

doi: 10.12452/j.fxcxb.260601004

呼气分析技术在慢性肾脏病无创检测中的研究进展

胡晓兰^{1,2}, 郑跃丹¹, 李雪^{1,2*}, 曾嘉发^{1,3*}(1. 暨南大学 环境与气候学院, 广东 广州 510632; 2. 广东智普生命科技有限公司, 广东 东莞 523808;
3. 暨南大学附属第一医院, 广东 广州 510630)

摘要: 呼气分析作为一种无创、实时、便捷的检测技术, 在慢性肾脏病(CKD)早期筛查、分期评估及透析监测中展现出广阔的应用前景。该文系统综述了用于呼气挥发性有机化合物检测的多种技术及其在CKD研究中的应用进展, 包括气相色谱-质谱联用离线分析, 选择离子流动管质谱、质子转移反应质谱、萃取电喷雾电离质谱等在线实时监测技术, 以及离子迁移谱、光谱及传感器等快速检测技术。归纳了含氮化合物、醛酮类、含硫化合物、醇类、烃类等主要潜在呼气标志物, 阐述了其代谢来源及与病理过程的关联。最后对当前研究进行总结与展望, 以期CKD无创诊断技术的标准化研究、新型标志物发掘及临床转化提供参考。

关键词: 慢性肾脏病; 呼气分析技术; 呼气挥发性有机化合物; 潜在呼气标志物

中图分类号: O657S941.42 **文献标识码:** **文章编号:** 1004-4957(2026)11-0001-12

Research Progress on Breath Analysis Technology for Non-invasive Detection of Chronic Kidney Disease

HU Xiao-lan^{1,2}, ZHENG Yue-dan¹, LI Xue^{1,2*}, ZENG Jia-fa^{1,3*}

(1. College of Environment and Climate, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2. Guangdong Zhipu Life Science and Technology Co., Ltd., Dongguan 523808, China; 3. The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Breath analysis—a non-invasive, real-time, and convenient detection technique—has broad application prospects in early screening, staging assessment, and dialysis monitoring of chronic kidney disease (CKD). This article systematically reviews various techniques for detecting exhaled volatile organic compounds and their application progress in CKD research, including offline analysis using gas chromatography-mass spectrometry; online real-time monitoring techniques such as selected ion flow tube mass spectrometry, proton transfer reaction mass spectrometry, and extractive electrospray ionization mass spectrometry; and rapid detection techniques including ion mobility spectrometry, optical spectroscopy, and sensors. The main potentials of exhaled biomarkers, such as nitrogen-containing compounds, aldehydes and ketones, sulfur-containing compounds, alcohols, and hydrocarbons, are summarized, and their metabolic origins and associations with pathological processes are elucidated. Finally, a summary and outlook on current research is provided as a reference for standardization studies of non-invasive CKD diagnostic techniques, discovery of novel biomarkers, and their clinical translation.

Key words: chronic kidney disease; breath analysis; volatile organic compounds; potential biomarkers

慢性肾脏病(CKD)已成为全球性重大公共卫生问题, 具有高患病率、高隐匿性、高进展风险及高额医疗负担等特点^[1-3]。全球CKD患病率超过10%^[4], 在65岁以上老年人群中高达44%, 且发病率随人口老龄化、糖尿病与高血压患病率上升持续增加^[5]。CKD早期临床症状不明显, 肾功能轻度损伤时难以被常规检测发现, 一旦进入终末期, 患者需依赖透析或肾移植维持生命, 给家庭与社会医疗体系带来沉重压力^[6]。目前临床常用肾功能指标, 如血肌酐、血尿素氮(BUN)、估算肾小球滤过率(eGFR)及

收稿日期: 2026-06-10; 修回日期: 2026-07-02

基金项目: 广东省基础研究重大项目(2023B0303000013); 广东省科协青年科技人才培养计划(SKXRC2025331)

* 通讯作者: 李雪, 博士, 研究员, 研究方向: 呼气代谢组学、质谱分析技术, E-mail: tamylee@jnu.edu.cn;
曾嘉发, 博士, 研究方向: 人体呼气代谢组学, E-mail: zengjiafa93@jnu.edu.cn

尿白蛋白/肌酐比等, 虽为重要诊断依据, 但易受年龄、性别、饮食及运动等多因素干扰, 在肾功能轻度损伤阶段敏感性不足, 且大多为有创检测或采样不便, 难以满足连续动态监测的需求。因此, 开发一种无创、实时、便捷且能够实现早期预警的检测方法, 对于CKD的早期发现与干预具有重要的理论意义和临床实用价值。

呼气分析作为一种无创、实时的检测技术, 因其采样便捷、患者依从性高, 在CKD筛查研究中受到广泛关注。呼气通过全身代谢经肺部血气交换产生, 其中含有痕量挥发性有机化合物(VOCs)^[7], 这些内源性VOCs可反映机体生理与病理状态^[8]。在CKD呼气研究中, VOCs的检测与表征依赖于多种分析技术, 包括气相色谱-质谱联用(GC-MS)、选择离子流动管质谱(SIFT-MS)、质子转移反应质谱(PTR-MS)、萃取电喷雾电离质谱(EESI-MS)、离子迁移谱(IMS)、光谱及传感器技术等^[9-11]。本文详细阐述了上述呼气分析检测技术在CKD患者呼气研究中的应用, 并总结了已报道的5大类潜在CKD呼气标志物(图1), 以为CKD呼气分析的标准化研究、早期诊断及临床转化提供更为系统、全面的参考。

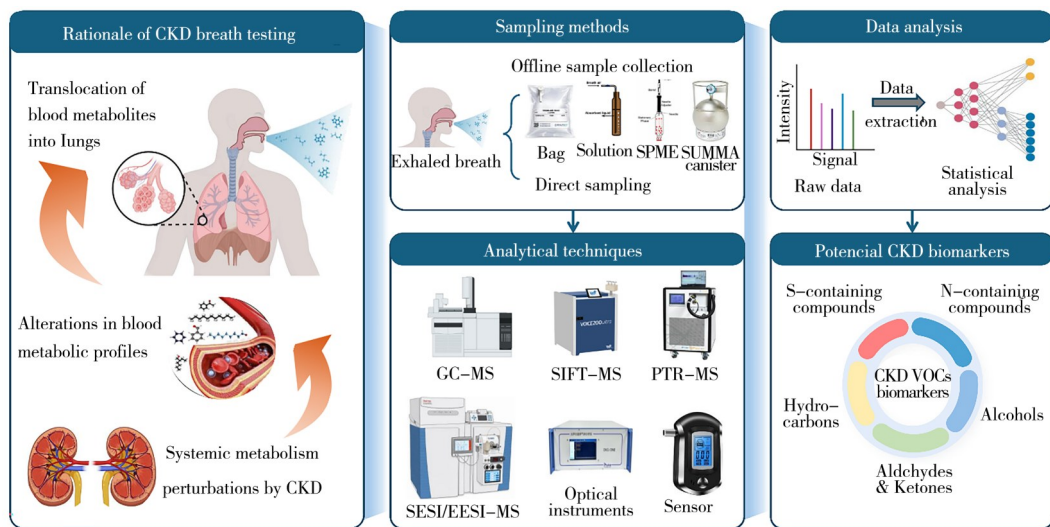


图1 慢性肾脏病(CKD)呼气VOCs标志物的代谢来源、样本采集、分析技术及分类概念图

Fig. 1 Rationale, sample collection, analytical techniques, and classification of exhaled VOC biomarkers in CKD

1 呼气VOCs采集与富集方法

1.1 溶液收集法

以盐酸或纯水为吸收液连续捕集30 min呼气, 可实现尿毒症患者呼气中二甲胺(DMA)与三甲胺(TMA)的收集^[12]。该方法对水溶性胺类捕集效率高, 但操作繁琐、耗时长, 仅适用于特定高水溶性标志物的检测。

1.2 气袋/气罐收集法

气袋收集法因易操作、低成本、效率高而被广泛应用于CKD呼气检测, 临床常用Tedlar®、Teflon®等化学惰性材质气袋^[13-14]。气袋热稳定性较好, 可适配GC-MS、SIFT-MS、PTR-MS等多种质谱分析平台, 支持单次或多次呼气样本采集, 便于在透析前后及不同时间点进行批量收集, 是目前CKD临床研究中应用最普遍的采样方案。然而, 气袋收集法也存在一定局限, 呼气VOCs易吸附于袋壁或渗透至袋外, 导致分析物损失^[15]。此外, 气袋材料本身也可能释放挥发性物质, 引入背景干扰^[16]。

除气袋外, 不锈钢苏玛罐也可用于直接采集单次或整段人体呼气, 且配合规范清洗可重复使用。苏玛罐结合GC-MS预浓缩分析, 可在十亿分之一(ppbv)乃至更低水平上稳定定量VOCs^[17]。与气袋相比, 苏玛罐的成本较高, 操作简易性和便携性也较差, 但罐体化学惰性高, 稳定性更好, 样本保存时间长, 适合痕量VOCs的精准定性与定量分析。

1.3 吸附富集法

将吸附材料置入呼气收集装置中是提高痕量呼气VOCs收集效率的有效策略。如, 固相微萃取

(SPME)操作简便,是增强痕量 VOCs 检测的常用前处理方法^[18]。Tenax TA 为聚 2, 6-二苯基对苯醚,对水亲和力弱,尤其适用于高湿度样品中挥发性组分的捕集,且对 DMA、TMA 等 CKD 标志物具有优异的吸附性能^[19-21]。将 Tenax TA 吸附管与热脱附(TD)技术联用^[14],可显著提升检测灵敏度,兼具富集效率高、样本保存时间长等优势,适用于现场采样、实验室集中分析的工作模式。

1.4 实时在线分析

实时在线分析即直接对呼气进行原位、快速、连续检测,无需样品富集与复杂前处理,响应速度快、通量高,能够实时追踪 VOCs 动态变化,弥补了离线采集无法实时监测的不足,更适合 CKD 患者床旁评估、透析过程实时监测及肾功能动态随访。常见于 SIFT-MS、PTR-MS、EESI/SESI-MS、IMS、光谱及传感器技术等^[22]。

2 呼气 VOCs 的分析方法

2.1 气相色谱-质谱联用技术

GC-MS 是呼气 VOCs 分析的核心技术,通过气相色谱柱对复杂组分进行高效分离,再利用质谱实现定性与定量^[23]。该技术具有分离能力强、定性准确、灵敏度高等优势,被广泛应用于复杂呼气 VOCs 的分离与鉴定。

Simenhoff 等^[12]在 1977 年首次采用 GC-MS 在 9 例终末期肾病患者血液透析前后的呼气中检测出显著差异的 DMA 与 TMA,表明呼气分析用于肾病诊断的可行性。为满足呼气中痕量 VOCs 的检测需求,GC-MS 常与预富集技术联用,以提升检测灵敏度。Grabowska-Polanowska 等^[14]采用 TD-GC-MS 在 14 例 CKD 患者和 9 例健康者的呼气中实现了 TMA 和戊烷定量检测,明确了 TMA 作为 CKD 特征标志物的潜力。Seong 等^[24]采用 TD-GC-MS 方法在 21 例非透析 CKD 患者和 12 例血液透析患者中非靶向检测到 303 种 VOCs,筛选出 58 种显著差异的 VOCs,结合临床变量构建的多因素模型诊断 CKD 的准确率达 86%。Li 等^[19]采用 TD-GC-MS 对 59 例 CKD 1、3、5 期患者的呼气进行非靶向分析,发现 4-庚酮、正辛烷和正十二烷的水平随 CKD 分期逐级升高,且晚期升高速率更快,提示可用于分期监测。Di Gilio 等^[25]采用 TD-GC-MS 在 10 例轻中度 CKD、10 例终末期肾病(透析前)和 10 例健康对照中共检测到 110 种 VOCs,其中 42 种差异显著,鉴定出壬醛、戊烷、苯乙酮、丁二酮等组合,区分轻中度 CKD 的准确率为 87%,区分终末期 CKD 达 100%。此外,顶空固相微萃取(HS-SPME)与 GC-MS 联用也得到应用。Goerl 等^[18]运用 HS-SPME-GC-MS 技术分析 30 例终末期肾病患者血液透析期间的呼气,发现异戊二烯、丙酮、戊烷发生显著变化,表明呼气分析技术用于识别透析过程中氧化应激与代谢状况的可行性。

GC-MS 与高分辨质谱或传感器技术联用,可进一步提升 CKD 检测的准确率。Saidi 等^[26]采用气相色谱-四极杆飞行时间质谱(GC-Quadrupole Time-Of-Flight MS, GC-Q-TOF-MS)联合电子鼻技术检测 CKD、糖尿病和健康者的呼气,实现了低成本、无创的快速区分。随着 GC-MS 技术的进步,其应用于 CKD 呼气 VOCs 的分析已从单一代谢物鉴定,拓展至疾病分期^[24]、透析监测^[20, 27]及诊断模型构建^[24]等多个领域。

2.2 选择离子流动管质谱技术

SIFT-MS 是一种可实现呼气 VOCs 实时定量分析的技术,能够快速检测浓度低至 ppbv 水平的痕量 VOCs。其原理是通过微波放电产生特定前体离子(H_3O^+ 、 NO^+ 、 O_2^+),这些离子在流动管反应器中与呼气中的痕量 VOCs 发生快速、特异性的离子-分子反应,生成特征产物离子,经质量分析器检测后,实现对呼气样本中 VOCs 的识别和定量^[28-29]。SIFT-MS 可以测定单次呼气,支持直接呼气进样或气袋连接进样。

SIFT-MS 是最早应用于 CKD 患者呼气研究的在线质谱平台,在相关呼气标志物的发现与动态监测中发挥了重要作用。Davies 等先后于 1997 年和 2001 年利用该技术证实呼气中的氨可反映尿毒症毒素蓄积^[30],并实现了血液透析患者呼气中异戊二烯的在线动态监测^[31],验证了 SIFT-MS 在线定量呼气 VOCs 的可行性与重现性。在临床测量指标预测方面,Wang 等^[32]采用 SIFT-MS 全扫描模式分析了 CKD 患者呼气,将利用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)机器学习算法构建模型,成功预测了血肌酐、BUN 的浓度;进一步联合迭代主成分分析结合强度筛选算法,通过呼气中甲醇、氨、乙醇等特征信息构建线

性模型,实现了BUN和血清白蛋白的无创估算^[33]。在疾病鉴别方面, Demirjian等^[34]采用SIFT-MS分析86例终末期肾病患者和健康对照者的呼气,结合随机森林分类模型筛选出2-丙醇、氨、乙醛等标志物,可高效区分终末期肾病与健康对照(C 统计量 >0.99)。近年来,该技术逐步拓展至早中期CKD筛查。Romani等^[35]采用SIFT-MS技术分析了68例保守治疗的CKD 1~4期患者和54名健康者呼气,发现TMA、丙酮、氨、二甲基硫醚(DMS)在CKD患者中显著变化,为无创筛查提供了重要依据。然而,SIFT-MS存在一定局限:难以区分同分异构体,对于相同 m/z 的产物离子,通常需借助标准品验证或与GC-MS联用实现准确鉴别^[36]。

2.3 质子转移反应质谱技术

PTR-MS采用空心阴极放电管作为电离源,水蒸气通过放电区域时被电离,生成质子化水分子(H_3O^+)及水合氢离子簇($H_3O^+(H_2O)_n$, $n=1, 2, \dots$),初级反应离子进入漂移管后与呼气样本中VOCs碰撞,通过质子转移反应电离质子亲和力高于水的化合物,再由质量分析器实现定性与定量^[37]。

PTR-MS凭借高灵敏度与快速响应的能力,在实时检测呼气样本上有着明显优势。近年来,国内研究团队发展了低温富集-顶空采样-PTR-MS联用技术,通过优化富集材料及关键参数,可将仪器检出限降低23.4~28.8倍,达到了万亿分之一(ppbv)级别,对实际呼气样本中17种特征离子的平均富集效率超过29倍,有效解决了高湿基质对痕量VOCs检测的干扰问题^[38],在PTR-MS的方法学创新与临床转化方面^[39]取得了重要进展,进一步彰显了该技术的应用潜力。在透析相关代谢监测方面, Lirk等^[40]利用PTR-MS发现血液透析后CKD患者呼气中异戊二烯浓度显著升高,且该变化与透析膜类型、血脂及血流动力学无关,提示其可作为反映透析相关代谢改变的无创指标。在肾功能标志物发现层面, Kohl等^[41]联合PTR-MS、PTR-TOF-MS与PTR-QqQ-MS技术,对肾移植患者进行动态追踪,首次鉴定出 m/z 115的 $C_7H_{14}O$ 化合物,其浓度与血清肌酐水平显著相关,并随肾功能恢复而下降,成为首个可用于无创评估肾功能的特征呼气标志物。在特殊人群拓展方面, Obermeier等^[42]对56例儿童CKD患者呼气分析,发现呼气中氨、乙醇、异戊二烯、戊醛、庚醛浓度在疾病早期即可显著升高,可无创反映肾功能损伤与代谢紊乱。然而, PTR-MS的主要局限在于:依赖单一质子转移反应机制,仅能检测质子亲和力高于水的化合物^[43];在高质量区($m/z>150$)检出能力较弱,对大分子、高极性VOCs捕获效率低^[44];难以区分同分异构体^[45]。

2.4 萃取/二次电喷雾电离质谱技术

EESI-MS亦称二次电喷雾电离质谱(SES-MS),以电喷雾产生的带电液滴与离子为反应介质,在开放常压环境下对气相或气溶胶相待测物进行原位电离。该技术无需色谱分离与样品前处理,可直接实现呼气中挥发性与半挥发性组分的实时、在线、高灵敏检测^[46-47]。

EESI-MS凭借对极性半挥发性标志物的独特检测优势,在CKD研究中取得一定进展。Zeng等^[48]2016年采用自主搭建的EESI-MS平台,实现了呼气中肌酐的直接检测与定量,研究纳入50例CKD患者与50例健康者,结果显示健康者呼气中肌酐低于检出限,而CKD患者呼气中肌酐浓度为42~924 pptv,与血清肌酐呈显著正相关($r=0.80$),且透析后浓度明显下降,可准确反映肾功能损伤程度与透析清除效果。该技术已广泛应用于疾病监测、药物代谢分析及运动代谢监测等领域^[49-54]。EESI-MS主要局限在于:电离机制复杂,易受温度、湿度、流速、喷雾溶剂等参数影响,定量稳定性与重现性有待进一步提升;离子化效率受待测物质质子亲和力、极性、溶解度影响显著,对低极性、难溶物质的检测灵敏度不足^[47]。

2.5 离子迁移谱技术

IMS利用 β 射线电离源使电离室中气体电离,产生反应离子,当气相样品进入后,反应离子将质子转移到待测分子,形成质子化的单体离子。这些离子在弱电场中加速,并与反向运动的漂移气体分子发生碰撞,因离子碰撞截面和形状不同而产生特征性的漂移速度,从而实现分离^[55]。多毛细管柱(MCC)作为一种快速气相色谱预分离柱,可以分析复杂的湿润混合物,常与IMS联用,用于呼气VOCs的快速分析(图2)。Pagonas等^[55]采用MCC-IMS联合GC-MS系统解析尿毒症呼气特征。研究纳入26例CKD、28例终末期肾病患者和28名健康者,呼气分析结果表明羟基乙酮、3-羟基-2-丁酮、氨的浓度随肾功能下降而显著升高,并可被透析清除,三者能够有效区分CKD患者、终末期肾病患者和健康者(p

<0.05)。此外,证实4-庚醛、4-庚酮和2-庚酮仅在血液透析后的患者中检出,提示其与透析相关。Eickel等^[56]进一步采用MCC-IMS分析了6例CKD患者透析前后的呼气,发现苯酚在透析前显著升高,透析后平均下降42.51%并恢复至接近健康水平,表明苯酚可用于无创监测CKD患者的血液透析。

2.6 光谱检测技术

光谱检测技术基于气体分子对特征波长光的选择性吸收,通过光声效应或光腔衰荡实现高灵敏度量。常见技术包括光声光谱(OAS)、光腔衰荡光谱(CRDS)。在OAS中分子吸收调制光后经非辐射弛豫产生声波,声波强度与气体浓度成正比。CRDS通过测量激光在高反射腔内的衰荡时间实现定量检测。待测气体分子吸收使光强衰减加快、衰荡时间缩短,测得光强衰减至初始强度 $1/e$ 所需时间,即可计算腔体内气体的浓度(图3)。该类技术无需样品预处理,响应速度快,可实现呼气的原位、连续、在线监测,有效弥补了离线色谱技术的延迟性与操作复杂性,成为CKD无创诊断与透析实时监测的重要技术。

目前,光谱检测技术在CKD中的应用主要集中于呼气中氨的实时监测。Narasimhan等^[57]采用OAS动态监测终末期肾病患者血液透析期间的呼气中氨,证实其浓度与BUN、肌酐高度相关,且在透析过程中呈指数下降,为呼气氨作为实时透析充分性标志物提供了依据。Neri等^[58]采用IMS和CRDS技术实现了呼气氨的ppbv级床旁实时监测,进一步证实呼气氨与BUN及尿素清除指数显著相关,适用于透析疗效的无创、连续评估。Chen等^[59]利用CRDS技术进一步明确了呼气氨的核心生成通路: BUN扩散至唾液后,经口腔细菌脲酶水解生成氨并挥发进入呼气,为光谱技术准确解读呼气氨信号、提升临床可靠性提供了关键机制支撑。Zheng等^[60]开发的近红外离轴积分腔输出光谱呼气氨传感器,检测限达110 ppbv,响应时间5 s,对6例CKD患者(2期和5期)的静态检测显示5期病人的氨浓度约6 000 ppbv,2期病人约3 000 ppbv,并实现了实时动态监测,为肾病的无创快速预诊提供了便携方案。

光谱检测技术在CKD呼气氨等特征标志物监测中表现突出,尤其适用于血液透析过程的动态监测与床旁快速评估,具备较强的临床转化前景。但该类技术仍存在一定局限:特异性依赖波长选择、易受水蒸气与二氧化碳干扰、多数仅支持单一组分或少量目标物检测,难以实现广谱VOCs非靶向筛选,在复杂标志物发现方面仍需依赖色谱-质谱平台。

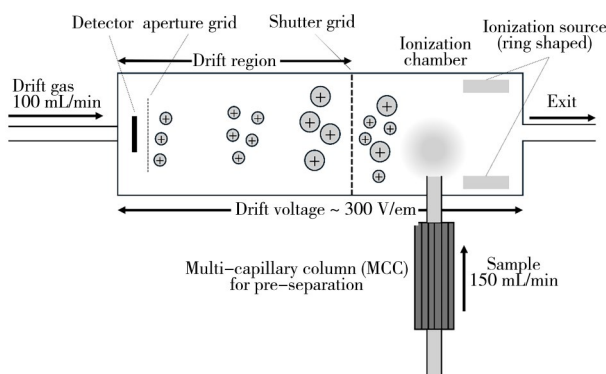


图2 离子迁移谱仪(MCC-IMS)的示意图^[55]

Fig. 2 Schematic of an ion mobility spectrometer(MCC-IMS)^[55]

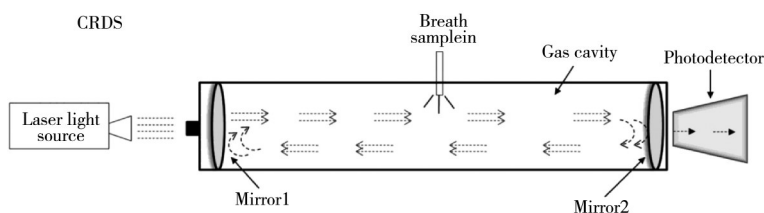


图3 腔衰荡光谱仪(CRDS)呼气检测的工作原理^[58]

Fig. 3 Working principle of cavity ring-down spectrometer(CRDS) for breath analysis^[58]

2.7 传感器技术

传感器是一类能够捕捉环境中物质变化并将其转化为可读信号的检测装置,可实现对生物标志物水平的实时监测和追踪^[61]。用于CKD呼气研究的传感器主要包括化学传感器、电化学传感器、半导体传感器及纳米材料传感器等,具有价格低廉、便携、响应快速、操作简便等优势。

化学传感器基于敏感材料与目标分子的反应引起电学性质变化实现检测。Jayasree等^[62]采用金属氧化物半导体(MOS)传感器采集40例肾功能不全患者透析前后呼气信号,结合支持向量机(SVM)对透析状态进行分类,准确率达88%。Kalidoss等^[63]利用化学传感器技术检测呼气指纹,以提取的快速傅里叶变换系数作为特征集,联合SVM区分CKD患者和健康者,准确率达85.7%。Luo和Swager开发了铜基

化学电阻式氨气传感器,检测限达 57 ppbv,并集成至 NFC 标签实现无线氨气检测,适于居家监测^[64]。电化学传感器通过目标物在电极表面的氧化还原反应产生电信号。Bevc 等^[65]利用该技术检测呼气中的氨,证实其可作为晚期 CKD 的快速无创筛查工具。

半导体传感器利用气体吸附导致半导体电导率变化的原理实现检测。Chan 等^[66]采用垂直沟道有机半导体(V-OSC)传感器对 121 例 CKD 1-5 期患者进行检测,发现呼气氨随疾病进展逐级升高并与肾功能显著相关,验证了其在全分期 CKD 快速评估中的价值。在后续的研究中,Chan 等^[67]进一步纳入了 123 例志愿者作为验证集数据,系统验证了呼气氨检测用于 CKD 筛查的诊断准确性,并评估了空腹对检测性能的影响。研究发现,呼气氨浓度与血清肌酐、eGFR 及 BUN 显著相关;且空腹(≥ 4 h)可显著提升诊断性能(约 15%),敏感度和特异度分别提升至 87.9%和 91.5%,提示标准化空腹流程对优化呼气氨检测的临床可靠性具有重要意义。Capuano 等^[68]基于 PEDOT:PSS 导电聚合物掺杂卟啉开发了一次性可嵌入口罩的电阻式气体传感器阵列。该阵列在实验室条件下可检测氨、1-丙醇、乙醇、三乙胺等多种 VOCs 并实现了 CKD 的无创诊断和初步分期评估。

纳米材料传感器借助纳米结构的高比表面积提升灵敏度与选择性。Chen 等^[69]采用纳米结构传感器检测 125 例 CKD 3-5 期患者与 24 例健康对照的呼气氨,证实该技术可用于 CKD 无创检测。Li 等^[70]开发的 $\text{Fe}_2\text{Mo}_3\text{O}_8/\text{MoO}_2/\text{MoS}_2$ 纳米复合气体传感器可实现呼气中氨的定量分析。Zhao 等^[71]开发了一种 PANI/ In_2O_3 纳米传感器,对氨和肌酐检测限分别为 100 ppbv 和 1000 ppbv,可用于 CKD 早期诊断、日常监测及透析过程实时监控。Trandabat 等^[72]制备的 $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{ZnO}$ 陶瓷纳米管与导电聚合物复合传感器,检测限 500 ppbv,可筛选 CKD 2 期以上病人。Horng 等^[73]使用基于氧化锡(SnO_2)纳米薄膜的微机电系统(MEMS)气体传感器检测呼气中的氨,并用于床旁透析动态监测。

此外,电子鼻联合 GC-Q-TOF-MS 分析呼气 VOCs 也被用于 CKD 的无创诊断^[26]。总体而言,传感器技术正从单一检测快速迈向可穿戴、多标志物识别及 AI 辅助诊断,尤其适合基层医疗与家庭管理,但仍需提升材料抗干扰性与环境适应性,并通过多中心大样本验证确立临床可靠性。表 1 综合归纳了上述各项技术在 CKD 呼气检测中的应用现状及发现的潜在呼气生物标志物。

表 1 呼气分析技术在 CKD 筛查中的应用研究

Table 1 Summary of various breath analysis technologies applied in CKD screening

Detection method	Breath sampling method	Sample size		Potential breath biomarkers	Ref.
		CKD	HC		
GC-MS	Solution trapping	9	-	Dimethylamine, trimethylamine	[12]
GC-MS	Evacuated sealed glass vial	30	-	Isoprene, acetone, pentane	[18]
TD-GC-MS	Tedlar [®] bag	14	-	Isoprene, dimethyl sulfide, methyl propyl sulfide, allyl methyl sulfide, thio- phene, benzene	[27]
TD-GC-MS	ReCIVA [®] Breath Sampler(mask and sorbent tubes)	10	20	2-butanone, 3-heptanone, hexanal, acetonitrile, benzaldehyde, butanoic acid, decane, dichloromethane, dodecane, ethylenediamine, hexanoic ac- id, propylamine, toluene	[74]
TD-GC-MS	Tedlar [®] bag + Tenax TA sorbent tube	14	9	Trimethylamine, pentane	[14]
TD-GC-MS	FlexFoil bag + Tenax TA sorbent tube	22	-	Trimethylamine, isoprene	[20]
TD-GC-MS	Tedlar [®] bag + Tenax TA sorbent tube	20	10	Trimethylamine, methanethiol, dimethyl sulfide	[21]
TD-GC-MS	Polyester bag + Tenax TA sorbent tube	33	18	2-methylpentane, cyclohexanone	[24]
TD-GC-MS	Teflon [®] FEP bag + Tenax TA sorbent tube	59	-	4-heptanone, <i>n</i> -octane, <i>n</i> -dodecane	[19]
E-nose+TD-GC-Q-TOF-MS	Tedlar [®] bags + Tenax TA sorbent tube	22	22	Dichloromethane, dichloronitromethane, 1H-pyrrole-3-carbonitrile, 6-nitro- 2-picoline, trichloromethane, 4H-1, 2, 4-triazol-4-amine, aniline, sty- rene, limonene	[26]
GNP+TD-GC-MS	Gas bag + SPME	37	15	Isoprene, acetone, ethylene glycol, acetoin, styrene, toluene, 2, 2, 6- trimethyloctane, methyl ethyl ketone, 2, 4-dimethylheptane	[75]
SIFT-MS	Tedlar [®] bag	26	-	Ammonia	[30]
SIFT-MS	Direct sampling	19	17	Isoprene	[31]

(续表1)

Detection method	Breath sampling method	Sample size		Potential breath biomarkers	Ref.
		CKD	HC		
SIFT-MS	Tedlar® bag	5	–	Ammonia, acetone, trimethylamine, isoprene, methanethiol, trichlorobenzene, ethyl acetate, nicotine	[32]
SIFT-MS	Tedlar® bag	54	–	Ammonia, methanol, ethanol	[33]
SIFT-MS	Mylar® bag	86	25	2-propanol, ammonia, acetaldehyde	[34]
SIFT-MS	Direct sampling	68	54	Trimethylamine, acetone, ammonia, dimethyl sulfide	[35]
PTR-MS	Adtech bag	50	–	Isoprene	[40]
PTR-MS	Direct sampling	99	3	<i>m/z</i> 115(C ₇ H ₁₄ O)	[41]
PTR-MS	Direct sampling	56	60	Ammonia, ethanol, isoprene, pentanal, heptanal	[42]
EESI-MS	Ultrapure water	50	50	Creatinine	[48]
IMS+TD-GC-MS	Tenax TA sorbent tube	54	28	Hydroxyacetone, acetoin, ammonia	[55]
MCC-IMS	Direct sampling	6	6	Phenol	[56]
IMS+CRDS	Direct sampling	20	20	Ammonia	[58]
CRDS	Direct sampling	12	–	Ammonia	[59]
OAS	Direct sampling	7	–	Ammonia	[57]
MOS sensor	Tedlar® bag	40	–	Ammonia	[62]
Electrochemical sensor	Tedlar® bag	8	6	Ammonia	[65]
Colorimetric method	Tedlar® bag	44	44	Ammonia	[76]
Nanostructured sensor	Gas bag	125	24	Ammonia	[69]
V-OSC sensor	Gas bag + NaOH desiccant tube	121	–	Ammonia	[66]
V-OSC sensor	Gas bag + NaOH desiccant tube	88	35	Ammonia	[67]
MQ-135 sensor	Direct sampling	51	47	Ammonia	[63]
Composite sensor	Tedlar® bag	6	3	Ammonia	[70]
Flexible sensor	Tedlar® bag + silica gel desiccant tube	39	48	Ammonia	[71]
MEMS-SnO ₂ sensor	Tedlar® bag	88	–	Ammonia	[73]

HC: Health Control(健康对照)

针对上述7种呼气VOCs分析技术，表2进一步从检出限、样本前处理需求、检测耗时、是否适合床旁检测、临床产品化前景及关键瓶颈等6个维度进行了对比。得益于强大的定性能力及高灵敏度，GC-MS仍然是发现并鉴定CKD呼气标志物的“金标准”，但受限于繁琐耗时的样本前处理需求、检测耗时、离线气袋易受污染等瓶颈，GC-MS技术并不适合床旁检测，也难以实现临床产品化。SIFT-MS、PTR-MS、EESI/SESI-MS均具有无需样本前处理的快速在线检测能力，能避免离线样本处理带来的样本污染问题，检出限可低至pptv级别，适合用于人体呼气这类复杂基质样本的无靶标分析，以发现痕量的呼气VOCs疾病标志物。但碍于仪器成本高且体积较大、维护要求高、定性能力差且不能区分同分异构体等痛点，均不能床旁部署，也难以做成临床产品。而IMS及光谱检测设备相对来说体积较小，也可实现呼气样本的快速在线检测，床旁检测和临床产品化的潜力较高，但这两类技术的局限在于灵敏度和分辨率较低，更适合靶向分析如对呼气氨的检测^[58-59]。传感器技术则是最具有床旁检测能力和临床产品化潜力的技术，相比其它技术其成本最低、体积最小，但仅适合靶向分析且灵敏度仅有ppbv级别，需先使用其它技术如GC-MS等先鉴定出潜在的CKD呼气标志物再开发对应的传感器进行临床验证。

不同仪器对于呼气VOCs的检测性能有所差异，各项研究针对CKD呼气分析的侧重点及样本情况也有不同，因此筛选出来的潜在呼气VOCs标志物也存在异同，有待系统整理归纳，筛选出最有可能成为CKD呼气标志物的VOCs。

3 已报道的CKD呼气标志物

本文将已报道的多种可能的CKD呼气标志物依据其官能团特性分为5类：含氮化合物、含硫化合

物、醛酮类化合物、醇类化合物及烃类化合物，并从总样本量、多中心/多技术验证情况、代谢通路、共病干扰程度、与传统指标(肌酐、BUN 和 eGFR)相关性、临床应用前景等角度进行归纳汇总(表 3)。

表 2 不同检测技术的性能及临床应用前景对比

Table 2 Comparison of performance and clinical application prospects of different detection technologies

Technique	Detection limit	Sample pretreatment requirement	Single-test duration	Suitability for point-of-care testing	Clinical production prospect	Bottleneck
GC-MS	pptv level	Required	Minutes to hours	Not suitable	Low	Time-consuming, not real-time, standardization difficult(Tedlar bag contaminant release, adsorption losses)
SIFT-MS	pptv level	Not required	Seconds	Not suitable	Moderate	Equipment size, cost, maintenance requirements, precursor ion purity control
PTR-MS	pptv level	Optional	Seconds to minutes	Not suitable	Moderate	Cannot distinguish isomers, expensive equipment, requires vacuum systems
EESI/SE-SI-MS	pptv level	Not required	Seconds to minutes	Not suitable	Low	Cannot distinguish isomers, expensive equipment, requires vacuum systems
IMS	ppbv level	Not required	Seconds	Suitable	High	limited resolution, compensation needed
Optical instrument	ppbv level	Not required	Seconds	Suitable	Moderate	Limited molecule types, optical cavity contamination sensitive
Sensor	ppbv level	Not required	Seconds to minutes	Highly suitable	High	Cross-sensitivity(humidity, temperature, CO ₂ interference), long-term stability, sensor aging, requires large training datasets

表 3 已报道的 5 类潜在的 CKD 呼气标志物的综合介绍

Table 3 Comprehensive overview of five kinds of reported potential CKD exhaled biomarkers

Class	VOCs	Cumulative sample size	Multi-technology independent validation	Metabolic pathway analysis	Comorbidity interference	Correlation with traditional indicators (BUN/Cr/eGFR)	Potential of clinical application
Nitrogen-containing compounds	NH ₃ , TMA, DMA	$n > 1\,000$ [57-60, 64-67, 69-73, 76-77]	NH ₃ validated by SIFT-MS IMS, CRDS, sensors TMA validated by GC-MS, SIFT-MS	NH ₃ : Urea cycle & ornithine cycle ^[59, 77] ; TMA: gut microbiota choline & carnitine metabolism ^[21, 78]	Moderate: NH ₃ affected by hepatic dysfunction, <i>H. pylori</i> infection, high-protein diet, oral hygiene; TMA affected by gut microbiota and diet	NH ₃ vs. BUN $r = 0.43 - 0.95$ ^[57-58, 67, 69, 76] ; NH ₃ vs. creatinine $r = 0.57 - 0.91$ ^[57, 67, 71] ; NH ₃ vs. eGFR $r = -0.533$ ^[67]	High: NH ₃ , TMA
Sulfur-containing compounds	DMS, thiols, methanethiol	$n \approx 100$ [14, 21, 55]	DMS detected by GC-MS and IMS	DMS: Methionine cycle & transsulfuration pathway ^[21, 79]	High interference: DMS affected by oral bacteria (periodontal disease), diet (seafood), hepatic dysfunction ^[55]	Not reported	Poor
Aldehydes/ ketones	Acetone, cyclohexanone, 4-heptanone	$n \approx 300$ [19-20, 24-25]	Acetone validated by SIFT-MS GC-MS, PTR-MS	Acetone: fatty acid β -oxidation & ketogenesis ^[39, 42]	High interference: acetone affected by diabetic ketoacidosis, starvation, diet, weight loss ^[39]	4-Heptanone vs. eGFR $r = -0.654$ ^[19]	Moderate
Alcohols	2-propanol, ethanol	$n \approx 200$ [34, 42]	No validation	Ethanol: gut fermentation & diet ^[23, 33, 80]	Moderate: ethanol affected by alcohol consumption, gut fermentation;	Not reported	Moderate
Hydrocarbons	Isoprene, ethane, pentane, octane, dodecane, 2-methylpentane	$n \approx 400$ [13, 19, 40, 42, 81]	Isoprene validated by PTR-MS, SIFT-MS, GC-MS	Isoprene: mevalonate pathway & cholesterol synthesis precursor ^[82]	High interference: isoprene affected by age (doubles every 5-6 years to adult levels), BMI, respiratory rate, blood lipids, exercise, gender ^[40, 82]	Not reported	Moderate

3.1 含氮化合物

含氮化合物是 CKD 呼气中检测到显著差异的核心代谢物，主要包括氨、DMA、TMA 及乙腈等，其浓度升高直接反映肾功能下降导致的含氮废物蓄积、尿素循环紊乱及肠道菌群代谢异常。氨来源于蛋白质代谢产生尿素，经肝脏尿素循环(CPS-I/鸟氨酸转氨甲酰酶途径)合成后进入血液，BUN 经唾液腺被动扩散进入唾液，在口腔细菌脲酶作用下水解生成^[59, 77]。呼气氨浓度与血肌酐、BUN 呈显著正相关，透析过程中呈指数下降，可实时反映透析清除效率，是 BUN 的潜在无创替代指标^[59, 77]。因其来源清晰、

变化显著且检测方法成熟，呼气氨的累计样本量已逾千例，与临床传统指标的相关性在多项独立研究中得到重复验证，并已被 SIFT-MS、IMS、CRDS 及多种传感器技术交叉确认，是最具有临床应用前景的 CKD 呼气标志物。但其临床应用仍需克服口腔来源及饮食蛋白摄入的干扰，建立标准化采样方案。TMA 主要由肠道菌群分解食物中的胆碱和肉碱产生，经门静脉吸收后由肝脏黄素单加氧酶氧化为三甲胺-N-氧化物，最终经肾脏排泄^[83]；在人体中，TMA 主要经肝脏黄素单加氧酶介导的 N-氧化生成 TMAO（尿排泄>95%），而 N-去甲基化生成 DMA 仅在较高剂量下轻微发生，属次要旁路^[78]。CKD 患者因肾小球滤过率下降及肠道菌群失调，二者排泄受阻，在血中蓄积后经肺泡呼出。TMA 是尿毒症患者呼气特征性“鱼腥味”的物质基础，可作为终末期肾病的特异性判别标志物，且透析后浓度显著下降，具有治疗监测价值。

3.2 含硫化合物

含硫化合物是 CKD 呼气特征指纹的重要组成部分，主要包括甲硫醇、DMS、甲基丙基硫醚、烯丙基甲基硫醚、噻吩，可作为辅助监测 CKD 的代谢物^[21,27]。挥发性硫化物源于蛋氨酸经同型半胱氨酸向半胱氨酸的代谢转化^[84]，并参与谷胱甘肽的合成与转硫通路^[21,79]。甲硫醇浓度随血浆总谷胱甘肽水平升高而上升，DMS 水平则与血浆硫化氢及天冬氨酸转氨酶水平呈正相关^[21]。甲基丙基硫醚、烯丙基甲基硫醚和噻吩在终末期肾病患者呼气中显著升高，可经血液透析有效清除，具备反映肾功能损伤与透析效果的潜在价值^[27]。含硫化合物目前研究样本量偏小，且主要依赖 GC-MS 和 IMS 等少数技术，其与传统肾功能指标的直接相关性尚未建立，同时受口腔细菌、饮食及肝功能异常的严重干扰，短期内难以作为独立标志物进入临床转化阶段。

3.3 醛酮类化合物

醛酮类化合物是 CKD 呼气代谢组中覆盖广、辨识度高的一类潜在标志物，共同反映体内氧化应激、脂质过氧化及糖脂代谢紊乱。醛类主要与氧化应激和炎症相关，部分醛类如乙醛、戊醛、己醛、庚醛在 CKD 患者呼气中升高^[42,74]，壬醛和苯甲醛则在终末期肾病中显著升高^[25,34]。其中苯甲醛需排除膳食来源干扰，因其可能来自食品调味剂、添加剂及防腐剂^[25]。酮类主要包括丙酮、丁二酮、乙偶姻（3-羟基-2-丁酮）和羟基乙酮等。丙酮由乙酰乙酸脱羧和脂肪酸代谢产生，在 CKD 患者呼气中的浓度显著升高，透析后有效下降，间接反映能量代谢状态与清除效率^[18,26,32,35,75]。丁二酮、乙偶姻和羟基乙酮的产生与糖和柠檬酸代谢相关。丁二酮是乙偶姻代谢的中间代谢产物，在 CKD 早期即升高，可能与胰岛素抵抗相关^[25]。乙偶姻在 CKD 4~5 期显著上升^[75]；羟基乙酮随肾功能下降进行性蓄积，为尿毒症特征性 VOCs 之一^[55]。三者均呈现“肾功能越差、浓度越高”的规律，并可被透析清除。醛酮类化合物中，4-庚酮与 eGFR 的相关性在单中心研究中有初步报道^[19]，但丙酮与糖尿病酮症、饥饿及饮食状态的交叉干扰显著，且该类标志物的多中心独立验证数据匮乏，其临床转化价值目前主要体现在 CKD 进展监测而非早期诊断。

3.4 醇类化合物

醇类化合物主要来源于烷烃和醛酮类代谢、氨基酸分解以及外源性环境暴露，代表性物质包括乙醇、2-丙醇、乙二醇和 2-乙基-1-己醇等。呼气中的乙醇主要来源于饮食摄入，少部分由口腔与肠道菌群发酵葡萄糖生成^[23,80]，CKD 患者因常合并糖代谢异常及肾功能减退导致清除减慢，呼气乙醇浓度显著升高，联合其他标志物可用于估算血清白蛋白浓度^[33]。甲醇同样与菌群代谢紊乱相关，其呼气水平可用于辅助估算血清尿素和白蛋白浓度^[33]。2-丙醇作为丙酮的体内还原产物，在终末期肾病患者中因酮体代谢失衡而升高^[34]。乙二醇在 CKD 4~5 期呈上升趋势，可能源于糖代谢终产物蓄积或外源性环境毒素^[75]。2-乙基己醇的生成则与氧化应激增强及 CYP450 酶系统上调密切相关^[25]。但醇类化合物受饮食及环境暴露干扰严重，整体缺乏多中心、多技术交叉验证，临床转化前景十分有限。

3.5 烃类化合物

烃类化合物主要包括乙烷、戊烷、异戊二烯、苯、甲苯和苯乙烯等。异戊二烯是人类呼气中最常见的 VOCs，主要来源于肝脏胆固醇生物合成途径中的甲羟戊酸途径^[18,27,42,75,82]。然而，有研究认为其并非诊断或监测疾病的有效生物标志物，一是异戊二烯水平对体力活动和呼吸模式高度敏感；二是其缺

乏疾病特异性,受年龄、BMI、运动及呼吸变量等多重干扰^[82]。乙烷与戊烷均为脂质过氧化的产物,分别来源于 ω -3和 ω -6多不饱和脂肪酸氢过氧化物的分解过程,可实时反映机体氧化应激状态^[85]。血液透析患者呼气中的乙烷水平显著高于健康人群与腹膜透析患者^[13];戊烷在CKD患者呼气中亦显著升高^[25]。芳香烃类化合物多来源于环境与医用材料暴露^[25],CKD患者因肾脏排泄功能下降,此类物质在体内蓄积并导致呼气浓度升高,虽具备氧化应激监测潜力,但标志物选择不一致、外源性污染干扰大,距离临床转化仍需更大规模的多中心验证。

4 总结与展望

本文综述了CKD呼气VOCs分析的技术进展与潜在标志物研究现状。在分析技术方面,已形成以GC-MS为代表的离线定性定量、SIFT-MS、PTR-MS和EESI-MS等在线动态监测方法,以及MCC-IMS、光谱与传感器床旁快速检测技术。在潜在呼气标志物方面,含氮化合物、醛酮类、含硫化合物、醇类、烃类等VOCs从肾功能损伤、氧化应激、肠道菌群失调及糖脂代谢紊乱等方面反映CKD呼气VOCs的变化;其中,氨、TMA、丙酮等核心标志物来源清晰、变化规律稳定,最具临床转化潜力。

尽管进展显著,当前研究仍面临采样与分析流程标准化不足、样本量有限且缺乏多中心验证等挑战。未来,CKD呼气分析需在以下方向重点突破:建立标准化的呼气采集、预富集、检测及数据分析流程,提升结果的可比性与可重复性;开展覆盖CKD全分期的大规模多中心临床研究,系统评估呼气潜在标志物在早期预警、分期判别、预后评估及并发症识别中的真实效能;深度融合人工智能算法与多组学整合策略,构建多标志物联合诊断模型,并关联呼气、血液与尿液代谢组以深化代谢机制解析;推动传感器向抗干扰、长期稳定运行方向发展,并在真实临床环境中验证其可靠性,从而支撑居家监测与全周期无创管理。最终,呼气VOCs分析有望实现标准化、精准化、智能化与可穿戴化,为慢性肾脏病的无创、便捷、精准全周期管理提供变革性手段。

参考文献:

- [1] Webster A C, Nagler E V, Morton R L, Masson P. *Lancet*, **2017**, 389(10075): 1238-1252.
- [2] Cockwell P, Fisher L A. *Lancet*, **2020**, 395(10225): 662-664.
- [3] Levey A S, Atkins R, Coresh J, Cohen E P, Collins A J, Eckardt K U, Nahas M E, Jaber B L, Jadoul M, Levin A, Powe N R, Rossert J, Wheeler D C, Lameire N, Eknoyan G. *Kidney Int.*, **2007**, 72(3): 247-259.
- [4] Kovesdy C P. *Kidney Int. Suppl.*, **2022**, 12(1): 7-11.
- [5] Nitta K, Okada K, Yanai M, Takahashi S. *Kidney Blood Press. Res.*, **2014**, 38(1): 109-120.
- [6] Robinson B M, Akizawa T, Jager K J, Kerr P G, Saran R, Pisoni R L. *Lancet*, **2016**, 388(10041): 294-306.
- [7] Sharma A, Kumar R, Varadwaj P. *Mol. Diagn. Ther.*, **2023**, 27(3): 321-347.
- [8] Das S, Pal S, Mitra M. *J. Med. Biol. Eng.*, **2016**, 36(5): 605-624.
- [9] Sansone F, Tonacci A. *Sensors*, **2024**, 24(19): 6475.
- [10] Khokhar M. *J. Breath Res.*, **2024**, 18(2): 024001.
- [11] Wang Y, Weng H C, Xu D P, Zhang S H. *J. Breath Res.*, **2025**, 19(3): 034002.
- [12] Simenhoff M L, Burke J F, Saukkonen J J, Ordinario A T, Doty R, Dunn S. *N Engl J. Med.*, **1977**, 297(3): 132-135.
- [13] Handelman G J, Rosales L M, Barbato D, Luscher J, Adhikarla R, Nicolosi R J, Finkelstein F O, Ronco C, Kay-sen G A, Hoenich N A, Levin N W. *Free Radic. Biol. Med.*, **2003**, 35(1): 17-23.
- [14] Grabowska-Polanowska B, Faber J, Skowron M, Miarka P, Pietrzycka A, Śliwka I, Amann A. *J. Chromatogr. A*, **2013**, 1301: 179-189.
- [15] Beauchamp J, Herbig J, Gutmann R, Hansel A. *J. Breath Res.*, **2008**, 2(4): 046001.
- [16] Mochalski P, King J, Unterkofler K, Amann A. *Analyst*, **2013**, 138(5): 1405.
- [17] Xu Q D, Hu X Y, Zhong L, Wang Z L, Zhao H Y, Fu J, Cao D D, Liu L, Zhang Y, Lang J L. *ACS Omega*, **2025**, 10(13): 13694-13700.
- [18] Goerl T, Kischkel S, Sawacki A, Fuchs P, Miekisch W, Schubert J K. *J. Breath Res.*, **2013**, 7(1): 017116.
- [19] Li L, Wang J, Feng F, Yan J Y, Zhao B, Li X X, Zhong Y F. *Analyst*, **2024**, 149(4): 1074-1080.
- [20] Grabowska-Polanowska B, Miarka P, Skowron M, Chmiel G, Pietrzycka A, Śliwka I. *Clin. Exp. Nephrol.*, **2019**, 23(2): 251-257.
- [21] Grabowska-Polanowska B, Skowron M, Miarka P, Pietrzycka A, Śliwka I. *J. Chromatogr. B*, **2017**, 1060: 103-110.
- [22] Bruderer T, Gaisl T, Gaugg M T, Nowak N, Streckenbach B, Müller S, Moeller A, Kohler M, Zenobi R. *Chem. Rev.*, **2019**, 119(19): 10803-10828.

- [23] Bajo-Fernández M, Souza-Silva É A, Barbas C, Rey-Stolle M F, García A. *Front. Mol. Biosci.*, **2024**, 10: 1295955.
- [24] Seong S H, Kim H S, Lee Y M, Kim J S, Park S, Oh J. *Metabolites*, **2023**, 13(7): 837.
- [25] Di Gilio A, Palmisani J, Nisi M, Pizzillo V, Fiorentino M, Rotella S, Mastrofilippo N, Gesualdo L, de Gennaro G. *Molecules*, **2024**, 29(19): 4686.
- [26] Saidi T, Zaim O, Moufid M, El Bari N, Ionescu R, Bouchikhi B. *Sens. Actuators B Chem.*, **2018**, 257: 178–188.
- [27] Mochalski P, King J, Haas M, Unterkofer K, Amann A, Mayer G. *BMC Nephrol.*, **2014**, 15: 43.
- [28] Smith D, Španěl P. *Mass Spectrom. Rev.*, **2005**, 24(5): 661–700.
- [29] Španěl P, Smith D. *Mass Spectrom. Rev.*, **2011**, 30(2): 236–267.
- [30] Davies S, Spanel P, Smith D. *Kidney Int.*, **1997**, 52(1): 223–228.
- [31] Davies S, Španel P, Smith D. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2001**, 16(4): 836–839.
- [32] Wang M H, Chong K C, Storer M, Pickering J W, Endre Z H, Lau S Y, Kwok C, Lai M, Chung H Y, Ying Zee B C. *J. Breath Res.*, **2016**, 10(4): 046004.
- [33] Wang M H, Yuk-Fai Lau S, Chong K C, Kwok C, Lai M, Chung A H, Ho C S, Szeto C C, Chung-Ying Zee B. *J. Breath Res.*, **2017**, 11(3): 036007.
- [34] Demirjian S, Paschke K M, Wang X F, Grove D, Heyka R J, Dweik R A. *J. Breath Res.*, **2017**, 11(2): 026009.
- [35] Romani A, Marrone G, Celotto R, Campo M, Vita C, Chiaramonte C, Carretta A, Di Daniele N, Noce A. *Sci. Rep.*, **2022**, 12: 10413.
- [36] Smith D, Španěl P. *Bioanalysis*, **2016**, 8(11): 1183–1201.
- [37] Hansel A, Jordan A, Holzinger R, Prazeller P, Vogel W, Lindinger W. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.*, **1995**, 149/150: 609–619.
- [38] Jin J, Xu W, Zhang N, Zhang Q, Bao X, Liang Q, Zhang Q L, Huang C Q, Zou X, Shen C Y, Chu Y N. *Analyst*, **2026**, 151(8): 2290–2298.
- [39] Xu W, Zou X, Ding H W, Ding Y T, Zhang J, Liu W T, Gong T T, Nie Z C, Yang M, Zhou Q, Liu Z, Ge D L, Zhang Q L, Huang C Q, Shen C Y, Chu Y N. *Talanta*, **2023**, 256: 124265.
- [40] Lirk P, Bodrogi F, Raifer H, Greiner K, Ulmer H, Rieder J. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2003**, 18(5): 937–941.
- [41] Kohl I, Beauchamp J, Cakar-Beck F, Herbig J, Dunkl J, Tietje O, Tiefenthaler M, Boesmueller C, Wisthaler A, Breitenlechner M, Langebner S, Zabernigg A, Reinstaller F, Winkler K, Gutmann R, Hansel A. *J. Breath Res.*, **2013**, 7(1): 017110.
- [42] Obermeier J, Trefz P, Happ J, Schubert J K, Staude H, Fischer D C, Miekisch W. *PLoS One*, **2017**, 12(6): e0178745.
- [43] Lindinger W, Hansel A, Jordan A. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Process.*, **1998**, 173(3): 191–241.
- [44] Pugliese G, Trefz P, Brock B, Schubert J K, Miekisch W. *Analyst*, **2019**, 144(24): 7359–7367.
- [45] Lanza M, Acton W J, Jürschik S, Sulzer P, Breiev K, Jordan A, Hartungen E, Hanel G, Märk L, Mayhew C A, Märk T D. *J. Mass Spectrom.*, **2013**, 48(9): 1015–1018.
- [46] Luo X, Wang H L, Hu X L, Gligorovski S, Li X, Sinues P. *Mass Spectrom. Rev.*, **2026**, 45(2): 392–428.
- [47] Liao G Y, Yang B, Li L, Hu X L, George C, Mellouki A, Wexler A, Sinues P, Li X. *Mass Spectrom. Rev.*, **2026**, 45(2): 334–360.
- [48] Zeng Q, Li P H, Cai Y F, Zhou W, Wang H D, Luo J, Ding J H, Chen H W. *J. Breath Res.*, **2016**, 10(1): 016008.
- [49] Li X, Martinez-Lozano Sinues P, Dallmann R, Bregy L, Hollmén M, Proulx S, Brown S A, Detmar M, Kohler M, Zenobi R. *Angew. Chim. Int. Ed.*, **2015**, 54(27): 7815–7818.
- [50] Chen X, Zhang K D, Yin Z H, Fang M L, Pu W D, Liu Z N, Li L, Sinues P, Dallmann R, Zhou Z, Li X. *Anal. Chem.*, **2021**, 93(12): 5005–5008.
- [51] Zeng J F, Usemann J, Singh K D, Jochmann A, Trachsel D, Frey U, Sinues P. *iScience*, **2024**, 27(12): 111446.
- [52] Zeng J F, Stankovic N, Singh K D, Steiner R, Frey U, Erb T, Sinues P. *Anesthesiology*, **2025**, 143(2): 345–356.
- [53] Tang Z F, University J, Yang J M, University J, Su B T, University J, Xu X, University F, Luo X, University J, Wang H L, University J, Zhang K D, University S T, Huan T, Sinues P, Fang M L, University F, Li X, University J. *Anal. Chem.*, **2025**, 97(36): 19427–19436.
- [54] Yin Z H, Huang W B, Singh K D, Chen Z M, Chen X, Zhou Z, Yang Z F, Sinues P, Li X. *Chem. Commun.*, **2021**, 57(39): 4791–4794.
- [55] Pagonas N, Vautz W, Seifert L, Slodzinski R, Jankowski J, Zidek W, Westhoff T H. *PLoS One*, **2012**, 7(9): e46258.
- [56] Eickel I, Zygmunt A C, Streit F, Tampe B, Kunze-Szikszay N, Perl T. *J. Breath Res.*, **2025**, 19(3): 036009.
- [57] Narasimhan L R, Goodman W, Patel C K N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2001**, 98(8): 4617–4621.
- [58] Neri G, Lacquaniti A, Rizzo G, Donato N, Latino M, Buemi M. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2012**, 27(7): 2945–2952.

- [59] Chen W, Laiho S, Vaittinen O, Halonen L, Ortiz F, Forsblom C, Groop P H, Lehto M, Metsälä M. *J. Breath Res.*, **2016**, 10(3): 036011.
- [60] Zheng K Y, Zhang L, Leng S, Xi Z H, Zheng C T, Wang Y D, Tittel F K. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.*, **2024**, 321: 124625.
- [61] Bhatia D, Paul S, Acharjee T, Ramachairy S S. *Sens. Int.*, **2024**, 5: 100257.
- [62] Jayasree T, Bobby M, Muttan S. *J. Med. Biol. Eng.*, **2015**, 35(6): 759–764.
- [63] Kalidoss R, Umapathy S, Rani Thirunavukkarasu U. *Biomed. Signal Process. Control*, **2021**, 70: 103060.
- [64] Luo S L, Swager T M. *ACS Nano*, **2024**, 18(1): 364–372.
- [65] Bevc S, Mohorko E, Kolar M, Brglez P, Holobar A, Kniepeiss D, Podbregar M, Piko N, Hojs N, Knehtl M, Ek-art R, Hojs R. *Clin. Nephrol.*, **2017**, 88(S1): 14–17.
- [66] Chan M J, Li Y J, Wu C C, Lee Y C, Zan H W, Meng H F, Hsieh M H, Lai C S, Tian Y C. *Biomedicines*, **2020**, 8(11): 468.
- [67] Chan M J, Liao S K, Li Y J, Zan H W, Meng H F, Lai C S, Su Y J, Tian Y C. *Clin. Kidney J.*, **2026**, 19(4): sfag064.
- [68] Capuano R, Allegra V, Catini A, Magna G, Di Lauro M, Marrone G, Agresti A, Pescetelli S, Pieri M, Paolesse R, Bernardini S, Noce A, Di Natale C. *ACS Sens.*, **2025**, 10(7): 4850–4861.
- [69] Chen C C, Hsieh J C, Chao C H, Yang W S, Cheng H T, Chan C K, Lu C J, Meng H F, Zan H W. *J. Breath Res.*, **2020**, 14(3): 036002.
- [70] Li X, Zeng W, Zhuo S J, Qian B W, Chen Q, Luo Q, Qian R. *Adv. Sci.*, **2024**, 11(32): 2405942.
- [71] Zhao X, You X Y, Wang Z Z, Hospital Z C, Liu Y J, Hospital Z C, Fu H A, Li G, Zheng W X, Hospital Z C, Yu S S, Tang Z P, Zhang K, Song F, Zhao J, Wang J S, Pang Y H, Yang C, Li Q X, Zhang L X, Ma H B, Hospital Z C, Zhao X D, Hospital Z C, Xiang X X, Hospital Z C, Hao Y Z, Jing Q, , Wang Y N, Liu B, . *ACS Sens.*, **2025**, 10(4): 2823–2839.
- [72] Trandabat A F, Ciobanu R C, Schreiner O D, Schreiner T G, Aradoaei S. *Chemosensors*, **2024**, 12(9): 198.
- [73] Horng R H, Chou H Y, Wu D S, Lin C H, Tsai S F, Syu J N, Chen C H. *IEEE J. Sel. Areas Sens.*, **2026**, 3: 152–158.
- [74] De Vietro N, Aresta A M, Picciariello A, Altomare D F, Lucarelli G, Di Gilio A, Palmisani J, De Gennaro G, Zambonin C. *Appl. Sci.*, **2023**, 13(5): 2852.
- [75] Marom O, Nakhoul F, Tisch U, Shibani A L, Abassi Z, Haick H. *Nanomedicine*, **2012**, 7(5): 639–650.
- [76] Limeres J, Garcez J F, Marinho J S, Loureiro A, Diniz M, Diz P. *Br. J. Biomed. Sci.*, **2017**, 74(1): 24–29.
- [77] Chen W, Metsälä M, Vaittinen O, Halonen L. *J. Breath Res.*, **2014**, 8(3): 036003.
- [78] Al-Waiz M, Mitchell S C, Idle J R, Smith R L. *Toxicology*, **1987**, 43(2): 117–121.
- [79] Medina M Á, Urdiales J L, Amores-Sánchez M I. *Eur. J. Biochem.*, **2001**, 268(14): 3871–3882.
- [80] Nair S, Cope K, Terence R H, Diehl A M. *Am. J. Gastroenterol.*, **1996**, 96(4): 1200–1204.
- [81] Capodicasa E, Trovarelli G, De Medio G E, Pelli M A, Lippi G, Verdura C, Timio M. *Nephron*, **1999**, 82(4): 331–337.
- [82] Mochalski P, King J, Mayhew C A, Unterkofler K. *J. Breath Res.*, **2023**, 17(3): 037101.
- [83] Bain M A, Faull R, Fornasini G, Milne R W, Evans A M. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **2006**, 21(5): 1300–1304.
- [84] Bugianesi E, Tager A, Ronchi M, Bianchi G, Marchesini G. *J. Hepatol.*, **1996**, 24(1): 95–100.
- [85] Dumelin E E, Tappel A L. *Lipids*, **1977**, 12(11): 894.

(责任编辑: 盛文彦)