

呼出气挥发性有机物的采集及分析方法研究进展

何雅珍^{1,2}, 高纳^{1,2}, 吴智君³, 樊晶光^{1,2}, 丁春光^{1,2}

1. 广东药科大学公共卫生学院, 广东 广州 510224
2. 国家卫生健康委职业安全卫生研究中心, 北京 102308
3. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 102308

摘要:

呼出气中挥发性有机物(VOCs)的组成和浓度与人体健康状态密切相关,通过采集人体呼出气分析VOCs已广泛应用于疾病的监测研究中。本文通过对呼出气VOCs的采集、富集和检测方法进行综述,为后续研究选择合适的技术提供参考。呼出气采集装置主要有采集混合呼出气常用的采气袋和采集肺泡气常用的生物挥发性有机化合物呼吸(Bio-VOC)采样器。预富集设备包括热解吸仪或热脱附仪(TD)、固相微萃取装置(SPME)、针刺捕集装置(NTD)。呼出气VOCs的检测方法包括气相色谱质谱(GC-MS)、质子转移反应质谱(PTR-MS)、选择离子流管质谱法(SIFT-MS)、电子鼻等。目前呼出气的采集和富集技术尚未成熟,对呼出气检测结果的影响缺乏评估,未来应加强呼出气采集和富集技术的研究,进一步推动呼出气在疾病监测研究中的应用。

关键词: 呼出气; 挥发性有机物; 采集; 富集; 检测

Research progress on collection and analysis methods of exhaled volatile organic compounds

HE Yazhen^{1,2}, GAO Rui^{1,2}, WU Zhijun³, FAN Jingguang^{1,2}, DING Chunguang^{1,2}. (1. School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510224, China; 2. Research Center for Occupational Safety and Health, National Health Commission, Beijing 102308, China; 3. National Institute for Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102308, China)

Abstract:

The composition and concentration of volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath are closely related to human health and the analysis of VOCs by collecting human exhaled breath has been widely used in disease surveillance research. This article reviewed the collection, enrichment, and detection methods of exhaled VOCs, which can provide a reference for selecting appropriate technology for follow-up research. The exhaled breath collection devices mainly include sampling bags for mixed exhaled breath and biological volatile organic compound (Bio-VOC) samplers for alveolar air. The pre-enrichment equipment included thermal desorption (TD), solid-phase microextraction device (SPME), and needle trap device (NTD). The detection methods of exhaled VOCs include gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS), selective ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS), and electronic nose. At present, the collection and enrichment technology of exhaled breath is not mature yet, and its influence on the results of detection is lack of evaluation. In the future, the research on collection and enrichment technology of exhaled breath should be strengthened to further promote the application of exhaled breath in disease surveillance research.

Keywords: exhaled breath; volatile organic compound; collection; enrichment; detection



DOI 10.11836/JEOM24036

基金项目

国家卫生健康委职业安全卫生研究中心自管项目(2019009); 中央级公益性科研院所基本科研业务费(2020-PT320-005)

作者简介

何雅珍(2000—),女,硕士生;
E-mail: 1721362765@qq.com

通信作者

丁春光, E-mail: ding_chg@163.com

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2024-01-21

录用日期 2024-03-25

文章编号 2095-9982(2024)06-0707-06

中图分类号 R11

文献标志码 A

►引用

何雅珍, 高纳, 吴智君, 等. 呼出气挥发性有机物的采集及分析方法研究进展[J]. 环境与职业医学, 2024, 41(6): 707-712.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM24036

Funding

This study was funded.

Correspondence to

DING Chunguang, E-mail: ding_chg@163.com

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2024-01-21

Accepted 2024-03-25

► To cite

HE Yazhen, GAO Rui, WU Zhijun, et al. Research progress on collection and analysis methods of exhaled volatile organic compounds[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2024, 41(6): 707-712.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM24036

挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)是一类具有高挥发性的气态有机分子,不仅存在于人类生活环境中,也可由生命体代谢活动产生。人体代谢产生的VOCs可通过皮肤、粪便、尿液和呼出气排出。其中,呼出气作为一种新型的生物样本,其采集过程具有非侵入性、取样方便的优势,通过对呼出气

中特征代谢物进行检测,可能筛选出疾病的早期生物标志物,因此呼出气检测有望成为一种简单有效的早期疾病筛查手段^[1-2]。然而,由于呼出气的采样步骤、检测方法以及分析技术缺乏规范和标准,不同研究结果之间存在较大差异,导致呼出气分析在疾病诊断、环境暴露评估、健康监控等方面应用受限^[3]。为进一步推动呼出气 VOCs 在疾病诊断和监测中的应用,本文拟综述近年来呼出气的采集、富集以及检测技术的研究进展,为呼出气相关研究提供参考。

1 呼出气的采集

人体呼出气中 VOCs 的来源主要分为内源性和外源性两种。其中,内源性 VOCs 是由体内生化途径的代谢过程产生,主要与氧化应激、碳水化合物和脂质代谢等生理代谢相关,而大多数外源性 VOCs 与环境因素等有关。正常成人一次平缓的呼出气总体积约 500 mL,前 150 mL 来自上呼吸道未进行气体交换的无效腔气,后 350 mL 来自经过肺泡与血液进行气体交换的肺泡气^[4]。可以采集混合呼出气样本(包括无效腔气和肺泡气),也可单独采集肺泡气样本获得呼出气样本。在混合呼出气样本中,由于无效腔气中存在的外源性 VOCs 会导致肺泡气中的内源性 VOCs 被污染和稀释,且肺泡气中内源性 VOCs 的含量比混合呼出气高 2~3 倍,因此,肺泡气样本更能准确地提供有关人体正常或异常代谢的代表性气体样本^[5-6]。下面主要介绍两种呼出气采集装置,分别为采集混合呼出气常用的采气袋和采集肺泡气常用的生物挥发性有机化合物呼吸(biological volatile organic compound, Bio-VOC)采样器。此外,还有一些其他类型的采样装置,本部分也进行了简要概述。

1.1 采气袋

采气袋价格低廉且化学性质稳定,采样体积通常大于 1 L,具体规格需要根据实际的需求和应用来选择。常用的采气袋类型包括 Tedlar 采气袋、聚酯薄膜袋和铝袋等,其中 Tedlar 采气袋最为通用。Mochalski 等^[7]比较了 3 种聚合物采气袋,包括由聚氟乙烯薄膜制成的 Tedlar 采气袋、聚偏氟乙烯制成的 Kynar 采气袋、多种材料制成的 Flexfilm 采气袋,发现 Tedlar 采气袋在背景排放、样品稳定性以及可重复使用性方面优于另外两种采气袋。但 Tedlar 采气袋会释放如 N,N-二甲基乙酰胺和苯酚等背景化学物质,建议采样前使用纯氮或纯净空气冲洗袋子来去除背景化学物质,并充分干燥^[8]。采气袋无法预先富集样品,存在泄漏或吸附

VOCs 的风险,因此在使用采气袋采集样本时需注意控制适当的保存条件。目前,采气袋已经用于多种疾病患者呼出气样本的采集,如肺癌^[9]、糖尿病^[10]、矽肺^[11]、口腔癌^[12]以及新冠肺炎^[13]等。

1.2 Bio-VOC 采样器

Bio-VOC 采样器是一个两端开放的化学惰性注射器,可收集 100~150 mL 的肺泡呼出气。由于 Bio-VOC 采样器的体积小于正常呼气的体积,在采集呼出气时早进入采样器的无效腔气会被后进入的肺泡气推出,从而实现有选择地收集肺泡气样本。有研究表明,Bio-VOC 采样器一次采集肺泡气样本的有效体积约为 88 mL,可能是采样器设计的原因,导致在采样时一部分的环境空气进入采样器中,因此在采集结束后需及时盖上采样器的柱塞,尽量减少样品的损失和污染^[14]。Berna 等^[15]通过比较采气袋和 Bio-VOC 采样器采集儿童呼出气样本的有效性,发现在采集呼气量小的人群样本时,采气袋的实用性更好。段忆翔等^[16]通过结合采气袋和 Bio-VOC 采样器的优点,设计了一款肺泡呼出气收集装置,有利于开展基于肺泡气的大样本实验。目前 Bio-VOC 采样器已广泛运用于职业环境中的化学物质暴露人群以及患病人群肺泡气样本的采集,包括肺癌^[17]、非小细胞肺癌^[14]、乳腺癌^[18]等疾病。

1.3 其他采集设备

除以上两种常用的呼出气采集设备以外,还有其他几种设备在呼出气采集方面也有少量应用,包括 Mistral 呼出气采样器、体外分析呼吸收集器(respiration collector for *in vitro* analysis, ReCIVA)、呼出气收集仪(breath collection apparatus, BCA)等。

(1) Mistral: 可同时采集肺泡气样本和环境样本,且配有热控制系统可以控制设备处于体温温度,防止呼出气冷凝液的形成^[19]。但 Mistral 在呼出气采集的运用较少,该设备还需要大量的研究来证实其采样的可靠性。

(2) ReCIVA: 可同时采集肺泡气和混合呼出气样本,采样范围广,但该采样器价格昂贵且运用少,还需进一步探索^[20-21]。

(3) BCA: 可以收集呼出气的不同部分,但 BCA 体积较大,成本较高^[22]。

2 呼出气 VOCs 的富集

呼出气中 VOCs 水平为百万分之一(parts per million, ppm)级或更低,一般需要经过样品富集后再进行检测和分析。目前常用的预富集设备包括热解吸仪或

热脱附仪(thermal desorption, TD)、固相微萃取装置(solid-phase microextraction, SPME)、针刺捕集装置(needle trap device, NTD),下面将对这些预富集设备分别进行概述。

2.1 TD

TD 是呼出气 VOCs 分析中广泛使用的富集装置。起富集作用的是解吸管中的吸附剂,选择吸附剂时要根据研究的目标分析物的性质来选择吸附剂的种类和数量(如单层或多层吸附剂),保证 VOCs 的富集效率和储存期间的稳定性^[23]。常用的吸附剂有 Tenax、Carbograph 5TD、Carboxen 等^[24]。TD 预富集步骤通常与采样步骤相结合,在采样结束后将采样装置中的呼出气样本转移至解吸管中,再用 TD 进行解吸^[25]。目前 TD 通常和气相色谱质谱(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)联用来寻找疾病的潜在生物标志物。Ibrahim 等^[26]通过 TD-GC-MS 分析 52 名新型冠状病毒阳性感染患者和 29 名阴性受试者呼出气样本中的 VOCs,发现 7 种 VOCs 可鉴别出阳性患者,曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.836,灵敏度为 68%,特异度为 85%。Di Gilio 等^[24]通过收集恶性胸膜间皮瘤患者和健康对照者的呼出气样本,采用 TD-GC-MS 进行分析,发现 10 种 VOCs,如酮类、烷烃类、甲基衍生物以及烃类,能够有效区分恶性胸膜间皮瘤患者和健康对照人群(AUC=0.93)。

2.2 SPME

SPME 装置外形上类似于微量进样器,主要由手柄和萃取头组成。手柄用于固定萃取头,萃取头上涂有吸附材料的熔融纤维,如聚二甲基硅氧烷和聚丙烯酸酯,可根据样本特性选择不同涂层材料的萃取头来富集呼出气样本中的 VOCs^[27]。萃取头的壳由细不锈钢管组成,可保护纤维在穿透垫片取样或者进样过程中不被折断。此装置对于非极性、弱极性、强极性的化合物均有较强的富集效果,且不受水蒸气的影响,在富集后可直接连接色谱进样口进行分析,整个富集过程中样品的 VOCs 损失较少^[28]。Ma 等^[29]采用金属有机骨架作为 SPME 的涂层材料,采用 GC 联合火焰离子化检测器测定胃癌患者呼出气中 8 种 VOCs 的含量,采用该涂层材料的 SPME 已成功用于对胃癌患者呼出气样品中 VOCs 的富集,获得了满意的回收率(88%~106%)。Schulz 等^[30]研究发现,当需要快速分析时,采用 SPME 直接进行富集效果更好;对于低分子量的 VOCs 分析时,可选择 Tedlar 采气袋采集样本后再进行 SPME 富集;低温转移(Tedlar 采气袋采集样本后,

及时低温转移至玻璃瓶再进行 SPME 富集)在现场分析大量样本时更为实用。通过比较各自的特点,可为建立 SPME-GC-MS 分析呼出气 VOCs 标准化方法提供参考。

2.3 NTD

NTD 是一种无需溶剂,集取样和进样于一体的新型萃取技术,适用于分析各种样品中的 VOCs,无需昂贵的附加设备,如支架或解吸装置等,简单经济,且效率和灵敏度高^[31]。与 SPME 相似,提取后可直接连接气相色谱系统进行分析^[32]。NTD 针内通常装有高吸附性和高选择性的材料,如活性炭或聚合物纤维,可根据目标分析物的化学特性进行选择,以实现有效富集,当需要同时分析大量 VOCs 时,多层吸附剂的富集效果优于单层吸附剂^[33]。在疾病运用方面,有研究人员将 NTD 与 GC-MS 联用来检测肺癌、慢性阻塞性肺病和哮喘患者呼出气样本中的 VOCs,富集的 VOCs 定量限可达 0.003~6.21 体积百亿分之一(parts per billion by volume, ppbv)^[34]。NTD 目前主要运用于环境 VOCs 的富集中,相对于 SPME 来说,NTD 在呼出气的运用较少,未来还需要进一步验证该富集方法在呼出气研究中的应用价值。

3 呼出气 VOCs 的检测方法

3.1 GC-MS

GC-MS 是一种可测量离子质荷比的分析仪器。通过气相色谱将混合物中的化合物分离,在质谱部分将分离的化合物逐个电离成离子,分析检测离子的质荷比,可获得化合物分子特征碎片峰的质谱图,最后与已知的质谱库进行比对,可对呼出气中的 VOCs 进行定性和定量^[35]。GC-MS 是目前检测呼出气 VOCs 最常用的检测方法,Kamal 等^[36]通过 GC-MS 测量慢性阻塞性肺病患者呼出气中的 VOCs,发现癸烷和长链烷烃能够区分慢性阻塞性肺病患者急性感染时的病毒感染和细菌感染。Sukaram 等^[37]同样采用 GC-MS 测定肝细胞癌患者和健康对照者呼出气中的 VOCs,发现 6 种 VOCs 组合时,灵敏度为 76.5%,特异度为 82.7%,该方法能够区分肝细胞癌患者和健康对照。通过预富集技术结合 GC-MS 分析,已形成一套可靠、灵敏的呼出气 VOCs 检测方法。Jalali 等^[38]采用 SPME-GC-MS 测定二氧化硅接触工人、矽肺患者以及健康对照者呼出气样本中的 VOCs 含量,发现二氧化硅接触工人和矽肺患者的呼出气中有 7 种 VOCs 的含量高于健康对照者。Wang 等^[39]采用 TD-GC-MS 分析肺癌患者和健康受试

者呼出气中的 VOCs, 发现 10 种 VOCs 建立的诊断模型灵敏度为 80.8%, 特异度为 84%, 能够有效区分肺癌患者和健康人群。

3.2 质子转移反应质谱(proton transfer reaction mass spectrometry, PTR-MS)

PTR-MS 是一种可实时监测 VOCs 的检测技术, 由离子源、漂移管、过渡室和离子检测部分组成^[35]。PTR-MS 的工作原理基于化学电离, 主反应物离子为离子源区生成的 H_3O^+ , VOCs 对质子的亲和力比 H_2O 强, 在 H_3O^+ 与 VOCs 碰撞时会发生质子转移, 空气中常见成分如 NO 、 O_2 等的质子亲和力低于 H_2O , 不与 H_3O^+ 发生反应, 因此不会干扰 VOCs 的测量^[40]。Löser 等^[41]采用 PTR-MS 检测术后患者使用镇痛药物前后呼出气中 VOCs 的变化, 发现 9 种 VOCs 随时间变化显著, 结果表明呼出气分析可为监测患者术后镇痛治疗提供额外的信息。Zou 等^[42]采用 PTR-MS 检测放疗患者和未放疗患者呼出气中的 VOCs, 发现 6 种辐射暴露的特征离子可区分放疗患者和非放疗患者, 灵敏度和特异度分别为 78.6%和 82.0%, AUC 为 0.869。

3.3 选择离子流管质谱(selective ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS)

SIFT-MS 可用来识别和量化痕量气体中的 VOCs。SIFT-MS 和 PTR-MS 类似, 都具有实时监测 VOCs 的特点。该方法检测 VOCs 的基本原理基于流动管技术、化学离子反应和直接质谱法, 初始离子比如 H_3O^+ 、 NO^+ 或 O_2^+ 等和载气导入的痕量气体在一定时间内发生化学电离后, 所得到的产物离子由第二个四极杆选择质量, 最后进入质谱部分进行检测^[43-44]。Romani 等^[45]采用 SIFT-MS 测量慢性肾病患者呼出气中的 VOCs, 发现呼出气中三甲胺水平高于 26 ppbv 的受试者患慢性肾病的风险是低于该水平受试者的 6.11 倍。Markar 等^[46]通过多中心验证研究评估呼出气 VOCs 诊断早期食管胃癌的准确性, 采用 SIFT-MS 对食管胃癌患者和健康受试者进行呼出气 VOCs 检测, 发现筛选出的 5 种 VOCs 建立的模型具有良好的诊断准确性, AUC 为 0.85, 灵敏度为 80%, 特异度为 81%。

3.4 电子鼻

电子鼻大致模仿人类的嗅觉, 主要由气味取样器、传感器和信号处理系统组成, 类似于哺乳动物的嗅觉系统, 包括嗅上皮、嗅球、嗅皮层三级神经元。电子鼻通过模式识别算法识别多种不同的呼吸指纹来实现疾病诊断, 而非单个化合物识别^[47]。当 VOCs 混合物与特定传感器接触并反应时, 传感器将化学信号转为电

信号, 实时提供健康和疾病信息^[48]。Wintjens 等^[49]研究表明电子鼻能够通过特定的 VOCs 模式区分新型冠状病毒肺炎阳性和阴性受试者, 其阳性预测值高达 0.92, 当通过多变量逻辑回归分析并将临床相关变量添加到机器学习分类器时, 阳性预测值可提高到 0.96。Van der Sar 等^[50]研究发现电子鼻技术可通过分析呼出气 VOCs 区分结节病患者和健康受试者。Moor 等^[51]研究发现电子鼻不仅能区分间质性肺病患者和健康对照人群, 并能准确区分不同间质性肺病的亚组。近年来, 随着人工智能的发展, 有研究人员通过将电子鼻结合机器学习技术对大量的呼出气样本数据进行训练, 可实现对不同呼吸指纹的准确识别和分类, 从而提高电子鼻预测模型的准确性和稳定性^[52]。此外, 国内研究人员开发了一些针对特定疾病患者呼出气进行电子鼻检测的系统, 比如多囊卵巢综合征、乳腺癌、肺癌、新冠肺炎、甲状腺癌等疾病。

目前常用的 4 种呼出气 VOCs 检测方法的比较见表 1。

表 1 呼出气 VOCs 检测方法的比较			
Table 1 Comparison of exhaled VOCs detection methods			
检测方法	检出限	优点	缺点
GC-MS	ppt~ppb	灵敏度和特异性高 可实现复杂样品的精确分析	仪器昂贵 样品需进行预处理 专业操作要求高
PTR-MS	ppb	可实现在线分析 无需样品预处理 分析速度快	检测范围有限 无法区分同分异构体 鉴定化合物的能力弱
SIFT-MS	ppt~ppb	响应速度快 灵敏度高 可实现在线分析 可实现痕量产物离子的分析	仪器成本较高 定性能力弱 选择性有限
电子鼻	ppb	实时分析 易于携带 成本低 操作简单	灵敏度和准确性较低 抗干扰能力弱 定性能力弱

[注] GC-MS: gas chromatography-mass spectrometer, 气相色谱质谱; PTR-MS: proton transfer reaction mass spectrometry, 质子转移反应质谱; SIFT-MS: selective ion flow tube mass spectrometry, 选择离子流管质谱; ppt: parts per trillion, 万亿分之一; ppb: parts per billion, 十亿分之一。

3.5 其他

除了常见的 4 种检测技术, 还有一些使用频率较少的方法。离子迁移谱能快速准确地分离和识别复杂混合物中的不同物质, 但样本湿度会影响离子漂移时间, 且不能检测未知化合物^[35]。高场非对称波形离子迁移谱灵敏度高, 设备便携、小型化, 但不适合测量未知化合物, 需要联合质谱来定性和定量 VOCs^[53]。此外, 传感器技术在呼出气 VOCs 检测中也有相关研究, 如

金属氧化物半导体传感器能通过呼出气 VOCs 有效区分直肠癌患者和健康人^[54],但传感器的检出限、灵敏度、抗干扰性等是当前该技术亟待解决的问题。

4 总结与展望

本文主要综述了呼出气的采集、富集和分析技术,为呼出气相关研究提供参考。研究中呼出气分为混合呼出气和肺泡气,采集混合呼出气样本时需要评估无效腔气、环境空气干扰等对结果的影响。肺泡气更能准确反映机体健康或疾病状态,但不同肺泡气采集方式对呼出气中 VOCs 结果的影响需要进一步评估,从而为采样流程标准化提供依据。目前呼出气 VOCs 富集常用 SPME 和 TD,二者常与 GC-MS 联用,相比于 TD,SPME 操作简单且成本低,但 TD 通常富集时间较短,更适合快速分析。PTR-MS、SIFT-MS、电子鼻均可实现在线监测,但 PTR-MS 和 SIFT-MS 定性能力较弱,通常需要其他检测方法进行辅助鉴定(如 GC-MS);电子鼻易于携带、成本低,但准确度较低;GC-MS 由于其灵敏度高、特异性好等优势成为目前呼出气分析最常用的实验室检测方法,目前便携式 GC-MS 的发展使得该方法也可做到在线监测,但 GC-MS 价格昂贵。

综上所述,呼出气的检测方法各有特点,在实际应用中可根据需求选择合适的检测方法。呼出气的采集和富集技术发展尚未成熟,不同采样和富集技术对呼出气检测结果的影响缺乏评估,未来应加强呼出气采集和富集方法的研究,规范采样设备和采样流程,进一步推动呼出气在疾病监测研究中的应用。

参考文献

- [1] BRUDERER T, GAISL T, GAUGG MT, et al. On-line analysis of exhaled breath: focus review[J]. *Chem Rev*, 2019, 119(19): 10803-10828.
- [2] KABIR KM M, DONALD WA. Cancer breath testing: a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(3): 227-239.
- [3] PHAM YL, BEAUCHAMP J. Breath biomarkers in diagnostic applications[J]. *Molecules*, 2021, 26(18): 5514.
- [4] LI Y, WEI X, ZHOU Y, et al. Research progress of electronic nose technology in exhaled breath disease analysis[J]. *Microsyst Nanoeng*, 2023, 9: 129.
- [5] LI X, HUANG D, ZENG J, et al. Positive matrix factorization: a data preprocessing strategy for direct mass spectrometry-based breath analysis[J]. *Talanta*, 2019, 192: 32-39.
- [6] BOOTS A W, VAN BERKEL JJ B N, DALLINGA J W, et al. The versatile use of exhaled volatile organic compounds in human health and disease[J]. *J Breath Res*, 2012, 6(2): 027108.
- [7] MOCHALSKI P, KING J, UNTERKOFER K, et al. Stability of selected volatile breath constituents in Tedlar, Kynar and Flexfilm sampling bags[J]. *Analyt*, 2013, 138(5): 1405-1418.
- [8] KWAK J, FAN M, MARTIN JA, et al. Dimerization products of chloroprene are background contaminants emitted from ALTEF (polyvinylidene difluoride) gas sampling bags[J]. *Anal Sci*, 2017, 33(2): 147-152.
- [9] ZUO W, BAI W, GAN X, et al. Detection of lung cancer by analysis of exhaled gas utilizing extractive electrospray ionization-mass spectrometry[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(4): 633-646.
- [10] SAASA V, BEUKES M, LEMMER Y, et al. Blood ketone bodies and breath acetone analysis and their correlations in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diagnosics (Basel)*, 2019, 9(4): 224.
- [11] YI Z, DONG S, WANG X, et al. Exploratory study on noninvasive biomarker of silicosis in exhaled breath by solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry analysis[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2023, 96(6): 857-868.
- [12] BOUZA M, GONZALEZ-SOTO J, PEREIRO R, et al. Exhaled breath and oral cavity VOCs as potential biomarkers in oral cancer patients[J]. *J Breath Res*, 2017, 11(1): 016015.
- [13] ZHANG P, REN T, CHEN H, et al. A feasibility study of covid-19 detection using breath analysis by high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Breath Res*, 2022, 16(4): 046009.
- [14] KWAK J, FAN M, HARSHMAN SW, et al. Evaluation of bio-VOC sampler for analysis of volatile organic compounds in exhaled breath[J]. *Metabolites*, 2014, 4(4): 879-888.
- [15] BERNA A Z, SCHABER CL, BOLLINGER LB, et al. Comparison of breath sampling methods: a *post hoc* analysis from observational cohort studies[J]. *Analyst*, 2019, 144(6): 2026-2033.
- [16] 段忆翔, 龙怡静. 肺泡呼出气收集装置: 中国, 207779768U [P]. 2018-08-28. DUAN Y X, LONG Y J. Alveolar exhaled breath collection device: CN, 207779768U [P]. 2018-08-28.
- [17] LI W, DAI W, LIU M, et al. VOC biomarkers identification and predictive model construction for lung cancer based on exhaled breath analysis: research protocol for an exploratory study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(8): e028448.
- [18] LI J, PENG Y, LIU Y, et al. Investigation of potential breath biomarkers for the early diagnosis of breast cancer using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 436: 59-67.
- [19] DI GILIO A, PALMISANI J, VENTRELLA G, et al. Breath analysis: comparison among methodological approaches for breath sampling[J]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5823.
- [20] KHAN MS, CUDA S, KARERE G M, et al. Breath biomarkers of insulin resistance in pre-diabetic Hispanic adolescents with obesity[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 339.
- [21] SHAWN ST, HARSHMAN SW, DAVIDSON CN, et al. Sterilization and reuse of masks for a standardized exhaled breath collection device by autoclaving[J]. *J Breath Res*, 2023, 17(3): 036006.
- [22] PHILLIPS M, CATANEO R N, CHATURVEDI A, et al. Detection of an extended human volatome with comprehensive two-dimensional gas chromatography time-of-flight mass spectrometry[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75274.
- [23] WESTPHAL K, DUDZIK D, WASZCZUK-JANKOWSKA M, et al. Common strategies and factors affecting off-line breath sampling and volatile organic compounds analysis using thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry (TD-GC-MS)[J]. *Metabolites*, 2022, 13(1): 8.
- [24] DI GILIO A, CATINO A, LOMBARDIA A, et al. Breath analysis for early detection of malignant pleural mesothelioma: volatile organic compounds (VOCs) determination and possible biochemical pathways[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1262.
- [25] YU L Q, SU F H, MA M Y, et al. Metal-organic frameworks for the sorption of acetone and isopropanol in exhaled breath of diabetics prior to quantitation by gas chromatography[J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 186(8): 588.

- [26] IBRAHIM W, CORDELL R L, WILDE M J, et al. Diagnosis of COVID-19 by exhaled breath analysis using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *ERJ Open Res*, 2021, 7(3): 00139-2021.
- [27] HUANG S, CHEN G, YE N, et al. Solid-phase microextraction: an appealing alternative for the determination of endogenous substances - a review[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1077: 67-86.
- [28] HAMIDI S, ALIPOUR-GHORBANI N, HAMIDI A. Solid Phase microextraction techniques in determination of biomarkers[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2018, 48(4): 239-251.
- [29] MA M Y, YU L Q, WANG S W, et al. Hybrid ZIF-8-90 for selective solid-phase microextraction of exhaled breath from gastric cancer patients[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(4): 3608-3613.
- [30] SCHULZ E, WOOLLAM M, GROCKI P, et al. Methods to detect volatile organic compounds for breath biopsy using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Molecules*, 2023, 28(11): 4533.
- [31] ZEINALI S, PAWLISZYN J. Effect of household air pollutants on the composition of exhaled breath characterized by solid-phase microextraction and needle-trap devices[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(18): 5573-5583.
- [32] DALVAND K, GHIASVAND A. Simultaneous analysis of PAHs and BTEX in soil by a needle trap device coupled with GC-FID and using response surface methodology involving Box-Behnken design[J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1083: 119-129.
- [33] BAYSAL E, UZUN U C, ERTAŞ F N, et al. Development of a new needle trap-based method for the determination of some volatile organic compounds in the indoor environment[J]. *Chemosphere*, 2021, 277: 130251.
- [34] MONEDERO F, MONEDERO-MILANOWSKI M, RATIU I A, et al. Needle trap device-GC-MS for characterization of lung diseases based on breath VOC profiles[J]. *Molecules*, 2021, 26(6): 1789.
- [35] SHENDE P, VAIDYA J, KULKARNI Y A, et al. Systematic approaches for bio-diagnostics using exhaled air[J]. *J Control Release*, 2017, 268: 282-295.
- [36] KAMAL F, KUMAR S, EDWARDS M R, et al. Virus-induced volatile organic compounds are detectable in exhaled breath during pulmonary infection[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 204(9): 1075-1085.
- [37] SUKARAM T, TANSAWAT R, APIPARAKOON T, et al. Exhaled volatile organic compounds for diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5326.
- [38] JALALI M, ZARE SAKHVIDI M J, BAHRAMI A, et al. Oxidative stress biomarkers in exhaled breath of workers exposed to crystalline silica dust by SPME-GC-MS[J]. *J Res Health Sci*, 2016, 16(3): 153-161.
- [39] WANG M, SHENG J, WU Q, et al. Confounding effect of benign pulmonary diseases in selecting volatile organic compounds as markers of lung cancer[J]. *J Breath Res*, 2018, 12(4): 046013.
- [40] MAJCHRZAK T, WOJNOWSKI W, LUBINSKA-SZCZYGEŁ M, et al. PTR-MS and GC-MS as complementary techniques for analysis of volatiles: a tutorial review[J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1035: 1-13.
- [41] LÖSER B, GRABENSCHRÖER A, PUGLIESE G, et al. Changes of exhaled volatile organic compounds in postoperative patients undergoing analgesic treatment: a prospective observational study[J]. *Metabolites*, 2020, 10(8): 321.
- [42] ZOU X, ZHOU W, SHEN C, et al. Online exhaled gas measurements for radiotherapy patients by proton transfer reaction mass spectrometry[J]. *J Environ Radioact*, 2016, 160: 135-140.
- [43] SLINGERS G, VANDEN EEDE M, LINDEKENS J, et al. Real-time versus thermal desorption selected ion flow tube mass spectrometry for quantification of breath volatiles[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2021, 35(4): e8994.
- [44] SAASA V, MALWELA T, BEUKES M, et al. Sensing technologies for detection of acetone in human breath for diabetes diagnosis and monitoring[J]. *Diagnosics (Basel)*, 2018, 8(1): 12.
- [45] ROMANI A, MARRONE G, CELOTTO R, et al. Utility of SIFT-MS to evaluate volatile organic compounds in nephropathic patients' breath[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 10413.
- [46] MARKAR S R, WIGGINS T, ANTONOWICZ S, et al. Assessment of a noninvasive exhaled breath test for the diagnosis of oesophagogastric cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(7): 970-976.
- [47] IBRAHIM W, CARR L, CORDELL R, et al. Breathomics for the clinician: the use of volatile organic compounds in respiratory diseases[J]. *Thorax*, 2021, 76(5): 514-521.
- [48] LICHT J C, GRASEMANN H. Potential of the electronic nose for the detection of respiratory diseases with and without infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9416.
- [49] WINTJENS A G W E, HINTZEN K F H, ENGELEN S M E, et al. Applying the electronic nose for pre-operative SARS-CoV-2 screening[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(12): 6671-6678.
- [50] VAN DER SAR I G, MOOR C C, OPPENHEIMER J C, et al. Diagnostic performance of electronic nose technology in sarcoidosis[J]. *Chest*, 2022, 161(3): 738-747.
- [51] MOOR C C, OPPENHEIMER J C, NAKSHBANDI G, et al. Exhaled breath analysis by use of eNose technology: a novel diagnostic tool for interstitial lung disease[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(1): 2002042.
- [52] YE Z, LIU Y, LI Q. Recent progress in smart electronic nose technologies enabled with machine learning methods[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(22): 7620.
- [53] HAGEMANN L T, REPP S, MIZAIKOFF B. Hybrid analytical platform based on field-asymmetric ion mobility spectrometry, infrared sensing, and luminescence-based oxygen sensing for exhaled breath analysis[J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(12): 2653.
- [54] MALAGÜ C, FABBRI B, GHERARDI S, et al. Chemoresistive gas sensors for the detection of colorectal cancer biomarkers[J]. *Sensors (Basel)*, 2014, 14(10): 18982-18992.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 汪源)