

DOI: 10.19650/j.cnki.cjsi.J1905297

呼出气传感器进展、挑战和未来^{*}

曾天禹, 徐航, 黄显

(天津大学精密仪器与光电子工程学院 天津 300072)

摘要:人体呼出气中的挥发性有机化合物可反映人体的健康状况,用于多种疾病的评估。通过质谱分析已得到多种与疾病相关的呼出气生物标志物,如丙酮、一氧化氮、氨气和乙醇等,然而多数呼出气化合物的来源仍然未知。近年来基于传感器的呼出气分析取得了长足的发展,有望实现低成本筛选,用于大人群的早期诊断病理。目前广泛使用的传感器包括金属氧化物传感器、碳纳米管传感器、比色法传感器等。此外,通过传感器阵列组成的电子鼻系统可模拟生物嗅觉的作用机制,已实现了医疗领域的应用。整理、回顾并讨论了此类传感器的工作机制和近期在呼吸分析中的重要应用。

关键词:呼吸传感器;气体传感器;金属氧化物传感器;碳纳米管传感器;电子鼻

中图分类号: TP212 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 310.61

Development, challenges, and future of the breath sensor

Zeng Tianyu, Xu hang, Huang Xian

(School of Precision Instrument and Opto-electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Volatile organic compounds (VOC) in human exhaled breath reflects the health condition of body, which can be used for the assessment of disease. Disease-related exhaled biomarkers (e.g., acetone, nitric oxide, ammonia and ethanol) can be obtained by mass spectrometry. However, the source of most VOC is still unknown. Recently, the sensor-based exhaled breath analysis has made great progress. It is expected to achieve low-cost screening for early diagnosis and pathology of large population. The development of breath sensor has gained increasing interest. These studies are primarily concerned with specific sensors for the detection of individual compound. At present, the breath sensors include metal oxide sensors, carbon nanotube sensors, and colorimetric sensors. In addition, e-nose systems that consist of semi-selective sensor array to simulate the mechanisms of smell sensing of human have been demonstrated in many medical applications. This article reviews and discusses the major mechanisms of different breath sensors and their recent applications in respiratory analysis.

Keywords: breath sensors; gas sensors; metal oxide sensors; carbon nanotube sensors; e-nose

0 引言

通过呼出气对人体疾病进行诊断最早可追溯至古希腊时期。而现代呼吸分析研究始于1971年,化学家鲍林使用气液分配色谱技术(gas-liquid partition chromatography)在人体呼出气中发现了200多种挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOC)^[1]。时至今日,愈多研究证实了呼出气分析作为临床诊断、健康监

测和环境评估辅助手段的准确性与重要性^[2]。

人体的呼出气主要包括氮气、氧气、二氧化碳、水蒸气、惰性气体和VOC,其中不同种类的VOC浓度也千差万别,从万亿分之一(ppt)到百万分之一(ppm)。最近研究证实健康人体散发超过1800种VOC,但其来源与分布仍尚未探明^[3]。大多数VOC并不是在体内产生(内源性),而是来源于体外(外源性)。内源性VOC反映了人体健康状况,可用于多种疾病的评估,而外源性VOC主要来源包括食物摄入、环境污染物和药物代谢等,可反映环境因素对人体健康的影响。

相对于目前医学诊断多基于有创取血检测,呼出气分析具有无创、安全和高频率采样等优点,可实现更精准的实时监测,对改变现有等医学诊疗模式具有深远的意义。呼出气分析关键首先在于具有高灵敏度和高性能的气体传感器,满足浓度从 ppb 到 ppm 范围内分析物的测量需求;其次,对于呼出气中大量存在的相似化合物的测量选择性也至关重要;另外,传感器还需要对呼吸气中含有的水蒸气和温湿度变化所造成的影响具有较好的鲁棒性;最后,在响应时间方面,应具有较短的响应和恢复时间,以适应在线连续检测的需要。基于比色、金属氧化物、碳纳米管、金纳米粒子和其他类型传感器组成的单一器件或传感器阵列应运而生。而结合模式识别和其他人工智能算法,实现了具有单一和多组分测量的电子鼻系统,可对多种生物标志物及它们对应的疾病进行测量和诊断。

1 呼出气成分、生理意义以及与疾病的对应关系

呼出气中的一种或多种 VOC 与特定疾病有关,这些 VOC 被称为疾病的生物标志物 (biomarker)^[4]。一些疾病甚至可以直接通过嗅觉检测到患者呼出气中的特殊气味,典型的人体呼出气包含大约 1 800 种 VOC,但疾病患者的异常 VOC,即可表明某一特定临床状态的生物标志物数量只有几十种^[5],如图 1 所示。

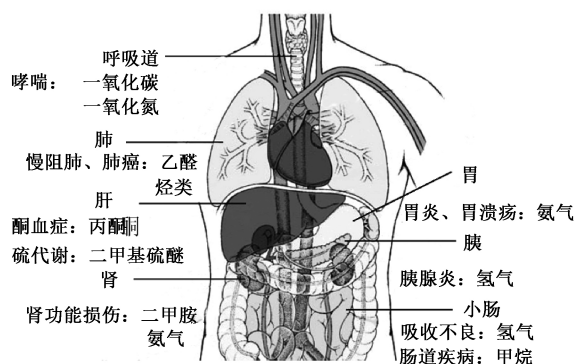


图 1 呼出气中生物标志物的来源和生化反应途径

Fig.1 Sources and biochemical pathways of biomarkers in exhaled breath

疾病相关内源性 VOC 主要由两种途径出现在呼出气中,一种是疾病引起代谢变化或氧化应激诱导血液中 VOC 含量变化,在肺泡交换后通过呼吸带出;另一种由呼吸系统或上胃肠道内衬相邻细胞和组织产生 VOC 可直接通过呼吸带出^[5]。常见内源性 VOC 来源与人体疾病关系如下:

丙酮 (CH_3COCH_3) 是呼出气中浓度最高的 VOC 之

一,其产生与葡萄糖和脂肪代谢有关,呼出气中的丙酮浓度由呼吸道血管中血液丙酮浓度和血气分配系数决定^[6]。实验对照证实,糖尿病患者呼出气中丙酮浓度要高于接受胰岛素注射治疗后的浓度^[7],此外健康个体在睡眠期间和长期禁食后呼出气中丙酮浓度也会升高^[8]。

氨气 (NH_3) 在呼出气中浓度相对较高,其产生与口腔内细菌生成、肾脏疾病、肾衰竭、肝性脑病和幽门螺杆菌感染有关^[9]。呼出气中氨气和三甲胺反应肾脏功能,可用于评估终末期肾病和急性肾损伤的透析效率^[10]。

一氧化碳 (CO) 和一氧化氮 (NO) 是典型的肺部疾病生物标志物,如哮喘、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 和支气管扩张等^[11]。实验已证实哮喘患者呼出气中 CO 浓度 (5~6.2 ppm) 高于健康被测者,哮喘患者吸入皮质类固醇激素等药物后,浓度恢复到接近健康人水平 (1.6~1.8 ppm)^[12]。健康个体和哮喘患者间呼出气 CO 的差异远小于 NO 的差异^[13]。目前临床中呼出气 NO (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 测定是检测哮喘最常用的手段。CO 也是高胆红素、氧化应激和呼吸道感染的生物标志物,可用于标识戒烟者中胆红素的产生和肺功能恢复^[12]。NO 除了作为哮喘、高血压和鼻炎等生物标志物外^[14],也是脂多糖诱导的气道炎症和肺部炎症的生物标志物^[15]。呼出气 NO 检测已在临床中用于评估吸入式皮质类固醇激素哮喘治疗效果。

含硫化合物如硫化氢 (H_2S) 是肝部疾病如肝硬化的生物标志物。在肝病患者的呼出气中,二甲基硫醚浓度相较健康人高。二甲基硫醚也与细菌和真菌 (如肺炎链球菌,流感嗜血杆菌) 引起的肺部感染有关^[16]。

醛类,如甲醛 (HCHO) 已证实是肺癌和乳腺癌的生物标志物^[17];乙醛 ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$) 已确定为酒精中毒和肺癌的生物标志物^[18]。

烃类,如甲烷 (CH_4) 已确定为结肠发酵等肠道疾病的生物标志物^[19],乙烷 (C_2H_6) 已证实是包括哮喘、脂质过氧化和维生素 E 缺乏等生物标志物^[20],此外乙烷也用来指示皮肤病和囊性纤维化等疾病^[21]。

对于呼出气中指定 VOC,不同健康个体或特定个体连续观察仍会出现显著差异^[22]。其中个体间差异取决于多种因素,如生理状态、饮食习惯和生活环境等,呼出气采样方法、储存方法和测量技术也会影响测量结果。除上述介绍的几种 VOC 外,其他 VOC 也潜在地可用于识别疾病^[23]。然而,目前对于呼出气中 VOC 的来源、分布和生化途径等仍处于初步研究阶段,对于一些已知生物标志物的详细形成机制以及其与疾病相关性尚不清楚,如表 1 所示。一般来说,生物标志物与疾病的关系通常是多重的,即单种 VOC 可指示多种疾病和生理状态,另一方面,一种特定疾病或生理状态也包含了多种 VOC

特征。如 NO 是哮喘、支气管扩张^[24]和鼻炎^[25]的生物标志物;同时,过氧化氢(H₂O₂)^[26]和氨气^[27]也是哮喘的生物标志物。这种多重关系就要求呼出气分析仪器不仅需要高敏感度,同时还需要高度选择性,才能获得准确的呼出气信息。

表 1 一些疾病的生物标志物^[23]
Table 1 Biomarkers for some diseases

化合物名称	疾病类型
碳氢化合物(乙烷、戊烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷)	氧化应激
甲基化碳氢化合物	肺癌或乳腺癌
异戊二烯	胆固醇代谢紊乱
丙酮	糖尿病,酮血症
含硫化合物(二甲基硫醚、甲硫醇、乙硫醇等)	肝损害
含氮化合物(氨类、二甲胺、三甲胺)	尿毒症,肾脏损害
一氧化氮、一氧化碳、氨气	哮喘
癸烷、十一烷、己醛、庚醛、苯和三甲基苯	肺癌

2 检测手段

目前呼出气测量方法主要分为 3 类:基于气相色谱(gas chromatography, GC)或质谱(mass spectrum, MS)的方法,基于激光光谱检测技术的方法和基于气体传感器的方法。GC 是最早使用的方法,各种其他检测方法可与其耦合,如 MS、火焰离子化检测器(flame ionization detector, FID)和离子迁移谱(ion mobility spectroscopy, IMS)。近年开发可用于空气和呼吸中痕量气体实时定量测量,如质子转移反应质谱(proton transfer reaction mass spectrometry, PTR-MS)和选择离子流动管质谱(selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS)等。但这类检测过程复杂耗时,仪器昂贵笨重,无法集成在人体,并在日常生活中直接使用。同质谱检测方法相比,激光光谱检测技术不仅具有高灵敏度和高选择性,还具有实时响应,仪器成本相对低等优点。目前广泛使用的激光光谱技术包括可调谐二极管激光吸收光谱(tunable diode-laser absorption spectroscopy, TDLAS)、光腔衰荡光谱(cavity ring-down spectroscopy, CRDS)、积分腔输出光谱(integrated cavity output spectroscopy, ICOS)、腔增强吸收光谱(cavity enhanced absorption spectroscopy, CEAS)、腔漏泄吸收光谱(cavity leak-out spectroscopy, CALOS)、光声光谱(photo acoustic spectroscopy, PAS)和石英增强光声光谱(quartz-enhanced photo acoustic spectroscopy, QEPAS)等。目前使用激光光谱技术测量生物标志物(如 CO₂、NO 等)的检测仪器可以购买。但受制于激光光源成本高、体积大和使用环境等因素限制了家庭使用。

气体传感器已广泛应用在如爆炸物检测,空气质量监测和酒精呼吸分析等环境中。在呼出气分析中,气体传感器可作为其他方法的替代品,特别是用于临床诊断和监测中展现了便于大批量加工的优点,如表 2 所示。常见气体传感器类型包括比色法传感器和金属氧化物传感器等,随着纳米技术的发展,基于纳米材料的新型传感器,如碳纳米管传感器和纳米金属氧化物传感器等已经通过实验室的痕量气体检测显示出了作为辅助临床诊断的希望^[28]。由于单个气体传感器性能不足,基于半选择性交互式传感器阵列组成的电子鼻系统为基于质谱技术或激光检测技术提供了更便捷的替代方案^[29]。随着物联网的发展,可穿戴设备日渐丰富,可穿戴式气体传感器已广泛研究并应用于机器人、医疗保健和感官模拟中,如可感知环境气体的电子皮肤^[30-31]。目前常见电子鼻系统基于如金属纳米粒子、碳纳米管和导电聚合物等。

表 2 目前正在临床中使用的呼出气生物标志物检测方法
Table 2 Exhaled biomarker detection methods used in the clinic

化合物名称	应用领域	检测方法	检测限
一氧化氮	哮喘检测	臭氧/化学发光法	2 ppb
丙酮	糖尿病监测	质子转移反应质谱法	20~100 ppb
乙醇	酒精检验	电化学法	100 ppb
二氧化碳	呼气末二氧化碳	红外分析法	2 mm Hg
C13 同位素	幽门螺杆菌	红外光谱法	1%

2.1 比色法传感器

比色法传感器是将与不同 VOC 有不同化学响应的染料固定在疏水膜基底上,通过染料响应 VOC 时的化学反应引起颜色变化来检测分析物。疏水膜基底可用于减少相对湿度的影响。变色染料广泛采用基于分析被测气体路易斯酸碱相互作用的金属化四苯基卟啉;基于气体分子大小和形状的双-锌卟啉配合物;基于布朗斯泰德酸碱度的 pH 酸碱指示剂,如甲基红和尼罗红;基于分子极性的高度溶剂化色素,如 Reichardt 甜菜碱染料等^[32]。Askim 等^[33]首先开发比色传感阵列,引入金属卟啉配位体用于视觉识别 VOC。将金属化四苯基卟啉染料固定在硅(Si)基底组成比色传感器阵列,其中金属卟啉配位体包括锡(Sn)、钴(Co)、铬(Cr)、锰(Mn)、铁(Fe)、铜(Cu)、钌(Ru)、锌(Zn)和银(Ag)化四苯基卟啉(tetraphenylporphyrin, TPP),实现了对浓度为 9.3%的正丁胺气体检测,响应时间缩短至 15 min,如图 2(a)所示。其中由 Sn(TPP)Cl₂, Co(TPP)Cl, Zn(TPP)和 Fe(TPP)Cl 组成的子阵列,如图 2(b)所示,实现了对浓度为 1.8 ppm 的辛胺,十二烷硫醇和三正丁基膦的检测。为了实现传感器小型化和加快响应速度,团队将金属卟啉溶

解于聚合物(邻苯二甲酸二丁酯, dibutyl phthalate, DBP)中并沉积在聚四氟乙烯基底上,形成面积为 $500\ \mu\text{m}^2$ 的传感器,对正丁胺的响应时间缩短为 1 min,如图 2(c)和(d)所示。目前,这类比色法传感器已经实现了对多种 VOC 的测量,如胺类、芳烃类、醇类、醛类、羧酸类、酯类、卤代烃、酮类、腈类、硫化物和硫醇等。

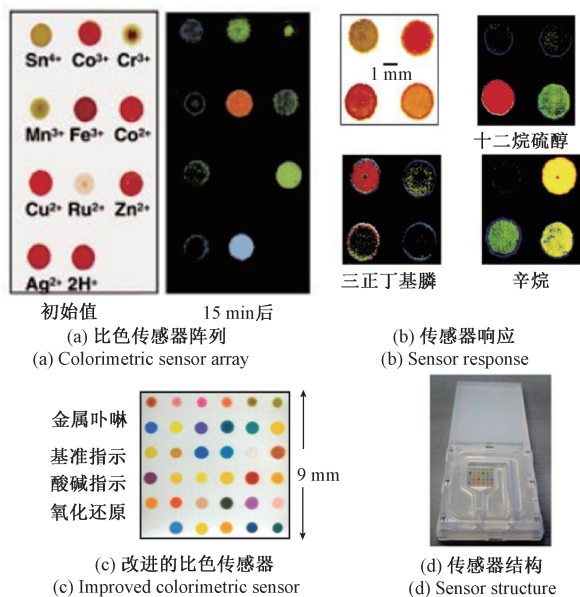


图2 典型的比色传感器

Fig.2 Typical colorimetric sensors

Mazzone 等^[34-35]使用 6 组共 36 个比色传感器组成的阵列检测肺癌患者呼出气发现了肺癌的生物标志物。每组传感器具有同类染料,当阵列响应呼出气特定 VOC 时,阵列颜色发生变化,通过复合响应来检测不同疾病患者呼出气。测量系统由机械泵恒流输送已收集的呼出气至测试腔中比色阵列,测试腔及输送管道可由加热器维持恒温,阵列浸渍在一次性滤芯上防止湿度影响,采用每 2 min 取样记录颜色值,形成了 108 维向量(每个传感器 RGB 共 3 个向量值)的数据结果,将呼出气同环境气的向量差作为输出。肺癌测试的对照组分为疾病对照组与健康对照组,其中疾病对照组包括慢性阻塞性肺病、结节病、肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者等,分类结果显示肺癌诊断率为 73.3%。

比色传感器可从显色结果中直接获得分析物的化学分类。其优点在于指示直观,适用于需要直接显示结果的测量场合,如指示环境中有害 VOC 达到立即威胁生命和健康(immediately dangerous to life or health concentration, IDLH)浓度、环境中 VOC 达到允许暴露限值(permissible exposure limit, PEL)浓度和显示呼出气疾病判断结果等。虽然比色传感器对于反应活性强的 VOC 测量直观有效,但对稳定性强的 VOC 检测也较为困难。

常见室内环境气中 VOC(如芳香烃,氯烃等)化学性质不活泼且在低浓度下不易被检测。需要对这部分 VOC 进行预氧化,产生如羧酸、酚类和醛类等活性物质,其反应活性强,更易与比色传感器相互作用。一般来说,比色传感器都需要扫描仪或相机等配套设备进行图像采集和颜色分析,并且比色传感器更适合独立使用。此外比色法目前大多不具备连续实时监测的能力,测量结果不直接显示具体浓度数值。这些缺点限制了它的使用场景。

2.2 金属氧化物传感器

金属氧化物气体传感器,特别是其中基于金属氧化物化学电阻器(chemiresistor)的呼出气传感器,已进行广泛研究被证实可以高灵敏度检测各种气体^[36]。这类传感器工作基于分析物同金属氧化物表面反应改变金属的表面氧平衡,宏观显示为材料电导率的变化。金属氧化物传感器具有加工工艺成熟、制造简单、便于大规模生产、高度小型化、低功耗和低成本等优点。但用于呼吸传感器的金属氧化物也存在低导电性、目标选择性不强和工作温度相对较高等缺点。

为解决上述问题,一些学者发现贵金属掺杂可以提高金属氧化物气体传感器的性能,如掺杂铂(Pt)、铑(Rh)、银(Ag)和钯(Pd)等对传感器动力学有显著增强^[37]。掺杂改变金属氧化物微纳结构,间接改变活化能或带隙,提高了传感性能^[38]。Righettoni 等^[39]使用火焰喷雾热解法(flame spray pyrolysis, FSP)合成 Si 掺杂 $\epsilon\text{-WO}_3$ 纳米颗粒,将其沉积在水冷氧化铝(Al_2O_3)基底的金(Au)叉指电极上,得到多孔结构的气体传感器,允许目标分析物快速吸附和反应生成物快速释放。传感器对低浓度丙酮气体有显著响应,检测限至 0.1 ppb,与选择离子流动管质谱法检测限相当,经潮湿空气冲洗后,可实现传感器迅速再生。根据表面溢出效应,金属氧化物的表面改性可以为传感器与分析物之间电子交换创造更好条件,从而提高传感器性能。贵金属(如 Pd)对氧化锡(SnO_2)薄膜传感器的表面改性,可以降低工作温度提高传感器响应。Korotcenkov 等^[40]验证了在 Si 基底沉积 SnO_2 膜(厚度为 40 nm)表面喷雾热解 Pd, Pd 的表面改性使传感器工作温度从 450°C 降低至 $150\sim 200^\circ\text{C}$ 。在模拟呼出气环境下(相对湿度 50%),传感器对 CO 的响应增加了 3 倍(Pd 表面浓度为 0.12% 时达到最大)。氧原子、氢原子和水蒸气分子在 Pd 颗粒上解离吸附随后溢出。该方法中, Pd 的表面改性对 SnO_2 薄膜气敏特性影响取决于尺寸效应和 SnO_2 表面上 Pd 颗粒的化学状态。

金属氧化物传感器的一个缺陷是响应和恢复的动力学缓慢^[41]。纳米结构允许更大的表面积,孔径比和原子分布有助于分析物的化学或物理吸附,从而驱动表面氧反应,提高传感器的灵敏度。纳米结构金属氧化物已经成为高灵敏度和潜在低温气体传感器最有希望的候选材

料,如表 3 所示。目前广泛研究的纳米结构包括纳米棒、纳米线、纳米管、纳米带、核-壳结构和纳米纤维等,均表现出了优异的气体传感特性,如图 3 所示。其中,核-壳结构的 p-n 纳米异质结成为纳米结构金属氧化物气体传感器的重要平台^[36]。p-n 纳米异质结在核-壳边界处成形,在 p-n 界面处产生内置电场,驱动电荷载流子快速分离,加快动态响应^[42]。Tian 等^[43]使用水热法合成了 NiO/ZnO 的 p-n 异质结纳米结构气体传感器,其伏安特性类似二极管,对乙醇的检测限可达 4 ppm,具有快速动态响应能力,响应时间为 6 s,恢复时间为 22 s,其工作温度为 200℃ 相较 ZnO 气体传感器有明显降低。Shin 等^[44]证实了在多层自组装 SnO₂ 纤维中层间存在多孔结构允许纳米 PtO 颗粒均匀沉积,形成 PtO/SnO₂ 的 p-n 异质结。这种结构扩展了 SnO₂ 的电子耗尽区,提升了灵敏度,对丙酮的检测限可达 120 ppb。与未形成异质结的 SnO₂ 传感器相比,响应时间从 112 s 缩短至 15 s。

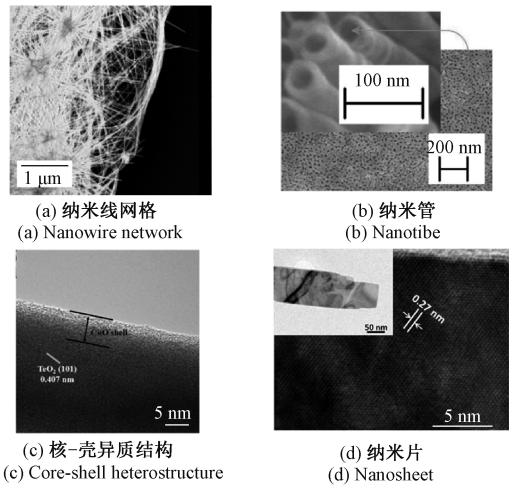


图 3 不同纳米结构的 SEM
Fig.3 SEM images of different nanostructures

表 3 金属氧化物气体传感器的不同纳米结构
Table 3 Different nanostructures of metal oxide gas sensors

纳米结构	金属氧化物材料	检测对象及检测限
纳米棒	ZnO	H ₂ S 2 ppm, 甲醛 50 ppm ^[45]
纳米带	V ₂ O ₅	乙醇 10 ppm ^[46]
纳米线	NiO	乙醇 2.7 ppm, 丙酮 2.5 ppm ^[47]
纳米线(图 3(a))	WO ₃	H ₂ S 10 ppb ^[48]
纳米线	ZnO, CuO	乙醇 50 ppm ^[49]
纳米管	In ₂ O ₃	氨气 5 ppm ^[50]
纳米管	TiO	CO 100 ppm, 丙酮 50 ppm, 乙醇 50 ppm ^[51]
核-壳纳米结构(图 3(c))	TeO ₂ -CuO	NO ₂ 0.5 ppm ^[52]
纳米片(图 3(d))	CuO	丙酮, 甲醇, 乙醇 10 ppm ^[53]
纳米纤维	Pt-SnO ₂	H ₂ S 4 ppm, 乙醇 100 ppm, NO ₂ 5 ppm ^[54]

SnO₂ 传感器是最常见的金属氧化物气体传感器。SnO₂ 传感器可以对多种 VOC 进行测量,其主要缺点是选择性差并且会受到湿度(呼出气的主要成分)的交叉敏感性影响。其他材料如氧化镍(NiO)、氧化钛(TiO₂)、氧化锌(ZnO)、氧化钼(MoO₃)、氧化钨(WO₃)、氧化钨(In₂O₃)、氧化钒(V₂O₅)等也已用于气体传感检测^[55]。基于 WO₃ 的薄膜传感器已用于定量检测聚氟乙烯(polyvinylformal, PVF)袋收集人体呼出气中的 NO 浓度(即呼出气离体测量),测量结果与化学发光 NO 分析仪进行对比,证实了从 0~100 ppb 范围内的呼出气 NO 准确测量^[56]。

石墨烯/金属氧化物复合材料由于其高导电性和快速动态响应能力而引起了极大关注。如还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide, RGO)-WO₃ 纳米颗粒^[57],石墨

烯(graphene, GR)-SnO₂ 纳米棒^[58] 和氧化石墨烯(graphene oxide, GO)-ZnO 纳米颗粒^[59] 构成的气体传感器。Choi 等^[60] 制备了由 WO₃ 分别同 GR 和 GO 构成的两种新型复合材料。WO₃ 通过射频溅射沉积在静电纺丝制备的聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)/聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylate, PMMA) 纳米纤维基底上,高温煅烧后纳米纤维分解形成空心 WO₃ 结构,用均匀混合方法将不同的石墨烯基材官能化到 WO₃ 上形成复合材料。在 95% 相对湿度下对 5 ppm 丙酮进行对比检测,其中 GR-WO₃ 和 GO-WO₃ 分别比 WO₃ 响应增加了 6.45 和 3.25 倍,复合材料显著提升了灵敏度。Zhou 等^[61] 使用功能化石墨烯片(functionalized graphene sheets, FGS)作为分子模板来沉积 Cu₂O 纳米晶体,其中 FGS 为 Cu₂O 吸附气体提供了更多活性位点,用

于 H₂S 检测时,室温下显示出快速和可逆的响应,实现了 5~100 ppb 低浓度检测。

金属氧化物的另一个选择是导电聚合物。如聚苯胺 (polyaniline, PANI) 在室温下显示出对氨气的高灵敏度^[62]。在银叉指电极阵列上通过丝网印刷方式沉积一层聚苯胺纳米颗粒形成气体传感器,用于 63 位血液透析患者呼出气的氨气检测可以实现最低至 40 ppb 的检测限,并且可在室温下工作^[63]。此外,金属氧化物与导电聚合物结合共同构成敏感层,利用传感性能的协同作用,可实现降低工作温度同时提高气体选择性的作用^[64]。

金属氧化物气体传感器价格低廉、性能可靠、体积小、功耗低、应用广泛,在工业中已用于易燃、有毒的气体和废气检测。纳米材料是目前金属氧化物传感器的重要组成部分,它们具有独特的机械、光学、电学和催化性能,还具有较高的单位质量表面积,这些都有望提高传感器性能,降低工作温度。纳米尺度下材料的物理和化学性质会产生变化。如尺寸减小时,比表面积和表面体积比急剧增加,电子和空穴的运动也受材料尺寸和几何形状的影响。这些都暗示了基于纳米材料的金属氧化物在应用过程中的挑战和机遇。金属氧化物纳米结构(如纳米线、纳米管、核-壳纳米结构、纳米针、纳米片和纳米纤维)的最新发展为高性能的气体传感器材料铺平了道路,如表 4 所示。

表 4 金属氧化物及聚合物传感器在呼吸检测中的应用			
Table 4 Applications of metal oxide and polymer sensors in respiratory detection			
传感器类型	敏感材料	检测对象	检测限
金属氧化物化学电阻器	SiO ₂ 掺杂 WO ₃	丙酮	20 ppb ^[65]
金属氧化物化学电阻器	Pt 修饰 WO ₃	丙酮	120 ppb ^[66]
金属氧化物化学电阻器	Pt 修饰 SnO ₂	丙酮	20 ppb ^[44]
聚合物	壳聚糖	丙酮	100 ppb ^[67]
金属氧化物化学电阻器	MoO ₃	氨气	<1 ppm ^[68]
聚合物	聚苯胺	氨气	40 ppb ^[63]
金属氧化物化学电阻器	WO ₃ 和 Cr ₂ O ₃	NO	18 ppb ^[69]
	聚(3,4-乙烯二氧		
金属氧化物化学电阻器	噻吩)-聚苯乙烯磺酸涂敷 TiO ₂	NO	6 ppb ^[70]
			1 ppm H ₂ S
聚合物	聚苯胺	硫化物	1.5 ppm
			甲硫醇 ^[71]

2.3 碳纳米管传感器

碳纳米管 (carbon nanotube, CNT) 是用于气体传感器的理想纳米材料,其管径为纳米级别,与气体分子尺寸接近(如氧气分子直径 0.346 nm),而管长为微米量级。

极高的纵横比和高比例的表面原子赋予了碳纳米管独特的化学、电学和光学性质,碳纳米管管壁表面积提供了高活性反应界面,从而提高了灵敏度降低了响应和恢复时间^[72]。此外,碳纳米管还适合直接同微电子电路或柔性材料集成,形成柔性气体传感器。基于碳纳米管的气体传感器已证明对大量气相分析物具有敏感性,迄今为止,已显示出对诸如 NH₃、NO₂、H₂、CH₄、CO、SO₂、H₂S 和 O₂ 等气体的敏感性。目前研究方向是降低检测限和增强选择性。

增强对特定气体分子选择性最直接的方法是对碳纳米管管壁功能化。实验证实功能化可以增加单壁碳纳米管 (single-walled carbon nanotube, SWCNT) 气体传感器的反应速率^[73]。Kuzmych 等^[74]开发了一款基于聚醚酰亚胺 (polyetherimide, PEI) 功能化碳纳米管随机网络 (random network, RN) 的 NO 传感器,传感器采用化学气相沉积 (chemical vapor deposition, CVD) 和光蚀刻等制备工艺,在 Si 基底上 Au/Ti 电极桥接 PEI 功能化 SWCNT。由于 NO 与 PEI 层发生反应,改变了 PEI-SWCNT 的导电性。传感器检测限最低为 15 ppb,响应时间为 70 s,而未经功能化的 SWCNT 检测限为 300~400 ppb,响应时间为 250 s。该传感器可用于呼出气哮喘诊断,如图 4(a)和(b)所示。

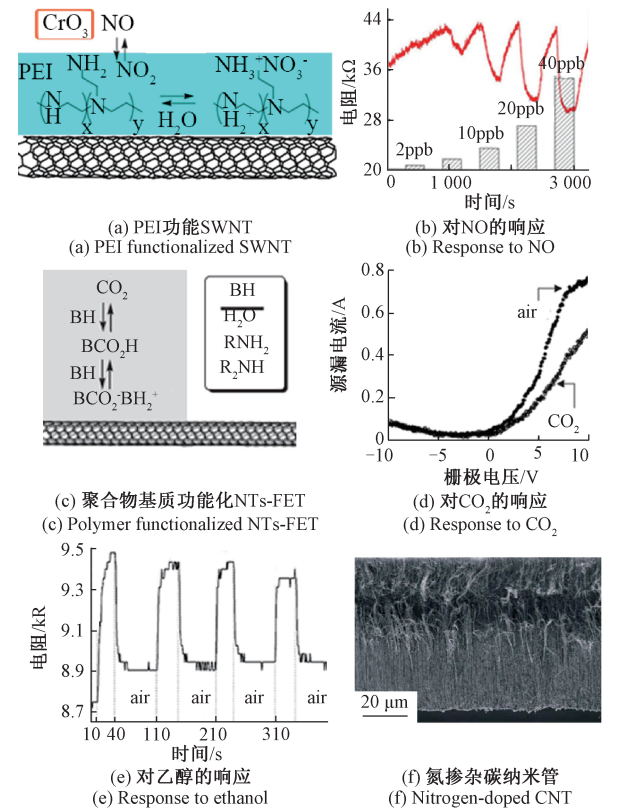


图 4 碳纳米管的掺杂和功能化
Fig.4 Doping and functionalization of carbon nanotubes

Star 等^[75]验证了由 PEI 和淀粉组成的聚合物功能化的碳纳米管场效应管 (CNT-FET) 表现出对 CO₂ 的敏感性,其原理是聚合物中氨基官能团在 CO₂ 环境下与氨基甲酸酯发生反应,如图 4(c) 所示,在室温和相对湿度 80% 的测试气中,在 CO₂ 浓度为 0.05% ~ 10% 内呈现出线性关系,并且响应时间小于 30 s,如图 4(d) 所示。通过对碳纳米管进行掺杂,如对定向排布碳纳米管薄膜进行氮掺杂,如图 4(f) 所示,形成的乙醇气体传感器具有常温环境下可逆响应,并且响应时间低于 1 s^[76],如图 4(e) 所示。

Wei 等^[77]发现定向排布碳纳米管-聚乙酸乙烯酯 (polyvinyl acetate, PVAC) 复合材料显示出对乙醇和甲醇气体可逆响应。制备方法为将 PVAC 溶液沉积到 Si 基底上定向排布多壁碳纳米管 (multi-walled carbon nanotube, MWCNT) 形成复合材料,后将复合薄膜从基底剥离形成柔性薄膜传感器。复合材料吸附醇类气体时体积膨胀,碳纳米管管间距离增加,改变复合材料阻值。实验证实该传感器对醇类气体响应时间小于 2 min,实现了与己烷、四氢呋喃、环己烷、丙酮、三氯甲烷、乙酸乙酯、甲苯、二甲基甲酰胺和四氯化碳等气体的可逆响应。Olney 等^[78]制备了 SWCNT 和聚(3,4-乙烯二氧噻吩)-聚苯乙烯磺酸 (PEDOT:PSS) 复合材料,其对 CO₂ 检测限最低至 10 ppm。Qi 等^[79]制备碳纳米管/纤维素复合气凝胶,其中碳纳米管网络悬浮在纤维素基质中。暴露于不同的 VOC (包括醇类、烃类、丙酮、氯仿和四氢呋喃) 时,纤维素基质吸附气体分子引起基质的体积膨胀,从而增加了纳米管间距离,改变复合材料导电率。

除聚合物外,碳纳米管还可同金属/氧化物组成复合材料。Sanchez 等^[80]以 MWCNT 为原材料制备了 TiO₂-MWCNT 复合材料,该材料显示出室内环境下对丙酮和氨气的快速响应和传感器再生。复合材料以四异丙醇钛 Ti(C₃H₆OH)₄ 为前驱体,酸化处理的 MWCNT 异丙醇分散液为溶剂,采用溶胶凝胶法制备了 TiO₂ 和 TiO₂-MWCNT 复合材料。复合材料实现了对 1% 浓度的丙酮气体(图 5(d)) 和 2% 浓度的氨气的检测(图 5(c))。响应时间(30~40 s) 和再生时间(10~20 s) 皆优于单独的 TiO₂ 或 MWCNT 气体传感器。

纳米尺度金属/金属氧化物,特别是纳米颗粒和量子点,进一步改善金属氧化物/碳纳米管复合材料的传感性能。氧化铟锡 (indium tin oxide, ITO) 纳米颗粒同 SWCNT 进行物理混合形成 ITO/SWCNT 复合材料,该材料在低浓度 NH₃ 和低湿度下显示为 p 型半导体特性。在 37% 高湿度下,由于水的空穴补偿效应显示为 n 型半导体特性,其对 NH₃ 检测限最低可达 13 ppb^[81]。使用油酸包裹 SnO₂ 量子点同 MWCNT 物理混合,由于两者的疏水相互作用,形成了稳定复合材料^[82]。在 SnO₂/MWCNT

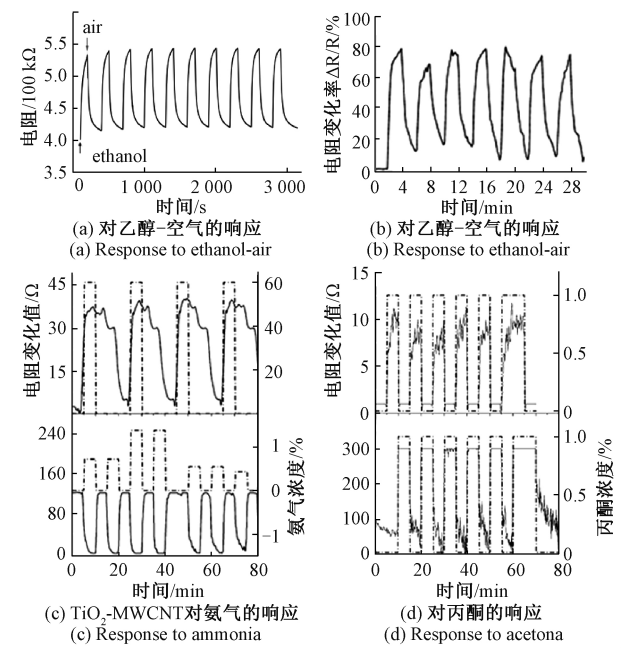


图 5 用于气体传感的碳纳米管复合材料
Fig.5 Carbon nanotube composite for gas sensing

复合材料中,量子点表面上吸附 H₂S 分子导致电荷转移到 MWCNT,其对 H₂S 检测限可达 3.3 ppm,并可在 NO₂、NH₃ 和 SO₂ 混合气中识别 H₂S。

除电化学传感器外,碳纳米管还可形成光学和机械谐振型气体传感器等。如采用 LB (Langmuir-Blodgett) 技术在标准二氧化硅光纤上集成单壁碳纳米管形成的光纤传感器和石英晶体微量天平传感器 (quartz crystal microbalance, QCM),工作原理分别基于碳纳米管吸附分析物后光反射率和共振频率的变化来检测 VOC 的种类^[83]。

碳纳米管气体传感器具有灵敏度高、响应速度快、尺寸小和室温工作等诸多优点,在医疗领域具有广阔发展前景,如表 5 所示。室温工作使其可直接同人体集成,降低了微小温度波动和热致漂移的影响,同时降低了设备的总功耗,消除了对内部加热元件和连续电源的需要。

表 5 用于医疗领域的碳纳米管气体传感器
Table 5 Carbon nanotube gas sensors for medical applications

化合物名称	应用领域	检测限
一氧化氮	本征碳纳米管	10 ppm ^[84]
	金属修饰碳纳米管	100 ppm ^[84]
	金属氧化物修饰碳纳米管	2 ppm ^[85]
	聚合物功能化碳纳米管	5 ppb ^[74]
乙醇	本征碳纳米管	300 ppm ^[86]
	金属氧化物修饰碳纳米管	10 ppm ^[87]
胺类	本征碳纳米管	100 ppm ^[88]
	聚合物功能化碳纳米管	4 ppm ^[89]

2.4 电子鼻系统

电子鼻系统是将气体传感器阵列与模式识别技术相结合的智能技术,其检测原理类似生物嗅觉,如图6所示。嗅觉器官起始于鼻,鼻子是由各种嗅觉受体细胞组成,每种受体细胞只有一种类型气味受体,每种气味受体能检测有限种类的物质^[90]。气味受体有约1 000种,虽然单个气味受体仅具有轻微的选择性,但多个受体可以组合来识别和分类气味,形成气味的指纹图案^[91]。人类嗅觉便是这种“非完全选择性”响应模式的组合^[92]。与之类似的电子鼻系统,由多个半选择性传感器组成的阵列对气体进行测量,将整体信号进行模式识别,而无需为指定生物标志物制造高度选择性的传感器。模式识别中使用包括主成分分析(principal components analysis, PCA)、偏最小二乘回归(partial least squares regression, PLSR)和人工神经网络(artificial neural network, ANN)等算法模型^[93]。目前电子鼻系统广泛使用包括磁性复合纳米材料(magnetoelectric nanocomposites)、金属氧化物和碳纳米管随机网络(RN-CNT)的化学电阻器阵列^[94]。敏感材料表面同分析物伴随着吸附、解吸附和可逆反应等,电子鼻系统记录分析物和传感器阵列间响应并将其转换成可读数值,基于统计学模型分类实现不同气体的识别。电子鼻系统已被证明可用作多种疾病(如肺癌,多发性硬化症和慢性肾病)的呼出气测试^[95]。除金属氧化物传感器和碳纳米管传感器之外,石英晶体微量天平^[96],金纳米粒子等也被广泛使用。

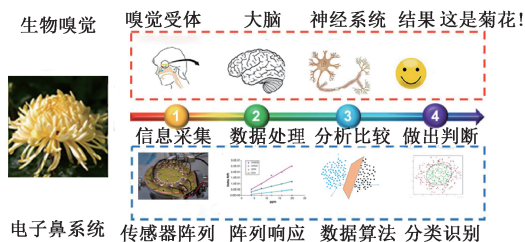


图6 电子鼻的工作原理

Fig.6 Operating principle of e-nose

石英晶体微量天平会对气体与敏感层任何形式的结合作响应,即使是无处不在的范德瓦尔斯力,因此缺乏选择性,很少用作独立传感器组件,而是作为电子鼻系统中的支持元件^[97]。Paolesse等^[98]开发了由12个石英晶体微量天平传感器组成的电子鼻系统,通过涂有不同的卟啉和卟咯金属配合物实现对分析物的选择性。电子鼻采用对四苯基卟啉(H_2TPP)进行不同金属(包括Rh、Ru、Co、Mn、Cu、Fe等)功能化,结果显示对醇类(甲醇、乙醇)、胺类(二乙胺、三乙胺和二丙胺)、烃类(正戊烷、十二烷)和醛类(丙醛、戊醛)等具有交叉选择性,但对于任

意一种气体每种金属卟啉都具有不同响应 $\Delta R/R_0$ 。

用于电子鼻的金纳米粒子(gold nanoparticle, GNP)传感器是具有交叉反应传感器阵列,基于有机功能化的金纳米粒子。其中GNP连接电极间形成导电通路,同时GNP表面也是分析物的吸附位点^[99]。根据Peng等^[99]开发的基于GNP电子鼻系统,其包含14个具有不同功能化的GNP传感器,气体样品采集后,交叉反应获取气体复合响应,该过程相当于获得生物分子的指纹图谱^[94],如图7所示。其中传感器采用改进的两相制备方法,结合配体交换法合成单层封闭厚度为5 nm的GNP。十二烷硫醇、4-甲氧基-甲苯硫醇、己硫醇、11-巯基-1-十一烷醇、癸硫醇、十八烷硫醇、叔十二烷硫醇、1-丁硫醇、2-乙基-己硫醇、3-甲基-1-丁硫醇、2-巯基苯并恶唑、11-巯基-1-十一烷醇、2-巯基-苄醇和3-甲基-1-丁硫醇等用作有机功能层,经超声处理后将功能化GNP分散在甲苯溶液中并滴加到Au电极上形成最终传感器阵列。其中GNP阵列对典型癌症,其中包括肺癌(lung cancer, LC)、结肠癌(colon cancer, CC)、乳腺癌(breast cancer, BC)、前列腺癌(prostate cancer, PC)和健康对照组的生物标志物的检测限为15 ppb。测量期间每个GNP传感器在暴露于呼出气时显示了可逆响应。

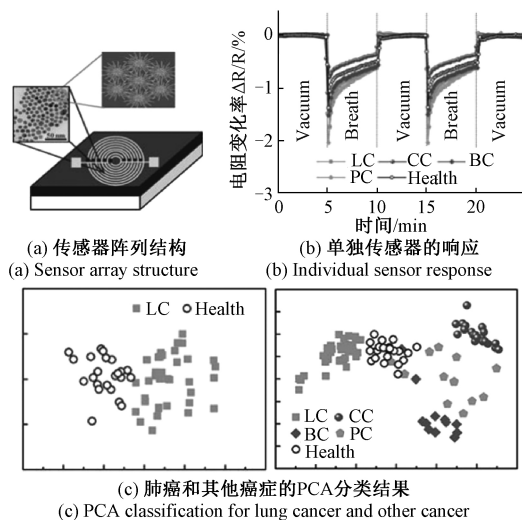


图7 基于GNP的电子鼻系统^[94]

Fig.7 A GNP-based e-nose system

Barash等^[100]使用由GNP传感器构成的电子鼻,对癸硫醇、己烷硫醇、丁硫醇和2-巯基苯并恶唑等生物标志物检测来区癌细胞(包括非小细胞型肺癌、小细胞型肺癌细胞、腺癌和鳞状细胞癌)和健康细胞,分类准确率为9%~96%。其中GNP采用包括十二烷醇、4-甲氧基-甲苯硫醇、11-巯基-1-十一醇十八烷硫醇、4-三氟甲基苯硫醇、2-乙基己硫醇、3-甲基-1-丁硫醇、3-甲基-1-丁硫醇和己硫醇、2-巯基苯甲醇、11-巯基-1-十一烷醇、叔十二碳硫

醇、3-巯基丙酸酯、二丁基二丁基、3-甲基-1-丁硫醇和十二烷硫醇等有机配位体。电子鼻基于涂覆有有机配体的球形 GNP(直径为 3~4 nm),有机配体为呼吸 VOC 提供广泛的交叉选择性吸附位点。

除电化学传感器阵列之外,电子鼻系统还包括光化学传感器阵列。Huo 等^[101]采用种子介导生长法制备了金纳米棒(gold nanorod, AuNR),采用溶液共混法合成金属卟啉(metalloporphyrin, MTPP)-AuNR 纳米复合材料,制备了用于识别呼出气中肺癌生物标志物的光化学传感器。由于分析物引起 MTPP-AuNR 膜的折射率变化,通过检测反射光功率的变化,得到了 6 种生物标志物的色差图。反射光功率的变化是可逆的,以 dB 为单位记录下数值,证实了光功率变化同分析物的浓度成比例。将阵列对这 6 种生物标志物(癸烷、十一烷、己醛、庚醛、苯和三甲基苯)响应前后的 RGB 图做差值,获得 VOC 的色差图,采用主成分分析和层次聚类分析(hierarchical clustering algorithm, HCA)算法对数据进行分类。分类结果表明 MTPP-AuNR 对 6 种 VOC 敏感性和选择性较高,该电子鼻能够快速、准确地识别肺癌生物标志物,这种无创、低成本、快速的检测方法可用于肺癌高危人群的早期预防筛查。

电子鼻中不同种类传感器一般在不同温度范围内工作。如金属氧化物传感器在室温和高温下工作;碳纳米管和 GNP 传感器一般在常温工作;固态电化学气体传感器仅在固体电解质下才能在高温下工作;石英晶体微量天平始终在室温下工作。提高传感器的灵敏度,将检测

限扩展到 ppb 甚至 ppq 量级,除了传统的优化工作温度,扩大敏感材料表面积外,多场耦合调节也是一种有效方法。例如紫外线照射^[102],在化学电阻传感器中引入应变压阻效应^[103],在场效应管传感器中引入压电栅极电压^[104]等。

电子鼻系统的应用在目前疾病诊断中日趋成熟。其中包括肺癌在内的肺部疾病诊断是一项非常适合该技术的应用,如表 6 所示。肺癌在所有癌症类型中发病率和死亡率最高。随着电子鼻技术的发展会从根本上改变肺癌的诊断方式。电子鼻系统已在检测肺癌取得了部分成功,如在肺癌早期筛查中通过电子鼻识别出具有高风险的个体后进行低剂量 CT 扫描。国外已经有很多电子鼻的商用产品问世,如美国 Cyranose 320 便携式电子鼻测量系统。但大多数电子鼻的研究仍处于实验室阶段,存在诸多问题包括传感器阵列本身易受外界环境如湿度、温度和震动等影响。此外传感器与分析物间作用机制仍需进一步研究,这限制电子鼻的广泛使用。在未来电子鼻研究中,采用新型纳米材料开发选择性强、灵敏度高的传感器阵列和优化数据处理算法将会是重要内容。尽管存在一些局限性,但电子鼻的低成本、非侵入、易用性、个性化检查和小型化等优点,仍然是最有前景的辅助监测与实时监控方法。可穿戴化是电子设备的趋势,如何在保持电子鼻测量准确性的前提下,实现系统小型化和可穿戴化是电子鼻系统面临的重要挑战^[105]。

表 6 用于肺部疾病检测的电子鼻
Table 6 E-nose for lung disease detection

电子鼻类型	数据分类算法	肺部相关疾病
场效应管	人工神经网络,确定有限自动机	肺癌,哮喘,慢性阻塞性肺疾病 ^[106]
金属氧化物	主成分分析	呼出气检测癌症(肺癌,乳腺癌,结肠直肠癌和前列腺癌) ^[99]
金属氧化物	确定有限自动机	在呼出气中诊断肺癌
金属氧化物	支持向量机	区分良恶性肺结节 ^[107]
石英晶体微量天平	偏最小二乘判别分析	早期肺癌检测 ^[108]
金属氧化物	主成分分析,线性判别式分析,人工神经网络,K 最近邻,朴素贝叶斯分类,支持向量机	肺癌检测 ^[109]
金属氧化物	支持向量机	肺癌检测 ^[110]

3 现存的问题

呼出气传感器目前面临着包括采样方式和样本存储方式等采样技术、温度和湿度等工作环境以及分析技术等问题。

首先需要解决呼吸采样技术问题,标准有效的采样程序在呼出气分析中起关键作用。有效的采样程序必须

考虑两个方面:检测目标的呼出气(即总呼吸,包括生理死腔气和肺泡气),以及对应的采样方式。直接对总呼吸采样是最简单的方式,无需额外设备,缺点是生理死腔气会稀释生物标志物的浓度。实验测定肺泡气中内源性 VOC 浓度会比总呼吸中高 2~3 倍^[111]。克服生理死腔气影响的一种方法是采样前一段时间内呼吸纯净空气^[112]。这种方法虽然理论上有效,但在操作上不切实际。另一种方法是测量环境气中的 VOC 浓度,并从总呼吸的 VOC

浓度中将其减除。由于肺泡气和生理死腔气的比例并不恒定,这种方法的操作同样很复杂。一方面,由于心输出量通气与血流灌注比值的变化,呼出气中 VOC 并不恒定,特别是当受试者具有血液动力学障碍或肺功能障碍时。另一方面,环境气 VOC 需要一定时间才能在呼出气中释放,因此可能对呼出气中 VOC 产生持续影响。当采用总呼吸用于测量时,应当通过二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PCO_2)与呼气末二氧化碳(end tidal carbon dioxide, ETCO_2)的比率量化肺泡气被生理死腔气稀释的程度。采样对象既可以是单次呼出气,也可以是一段时期内呼出气的总值。单次呼出气采样简单,但 VOC 浓度可能由于个体呼吸模式和呼吸深度的不同而表现出很大的差异。一段时间内采样使得样本更具有代表性,VOC 含量也更高,可以满足一定采集量的要求。另外,呼出气应从鼻腔中采样,以消除口腔菌群生成气以及食物残渣的污染^[113]。

采样技术还包括储存技术,呼出气样本目前无法像组织学样本或 DNA 一样进行长时间保存。当下广泛使用的存储方法包括 Tedlar 采样袋和玻璃注射器,此外也可收集和储存在 Flexfoil 采样袋、Nalophan 采样袋、微填充吸附剂捕集器和金属罐中^[113]。同组织学样本存储容器常用技术相反,呼出气样本存储容器会引入污染和造成部分 VOC 损失。使用吸附材料将 VOC 捕获并在需要时加热脱附的吸附热脱附方法是替代存储容器的一种更有前景的技术^[114]。该技术通过使用半选择性吸附材料捕获一系列 VOC,可实现呼出气采样的灵活准备和长期存储^[115]。热脱附过程减少了样品体积,不仅可以降低样品复杂性,还可以实现采样预浓缩。

呼出气分析技术中,工作温度是必须考虑的重要因素。一方面,工作温度不应太高,以避免呼出气中醛类等部分化合物受热分解。这限制了金属氧化物等需要较高温度运行的传感器的应用。对此可将 VOC 提取并转移到惰性载气环境中测量或将传感器进行局部加热。另一方面,相对低温时分子量大的 VOC 易发生冷凝,极性 VOC 分子可能会在水蒸气中溶解。因此,在采样、输送和测量中保持温度稳定至关重要,温度控制可通过传感器上嵌入式微热板来实现。

工作时间也是必须考虑的一个问题。一般传感器高选择性的代价是分析物的不可逆吸附或需较长时间再生。对传感器施加热循环或紫外线照射可以加速其再生^[29],应注意防止传感器中聚合物或纳米材料等敏感物质受热或受辐射后发生降解。此外,当传感器的比表面积较小时就需要延长测量时间以增加敏感材料同 VOC 的接触。

大多数金属氧化物气体传感器都是在干燥空气或氮气环境下进行研究的,而正常人体呼出气是高相对湿度

(90%)环境,因此需要模拟呼出气环境以评估其实际可用性。此外,缺乏选择性仍是限制金属氧化物传感器使用的关键因素。除了定制材料、添加掺杂剂和优化操作温度外,还可通过呼出气预处理(例如氢氧化钠过滤器)、传感器表面涂层过滤器和采用额外传感器来监测湿度或背景气体(例如 CO_2)来改善高相对湿度下传感器的性能。如采用聚氨酯甲酸酯(polyurethane, PU)-碳纳米管的复合纤维过滤层,可以阻挡液相 VOC 和水渗透进传感器内部^[116]。

电子鼻系统的分析技术仍然存在一些缺点,依据统计学对总体中某一样本的单独采样可能会对分类结果产生影响。在实际测量中,电子鼻系统测量结果可能并非来自目标疾病的生物标志物而是日常中的变化。日常生活和运动中(如食物摄取,地理位置变化等)呼出气成分与浓度均会发生变化,日间和睡眠时间也并非恒定,这就影响了电子鼻分类准确性^[117]。另一个缺点是分类结果依赖于模式识别和机器学习等算法,会出现过度拟合训练数据集。可行的解决方法包括限制阵列中传感器数量,提升单个传感器选择性并尽可能地增加训练数据集。

4 成果与展望

目前呼出气的分析研究工作主要集中在新型传感器的开发和呼出气的检测上。量化呼出气中生物标志物的浓度同疾病的关系与基于血液成分分析的疾病诊断之间存在巨大的科学差距。例如,可以使用丙酮呼吸分析仪获得 I 型糖尿病患者的准确和近乎实时的呼出气丙酮浓度,但尚不能从呼出气丙酮浓度定量计算出血液中葡萄糖浓度。因此呼出气丙酮测量目前仅能作为监测与预防手段,而不能用于糖尿病诊断。

临床中呼出气分析尚处于起步阶段,但已引起了科学界和临床医学界越来越多的关注。呼出气分析是一种非侵入性和快速的测试方法,可提供人体有关疾病状态和治疗结果反馈。经实验测定,在人体呼出气的上千种 VOC 中只有一小部分与特定生理状况或疾病相关。相比质谱分析等实验室测量,气体传感器具有可开发性、低测量成本和小巧易用等巨大优势,具有显著降低医疗成本和改善生活质量等巨大潜力。比色传感器是最直观的检测方法,金属卟啉染料簇已经广泛使用在呼出气测量中。金属氧化物气体传感器技术成熟,但在呼出气检测中,要求传感器具有在高相对湿度下的选择性、痕量气体的灵敏度和较短的响应和恢复时间。金属氧化物传感器的工作温度、表面改性、结构和形态的优化可以提高传感器性能,对与特定疾病相关的生物标志物进行选择性的检测。基于碳纳米管的气体传感器已被证明对大量气相分

析物具有敏感性。碳纳米管传感器的一大优势是可以通过功能化实现选择性,另一大优势是易于集成入微电子设备,便于实现低功耗以及便携式传感器的开发。包括各种类型的癌症在内的大多数疾病同时与多种生物标志物有关,这就需要通过传感器阵列(电子鼻)提供的多组分分析。

直接与皮肤集成的可穿戴设备具有全天候持续监测生理状况的能力,可以无创且低成本地提供关于人类健康状态最全面的反馈,其中基于柔性电子的可穿戴呼吸传感器是重要组成部分。可穿戴设备目前的一个挑战是皮肤集成和长期使用的要求限制了很多传感材料的应用。例如,可穿戴设备必须足够防水以满足人体工作环境;必须在人体可接受温度范围内工作;传感器需要适于小型化或与柔性贴片集成。相机、扫描仪等大型配套设备也无法满足可穿戴设备连续工作的要求。另一个重大挑战是传感器会受到自身形变的影响,伴随人体皮肤机械运动会产生不规则的输出从而影响连续测量结果。因此,对于可穿戴的呼吸传感器来说,开发一种受湿度影响最小并且具有良好机械性能的柔性传感器是非常必要的。

基于溶液/分散液的纳米材料以及采用各种印刷技

术的加工方式使得低成本、大规模地加工传感器成为可能,近年来研究者们已经在多种柔性基底上实现了各种气体传感器,如表 7 所示。但这些发展仍面临若干挑战,包括制备工艺、敏感材料、基底材料、气体选择性、信号读出电路、实时监控以及人类对传感器贴片的适应性等。敏感材料和基底材料的生物相容性是可穿戴电子产品的一个主要问题,特别是对于集成在人体皮肤上的呼吸传感器。敏感材料和基底材料的物理、机械和化学性质需要适配。此外,用来提高传感器灵敏度、选择性、稳定性、检测限等常规处理方法也受到了使用环境的限制:例如当气体传感器集成在可穿戴设备上时,无法使用微加热器进行局部加热,或通过化学或紫外线处理恢复初始稳定值。传感器阵列之间的串扰影响了多组分对象的选择性监测。增加气体传感器种类和数量、数据处理单元和无线通信通道需要更多的能量,这就降低了传感器的工作时间。因此迫切需要更加持久耐用的能量储备或新型能量来源,如可穿戴电池、超级电容器、高效太阳能电池和燃料电池等,以保证整个系统长期平稳运行。此外还需要开发更加高效的通信工具和协议,使数据能够在传感器节点和计算设备之间顺畅传输,为整个系统的精密化、集成化和智能化提供信息支持^[124]。

表 7 近年来基于柔性基底的气体传感器
Table 7 Gas sensors based on flexible substrates in recent years

敏感材料	柔性基底材料	传感器类型	制备工艺
纳米银颗粒, CNTs	丝绸、叶片、胶带	化学电阻器	喷涂法, 滴涂法 ^[118]
非晶态铜镓锌氧材料	聚酰亚胺	薄膜晶体管	原子层沉积, 射频溅射 ^[119]
未完全还原氧化石墨烯	聚对苯二甲酸乙二酯	化学电阻器	旋涂法, 滴涂法 ^[120]
石墨烯, 硫化铅	丙烯酸	化学电阻器	转印 ^[121]
Au 量子点, Ag 量子点	聚酰亚胺	化学电阻器	喷墨打印 ^[122]
聚苯胺	聚对苯二甲酸乙二醇酯	化学电阻器	旋涂法, 转印 ^[123]

5 结 论

综上,可穿戴呼吸传感器需要一种广泛性的研究策略来应对跨学科领域的挑战。积极的合作研究将在这些新型可穿戴传感器的商业化进程中发挥重要作用。可以预见,用于识别生物标记物的呼吸传感器等可穿戴设备显示了生物医学应用的未来前景,将彻底颠覆目前的医学诊断模式。

参考文献

[1] 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.
[2] NAKHLEH M K, AMAL H, JERIES R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules [J]. ACS Nano, 2017, 11(1): 112-125.
[3] COSTELLO B, DE LACY, 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] HAICK H, BROZA Y Y, MOCHALSKI P, et al. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers [J]. Chemical Society Reviews, 2014,

- 43(5): 1423-1449.
- [5] MEGGIE H, BROZA Y Y, ORNA B, et al. Volatile organic compounds of lung cancer and possible biochemical pathways [J]. Chemical Reviews, 2012, 112(11): 5949-5966.
- [6] ANDERSON J C, LAMM W J, HLASTALA M P. Measuring airway exchange of endogenous acetone using a single-exhalation breathing maneuver [J]. Journal of Applied Physiology, 2006, 100(3): 880-889.
- [7] PLEIL J D, LINDSTROM A B. Exhaled human breath measurement method for assessing exposure to halogenated volatile organic compounds [J]. Clinical Chemistry, 1997, 43(5): 723.
- [8] KING J, KUPFERHALER A, FRAUSCHER B, et al. Measurement of endogenous acetone and isoprene in exhaled breath during sleep [J]. Physiological Measurement, 2012, 33(3): 413-428.
- [9] KEARNEY D J, HUBBARD T, PUTNAM D. Breath ammonia measurement in helicobacter pylori infection[J]. Digestive Diseases Sciences, 2002, 47(11): 2523-2530.
- [10] GRABOWSKA-POLANOWSKA B, FABER J, SKOWRON M, et al. Detection of potential chronic kidney disease markers in breath using gas chromatography with mass-spectral detection coupled with thermal desorption method [J]. Journal of Chromatography A, 2013, 1301(15): 179-189.
- [11] SERGEI A K, PETER J B. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath[J]. Biomarkers, 2002, 7(1): 1-32.
- [12] ZAYASU K, SEKIZAWA K, OKINAGA S, et al. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients[J]. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 1997, 156(1): 1140-1143.
- [13] HORVATH I, LOUKIDES S, WODEHOUSE T, et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis; a new marker of oxidative stress [J]. Thorax, 1998, 53(10): 867-870.
- [14] KHARITONOV S A, BARNES P J. Nitric oxide, nitrotyrosine, and nitric oxide modulators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Current Allergy Asthma Reports, 2003, 3(2): 121-129.
- [15] BIRRELL M A, MCCLUSKIE K, HARDAKER E, R, et al. Utility of exhaled nitric oxide as a noninvasive biomarker of lung inflammation in a disease model[J]. European Respiratory Journal, 2006, 28 (6): 1236-1244.
- [16] FILIPIAK W, SPONRING A, BAUR M M, et al. Characterization of volatile metabolites taken up by or released from Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae by using GC-MS [J]. Microbiology, 2012, 158(12): 3044-3053.
- [17] WEHINGER A, SCHMID A, MECHTCHERIAKOV S, et al. Lung cancer detection by proton transfer reaction mass-spectrometric analysis of human breath gas [J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2007, 265(1): 49-59.
- [18] SMITH D, WANG T, SULÉ-SUSO J, et al. Quantification of acetaldehyde released by lung cancer cells in vitro using selected ion flow tube mass spectrometry [J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2003, 17(8): 845-850.
- [19] LE MARCHAND 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(98): 199-202.
- [20] PAREDI P, KHARITONOV S A, BARNES P J. Elevation of exhaled ethane concentration in asthma[J]. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 2000, 162(4): 1450-1454.
- [21] COPE K A, SOLGA S F, HUMMERS L K, et al. Abnormal exhaled ethane concentrations in scleroderma[J]. Biomarkers, 2006, 11(1): 70-84.
- [22] FILIPIAK W, SPONRING A, FILIPIAK A et al. TD-GC-MS analysis of volatile metabolites of human lung cancer and normal cells in vitro[J]. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2010, 19(1): 182-195.
- [23] LIBARDONI M, STEVENS P T, WAITE J H, et al. Analysis of human breath samples with a multi-bed sorption trap and comprehensive two-dimensional gas chromatography (GC × GC) [J]. Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences, 2006, 842(1): 13-21.
- [24] KHARITONOV S A, WELLS A U, O'CONNOR B J, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis [J]. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine, 1995, 151(6): 1889-1893.

- [25] MARTIN U, BRYDEN K, DEVOY M, et al. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis[J]. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 1996, 97(3): 768-772.
- [26] JÖBSIS Q, RAATGEER H C, HERMANS P W, et al. Hydrogen peroxide in exhaled air is increased in stable asthmatic children[J]. *European Respiratory Journal*, 1997, 10(3): 519-521.
- [27] MACGREGOR G, ELLIS S, ANDREWS J, et al. Breath condensate ammonium is lower in children with chronic asthma[J]. *European Respiratory Journal*, 2005, 26(2): 271-276.
- [28] TISCH U, HAICK H. Chemical sensors for breath gas analysis: the latest developments at the Breath Analysis Summit 2013[J]. *Journal of Breath Research*, 2014, 8(2): 027103.
- [29] BROZA Y Y, HAICK H. Nanomaterial-based sensors for detection of disease by volatile organic compounds[J]. *Nanomedicine*, 2013, 8(5): 785-806.
- [30] GAO ZH Y, LOU ZH, CHEN SH, et al. Fiber gas sensor-integrated smart face mask for room-temperature distinguishing of target gases[J]. *Nano Research*, 2018, 11(1): 511-519.
- [31] LI L, FU CH W, LOU ZH, et al. Flexible planar concentric circular micro-supercapacitor arrays for wearable gas sensing application[J]. *Nano Energy*, 2017, 41: 261-268.
- [32] LI ZH, ASKIM J R, SUSLICK K S. The optoelectronic nose: Colorimetric and fluorometric sensor arrays[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 119(1): 231-292.
- [33] ASKIM J R, MAHMOUDI M, SUSLICK K S. Optical sensor arrays for chemical sensing: the optoelectronic nose[J]. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42(22): 8649-8682.
- [34] MAZZONE P J, HAMMEL J, DWEIK R A, et al. Diagnosis of lung cancer by the analysis of exhaled breath with a colorimetric sensor array[J]. *Thorax*, 2007, 62(7): 565-568.
- [35] MAZZONE P J, WANG X F, XU Y M, et al. Exhaled breath analysis with a colorimetric sensor array for the identification and characterization of lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(1): 137-142.
- [36] CHEN H J, BO R H, SHRESTHA A, et al. NiO-ZnO nanoheterojunction networks for room-temperature volatile organic compounds sensing[J]. *Advanced Optical Materials*, 2018, 6(22): 1800677.
- [37] CHOW L, LUPAN O, CHAI G, et al. Synthesis and characterization of Cu-doped ZnO one-dimensional structures for miniaturized sensor applications with faster response[J]. *Sensors Actuators A: Physical*, 2013, 189: 399-408.
- [38] GÜNTNER A T, RIGHETTONI M, PRATSINIS S E. Selective sensing of NH_3 by Si-doped $\alpha\text{-MoO}_3$ for breath analysis[J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2016, 223: 266-273.
- [39] RIGHETTONI M, TRICOLI A, PRATSINIS S E. Si: WO_3 sensors for highly selective detection of acetone for easy diagnosis of diabetes by breath analysis[J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(9): 3581-3587.
- [40] KOROTCENKOV G, BRINZARI V, BORIS Y, et al. Influence of surface Pd doping on gas sensing characteristics of SnO_2 thin films deposited by spray pyrolysis[J]. *Thin Solid Films*, 2003, 436(1): 119-126.
- [41] DEY A. Semiconductor metal oxide gas sensors: A review[J]. *Materials Science Engineering: B*, 2018, 229: 206-217.
- [42] NASIRI N, BO R H, FU L, et al. Three-dimensional nano-heterojunction networks: a highly performing structure for fast visible-blind UV photodetectors[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(5): 2059-2067.
- [43] TIAN H L, FAN H Q, DONG G ZH, et al. NiO/ZnO p-n heterostructures and their gas sensing properties for reduced operating temperature[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(110): 109091-109098.
- [44] SHIN J, CHOI S J, LEE I, et al. Thin-wall assembled SnO_2 fibers functionalized by catalytic Pt nanoparticles and their superior exhaled-breath-sensing properties for the diagnosis of diabetes[J]. *Advanced Functional Materials*, 2013, 23(19): 2357-2367.
- [45] XU J Q, CHEN Y P, CHEN D Y, et al. Hydrothermal synthesis and gas sensing characters of ZnO nanorods[J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2006, 113(1): 526-531.
- [46] LIU J R, WANG X, PENG Q, et al. Vanadium pentoxide nanobelts: highly selective and stable ethanol sensor materials[J]. *Advanced Materials*, 2010, 17(6): 764-767.
- [47] KAUR N, COMINI E, POLI N, et al. Nickel oxide nanowires growth by VLS technique for gas sensing

- application [J]. *Procedia Engineering*, 2015, 120: 760-763.
- [48] KRAINER J, DELUCA M, LACKNER E, et al. CMOS integrated tungsten oxide nanowire networks for ppb-level H₂S sensing [J]. *Procedia Engineering*, 2016, 168: 272-275.
- [49] ZAPPA D, COMINI E, SBERVEGLIERI G. Gas sensing properties of thermally oxidized metal oxide nanowires[J]. *Procedia Engineering*, 2012, 47: 430-433.
- [50] DU M Y, ZHANG H, CHEN B D, et al. Porous indium oxide nanotubes: layer-by-layer assembly on carbon-nanotube templates and application for room-temperature NH₃ gas sensors [J]. *Advanced Materials*, 2010, 19(12): 1641-1645.
- [51] GALSTYAN V, COMINI E, BARATTO C, et al. Two-phase titania nanotubes for gas sensing [J]. *Procedia Engineering*, 2014, 87: 176-179.
- [52] PARK S, KIM S, SUN G J, et al. Fabrication and NO₂ gas sensing performance of TeO₂-core/CuO-shell heterostructure nanorod sensors[J]. *Nanoscale Research Letters*, 2014, 9(1): 638.
- [53] UMAR A, ALSHAHRANI A A, ALGARNI H, et al. CuO nanosheets as potential scaffolds for gas sensing applications[J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2017, 250: 24-31.
- [54] DONG K Y, CHOI J K, HWANG I S, et al. Enhanced H₂S sensing characteristics of Pt doped SnO₂ nanofibers sensors with micro heater [J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2011, 157(1): 154-161.
- [55] MOSELEY P T. Progress in the development of semiconducting metal oxide gas sensors: A review[J]. *Measurement Science Technology*, 2017, 28(8): 082001.
- [56] FRUHBERGER B, STIRLING N, GRILLO F G, et al. Detection and quantification of nitric oxide in human breath using a semiconducting oxide based chemiresistive microsensor[J]. *Sensors Actuators B*, 2001, 76(1): 226-234.
- [57] SRIVASTAVA S, JAIN K, SINGH V N, et al. Faster response of NO₂ sensing in graphene-WO₃ nanocomposites [J]. *Nanotechnology*, 2012, 23(20): 205501.
- [58] ZHANG ZH Y, ZOU R J, SONG G SH, et al. Highly aligned SnO₂ nanorods on graphene sheets for gas sensors[J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, 21(43): 17360-17365.
- [59] SINGH G, CHOUDHARY A, HARANATH D, et al. ZnO decorated luminescent graphene as a potential gas sensor at room temperature[J]. *Carbon*, 2012, 50(2): 385-394.
- [60] CHOI S J, FUCHS F, DEMADRILLE R, et al. Fast responding exhaled-breath sensors using WO₃ hemitubes functionalized by graphene-based electronic sensitizers for diagnosis of diseases [J]. *ACS Applied Materials Interfaces*, 2014, 6(12): 9061-9070.
- [61] ZHOU L, SHEN F, TIAN X, et al. Stable Cu₂O nanocrystals grown on functionalized graphene sheets and room temperature H₂S gas sensing with ultrahigh sensitivity[J]. *Nanoscale*, 2013, 5(4): 1564-1569.
- [62] BAI H, SHI G Q. Gas sensors based on conducting polymers[J]. *Sensors*, 2007, 7(3): 267-307.
- [63] HIBBARD T, CROWLEY K, KELLY F, et al. Point of care monitoring of hemodialysis patients with a breath ammonia measurement device based on printed polyaniline nanoparticle sensors [J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(24): 12158-12165.
- [64] HICKS S M, KILLARD A J. Electrochemical impedance characterisation of tungsten trioxide-polyaniline nanocomposites for room temperature acetone sensing[J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2014, 194(194): 283-289.
- [65] RIGHETTONI M, TRICOLI A, GASS S, et al. Breath acetone monitoring by portable Si:WO₃ gas sensors[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2012, 738: 69-75.
- [66] CHOI S J, LEE I, JANG B H, et al. Selective diagnosis of diabetes using Pt-functionalized WO₃ hemitube networks as a sensing layer of acetone in exhaled breath[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(3): 1792-1796.
- [67] NASUTION T I, NAINGGOLAN I, HUTAGALUNG S D, et al. The sensing mechanism and detection of low concentration acetone using chitosan-based sensors[J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2013, 177(1): 522-528.
- [68] GOUMA P, KALYANASUNDARAM K, YUN X, et al. Nanosensor and breath analyzer for ammonia detection in exhaled human breath[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2010, 10(1): 49-53.
- [69] SUN CH H, MADURAIVEERAN G, DUTTA P. Nitric

- oxide sensors using combination of p- and n-type semiconducting oxides and its application for detecting NO in human breath[J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2013, 186(18): 117-125.
- [70] PANTALEI S, ZAMPETTI E, BEARZOTTI A, et al. Improving sensing features of a nanocomposite PEDOT: PSS sensor for NO breath monitoring [J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2013, 179: 87-94.
- [71] LIU CH J, HAYASHI K, TOKO K. Au nanoparticles decorated polyaniline nanofiber sensor for detecting volatile sulfur compounds in expired breath[J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2012, 161(1): 504-509.
- [72] TISCH U, HAICK H. Nanomaterials for cross-reactive sensor arrays [J]. *MRS Bulletin*, 2010, 35(10): 797-803.
- [73] LIU F L, XIAO P, FANG H L, et al. Single-walled carbon nanotube-based biosensors for the detection of volatile organic compounds of lung cancer[J]. *Physica E: Low-dimensional Systems Nanostructures*, 2012, 44(2): 367-372.
- [74] KUZMYCH O, ALLEN B L, STAR A. Carbon nanotube sensors for exhaled breath components [J]. *Nanotechnology*, 2007, 18(37): 375502.
- [75] STAR A, HAN T R, JOSHI V, et al. Nanoelectronic carbon dioxide sensors[J]. *Advanced Materials*, 2004, 16(22): 2049-2052.
- [76] VILLALPANDO-PÁEZ F, ROMERO A H, MUÑOZ-SANDOVAL E, et al. Fabrication of vapor and gas sensors using films of aligned CN_x nanotubes [J]. *Chemical Physics Letters*, 2004, 386(1): 137-143.
- [77] WEI CH, DAI L M, ROY A, et al. Multifunctional chemical vapor sensors of aligned carbon nanotube and polymer composites [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(5): 1412-1413.
- [78] OLNEY D, FULLER L, SANTHANAM K S V. A greenhouse gas silicon microchip sensor using a conducting composite with single walled carbon nanotubes[J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2014, 191: 545-552.
- [79] QI H S, LIU J W, PIONTECK J, et al. Carbon nanotube-cellulose composite aerogels for vapour sensing[J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2015, 213: 20-26.
- [80] SÁNCHEZ M, GUIRADO R, RINCÓN M E. Multiwalled carbon nanotubes embedded in sol-gel derived TiO_2 matrices and their use as room temperature gas sensors[J]. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 2007, 18(11): 1131-1136.
- [81] RIGONI F, DRERA G, PAGLIARA S, et al. High sensitivity, moisture selective, ammonia gas sensors based on single-walled carbon nanotubes functionalized with indium tin oxide nanoparticles[J]. *Carbon*, 2014, 80: 356-363.
- [82] LIU H, ZHANG W K, YU H X, et al. Solution-processed gas sensors employing SnO_2 quantum dot/MWCNT nanocomposites [J]. *ACS Applied Materials Interfaces*, 2015, 8(1): 840-846.
- [83] LIM H R, KIM H S, QAZI R, et al. Advanced soft materials, sensor integrations, and applications of wearable flexible hybrid electronics in healthcare, energy, and environment [J]. *Advanced Materials*, 2019: 1901924.
- [84] KAUFFMAN D R, STAR A. Chemically induced potential barriers at the carbon nanotube-metal nanoparticle interface[J]. *Nano Letters*, 2007, 7(7): 1863-1868.
- [85] LIANG Y X, CHEN Y J, WANG T H. Low-resistance gas sensor fabricated from multiwalled carbon nanotubes coated with a thin tin oxide layer[J]. *Applied Physics Letters*, 2004, 85(4): 666-668.
- [86] YANG C M, KANO H, KANEKO K, et al. Adsorption behaviors of HiPco single-walled carbon nanotube aggregates for alcohol vapors [J]. *Journal of Physical Chemistry B*, 2002, 106(35): 8994-8999.
- [87] WISITSORAAT A, TUANTRANONT A, THANACHAYANONT C, et al. Electron beam evaporated carbon nanotube dispersed SnO_2 thin film gas sensor[J]. *Journal of Electroceramics*, 2006, 17(1): 45-49.
- [88] KONG J, FRANKLIN N R, ZHOU C, et al. Nanotube molecular wires as chemical sensors[J]. *Science*, 2000, 287(5453): 622-625.
- [89] MA X F, ZHANG X B, LI Y, et al. Preparation of nano-structured polyaniline composite film via “Carbon nanotubes seeding” approach and its gas-Response studies [J]. *Macromolecular Materials Engineering*, 2010, 291(1): 75-82.
- [90] RÖCK F, BARSAN N, WEIMAR U. Electronic nose;

- current status and future trends[J]. *Chemical Reviews*, 2008, 108(2): 705-725.
- [91] OH E H, SONG H S, PARK T H. Recent advances in electronic and bioelectronic noses and their biomedical applications[J]. *Enzyme Microbial Technology*, 2011, 48(6): 427-437.
- [92] NATALE C D, PAOLESSE R, D'AMICO A. Metalloporphyrins based artificial olfactory receptors[J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2007, 121(1): 238-246.
- [93] MARCO S, GUTIERREZ-GALVEZ A. Signal and data processing for machine olfaction and chemical sensing: A review [J]. *IEEE Sensors Journal*, 2012, 12(11): 3189-3214.
- [94] PENG G, HAKIM M, BROZA Y Y, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors[J]. *British Journal of Cancer*, 2010, 103(4): 542-551.
- [95] LONESCU R, BROZA Y, SHALTELI H, et al. Detection of multiple sclerosis from exhaled breath using bilayers of polycyclic aromatic hydrocarbons and single-wall carbon nanotubes[J]. *Acs Chemical Neuroscience*, 2011, 2(12): 687.
- [96] VASHIST S K, VASHIST P. Recent advances in quartz crystal microbalance-based sensors [J]. *Journal of Sensors*, 2011, 2011:571405.
- [97] WAGNER T, HAFFER S, WEINBERGER C, et al. Mesoporous materials as gas sensors [J]. *Chemical Society Reviews*, 2013, 42(9): 4036-4053.
- [98] PAOLESSE R, NARDIS S, MONTI D, et al. Porphyrinoids for chemical sensor applications [J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(4): 2517-2583.
- [99] PENG G, TISCH U, ADAMS O, et al. Diagnosing lung cancer in exhaled breath using gold nanoparticles [J]. *Nature Nanotechnology*, 2009, 4(10): 669-673.
- [100] BARASH O, PELED N, TISCH U, et al. Classification of lung cancer histology by gold nanoparticle sensors[J]. *Nanomedicine Nanotechnology Biology Medicine*, 2012, 8(5): 580-589.
- [101] HUO D Q, XU Y H, HOU CH J, et al. A novel optical chemical sensor based AuNR-MTPP and dyes for lung cancer biomarkers in exhaled breath identification [J]. *Sensors Actuators B Chemical*, 2014, 199(6): 446-456.
- [102] JIN H, HAICK H. UV regulation of non-equilibrated electrochemical reaction for detecting aromatic volatile organic compounds [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 237: 30-40.
- [103] KAHN N, LAVIE O, PAZ M, et al. Dynamic nanoparticle-based flexible sensors: Diagnosis of ovarian carcinoma from exhaled breath[J]. *Nano Letters*, 2015, 15(10): 7023-7028.
- [104] PAN X F, LIU X, BERMAK A, et al. Self-gating effect induced large performance improvement of ZnO nanocomb gas sensors[J]. *ACS Nano*, 2013, 7(10): 9318-9324.
- [105] WANG L L, CHEN D, JIANG K, et al. New insights and perspectives into biological materials for flexible electronics [J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(22): 6764.
- [106] SHEHADA N, CANCELLA J C, TORRECILLA J S, et al. Silicon nanowire sensors enable diagnosis of patients via exhaled breath [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(7): 7047-7057.
- [107] MACHADO R F, LASKOWSKI D, DEFFENDERFER O, et al. Detection of lung cancer by sensor array analyses of exhaled breath [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, 171(11): 1286-1291.
- [108] ROCCO G. Every breath you take: The value of the electronic nose (e-nose) technology in the early detection of lung cancer [J]. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 2018, 155(6): 2622-2625.
- [109] THRIUMANI R, ZAKARIA A, HASHIM Y Z H-Y, et al. A study on volatile organic compounds emitted by in-vitro lung cancer cultured cells using gas sensor array and SPME-GCMS[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 362.
- [110] TIRZİTE M, BUKOVSKIS M, STRAZDA G, et al. Detection of lung cancer in exhaled breath with electronic nose using support vector machine analysis[J]. *Journal of Breath Research*, 2017, 11(3): 036009.
- [111] MIEKISCH W, KISCHKE S, SAWACKI A, et al. Impact of sampling procedures on the results of breath analysis[J]. *Journal of Breath Research*, 2008, 2(2): 026007.
- [112] MIEKISCH W, SCHUBERT J K, NOELDEG-SCHOMBURG G F E. Diagnostic potential of breath analysis—focus on volatile organic compounds [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2004, 347(1-2): 25-39.
- [113] LOURENÇO C, TURNER C. Breath analysis in disease diagnosis: methodological considerations and

- applications[J]. *Metabolites*, 2014, 4(2): 465-498.
- [114] LEIDINGER M, RIEGER M, SAUERWALD T, et al. Integrated pre-concentrator gas sensor microsystem for ppb level benzene detection[J]. *Sensors Actuators B: Chemical*, 2016, 236: 988-996.
- [115] BOOTS A W, BERKEL J J B N, VAN, DALLINGA J W, et al. The versatile use of exhaled volatile organic compounds in human health and disease[J]. *Journal of Breath Research*, 2012, 6(2): 027108.
- [116] JEONG S M, KANG Y, LIM T, et al. Chemically reactive polyurethane carbon nanotube fiber with aerogel microsphere thin film selective filter [J]. *Advanced Materials Interfaces*, 2018, 5(20): 1800935.
- [117] AMAL H, LEJA M, BROZA Y Y, et al. Geographical variation in the exhaled volatile organic compounds[J]. *Journal of Breath Research*, 2013, 7(4): 047102.
- [118] LI W W, TENG CH J, SUN Y L, et al. Sprayed, scalable, wearable, and portable NO₂ sensor array using fully flexible AgNPs-All-Carbon nanostructures[J]. *ACS Applied Materials Interfaces*, 2018, 10(40): 34485-34493.
- [119] KNOBELSPIES S, BIERER B, DAUS A, et al. Photo-induced room-temperature gas sensing with a-IGZO based thin-film transistors fabricated on flexible plastic foil[J]. *Sensors*, 2018, 18(2): 358.
- [120] XU H, XIANG J X, LU Y F, et al. Multifunctional wearable sensing devices based on functionalized graphene films for simultaneous monitoring of physiological signals and volatile organic compound biomarkers [J]. *ACS Applied Materials Interfaces*, 2018, 10(14): 11785-11793.
- [121] SONG ZH L, HUANG ZH, LIU J Y, et al. Fully stretchable and humidity-resistant quantum dot gas sensors[J]. *ACS Sensors*, 2018, 3(5): 1048-1055.
- [122] FANG Y N, AKBARI M, SYDÄNHEIMO L, et al. Sensitivity enhancement of flexible gas sensors via

conversion of inkjet-printed silver electrodes into porous gold counterparts[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 8988.

- [123] DENG Y F, SUN J X, JIN H, et al. Chemically modified polyaniline for the detection of volatile biomarkers of minimal sensitivity to humidity and bending [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7(15): 1800232.
- [124] 周亮, 王振环, 孙东辰, 等. 现代精密测量技术现状及发展[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(8): 1869-1878.
- ZHOU L, WANG ZH H, SUN D CH, et al. Present situation and development of modern precision measurement technology[J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2017, 38(8): 1869-1878.

作者简介



曾天禹, 2011 年于华北电力大学获得学士学位, 现为天津大学硕士研究生, 主要研究方向为柔性环境传感器。

E-mail: zengtianyu@tju.edu

Zeng Tianyu received his B.Sc. degree from North China Electric Power University in 2011. He is currently a master student at Tianjin University. His main research interest is flexible environmental sensor.



黄显 (通信作者), 分别在 2004 年和 2007 年于天津大学获得学士和硕士学位, 2011 年于美国哥伦比亚大学获得博士学位, 现为天津大学教授、博士生导师, 主要研究方向为柔性传感器、生物可溶性传感器、微机电系统、植入式传感器等。

E-mail: huangxian@tju.edu

Huang Xian (Corresponding author) received his B.Sc. and M.Sc. degrees both from Tianjin University in 2004 and 2007, and received his Ph.D. degree from Columbia University in 2011. He is currently a professor and supervisor for Ph.D. at Tianjin University. His main research interests include flexible and stretchable epidermal sensor, bioresorbable sensor, MEMS and implantable sensor.