

The Design of a Detecting System for Breath Based on SAW Resonator Sensor*

WANG Le¹, WANG Di¹, YU Jin¹, WANG Ping^{1*}, HU Yanjie², YING Kejing²

(1. Biosensor National Special Laboratory, Department of Biomedical Engineering Zhejiang University, Hangzhou 310027, China;
2. Zhejiang Sir Run Run Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, 310027, China)

Abstract: The varieties and amount of Volatile Organic Compounds (VOCs) in human's breath are relevant to the health state of human body, and it can be used in disease diagnosis. A kind of uncoated surface acoustic wave (SAW) resonator sensor is presented to develop a system, which can detect the VOCs in human's breath. The composition and principle of this system is introduced, and the key parts of the system were tested. Several experiments were carried out to test the feasibility of the system. The preliminary experimental result shows that this system can detect VOCs at $\times 10^{-9}$ (ppb) level concentrations directly, which demonstrate the potential and prospect for the application of human breath examination.

Key words: SAW resonator sensor; breath examination; VOCs

EEACC: 7230; 7820

doi: 10.3969/j.issn.1004-1699.2011.04.006

基于谐振型 SAW 传感器的呼吸检测系统设计*

王乐¹, 王镛¹, 於锦¹, 王平^{1*}, 胡燕婕², 应可净²

(1. 浙江大学生物学院生物传感器国家专业实验室, 杭州 310027; 2. 浙江大学附属邵逸夫医院, 杭州 310027)

摘要: 人呼吸中 VOCs 的种类及含量与人的身体状况有关, 对其的检测可用于疾病的诊断。本研究利用谐振型声表面波传感器, 开发出一套可用于对人呼吸中 VOCs 进行检测的系统。本文首先介绍了该系统的组成及原理, 并对系统的关键环节进行了测试。在此基础上, 系统对多组测试样本进行了实验, 实验结果初步表明, 本系统可对 $\times 10^{-9}$ (ppb) 级的 VOCs 测试样本进行直接检测, 已经具备对人呼吸中 VOCs 的检测条件。

关键词: 谐振型声表面波传感器; 呼吸检测; 可挥发性有机化合物 (VOCs)

中图分类号: TP212.3

文献标识码: A

文章编号: 1004-1699(2011)04-0498-05

呼吸诊断通过检测人呼吸气体成分的改变, 反映相应组织细胞代谢的变化, 进而表征出人身体的健康状况。相比较传统的诊断方法, 呼吸诊断更为快捷、方便^[1], 因此它已逐渐得到世界各国的重视, 并有希望成为一种新兴的诊断手段^[2]。目前, 呼吸诊断在幽门螺旋杆菌的检测中已得到广泛的应用, 人呼出气体中的氮氧化物含量也被作为临床诊断哮喘的重要指标。呼吸诊断在其他疾病中的应用也一直是国内外学者的研究热点, 如呼吸诊断用于糖尿病检测^[3]以及肺癌的早期诊断^[4]等, 呼吸检测是呼吸诊断的基础, 其作用在于准确测定人呼出气体中的成分及含量, 并以此为依据确定与病理改变相关的特征性气体成分, 再通过统计、模式识别等方法建立疾病诊断模型。目前呼吸诊断的研究主要集中在对可挥发性有

机化合物 (Volatile Organic Compounds, VOCs)^[5] 的研究上。但是现有的 VOCs 检测仪器, 如 GC、GC-MS 等, 存在成本高、操作复杂的缺点, 而且由于现有产品均以环境、食品等为检测目标物, 因而存在针对性不强的问题。因此研制一种新型的针对呼吸中 VOCs 检测的仪器具有重要意义。

本文提出了一种以谐振型 SAW (表面声波) 传感器为核心传感器, 结合气体富集与分离技术的呼吸气体检测系统, 该系统实现了对 VOCs 的痕量检测, 并在人呼吸气体样本检测中体现出良好的性能。

1 系统设计

1.1 气体预富集与分离

由于人呼吸气体中的 VOCs 含量极低, 系统采

项目来源: 浙江省科技厅重大科技攻关项目 (2006C13021)

收稿日期: 2010-09-20 修改日期: 2010-12-07

用 Tenax-TA^[6] 对样本进行预富集,结合热解析系统作为样本前处理装置。人呼吸中的 VOCs 成分复杂^[5],为实现对各组分的准确测定,系统采用气象色谱与 SAW 传感器联用的技术^[7-8]。对于一个确定的毛细管分离系统,可认为某种物质的保留时间仅与毛细管柱的温度有关;通过控制毛细管柱在检测过程中的温度变化,即可建立物质种类与保留时间的对应关系。

1.2 谐振型 SAW 传感器

本系统中传感器的工作过程为:高温气化后的 VOCs 到达温度较低的传感器表面时,VOCs 迅速液化并粘附在传感器表面,从而导致传感器振荡频率发生变化,通过检测并记录这一变化过程,实现对 VOCs 的检测。

依靠冷凝原理的 SAW 传感器具有以下优点:首先,VOCs 的冷凝是一个物理过程,只要有效控制物理条件,这个过程就会表现出较好的重现性和稳定性;检测结束后可通过加热实现对传感器的清洗,过程简单,传感器使用寿命较长。其次,依靠冷凝原理工作的 SAW 传感器,可以通过调节其基底温度调整传感器的灵敏度,当检测不同浓度和沸点的 VOCs 时,传感器的灵活性更强。

与延迟线型 SAW 传感器相比,谐振型 SAW 传感器具有 Q 值高、插损小和更加灵敏的优点^[9]。本系统的传感器以石英为基底材料,制备采用传统光刻工艺,沿 $36^\circ Y$ 切割 X 晶向;叉指电极包括输入、输出换能器各 50.5 对,传感器谐振频率 250 MHz,输入输出换能器周期 12.55 μm ,输入、输出换能器间距为 1.25 个波长,电极厚度为 200 nm,换能器孔径 800 μm ;反射器两侧各 350 根,反射器周期 12.55 μm ,反射器和换能器的间距为 1 个波长;芯片面积为 6.3 mm \times 1.7 mm。图 1 为本系统传感器的实物图。



图 1 传感器实物图

系统选用两个谐振频率有一定差异(一般为几百 kHz 到 1 MHz 左右)的传感器,频率较低的一个

作为检测器件,另一个作为参考器件,采用差动的方式得到有效信号。这样设计既减小了环境中共模噪声(如温度、湿度等)对检测结果的影响,又降低有效信号的频率,减小了信号检测的难度。由于该差动信号直接反应了被测物质的信息,在本研究中称其为质量信号。质量信号在经过滤波、整形后以方波的形式进入信号检测电路。

1.3 质量信号的检测

频率检测电路的实时性、稳定性和准确性是声表面波传感器高精度、高灵敏度得以保证的必要条件。

在比较几种频率测量方法^[10-12]后,综合考虑系统对实时性、准确性的要求,选用多周期同步测频法。它通过在系统中加入一个同步信号,消除了直接计数中 ± 1 的误差。

同步电路如图 2 所示,图中 f_0 为基准时钟信号, f 为质量信号。该电路可保证计数器的开始和停止均发生在质量信号的上升沿,实现了对质量信号周期数的准确测定。由于单片机的采样延时是固定的,从而保证了采样率的相对稳定。

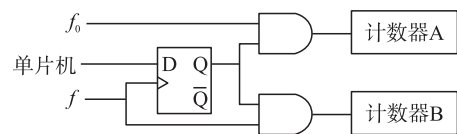


图 2 同步信号电路

利用 100 MHz 高精度、低温漂的有源晶振产生基准时钟信号。对该有源晶振使用 Agilent 生产的高精度信号分析仪 N9000A 进行了频率标定,标定结果为 99.999 195 MHz;使用标准信号源 Tektronix AFG3021B 对整个频率测量电路进行了测试:使信号源产生 200 kHz 的方波信号,并将信号输出接入到频率测量电路的输入端,测试时间 40 min。测试过程中,电路输出始终在 200 KHz \pm 0.1 Hz 以内,表现出很好的稳定性和准确性。

1.4 传感器温度控制

使用表贴式 Pt100 作为测温元件,其具有精度高、稳定性好的特点。在 0 $^\circ\text{C}$ 到 600 $^\circ\text{C}$ 范围内,Pt100 的阻值 R 和温度 t 之间有如下关系:

$$R_t = 100(1 + At + Bt^2) \quad (1)$$

式中: $A = 3.90802 \times 10^{-3} / ^\circ\text{C}$, $B = -5.802 \times 10^{-7} / ^\circ\text{C}$

采用恒流激励法实现对铂电阻阻值的测量。选用西安立宇电子有限公司生产的高精度恒流源 DH952(C 级)作为激励源,通过调节外部电阻的阻值,该恒流源能够提供 1 mA ~ 10 mA 的恒定电流,温度系数小于 20×10^{-6} 。前端信号调理采用精密运

放 AD8609,运用三线制接线法消去铂电阻导线产生的误差^[13];以 0℃ 时 Pt100 的阻值为基线,在电路中加入一只 100Ω 的精密电阻(0.1%, 15×10^{-6})消去 Pt100 的电压基线,再对去基线后的信号进行放大、滤波;最后使用 24 位 Σ - Δ 型 ADC 芯片 AD7791 实现对温度信号的采集,该芯片在采样率为 20Hz 时的噪声仅为 1.6 μ V。该部分电路如图 3 所示。

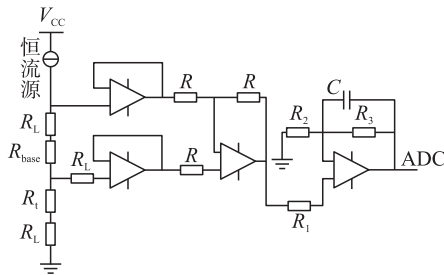


图3 温度测量电路

对温度测量电路进行标定。使用 HP 公司生产万用表 24401A 作为测量工具;调节 DH952 的外部电阻使其输出电流为 2.5mA;将铂电阻替换为可变电阻器,以模拟铂电阻阻值的变化,改变范围相当于铂电阻 5℃~25℃ 时的阻值。测量变阻器两端的电压,并同时记录 ADC 的采样数值,实验结果如图 4 所示。

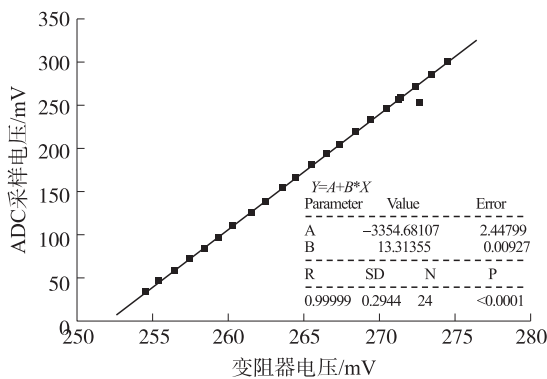


图4 温度电路标定

拟合方程为

$$U_{\text{ADC}} = A_1 + B_1 \times U_R \quad (2)$$

其中 $A_1 = -3354.681$, $B_1 = 13.31355$ 。

由公式(1)可推知,在 5℃ 到 25℃ 范围内,温度每变 0.01℃,Pt100 的阻值将变化 0.004Ω;在恒流激励为 2.5mA 时,Pt100 两端电压变化为 10 μ V;测温电路 ADC 的采样值可稳定测量 100 μ V 的电压变化,结合式(2)可推知,目前测温电路的测量精度优于 0.01℃。

在过程控制中,按偏差的比例(P)、积分(I)和微分(D)进行控制的 PID 控制器是一种运用广泛的自动控制器。本文采用这种算法对传感器温度进行

控制。为能够达到更低的温度并且保持较高的稳定性,系统采取两片半导体制冷片级联的方式。图 5 是系统对传感器在 20℃ 时的控温情况,控温电路长时程控温精度维持在 ± 0.01 ℃ 以内。

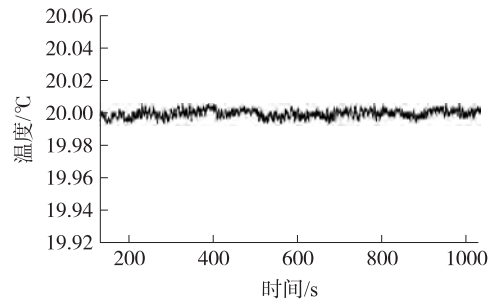


图5 传感器的温度控制(20℃)

图 6 是系统对多目标温度的连续控温情况,控温电路实现了对多目标温度的控制,且具有较高的稳定性。针对不同性质和浓度的检测物,可以通过调节传感器的温度来调节传感器的敏感性,以获得更好的检测效果。

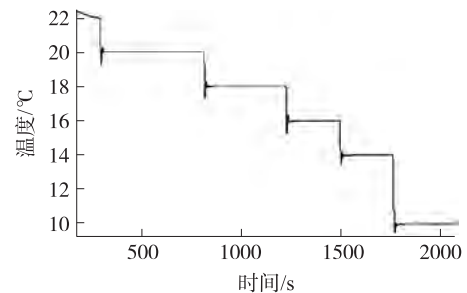


图6 传感器的温度控制(多温度)

对制冷片反向通电,并结合高温载气的吹扫,即可实现对传感器的清洗。

2 实验

选用长 15cm、内径 4mm 的不锈钢管,内部填充 150mg Tenax-TA 作为吸附材料;选用 Agilent 生产的 DB-5 毛细管柱,柱长 30m,内径 0.25mm,涂覆相厚度 0.25 μ m;使用 MF-3B 液态有机气体配气仪作为预配气装置,该仪器配气不确定度小于 2%,配气浓度最小 1×10^{-6} ,最大 $40\ 000\times 10^{-6}$;使用 SKC 公司生产的容量为 3L 的气袋作为待测气体容器;使用 QC-2 型大气采样仪将气袋中的气体补集到吸附管中,大气采样仪流速设定为 50mL/min。

2.1 系统敏感性实验

选用癸烷^[14]作为实验对象。利用配气仪配置 $\times 10^{-6}$ (ppm)的标准癸烷气体,继续以一定比例将其稀释,待其充分混匀后,得到 $\times 10^{-9}$ (ppb)级的癸烷气体备用。

对 3L 的待测癸烷气体进行预富集;恒温解析 3 min 后进样;毛细管初始温度 30 °C,进样后以 10 °C/min 的速度升温,终点温度 150 °C;毛细管进样口恒温 150 °C,毛细管出口恒温 150 °C,传感器基底温度 25 °C。在系统工作过程中,质量信号的基线噪声约为 10 Hz,取信噪比为 5:1,则可认为 50 Hz 以上的信号均为可识别信号;毛细管的柱流失会导致传感器基线的缓慢漂移,但漂移速度相对固定,可通过差分方式得到去除。

分别对浓度为 10×10^{-9} 、 30×10^{-9} 、 60×10^{-9} 、 100×10^{-9} 、 150×10^{-9} 的癸烷气体进行检测,并以质量信号的峰峰值作为传感器响应值。在当前实验条件下,以进样时间为零点,癸烷的保留时间为 $450 \text{ s} \pm 2 \text{ s}$ 。图 7 是对不同浓度癸烷气体的检测结果。

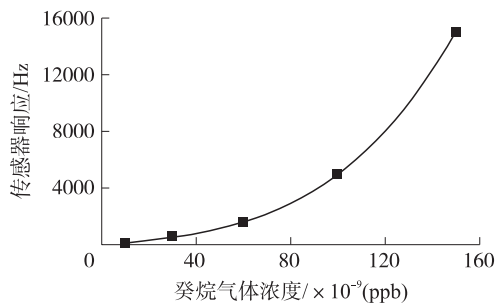


图7 系统敏感性实验(癸烷)

如图 7 所示,系统对浓度为 10×10^{-9} 的癸烷的响应为 100 Hz。若继续降低传感器的温度,对癸烷的检测下限可进一步降低。

2.2 毛细管分离柱性能测试实验

以甲醇作为溶剂,以 $100 \text{ ng}/\mu\text{L}$ 的浓度配制癸烷、十一烷、十二烷、十三烷、十四烷的混合液。实验条件为:进样口恒温 200 °C,毛细管出口恒温 200 °C,毛细管初始温度 40 °C,传感器恒温 20 °C;待系统稳定后,在毛细管进样口直接进样 $0.2 \mu\text{L}$,并以 10 °C/min 的速度对柱箱进行程序升温;程序升温终点温度 220 °C。在该条件下,连续进行三次试验。

图 8 为实验数据去基线后的结果。图中标号 1—5 分别为癸烷、十一烷、十二烷、十三烷、十四烷。

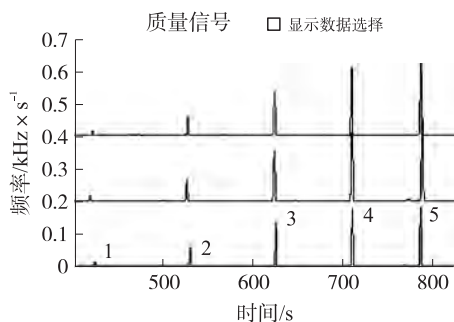


图8 毛细管分离柱性能测试实验结果

本实验反映出系统所用的毛细管柱具有良好的分离特性,可以将混合物进行有效的分离;但手动进样过程中对进样时间的记录存在人为误差,所以同种物质的保留时间存在一定的差别,进样的自动化将使这种差别得到改善。

2.3 实际呼吸气体测试

使用 Tedlar 气袋采集 3 名健康受试者的呼出气体 3 L 作为实验对象;毛细管进样口恒温 200 °C,出口恒温 200 °C,毛细管柱箱初始温度 40 °C,传感器温度恒温 20 °C;富集管恒温解析 3 min;毛细管升温速度 10 °C/min,升温终点温度 220 °C。

图 9 是对三次实验数据去基线后的对比。三次实验在 880 s(如图所示 A)及 950 s(如图所示 B)附近均有明显的出峰,这两种物质可能源于环境中的有机物;同时,三次实验均有不同于其他两次的出峰现象,体现出了三名受试者各自呼吸气体组分的差异。实验中检测到的物质种类可进一步通过系统标定或 GC-MS 得到确定。另外,为达到更为理想的实验效果,可以考虑采取传感器程序升温的方式^[15],使传感器的温度随着检测的进行逐渐升高,这样既能保证传感器对低沸点 VOCs 的检出,又能使高沸点的 VOCs 在检测过程中更容易从传感器表面脱附。

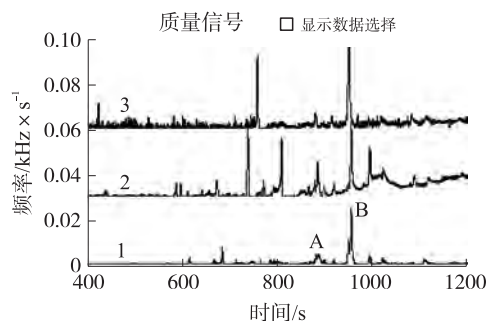


图9 人呼吸气体测试结果

3 结论

本研究设计了一套基于谐振型 SAW 传感器的人呼吸气体检测系统,并对系统的检测、控制电路进行了测试,测试结果表明本系统电路具有较高的检测及控制精度,满足系统需求。在此基础上,使用测试样本对系统进行了实验,实验结果表明系统对 VOCs 具有很高的灵敏度,可达 $\times 10^{-9}$ (ppb) 级,并且分离性能良好;通过对实际呼吸样本的测试,表明本系统能够很好的反应出不同呼吸样本中的差异,为进一步将本系统应用与呼吸诊断奠定了良好的基础。

参考文献:

- [1] Turner A P F, Magan N. Electronic Noses and Disease Diagnostics

- [J]. Nature Reviews Microbiology, 2004, 2: 161-166.
- [2] 应可净, 黄强. 呼吸气体检测在肺癌早期诊断中的应用[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(2): 143-145.
- [3] Zhang Qintao, Wang Ping, Li Jianping, et al. Diagnosis of Diabetes by Imaging Detection of Breath Using Gas-Sensitive LAPS[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2000, 15(5-6): 249-256.
- [4] Phillips M, Gleenon K, Hughes J M B, et al. Volatile Organic Compounds in Breath as Markers of Lung Cancer: a Cross-Sectional Study[J]. Lancet, 1999, 353: 1930-1933.
- [5] Pauling L, Robinson A B, Teranishi R, et al. Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography. Proc Nat Acad Sci USA, 1971, 68(10): 2374-2376.
- [6] 龙庆云, 张洪彬, 韦桂欢. TenaxTA 对甲苯吸附脱附性能的研究[J]. 舰船科学技术, 2009, 31(1): 120-123.
- [7] Watson G, Horton W, Staples E. SAW Resonators as Vapor Sensor [C]//IEEE 1990 Ultrasonics Symposium Proceedings; vol 1. IEEE, 1990. 311-314.
- [8] Watson G, Horton W, Staples E. Gas Chromatography Utilizing SAW Sensors [C]//IEEE 1991 Ultrasonics Symposium; vol 1. IEEE, 1991. 305-309.
- [9] 赵路明, 赵启大, 廖继平, 等. 声表面波谐振型气体传感器的研究[J]. 南开大学学报(自然科学版), 2010, 43(1): 66-69.
- [10] 张靖, 周渭. 频标比对新方法的实现方案研究[J]. 电子质量, 2006, (11): 8-11.
- [11] 黄国刚, 陈明, 张朋. 声表面波 CO 气体传感器高精度频率测量研究[J]. 计算机测量与控制, 2009, 17(6): 1033-1035.
- [12] 江玉洁, 陈辰, 周渭. 新型频率测量方法的研究[J]. 仪器仪表学报, 2004, 25(1): 30-33.
- [13] 李殊骁, 郝赤, 龚兰芳, 等. 高精度三线制热电阻检测方法研究[J]. 仪器仪表学报, 2008, 29(1): 135-139.
- [14] Chen X, Xu F J, Wang Y, et al. Study of the Volatile Organic Compounds Exhaled by Lung Cancer Cells in Vitro for Breath Diagnosis [J]. CANCER, 2007, 110(4): 835-844.
- [15] Staples E J, Watson G W, Horton W J. Temperature Programmed Desorption Characteristics of SAW Resonators [C]//IEEE 1991 Ultrasonics Symposium; vol 1. IEEE 1991. 317-320.



王乐(1986-), 男, 浙江大学在读研究生, 从事生物传感器及化学传感器的研究, E-mail: wangle686@zju.edu.cn, 电话: 0571-87952832;



王平(1962-), 男, 教授, 博士生导师, 从事生物医学传感器与检测技术的研究。