

2.0 μm 附近模拟呼吸气体中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 同位素丰度的高精度实时在线测量*

孙明国¹⁾³⁾ 马宏亮⁴⁾ 刘强¹⁾ 曹振松^{1)†} 王贵师²⁾ 刘锬²⁾ 黄印博¹⁾
高晓明²⁾ 饶瑞中¹⁾

1)(中国科学院大气成分与光学重点实验室, 合肥 230031)

2)(中国科学院安徽光学精密机械研究所, 大气物理化学研究室, 合肥 230031)

3)(安徽工程大学数理学院, 芜湖 241000)

4)(安庆师范大学物理与电气工程学院, 安庆 246011)

(2017年8月18日收到; 2017年11月13日收到修改稿)

采用可调谐二极管激光吸收光谱技术, 结合一新型多通池搭建了一套模拟呼吸气体中 CO_2 同位素丰度的测量装置. 气体的压强、温度和流速被很好地控制且均能保持长期的稳定性; 采用三次多项式拟合光谱基线, 对光谱进行归一化, 很好地消除了功率变化对测量结果的影响; 利用移窗-回归技术消除频率漂移对同位素丰度测量的影响. 实验结果表明: 移窗-回归法的引入不仅延长了系统的稳定时间, 还提高了系统的测量精度; 小波去噪的应用获得了比多光谱平均法高2倍的信噪比; 系统的稳定时间为100 s; Kalman滤波后系统测量精度为0.067‰.

关键词: 激光吸收光谱, 稳定同位素, 呼吸气体, 精确度

PACS: 42.62.Fi, 42.15.Eq, 42.62.Be, 02.70.Hm

DOI: 10.7498/aps.67.20171861

1 引言

人类呼吸气体主要含有一些 H_2O , CO_2 , NO , CO , NH_3 等气体和丙酮、异戊二烯、丙醇等挥发性有机物. 一些呼出物质已经被确定为特定疾病或代谢紊乱的标记物, 例如异戊二烯与血液中胆固醇水平相关, 一型糖尿病患者的呼出气体中含有过量的丙酮, NO 含量与哮喘疾病有关, 较高浓度水平的 CO 意味着高胆红素血症等^[1,2]. 因而, 呼吸气体分析是相关疾病诊断或代谢状态监测的有效手段. 相较于其他的诊断方式, 呼吸气体诊断具有非侵入性和高安全性两个突出的优势, 近年来越来越受到研究人员的重视^[3].

幽门螺旋杆菌是引起胃炎和胃溃疡的主要细

菌, 它能够产生尿素酶来分解胃肠道中的尿素, 从而释放出氨气(NH_3)和二氧化碳(CO_2)气体. 因而, 如果让幽门螺旋杆菌疑似患者服用少量 ^{13}C 标记的尿素, 就能够通过测量其呼出气体中 CO_2 同位素比率, 来诊断疑似患者是否感染幽门螺旋杆菌及其感染程度^[4]. 这一诊断方法的前提是 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 同位素丰度的实时、原位、精准测量. 通常可用来探测 CO_2 气体分子稳定同位素丰度的技术有质谱法、色谱法、火焰电离技术等. 然而以上几种方法, 都难以做到实时在线测量分析且个别方法测量精度难以满足实测需求. 可调谐二极管激光吸收光谱(tunable diode laser absorption spectroscopy, TDLAS)技术具有响应快、漂移小、气体选择性好和探测灵敏度高的突出优势, 非常有利

* 国家重点研发计划(批准号: 2016YFC0303900, 2017YFC0209700)、国家自然科学基金(批准号: 41405022)、中国科学院青年创新促进会基金(批准号: 2015264)和安徽省高校自然科学基金(批准号: TSKJ2016B12)资助的课题.

† 通信作者. E-mail: zscas@aiiofm.ac.cn

于发展成实时在线测量系统. TDLAS技术用于呼吸气体中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比率测量研究主要集中在1.6, 2.0和4.3 μm 三个 CO_2 的主要吸收波段. 在近红外1.6 μm 波段, 由于 CO_2 分子吸收线强相对较弱, 采用多通池难以获得较好的精度^[5], 精密的光学调控技术被广泛的讨论^[6-8]. CO_2 分子在2 μm 波段的吸收线强比1.6 μm 波段高2个量级, 不需要太长的光程或精确的腔操作就可以达到一定的吸收深度, 因而受到很多的关注^[9,10]. 中红外4.3 μm 波段是 CO_2 的基态振转跃迁区域, 该区域谱线强度比2 μm 波段强3个量级, 近年来该波段越来越受到重视^[11,12]. 国内学者对呼吸气体检测技术也进行了富有成效的研究, 主要技术有光电离质谱^[13]、离子迁移谱^[14]以及激光吸收光谱^[15,16]等. 当前, 吸收光谱法用于呼吸气体中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比率测量的技术还在研究中, 尽管测量的对象越来越接近实际呼出气体, 且测量精度不断提高, 但仪器长期测量的精度、稳定性以及在线测量性能有待进一步提高.

本文以呼吸气体中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比率的实时、在线、高精度探测为目标展开研究, 采用TDLAS技术, 选择2.0 μm 波段激光光源用于 CO_2 同位素探测. 通过良好的实验条件控制、数字化的降噪技术以及程序化的消除激光功率和频率变化的影响等措施, 实现了高精度 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 丰度值测量, 提升了系统的实时在线测量性能.

2 实验原理

本文采用一种相对简便的光谱线性回归方法^[17-19]对数据进行处理, 进而给出吸收气体的同位素丰度值. 这种方法的突出优势是: 不要求激光波长做线性调谐变化且不需要对频率轴进行标定. 实验参考谱与样品谱的扫描范围均被分成两部分, 形象的称为两个窗口. 分属不同同位素分子的吸收峰将位于不同的窗口内, 如图1(a)所示, 分别标记为 $^{12}\text{CO}_2$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ 窗口. 将样品谱对应的吸收率视为参考谱吸收率的函数, 并对其进行线性回归, 如图1(b)所示, 回归曲线的斜率 S 即为样品与参考气体的浓度比, 可以表示为

$$^{12}S = ^{12}C_{\text{sample}} / ^{12}C_{\text{reference}}, \quad (1)$$

$$^{13}S = ^{13}C_{\text{sample}} / ^{13}C_{\text{reference}}, \quad (2)$$

其中 ^{12}S 和 ^{13}S 分别表示 $^{12}\text{CO}_2$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ 窗口的线性拟合斜率; $^{12}C_{\text{sample}}$, $^{13}C_{\text{sample}}$ 和 $^{12}C_{\text{reference}}$, $^{13}C_{\text{reference}}$ 分别表示样品和参考气体中 $^{12}\text{CO}_2$, $^{13}\text{CO}_2$ 的浓度. 若参考气体的同位素比率为 $R_{\text{reference}}$ ($R_{\text{reference}} = ^{13}C_{\text{reference}} / ^{12}C_{\text{reference}}$), 则样品中的 CO_2 同位素比率为

$$R_{\text{sample}} = \frac{^{13}C_{\text{sample}}}{^{12}C_{\text{sample}}} = \frac{^{13}S}{^{12}S} \times R_{\text{reference}}. \quad (3)$$

由此可以得样品中 CO_2 气体分子相对于参考气体中 CO_2 气体分子的同位素比率 $^{13}\delta$ 值为

$$\begin{aligned} ^{13}\delta &= \left(\frac{R_{\text{sample}}}{R_{\text{reference}}} - 1 \right) \times 1000 \\ &= \left(\frac{^{13}S}{^{12}S} - 1 \right) \times 1000. \end{aligned} \quad (4)$$

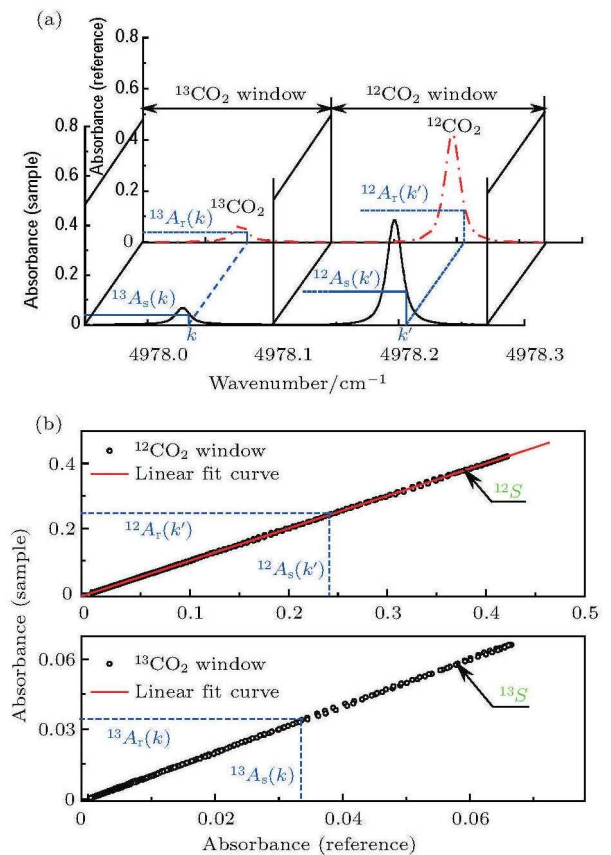


图1 (a) 样品谱与参考谱被分为 $^{12}\text{CO}_2$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ 窗口; (b) 样品谱与参考谱相应的吸收率的线性拟合 ($A(k')$ 和 $A(k)$ 分别表示 $^{12}\text{CO}_2$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ 窗口的吸收率)

Fig. 1. (a) Spectra of the measured sample and reference channels were divided into two selected $^{12}\text{CO}_2$ and $^{13}\text{CO}_2$ window; (b) the absorbance in the sample channel is plotted as a function of the absorbance in the reference channel for both isotopes ($A(k')$ and $A(k)$ represent the absorbance in the $^{12}\text{CO}_2$ and $^{13}\text{CO}_2$ window, respectively).

在图1(b)中, 拟合直线斜率的标准偏差对应于体系的最小可探测浓度.

3 实验装置

直接吸收光谱法用于模拟呼吸气体(CO_2 的浓度约4%)中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比率测量的实验装置如图2所示. 采用辐射波长在 $2.0\ \mu\text{m}$ 波段的可调谐分布反馈(DFB)式激光器作为光源, 光源的典型功率为1 mW. 激光器输出波长由激光控制器(LDC-3724C)控制, 控制器的注入电流和温度稳定性分别在0.01 mA和0.01 K以内. 使用信号发

生器调谐激光器注入电流. 实验中选用锯齿波信号, 扫描的频率为10 Hz, 扫描电压为1.5 V, 扫描带宽为 $0.465\ \text{cm}^{-1}$. 扫描区间刚好涵盖了 $^{12}\text{CO}_2$ $4978.20475\ \text{cm}^{-1}$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ $4978.02204\ \text{cm}^{-1}$ 吸收谱线对, 且没有其他干扰吸收谱线存在. 准直以后的激光束导入多通池. 热电冷却的InGaAs探测器(THORLABS: PDA10DT)用于吸收信号采集. 十六位的数据采集卡(NI: USB-6353)用来将吸收信号输入计算机进行后续处理. 在进气段, 冷凝管用于将呼出气体降至室温, 干燥管用于除去气体中的水分, 气溶胶过滤器过滤气体中的气溶胶颗粒以保护光学吸收池.

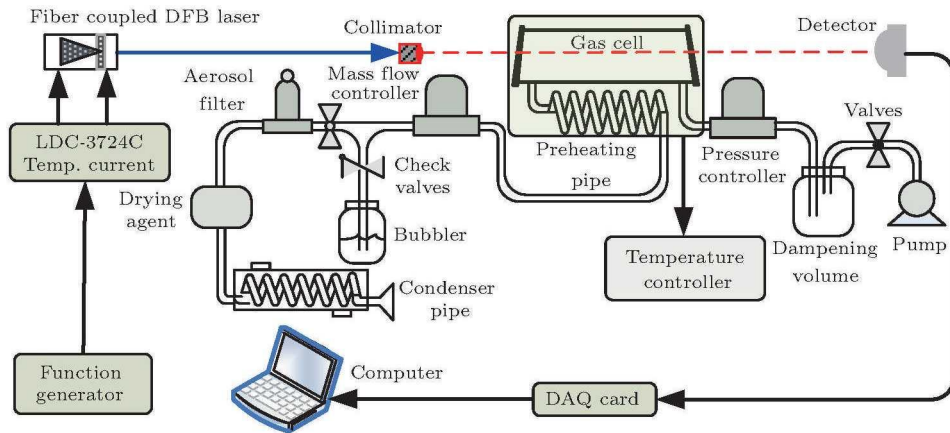


图2 实验装置

Fig. 2. Experimental setup.

4 高精度同位素丰度测量与实验系统实时在线性能评估

4.1 实验条件控制

由同位素测量原理知, 影响测量精度和准确度的条件因素主要有: 1) 流动性测量时, 流速的稳定性; 2) 探测系统温度和压强的稳定性及其控制精度^[20]; 3) 样品气体与参考气体中 CO_2 的浓度差异. 为充分评估系统的测量精度, 实验中, 样品气体和参考气均采用同一种模拟气体, 这就消除了浓度差异带来的影响.

4.1.1 新型光学吸收池

实验中使用了实验室自行研制的一小体积长光程多通吸收池^[21], 其体积为 $280\ \text{cm}^3$, 两反射镜相距12 cm, 光在镜片间往复215次后, 可以实现26.4 m的实用光程. 较小的吸收池的使用减小了

对样品气体的需求, 降低了多次大量呼出气体引起气体浓度的变化对实验结果的影响, 不仅如此, 小体积多通池的使用, 有利于控制池内待测气体的温度, 并且在相同气体流速的情况下也比传统的多通池在系统响应时间上有优势. 实验采用同一吸收池来先后采集参考谱和吸收谱, 这就消除了光程差带来的影响.

4.1.2 气体流量控制

为满足系统实时在线动态测量的需求, 实验选用量程为50 sccm ($1\ \text{sccm} = 1\ \text{mL}/\text{min}$) 高精度的质量流量控制器(mass flow controller, MFC), 将气体的流量控制在40 sccm, 如图3(a)所示. 从图3(a)可以看出, 系统中气体的流速被控制在40 sccm且很好地保持了长期稳定性. 考虑到系统温控的要求, 因而没有采用更大流速. 40 sccm的流速位于MFC满量程的80%处, 这有利于流量控制的准确性与稳定性. 图3(b)给出了采用 N_2 置

换吸收气体方式测量的气体置换时间, 随着 N₂ 的冲入, 吸收信号幅度逐渐减小, 信号幅度稳定在 0 点的时间约 150 s, 其中最初 10 s 为进气管流动时间, 即系统总的置换时间是 150 s, 吸收池的置换时间为 140 s. 屏蔽最初的 10 s, 以自然常数 e 为底数的指数函数很好地拟合了置换曲线. 依据 40 sccm 的流速理论计算的气体置换时间为 40 s, 远小于实际测量时间, 这主要是因为随着 N₂ 的充入, 从吸收池中抽出的气体不再是理论计算时的原吸收气体, 而是吸收气体与 N₂ 的混合气体, 这就逐步延长了气体被置换的时间.

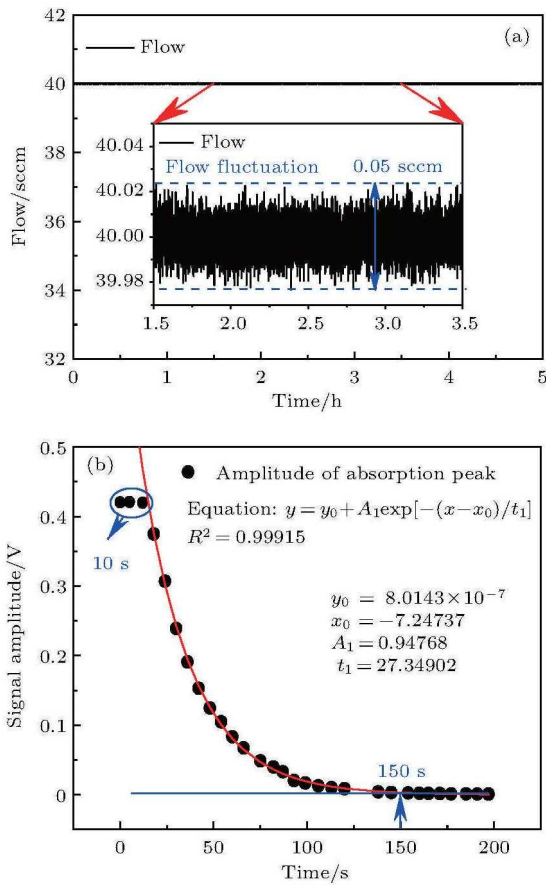


图 3 (a) 气体流速的稳定性 (插入图为流速的漂移情况); (b) 充入 N₂ 置换模拟气体测量置换时间 (气体在进气管道中的流动时间约 10 s)

Fig. 3. (a) Stability of gas flow (insert is the situation of gas flow drift); (b) measurement of replacement time by N₂ replacing simulated gas (time of gas flowing in inlet pipe is about 10 s).

4.1.3 吸收池内压强和温度控制

吸收池内气体的压强由一 MKS 高精度压力控制器 (pressure controller, PC) PC-640B 控制. 如图 4(a) 所示, 池内气体压强被控制在 50 Torr 且很好地保持了长期稳定性, 压强的长期漂移幅度为

7 Pa. 对于吸收气体的温度, 实验中采用两级温控方式对其进行控制, 即先采用一欧姆龙 (OMRON) 高精度温控器控制 4 m 长紫铜管制备的预热管的温度, 然后使用另一更高精度温控器控制吸收池的温度. 实验表明比室温高 2 °C 时的温度控制效果相对较好. 图 4(b) 给出的是 5 h 内对吸收气体的温度控制效果, 吸收池的温度被很好地控制在 28 °C 且能够保持长期的稳定性, 温度波动幅度为 25 mK. 理论模拟可知, 压强与温度波动对测量 ¹³δ 值的影响分别为 0.025‰ 和 0.014‰, 二者之和为 0.039‰, 仍能保证系统测量的高精度特性 [22].

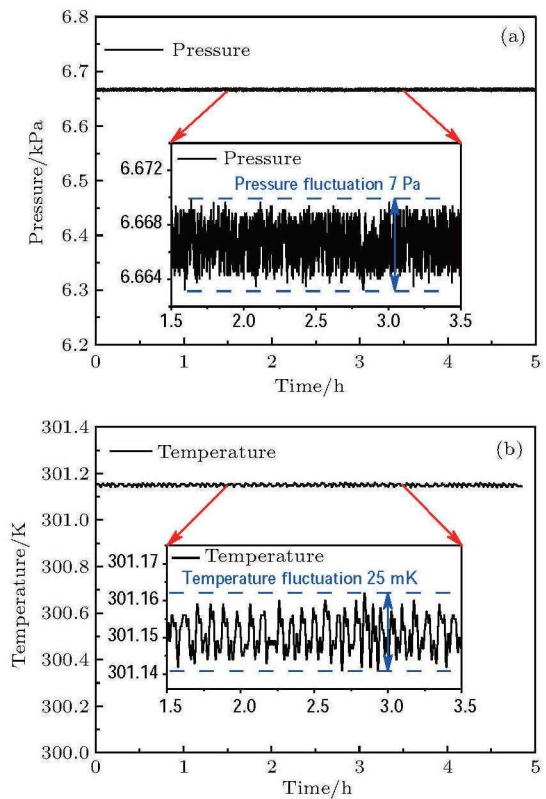


图 4 (a) 气体压强稳定性; (b) 温度的稳定性 (插图分别为压强和温度的漂移情况)

Fig. 4. (a) Stability of pressure in cell within 5 h; (b) stability of temperature (fluctuations of pressure and temperature are inserted).

4.2 数字化降噪

为降低噪声提高系统的信噪比 (SNR), 实验中利用 Labview 程序平台编制了小波去噪 [23,24] 和卡尔曼滤波 [25] 程序, 并将二者集成于整个数据采集与处理系统中, 实现了对信号的实时在线处理. 这两个数字化去噪程序不仅提高了系统的 SNR, 还有效地缩短了系统的响应时间.

4.3 激光功率变化及频率漂移对测量结果的影响

实验采用了三次多项式实时拟合测量光谱基线, 然后利用对光谱进行归一化的方法, 对吸收信号进行处理, 则功率变化的影响几乎可以完全在归一化过程中消除. 同时考虑到呼吸气体中 CO_2 浓度较高与外光路较短两个方面的因素, 池外吸收的影响可以忽略不计.

激光频率漂移对光谱的直接影响是吸收峰沿频率轴发生平移, 也就使样品谱相对参考谱发生平移, 从而影响线性回归结果, 导致测量结果的起伏. 实验中, 我们利用一种寻找极值选择回归窗口的方法降低了激光频率漂移对光谱的影响, 如图 5(a) 所示. 先将整个扫描区域 $[1, N_0]$ 平均分成两段 $[1, N_0/2]$ 和 $[N_0/2, N_0]$, 两段分别包含 $^{12}\text{CO}_2$ 和 $^{13}\text{CO}_2$ 吸收线. 然后, 分别在各段中寻找最大值(吸收峰值)并获取最大值对应的横轴数据点 $^{12}N_m$ 和 $^{13}N_m$. 最后, 以 $^{12}N_m$ 和 $^{13}N_m$ 为中心, 向左右两侧取等距离的点 ΔN , 则区间 $[^{12}N_m - \Delta N, ^{12}N_m + \Delta N]$ 和 $[^{13}N_m - \Delta N, ^{13}N_m + \Delta N]$ 即为所选取的回归窗口, 窗口宽度为 $2\Delta N$. 这种回归窗口选取方法, 我们称之为单纯极值法. 若光谱平移时不发生非吸收引起的形变且在采集足够多数数据点的同时光谱的 SNR 较高, 此时 $^{12}N_m$ 和 $^{13}N_m$ 即为吸收峰心位置, 则单纯极值法可以在很大程度上消除频率漂移对测量结果的影响.

事实上, 实验采集得到的吸收谱线总是叠加一定的噪声, 单纯极值法选取的极值位置可能并非吸收谱线的线心位置. 另一种被称之为移窗-回归的方法用来减小这种位置差异对测量结果的影响, 进一步提高测量精度和准确度. 以 $^{12}\text{CO}_2$ 窗口为例阐述这种方法, 如图 5(b) 所示. 设参考谱采用单纯极值法选取窗口后存入系统, 样品谱采用相同方法选出窗口且极值位置与吸收线心位置存在偏差 Δn . 首先, 在保持窗口宽度不变的前提下, 将样品谱窗口左移 $0.5\Delta n_0$ (Δn_0 为预设值) 个点. 然后, 将新的窗口与参考窗口做线性回归并保存回归相关系数 $^{12}R_0$ 和斜率 $^{12}S_0$. 接着, 将窗口右移一个点并同样将该窗口与参考窗口做线性回归, 从而得到相应相关系数 $^{12}R_1$ 和斜率 $^{12}S_1$. 依次逐点右移窗口并进行线性回归, 每次均保留相应 $^{12}R_i$ 和 $^{12}S_i$ 值, 直至回归窗口移动 Δn_0 个点, 循环结束后得到相关系数数组 $[^{12}R_n, n = 0, 1, \dots, \Delta n_0]$ 和相应斜率数组 $[^{12}S_n, n = 0, 1, \dots, \Delta n_0]$. 最后, 寻找相关系数数组中的最大值 ($^{12}R_k$), 则与最大相关系数相应的斜率 ($^{12}S_k$) 就是所需最佳线性回归斜率值. 这种移动窗口依线性回归相关系数选窗口的方法即称之为移窗-回归法, 它包含了单纯极值法, 只要窗口移动的距离 Δn_0 大于或等于极值位置与吸收线心的偏差 Δn , 就可以在极值法的基础上进一步消除频率漂移的影响. 实验采集程序编写时, 窗口移动的距离 Δn_0 可调, 可依据不同激光器的最大漂移情况进行选取.

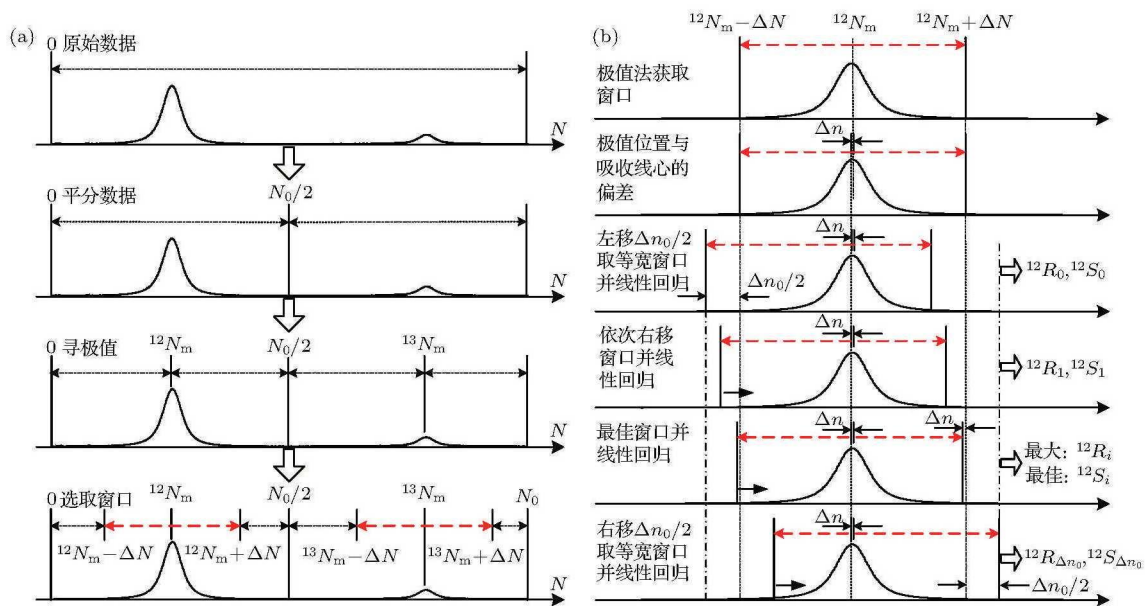


图 5 (a) 单纯极值法选取最佳回归窗口; (b) 移窗-回归法

Fig. 5. (a) Selection of optimum regression windows by only the extreme method; (b) moving window-regression method.

5 实验结果分析与讨论

5.1 三次多项式拟合基线

图6给出了模拟呼吸气体中CO₂吸收光谱的三次多项式基线拟合情况. 从图6可以看出, 三次多项式很好地拟合了光谱的基线, 利用拟合所得的背景对光谱进行归一化, 然后通过计算做出吸收率谱图, 用于接下来的窗口划分和线性回归.

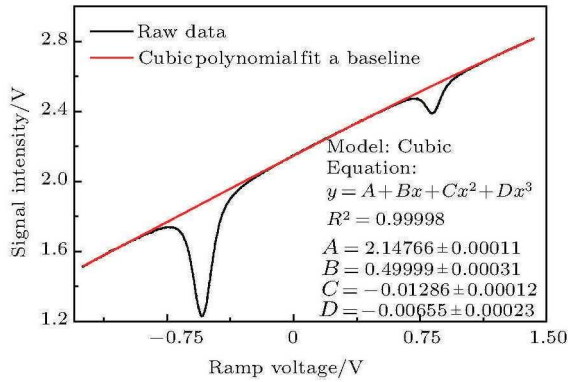


图6 三次多项式拟合光谱基线

Fig. 6. Fitting the baseline with cubic polynomial.

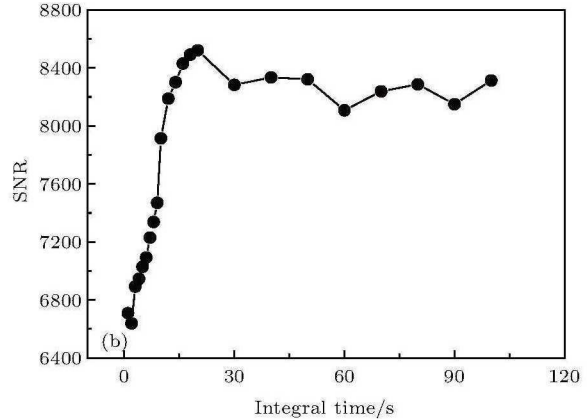
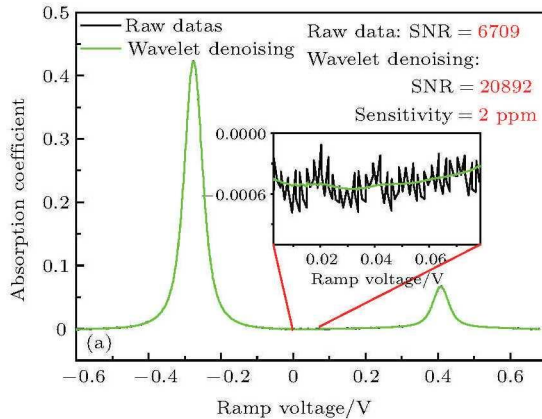


图7 (a) 小波去噪前后吸收光谱的SNR; (b) 不同积分时间内光谱多次平均SNR

Fig. 7. (a) SNR of absorption spectra before and after wavelet denoising; (b) SNR of multi-spectrum average in different integral time.

5.3 单纯极值法与移窗-回归法的比较

图8给出了单纯极值法和移窗-回归法获得¹³δ值的Allan方差和Kalman滤波前后的测量精度比较情况. 从图8(a)可以看出, 采用单纯极值法选取窗口时, 系统的稳定时间为60 s, 给出的短期最佳¹³δ值精度为0.081‰, 而移窗-回归法获得系

5.2 小波去噪

小波去噪前后的吸收光谱对比如图7(a)所示, 图中内插图是光谱的局部放大图, 以¹²CO₂的吸收谱线幅度为吸收信号计算的SNR也列于图中, 可以看出, 小波去噪方法的运用很好地消除了光谱的噪声且去噪后的光谱没有发生失真现象; 去噪后光谱的SNR相比于去噪前提高了2倍, 系统对CO₂浓度的探测灵敏度由6 ppm提高至2 ppm. 图7(b)给出的是不同时间内获得的多光谱平均后的SNR, 随着光谱积分时间的增加, 即参与平均的谱线数量增加, 吸收光谱的SNR迅速增加; 继续延长光谱的积分时间, 光谱的SNR呈现一种周期性振荡变化, 振荡周期约为30 s. 这种SNR的周期性变化正说明了并不是光谱的平均次数越多越好. 在实验所测量的1—100 s的积分时间内, 光谱的最好SNR是积分时间为20 s时获得的, 其值约8500, 这个SNR远低于小波去噪后光谱的SNR (20892). 小波去噪的应用不仅可观地改善了SNR, 还可在获得较好SNR的同时节约系统的响应时间.

统的稳定时间约100 s, 最佳短期精度为0.038‰. 图8(b)同样给出了移窗-回归法获得¹³δ值的精度要好于单纯极值法的结论. 通过比较可知, 移窗-回归法的运用进一步减小了极值位置与吸收线心差异引起的¹³δ值偏差, 从而延长了系统的稳定时间, 提高了系统的测量精度.

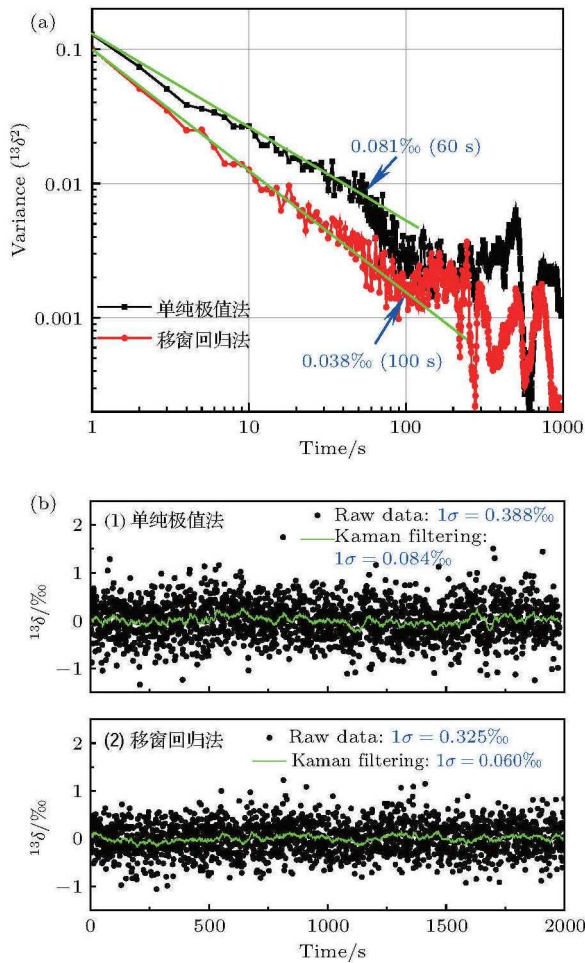


图8 (a) 单纯极值法与移窗-回归法测量 $^{13}\delta$ 值的Allan方差; (b) Kalman滤波前后 $^{13}\delta$ 值精度
Fig. 8. (a) Allan variances of $^{13}\delta$ values measured by only the extreme and moving window-regression method; (b) precisions of $^{13}\delta$ values before and after Kalman filtering.

5.4 CO₂ 同位素 $^{13}\delta$ 值的长期测量性能

为衡量系统的长期稳定性和长期测量精度, 实验中采用移窗-回归法采集了1.5 h时间内的 $^{13}\delta$ 值数据, 其Allan方差如图9(a)所示. Allan方差图给出了系统的稳定时间为100 s, 100 s时的数据精度为0.042‰. 图9(b)对比了采样周期为1 s时的原始 $^{13}\delta$ 值的精度, 100 s时间内数据点平均的 $^{13}\delta$ 值的精度和1 s采样周期原始数据的Kalman滤波后的 $^{13}\delta$ 值的精度. 从图9(b)可以看出, 多点平均将测量精度由0.327‰提高至0.059‰, Kalman滤波获得0.067‰的精度. 尽管多点平均获得比Kalman滤波稍好的精度, 但其损失了 $^{13}\delta$ 值的细节变化. 不仅如此, 相比于多点平均, Kalman滤波显著地缩短了系统的响应时间.

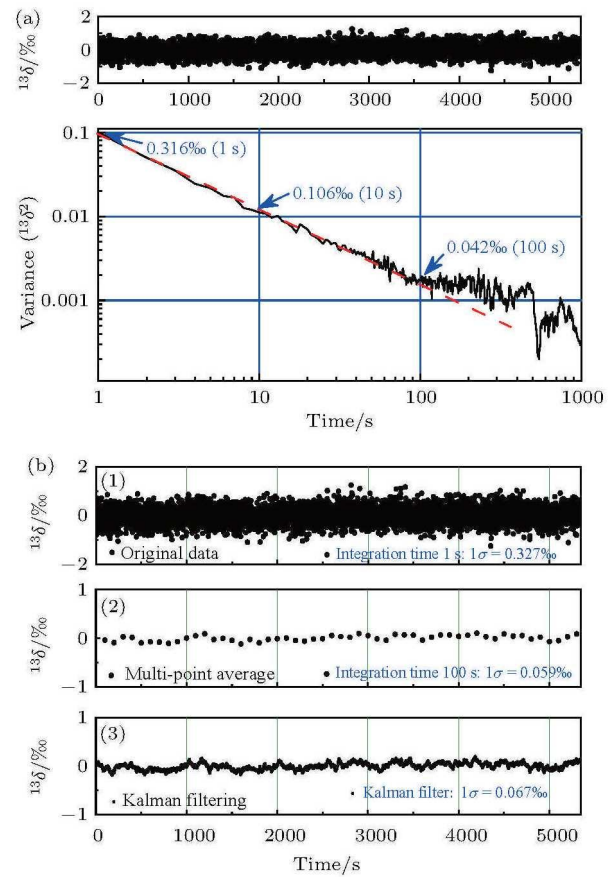


图9 (a) 1.5 h内, 测量 $^{13}\delta$ 值的Allan方差; (b) 不同滤波方法的 $^{13}\delta$ 值精度
Fig. 9. (a) Allan variances of $^{13}\delta$ values within 1.5 h; (b) precisions of $^{13}\delta$ values after different filtering.

6 结 论

利用一2.0 μm波段的DFB激光器, 结合流量、温度和压强的良好控制, 数字化去噪及程序化消除功率及频率影响等措施, 实现了偏高浓度条件下CO₂同位素丰度的高精度测量以及测量系统的快响应和长期稳定性能. 小型多通池的使用和去噪器件的缺省使得系统更加便携, 提升了系统的实时在线测量性能. 当前系统不仅可以用于呼吸气体中 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ 比率测量, 通过更换激光器, 选择合适的吸收谱线, 还可以用于测量其他气体的稳定同位素丰度或痕量气体的浓度.

尽管本文对测量系统的稳定性和精度进行了详细的讨论, 但对系统测量CO₂同位素丰度的准确性和实际测量性能没有进行详细深入的研究. 接下来的工作将利用不同浓度的标准气体, 通过实验对系统测量CO₂同位素丰度的准确性进行评估, 并以此改进实验系统, 对系统进行校准. 然后, 把系统用于实际呼吸气体的测量. 若条件具备, 会将测量

结果与临床诊断相对比, 来进一步评估系统的实时在线测试性能.

参考文献

- [1] Wang C J, Sahay P 2009 *Sensors* **9** 8230
- [2] Wojtas J, Bielecki Z, Stacewicz T, Mikolajczyk J, Nowakowski M 2012 *Opto-Electron. Rev.* **20** 26
- [3] Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary W F 2007 *Dig. Liver. Dis.* **39** 795
- [4] Logan R P H, Dill S, Bauer F E, Walker M M, Hirschl A M, Gummett P A, Good D, Mossi S 1991 *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **3** 915
- [5] Cooper D E, Martinelli R U, Carlisle C B, Riris H, Bour D B, Menna R J 1993 *Appl. Opt.* **32** 6727
- [6] Crosson E R, Ricci K N, Richman B A, Chilesse F C, Owano T G, Provençal R A, Todd M W, Glasser J, Kachanov A A, Paldus B A, Spence T G, Zare R N 2002 *Anal. Chem.* **74** 2003
- [7] Wahl E D H, Fidric B, Rella C, Koulikov S, Kharlamov B, Tan S, Kachanov A A, Richman B A, Crosson E R, Paldus B A, Kalaskar S, Bowling D R 2006 *Isot. Environ. Health Stud.* **42** 21
- [8] Kasyutich V L, Martin P A, Holdsworth R J 2006 *Appl. Phys. B* **85** 413
- [9] Mironchuk E S, Nikolaev I V, Ochkin V N, Rodionova S S, Spiridonov M V, Tskhai S N 2009 *Quantum Electron.* **39** 388
- [10] Andreev S N, Mironchuk E S, Nikolaev I V, Ochkin V N, Spiridonov M V, Tskhai S N 2011 *Appl. Phys. B* **104** 73
- [11] Worle K, Seichter F, Wilk A, Armacost C, Day T, Godejohann M, Wachter U, Vogt J, Radermacher P, Mizaikoff B 2013 *Anal. Chem.* **85** 2697
- [12] Kääriäinen T J, Hietala E, Aikio R, Vasama H, Suopajarvi P, Richmond C, Manninen A 2016 *Conference on Lasers and Electro-Optics: Applications and Technology* paper ATu1O.1
- [13] Wang Y, Jiang J C, Hua L, Hou K Y, Xie Y Y, Chen P, Liu W, Li Q Y, Wang S, Li H Y 2016 *Anal. Chem.* **88** 9047
- [14] Zhou Q H, Li E Y, Wang X, Gong Y L, Hua L, Wang W G, Qu T S, Li J H, Liu Y P, Wang C S, Li H Y 2014 *Anal. Methods* **6** 698
- [15] Zhou C, Liu N W, He T B, Zhou S, Zhang L, Li J S 2017 *Chin. J. Lasers* **44** 1111003 (in Chinese) [周超, 刘宁武, 何天博, 周胜, 张磊, 李劲松 2017 中国激光 **44** 1111003]
- [16] Gao Y W, Zhang Y J, Chen D, He Y, You K, Chen C, Liu W Q 2016 *Acta Opt. Sin.* **36** 0330001 (in Chinese) [高彦伟, 张玉钧, 陈东, 何莹, 尤坤, 陈晨, 刘文清 2016 光学学报 **36** 0330001]
- [17] Kosterev A A, Curl R F, Tittel F K, Gmachl C, Capasso F, Sivco D L, Baillargeon J N, Hutchinson A L, Cho A Y 2000 *Appl. Opt.* **39** 4425
- [18] Erdelyi M, Richter D, Tittel F K 2002 *Appl. Phys. B* **75** 289
- [19] Richter D, Wert B P, Fried A, Weibring P, Walega J G, White J W C, Vaughn B H, Tittel F K 2009 *Opt. Lett.* **34** 172
- [20] Li X X, Xu L, Gao M G, Tong J J, Feng M C, Liu J G, Liu W Q 2015 *Acta Phys. Sin.* **64** 024217 (in Chinese) [李相贤, 徐亮, 高闯光, 童晶晶, 冯明春, 刘建国, 刘文清 2015 物理学报 **64** 024217]
- [21] Liu K, Wang L, Tan T, Wang G S, Zhang W J, Chen W D, Gao X M 2015 *Sensors and Actuators B* **220** 1000
- [22] Tanaka K, Tonokura K 2011 *Appl. Phys. B* **105** 463
- [23] Hoang V D 2014 *Trends Analyt. Chem.* **62** 144
- [24] Li Z B, Ma H L, Cao Z S, Sun M G, Huang Y B, Zhu W Y, Liu Q 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 053301 (in Chinese) [李志彬, 马宏亮, 曹振松, 孙明国, 黄印博, 朱文越, 刘强 2016 物理学报 **65** 053301]
- [25] Wu T, Chen W D, Kerstel E, Fertein E, Gao X M, Koeth J, Robner K, Bruckner D 2010 *Opt. Lett.* **35** 634

Highly precise and real-time measurements of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ isotopic ratio in breath using a 2 μm diode laser*

Sun Ming-Guo¹⁾³⁾ Ma Hong-Liang⁴⁾ Liu Qiang¹⁾ Cao Zhen-Song^{1)†} Wang Gui-Shi²⁾
Liu Kun²⁾ Huang Yin-Bo¹⁾ Gao Xiao-Ming²⁾ Rao Rui-Zhong¹⁾

1) (Key Laboratory of Atmospheric Composition and Optical Radiation, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

2) (Laboratory of Atmospheric Physico-Chemistry, Anhui Institute of Optics and Fine Mechanics, Chinese Academy Sciences, Hefei 230031, China)

3) (School of Mathematics and Physics, Anhui Polytechnic University, Wuhu 241000, China)

4) (School of Physics and Electronic Engineering, Anqing normal University, Anqing 246011, China)

(Received 18 August 2017; revised manuscript received 13 November 2017)

Abstract

Real-time breath gas analysis with high accuracy, precision and time resolution, as a promising, non-invasive, fast and reliable tool, is important in medical diagnostics. Especially stable isotopologues of carbon dioxide is applied to multiple research areas including the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is one of the most frequent bacterial infectious diseases in human beings and is now recognized as one of the key risk factors for chronic gastritis, peptic ulcers, stomach cancer and lymphoma. In contrast to traditional invasive tests, the most reliable non-invasive method in the diagnosis of the *H. pylori* infection is considered to be ^{13}C -urea breath test which is implemented by measuring the $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ isotope ratio in human breath. Tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS) has the advantages of fast response, low drift, good gas selectivity and high detection sensitivity, and it is very convenient to develop a high precision, real-time and online measurement system. A precision laser spectrometer for the measurement of CO_2 isotope abundance in human breath (with CO_2 concentration of 4%–5%) or high concentration gas is designed and evaluated based on TDLAS technology. The spectrometer contains a novel compact dense-pattern multipass cell with a small volume of 280 cm^3 and an effective optical path length of 26.4 m. The cell is in conjunction with a fiber-coupled distributed feedback diode laser operating at 2.008 μm . Wavelength modulation spectroscopy approach is used. The mass flow, pressure and temperature of the cell are actively controlled, and able to keep long-term stability. The influence of laser power fluctuation is eliminated by fitting the baseline with cubic polynomial to normalize the raw spectrum. Moving window regression is used to remove the influence of frequency drift on measuring isotope abundance. The system measurement precision is improved by wavelet denoising and Kalman filtering. The experimental results demonstrate that moving window regression method not only extends the stability time of the system but also improves the measurement precision of isotope abundance well, the wavelet denoising improves the signal-to-noise ratio by 2 times that by the method of multi-spectral average, the stability time of the system is 100 s given by Allan variance, and the measurement precision of CO_2 isotope ratio is 0.067‰ after Kalman filtering. The use of small multi-pass cell and the default of denoising devices make the system more portable and improve the real-time and online measurement performance of the system. In addition to the measurement of $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ isotope ratio in human breath, by replacing different lasers, the spectrometer can also be used to measure trace gas concentration and the stable isotope abundance of many gas molecules in atmosphere. Therefore, the spectrometer will have broad applications in the areas of medical diagnosis, carbon cycle study and environmental monitoring.

Keywords: laser absorption spectroscopy, stable isotope, human breath, precision

PACS: 42.62.Fi, 42.15.Eq, 42.62.Be, 02.70.Hm

DOI: 10.7498/aps.67.20171861

* Project supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant Nos. 2016YFC0303900, 2017YFC0209700), the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 41405022), the Youth Innovation Promotion Association of Chinese Academy of Sciences Foundation (Grant No. 2015264), and the Natural Science Foundation of the Higher Education Institutions of Anhui Province, China (Grant No. TSKJ2016B12).

† Corresponding author. E-mail: zscas@aiofm.ac.cn