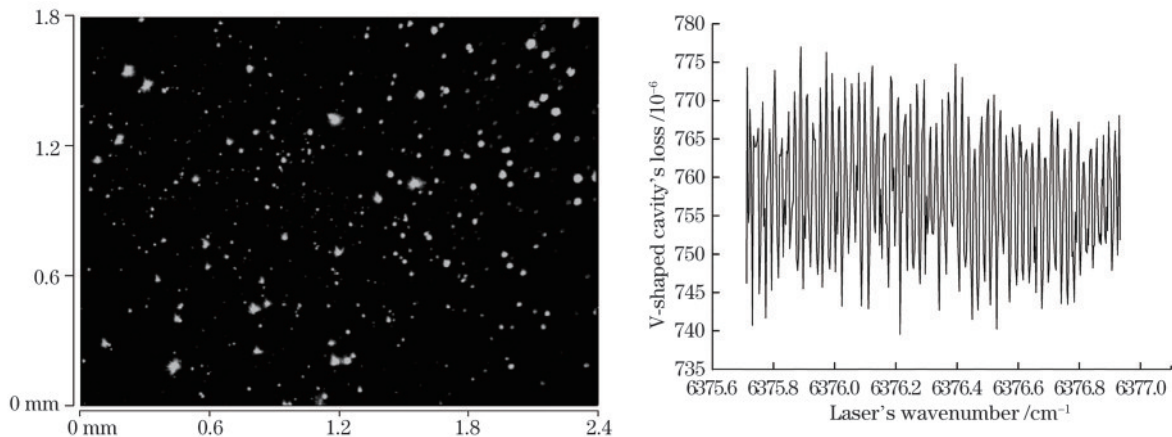


图 9 光反馈腔增强吸收光谱系统中的镜片污染问题^[80]。(a) 镜片污染图像;(b) 污染后腔体损耗曲线
Fig. 9 Spectral ripple effect in cavity-enhanced absorption spectroscopy^[80]. (a) Lens contamination image;
(b) cavity loss curve after contamination

前期的实验已清晰表明:光谱类系统实际应用中均存在此问题,腔增强技术这类基于超低损耗光学谐振腔的系统更是对此敏感。因此,如何解决系统易污染、难维护问题,是推进腔增强呼吸气体诊断技术临床应用的关键。

5 结束语

综上所述,呼吸气体中的大部分痕量特征气体含量都在 10^{-9} 、 10^{-12} 量级,呼吸气体分析技术的探测灵敏度需要达到 10^{-10} 量级才能有效识别一些实际浓度偏小的特征气体。腔增强吸收光谱技术在呼吸气体分析

中应用研究的主要方向是:在确保不受其他非标志物气体干扰的情况下,提高系统对于特征气体的浓度探测灵敏度。为此,腔增强呼吸气体诊断技术今后发展可考虑以下几个思路。

1) 提高腔增强吸收光谱系统的无源光学谐振腔的精细度。随着多层介质高反膜镀膜工艺的提升,超低损耗的高反膜片可以降低用于腔增强吸收光谱技术的无源光学谐振腔的损耗,在相同的腔长情况下极大提高腔的有效吸收路径,使得系统对于呼吸气体中的痕量气体依然拥有较高的灵敏度。但腔镜的反射率过高也会带来其他的问题,例如,过高的反射率会导致激

光与谐振腔耦合的难度增大,腔内谐振输出的透射光强变小,一定程度上可能降低系统的信噪比,使系统对本底噪声更加敏感,因此有关光学谐振腔腔镜反射率选择问题还需要综合衡量。

2) 将腔增强吸收光谱系统的工作波段向中红外波段发展。大多数气体分子在中红外波段具有最强的基频特征吸收谱,其吸收强度普遍要比近红外波段高出 2~3 个数量级。在中红外波段,使用 QCL、间带级联激光器(ICL)以及其他宽谱中红外光源都可以提高气体检测灵敏度和选择性^[81]。然而中红外波段的激光器大多价格昂贵且对工作温度要求苛刻,无法在室温下工作。其中 QCL 激光器作为新型的红外相干光源可在室温下工作,且有着传统半导体激光器所不具备的优势。可进一步加强以 QCL 作为光源的中红外腔增强吸收光谱系统,向更高的气体探测灵敏度发展。

3) 锁模方案,即利用光学手段或电学手段实现激光与谐振腔的频率锁定。典型的方案是利用谐振腔的输出信号反馈回激光器,形成激光频率的注入锁定,同时压窄激光器输出线宽的光学方案^[82],以及利用 PDH 稳频技术控制腔长将谐振腔模式稳定在激光器输出的中心频率上的电学方案。不同的激光器采用不同的锁模方案,如果激光器输出线宽本身较窄,如:外腔式半导体激光器(ECDL),适用于 PDH 稳频方案,方案较复杂,成本也高;而分布式反馈激光器、F-P 腔半导体激光器其本身输出激光线宽较宽,光反馈可以有效地压窄线宽、稳定频率,还可以提高光谱扫描速率。实践表明,电学锁模的方案易受到外界振动的干扰出现失锁现象,且由于电学方案通常无法压窄激光线宽,在系统信噪比上并无明显改善。而光学锁模的方案相对稳定,激光频率锁定范围接近 GHz 量级,系统的性能和信噪比都有显著的提高。另外,可结合光学锁模和电学锁模的特点,在光反馈压窄线宽、稳定输出频率的基础上,通过电学手段辅助实现激光到谐振腔模式的频率锁定。

4) 针对腔增强吸收光谱系统在呼吸气体诊断实际应用中存在的易污染、难维护难题,可基于空气动力学、流体力学等理论,通过构建特殊的气体回路和腔体结构,解决腔体的污染免疫和高效维护等问题。通过谐振腔气体管路优化,减少腔增强呼吸气体诊断系统在测试过程中的污染几率,同时优化腔体设计,提高系统维护效率、减少维护成本,解决腔增强吸收气体诊断系统实际应用的问题。

除了光谱检测技术的研究发展,呼吸气体分析还需要解决的一个关键问题是研究疾病与相应呼吸气体生物标记物的对应关系。基于腔增强吸收光谱技术的呼吸气体分析手段可在很短的时间内实现高灵敏度的检测,有助于更加有效地理解呼吸气体与疾病过程中身体变化的对应关系。下一步应当加强交叉学科的交流合作,利用腔增强吸收光谱技术进行更多的针对特

定疾病的呼吸气体分析实验,加快推进呼吸气体诊断在临床上的应用。

参 考 文 献

- [1] Phillips M. Breath tests in medicine[J]. Scientific American, 1992, 267(1): 74-79.
- [2] Amann A, Poupart G, Telsler S, et al. Applications of breath gas analysis in medicine[J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2004, 239(2/3): 227-233.
- [3] 李哲. 云南大学研发新冠肺炎病毒检测新技术获得阶段性成果[EB/OL]. (2020-02-22)[2020-12-25]. <http://www.news.ynu.edu.cn/info/1095/26201.htm>.
Li Z. Covid-19 Yunnan University has acquired new achievements in the detection of new crown pneumonia virus[EB/OL]. (2020-02-22)[2020-12-25]. <http://www.news.ynu.edu.cn/info/1095/26201.htm>.
- [4] 王露. 新冠病毒什么味? 专家研发“电子鼻”或可快速诊断该病毒[EB/OL]. (2020-04-23)[2020-12-25]. http://www.cankaoxiaoxi.com/science/20200423/2408360_2.shtml.
Wang L. What does COVID-19 taste like? Experts develop "electronic nose" or can quickly diagnose the virus[EB/OL]. (2020-04-23) [2020-12-25]. http://www.cankaoxiaoxi.com/science/20200423/2408360_2.shtml.
- [5] 田新盛. 人体呼气分析仪可筛查新冠肺炎病例[EB/OL]. (2020-06-02)[2020-12-25]. http://www.stdaily.com/kjrb/kjrbbm/2020-06/02/content_950845.shtml.
Tian X S. Covid-19 breath screening system can screen new crown pneumonia cases[EB/OL]. (2020-06-02) [2020-12-25]. http://www.stdaily.com/kjrb/kjrbbm/2020-06/02/content_950845.shtml.
- [6] 侯强. 以色列企业研发“新冠呼吸”快速检测仪[EB/OL]. (2020-07-25)[2020-12-25]. http://www.xinhuanet.com/world/2020-07/25/c_1210718819.htm.
Hou Q. Israeli enterprises develop "new crown breathing" rapid detector[EB/OL]. (2020-07-25)[2020-12-25]. http://www.xinhuanet.com/world/2020-07/25/c_1210718819.htm.
- [7] 南京瑞利. 只需几秒 PTR-TOF 在线飞行时间质谱仪仅靠呼气可快速识别新冠病毒[EB/OL]. (2020-07-30) [2020-12-25]. <https://www.instrument.com.cn/news/20200730/555290.shtml>.
RAYLEIGH. A few seconds PTR-TOF online time of flight mass spectrometer can quickly identify COVID-19 by exhaling[EB/OL]. (2020-07-30)[2020-12-25]. <https://www.instrument.com.cn/news/20200730/555290.shtml>.
- [8] 张方瑀. 全球首创吹气新冠检测法! 日本成功研发 1 小时就能知结果 [EB/OL]. (2020-10-17) [2020-12-25]. <https://www.163.com/dy/article/FP5J5EP80534LYZW.html>.
Zhang F Y. The world's first blowing new crown detection method! Japan's successful research and development can know the results in an hour[EB/OL]. (2020-10-17) [2020-12-25]. <https://www.163.com/dy/article/FP5J5EP80534LYZW.html>.
- [9] The Straits Times. New, faster breathalyser test for diagnosing Covid-19 in the works in Singapore[EB/OL]. (2020-10-20) [2020-12-25]. <https://www.straitstimes.com/singapore/health/new-faster-breathalyser-test-for->

- diagnosing-covid-19-in-the-works-in-singapore.
- [10] Wang C J, Sahay P. Breath analysis using laser spectroscopic techniques: breath biomarkers, spectral fingerprints, and detection limits[J]. *Sensors*, 2009, 9(10): 8230-8262.
- [11] 姜琛昱, 孙美秀, 李迎新, 等. 激光光谱技术在呼吸气体分析中的发展与未来[J]. *中国激光*, 2018, 45(2): 0207015.
Jiang C Y, Sun M X, Li Y X, et al. Breath analysis using laser spectroscopy techniques: development and future[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(2): 0207015.
- [12] Pauling L, Robinson A B, Teranishi R, et al. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1971, 68(10): 2374-2376.
- [13] Xu M J, Tang Z T, Duan Y X, et al. GC-based techniques for breath analysis: current status, challenges, and prospects[J]. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2016, 46(4): 291-304.
- [14] Río R F D, O'Hara M E, Holt A, et al. Volatile biomarkers in breath associated with liver cirrhosis: comparisons of pre-and post-liver transplant breath samples[J]. *EBioMedicine*, 2015, 2(9): 1243-1250.
- [15] Mochalski P, Wiesenhofer H, Allers M, et al. Monitoring of selected skin- and breath-borne volatile organic compounds emitted from the human body using gas chromatography ion mobility spectrometry (GC-IMS) [J]. *Journal of Chromatography B*, 2018, 1076: 29-34.
- [16] Dryahina K, Smith D, Bortlik M, et al. Pentane and other volatile organic compounds, including carboxylic acids, in the exhaled breath of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis[J]. *Journal of Breath Research*, 2017, 12(1): 016002.
- [17] Hall J L. Nobel lecture: defining and measuring optical frequencies[J]. *Reviews of Modern Physics*, 2006, 78(4): 1279-1295.
- [18] Lourenço C, Turner C. Breath analysis in disease diagnosis: methodological considerations and applications [J]. *Metabolites*, 2014, 4(2): 465-498.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Wojtas J, Bielecki Z, Stacewicz T, et al. Ultrasensitive laser spectroscopy for breath analysis[J]. *Opto-Electronics Review*, 2012, 20(1): 26-39.
- [22] 刘文清, 王兴平, 马国盛, 等. 高灵敏腔衰荡光谱技术及其应用研究[J]. *光学学报*, 2021, 41(1): 0130003.
Liu W Q, Wang X P, Ma G S, et al. Research of high sensitivity cavity ring-down spectroscopy technology and its application[J]. *Acta Optica Sinica*, 2021, 41(1): 0130003.
- [23] Henderson B, Khodabakhsh A, Metsälä M, et al. Laser spectroscopy for breath analysis: towards clinical implementation[J]. *Applied Physics B*, 2018, 124(8): 161.
- [24] Demtroeder W. *Laser spectroscopy*[M]. Heidelberg: Springer, 2008.
- [25] Maithani S, Pradhan M. Cavity ring-down spectroscopy and its applications to environmental, chemical and biomedical systems[J]. *Journal of Chemical Sciences*, 2020, 132(1): 114.
- [26] Engeln R, Berden G, Peeters R, et al. Cavity enhanced absorption and cavity enhanced magnetic rotation spectroscopy[J]. *Review of Scientific Instruments*, 1998, 69(11): 3763-3769.
- [27] 韩萃, 夏滑, 董凤忠, 等. 腔增强吸收光谱技术研究进展及其应用[J]. *中国激光*, 2018, 45(9): 0911003.
Han L, Xia H, Dong F Z, et al. Progress and application of cavity enhanced absorption spectroscopy technology [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(9): 0911003.
- [28] Wang Z, Du Y J, Ding Y J, et al. A wide-range and calibration-free spectrometer which combines wavelength modulation and direct absorption spectroscopy with cavity ringdown spectroscopy[J]. *Sensors*, 2020, 20(3): 585.
- [29] Bruderer T, Gaisl T, Gaugg M T, et al. On-line analysis of exhaled breath[J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(19): 10803-10828.
- [30] Yuan Z C, Li W, Wu L, et al. Solid-phase microextraction fiber in face mask for in vivo sampling and direct mass spectrometry analysis of exhaled breath aerosol[J]. *Analytical Chemistry*, 2020, 92(17): 11543-11547.
- [31] Bruderer T, Gaugg M T, Cappellin L, et al. Detection of volatile organic compounds with secondary electrospray ionization and proton transfer reaction high-resolution mass spectrometry: a feature comparison[J]. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2020, 31(8): 1632-1640.
- [32] Sola Martínez R A, Pastor Hernández J M, Lozano Terol G, et al. Data preprocessing workflow for exhaled breath analysis by GC/MS using open sources[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 22008.
- [33] Seger C, Salzmann L. After another decade: LC-MS/MS became routine in clinical diagnostics[J]. *Clinical Biochemistry*, 2020, 82: 2-11.
- [34] Zhou X Y, Xue Z J, Chen X Y, et al. Nanomaterial-based gas sensors used for breath diagnosis[J]. *Journal of Materials Chemistry. B*, 2020, 8(16): 3231-3248.
- [35] Bayrakli I. Breath analysis using external cavity diode lasers: a review[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2017, 22(4): 040901.
- [36] 孙利群, 邹明丽, 王旋. 可调谐半导体激光吸收光谱法在呼吸诊断中的应用[J]. *中国激光*, 2021, 48(15): 1511001.
Sun L Q, Zou M L, Wang X. Application of tunable diode laser absorption spectroscopy in breath diagnosis[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2021, 48(15): 1511001.
- [37] Chien P J, Suzuki T, Ye M, et al. Ultra-sensitive isopropanol biochemical gas sensor (bio-sniffer) for monitoring of human volatiles[J]. *Sensors*, 2020, 20(23): 6827.

- [38] Wang W Y, Ouaras K, Rutz A L, et al. Inflight fiber printing toward array and 3D optoelectronic and sensing architectures[J]. *Science Advances*, 2020, 6(40): eaba0931.
- [39] Aghaei S M, Aasi A, Farhangdoust S, et al. Graphene-like BC₆N nanosheets are potential candidates for detection of volatile organic compounds (VOCs) in human breath: a DFT study[J]. *Applied Surface Science*, 2021, 536: 147756.
- [40] Das T, Das S, Karmakar M, et al. Novel Barium hexaferrite based highly selective and stable trace ammonia sensor for detection of renal disease by exhaled breath analysis[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 325: 128765.
- [41] 马帅, 吴涛, 孙城林, 等. 基于中红外中空波导光纤的呼吸气体 CO₂ 实时测量[J]. *光学学报*, 2020, 40(11): 1130001.
Ma S, Wu T, Sun C L, et al. Real-time exhaled CO₂ gas measurement using a mid-infrared hollow waveguide fiber[J]. *Acta Optica Sinica*, 2020, 40(11): 1130001.
- [42] Morville J, Romanini D, Kachanov A A, et al. Two schemes for trace detection using cavity ringdown spectroscopy[J]. *Applied Physics B*, 2004, 78(3/4): 465-476.
- [43] Morville J, Kassi S, Chenevier M, et al. Fast, low-noise, mode-by-mode, cavity-enhanced absorption spectroscopy by diode-laser self-locking[J]. *Applied Physics B*, 2005, 80(8): 1027-1038.
- [44] Ventrillard-Courtillot I, Gonthiez T, Clerici C, et al. Multi species breath analysis faster than a single respiratory cycle by optical-feedback cavity-enhanced absorption spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2009, 14(6): 064026.
- [45] 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.
- [46] Gianella M, Ritchie G A D. Cavity-enhanced near-infrared laser absorption spectrometer for the measurement of acetonitrile in breath[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(13): 6881-6889.
- [47] Blaikie T P J, Couper J, Hancock G, et al. Portable device for measuring breath acetone based on sample preconcentration and cavity enhanced spectroscopy[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(22): 11016-11021.
- [48] Bayrakli I. External cavity diode laser-based off-axis cavity enhanced absorption spectroscopy in the spectral range between 1000 nm and 1620 nm for trace gas measurements[J]. *Journal of Near Infrared Spectroscopy*, 2015, 23(4): 237-243.
- [49] 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.
- [50] Bayrakli I, Akman H, Sari F. High-sensitivity biomedical sensor based on photoacoustic and cavity enhanced absorption spectroscopy with a new software platform for breath analysis[J]. *Applied Optics*, 2021, 60(7): 2093-2099.
- [51] Czyzewski A, Wojtas J, Stacewicz T, et al. Study of optoelectronic NO₂ detector using cavity enhanced absorption spectroscopy[J]. *Proceedings of SPIE*, 2007, 6585: 65851R.
- [52] Wojtas J, Bielecki Z. Signal processing system in cavity enhanced spectroscopy[J]. *Opto-Electronics Review*, 2008, 16(4): 420-427.
- [53] Bielecki Z, Stacewicz T, Wojtas J, et al. Selected optoelectronic sensors in medical applications[J]. *Opto-Electronics Review*, 2018, 26(2): 122-133.
- [54] Bielecki Z, Stacewicz T, Smulko J, et al. Ammonia gas sensors: comparison of solid-state and optical methods[J]. *Applied Sciences*, 2020, 10(15): 5111.
- [55] Winkowski M, Stacewicz T. Optical detection of formaldehyde in air in the 36 μ m range[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(12): 7019-7031.
- [56] Foltynowicz A, Ma W G, Schmidt F M, et al. Doppler-broadened noise-immune cavity-enhanced optical heterodyne molecular spectrometry signals from optically saturated transitions under low pressure conditions[J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 2008, 25(7): 1156-1165.
- [57] Foltynowicz A, Schmidt F M, Ma W, et al. Noise-immune cavity-enhanced optical heterodyne molecular spectroscopy: current status and future potential[J]. *Applied Physics B*, 2008, 92(3): 313-326.
- [58] Axner O, Ma W G, Foltynowicz A. Sub-Doppler dispersion and noise-immune cavity-enhanced optical heterodyne molecular spectroscopy revised[J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 2008, 25(7): 1166-1177.
- [59] Ma W G, Foltynowicz A, Axner O. Theoretical description of Doppler-broadened noise-immune cavity-enhanced optical heterodyne molecular spectroscopy under optically saturated conditions[J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 2008, 25(7): 1144-1155.
- [60] Zhao G, Hausmaninger T, Schmidt F M, et al. High-resolution trace gas detection by sub-Doppler noise-immune cavity-enhanced optical heterodyne molecular spectrometry: application to detection of acetylene in human breath[J]. *Optics Express*, 2019, 27(13): 17940-17953.
- [61] 陈星. 呼吸检测电子鼻及其在肺癌诊断应用中的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008: 24-28.
Chen X. A study of E-nose on breath detection and its clinical application on lung cancer diagnosis[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2008: 24-28.
- [62] 胡燕婕. 肺癌呼气特征性 VOCs 的筛选及诊断价值研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2010: 17-19.
Hu Y J. A study of lung cancer detection with exhaled specific volatile organic compounds[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2010: 17-19.
- [63] 罗军. 肺癌 VOCs 气体检测系统的研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2011: 32-38.
Luo J. Research of VOCs gas detection system for lung

- cancer[D]. Chongqing: Chongqing University, 2011: 32-38.
- [64] 邓春晖. 生物化学信号物质的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2004: 28-34.
Deng C H. Study of bio-chemical signaling molecule[D]. Shanghai: Fudan University, 2004: 28-34.
- [65] 丁健桦. 复杂基质样品的电喷雾萃取电离质谱分析理论与应用研究[D]. 长春: 吉林大学, 2011: 45-47.
Ding J H. Study on the theory and application of extractive electrospray ionization mass spectrometry for the analysis of samples with complex matrix[D]. Changchun: Jilin University, 2011: 45-47.
- [66] 张国娟. 新型纤维式固相微萃取材料在气体挥发性代谢物中的应用[D]. 武汉: 华中师范大学, 2015: 17-25.
Zhang G J. Preparation of novel solid phase microextraction fiber coatings and their application in the analysis of volatile metabolites in exhaled breath vapor [D]. Wuhan: Central China Normal University, 2015: 17-25.
- [67] Li Q Y, Li J, Wei X, et al. An exploratory study on online quantification of isoprene in human breath using cavity ringdown spectroscopy in the ultraviolet[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2020, 1131: 18-24.
- [68] Wang Z N, Wang C J, Lathan P. Breath acetone analysis of diabetic dogs using a cavity ringdown breath analyzer[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2014, 14(4): 1117-1123.
- [69] 姜琛昱. 基于光腔衰荡光谱的呼吸丙酮分析仪器及应用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016: 23-29.
Jiang C Y. Development and application of breath acetone analyzer based on cavity ringdown spectroscopy[D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2016: 23-29.
- [70] 刘霖. 基于空芯光波导的可调谐激光吸收光谱呼吸气体检测研究[D]. 天津: 天津大学, 2017: 31-42.
Liu L. Exhaled breath detection using hollow waveguide based tunable absorption laser spectroscopy[D]. Tianjin: Tianjin University, 2017: 31-42.
- [71] 王建伟. 近红外激光光声光谱多组分气体检测技术及其医学应用[D]. 大连: 大连理工大学, 2012: 17-19.
Wang J W. Near-infrared laser based photoacoustic spectroscopy for multi-component gas detection and medical application[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2012: 17-19.
- [72] 张怀林. 基于波长调制光谱的呼吸气体检测技术研究[D]. 南昌: 南昌航空大学, 2019: 21-24.
Zhang H L. Research on breath gas detection based on wavelength modulation spectroscopy[D]. Nanchang: Nanchang Hangkong University, 2019: 21-24.
- [73] Hua T P, Sun Y R, Wang J, et al. Cavity-enhanced saturation spectroscopy of molecules with sub-kHz accuracy[J]. *Chinese Journal of Chemical Physics*, 2019, 32(1): 107-112.
- [74] Liu J W, Li X, Yang Y M, et al. Sensitive detection of ambient formaldehyde by incoherent broadband cavity enhanced absorption spectroscopy[J]. *Analytical Chemistry*, 2020, 92(3): 2697-2705.
- [75] 田兴. 天然气痕量成分高灵敏度光谱探测技术研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2019: 11-18.
Tian X. Research on high sensitivity spectroscopic detection of trace components in natural gas[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2019: 11-18.
- [76] 梁帅西. 非相干宽带腔增强吸收光谱技术测量大气乙二醛的研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2019: 23-25.
Liang S X. An incoherent broadband cavity-enhanced absorption spectrometer for measurements of atmospheric glyoxal[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2019: 23-25.
- [77] 董磊. 基于腔增强吸收光谱的污染气体检测研究[D]. 太原: 山西大学, 2007: 35-37.
Dong L. Research on polluted gas detection based on cavity enhanced absorption spectroscopy[D]. Taiyuan: Shanxi University, 2007: 35-37.
- [78] Luo Z F, Tan Z Q, Long X W. Study of a periodic spectral fluctuation existing in a fibered optical feedback cavity-enhanced absorption spectroscopy (OF-CEAS)[J]. *Journal of the European Optical Society-Rapid Publications*, 2019, 15: 23.
- [79] Luo Z F, Tan Z Q, Long X W. Application of near-infrared optical feedback cavity enhanced absorption spectroscopy (OF-CEAS) to the detection of ammonia in exhaled human breath[J]. *Sensors*, 2019, 19(17): 3686.
- [80] Tan Z Q, Luo Z F, Liu S Q, et al. Further study of spectral ripple with a laser scattering measurement apparatus[J]. *Optics Communications*, 2017, 393: 103-106.
- [81] 张怀林, 吴涛, 何兴道. 基于 QCL 的红外吸收光谱技术的研究进展[J]. *光谱学与光谱分析*, 2019, 39(9): 2751-2757.
Zhang H L, Wu T, He X D. Progress of measurement of infrared absorption spectroscopy based on QCL[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2019, 39(9): 2751-2757.
- [82] Tian J F, Zhao G, Fleisher A J, et al. Optical feedback linear cavity enhanced absorption spectroscopy[J]. *Optics Express*, 2021, 29(17): 26831-26840.