

光学学报

基于高灵敏中红外吸收光谱的 FeNO 检测方法

赵之豪^{1,2}, 陈兵², 邓昊², 马国盛^{2,3}, 黄安^{2,3}, 刘英^{2,3}, 阚瑞峰^{2**}, 苑振宇^{1*}

¹东北大学信息科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110000;

²中国科学院合肥物质科学研究院安徽光学精密机械研究所环境光学与技术重点实验室, 安徽 合肥 230000;

³中国科学技术大学, 安徽 合肥 230000

摘要 人体呼气中一氧化氮浓度(FeNO)与肺部呼吸道疾病有着紧密的联系,美国食品和药品管理局(FDA)、欧洲呼吸学会(ERS)和美国胸科学会(ATS)等权威机构相继将 FeNO 作为哮喘生物标志物,并将 FeNO 列为呼吸系统疾病的常规检查项目。针对 FeNO 高灵敏监测需求,发展了一套中红外波长调制激光吸收光谱检测仪,利用多元线性回归的方法解决了 CO₂ 谱线交叉干扰问题,NO 的检测限达到 0.12×10^{-9} 。利用多浓度标准气体对样机性能进行了定标,在 $0 \sim 215 \times 10^{-9}$ 体积分数范围内,仪器结果的线性相关性为 0.994。最后,对中国中医科学院西苑医院的志愿者呼气样本进行了测量。

关键词 光谱学; 一氧化氮; 激光光谱; 中红外波长调制; 多元线性回归

中图分类号 O657.3

文献标志码 A

DOI: 10.3788/AOS202242.2130001

FeNO Detection Method Based on Highly Sensitive Mid-Infrared Absorption Spectroscopy

Zhao Zhihao^{1,2}, Chen Bing², Deng Hao², Ma Guosheng^{2,3}, Huang An^{2,3}, Liu Ying^{2,3}, Kan Ruifeng^{2**}, Yuan Zhenyu^{1*}

¹College of Information Science and Engineering, Northeastern University, Shenyang 110000, Liaoning, China;

²Key Laboratory of Environmental Optics and Technology, Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230000, Anhui, China;

³University of Science and Technology of China, Hefei 230000, Anhui, China

Abstract The fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is closely related to lung and respiratory diseases. Authorities such as the US Food and Drug Administration (FDA), European Respiratory Society (ERS), and American Thoracic Society (ATS) have successively identified FeNO as an asthma biomarker and listed FeNO as a routine inspection item for respiratory diseases. In order to meet the needs of high-sensitivity monitoring of FeNO, a mid-infrared wavelength modulation laser absorption spectrometer is developed in this paper. The problem of cross interference of CO₂ spectral lines is solved by the method of multiple linear regression, and the detection limit of NO reaches 0.12×10^{-9} . The performance of the prototype is calibrated by standard gases with different concentrations, and the linear correlation of the instrument results is 0.994 in the volume fraction range of $0 \sim 215 \times 10^{-9}$. Finally, the breath samples of volunteers from Xiyuan Hospital of Chinese Academy of Chinese Medical Sciences are measured.

Key words spectroscopy; nitric oxide; laser spectrum; mid-infrared wavelength modulation; multiple linear regression

1 引言

人体呼气检测作为一种非侵入式的医疗诊断方法,在重大疾病的预诊断和指导治疗的过程中发挥出

越来越重要的作用^[1-4]。在超过 2000 种分子的人体呼气中^[5-6],已被确认为疾病生物标志物的分子种类达到了 31 种^[7]。其中,NO 作为人体呼气中的一种痕量成分,已经成为能够确诊与哮喘等呼吸道有关疾病的重

收稿日期: 2022-02-24; 修回日期: 2022-03-29; 录用日期: 2022-05-11

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(41901081,61805286)、中国科学院院级重大研制项目(ZDKYYQ20200006)、中国科学院环境光学与技术重点实验室开放基金(2005DP173065-2021-03)

通信作者: *yuanzhenyu@ise.neu.edu.cn; **kanruifeng@aiofm.ac.cn

要标志物气体。在健康人的呼气中,NO的体积分数小(一般不超过 30×10^{-9})^[8-9],而在气道炎症患者中可达 50×10^{-9} ^[10-11],哮喘和嗜酸性支气管炎患者更高^[12]。由于健康人和气道炎症患者呼气中的NO区别小(仅 10×10^{-9} 量级),故对NO检测仪的检测限、漂移等参数提出了严格的要求。

当前,针对人体呼气NO检测的主要方法有化学发光法、电化学传感技术和激光吸收光谱技术。早期,化学发光法因其 10^{-12} 量级的检测限,成为了NO最常用的检测手段,但其存在系统体积大、易受臭氧和其他氮氧化物干扰等缺点^[13-14]。基于电化学传感技术的系统虽然体积小、成本低廉,但是也存在抗气体干扰性差和测量重复性差等不足^[15-16]。

近年来,随着中红外量子级联激光器的发展与工艺上的成熟,激光吸收光谱技术因其探测灵敏度高和可实现分子指纹谱探测等特点,逐渐被应用于人体呼气NO检测中^[17]。2002年,Roller等^[18]采用可调谐激光吸收光谱(TDLAS)技术在容积为16 L的怀特池中对呼气进行了实测,在1733.186 Pa的压力下得到了 1.5×10^{-9} 的检测限。随后,Mcmanus等^[19-20]基于TDLAS技术并结合容积为0.5 L的多通池搭建了一套小体积、高灵敏人体呼气检测系统,通过重复测量多个样本的NO气体,证明了激光吸收光谱技术在医学应用上的稳定性。相比TDLAS技术,腔衰荡光谱(CRDS)技术和腔增强吸收光谱(CEAS)技术具有更高的探测灵敏度,目前已经被应用于人体呼气NO的检测^[21]。2017年,Ventrillard等^[22]结合光反馈腔增强技术研制了一套超高灵敏NO气体检测系统,其检测限可达 60×10^{-12} ,并且实现了人体呼气NO和大气NO的高灵敏探测。相较于国外人体呼气检测技术的发展,国内在人体呼气NO检测方面起步较晚,相关报道较少,目前多聚焦于大气污染物NO_x的检测^[23-25],且人体呼气NO的研究多关于对医学诊断的价值探讨^[26-29]。目前,Zhou等^[30]基于CRDS技术搭建了一套检测限为 0.41×10^{-9} 的高灵敏度人体呼气NO检测系统,并对哮喘病人采样的呼气NO进行了高精度定量分析。虽然CRDS技术与CEAS技术具有超高的探测灵敏度,但是系统光学结构复杂且成本高,进而在响应时间方面有待加强。

鉴于人体呼气NO检测的重要性,本文采用中心波长为 $5.26 \mu\text{m}$ 的量子级联激光器作为探测光源,结合多通吸收技术与波长调制光谱(WMS)技术,搭建了一套 0.1×10^{-9} 量级的NO高灵敏度探测系统,用于定量分析人体呼气中的NO浓度,为我国与哮喘等呼吸道疾病有关的数据库的建立提供了关键的数据支撑。

2 实验方法

2.1 基本原理

本系统中采用的测量方法为WMS技术,其基本的实现方式是激光器的输出光在进行线性扫描的同时受到高频交流调制。在激光通过吸收分子后,受调制

的吸收信号经过锁相放大器解调后可得到与分子吸光度 α 近似成正比的偶次谐波分量^[31]。在此基础上,利用一次谐波分量(1f)将提取的偶次谐波分量进行激光强度归一化,这样可有效防止因激光器本身波动或者光路元件振动所导致的谐波信号的波动,减去背景信号后可以保持解调信号与分子浓度的线性关系^[32],即

$$S_{2f/1f} \approx -\frac{1}{i_0} \cdot \frac{S(T)PcL}{\pi} \cdot \int_{-\pi}^{\pi} \phi(\nu_0 + a \cos \theta) \cdot \cos(2\theta) d\theta, \quad (1)$$

式中: $S_{2f/1f}$ 为1f归一化的2f谐波分量信号; i_0 为激光线性调制系数; $S(T)$ 为温度 T 时的吸收线强; P 为压强; c 为待测分子浓度; L 为有效吸收光程; ϕ 为分子吸收谱线线性函数; $\nu_0 + a \cos \theta$ 为调谐时的激光频率。本文使用 $2f/R_{1f}$ 作为探测信号, R_{1f} 信号是由正交解调的一次谐波分量得到的,故可避免相位对其值的影响。 R_{1f} 的表达式为

$$R_{1f} = \sqrt{M_{1f,x}^2 + M_{1f,y}^2}, \quad (2)$$

式中: $M_{1f,x}$ 和 $M_{1f,y}$ 为一次谐波正交解调出的结果。

2.2 谱线选择

通过查阅HITRAN光谱数据库,NO分别在中红外波段 3703 cm^{-1} ($2.7 \mu\text{m}$)处和 1886 cm^{-1} ($5.3 \mu\text{m}$)附近存在吸收带,如图1(a)所示。其中, 1886 cm^{-1} ($5.3 \mu\text{m}$)附近NO吸收谱线线强可达 $10^{-19} \text{ cm}^{-1} \cdot \text{molecule}^{-1}$,目前已经被广泛应用于高灵敏大气NO气体探测中^[30-35]。考虑到人体呼气中存在大量的H₂O和CO₂,其吸收谱线分布波长范围广且体积分数高达4%~5%。因此,为了选择适合探测人体呼气中NO的谱线,本文通过建立高精度吸收光谱模型,首先模拟了在 1886 cm^{-1} 处常温常压下 $1886 \sim 1904 \text{ cm}^{-1}$ 波数范围内(波长为 $5.25 \sim 5.30 \mu\text{m}$)NO、CO₂和H₂O的吸收光谱,如图1(b)所示。NO、CO₂和H₂O的体积分数分别设置为 1×10^{-6} 、4%和 40×10^{-6} (由于水的吸收过分强烈,故此处将H₂O的体积分数选择为CO₂体积分数的1/1000),光程为7000 cm,温度为300 K,压强为101.325 kPa。图1(c)中:双实线、双短划线、双点划线和双虚线显示了在上述的光程和温度下,当常压下NO的体积分数由 1×10^{-6} 降至 20×10^{-9} 时,相较于体积分数为4%的H₂O和CO₂,其吸收线强已被完全淹没;单实线、单点划线和单虚线为气压为8000 Pa时的模拟结果,图中CO₂受压强影响其吸收谱线展宽明显减小,结果显示NO在 1900.07 cm^{-1} 和 1900.08 cm^{-1} 位置处的双峰吸收线与CO₂在 1899.95 cm^{-1} 和 1900.34 cm^{-1} 位置处的吸收峰能够被明显区分开,且该范围内H₂O无明显吸收。因此,选取 1900.07 cm^{-1} 吸收谱线作为目标谱线。

2.3 系统组成

实验搭建的基于WMS的人体呼气NO检测系统结构如图2所示,系统采用日本滨松光电生产的高蝶形封装连续波量子级联(CW-QC)激光器作为探测光源,波数可调谐范围为 $1897.3 \sim 1901.8 \text{ cm}^{-1}$,对中心

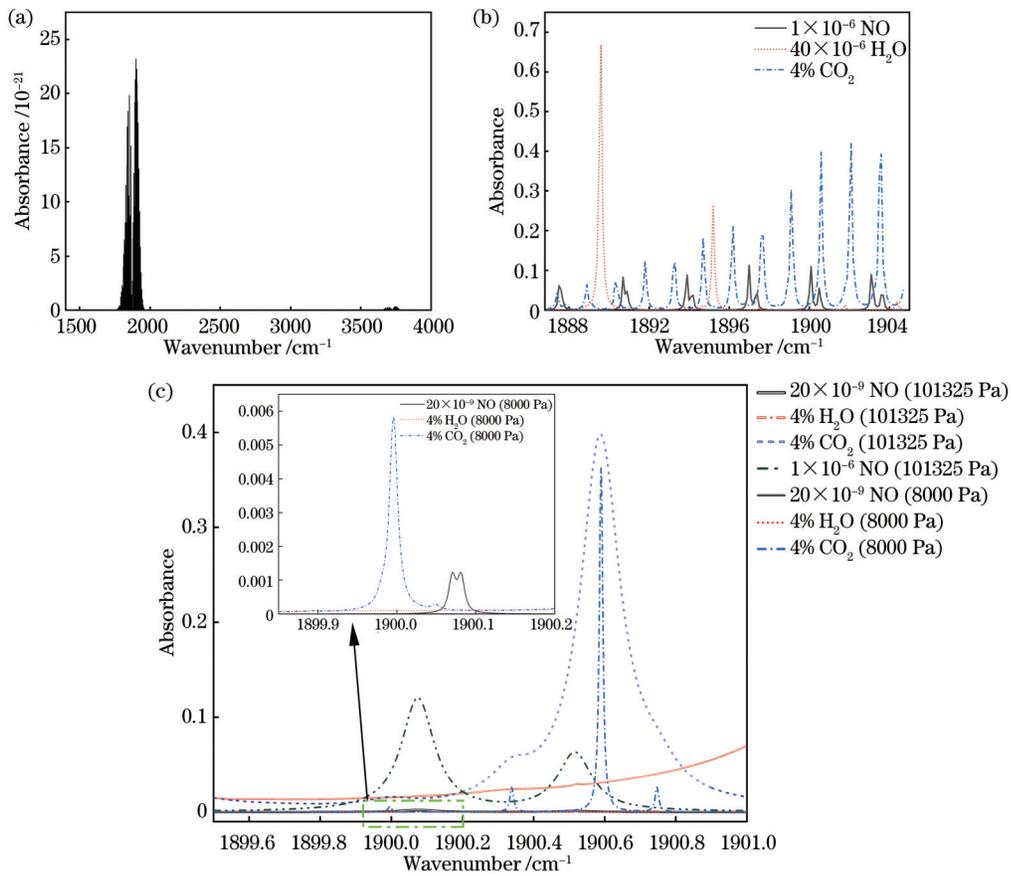


图 1 中红外区域谱线选择。(a) NO 在红外光谱区域的吸收分布;(b) 1886~1904 cm⁻¹波数范围内 NO、CO₂和 H₂O 的吸收峰分布;
(c) 在 H₂O 吸收较小的区域中, 低压低浓度 NO、CO₂和 H₂O 的谱线分布与强度对比

Fig. 1 Selection of mid-infrared region spectral lines. (a) Absorption distribution of NO in infrared spectral region; (b) absorption peak distribution of NO, CO₂ and H₂O in wavenumber range of 1886-1904 cm⁻¹; (c) comparison of spectral line distribution and intensity of NO, CO₂ and H₂O with low pressure and low concentration in region with less H₂O absorption

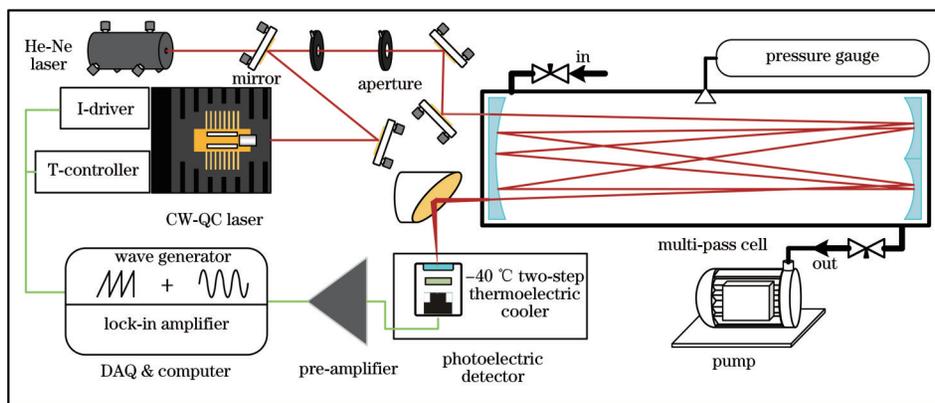


图 2 系统结构示意图

Fig. 2 Structural diagram of system

波长对应的波数为 1900.075 cm⁻¹ 的 NO 吸收谱线进行探测。激光器的温度控制采用了 Wavelength 公司生产的高精度温度控制模块 (HTC4000), 温度控制精度为 0.001 °C。实验过程中利用美国国家仪器有限公司生产的高速数据采集卡 (DAQ, USB-6363) 和上位机 LabVIEW 软件实现低频 (30 Hz) 锯齿扫描信号与高频 (32510 Hz) 正弦调制信号的电压输出, 通过自制

的电流驱动模块将电压转换为电流并注入激光器中, 进而完成激光器的波长扫描。出射激光经过反射镜后, 通过硒化锌镜片与 He-Ne 激光器发出的指示光合束, 再进入自制的多次反射池 (光程为 78 m) 中, 其中指示光用于光路辅助调节。在出射光被镀金离轴抛物面镜接收后, 会聚到光电探测器 (VIGO, PVI-2TE-6) 上, 并将光信号转换为电流信号。为实现较好的探测

性能,采用半导体制冷控制器将探测器的工作温度控制在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。探测器输出的电流信号通过自制的前置放大电路后被转化为电压信号,利用高速数据采集卡采集该信号,该采集卡的采样精度为 16 bit,最大采样率为 2 MHz,实验中设置采样率为 1.2 MHz。采用基于 LabVIEW 软件编程的数字锁相放大器对采集到信号同时解调后可得到一次谐波($1f$)与二次谐波($2f$)信号。

本文主要对 $2f/R_V$ 信号进行分析并记录,以抑制激光出光光强波动和探测器增益对信号幅值的影响。多次反射池的气体压力值利用 MKS 公司的 925 压力计进行监测,并配合 Triscroll 300 涡旋式干泵和针阀来对其进行控制。

3 实验结果与分析

3.1 最优调制参数选取

在基于 WMS 的气体传感系统中,首先需要对调制参数进行优化,使得系统达到最佳状态。由于最佳调制深度正比于目标谱线的洛伦兹线宽,因此需要确定多次反射池中的气体压强。由于实测中呼气样本的气量较少,相对于容积为 3 L 的多次反射池压强一般低于 10000 Pa,故实验中通过真空泵将池内气体压强控制在 8000 Pa 左右,整个实验在室温 ($23\text{ }^{\circ}\text{C}$) 下进行。实验通过改变正弦调制幅值为 $10\sim 110\text{ mV}$ (0.04 mA/mV),利用基于 LabVIEW 编程的数字锁相放大器对体积分数为 54×10^{-9} 的 NO 吸收光谱进行解调,得到 $2f/R_V$ 信号,不同调制幅值对应的信号峰值如图 3 所示。可以发现,系统对 NO 的检测最佳调制幅

值为 70 mV 。

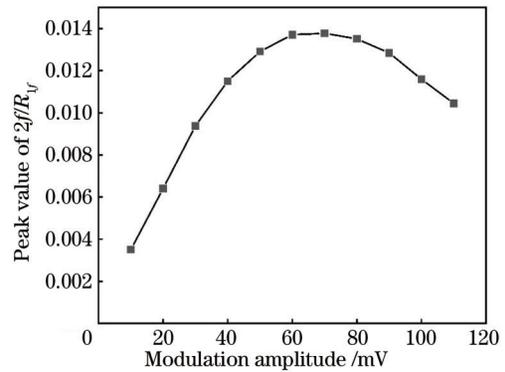


图 3 NO 解调信号峰值随调制幅值的变化

Fig. 3 Peak value of NO demodulation signal varying with modulation amplitude

3.2 系统性能标定

为实现 NO 浓度的准确测量,需要对系统的浓度响应曲线进行标定。由吸收光谱理论和波长调制技术的基础可知,当分子吸光度远小于 1 时,气体浓度和与之对应的解调光谱信号近似为线性关系。因此,实验中对不同浓度的 NO (标准气体的体积分数分别为 25×10^{-9} , 45×10^{-9} , 81×10^{-9} , 125×10^{-9} , 215×10^{-9} , 标准误差为 $\pm 2.5\times 10^{-9}$, 产自法国液化空气公司) 光谱信号进行了测量,利用数字锁相放大器解调得到 $2f/R_V$ 信号,并分析其峰值的绝对值与浓度的关系,结果如图 4 所示。经计算,线性相关系数 (R^2) 为 0.994, 这表明系统对 NO 检测具有良好的线性响应度。

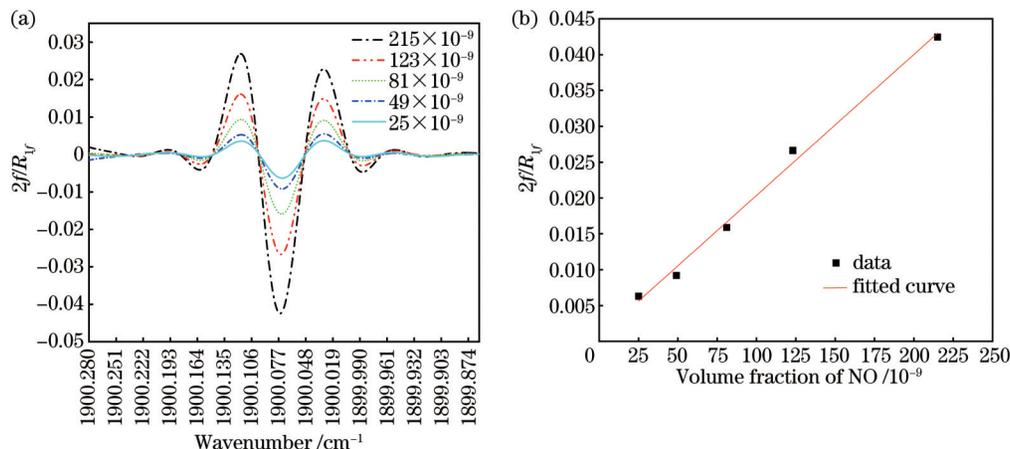


图 4 标准气体定标实验结果。(a) NO 解调信号图;(b) 线性度描述

Fig. 4 Result of standard gas calibration experiment. (a) NO demodulation signal; (b) linearity description

3.3 系统性能评估

为评估系统性能,实验中测量了体积分数为 25×10^{-9} 的 NO 标准气体在 1 h 内 $2f/R_V$ 信号的峰值变化情况,测量结果如图 5(a) 所示。同时,对该结果进行了 Allan 方差分析,结果如图 5(b) 所示。可以发现:当系统积分时间为 1 s 时,NO 的检测限为 0.5×10^{-9} ;当系统积分时间达到 32 s (平均次数为 960 次) 时,NO 的检测限达到极值,此时的检测限为 0.12×10^{-9} 。以上结

果表明,本文研制的系统能够满足人体呼气 NO 的高灵敏测量。

3.4 实测呼气样本

在完成系统检测性能测试后,对来自中国中医科学院西苑医院的志愿者的离线呼气样本进行了测试。呼气样本的采集使用无锡市尚沃医疗电子股份有限公司提供的 NO 采样器,其符合美国胸科学会 (ATS) 和欧洲呼吸学会 (ERS) 规定的口压、流量控制等参数,再

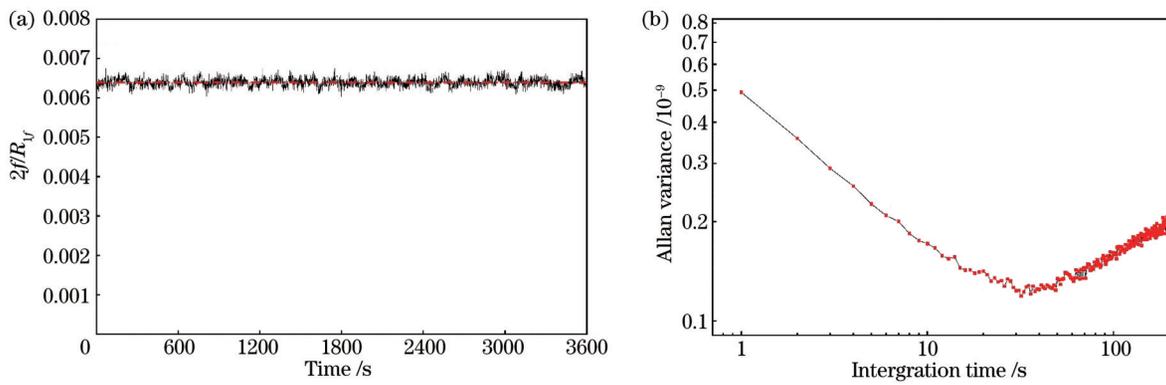


图 5 体积分数为 25×10^{-9} 的 NO 的 $2f/R_V$ 信号的峰值测量。(a) 1 h 内信号峰值的变化; (b) Allan 方差分析结果
Fig. 5 Peak measurement for $2f/R_V$ signal of NO with volume fraction of 25×10^{-9} . (a) Variation of peak value in one hour; (b) result of Allan variance analysis

通过气袋保存运送。由于采气量不均衡,故各样本采用充入 N_2 平衡或抽气的形式使其稳定在系统测量选取的 8000 Pa 压强,并记录平衡前的压强以计算最终测量浓度的分压系数。

考虑到呼气中含有高浓度的 CO_2 和 H_2O ,由于呼气采集装置本身有过滤水汽的功能,并结合光谱选线的内容,故可忽略 H_2O 带来的影响。在 8000 Pa 压强下, CO_2 在 1899.95 cm^{-1} 位置处存在一个较弱的吸收峰。对于波长相近的分子吸收谱线的干扰,常采取多元线性回归的方法计算混合结果中单个峰的吸收^[36-38]。在本系统中,将 NO 和 CO_2 的吸收谱线看作二元线性关系中互不相关的自变量,故混合气吸收可描述为

$$S_{\text{MIX}} = \beta_1 \times S_{\text{NO}} + \beta_2 \times S_{\text{CO}_2} + R, \quad (3)$$

式中: S_{MIX} 为混合气吸收信号; β 为回归系数; S_{NO} 为

NO 吸收信号; S_{CO_2} 为 CO_2 吸收信号; R 为误差。这里选取体积分数为 215×10^{-9} 的 NO 吸收信号为 S_{NO} , 体积分数为 3% 的 CO_2 吸收信号为 S_{CO_2} , 并以去除误差 R 的结果作为拟合值。选取部分样本的测量结果进行方法验证,结果如图 6 所示。

图 6(a) 是 6 份样本的实测光谱与体积分数为 215×10^{-9} 的 NO 和体积分数为 3% 的 CO_2 吸收谱线作为变量的多元线性拟合结果。图 6(b) 为拟合的 NO 吸收峰值和 CO_2 吸收峰值与实测光谱峰值的比较。NO 峰值拟合结果与测量结果在统计上呈现斜率为 1.011 且 R^2 为 0.996 的良好线性关系,通过补偿截距 (1.28×10^{-9}) 说明了多元线性回归对呼气实测光谱数据的良好适用性。

在系统性能测试的基础上,NO 的浓度反演除了

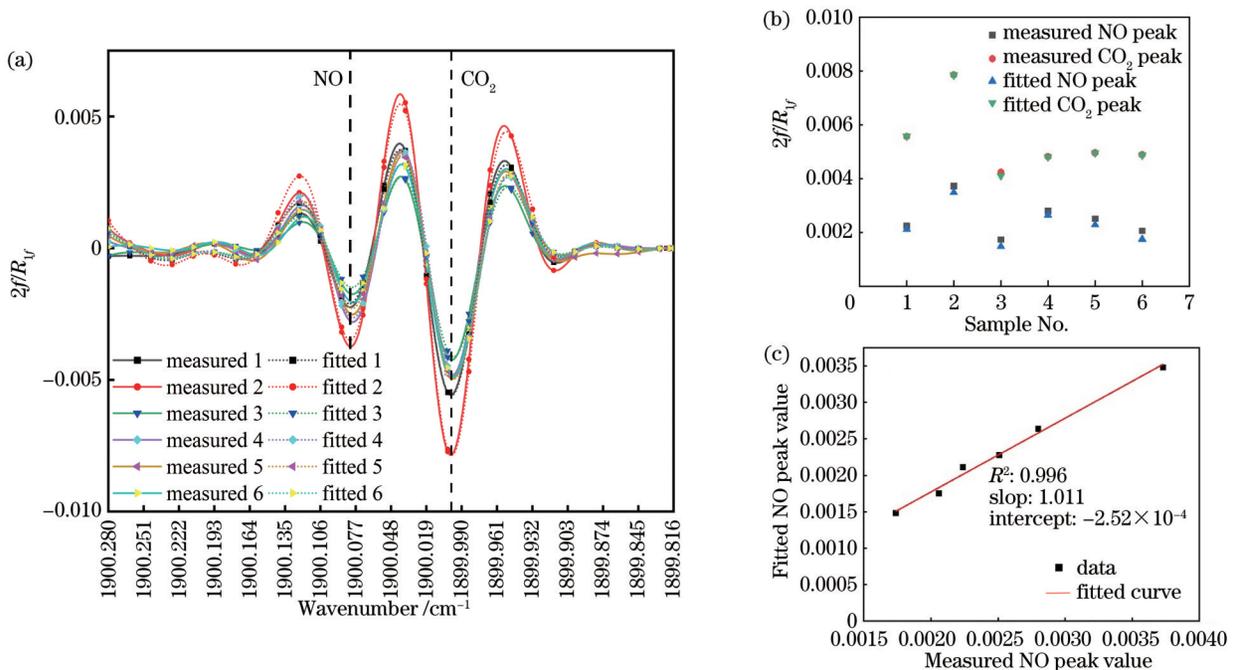


图 6 呼气样本测量信号与多元线性拟合结果。(a) 6 份样本实测光谱解调信号与多元线性拟合结果; (b) 拟合信号与实测信号峰值比较; (c) 拟合信号与实测信号峰值的线性关系

Fig. 6 Measurement signal of breath sample and results of multivariate linear fitting. (a) Measured spectral demodulation signals and multivariate linear fitting results of 6 samples; (b) comparison between peak values of fitted signal and measured signal; (c) linear relationship between peak values of fitted signal and measured signal

考虑 NO 本身的吸收外还需扣除 CO₂ 的影响, 并且补偿充气导致的浓度降低, 最终的计算公式为

$$C = \frac{8000}{P_{\text{initial}}} \times \beta_1 \times 215, \quad (4)$$

式中: P_{initial} 为完全充入呼气样本时的压强值。

对于来自 13 位志愿者测试的 13 份呼气样本, 在二元线性回归方程计算的 β_1 和压强平衡的作用下对光谱信号结果进行调整得到了如图 7 所示的浓度反演结果。

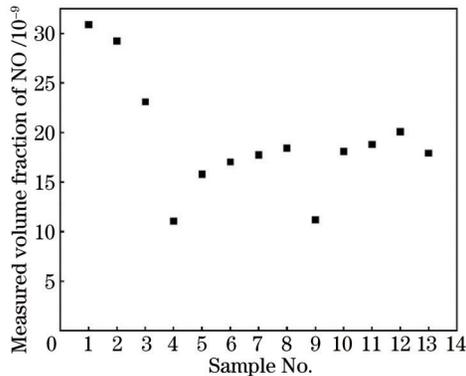


图 7 志愿者呼气样本测量浓度结果

Fig. 7 Results of measured concentrations of volunteers' breath samples

4 结 论

针对人体呼气中的 NO 浓度测量, 基于中红外激光吸收光谱搭建了一套高灵敏检测系统。测量系统基于波长调制技术和有效光程为 78 m 的多次反射池, 选取 NO 在波数为 1900.07 cm⁻¹ 处的强吸收线作为目标测量谱线。在 8000 Pa 压强下, 对已知浓度的 NO 气体的 $2f/R_1$ 解调信号进行测试分析, 选取了系统的最佳调制幅值为 70 mV, 并使用 5 个不同浓度的 NO 标准气体进行了系统标定, 线性相关性为 0.994。对体积分数为 25×10^{-9} 的 NO 进行 1 h 连续测量, 其 Allan 方差分析结果表明, 在 32 s 积分时间内, 系统最小检测限为 0.12×10^{-9} 。对于呼气中高浓度的 CO₂ 在 NO 谱线临近位置产生的干扰, 采用多元线性回归的方法分别计算了 NO 和 CO₂ 的浓度。对呼气样本进行了测试, 验证了使用 NO 和 CO₂ 吸收谱线作为基变量的良好二元线性回归拟合结果的正确性, 最后列出了该方法对 13 个呼气样本的浓度反演结果。

参 考 文 献

- [1] Francesco F D, Fuoco R, Trivella M G, et al. Breath analysis: trends in techniques and clinical applications[J]. *Microchemical Journal*, 2005, 79(1/2): 405-410.
- [2] Lourenço C, Turner C. Breath analysis in disease diagnosis: methodological considerations and applications [J]. *Metabolites*, 2014, 4(2): 465-498.
- [3] de Lacy C B, Amann A, Al-Kateb H, et al. A review of the volatiles from the healthy human body[J]. *Journal of Breath Research*, 2014, 8(1): 014001.

- [4] Henderson B, Khodabakhsh A, Metsälä M, et al. Laser spectroscopy for breath analysis: towards clinical implementation[J]. *Applied Physics B*, 2018, 124(8): 161.
- [5] Amann A, Costello B, Miekisch W, et al. The human volatilome: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva [J]. *Journal of Breath Research*, 2014, 8(3): 034001.
- [6] Oertel P, Küntzel A, Reinhold P, et al. Continuous real-time breath analysis in ruminants: effect of eructation on exhaled VOC profiles[J]. *Journal of Breath Research*, 2018, 12(3): 036014.
- [7] 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.
- [8] Carpagnano G E, Turchiarelli V, Spanevello A, et al. Aging and airway inflammation[J]. *Aging Clinical and Experimental Research*, 2013, 25(3): 239-245.
- [9] Roller C, Namjou K, Jeffers J, et al. Simultaneous NO and CO₂ measurement in human breath with a single IV-VI mid-infrared laser[J]. *Optics Letters*, 2002, 27(2): 107-109.
- [10] Gao J, Chen Z C, Jie X, et al. Both fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophil were associated with uncontrolled asthma[J]. *Journal of Asthma and Allergy*, 2018, 11: 73-79.
- [11] Dweik R A, Boggs P B, Erzurum S C, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011, 184(5): 602-615.
- [12] Ahovuo-Saloranta A, Csonka P, Lehtimäki L. Basic characteristics and clinical value of FeNO in smoking asthmatics: a systematic review[J]. *Journal of Breath Research*, 2019, 13(3): 034003.
- [13] Mandon J, Högman M, Merkus P J F M, et al. Exhaled nitric oxide monitoring by quantum cascade laser: comparison with chemiluminescent and electrochemical sensors[J]. *Journal of Biomedical Optics*, 2012, 17(1): 017003.
- [14] Dunlea E J, Herndon S C, Nelson D D, et al. Evaluation of nitrogen dioxide chemiluminescence monitors in a polluted urban environment[J]. *Atmospheric Chemistry and Physics Discussions*, 2007, 7(1): 2691-2704.
- [15] Brooks C R, Brogan S B M, van Dalen C J, et al. Measurement of exhaled nitric oxide in a general population sample: a comparison of the Medisoft HypAir FE_{NO} and Aerocrine NIOX analyzers[J]. *Journal of Asthma*, 2011, 48(4): 324-328.
- [16] Mandon J, Högman M, Merkus P J F M, et al. Quantum cascade laser for breath analysis: application to nitric oxide monitoring[C]//Lasers, Sources, and Related Photonic Devices, January 29-February 1, 2012, San Diego, California. Washington, D.C.: OSA, 2012: LM3B.6.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] McManus J B, Shorter J H, Nelson D D, et al. Pulsed quantum cascade laser instrument with compact design for rapid, high sensitivity measurements of trace gases in air[J]. Applied Physics B, 2008, 92(3): 387-392.
- [20] 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, 2009, 10(1): 76-84.
- [21] Ai Y K, Li J, Li Q Y, et al. Cavity ringdown spectroscopy of nitric oxide in the ultraviolet region for human breath test[J]. Journal of Breath Research, 2020, 14(3): 037101.
- [22] Ventrillard I, Gorrotxategi-Carbajo P, Romanini D. Part per trillion nitric oxide measurement by optical feedback cavity-enhanced absorption spectroscopy in the mid-infrared[J]. Applied Physics B, 2017, 123(6): 180.
- [23] 黄业园, 李昂, 秦敏, 等. 基于车载多轴差分吸收光谱技术的武汉氮氧化物分布及排放研究[J]. 光学学报, 2021, 41(10): 1030002.
Huang Y Y, Li A, Qin M, et al. Nitrogen oxides spatial distribution and emissions with mobile multi-axis differential optical absorption spectroscopy in Wuhan city [J]. Acta Optica Sinica, 2021, 41(10): 1030002.
- [24] 陈东阳, 周力, 杨复沫, 等. 腔增强吸收光谱技术在大气环境研究中的应用进展[J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(9): 2688-2695.
Chen D Y, Zhou L, Yang F M, et al. Application progress of cavity-enhanced absorption spectroscopy (CEAS) in atmospheric environment research[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2021, 41(9): 2688-2695.
- [25] 李玫仪, 王飞, 张雅琪. 基于中红外激光吸收光谱的低浓度一氧化氮测量[J]. 激光与光电子学进展, 2018, 55(5): 053002.
Li M Y, Wang F, Zhang Y Q. Measurement of nitric oxide with low concentration based on mid-infrared laser absorption spectroscopy[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2018, 55(5): 053002.
- [26] 查丽芬, 潘慧明, 费湘平, 等. 呼出气一氧化氮检测对支气管哮喘的诊断价值[J]. 当代医学, 2020, 26(26): 146-147.
Zha L F, Pan H M, Fei X P, et al. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in bronchial asthma[J]. Contemporary Medicine, 2020, 26(26): 146-147.
- [27] 王天玥, 尚云晓, 张晗. 呼出气一氧化氮浓度测定在儿童支气管哮喘和咳嗽变异性哮喘中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(8): 800-805.
Wang T Y, Shang Y X, Zhang H. Diagnostic values of fractional exhaled nitric oxide for typical bronchial asthma and cough variant asthma in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2015, 17(8): 800-805.
- [28] 张树荣, 安忠碧, 张彦, 等. 呼出气一氧化氮在老年哮喘-慢阻肺重叠综合征患者中的测定[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(2): 217-219.
Zhang S R, An Z B, Zhang Y, et al. Determination of fractional exhaled nitric oxide in elderly patients with asthma-COPD overlap syndrome[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(2): 217-219.
- [29] 张惠琴, 张静静, 刘雨东, 等. 肺功能检查及呼出气一氧化氮在儿童支气管哮喘规范化管理中的应用[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 419-424.
Zhang H Q, Zhang J J, Liu Y D, et al. Application of pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide tests in the standardized management of bronchial asthma in children[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2017, 19(4): 419-424.
- [30] Zhou S, Han Y L, Li B C. Pressure optimization of an EC-QCL based cavity ring-down spectroscopy instrument for exhaled NO detection[J]. Applied Physics B, 2018, 124(2): 27.
- [31] 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.
- [32] Li H J, Rieker G B, Liu X, et al. Extension of wavelength-modulation spectroscopy to large modulation depth for diode laser absorption measurements in high-pressure gases[J]. Applied Optics, 2006, 45(5): 1052-1061.
- [33] McCurdy M R, Bakhirkin Y A, Wysocki G, et al. Performance of an exhaled nitric oxide and carbon dioxide sensor using quantum cascade laser-based integrated cavity output spectroscopy[J]. Journal of Biomedical Optics, 2007, 12(3): 034034.
- [34] Kosterev A A, Malinovsky A L, Tittel F K, et al. Cavity ringdown spectroscopic detection of nitric oxide with a continuous-wave quantum-cascade laser[J]. Applied Optics, 2001, 40(30): 5522-5529.
- [35] Petralia L S, Bahl A, Peverall R, et al. Accurate real-time F_eNO expirograms using complementary optical sensors[J]. Journal of Breath Research, 2020, 14(4): 047102.
- [36] Sun J, Ding J Y, Liu N W, et al. Detection of multiple chemicals based on external cavity quantum cascade laser spectroscopy[J]. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2018, 191: 532-538.
- [37] Liu N W, Zhou S, Zhang L, et al. Standoff detection of VOCs using external cavity quantum cascade laser spectroscopy[J]. Laser Physics Letters, 2018, 15(8): 085701.
- [38] 孙娟. 基于外腔式量子级联激光器的激光光谱技术研究 [D]. 合肥: 安徽大学, 2018.
Sun J. Laser spectroscopy based on an external cavity quantum cascade laser[D]. Hefei: Anhui University, 2018.