

FROST & SULLIVAN

沙利文



中国呼气检测行业发展蓝皮书

二零二四年七月

www.frostchina.com

版权所有

©2024弗若斯特沙利文



扫码了解详情

■ 摘要

呼出气是人体重要的代谢产物，呼吸代谢组学可以深入了解人体的所有代谢过程，在代谢水平上研究机体生理和病理状态，从而了解更加全面的身体状况信息。从样本维度来看，呼气检测正逐步成为血液检验、尿液检验、粪便检验之外的第四类检测手段。作为新兴的体外诊断POCT领域，呼气检测凭借安全无创、简单便捷的特点，是目前临床疾病无创诊断与人体代谢监测领域研究的热点。

■ 人体呼出气体蕴含全面的身体状况信息，在健康监测及疾病诊断方面的临床应用广阔

大多数传统的诊断手段具有耗时的局限性，且无论是简单的血液分析还是复杂的组织活检，均存在一定的侵入性和有创性，往往给患者带来不适感和疼痛。在这样的背景下，呼出气分析技术，凭借其无创、无痛和低成本的特点逐渐受到了广泛的关注，通过分析呼出气体的成分以及含量等参数，可以了解和评估患者的生理和病理状态，为疾病的诊断和治疗提供有力的支持。呼气检测技术的应用已广泛覆盖至营养与代谢疾病诊断、感染诊断、肿瘤诊断、肺功能诊断等十余个领域。随着对人体呼出气成分的复杂性和呼气分析中特征性标志物的产生机理及其临床意义有更为清晰的认识，正为呼气检测技术在更多疾病领域的临床应用开辟广阔的可能性。

■ 呼出气检测技术正处于持续迭代中，国产厂商积极推动呼气检测技术革新

呼气检测技术的发展起始于对疾病标志物的验证、研究与确立，从而构建起呼出气与各类疾病之间的内在联系。在确定疾病标志物之后，需针对关键的疾病标志物研发与之精准匹配的分析技术，以实现呼出气成分的定性和定量分析。然而，追求高质量、标准化的呼吸采样及分析检测存在着诸多实践挑战，从样品的采集、预处理流程，到开发具备高灵敏度、高分辨率以及高通量的分析仪器，每一个步骤均处于迭代升级中。此外，小型化、微型化、智能化是目前的研发重点，不仅是技术革新的必然趋势，也是为了满足市场对于低成本和便携性的迫切需求。当前，国产厂商在呼气检测领域展现出了领先的技术能力和创新精神，研发实力已跻身世界前列，推动呼气检测技术在全球范围内实现临床上的广泛应用。

■ 目录

第一章 呼气检测的行业总览

- 呼气检测行业的介绍 06
- 呼气检测行业的发展历程 07
- 呼气检测的细分类别 08
- 呼气检测的应用领域 10

第二章 呼气检测的技术概览

- 呼出气采集和储存技术 12
- 呼出气检测技术 13

第三章 呼气检测的临床应用

- 二氧化碳 ($^{13}/^{14}\text{CO}_2$) 16
- 一氧化氮 (NO) 21
- 氢/甲烷 (H_2/CH_4) 27
- 疾病领域举例——肺癌 33

第四章 呼气检测行业的资本市场表现

- 全球呼气检测行业资本市场表现 38
- 中国呼气检测行业资本市场表现 38

第五章 呼气检测行业发展驱动力及趋势

- 呼气检测行业发展驱动力 40
- 呼气检测行业发展趋势 42

■ 目录

第六章 部分呼气检测行业公司介绍

• 部分呼气检测公司介绍	
• 精智未来	----- 46
• 乐翌生物	----- 48
◆ 文献来源	----- 51
◆ 法律声明	----- 53
◆ 致谢	----- 54

第一章

呼气检测的行业总览



■ 呼气检测行业的介绍

人体呼出气作为代谢组学的媒介，蕴含全面的身体状况信息，呼气检测作为一种无创诊断技术，能够评估人体的健康状况并进行疾病诊断

■ 人体呼吸过程

呼吸是人体与外界环境进行气体交换的过程，人体呼吸分为吸气和呼气过程。吸气使外部环境空气与肺泡内血液空气屏障处的内部环境交换，外源性化合物扩散到血液后几乎与人体的每个组织接触，人体代谢产物通过血液到达肺部，在肺部进行物质交换。呼气过程中，外源性化合物和反映内部身体状况的内源性化合物从血液扩散到呼吸中，通过呼气排出体外。

大多数呼出气成分是非源性的，通过呼吸道和消化道等途径进入机体，主要源于环境污染物吸入、饮食摄入和药物代谢等，可以用于反应外界因素对人体健康的影响。而内源性气体，可以是宿主生理代谢过程的产物，也可以是微生物病原体代谢过程的产物，或者是宿主对诸如感染或炎症等过程的病理反应性产物。因而，当发生从健康状态到病理状态的转变时，内源性气体的检测能够用于疾病诊断和监测。

■ 呼气检测的介绍

呼出气是人体重要的代谢产物，呼气代谢组学可以通过深入了解人体的代谢过程，从而获知全面的身体状况信息。从组成成分来看，人体的呼出气主要包括氮气、氧气、二氧化碳、水蒸气、惰性气体和数千种微量挥发性有机化合物（VOC）和无机分子如一氧化氮、氨气和一氧化碳等。

机体在基因组、蛋白质组和转录组层面上的变化，可以敏锐地通过代谢产物的变化来反映。呼气代谢组学研究利用高通量手段对呼出气进行系统分析，从而找出潜在的疾病生物标志物，阐述相关的代谢路径，探讨应用于疾病诊断的可行方式。

近年来，呼出气中气体的种类及含量的变化被发现与多种疾病存在关联，并逐步推进至临床应用中，如在胃肠疾病诊断、幽门螺杆菌检测。呼气检测技术对呼气成分进行直接测定或测定摄入特定化合物后呼气中的标志性气体，从而实现人体的健康状况评估和疾病诊断，其主要的应用目标包括以下几种：

图：呼气检测的主要应用目标



来源：文献检索，沙利文分析

■ 呼气检测行业的发展历程

通过呼气检测辅助疾病诊断的历史源远流长，随着现代化的呼气代谢组学以及呼吸分析技术的出现，人体呼出气成分与疾病的关系逐渐明朗

■ 呼气检测行业的发展历程

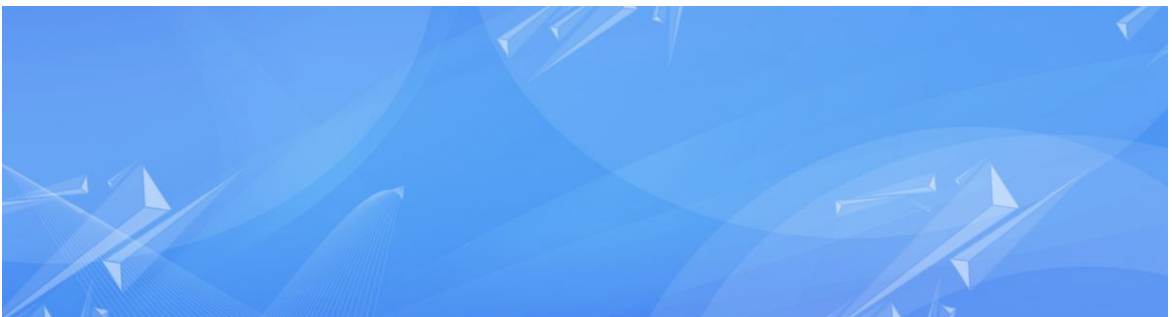
呼气诊断疾病的历史可以追溯至古代中国和古希腊。在中国古代，中医凭借丰富的经验，通过观察患者口腔、分泌物以及痰液等散发的的气味，辨识出患者体内虚实寒热的状况，进而判断病情。在古希腊，这种以呼气为线索的诊断方法可以起始于医学之父希波克拉底的时代，即公元前460年至370年之间。希波克拉底教导他的学生们，通过细心嗅闻病人呼出的气息，可以洞察疾病的奥秘。例如，腐烂的苹果味可能预示着糖尿病酮症酸中毒，尿液的特殊气味可能是肾功能衰竭的信号。

酒精呼气试验的雏形可追溯至20世纪50年代初，这一创新引发了众多与科学研究紧密相连的疑问与探讨。1950年，Harger等人在权威医学期刊《实验室临床医学》中介绍了一种用于测定血液酒精浓度的呼吸取样装置，为后续的酒精检测研究奠定了基石。随后，在1961年，Borkenstein和Smith在《医学科学法》杂志上发表了关于将呼气酒精浓度测试应用于法医学的报告，进一步拓宽了呼气试验的应用领域。

进入20世纪70年代，氢呼气试验开始崭露头角，成为诊断乳糖不耐症的新方法。其中，1975年Newcomer等人的研究尤为引人注目。他们通过分析呼出气中氢和二氧化碳标记的乳糖与血糖，深入研究了乳糖吸收不良的问题，并揭示了氢呼气试验在检测乳糖吸收不良方面的显著优势。1978年，Bond和Levitt通过研究发现，某些双糖在消化过程中未能完全破坏和吸收，进而改变了呼出空气中氢的浓度，进一步证实了氢呼气试验在诊断乳糖吸收不良或不耐症方面的有效性。随着时间的推移，氢呼气试验逐渐取代了传统的血液试验，成为诊断乳糖吸收不良或不耐症的首选无创检查方法。此外，氢呼气试验还被应用于诊断其他碳水化合物吸收不良和不耐症，以及小肠细菌过度生长和口盲传输时间等问题。

与此同时，现代呼出气分析研究也在不断推进。1971年，Pauling等人通过气相色谱技术发现人呼出气体中包含上百种痕量挥发性有机物，这些物质有潜力成为评估身体健康和疾病的生物标志物，为后续的呼气检测研究提供了新的方向。进入20世纪90年代，Phillips等人采用类似方法确定了肺癌患者呼出气体中的22种VOCs作为判别肺癌的标志性气体成分，进一步证明了呼气分析在疾病诊断中的价值。

近年来，呼气代谢组学的概念被提出，当人体从健康状态转变为病理状态时，呼出气中的挥发性有机物分布会发生变化，这些变化可以被检测到并用于诊断和监测疾病。20世纪末期，随着以电子鼻技术为代表的新兴技术飞速发展，使得能够实现了对特定气味信号的定性和定量识别，进一步推进了呼气分析技术的发展。



来源：文献检索，公开信息，沙利文分析

■ 呼气检测的细分类别

根据是否采用指示剂，呼气检测可分为直接检测和标记检测

■ 直接呼气检测

直接检测呼气成分的含量变化可以反映机体的生理和病理改变，主要包括高浓度气体分析、痕迹气体分析和呼气冷凝液分析。

图：直接呼气检测的分类与介绍

细分类别	适用气体	检测方法
高浓度气体分析	呼气中的高浓度气体包括N ₂ 、O ₂ 、Ar、CO ₂	通常O ₂ 测量用电学传感器测量和顺磁法，CO ₂ 分析用红外光谱吸收法；N ₂ 和Ar可作为肺容积测定的稀释指示剂
痕迹气体分析，直接采样	无机气体或部分小分子有机气体如NH ₃ 、NO、CO、H ₂ O ₂ 、H ₂ 、甲醇、乙醇、H ₂ S、丙酮、CH ₄ 、乙烷、异戊二烯等	根据气体性质，直接采样的测定方法包括电化学分析、光学分析、色谱分析、质谱分析或多种方法联合分析
痕迹气体分析，浓缩采样	主要是化学性质不活泼而分子结构又复杂的VOCs和各种放射性气体	通过浓缩采样检测，包括溶液浓缩、固体采样和低温冷凝，以活性炭固体吸附浓缩采样后分离测试最常用
呼气冷凝液分析	-10°C~0°C条件下制得的呼出气冷凝水，含有各种生物活性分子，主要源于气道和肺泡表面液体	受试者含着冷凝管接口呼吸10~20min即可收集到1~2ml冷凝水，成分测定的原则和方法与一般体液化验相同

■ 标记呼气检测

标记呼气检测指的是通过口服、吸入或注射等途径摄入可原形呼出的标志气体或可代谢成为标志性气体的化合物，随后，对这些呼出的标志性气体变化进行精确测量，从而深入探究机体的生理和病理变化。依据所使用的指示剂不同，标记呼气检测可分为核素标记呼气检测和非核素标记呼气检测。

□ 核素标记呼气检测

C、H、O、N是生命构成的基本元素，核素示踪剂呼气检测通常采用这四种元素的同位素标记示踪化合物，包括¹³/¹⁴C-标记呼气检测、¹⁸O-标记呼气检测、²/³H-标记呼气检测和¹⁵N-标记呼气检测。其中，以¹³/¹⁴C-标记的呼气检测最为常用，测定摄入¹³/¹⁴C-标记化合物呼气¹³/¹⁴CO₂含量变化可以评价体内相应代谢转化状态。

图：核素标记呼气检测的分类与介绍

¹³ / ¹⁴ C-标记呼气检测	<ul style="list-style-type: none"> 摄入一定剂量的¹³/¹⁴C-标记化合物，经体内一系列代谢转化生产¹³/¹⁴CO₂，后者与体内的CO₂库混合，最终引起呼气¹³/¹⁴CO₂含量升高，测定摄入¹³/¹⁴C-标记化合物呼气¹³/¹⁴CO₂含量变化，以评估体内相应的代谢转化的状态。
¹⁸ O-标记呼气检测和 ² / ³ H-标记呼气检测	<ul style="list-style-type: none"> ¹⁸O和重水分别用于肺扩散容量测定和总体水量测量，重水即由重氧核素和重氢核素构成的水。

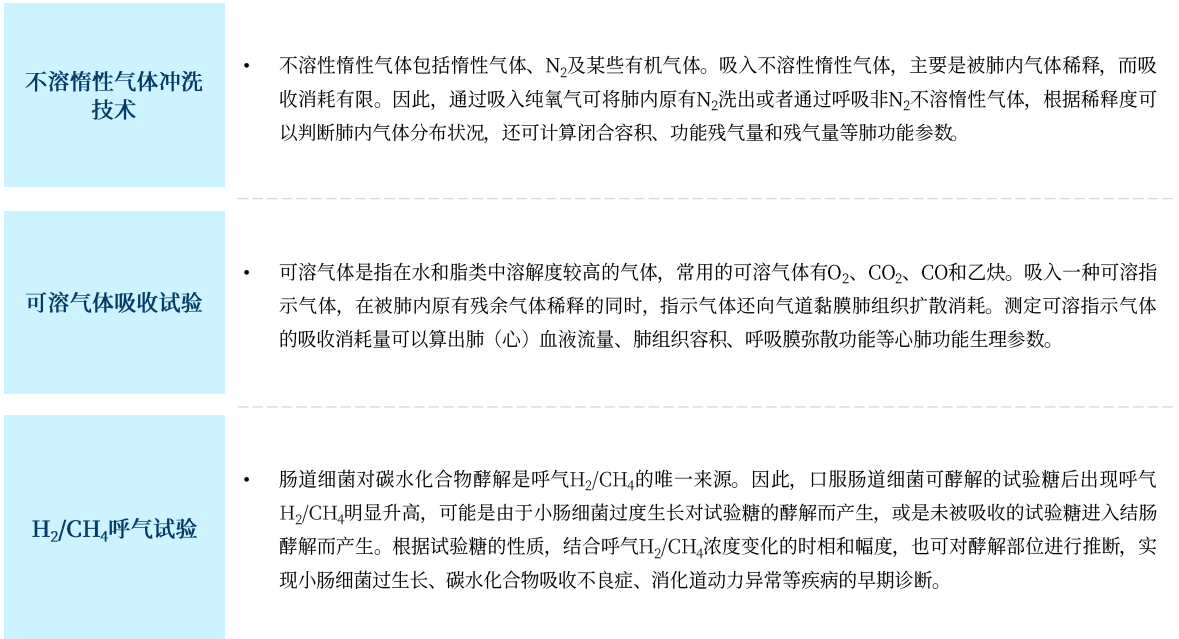
来源：文献检索，沙利文分析

■ 呼气检测的细分类别

□ 非核素标记呼气检测

非核素指示剂呼气检测包括不溶性气体冲洗技术、可溶气体吸收试验以及 H_2/CH_4 呼气试验。

图：非核素标记呼气检测的分类与介绍



来源：文献检索，沙利文分析

■ 呼气检测的应用领域

图：呼气检测的细分应用领域

研究领域	测定方法	测定方法
胃肠功能评估	胃酸缺乏症诊断	镁H ₂ 呼气试验
	胃排空测定	a. 液相胃排空: ¹³ C-乙酸呼气试验; b. 固相胃排空: ¹³ C-辛酸呼气试验、 ¹³ C-螺旋藻呼气试验
	幽门螺杆菌感染诊断	^{13/14} C-尿素呼气试验
	小肠细菌过生长	葡萄糖H ₂ 呼气试验、乳果糖H ₂ 呼气试验
小肠功能评估	小肠传递时间测定	乳果糖H ₂ 呼气试验、乳糖- ¹³ C-酞脲呼气试验
	小肠黏膜完整性评估	木糖或山梨醇H ₂ 呼气试验
	碳水化合物吸收不良症诊断	a. 乳糖酶缺乏症: 乳糖H ₂ 呼气试验等; b. 其他碳水化合物吸收不良症: 相应的糖H ₂ 呼气试验
	通气功能评估	a. 功能残气量测定: N ₂ 冲洗试验、非N ₂ 不溶性气体冲洗试验; b. 闭合容积测定: 一口N ₂ 呼气试验、惰性气体弹丸试验; c. 气道黏膜血流量测定: 二甲醚(乙炔)气道吸收试验
肺功能评估	换气功能评估	a. 气体分布评估: 一口N ₂ 呼气试验、多重呼吸开放N ₂ 洗出技术; b. 通气/血流比值测定: 多种惰性气体排出技术; c. 呼吸膜弥散功能评价: CO肺扩散容量测定
	综合肺功能评定	a. 呼气末CO ₂ 监测; b. 运动负荷试验
	肿瘤诊断	肺癌、肠胃癌、乳腺癌
心功能评估	心排量测量	O ₂ 稀释直接Fick法、CO ₂ 无创心排量测量、乙炔吸收试验
	肺血管外水测量	乙炔吸收试验
肝功能评估	肝微粒体功能	^{13/14} C-氨基比林呼气试验、 ¹⁴ C-红霉素呼气试验(特异检测CYP3A4)
	肝脏线粒体功能	^{13/14} C-酮异己酸呼气试验、 ¹³ C-蛋氨酸呼气试验
	肝细胞浆功能	^{13/14} C-半乳糖呼气试验、 ^{13/14} C-苯丙氨酸呼气试验
胰腺外分泌评估	脂肪消化功能	^{13/14} C-脂类呼气试验
	蛋白质消化功能	¹³ C-鸡蛋清呼气试验
	淀粉消化功能	(支链)淀粉H ₂ 呼气试验
肾病学应用	干体重计算	重水呼气试验
	透析效果评估	动态呼气NH ₃ 实时测定
	灌注吸收综合征诊断	乙醇灌注呼气试验
营养与代谢疾病诊断	机体总体水量测定	重水呼气试验、乙醇呼气试验
	机体能量代谢评估	间接热量法测定
	先天性代谢性疾病诊断	a. 苯丙酮尿症: ^{13/14} C-苯丙氨酸呼气试验; b. 半乳糖血症: ^{13/14} C-半乳糖呼气试验
血液病学应用	红细胞寿命测定	内源CO产率测定
急诊医学应用	昏迷诊断	呼气丙酮、乙醇、CO测定

来源：文献检索，沙利文分析

第二章

呼气检测的技术概览



■ 呼出气采集和储存技术

可靠的气体样品收集和储存方法是保证呼气检测结果准确性与可靠性的关键，呼出气体的收集方式主要包括气袋收集法、呼出气体冷凝液收集法、固相微萃取收集法（SPME）以及热脱附（TD）

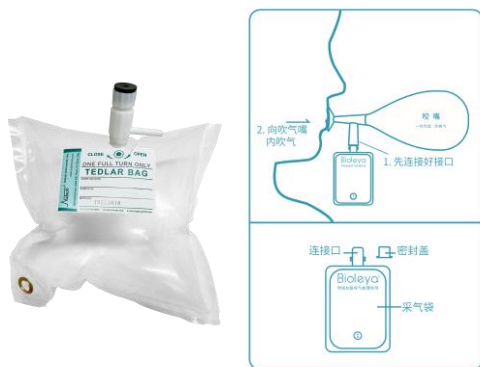
■ 呼出气的采集和储存

人体呼出气的分析研究中，应当保证标准有效的采样程序，其中，呼出气的采集和储存应当注意保存高挥发性的疾病生物标志物以及避免环境VOC的污染，以及采样方式的选择也至关重要。

□ 气袋收集法

采用气袋收集法时，受试者佩戴鼻夹，打开进气阀门后通过一次嘴呼吸呼出气采集入取样袋，封闭取样袋送往实验室进行分离检测。气袋收集法具有操作简单、效率高、成本低、多场景等特点，目前使用最为广泛的Ntrace的Tedlar气袋，所用的聚氟乙烯材质具有良好的化学结合力与稳定性，内涂层的处理避免气体被吸附和被降解，可支持送往实验室的离线检测和外检模式。相较传统的采气袋设计，乐翌生物在其基础上进行优化和改良后推出“双袋系统”，该采气袋由Y/T型装置组成，受试者呼气时，先通过死腔气采气袋，待死腔气气袋充盈后，来自肺泡的目标检测气体再进入肺泡气采气袋，保证气体质量的有效性。肺泡气采气袋含有单向阀门，降低大气压力作用的气体外溢，确保气体储存的有效性。

图：Ntrace的Tedlar®气袋 图：乐翌生物的“双袋系统”



□ 呼出气体冷凝液（EBC）

EBC是在呼出气采集装置的辅助下，将受试者呼出气快速低温冷凝成的液体，得到的呼吸道内衬液由气道上皮层液体和挥发性物质组成。具有无创、操作简单、可多次重复利用、不会改变呼吸道环境的特点。目前，临床上EBC收集装置主要是商业化收集器，包括R-Tube、EcoScreen、Turbo-Deccs等。

图：Respiratory Research的RTube™ EBC收集装置



□ 固相微萃取收集法（SPME）

以熔融石英光导纤维或其它材料为基体支持物，在其表面涂渍不同性质的高分子固定相薄层，据“相似相溶”特点对待测物选择性吸附。SPME集采样、萃取、浓缩、进样为一体，对非极性、弱极性和强极性的化合物均有较强的富集作用，且不受空气中水蒸气的影响。

图：Thermo Fisher的SPME Arrow和SPME纤维头



□ 热脱附（TD）

TD作为先进的多功能预富集技术，适用于GC/MS领域，将样品的前处理、提取以及进样步骤整合至一个自动化的流程中，能够准确分析各种固体、液体和气体样品中的极易挥发性至半挥发性有机化合物。相较于传统的溶剂萃取方法，热脱附技术更加安全、环保，并且更容易实现自动化和验证，同时符合标准方法的要求。

图：Agilent的TD100-xr 热脱附仪



来源：公开信息，公司官网，沙利文分析

■ 呼出气检测技术

呼出气检测方法提供人体疾病状态和治疗结果反馈，主要包括基于GC、MS、激光光谱以及各种气体传感器的方法，能够实时、高灵敏、多组分同时监测的高通量分析技术正在处于探索中

基于GC、MS的检测技术

气相色谱（GC）用于呼出气中痕量化合物分析时，常与质谱（MS）、离子迁移谱（IMS）耦合使用。此外，质子转移反应质谱（PTR-MS）和选择离子流动质谱（SIFT-MS）可用于呼吸中痕量气体的实时定量测量。GC-MS技术是检测呼出气中VOCs的金标准，能够精确地对呼出气中与人类疾病紧密相关的生物标志物进行定性和定量表征。然而，在实际的临床诊断应用中，GC-MS及其类似分析仪器仍受到一定的限制。相比之下，IMS与GC多维色谱柱的耦合技术能够直接测量人体呼出气中的VOC，具有灵敏度高、分析成本低廉、数据采集速率高的优势，同时低检测限的特点使其适用于临床诊断。PTR-MS技术同样以其高灵敏度和快速响应的特点脱颖而出，且无需预浓缩和分离程序，局限性在于其仅能检测质子亲和力高于水的化合物，对于同分异构和同量异位离子无法进行有效区分。而SIFT-MS技术则结合了快速流管技术与质谱定量分析，为实时检测和定量分析呼吸样品中的痕量气体提供了有力工具。此外，其无需将呼出气收集到袋中或收集器上，可直接对单次呼出气进行分析，从而为临床监测提供了即时且准确的结果。

图：基于GC、MS的检测技术在呼出气分析中的应用

检测技术	应用领域
GC-MS	无创性尘肺筛查，表征肺癌患者呼出气中的特异性VOC，乳腺癌风险预测
GC-IMS	筛查慢性肺阻塞患者呼出气中特异性VOC，细菌性呼吸道感染的早期诊断，苯丙酮尿症患者呼出气中的VOC分析
PTR-MS	建立呼出气VOC诊断模型作为肺癌高危人群的筛查及早期预警，宫颈癌筛查
SIFT-MS	定量分析呼出气中的VOC作为疾病生物标志物的潜力，评估呼出气测试用于食管癌、胃癌诊断的准确性

■ 相关研发进展

MEMS 气相色谱仪

微机电系统（MEMS）是一个独立的智能系统，融合光刻、腐蚀、薄膜等多种技术制作的高科技电子机械器件，尺寸通常在几毫米，内部结构一般在微米甚至纳米量级，具有微型化、智能化、多功能、高集成度和适于大批量生产的特点。随着MEMS器件趋向于体积微型化、功能丰富化、功耗更低水平，成为推动呼气检测仪迭代发展的重要技术。



- 精智未来利用MEMS和微流控（Microfluidic）技术开发高度集成的核心微流控芯片，开发而成的MEMS微型气相色谱仪，通过3分钟的采样和12分钟的分析，能够对呼出气体在PPT（万亿分之一）水平上进行全谱图分析，并呈现完整的个人呼吸报告。

PTR-TOFMS

飞行时间质量分析器借助各质量离子抵达检测器的时间差，实现了对离子的有效鉴别。鉴于高质量分辨率、广泛的覆盖范围以及在辨识由不同元素构成的同质量数化合物方面的显著优势，飞行时间（TOF）被融入PTR-MS之中。



- 万盈美布局PTR-TOFMS技术，再结合人工智能，来检测肺癌病变诱导的微弱变化。
- 艾立本“PTR-TOFMS 6000质子转移反应-飞行时间质谱仪”斩获第二十届北京分析测试学术报告会暨展览会（BCEIA2023）分析测试仪器整机金奖。

来源：公开信息，沙利文分析

■ 呼出气检测技术

基于激光光谱的检测技术

激光光谱技术是一种可以检测超低浓度的高分辨率检测技术，其检测原理是利用激光作为光源，将待检测物引入光腔中，当激光通过光腔时，其中特定物质会吸收部分激光能量，通过精确测量在检测器端激光被特定物质吸收的量，从而确定物质的浓度。其优势在于能够实时响应，无需对检测样品进行处理。由于其具有多样性和复杂性，在实验室研究中可以利用激光光谱技术检测呼出气中的生物标志物，但因激光光源成本高、体积大和使用环境等因素限制了家庭使用。激光光谱技术主要包括可调谐二极管激光吸收光谱（TDLAS）、光腔衰荡光谱（CRDS）和光声光谱（PAS）等。在美国2006年召开的 CLEO（Conference on Lasers and Electro-Optics）大会上，与会的多位专家均对激光光谱技术在呼吸气体分析领域的优势和潜力表示了一致认同，同时认为以腔衰荡吸收光谱技术为代表的新兴科技，将会是今后发展的重要方向。

图：基于激光光谱的检测技术原理以及在呼出气分析研究中的应用

检测技术	原理及应用领域	应用领域（举例）
TDLAS	主要是利用可调谐半导体激光器的窄线宽和波长随注入电流改变的特性，通过调制激光器的波长，使激光器的波长扫描过被测气体分子的吸收峰，从而基于比尔朗伯定律，使气体分子对被调制的激光进行吸收，从而根据吸收量实现对气体分子浓度的测量。	实时识别人体呼出CO ₂ 浓度的变化
CRDS	光的衰减时间被称为腔衰荡时间，与腔内的所有损耗成反比。在样品腔不通入任何气体的情况下，损耗仅由空腔反射镜的反射率决定，而在空腔内通入样气后会导致更大的光损耗，从而缩短衰荡时间。因此，通过测量样品腔内的光衰减时间可以得出能量衰减率从而推算出腔内待测气体的浓度。	在线同时测量呼吸中的丙酮和异戊二烯用以诊断非酒精性脂肪肝疾病
PAS	当物质吸收光受到激发后，返回初始态可通过辐射跃迁或无辐射跃迁。因为吸收光强呈周期性变化，容器内压力涨落也呈周期性。气体试样本身是压力介质，由于调制光的频率一般位于声频范围内，所以这种压力涨落就成为声波，从而能被声敏元件所感知。	建立呼出氨气检测系统实时监测临床血液透析过程疗效

■ 相关研发进展



OF-CEAS

腔增强吸收光谱（CEAS）技术是CRDS衍生的新型高灵敏气体检测技术，将光反馈效应与CEAS相结合的OF-CEAS 技术，解决了CEAS中一直存在的激光与高精细度谐振腔之间的注入问题，有效地提高了光谱信号的信噪比。



- 国防科技大学前沿交叉学院及国防科技创新研究院前沿交叉技术研究中心的研究团队基于在长期的激光陀螺研究过程中累计的优势技术，设计研制以超低膨胀系数微晶玻璃为材料的高稳定度、超低损耗光学无源谐振腔用于光反馈腔增强吸收光谱技术在呼吸气体分析中的研究。2019年，团队搭建近红外光反馈腔增强吸收光谱系统，对呼吸气体中的NH₃（6528.77 cm⁻¹）的探测灵敏度达到了4.5×10⁻⁹，展现了该技术在呼吸气体诊断上的应用潜力。

来源：管世钰,曹慧琳,罗治福,等.腔增强呼吸气体诊断技术概述[J].激光与光电子学进展,2022,59(19):27-38., 沙利文分析

■ 呼出气检测技术

基于气体传感器的检测技术

气体传感器是目标气体与传感器材料发生吸附或氧化还原等反应，引起传感器材料某些性质发生变化，通过监测响应信号的变化对样本中目标气体进行定性定量分析的小型化装置，相比于实验室大型仪器设备，有可开发性、测试成本低和小巧易操作等优势。电子鼻（eNose）通过模拟哺乳动物的嗅觉功能而建立，主要通过气味指纹图谱对VOCs等进行定性和定量分析。电子鼻由气敏传感器阵列、信号预处理单元和模式识别系统三大组成部分，分别对应哺乳动物嗅觉系统的3个层次的神经元。

1. 气敏传感器阵列

- 感知气味的基本元件，往往由不同选择性的气敏传感器组成

2. 信号预处理单元

- 对传感器阵列传入的信号进行滤波、交换及特征提取操作。特征提取能处理信号，为模式识别提供数据基础，也能利用瞬态信息来检测和校正传感器阵列

3. 模式识别单元

- 对预处理后的输入信号进行进一步处理，以解析混合气体的成分与浓度信息，即对特征提取后的数据进行深入处理

当前，在电子鼻系统的研究领域亟待解决的问题中首要的是，电子鼻系统中的传感器阵列对环境中的湿度、温度及振动等因素较为敏感，在一定程度上影响了系统的稳定性与可靠性。同时，传感器易发生中毒现象或与干扰气体产生不良反应，导致检测结果失真。此外，后期的模式识别环节亦面临挑战，目前尚缺乏一种具有广泛适用性的识别算法，且现有算法的性能常受实验数据质量的限制。然而，伴随着新型传感技术、微细加工技术、纳米科技以及先进信号处理算法的日新月异，上述问题正在得以解决。

■ 相关研发进展

电子鼻仿生嗅闻

传统的电子鼻气体采样往往采取单次进样的策略，然而得到的电子鼻传感信号缺乏有效的动态特征。采用仿生嗅闻策略用于电子鼻气体采样，创新性地引入多重重叠的嗅闻（MOSS）以使电子鼻的传感器阵列产生动态特征丰富的时序信号，从而提升对不同气体的感知辨识能力。



- 清华大学机械系在电子鼻仿生嗅闻研究中取得新进展，相关研究成果以“Sniffing Like a Wine Taster: Multiple Overlapping Sniffs (MOSS) Strategy Enhances Electronic Nose Odor Recognition Capability”为题发表于《先进科学》期刊（Advanced Science）2024年第7期。在针对VOCs辨识的探究中，研究者在单个催化化学发光（CTL）传感器上对三种不同浓度的VOC气体（乙烯、乙炔、丁烷）展开检测，分别使用传统单次进样方法与MOSS策略进行采样。实验表明，在采用MOSS策略的条件下，CTL传感器输出的时序信号波形呈现出显著的差异性。进一步实验证实，若将时序信号的相对峰值作为特征标识，可以直接利用主成分分析方法来同时识别VOC气体的种类与浓度，而无需借助其他的机器学习算法。

来源：文献检索，沙利文分析

第三章

呼气检测的临床应用

——二氧化碳 ($^{13}/^{14}\text{CO}_2$)



■ 幽门螺杆菌感染及防控现状

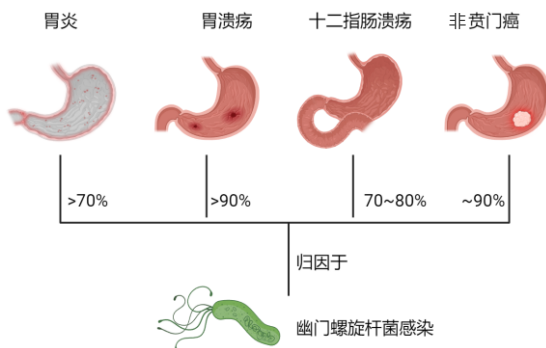
Hp是世界范围内广泛感染的细菌，我国是感染人数最多的国家之一，预防或早期发现Hp感染是实现胃癌一级预防体系的关键步骤

■ 幽门螺杆菌感染的发病机制及疾病负担

通常幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, Hp）会经口进入胃内，部分附着于胃窦部黏膜层，在黏液层和胃窦黏膜的上皮细胞表层定居，成为致病菌。

Hp感染与众多消化系统疾病的发生密切相关，是慢性胃炎、消化性溃疡、MALT淋巴瘤和胃癌等疾病的主要致病因素。Hp也是目前唯一被国际癌症研究机构（IARC）定为I类致癌原的细菌。若Hp感染后不采取干预措施，随着时间的推移会导致胃部慢性炎症，进一步恶化从而引发溃疡和化生现象，最终逐渐演变为胃癌。根据胃癌发生的解剖位置，可分为贲门癌和非贲门癌。据2018年全球胃癌病例相关数据，非贲门癌占全部胃癌的82%，其中约90%的非贲门癌归因于Hp感染。

图：Hp感染与消化系统疾病的关联



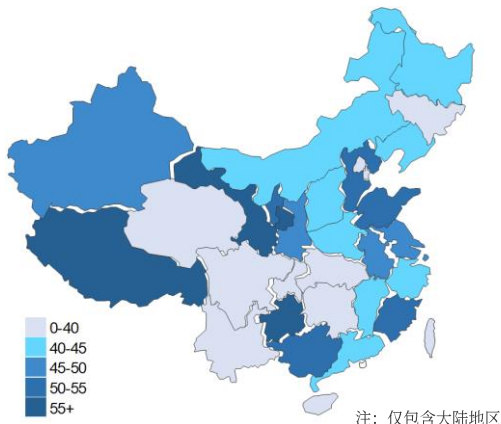
■ Hp感染的流行病学分析

Hp是世界范围内广泛感染的细菌，据估算，2015年全球Hp感染率约为48.5%，约有44亿人对幽门螺杆菌呈阳性反应，带来巨大的临床和公共卫生负担，且在发展中国家更为普遍。

我国是感染人数最多的国家之一。一项纳入1990年至2019年期间412项研究、1,377,349名受试者的系统分析数据显示，我国人群Hp感染率在35.4%-66.4%之间。不同地区和人群的Hp患病率具有差异。在西南和西北地区的Hp感染率较高，如西藏（66.4%）、贵州（60.5%）和甘肃（57.2%），这可能与经济生活水平较低、生活习惯不健康、环境恶劣有关。此外，Hp感染率随着年龄增长逐渐增加，成人的Hp感染率明显高于儿童和青少年（46.1%；95%CI, 44.5-47.6% vs 28.0%；95%CI, 23.9-32.5%）。

图：中国Hp感染的地区分布差异

单位：%



■ Hp感染的防控现状

根除Hp感染是胃癌的一级预防措施，能够减轻胃黏膜炎症，促进溃疡炎症愈合，降低胃癌发生风险。一项随机对照试验（RCT）结果显示，在Hp感染根除治疗后15年的随访中，Hp感染根除治疗可使胃癌发生风险降低40%。由于抗生素耐药率的逐渐升高，Hp感染根除成功率不断降低。例如，我国克拉霉素和左氧氟沙星耐药率为20%-40%，甲硝唑耐药率为60%-90%。相应的耐药检测技术以及基于耐药检测结果的个体化治疗策略也在不断出现。为进一步实现全面的胃癌一级预防体系，预防或早期发现Hp感染是必要的关键步骤，临床上也逐渐注重Hp感染的检测技术。目前，Hp感染诊断的关键技术得到普遍应用，快速、简便、可靠的检测方法已经具备可及性。

来源：文献检索，沙利文分析

■ 幽门螺杆菌感染的诊断方式

以组织病理切片为代表的检测方法因侵入性、有创性而使其应用范围受限，以^{13/14}C呼气试验为代表的非侵入性方法具有无创和简便等特点

■ Hp感染的诊断方法

目前已有多种Hp感染的诊断和检测方法可供临床选择，主要包括侵入性检测和非侵入性检测。侵入性手段依赖胃镜活检，在获取胃黏膜活检样本时通过快速尿素酶试验、组织学检测、分子生物学检测等；非侵入性检测最常用的方法为^{13/14}C-尿素呼气试验（UBT）、血清幽门螺杆菌感染抗体检测、粪便幽门螺杆菌感染抗原检测、分子生物学检测。

基于胃黏膜组织标本的侵入性检测方法的灵敏度和特异度较高，但不易被患者所接受，且受限于操作人员的主观因素影响。以聚合酶链式技术（PCR）及酶联免疫吸附法（ELISA）为例，其存在操作复杂、患者等待时间长、不利于推广等缺点。^{13/14}C-UBT具有结构简单轻便、易操作的特点，至今已临床使用约30年时间，是诊断Hp感染应用最为广泛的非侵入性测试。

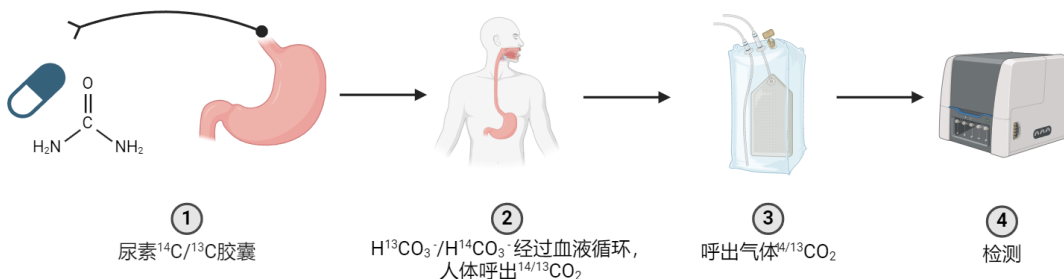
图：Hp感染的常用诊断技术

分类	诊断技术	优点	局限性
侵入性、有创性	病理组织学检查	准确性较高，可评估胃黏膜病变类型及程度	操作繁琐、费时，易受专业人员的主观因素影响
	Hp分离培养、鉴定	阳性结果是Hp感染和诊断的金标准	培养条件苛刻，耗时长，对操作人员技能要求高 操作不当易产生假阴性
	快速尿素酶试验	操作简单，快速、成本低，准确性及敏感性均较高	对试剂质量、规范操作要求较高
	胃黏膜/胃粘液/胃液标本的Hp特异基因检测	特异性强、灵敏度高；标本的干扰因素少；不受胃内Hp灶性分布的影响	成本较高，依赖设备和专用试剂
非侵入性	^{13/14} C-尿素呼气试验	现症感染的标准方法，操作简便	依赖专用设备和试剂；易受抗菌药物使用等影响
	血清抗体检测	适用Hp筛查和流行病学研究，成本低	在反映现症感染方面有局限性
	粪便抗原检测	特异性和敏感性良好，操作简单，标本采集方便；较适用于自测	干扰因素高，对试剂质量要求高
	粪便标本的Hp特异基因检测	有良好的特异性和敏感性；标本采集方便	干扰因素高，对试剂质量要求高

■ ^{13/14}C-UBT的检测原理

Hp产生内源性和特异性的尿素酶，尿素酶可将尿素分解为氨气（NH₃）和二氧化碳（CO₂），CO₂在胃肠道吸收后进入血液循环，经肺脏呼出。被检测者口服核素（^{13/14}C）标记的尿素后，检测呼气中核素标记的CO₂，即可判断是否存在感染。

图：呼气检测的操作流程



来源：公开信息，沙利文分析

■ $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -UBT呼气检测的应用价值分析

^{13}C -UBT和 ^{14}C -UBT均具有较高的准确性，全球多个指南推荐UBT检测作为首选方法

■ $^{13}/^{14}\text{C}$ -UBT的检测效果分析

根据《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告（非根除治疗部分）》（简称国六共识），UBT包括 ^{13}C -UBT和 ^{14}C -UBT，前者使用的 ^{13}C 是稳定核素，无放射性；后者使用的 ^{14}C 是不稳定核素，具有放射性，不推荐妊娠期、哺乳期妇女及儿童使用 ^{14}C -UBT。大量临床研究证实 ^{13}C -UBT和 ^{14}C -UBT的灵敏度、特异度相似，均具有较高的准确性。

总体上， $^{13}/^{14}\text{C}$ -UBT的检测效果良好。一项Cochrane综述指出在固定特异度为0.90时，对 ^{13}C -UBT、 ^{14}C -UBT、血清学试验以及粪便抗原试验的检测敏感度进行估算，UBT相对来说可以得到更高的检测敏感度。基于头对头研究， ^{13}C -UBT与血清学的诊断比值比（DOR）为0.68（95%CI 0.12-3.70；P=0.56）， ^{13}C -UBT与粪便抗原试验为0.88（95% CI 0.14 至 5.56；P=0.84）。

图：尿素呼气试验- ^{13}C 、尿素呼气试验- ^{14}C 、血清学试验以及粪便抗原试验的检测敏感度

	尿素呼气试验- ^{13}C	尿素呼气试验- ^{14}C	血清学试验	粪便抗原试验
检测人数	34项研究，3139名受试者	21项研究，1810名受试者	34项研究，4242名受试者	29项研究，2988名受试者
敏感度	0.94 (95% CI 0.89-0.97)	0.92 (95% CI 0.89-0.94)	0.84 (95% CI 0.74-0.91)	0.83 (95% CI 0.73-0.90)

■ 全球多个指南推荐UBT检测作为首选方法

《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》、《美国胃肠病学会Hp处理指南》、《Hp感染处理的Maastricht V共识》和《第六次全国Hp感染处理共识报告》等，均推荐UBT作为诊断Hp现症感染和以及根除后复查的首选方法。

图：专家指南或共识对 $^{13}\text{C}/^{14}\text{C}$ -UBT呼气检测的推荐内容

专家指南或共识	推荐内容
京都共识	非侵入性诊断试验，例如 ^{13}C -尿素呼气试验、粪便抗原试验和血清学参数，可作为幽门螺杆菌胃炎的替代指标和胃炎严重程度的指标。根除法失败是常见的，会导致黏膜损伤，因此应该始终确认根除法的效果，最好使用非侵入性检测，如尿素呼气试验或经过验证的单克隆粪便抗原检测。经非侵入性诊断为幽门螺杆菌感染的病人应考虑进行组织学评估。
美国指南	既往曾接受过幽门螺杆菌感染治疗的有胃溃疡病史的患者，应接受尿素呼气试验或粪便抗原检测的根除效果检测。无论何时发现和治疗幽门螺杆菌感染，都应在抗生素治疗完成后至少4周进行尿素呼气试验、粪便抗原检测或基于活检的检测，并在PPI治疗停止1-2周后进行检测，以证明根除幽门螺杆菌。
马六共识	UBT是根除治疗前后幽门螺杆菌诊断的重要工具。如果使用血清学方法检测幽门螺杆菌，则在开始治疗之前需要进行进一步的测试（UBT、SAT）以确认当前感染。UBT是筛查幽门螺杆菌感染最准确的非侵入性检测。
国六共识	UBT是临床最受推荐的非侵入性Hp感染诊断方法，单克隆粪便抗原试验可以作为备选；血清学试验主要用于流行病学调查，不作为Hp现症感染的诊断方法。

来源：文献检索，《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识》、《美国胃肠病学会Hp处理指南》、《Hp感染处理的Maastricht V共识》和《第六次全国Hp感染处理共识报告》，沙利文分析

■ 呼气检测器械产品梳理

■ 已上市的呼气检测器械

1990年，德国菲舍尔分析仪器有限公司（Fisher ANalysen Instrumente GmbH）制造了全世界第一台¹³C红外检测设备。2015年，菲舍尔的碳13呼吸测定分析仪获国家药品监督管理局（NMPA）批准上市，进入中国市场的进口产品还包括美国的美鼎生物（Meridian Bioscience）的碳13呼气测定分析仪。国产厂商在幽门螺杆菌的呼气检测产品领域的研发步伐显著加快，同年，托福生物以及万联达信科的产品也取得了上市批准。自2017年起，采取碳-14作为同位素标记物的产品相继出现，相关厂商包括中核海得威、福瑞康科技和养和医疗等。截至2023年，中国¹³C/¹⁴C-UBT呼气检测市场共有19款产品获批上市。

此外，中国在¹³C/¹⁴C-UBT呼气检测产品的原材料方面也在不断取得重要突破。2022年4月，据中国核工业集团官方消息，全球首批商用堆碳-14辐照生产靶件在中核集团秦山核电三厂2号重水堆机组入堆，开始商用堆生产碳-14同位素，预计2024年开始向市场供货，国产化批量生产将解决国内碳-14同位素受限于进口依赖的供给问题。

图：已上市的¹⁴C/¹³C-UBT呼气分析仪产品

器械名称	注册证编号	注册人名称	标志物	上市时间
幽门螺杆菌测试仪	湘械注准20232220924	赛利斯生物	14C	2023
幽门螺杆菌测试仪	粤械注准20222221874	福瑞康科技	14C	2022
碳氢呼气分析仪	粤械注准20222220250	华友明康光电	13C	2022
幽门螺杆菌检测仪	皖械注准20212220301	乐众生医疗	14C	2021
幽门螺杆菌检测仪	赣械注准20212220154	托福生物	14C	2021
幽门螺杆菌检测仪	皖械注准20202220336	养和医疗	14C	2020
幽门螺杆菌测试仪	粤械注准20202220325	福瑞康科技	14C	2020
幽门螺杆菌测定仪	苏械注准20192220730	福瑞森生物	14C	2019
13C呼气分析仪	京械注准20192220380	华源康达	13C	2019
碳13呼气测定分析仪 BreathID Hp Lab System	国械注进20192220046	Meridian Bioscience Israel Ltd.	13C	2019
幽门螺杆菌测试仪	粤械注准20172221775	中核海得威	14C	2017
幽门螺杆菌测试仪	粤械注准20172221190	中核海得威	14C	2017
幽门螺杆菌测试仪	粤械注准20172221178	中核海得威	14C	2017
碳13呼气检测仪	粤械注准20172221769	华友明康光电	13C	2017
呼气试验测试仪	粤械注准20162221557	中核海得威	13C	2016
碳13呼气试验分析仪	赣械注准20152220217	托福生物	13C	2015
13C呼气分析仪	京械注准20152220493	万联达信科	13C	2015
碳13呼吸测定分析仪 13C-Breath Test Analyzer	国械注进20152221829	Fisher ANalysen Instrumente GmbH	13C	2015
碳13呼气测定分析仪 C13 Breath Testing Analyzer	国械注进20152220438	Meridian Bioscience Israel Ltd.	13C	2015

来源：NMPA（截至2023），沙利文分析

第三章

呼气检测的临床应用 ——一氧化氮 (NO)



■ 呼出NO检测概览

FeNO在哮喘中的应用最为广泛和确切，而在其他慢性气道疾病，如慢阻肺、慢性咳嗽等，FeNO检测可在一定程度上帮助判断炎症类型和指导治疗方案的选择

■ 一氧化氮的介绍

一氧化氮 (NO) 是体内的生物活性物质之一，主要来源于呼吸系统，包括传导性气道、鼻腔和口咽。NO可作为信使及调节因子等参与机体许多生理、病理过程，与气道的炎症程度有较好的相关性，能够一定程度上反应气道内NO水平，可作为气道炎症生物标志物。

在1980年，Fruchgott和Zawadzki率先揭示了NO的作用，并将发现刊载在了《自然》杂志上。自此正式开启了NO的科学探索之旅。1992年，NO被美国《科学》杂志评选为“年度气体”。1998年，诺贝尔医学奖颁给了这一领域的研究者，以表彰其在NO研究方面的杰出贡献。2005年，美国胸科协会 (ATS) 与欧洲呼吸学会 (ERS) 携手，共同制定了FeNO的检测标准以及哮喘的诊治指南，巩固了NO在呼出气研究中的重要地位。



■ 呼出气中NO测定的检测指标

随着检测方法的进步，可反映不同部位气道来源的NO浓度技术逐步用于临床。目前临床最常使用的检测指标为FeNO，即呼出气流速为50ml/s时检测到的数值，也是目前最常用的检测方法，此外还包括鼻呼气NO (FnNO) 及肺泡NO (CaNO)。鼻与口呼出气NO测定可以分别反映上气道与下气道炎症，低流速与高流速的口呼出气NO测定则可以分别检测大气道 (气管、支气管) 炎症与小气道 (肺泡或腺泡区) 炎症。

图：呼出气中NO测定的检测指标

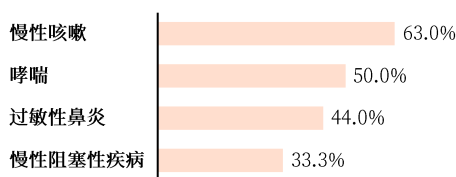
检测指标	简介	临床意义
呼出气一氧化氮 (Fractional concentration of exhaled NO, FeNO)	口呼出气NO的浓度 (ppb)	气管、支气管为主的大气道炎症
肺泡一氧化氮 (Concentration of alveolar NO, CaNO)	通过模型公式计算出的口呼出气NO的浓度 (ppb)	肺泡或腺泡区的小气道炎症
鼻呼气一氧化氮 (Fractional concentration of nasally aspirated/exhaled NO, FnNO)	鼻呼气NO的浓度 (ppb)	鼻腔及鼻窦为主的上气道炎症

注：ppb为part per billion，即十亿分之一

■ FeNO检测临床意义概览

FeNO与2型反应驱动的气道炎症，尤其与嗜酸性粒细胞 (EOS) 性气道炎症关系密切。研究显示，嗜酸性炎症在哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病和慢性咳嗽等常见呼吸道疾病中阳性率皆较高。FeNO在哮喘中的应用最为广泛和确切，而在其他慢性气道疾病，如慢阻肺、慢性咳嗽等，FeNO检测可在一定程度上帮助判断炎症类型和指导治疗方案的选择。

图：嗜酸性炎症在不同相关疾病中的阳性率



来源：文献检索，《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》，中华医学会呼吸病学分会，沙利文分析

■ FeNO检测的临床意义分析

FeNO检测的应用领域：支气管哮喘

□ 支气管哮喘的疾病负担及诊疗现状

支气管哮喘是全球性疾病，任何年龄均可发病，全球支气管哮喘患者达到3亿以上。未来受空气污染、吸烟、人口老龄化等因素的影响，支气管哮喘的发病率还将呈现进一步上升趋势。由于支气管哮喘目前无特效的治疗方法，治疗的目的是控制症状，防止病情加重，减轻治疗不良反应，防止不可逆气流受限。

我国在开展哮喘防治工作时，主要侧重于支气管哮喘患者急性发作期的治疗，而相对忽略了患者稳定期及不典型哮喘患者的用药及健康指导，然而对哮喘患者还存在诊治不足的情况，导致部分轻症患者治疗及用药的依从性均不高，从而导致病情反复甚至支气管哮喘加重。

□ FeNO检测用于诊断




目前临床诊断哮喘最常用的辅助检查均是对呼吸生理功能的测定，包括支气管激发试验、支气管舒张试验及呼气流量峰值（PEF）监测。支气管激发和舒张试验在诊断哮喘的特异度和灵敏度上均优于FeNO检测，但在我国有不少地区未开展支气管激发试验，而舒张试验对肺功能正常的患者诊断价值有限。相比之下，FeNO检测简便易行，技术要求低，基层医疗机构容易开展，可以作为哮喘诊断的补充工具。由于影响FeNO水平因素较多，在用于哮喘诊断时需要尽量避免干扰因素，结合患者的病史、临床表现、治疗反应等因素综合判断。

□ FeNO检测用于炎症分型

根据哮喘发病的免疫学机制不同及体内Th2细胞因子水平的高低，哮喘可被分为2型炎症和非2型炎症。2型炎症常用的生物标志物有诱导痰和外周血EOS数、FeNO、血清IgE和骨膜素水平等。研究显示，对于未使用吸入糖皮质激素（ICS）的成人或儿童哮喘，FeNO与痰液、支气管肺泡灌液、肺组织中的EOS有中-低度的显著相关性，可以反映哮喘气道的EOS性炎症。2011年美国胸科学会（ATS）指南将FeNO列为气道EOS性炎症标志物，其FeNO水平判断标准为：

FeNO参考值 (>12岁)	<25 ppb	25-50 ppb	≥50 ppb
FeNO参考值 (≤12岁)	<20 ppb	20-35 ppb	≥35 ppb
炎症鉴别诊断	初步排除EOS性气道炎症	存在EOS性气道炎症可能	EOS性气道炎症可能性大

□ FeNO检测用于长期治疗与管理

 <p>预示ICS治疗的反应性 高FeNO水平可预示对ICS治疗反应好；然而不同研究中预测ICS治疗反应的FeNO截点值并不统一</p>	 <p>预测急性哮喘发作 FeNO值越高，哮喘急性发作的可能性越高；不作为单独指标，需要与肺功能、临床体征、嗜酸粒细胞计数等临床指标结合</p>	 <p>评估哮喘控制水平 肺功能越好、哮喘控制水平高的哮喘患者的FeNO值更低；对于应用ICS治疗的患者，FeNO水平与哮喘控制相关性较差</p>
<p>指导治疗方案调整 参考FeNO值调整哮喘治疗方案，能在更低的ICS剂量下维持哮喘控制；需与临床症状、急性发作和肺功能等指标相结合</p>	<p>判断ICS治疗的依从性 FeNO值升高与依从性呈正相关，而肺功能则不能反映出这种变化，监测FeNO水平有助于判断患者对ICS治疗的依从性</p>	<p>重症哮喘的管理 针对2型炎症哮喘，FeNO值越高，生物靶向药物治疗重症哮喘效果越好，因而也可作为选择靶向治疗的参考</p>

来源：文献检索，沙利文分析

■ FeNO检测的临床意义分析

国外相关机构和学会对FeNO检测的临床应用进行了详尽阐述，同时制定了相应的技术规范和诊疗准则

■ 专家指南纳入FeNO检测的情况

国外的相关机构和学会对FeNO检测的临床应用进行详细的介绍，并发布了技术标准和诊疗标准，包括国际鼻科学会、全球哮喘防治倡议、英国国家卫生与临床优化研究所、欧洲呼气学会、全球哮喘防治倡议、美国胸科学会&欧洲呼气学会等。其中，英国NICE已经将FeNO检测作为哮喘诊断的一线检验项目，其他国家和机构的指南中也普遍认为可以将FeNO检测用于哮喘等气道炎症的辅助诊断和哮喘病人服用激素类药物治疗的监测等。

图：FeNO检测纳入国外指南的具体信息

<p>欧洲呼吸学会 (ERS)</p> <ul style="list-style-type: none"> FeNO测量数据被标准化，但临床诊断仍然需要临床证据的数据支持 	<p>1997年，ERS一个特别工作小组发表了将FeNO检测作为哮喘诊断方式的欧洲建议。</p> <p>2005年，与ATS共同制订FeNO检测的标准化，建议用来诊断哮喘、监测哮喘用药情况等的概念。</p> <p>2017年，ERS发布新的技术标准，对FeNO检测进行了术语澄清，制定了大气道FeNO、小气道CaNO与上气道FnNO（鼻呼气）多部位以及在线、离线与潮气多方式采样的技术标准，并制定了呼出气冷凝液（EBC）与VOC多气体呼气采样测定的技术标准。</p>
<p>美国胸科学会 (ATS)</p> <ul style="list-style-type: none"> FeNO可用于嗜酸性粒细胞气道炎症的诊断而哮喘用药监测需考虑病程 	<p>1999年，ATS在工作研讨会上建议采用FeNO检测来辅助诊断哮喘。</p> <p>2005年，与ERS共同制订了FeNO检测的标准化，提出建议用来诊断哮喘、监测哮喘用药情况等的概念。</p> <p>2011年，ATS发布FeNO检测的临床应用指南，给出嗜酸性粒细胞气道炎症诊断标准和监测哮喘病人的用药</p> <p>2014年，在重度哮喘指南中指明不建议使用FeNO指导重度哮喘的治疗，但理由是避免额外的医疗支出以及监测FeNO的收益比较低。</p> <p>2021年，对于正在考虑治疗的哮喘患者，基于干预预期效果、成本、资源可获得性以及日常实践中干预措施的可接受性和可行性，建议在常规护理的基础上使用FeNO检测，而不是单独进行常规护理。</p>
<p>英国国家健康与保健卓越研究所 (NICE)</p> <ul style="list-style-type: none"> FeNO被推荐用于哮喘的一线诊疗使用 	<p>2014年，NICE发布诊断指南，推荐FeNO检测作为成人与儿童进行哮喘诊断时的选项，用于辅助诊断。</p> <p>2018年，对相应指南进行了更新，若成人疑似哮喘，应该首选FeNO检测，这也是第一次将气道炎症指标FeNO作为必检项目纳入成人哮喘的诊断流程。</p>
<p>全球哮喘防治倡议 (GINA)</p> <ul style="list-style-type: none"> FeNO被用于哮喘的治疗方案建立。 	<p>2015年，GINA不建议使用FeNO来决定是否使用ICS治疗可能患有哮喘的患者。</p> <p>2018年，GINA增加了对诊断为哮喘或疑似诊断为哮喘的患者，FeNO可以支持初始ICS的使用。</p> <p>2023年，GINA最新年度报告中总结ICS-福莫特罗缓解剂的抗炎效果可以通过FeNO的减少作证，但依旧仅支持将FeNO用于辅助判断ICS疗法的开始而非终止时间点。</p>
<p>国际鼻科学会</p> <ul style="list-style-type: none"> FeNO被建议在上气道炎症相关疾病诊断 	<p>2019年，欧洲鼻科诊断技术立场报告提出联合鼻呼气和口呼气NO检测可以辅助判断和管理上下气道炎症。鼻呼气NO检测在筛查原发性纤毛运动障碍以及诊断慢性鼻窦炎、变应性鼻炎、鼻息肉与囊性纤维化上可能有所帮助。</p>

来源：《欧洲鼻科诊断技术立场报告》（2019）、《哮喘管理和预防全球战略》（2018）、《哮喘的诊断、监测以及慢性哮喘的管理》（2018）、《欧洲呼气学会技术标准：肺部疾病呼气标志物》（2017）、《哮喘管理和预防全球战略、（2015）、《重度哮喘国际诊治指南》（2014）、《哮喘患者呼出一氧化氮浓度的测定：NIOX MINO, NIOX VERO和Nobreath的运用》（2014）、《对呼气一氧化氮水平临床意义的解读》（2011）、《关于下气道和鼻呼气中一氧化氮在线和离线测量的标准化程序》（2005）、沙利文分析

■ FeNO检测的技术概览

FeNO呼气诊断技术普遍采用化学发光法和电化学法

■ FeNO主要检测技术

FeNO呼气诊断主要依赖于传感器的检测方式，目前普遍采用化学发光法和电化学法。其中化学发光法被认为是NO呼气检测的标准方法，具有灵敏度高、响应时间快的特点，且能够直接进行重复测量操作。然而由于化学发光法分析仪器的体积较大、价格昂贵，需要以每月一次的频率进行流速校准检查等，限制了常规临床应用及家庭监测使用，主要用于临床研究。相较之下电化学分析仪操作简单且能够便携使用，目前也被广泛应用于临床常检。基于小型传感器的激光光谱法，其原理是由于NO只对特定波长的光产生吸收，因而在选择性上表现良好，同时可以检测多种不同的气体分子指标。

图：呼出气中NO测定的检测指标

技术	原理	精确度	灵敏度	响应时间	相关仪器（例举）
电化学法	通过与被测气体发生反应并产生与气体浓度成正比的电信号	±3-5 ppb 或测量值的10%	>3-5 ppb	<10 s	NIOX VERO® (Circassia, 英国)
化学发光法	利用与臭氧发生化学氧化反应伴有光热生成原理	<0.06-0.1 ppb	0.1-0.5 ppb	0.5-0.7 s	NOA280i® (Sievers GE, 美国)、CLD 88sp® (ECO PHYSICS, 瑞士)
激光光谱法	通过检测光源发出的光经过NO吸收而产生的强度变化检测低浓度NO	1 ppb	<0.3 ppb	1s	-

■ FeNO的检测流程

1 测试

- 测试前3小时不得饮食，测试前1小时不得烟酒、运动或肺功能其他测试；测试时避免吸入NO>10ppb的空气，以免测试结果不准确。
- 测试时，受试者采取端坐位，将肺内气体尽量呼出后以口唇包紧过滤器，用嘴吸入无NO的气体达肺总量，然后以均匀的流速通过过滤器慢慢呼气，呼气时间6-10秒，呼气时间需要充足，维持流速在50ml/s左右，从而使呼出气到达稳定的平台期，并用FeNO测定仪记录呼气过程中NO浓度。

2 仪器

- 实时监控呼气压力、时间与流速（流速会显著影响测定值）。
- 定期及时对呼气流速与NO检测准确性与线性等进行检验校准，保证仪器的准确性与稳定性。

3 方式

在线：≥ 6岁

离线：在线测试困难者（4-6岁）

潮气：在线离线测试困难者（0-3岁）

- | | | |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 单次呼气 • 呼气管、吸气过滤器、滤嘴、NO测定仪 | <ul style="list-style-type: none"> • 可以多次呼气 • 呼气管、采样气袋、对吸气过滤与呼气流速压力时间监控的采样器，NO测定仪 | <ul style="list-style-type: none"> • 平静规律地自由呼气 • 呼气管、采样气袋、对吸气过滤与潮气流速压力时间监控的采样器，NO测定仪 |
|--|---|--|

来源：公开信息，沙利文分析

■ 呼气检测器械产品梳理

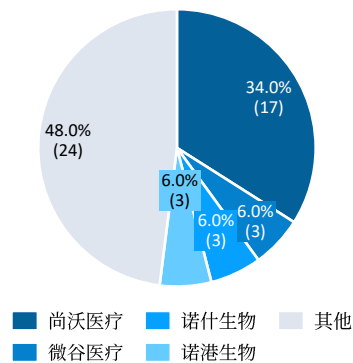
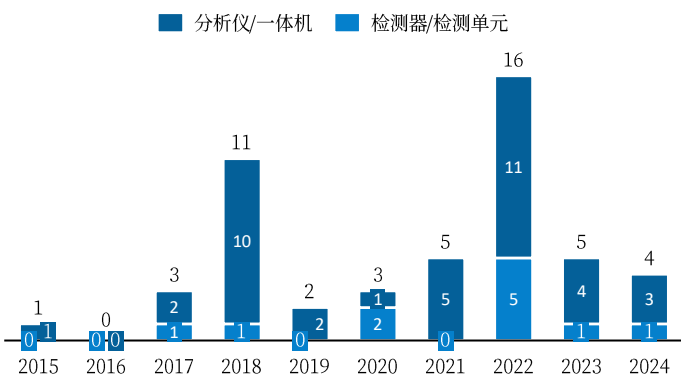
■ 已上市的呼气检测器械

从FeNO检测器械的获批数量来看，自第一款来自于瑞典Circassia的呼出一氧化氮测定系统于2015年获批上市，直至2024年6月期间，共有50张FeNO检测器械的注册证获批，包括39张FeNO呼气分析仪或呼气分析一体机以及11张FeNO检测器或检测单元。其中，2018年和2022年是获批数量井喷的年份，分别有11张和16张。从国产厂商的获批顺序来看，尚沃医疗在2017年于国内成为第一家拿到FeNO呼气分析仪注册证的国产厂商，随后是微谷医疗以及瑞普医疗。

将FeNO检测器械注册证按生产厂商拆分后，尚沃医疗拥有14张FeNO呼气分析仪或呼气分析一体机的注册证以及3张FeNO检测器或检测单元的注册证。微谷医疗、诺什生物和诺港生物均拥有3张注册证，随后是拥有2张注册证的瑞普医疗、万联达医疗、闰凯医疗以及惠雨恩科技等。

图：FeNO检测器械上市数量，按上市年份拆分

图：FeNO检测器械上市数量，按注册人拆分



图：已上市的一氧化氮检测器/检测单元

注册人名称	器械名称	注册证编号	型号规格	上市时间
尚沃医疗	一氧化氮检测器	苏械注准20232071393	Sunvou-HD1101	2023
	一氧化氮检测器	苏械注准20182070816	SV-eNO-05、ADNO2120	2018
	一氧化氮检测器	苏械注准20172070916	SV-eNO-03、ADNO2122、ADNO1102、ADNO2121、ADNO2123、ADNO4458	2017
闰凯医疗	一氧化氮检测单元	鲁械注准20202070953	RK-NO-01、RK-NO-M1等	2020
微谷医疗	一氧化氮检测器	皖械注准20202070479	HFWG-NOD-01-100等	2020
力拓医疗	一氧化氮检测器	桂械注准20222070082	LT-eNO	2022
亿联康医疗	一氧化氮检测器	浙械注准20222070131	BS101、BS102、BS103、BS104	2022
迈高医疗	一氧化氮检测器	鲁械注准20222070351	MG-NO-100、MG-NO-300等	2022
诺什生物	一氧化氮检测单元	湘械注准20222070110	NOL-100、NOL-300等	2022
森美希克玛生物	一氧化氮检测器	京械注准20222070453	iFeNO-NC-N100,等	2022
诺港生物	一氧化氮检测器	桂械注准20242070096	NOL-100、NOL-200等	2024

来源：NMPA（截至2024.06），沙利文分析

■ 呼气检测器械产品梳理

图：已上市的一氧化氮分析仪/一体机产品

注册人名称	器械名称	注册证编号	型号规格	上市时间
	呼气仪	苏械注准20232071504	Sunvou-HA1101	2023
	呼气分析仪	苏械注准20222071728	Sunvou-CA4457	2022
	呼气分析仪	苏械注准20222072039	Sunvou-DA6459	2022
	呼气分析仪	苏械注准20182070820	Sunvou-TM1100	2018
	纳库仑呼气分析仪	苏械注准20182070787	Sunvou-DA1103	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182071293	Sunvou-CA3578	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182070786	Sunvou-DA2123	2018
尚沃医疗	呼气分析仪	苏械注准20182070821	Sunvou-TM2120、Sunvou-BT2129	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182071292	Sunvou-CA4458	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182070815	Sunvou-CA2143	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182071274	Sunvou-CA3478	2018
	呼气分析仪	苏械注准20172070805	Sunvou-CA2122、Sunvou-CA2121、Sunvou-CA2123	2017
	肺功能呼气分析一体机	苏械注准20182070947	Sunvou-TM2125	2018
	肺功能呼气分析一体机	苏械注准20182070948	Sunvou-TM1105	2018
熙康医疗	一氧化氮检测仪	粤械注准20222070232	FN100、FN200	2022
瑞普医疗	呼气分析一体机	粤械注准20212071213	R1、R2、R3、R4	2021
	一氧化氮检测仪	粤械注准20192070405	N1、N2	2019
美好创亿	一氧化氮检测仪	粤械注准20232070373	Menox 1000、Menox 2000、Menox 3000	2023
	一氧化氮检测仪	粤械注准20212071382	MENO N7、MENO N9	2021
万联达医疗	呼气分析仪	苏械注准20242070072	WLD810、WLD810B、WLD812、WLD812B	2024
	呼出一氧化氮分析仪	苏械注准20212071527	WLD801	2021
闰凯医疗	一氧化氮分析系统	鲁械注准20202070474	RK-NO-1000、RK-NO-5000、RK-NO-5000B	2020
微谷医疗	呼出气一氧化氮光电分析仪	皖械注准20222070032	HFWG-GD011	2022
	呼出气一氧化氮检测仪	皖械注准20192070018	HFWG-F011、HFWG-F012、HFWG-F013	2019
惠雨恩科技	呼气分析仪	粤械注准20232070463	WY-2102	2023
	呼气分析仪	粤械注准20222070460	WY-2101	2022
力拓医疗	呼气分析仪	桂械注准20222070084	Leto-101、Leto-102、Leto-200	2022
亿联康医疗	呼气分析仪	浙械注准20212070246	BA200	2021
迈高医疗	呼出气分析仪	鲁械注准20222070581	MaiGao-P2A00	2022
湾诺医疗	呼出气一氧化氮检测仪	湘械注准20222072153	NNO-A	2022
诺什生物	呼气分析仪	湘械注准20232070986	FNC1000、FNC2000	2023
	呼出气一氧化氮检测仪	湘械注准20222070109	FN 1000、FN 1001	2022
世纪康都	一氧化氮呼吸检测仪	粤械注准20212070525	EZbreath-1	2021
森美希克玛生物	呼气分析仪	京械注准20222070454	iFeNO-NC	2022
妙可莱生物	呼气一氧化氮分析仪	皖械注准20222070182	MF01、MF02	2022
诺港生物	呼气分析仪	桂械注准20242070090	FN 1000、FN 1001、FN 2000	2024
	呼气分析仪	桂械注准20242070109	FNC 2000	2024
Circassia AB	呼出一氧化氮测定系统Nitric Oxide Monitoring System	国械注进20152070902	NIOX VERO	2015
ECO Physics	一氧化氮检测分析仪FeNO-Analysis	国械注进20172070127	ANALYZER CLD 88 sp with DENOX 88	2017

来源：NMPA（截至2024.06），沙利文分析

第三章

呼气检测的临床应用 ——氢/甲烷 (H_2/CH_4)



■ 氢/甲烷呼气检测概览

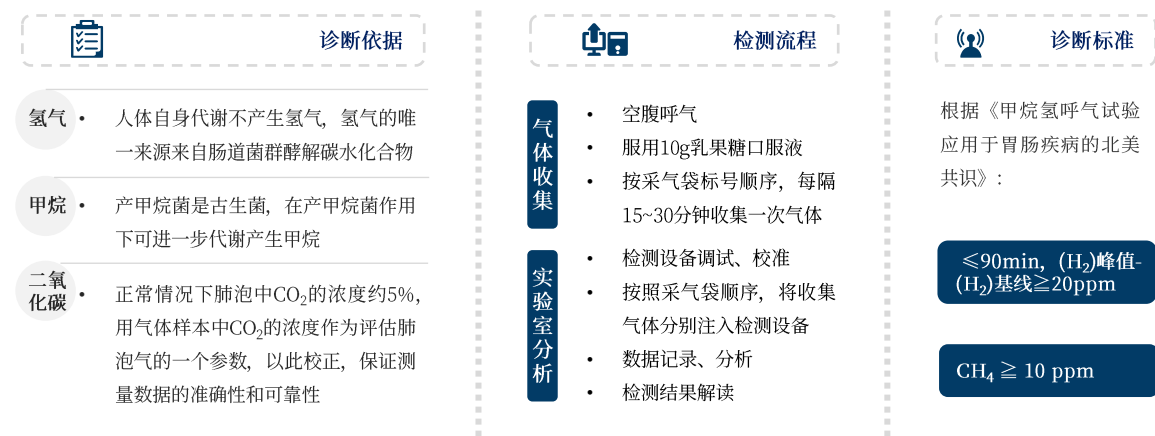
基于菌群代谢组学的气体分析，可以了解肠道菌群分布，以及诊断小肠细菌过度生长、糖类不耐受、胃肠道动力、胰腺分泌功能等，也可用于结直肠癌筛查

■ 氢/甲烷呼气检测的原理

1965年前后，《Nature》、《Gastroenterology》、《The New England Journal of Medicine》发表文章论述道：新生儿出生后的12小时内，不能产生甲烷和氢气，可以得知菌群酵解是肠道中甲烷、氢气的唯一来源；这一推断在禁食受试者摄入碳水化合物后，氢气显著释放，再次得以验证；实验发现，呼吸道排出的氢气，可以作为肠道氢气产生的指标。由此，菌群酵解不同底物产生氢气、甲烷，大约有14%~21%通过肠黏膜扩散至血液，经血液循环到达肺泡，利用肺部气体交换呼出体外，因此，通过测量呼出气中氢气和甲烷，可以了解肠道菌群分布，以及诊断小肠细菌过度生长（SIBO）、乳糖不耐受（LNP）、口盲传输时间（OCTT）、胰腺外分泌功能不全（PEI）等，也可用于结直肠癌（CRC）筛查。

菌群发酵碳水化合物产生氢气，约1/3的成年人体内存在产甲烷菌，产甲烷菌并不是细菌而是古生菌，不仅在小肠也可能在结肠中过度生长，在产甲烷菌作用下可进一步代谢产生甲烷，甲烷排泄会提高非氢气生产者呼气试验的准确性，甲烷代表了一种替代的气体标记物。同时检测甲烷和氢气能够降低呼气试验假阴性的可能，明显提高检测结果的灵敏度。

图：氢/甲烷呼气检测的诊断依据



■ 氢/甲烷呼气检测应用领域的发展历史

- 1969年，通过氢气呼气试验测定乳糖不耐受
- 1976年，小肠细菌过度生长的氢气呼气试验
- 1977年，大肠癌患者的呼气甲烷可能使肿瘤的发展更严重
- 1984年，氢气呼气试验为标准确定小肠传递时间的微观方法
- 1984年，与定量粪便脂肪排泄相比氢气呼气试验的灵敏度是有利的



来源：文献检索，《甲烷氢呼气试验应用于胃肠疾病的北美共识》，沙利文分析

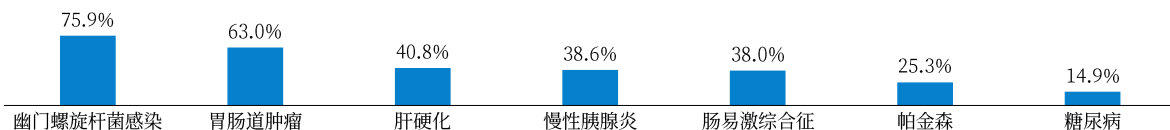
■ 氢/甲烷呼气检测的临床价值分析

氢/甲烷呼气检测的应用领域：小肠菌群过度生长（SIBO）

□ SIBO的疾病概览

小肠细菌过度生长（SIBO），又称小肠淤积综合征、小肠污染综合征或盲袢综合征，是肠道微生态失衡的典型子集。由于胃酸胰液胆汁的杀菌作用、消化间期移行性复合运动（MMC）持续将肠内容物推向结肠、回盲瓣单向阀门防止结肠细菌逆流倒灌入小肠等不同的保护机制，来保持健康的小肠常维持在相对较低的细菌水平。因此，正常情况下，小肠处于相对“少菌”或“无菌”的状态。受到内、外源性因素的影响，如胃酸、黏膜、免疫力、饮食等生活方式改变、抗生素等药物的使用、胃肠手术等，导致小肠内细菌在数量上过度增长和/或菌群种类发生较大改变，称之为SIBO。SIBO常表现为腹痛、腹泻和腹胀等胃肠道症状，严重者可有营养不良、贫血、维生素缺乏等全身表现，甚至与儿童生长发育迟缓有关。随着研究的深入和诊断的进步，越来越多的研究发现SIBO与肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎及肝硬化等多种疾病相关，甚至影响全身多系统多器官，导致肥胖、糖尿病、帕金森、冠状动脉疾病等諸多胃肠道外疾病。

图：SIBO的在不同疾病中的阳性率



□ SIBO的检测方法

目前SIBO诊断方法有近端小肠抽吸液细菌培养和呼气试验。前者是直接检测方法，每毫升抽吸液达到或超过 10^3 或 10^5 个菌落形成单位（CFU），即定义为小肠细菌过度生长，细菌培养的方法只能培养出10%-30%的肠道微生物群，严重低估菌群的丰度；经口腔、食道下镜探查，不可避免会受到此处细菌的污染，从而导致假阳性；镜长有限，通常在十二指肠抽吸小肠液，无法触及更远端肠道，可能出现假阴性；十二指肠液酸性较强、细菌计数低，在内窥镜检查中使用空气导致厌氧菌培养困难；在样品处理和微生物技术方面没有达成共识和质控标准；侵入性手段，患者需承担一定的风险；设备耗材成本高，不宜推广和应用等问题。后者是间接检测方法，具有无创、经济、安全等优势，适用于临床常规诊断。

图：SIBO的检测方法对比

检测试验	检测基质	检测步骤	局限性
氢/甲烷呼气检测			
葡萄糖	单糖，近端小肠处吸收，适合严重腹泻患者	<ul style="list-style-type: none"> 75g葡萄糖溶于250ml水中服用 收集基准气体样本并每隔15/30分钟收集样本 检测氢气及甲烷 	阴性结果可排除近端SIBO，但不能排除远端SIBO，且不适合糖尿病患者
乳果糖	由半乳糖与果糖组成的二糖，以原型到达结肠	<ul style="list-style-type: none"> 10g乳果糖溶于250ml水中服用 收集基准气体样本并每隔15/30分钟收集样本 检测氢气及甲烷 	常出现两个峰，一个大肠峰，一个小肠峰，北美共识对双峰诊断存在争议
小肠液抽吸/培养			
十二指肠	用内窥镜从十二指肠的第三或第四节获取样本	<ul style="list-style-type: none"> 无菌抽吸3-5ml十二指肠液 样品采集后立即送到实验室 	侵入性，耗时，高价
空肠	用内窥镜从近端空肠获取样本	<ul style="list-style-type: none"> 抽吸2ml以上空肠液 样品采集后立即以无菌方式送到实验室 	侵入性，耗时，高价

来源：文献检索，沙利文分析

■ 氢/甲烷呼气检测技术

检测呼出气体中甲烷、氢气的技术主要有气相色谱技术、电化学技术等

■ 氢/甲烷呼气检测相关指南共识/标准

2005年,《胃肠病诊断中的临床相关呼气试验》首次于国家级专业学会上,针对采用氢呼气试验诊断碳水化合物吸收不良及SIBO提出了建议,并详细给出了试验准备及检测流程的相关指导。2008年,中华人民共和国国家标准《气体中微量氢的测定气相色谱方法(GB/T 8981-2008)》要求,气相色谱法是测量氢气的标准方法,并可用于医学领域。2009年,有关氢气呼气试验的第一个临床专家共识问世,《罗马共识》指出,固定式气相色谱仪代表了氢气呼气试验的“金标准”。2017年发布的《北美共识》是另一个具有重要意义的国际共识,该共识首次将呼气甲烷检测纳入呼气试验中,提出了采用氢和甲烷呼气试验的方法,并建议使用二氧化碳作为校正参考,以确保数据的可靠性。2020年在《北美共识》的基础上的《小肠细菌过度生长》,是首次由美国胃肠学会发表的采用氢和甲烷呼气试验诊断SIBO的临床指南,并正式提出产甲烷菌过度生长(IMO)的概念。自2020年开始,国际组织连续四年发布关于氢/甲烷呼气试验的临床指南,不断更新对氢/甲烷呼气检测应用于SIBO、LNP、OCTT等多种疾病的见解,涉及临床表现、鉴别诊断、治疗措施等。

图: 氢/甲烷呼气检测相关指南共识/标准

时间	组织	共识指南/标准
2005年	德国神经胃肠病学和动力学会	《胃肠病诊断中的临床相关呼气试验》
2008年	中华人民共和国国家标准	《气体中微量氢的测定 气相色谱方法 (GB/T 8981-2008)》
2009年	罗马共识	《胃肠道疾病氢气呼气试验的方法和指征》
2017年	北美共识	《甲烷氢气呼气试验应用于胃肠道疾病》
2020年	美国胃肠病学会	《小肠细菌过度生长》
2021年	欧洲联合胃肠病学会	《成人和儿童氢气甲烷呼气试验的适应证、表现和临床影响》
2022年	亚太共识	《小肠细菌过度生长》
2023年	西班牙消化病理学学会	《小肠细菌过度生长》

■ 氢/甲烷呼气检测技术

上个世纪50年代,英国诺贝尔奖获得者马丁(A.J.P.Martin)和辛格(R.L.M. Syngé)联名发表论文,首次预言色谱流动相可以是气体,预测了气相色谱法(GC)的可行性。1955年,PERKINELMER(珀金埃尔默)推出全球第一台商品化的气相色谱仪。1978年,全球第一台用于检测碳水化合物吸收不良的氢气气相色谱分析仪QuinTron(奎顿)上市。2021年,我国第一台氢气甲烷二氧化碳气相色谱分析仪Bioleya®(乐雅)上市,我国已经实现国产技术的飞跃式发展。气体作为载气,突破对痕量(parts per million, ppm, 10^{-6})氢气、甲烷浓度的测量,并经证实其在摄入底物后对肺泡中氢气、甲烷连续性分析上有应用价值。

图: 氢/甲烷呼气检测仪器的的发展历程



来源: 文献检索,《气体中微量氢的测定气相色谱方法(GB/T 8981-2008)》,沙利文分析

■ 氢/甲烷呼气检测技术及产品梳理

检测技术还包括电化学技术、半导体技术、红外光谱技术、火焰离子技术、热导技术等。电化学技术的原理是，气体在电极上发生电化学反应并释放电荷形成电流，测定电流的大小可反应气体的浓度，但属于消耗型传感器，具有寿命短、受到温度、湿度影响较大的局限性。半导体技术的原理是气体接触/吸附半导体导致电阻变化，通过电阻变化来分析气体浓度，氧化物半导体的纯相是广谱性敏感材料，可以添加催化剂或贵金属改善敏感特性，但其仍具有灵敏度低、选择性不好、稳定性较差等缺点。红外光谱技术的原理在于气体的红外光谱选择吸收性不同，利用吸收强度来分析气体浓度，最低检测限较高，但测量ppm级别的气体浓度技术尚未成熟。火焰离子技术的原理是充入氮气和99.999%高纯度氢气，遇空气形成火焰，气体在火焰中燃烧导致化学键断裂产生离子，离子流经高阻放大形成电信号，通过电信号来分析气体浓度，但运行温度最高可达330℃左右，具有使用安全性问题以及日常维护成本高。热导技术的原理是不同气体具有不同热导率，通过温度变化分析气体浓度，最多用于2种气体分析，存在温度漂移大等缺陷。

■ 已上市的呼气检测器械

截至2024年6月，在我国氢/甲烷呼气检测器械领域，共有15款检测设备获批上市。从技术方法来看，已上市的产品主要采取电化学的技术路线，相关厂商包括Fischer、中核海得威、尚沃医疗。半导体、红外光谱、离子火焰等技术路线的产品，也开始进入市场。奎顿器械有限公司（QuinTron）和乐翌生物全资控股子公司乐雅生物采用气相色谱技术，其中，乐雅生物推出的Bioleya®（乐雅）是全球第二款、国内首款自主原研采用“固定式+气相色谱”的甲烷和氢呼气检测设备。与此同时，该设备配套的采集和储存气体的耗材方面也进行了优化，搭配Y型连接装置和双袋交换系统。与QuinTron呼出气体分析仪相比，不仅在操作便捷性和数据智能处理上展现出优越的性能外，还创新性地集成了强化清扫、多点定标等功能，在检测数据的准确度和重复性上拥有领先技术优势。

图：已上市的氢/甲烷分析仪产品

技术方法	器械名称	注册证编号	注册人名称	上市时间
气相色谱	呼出气体分析仪Breath Analyzer	国械注进20172076454	QuinTron Instrument Company, Inc.	2017
	呼出气体分析仪	湘械注准20212071982	乐雅生物	2021
电化学	呼气氢测试仪Hydrogen Breath Test Analyzer	国械注进20162074311	Fischer ANALYSEN Instrumente GmbH	2016
	呼气氢测试仪	粤械注准20162071453	中核海得威	2016
	呼气氢分析仪	苏械注准20172072469	尚沃医疗	2017
	呼气分析仪	苏械注准20182071293	尚沃医疗	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182071292	尚沃医疗	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182070815	尚沃医疗	2018
	呼气分析仪	苏械注准20182071274	尚沃医疗	2018
	呼气氢分析仪	苏械注准20182070818	尚沃医疗	2018
	呼气分析仪	苏械注准20222071728	尚沃医疗	2022
	呼气分析仪	苏械注准20222072039	尚沃医疗	2022
	半导体	呼出气体分析仪	辽械注准20222070080	海菲尔
红外光谱	碳氢呼气分析仪	粤械注准20222220250	华友明康	2022
离子火焰	呼出气分析仪	苏械注准20232071530	海思利福	2023

来源：NMPA（截至2024.06），沙利文分析

第三章

呼气检测的临床应用

——疾病领域举例（肺癌）



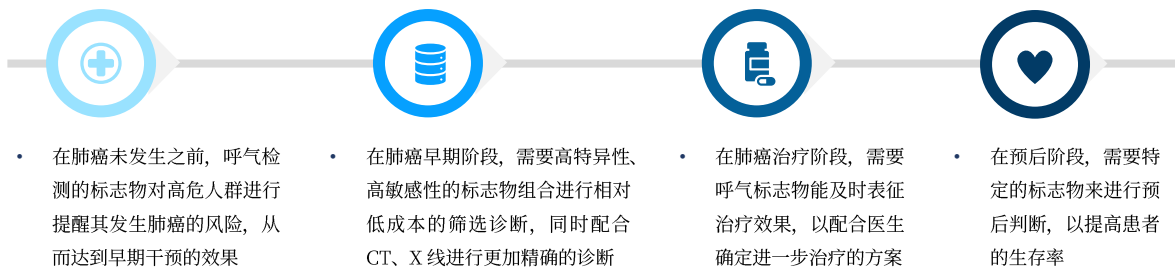
呼出气检测肺癌的临床意义

呼气肺癌标志物作为联合分析的诊断指标，为肺癌筛查提供更为全面和准确的综合判断

■ 肺癌的呼气标志物

呼气肺癌标志物主要分为VOC和EBC，VOC在室温下通常以气体状态存在，而EBC在液体状态下存在。肺部疾病的发生可能导致VOC的种类或浓度与正常情况相比出现变化，尽管目前尚未有公认的肺癌呼气标志物，科研过程中肺癌标志VOCs不断被发现，其中主要包括7大类烷烃类、醇、醛、酮、酯、腈、芳香族化合物。EBC则主要包含其中包含蛋白和基因等物质，发现与肺癌相关的主要标志物有如p53等基因类物质、MicroRNA、细胞因子、酶类物质、血管生成因子及其它功能蛋白。

图：呼气检测在肺癌各个发生发展阶段的作用



■ 呼气检测介入肺癌诊疗流程的临床意义分析

据中国肿瘤登记中心（NCCR）公布的数据显示，2022年我国新发肺癌病例98.45万例，死亡病例79.54万例，均列居肿瘤相关发病率和死亡率的首位。目前，全球主要研究机构或协会发布的肺癌筛查指南均推荐采用低剂量CT（LDCT）用于肺癌筛查和早期诊断。LDCT筛查能够通过提高早期肺癌的检出而降低总体肺癌死亡率，然而由于CT的敏感性较高，存在假阳性率高以及过度诊断的情况。

目前，难以找到一个兼备高灵敏度和高特异性的独立标志物进行肺癌的确切诊断，在临床实践中需要采用多个诊断指标进行联合分析，以鉴别假阳性结果、防止过度诊断。将呼气检测纳入肺癌诊断环节，或将成为一个高效、适用性强的联合检测模式。而另一方面，呼气检测可以实现良好的重复性和实时监测，因此在家庭、社区医院等场所可应用于日常的监测和筛选，节省了个人的时间与花费以及社会医疗资源。

呼吸检测在临床上可以用于肺癌高危人群的筛选、早期肺癌的诊断、疗效评价、预后判断等方面。针对不同临床阶段以及应用需求，应当找到各种相应的标记物，相对应的检测技术也根据具体情况的需要进行不同的发展和创新。



来源：中国肿瘤登记中心（NCCR），沙利文分析

呼出气检测肺癌的主要技术应用

根据不同的分析方法一览近年来呼气检测肺癌领域的研究成果

■ 肺癌的呼气检测技术

目前，呼气辅助诊断肺癌的检测技术囊括GC-MS、IMS、PTR-MS、电子鼻、表面增强拉曼散射技术（SERS）以及Micro GC等，基于不同呼出气检测技术在肺部疾病中的相关研究正在积极开展。

GC-MS可以对未知的VOCs进行分析，灵敏度在ppb级别且结果重现性良好，然而其分析过程相对耗时，难以满足实时测量的需求；PTR-MS在检测时，无需繁琐的预浓缩步骤，能够实时测量以及在线监控，但在对VOCs进行化学鉴定和分析方面存在局限性；电子鼻技术以其易用性、低成本和便携性受到青睐，但其更适用于多组分的同时检测，难以实现对特定组分的准确、特异性检测；SERS技术的检测速度快，所需样品用量少且灵敏度高，但基底的稳定性和重现性是其发展的瓶颈。在GC技术的基础上，精智未来进行系统性的技术革新，将微型气相色谱仪与呼气代谢组学云平台XCloud集合而成的Micro GC呼气分析平台，具有小型化、可移动、一次检测多种组分等特点。目前，该技术平台在新冠肺炎、哮喘以及急性呼吸窘迫综合征（ARDS）中显示出良好的检测灵敏度。在癌症的精准早期筛查、分型及诊断方面，正在开拓的产品管线包括肺癌在内的多种癌症类型。

在实际应用中，根据不同场景和需求也是选择的技术路线的考量之一。例如，在医院或研究所等固定大空间的场所，可以采用GC-MS和PTR-MS技术；而在家庭或社区，则可以采用Micro-GC、电子鼻和SERS技术的等小型化、便携设备更为适用。

图：不同呼出气检测技术在肺部疾病中的应用研究

检测方法	纳入范围	患者（个）	对照组（个）	灵敏度（%）	特异性（%）	准确度（%）
GC-MS	肺癌，健康	12	17	-	-	93
SPME-GC/MS	NSCLC，无症状，非吸烟人群	38	40	90	92.1	91
SPME-GC-TOF/MS	肺癌，健康	31	23	-	-	90
GC-MS	肺癌，健康	7	5	-	-	86
GC-MS	肺癌，健康	60	50	66-67	81-83	-
GC-MS	肺癌，健康	193	211	84.6	80	-
NTME-GC-MS	肺癌，健康	40	40	85.7-96.5	73.3-85.1	-
E-Nose	原发性支气管癌，健康	14	15	71.4	91.9	-
E-Nose	肺癌，良性结节	89	30	-	-	87
E-Nose	恶性胸膜间皮瘤	13	13	92.3	85.7	-
E-Nose	尘肺病，健康	34	64	67.9	88	80.8
SERS	肺癌，健康	19	45	94.7	94.7	96.9
SERS	肺癌，健康	43	41	-	-	95

来源：文献检索，沙利文分析

呼出气检测肺癌的部分临床进展呈现

■ 呼气检测肺癌的相关研究结果

GC-MS

结合气相色谱和质谱的优点，能够同时对样品进行色谱分离和质谱数据采集，从而进行定性定量分析



- Poli 等利用SPME方法结合GC-MS技术对36例早期非小细胞肺癌患者（NSCLC）、25例慢性阻塞性肺病患者（COPD）、35例无症状吸烟者以及50例非吸烟者呼气中的VOCs进行测量。其中，肺癌患者、慢性阻塞性肺病患者和吸烟者呼气中的13种VOCs，包括7种脂肪族化合物和6种芳香族化合物的浓度高于非吸烟者和室内空气。此外，对26例肺癌患者在摘除肿瘤前后进行呼气采样，发现异戊二烯、癸烷在切除手术后明显减少。



- Fuchs 等对12例肺癌患者、12例吸烟者、12例健康对照者呼气中从甲醛（C1）到正癸醛（C10）的10种醛类的含量进行检测。结果显示，乙醛、丙醛、丁醛、庚醛和癸醛的含量在肺癌患者和健康对照者之间没有明显差别。而肺癌患者呼气中的戊醛、己醛、辛醛和壬醛明显高于吸烟者和健康对照者。

PTR-MS

利用质子转移反应将有机物分子M离子化，通过质谱对离子质量的分辨和离子强度的探测，完成浓度的测定



- Wehinger 等对使用质子转移反应质谱（PTR-MS）技术对17例肺癌患者以及170例健康对照者的呼气样本进行研究，其中健康对照组包括医院人员、年龄匹配人群以及吸烟情况相同的人群。通过对肺癌患者和健康对照个体的呼气进行对比实验。发现3种化合物的浓度存在明显差异，质荷比分别是31、43、69，推测分别是甲醛（2.3倍）、异丙醇（2.6倍）、异戊二烯（0.6倍）。



- Bajtarevic 等对220 例肺癌患者以及441例健康对照者的呼气进行检测，结果显示，肺癌患者呼气中的异戊二烯、丙酮、甲醇的含量略微低于健康对照者。

E-NOSE

通过气体吸附到其表面所引起的传感器的导电性、质量、振动或颜色变化来识别不同的气体成分



- Machado 等分析了14 名支气管癌患者和45 名健康对照者的呼气，电子鼻对检测肺癌的敏感性和特异性均在70%以上，且阳性和阴性预测值分别为66.6%和93.4%，表明电子鼻在肺癌早筛中有很好的可行性。



- Dragonieri 等使用电子鼻技术对非小细胞肺癌、慢性阻塞性肺病和健康人进行呼气检测，结果表明电子鼻可以区分肺癌患者和对照组。此研究还将非小细胞肺癌和慢性阻塞性肺病相似年龄的受试者进行比较，并发现非小细胞肺癌患者也被诊断患有慢性阻塞性肺病。

SERS

通过电磁场增强效应将吸附于SERS基底上的目标分子的拉曼信号放大，从而实现多种物质痕量检测



- 吴宝平 等利用SERS 技术对呼气样品的检测结果，对肺癌患者判断的准确率达到96.9%，结果的灵敏度和特异性均达到94.7%。

来源：文献检索，沙利文分析

第四章

呼气检测行业 资本市场表现



全球及中国呼气检测行业资本市场表现

国外呼气检测企业融资事件列举



- 英国的Owlstone Medical是呼气检测领域的领军企业，于2016年成立，专注于癌症、炎症疾病和传染性疾病的非侵入式呼气诊断。2024年，比尔和梅琳达·盖茨基金会（简称“盖茨基金会”）向Owlstone Medical慷慨提供了650万美元的资金援助。500万美元是以股权投资的形式，旨在推动Breath Biopsy®检测平台的研发进程。而150万美元则以赠款的方式提供，以支持该公司通过非侵入性的呼气分析技术，进一步为结核病和艾滋病毒的早期发现开发全新的诊断方案。Owlstone Medical不仅得到了盖茨基金会的青睐，还吸引了其他投资者的目光，自成立以来成功筹集了7轮融资，总额高达1.329亿美元。其中，李嘉诚旗下的维港投资（Horizons Ventures）在2018年和2021年两次领投。



- 美国呼气分析平台公司Breath Diagnostics成立于2014年，主营业务是肺癌领域的创新、非侵入性、高成本效益的诊断筛查解决方案。自成立以来共获得4轮融资，已披露的融资规模为25万美元。2020年，公司从总部位于新加坡的专注于医疗保健的风险投资公司HealthXCapital获得了一笔未披露的投资。



- 美国医疗设备公司InspectIR Systems，成立于2017年，专注于研发、制造便携式阿片和大麻药物检测工具，是定性和定量麻醉品呼吸测定仪的创建者。此外，公司积极开发用于疾病诊断的呼气分析仪，例如用于识别重要蚊媒病毒登革热和基孔肯雅热的床旁呼气分析仪技术的第一阶段研究已顺利完成。2019年公司完成了50万美金的种子轮融资，至今共完成了5起融资事件。



- 以色列的NanoScent公司成立于2017年，致力于采用纳米阵列气体传感器和人工智能技术进行气味识别，其核心技术来源于以色列理工学院。在医疗领域，NanoScent正在开发呼气诊断疾病的POCT产品。自2017年成立以来，公司历经6轮融资，共筹集1,900万美元，其中900万美元来自欧洲创新委员会和以色列创新局等机构的赠款。

国内呼气检测企业融资事件列举

企业	时间	轮次	融资金额	投资方	融资目的
	2021.12	战略融资	未披露	北京协同创新研究院	<ul style="list-style-type: none"> 天使+轮融资将主要用于团队扩张、产品研发，以及临床数据的采集等
	2021.10	天使+	数千万人民币	碧桂园创投	
	2021.06	天使轮	数千万人民币	协同投资、真格基金	
	2023.09	天使+	未披露	杭州雷雨、余杭金控	<ul style="list-style-type: none"> 天使+轮融资将用于加大自主创新研发力度，持续推进核心产品临床研究，及综合提升市场竞争力和品牌影响力
	-	天使轮	未披露	-	
	-	种子轮	未披露	-	
	2022.02	A轮	数千万人民币	春华创投、高瓴资本	<ul style="list-style-type: none"> A轮融资用于“人体呼气检测平台”多个病种诊断软件及耗材申报NMPA注册报证、临床试验、以及医院市场的开发与品牌建设
	2021.04	天使+	未披露	奇迹之光基金、前海长城	
	2020.12	天使轮	未披露	比邻星创投	
	2020.08	种子轮	未披露	紫金港资本	

来源：公开信息，沙利文分析

第五章

呼气检测行业

发展驱动力及趋势

呼气检测行业发展驱动力

呼气检测作为体外诊断中的新兴技术之一，受益于一系列政策支持

近年来，国家推进分级诊疗体系建设，基层医疗机构对体外诊断产品的需求量不断增加。2017年，国家卫生计生委和国家中医药局制定了《进一步改善医疗服务行动计划（2018-2020年）》。2023年，国家卫健委等10部门联合发布《关于全面推进紧密型县域医疗卫生共同体建设的指导意见》；在推进慢病防治方面，2017年，国务院办公厅印发《中国防治慢性病中长期规划(2017-2025年)》，对慢病管理提出了中长期的规划目标。2016年，《“健康中国2030”规划纲要》强调了慢性病综合防控战略的重要性，为慢病管理工作提供了政策指导；同时，国家也明确支持体外诊断产品和即时即地检验（POCT）等产品升级换代和质量性能提升。2021年，工信部发布的《“十四五”医疗装备产业发展规划》中提出发展新型体外诊断装备、新型高通量智能精准用药检测装备，攻关先进细胞分析装备，提升多功能集成化检验分析装备、POCT装备性能品质；国家积极促进药品医疗器械产业结构调整和科技创新，对医疗器械审评审批制度进行了改革，医疗器械企业能够更快速地将创新产品投入市场。2018年，国家药品监督管理局组织修订了《创新医疗器械特别审查程序》，鼓励医疗器械研发创新，促进医疗器械新技术的推广和应用，利好能够帮助患者长期监测病情且方便、快捷、准确的体外诊断产品。综上所述，政策推动下呼气检测行业获得良好的发展环境和机遇。



相关诊疗指南以及专家共识规范呼气检测产品的临床应用

《幽门螺杆菌感染基层诊疗指南（2019年）》《幽门螺杆菌尿素呼气试验临床应用专家共识（2020年）》、《体检人群 13C尿素呼气试验技术规范专家共识（2021年）》《呼出气一氧化氮检测及其在气道疾病诊治中应用的中国专家共识（2021年）》、《儿童呼出气一氧化氮检测及临床应用专家共识（2021年）》针对^{13/14}CO₂、NO标志物的检测方法、质控标准、结果解读和临床应用，提出具体的操作建议与指导。据悉，围绕甲烷和氢呼气试验及其应用的全国多中心研究以及中国专家共识的编写工作也已展开。这些专家共识或临床指南对呼气检测技术的发展起到了积极的推动作用。



来源：公开信息，沙利文分析

呼气检测产业发展的关键性技术正在持续革新

呼气检测的核心在于能够准确捕捉和分析呼出气体中的生物标志物。首先，良好的气体传感器工艺设计与制备技术应当具备高灵敏度、高选择性以及优良的抗干扰性。随着纳米技术、微电子技术等不断发展，传感器能够更加精确地检测和识别呼气中的微量成分。其次，呼气采样技术包括采样模型和设备的设计需要充分考虑呼气的流速、温度、湿度等多种因素，以确保采集到的样本能够真实反映被检测者的生理状态。同时，采样过程中还需要避免样本的污染和损失，以确保后续分析的准确性。再者，严格的质量控制技术贯穿于采集、贮存到分析处理等呼气检测的各个流程。例如，在样本采集过程中，需要确保采集环境的稳定性和一致性；采用先进的数据处理和分析技术，以提取有效的生物标志物信息。此外，药剂制备的原材料是呼气检测产业发展的重要一环。如同位素标记底物等原材料的获取和技术壁垒也会对呼气检测产业的发展产生影响。目前，一些高端的原材料还需要依赖海外进口，在一定程度上制约了中国呼气检测的产业发展。

随着呼气检测技术层面的难题正在被逐一攻克，使得在超痕量水平上识别和量化生物标志物成为可能，为呼气检测在医学诊断、健康监测等领域的应用提供了更广阔的空间。此外，基于统一的检测标准和范式开展更多的临床研究、积累更多的临床数据，也是推动呼气检测临床应用的关键。通过大规模的临床研究验证呼气检测的准确性和可靠性，进一步推动其在临床实践中的应用，为医学诊断和治疗提供更加科学的依据。

呼气检测产品的应用特点可满足当下的患者需求

呼气检测以其高灵敏度、特异性和无创便捷的特点，能够满足患者的临床需求。其操作简便、快速，适用于多种疾病的早期筛查和诊断。同时，呼气检测还具有良好的可重复性，便于动态监测病情和调整治疗方案。总体上，呼气检测的技术特点使其成为一个安全、有效且患者易于接受的临床检测手段，这些优势正不断满足当下患者的临床需求。例如，幽门螺杆菌感染的患者基数大，^{13/14}C-UBT呼气试验已成为幽门螺杆菌感染检测的“金标准”，氢/甲烷呼气检测是临床诊断乳糖吸收不良、乳糖不耐受、小肠细菌过度生长的“金标准”。



来源：公开信息，沙利文分析



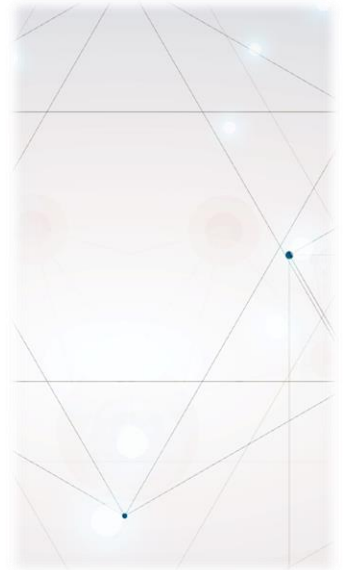
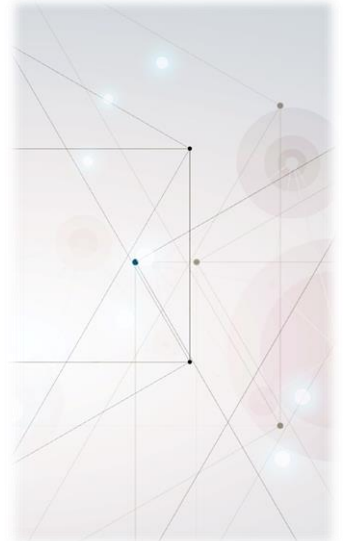
呼气检测行业发展趋势

从疾病机制出发，呼气检测将囊括更多的气体类型。目前，在呼气检测领域，FDA已经批准以下化合物作为生物标志物：用于评估血液酒精含量的乙醇、碳水化合物代谢的生物标志物氢气、哮喘的生物标志物一氧化氮、一氧化碳新生儿黄疸的生物标志物一氧化碳、幽门螺杆菌感染的生物标志物 $^{13}\text{CO}_2$ 和器官移植排斥反应的生物标志物支链烃。随着高精度和灵敏的分析仪器的出现，如GC-IMS、GC-MS、PTR-MS、SIFT-MS，呼出气中含有丰富信息量的可检测化合物不断增多，VOCs的数量达到了3,500多种。在与癌症相关的生物标志物方面，2023年发表的一篇期刊《*Diagnosis of Carcinogenic Pathologies through Breath Biomarkers: Present and Future Trends*》汇总了广泛认可用于诊断肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、前列腺癌和鳞状细胞癌（食管癌和喉癌）这6种癌症的265种VOCs。

随着对潜在的呼气生物标志物更深入的研究，人体成分复杂、呼气分析相关的特征性标志物的产生机理和临床意义等将进一步探明，将为呼气检测的临床应用带来更多的可能性。

更多部位、更多标志物组合、更多诊断指标将被综合性地运用于呼气检测。

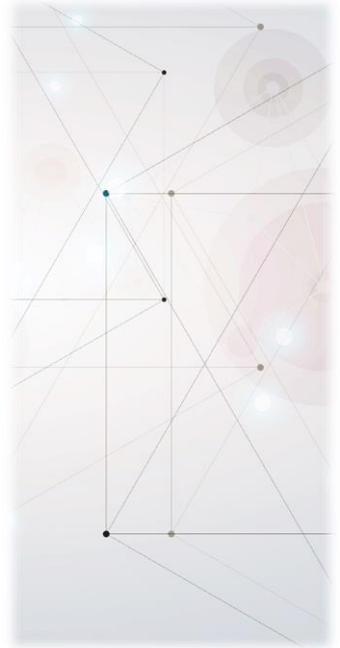
《2017年肺疾病呼气标志物欧洲技术标准》明确指出，为了提升哮喘与慢性咳嗽诊断的精准性，并有效检测鼻炎、慢阻肺与间质肺等疾病，推荐使用多部位呼出气NO检测，包括上下气道（FeNO+FnNO）和大小气道（FeNO+CaNO）的联合检测。与此同时，《甲烷呼气试验应用于胃肠疾病的北美共识》强调了氢呼气检测结合甲烷与硫化氢等细菌代谢气体的检测，在诊断肠道菌群代谢紊乱相关的糖类不耐受、SIBO及其相关疾病方面的价值，从而显著拓展了检测的精准性。《Nature》等期刊的研究表明，通过检测肠道代谢产生的氢、甲烷、硫化氢与一氧化氮等气体，不仅有助于评估肠道菌群的代谢紊乱情况，还能为胃肠道、心血管、呼吸道与神经性等疾病的诊断提供新的视角。肺泡气中二氧化碳水平稳定在5%左右被认为是正确取样的标志。因而同时测定二氧化碳，可以提高检测的重复性，乐翌生物率先在检测参数和校正参数实现氢/甲烷呼气检测“质”的升级。在肺癌诊断领域，其发病机理复杂、病理复杂、肿瘤生物学行为复杂，单一的高灵敏度和高特异性的标志物进行诊断是不现实的。在开发基于呼气检测的肺癌诊断技术时，临床上将与其他诊断指标联合分析进行综合判断。





微型化、小型化以及智能化的仪器设备将进一步推动呼气检测技术的普及。

传统的呼气检测系统往往体积和重量较大，将设备小型化在呼气检测行业中具有重要和实际应用价值，一方面不仅能够满足便携性需求、实现现场快速监测，还能降低功耗、提高用户体验，并满足不断增长的市场需求。MEMS技术可以将传统气相色谱仪的核心元件色谱柱、热导检测器等芯片化，采用集成技术将核心元件、电路、气路等集成在一起，形成一种具有体积小、功耗低、重量轻、检测快速等特点的小型气相色谱仪。精智未来通过深度融合MEMS、微流控（microfluidics）、人工智能（AI）等前沿技术，成功实现大型科学仪器的芯片化、微型化以及自动化，推动国内气体检测产业从实验室走向多元应用。目前，精智未来已将呼气分析仪器的体积缩减至台式机规模，首创的床旁（POCT）呼气分子分析仪，获得SGS第三方检测机构认可，是全球首个能够在床旁实时全谱图分析VOC气体的微型气相色谱仪，且产品依旧保持了卓越的性能，灵敏度达到ppt级别（part per trillion，万亿分之一）。公司正研发手机大小的手持型色谱仪，以期将气相色谱技术普及至家庭，让个人呼气分析成为可能。针对我国偏远地区的医疗资源匮乏、诊疗水平低下的问题，精智未来也为其提出了具有“可及性”和“下沉性”的全新方案：仪器易移动部署、易操作，无须专门配备专业医疗人员，仅需要采集呼气就能实时实地分析，减少了样本转运的成本。



集约多种功能为一体的呼气分析仪成为研发热点方向之一。

集多种功能于一体的呼吸分析设备能够同时进行多项检测，从而提高诊疗效率，有助于医生制定综合性的治疗方案。精智未来推出的“MEMS+AI” Micro GC一站式呼气分析平台，集成了芯片化、超灵敏的微型气相色谱仪与呼气代谢组学云平台 Xcloud，能够实现对人体呼气中的VOCs分子进行精准、自动、智能的定性定量分析，该平台通过建立疾病诊断模型，支持一次检测多种疾病，为疾病的早期筛查、快速诊断以及慢性病的长期动态监测提供创新性解决方案。



呼气检测技术在更多疾病诊断领域的可行性处于科学证实和临床验证中。

现如今，在Hp感染、哮喘以及乳糖吸收不良和乳糖不耐受等疾病领域，呼气检测技术已成为重要的筛查方法。我国的呼气检测企业在这些领域正逐步打破国外技术垄断，完成国产自主化。例如，乐翌生物的Bioleya®（乐雅）甲烷和氢呼气检测设备采用符合国际和中国双重标准的“固定式+气相色谱法”，于2021年获批成为采取该技术路线产品的首张国家医疗器械二类注册证、全球第二张注册证。



来源：公开信息，沙利文分析

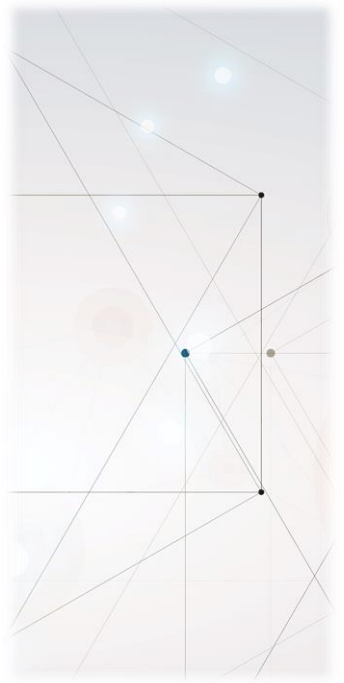


与此同时，呼气检测技术正拓展至更多适应症领域，以优化现有的检测手段。在肺癌检测方面，相关研究正在开展，通过分析人体呼气中的肺癌生物标志物实现对肺癌的早期筛查。呼吸氨检测或能成为无创诊断慢性肾病的临床工具，氨气被认为是检测肾脏病的生物标志物之一，氨浓度与血尿素，肌酐及肾小球滤过率存在一定的相关性。人体呼出气体中所含的丙酮是脂肪代谢过程的副产品，在空腹、运动或糖尿病（DM）的情况下，肝脏产生酮类作为能量来源，代谢成丙酮和其他酮体。其中，呼吸气体中主要含有的丙酮被认为是糖尿病的潜在生物标志物。基于标志物丙酮的呼吸分析有望成为糖尿病的无创诊断和代谢监测的无创手段。此外，随着2022年美国FDA紧急授权新冠的呼气VOC检测设备，呼气检测在市场和科研领域的价值备受关注，并加快临床应用的步伐。2022年4月，FDA为InspectIR新冠病毒呼气分析仪颁发紧急使用授权（EUA），该设备使用GC-MS技术来分离和鉴定化学混合物，并快速检测出呼吸中与新冠病毒感染相关的五种VOCs。早在2020年，俄罗斯科学院西伯利亚分院自动化与测电学研究所研发出可筛查新冠病毒感染的人体呼气分析仪，可用来在人员密集场所和人员长期停留场所使用，比如机场、火车站、地铁等工作场所，大规模诊断筛查尚处于潜伏期的新冠病毒感染病例。未来，呼气检测在癌症、感染性疾病、重症医学疾病、慢病等领域，有望成为如同影像诊断、血检诊断常见应用的新型IVD辅助诊断方式。



呼气检测技术在人类生活中的应用正在不断丰富。呼出气一氧化碳（eCO）水平不仅被用作评估呼吸系统疾病的指标，还广泛被采纳为戒烟计划中确认吸烟状况的标志。由于吸烟是诱发多种呼吸系统疾病的主要风险因素，并且CO是烟草烟雾的重要成分。因此，通过测量eCO水平，医生可以判断患者是否真正戒烟，从而制定更加针对性的戒烟计划和治疗方案。呼气检测毒品相比尿液、血液、毛发等组织检材，存在取样简单、前处理时间短、效率高等优点。Beck等从吸食大麻者的呼气冷凝气中检测 Δ^9 -四氢大麻酚，提示呼气分析检测可能成为吸食毒品检测的新方法。国内相关研究人员首创利用尼龙高分子滤膜富集呼气中的冰毒成分，发明了呼气采集装置（专利号：201720544402.7）。在酒驾检测方面，呼气式酒精检测仪可以检测驾驶人员呼气中的酒精含量，帮助执法人员有效地监测酒后驾驶行为。为了规范呼气式酒精检测仪的使用和检测标准，国家批准并已经发布实施的JJG657-2019《呼出气体酒精含量检测仪检定规程》和JJF1785-2019《呼出气体酒精含量检测仪型式评价大纲》两项国家计量技术规范。此外，在救灾过程中，特别是地震等自然灾害后，寻找废墟下的幸存者是一项重要任务。便携式二氧化碳检测仪可以探测地震废墟狭小空间内幸存者的呼出气体，通过实时显示和报警功能，在检测到二氧化碳浓度超过设定阈值时，仪器会立即发出警报。除了探测幸存者的呼出气体外，便携式二氧化碳检测仪还可以用于监测废墟内部的环境条件，例如空气中的有毒气体浓度、氧气含量和温度等信息。

来源：公开信息，沙利文分析



第六章

部分呼气检测行业 公司介绍

■ 呼气检测公司——精智未来

精智未来（ChromX Health）专注于研发和利用革命性的创新性技术解码人体的代谢信息以进行疾病诊断和预防，致力于成为全球呼气诊断领导者

■ 公司介绍



精智未来是全球呼气分子诊断领域拥有尖端技术和产品的高科技企业。公司以MEMS+AI为技术核心，以呼气代谢组学为基础，革命性研发和生产了超灵敏、智能化微型气相色谱仪，实现了在ppt灵敏度水平对呼出气中的挥发性有机化合物（VOCs）进行全谱图的定性和定量分析，并结合AI技术，智能化、自动化地进行生物标志物挖掘和诊断模型建立，为呼气临床检测提供全流程、一站式、自动化平台技术。

目前，公司已和国家呼吸医学中心、多家头部三甲医院、勃林格格翰、中国研究型医院学会等达成战略合作协议。同时，公司产品入库国家颠覆性技术，并凭借其卓越的表现和影响力，入选国家级平台“十三五”科技创新成就展。精智未来被评为广东省科技型中小企业、广东省创新型中小企业、2023年《财富》中国最具社会影响力的创业公司、《福布斯》“2023亚太区100家值得关注企业”榜单、2023德勤广州高科技高成长20强”及“德勤广州明日之星”、“第六届”粤港澳大湾区生物科技企业50强”、“粤港澳大湾区高成长企业100强”等荣誉称号。

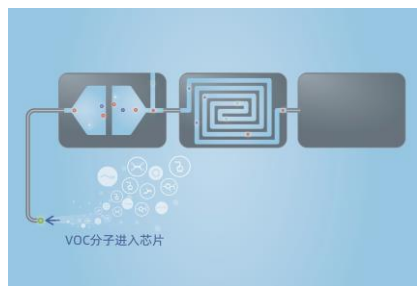
■ 团队实力

核心成员来自耶鲁大学、密歇根大学、哈佛大学、清华大学、中科院等世界名校和研究机构，研发技术人员占比40%以上。创始人王俊奇博士是全球微型气相色谱技术领域代表人物之一，已发表高水平论文13篇，申请专利26项，被哈佛大学、Merck等全球知名高校和公司邀请做专题报告。王博士是2022年人社部中国留学生创业重点支持人员，并荣获“第四届广东省商界十大新锐人物”、2023届“36Under36”、2023金筛奖“新锐企业家”等荣誉称号。

■ 技术创新

□ MEMS微电机+Microfluidic微流控

利用MEMS和Microfluidic技术，将中央实验室气相色谱仪和气相色谱-质谱分析平台的采样仪、预浓缩、进样系统、分离系统和检测系统核心部件芯片化，自主研发和生产了三款独立的捕获、分离、检测MEMS芯片，在实现和传统大型实验室设备同等的灵敏度、分离分辨率的同时，实现了核心部件和设备的微型化、便携化、自动化，实现了呼气样本实时实地的自动化分析，突破性传统中央实验室设备操作繁琐、分析耗时长、需专业技术人员、成本高昂等缺点和限制，为临床呼气分析提供了创新的一站式产品和技术方案。



□ AI人工智能+医疗大数据

针对呼气分子数量多，成分杂，浓度范围跨度广，个体差异化大，呼气VOC生物标志物难以挖掘的特点和痛点，精智未来在行业内首次开发了基于AI的服务应用平台。该平台集VOC数据质控、VOC生物标志物挖掘、VOC循证推理、VOC诊断模型等功能于一体，为呼气代谢组学提供了全栈式从研发到临床应用的数智化技术标准和平台。

来源：公司官网，公开信息，沙利文分析



■ 呼气检测公司——精智未来

精智未来 (ChromX Health) 专注于研发和利用革命性的创新性技术解码人体的代谢信息以进行疾病诊断和预防，致力于成为全球呼气诊断领导者

■ 核心产品——“MEMS+AI” Micro GC一站式呼气分析平台

该平台由芯片化、超灵敏的微型气相色谱仪和呼气代谢组学云平台XCloud组成，可以精准化、自动化和智能化对人体呼气中的VOCs分子进行定性、定量分析，并实现疾病诊断模型的建立，为疾病早筛、疾病快诊和慢性病长期动态监测提供无创、快速、便捷、普惠的革命性新方案。



图：产品发展管线

⊕ 癌症精准早筛分型和诊断

肺癌、食道癌、胃癌、甲状腺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌

⊕ ICU重症疾病监控和快诊

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肾损伤(AKI)

⊕ 感染和传染性疾病监测

COVID-19 病毒感染、幽门螺旋杆菌感染、肺部感染、真菌感染

⊕ 慢性病管理

糖尿病、慢性肾病、肿瘤、慢性阻塞性肺病、阿尔兹海默

产品优势：无创、无痛、非侵入式；实时、实地快速分析；一次检测多种疾病；低成本、普惠；呼气样本收集便捷；全自动分析、操作便捷；小型化设备、可移动；检测灵敏度

■ 全流程、一站式呼气代谢组学科研服务

国内唯一一家利用Micro GC+AI，真正意义上实现床旁呼气代谢组学科学研究的科研服务团队，在北京协和医院、四川大学华西医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、广州医科大学附属第一医院等多家知名三甲医院落地。

图：呼气代谢组学科研服务的服务范围

研究方案评估	样本采集	数据分析	文章撰写和投稿
临床专家和技术专家协助评估研究方向、实验设计、文稿发表可行性等，出具评估建议。	提供自主研发的微型气相色谱仪设备一套，以及配套的呼气采集套件，并提供采样培训服务。	提供谱图质控与前处理、峰提取与定量、代谢物差异分析等基础数据分析服务。更多高级数据分析和可视化服务可选配。	在服务期内，根据客户提供的资料，撰写文章大纲、初稿、终稿，支持投稿后意见修改。

■ 前沿布局：现有合作和未来潜力

精智未来“MEMS+AI”呼气VOC诊断技术，开拓分子诊断从“有创”到“无创”的新范式，打破了传统疾病诊断手段（如液体活检、影像学等）费用高、侵入性、有创、疼痛、操作繁琐、耗时长等诸多束缚。现正与国家级平台建立深度战略合作，为全球范围内的临床数据库奠定坚实基础。

与国家级平台合作推进行业共识和指南建设	<ul style="list-style-type: none"> 与中国研究型医院学会、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心建立战略合作关系，共同致力于推动临床应用、行业共识和指南建设，为呼吸系统疾病诊断提供科学依据和标准化流程。
与世界知名药企共同探索诊疗一体化生态建设	<ul style="list-style-type: none"> 与世界500强药企勃林格格翰共同推进间质性肺病诊疗一体化建设，与阿斯利康合作开展哮喘和慢阻肺的无创鉴别诊断。
与国内头部三甲医院建立呼气代谢组学长期战略合作	<ul style="list-style-type: none"> 与北京协和医院、四川大学华西医院、中山大学第一附属医院等10多家具有广泛影响力的三甲医院长期合作，已取得阶段性成果报告，多种疾病检测的灵敏度、特异性均达90%以上。

精智未来公司研发的Micro GC+AI呼气检测平台已经顺利完成临床试验，并将进一步拓展海外市场，为肺癌、肺结节、哮喘、慢阻肺、结直肠癌等多种疾病的诊断提供强有力的支持。该平台不仅广泛应用于医院临床和科研领域，同时也为第三方检验机构和家庭个人提供了便捷的呼气检测解决方案。

来源：公司官网，公开信息，沙利文分析

■ 呼气检测公司——乐翌生物

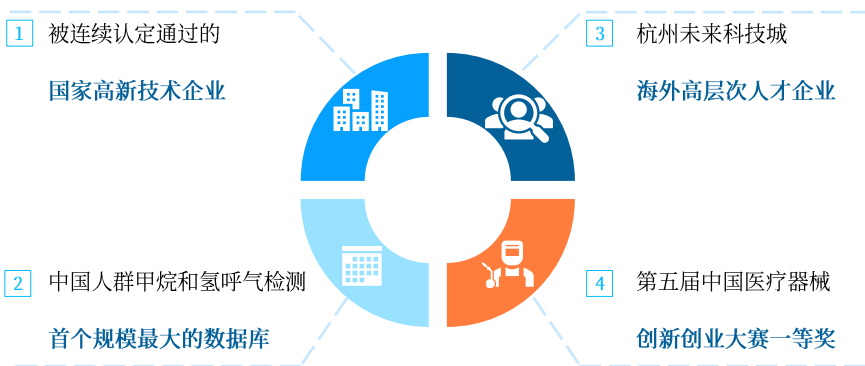
深耕肠道微生态领域十余年，专注于呼气分子诊断前沿生物技术的研究与创新，致力于消化等多系统疾病的快速诊断与早期筛查

■ 公司介绍

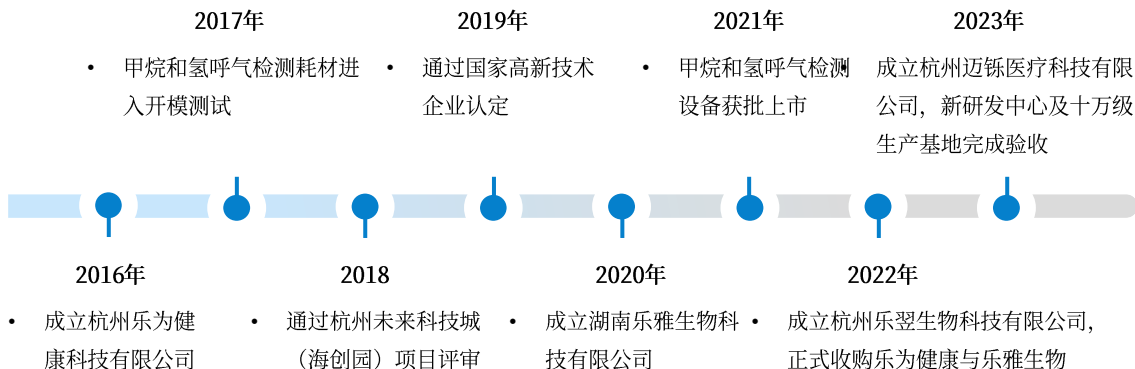


杭州乐翌生物科技有限公司，全资控股乐为健康、乐雅生物、迈铄医疗三家子公司，是集研发、生产、营销与服务为一体的综合型企业。公司总部位于中组部、国资委确定的全国4个未来科技城之一的杭州未来科技城，在全国拥有1个研发中心、1个数据中心和2个生产基地，生产基地总面积达3,700平方米。

乐翌生物核心团队汇聚了国内外知名院校的顶尖人才、专家顾问，拥有分子靶向、基因组学、功能医学、临床医学等专业储备。公司旗下自主研发的Bioleya®（乐雅）呼出气体分析仪，是中国首款获批上市，采用“固定式+气相色谱”方法学，同时符合国际“金标准”与中国“国标”双认证的甲烷和氢呼气检测设备。



■ 发展历程



来源：公司官网，沙利文分析

■ 呼气检测公司——乐翌生物

深耕肠道微生态领域十余年，专注于呼气分子诊断前沿生物技术的研究与创新，致力于消化等多系统疾病的快速诊断与早期筛查

■ 核心产品

经过研发沉淀与技术革新，乐翌生物自主研发的Bioleya®（乐雅）甲烷与氢呼气检测设备于2021年正式推向市场。该产品已成功获得国家医疗器械注册证书，标志着其成为中国首款结合“固定式+气相色谱”技术，并同时满足国际“金标准”及中国“国标”的甲烷与氢呼气检测设备。

Bioleya®（乐雅）甲烷与氢呼气检测设备，运用基于菌群代谢组学的气体分析技术，通过精准分离并测定人体呼出气中的甲烷与氢气浓度，实现了对菌群失衡、乳糖不耐受、胃肠动力问题以及胰腺功能异常等多种消化系统疾病的无创、便捷且精确的诊断。该设备在指导临床疗效评估、疾病的鉴别诊断以及预后监测方面发挥了重要作用，有效填补了国内在功能性胃肠病诊断领域的“生理盲区”与“技术空白”。此项目在创新性、临床实用价值以及社会影响力等多个层面均得到了国务院科学技术部、中国科学技术协会等专业组织的高度认可，并荣膺“第五届（2022）中国医疗器械创新创业大赛一等奖”。

图：公司核心产品信息及临床应用领域



■ 前瞻布局

作为国产首家，乐翌生物肩负着推动细分行业发展的重任，围绕甲烷和氢呼气试验及其应用的首个全国多中心研究、首个消化专科临床医生的全国范围内认知调研，以及中国专家共识（第一版）的编写工作，已在全国消化病学专家们的共同支持下联袂启动，旨在制定适用于中国人群的合理化诊断标准，帮助我国临床专科医生更全面地认识功能性胃肠病，加强对消化系统早期疾病的关注度，构建适合分级诊疗的标准化诊疗规程，更好地管理我国群众胃肠道健康。未来，乐翌生物将持续专注于呼气分子诊断领域前沿生物技术的研究与创新，致力于多系统疾病的早期诊断与快速筛查，成为呼气医疗诊断的深耕者，助力行业技术革新，赋能医者、服务大众！

来源：沙利文分析

部分布局呼气检测产品的公司



(仅陈列部分企业，未穷尽，排名不分先后)

文献来源

- 陈然然,宋珍华,吴德华,等.人体呼出气的分析研究与临床应用进展[J].临床检验杂志,2021,39(05):379-385.DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.05.15.
- HARGER RN, FORNEY RB, BARNES HB. Estimation of the level of blood alcohol from analysis of breath. J Lab Clin Med. 1950 Aug;36(2):306-18. PMID: 15437096.
- Borkenstein, R. F.; Smith, H. W. The Breathalyzer and its applications. Med. Sci. Law 1961, 2 (1), 13– 22, DOI: 10.1177/002580246200200103
- Liu L ,NaN ,YuJ , et al.Sniffing Like a Wine Taster: Multiple Overlapping Sniffs (MOSS) Strategy Enhances Electronic Nose Odor Recognition Capability (Adv. Sci. 7/2024)[J].Advanced Science,2024,11(7):
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta analysis. Gastroenterology 2017; 153: 420–429.
- Ren S, Cai P, Liu Y, Wang T, Zhang Y, Li Q, Gu Y, Wei L, Yan C, Jin G. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar;37(3):464-470. doi: 10.1111/jgh.15751. Epub 2021 Dec 13. PMID: 34862656.
- Lmj B ,Takwoingi,Siddique,et al.Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection[J].Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3(1).DOI:10.1002/14651858.CD012080.pub2.
- 王强, 杨继, 翟国超等. 支气管哮喘表型研究进展. 江苏医药 2019年10月第45卷第10期.
- Bakhshae M, Fereidouni M, Farzadnia M, Varasteh R. The Nasal Smear for Eosinophils, Its Value, and Its Relation to Nasal Mucosal Eosinophilia in Allergic Rhinitis. Iranian Journal of Otorhinolaryngology 2010;2260:73–8.
- Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018;13:335–49.
- Calloway DH, Colasito DJ, Mathews RD. Gases produced by human intestinal microflora. Nature. 1966 Dec 10;212(5067):1238-9.
- Calloway DH. Respiratory hydrogen and methane as affected by consumption of gas-forming foods. Gastroenterology. 1966 Sep;51(3):383-9.
- Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. N Engl J Med. 1969 Jul 17;281(3):122-7.
- Benson T. Massey, Arnold Wald, . Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome: A Guide for the Appropriate Use of Breath Testing.[J]. Digestive diseases and sciences, 2020, :1-10.
- de Lacy Costello B P J, Ledochowski M, Ratcliffe N M. The importance of methane breath testing: a review[J]. Journal of breath research, 2013, 7(2): 024001.
- Gasbarrini A, Corazza G R, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference.[J]. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2009, 291:41-49.
- Rezaie Ali, Buresi Michelle, Lembo Anthony, et al. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus.[J]. The American journal of gastroenterology, 2017, 112(5):775-784.
- Takakura W, et al. Small Intestinal Bacterial Overgrowth and Irritable Bowel Syndrome - An Update. Front Psychiatry. 2020 Jul 10;11:664.
- Daniel Bushyhead,Eamonn M.M. Quigley.Small Intestinal Bacterial Overgrowth—Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management[J].REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY.2022,163(03):593-607.

■ 文献来源

- Bushyhead D, Quigley EMM. Small Intestinal Bacterial Overgrowth-Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3): 593-607.
- Ahmed Javed Foyez, Padam Pritpal, Ruban Aruchuna, et al. Aetiology, diagnosis and management of small intestinal bacterial overgrowth.[J]. *Frontline gastroenterology*, 2023, 14(2):149-154.
- Krajcicek EJ, Hansel SL. Small intestinal bacterial overgrowth: A primary care review[J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(12):1828-1833.
- Donowitz JR, Haque R, Kirkpatrick BD, et al. Small intestine bacterial overgrowth and environmental enteropathy in bangladeshi children[J]. *MBio*, 2016, 7(1): e02102-e02115.
- Ghoshal Uday C., Sachdeva Sanjeev, Ghoshal Ujjala Misra Asha Puri Amarender Singh Pratap Nitesh Shah Ayesha Rahman M. Masudur Gwee Kok Ann Tan Victoria P. Y. Ahmed Tahmeed Lee Yeong Yeh Ramakrishna B. S. Talukdar Rupjyoti Rana S. VSinha Saroj K. Chen Minhu Kim Nayoung Holtmann Gerald. Asian-Pacific consensus on small intestinal bacterial overgrowth in gastrointestinal disorders: An initiative of the Indian Neurogastroenterology and Motility Association[J]. *Indian journal of gastroenterology*, 2022, 41(5):483-507
- 王静, 吴振军, 张东生, 许琳. 幽门螺杆菌与小肠细菌过生长的关系分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(12):1411-1412+1416.
- 唐帅, 万军, 张茹, 等. 小肠细菌过度生长相关疾病研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2019 (2019年02): 190-192.
- Maslennikov R, Pavlov C, Ivashkin V. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis: systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatology international*, 2018, 12(6): 567-576.
- El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, et al. Factors that affect prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Clinical and translational gastroenterology*, 2019, 10(9).
- Chen B, Kim J J W, Zhang Y, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of gastroenterology*, 2018, 53(7): 807-818.
- 闫丽辉, 穆标. 小肠细菌过生长与糖尿病相关性的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(26): 2380-2386.
- Christman NT, Hamilton LH. A new chromatographic instrument for measuring trace concentrations of breath-hydrogen. *Journal of Chromatography*. 1982 May;229(2):259-265.
- Gasbarrini A, Corazza G R, Gasbarrini G, et al. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference.[J]. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2009, 291:41-49.
- 韩卫济, 孙鹤, 徐光, 等. 气体传感器综述 [J]. *计算机产品与流通*, 2018, (02): 277.
- 赵京龙, 沈文锋, 吕大伍, 等. 基于人体呼气检测应用的气体传感器 [J]. *化学进展*, 2023, 35 (02): 302-317.
- 门金龙, 胡炜杰, 蔡冲冲, 等. 可燃气体传感器研究综述 [J]. *科学技术与工程*, 2021, 21 (15): 6123-6131.
- Qingling H ,Yanzhe Z ,Hu L .Detection of volatile organic compounds in exhaled breath to screen lung cancer: a systematic review.[J].*Future oncology (London, England)*,2018,14(16):.
- 志中华, 王宏志, 储焰南. 肺癌的呼气诊断方法研究进展[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(07):849-852. DOI:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2012.07.025.

■ 法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。本报告数据和信息均来源于公开信息渠道，沙利文拥有对报告的最终解释权。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

联系我们

毛化 Fred Mao

弗若斯特沙利文大中华区医疗业务合伙人兼董事总经理

 电话: +86 5407 5780 x 8608

 手机: +86 159 2139 6033

 邮箱: fred.mao@frostchina.com

知识中心 Knowledge Center

弗若斯特沙利文大中华区生命科学事业部知识中心

 电话: +86 21 3209 6800 x 8863

 手机: +86 189 1793 5734

 邮箱: hcknowledgecenter@frostchina.com

FROST & SULLIVAN

沙利文

