

数智中医（闻）嗅诊分析流程研究进展



钟 瑞¹, 蒋 寅², 倪 丹³, 杨玉磊¹, 史一冉¹, 聂神有³, 商洪才^{4, 5}, 张 玫^{1, 4}

1. 北京中医药大学中药学院（北京 102488）
2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所（北京 100700）
3. 重庆医科大学药学院新靶标与化学干预教育部医药基础研究创新中心（重庆 400016）
4. 北京中医药大学中医内科学教育部/北京市重点实验室（北京 100700）
5. 北京中医药大学东方医院（北京 100078）

【摘要】嗅诊是中医“望、闻、问、切”四诊中“闻诊”的重要组成部分，是通过嗅辨患者身体及分泌物、排泄物所散发的气味与病室气味以诊察疾病的方法。近年来，随着医工融合、多学科交叉的不断发展，推动中医逐渐向精准、高效、个性化医疗跨越，开启了中医“数智化”的新篇章。与此同时，数智中医的发展推进了以（闻）嗅诊为基本原理的无创诊断研究。本文对数智中医（闻）嗅诊分析流程的研究进展进行了综述，归纳了数智中医嗅诊在样品采集、待测物富集和数据处理方面的进展，总结了不同疾病的生物标志物在人体的代谢途径，探讨了数智中医（闻）嗅诊领域面临的挑战，以为数智中医（闻）嗅诊在未来的创新发展提供路径与依据，为推进中医（闻）嗅诊的客观化、标准化、智慧化发展提供新视角。

【关键词】数智中医；嗅诊；挥发性有机物；疾病代谢；呼出气采集；富集方法；数据处理

Research progress of the olfactory diagnosis analysis process for smart traditional Chinese medicine

ZHONG Rui¹, JIANG Yin², NI Dan³, YANG Yulei¹, SHI Yiran¹, NIE Shenyong³, SHANG Hongcai^{4, 5}, ZHANG Mei^{1, 4}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China
2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China
3. Basic Medicine Research and Innovation Center for Novel Target and Therapeutic Intervention (Ministry of Education), College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
4. Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China
5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Corresponding authors: SHANG Hongcai, Email: shanghongcai@126.com; ZHANG Mei, Email: meizhang@bucm.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202405022

基金项目：国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项（2022YFC3502300、2022YFC3502305）；北京市自然科学基金项目（L222150）

通信作者：商洪才，博士，研究员，博士研究生导师，Email: shanghongcai@126.com

张玫，博士，副研究员，博士研究生导师，Email: meizhang@bucm.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】 Olfactory diagnosis is an essential part of the “listening and smell diagnosis” in the four diagnostics of traditional Chinese medicine (TCM)—inspection, listening/smell, inquiring, and palpation. It is a method of diagnosing diseases by smelling the odor emitted from the patient’s body, secretions and excretions, as well as the odor of the sick room. In recent years, with the continuous development of medical-engineering integration and interdisciplinarity, TCM has been promoted to gradually move towards precision, efficiency and personalized medicine. This has initiated a new era of smart TCM. At the same time, the development of smart TCM has boosted the study of non-invasive diagnosis by olfactory diagnosis. This paper reviewed the research progress on the analysis process of olfactory diagnosis in smart TCM. The advances in sample collection, analyte enrichment, and data processing for smart TCM olfactory diagnosis were summarized, the metabolic pathways of biomarkers for different diseases in humans were outlined, the challenges faced in the field of olfactory diagnosis of smart TCM were discussed. This will provide a path and basis for the innovative development of olfactory diagnosis of smart TCM in the future. It can also provide a new perspective for promoting the development of objectification, standardization and intelligence of smart TCM olfactory diagnosis.

【Keywords】 Smart traditional Chinese medicine; Olfactory diagnosis; Volatile organic compounds; Disease metabolism; Exhaled breath collection; Enrichment methods; Data processing

中医诊法是诊断疾病、收集病情资料的基本方法和手段，主要包括“望、闻、问、切”四诊。四诊法既是中医临床信息收集过程的重要环节，也是中医临床辨证论治的重要依据^[1]。现代中医理论以人体脏腑经络关系为理论核心，以阴阳五行理论为基本理论，通过实时采集疾病信息，结合四诊合参以诊疗疾病^[2]。“闻诊”包括“听诊”和“嗅诊”两种形式，其中“嗅诊”则特指医生通过嗅辨患者的身体及分泌物、排泄物所散发的气味与病室气味以诊察疾病的方法。古代中医早已提出嗅诊的初步概念，《黄帝内经·素问·金匱真言论》中提到：“肝……病之在筋，其臭臊；心……病之在脉，其臭焦；脾……病之在肉，其臭香；肺……病之在皮毛，其臭腥；肾……病之在骨，其臭腐”，描述了不同内脏器官因疾病所表现出的特定体味。嗅诊作为一种能鉴别和评价人体疾病的非侵入性检测手段，是中医四诊信息的重要组成部分。

西方医学也早已开展对呼出气的研究。18 世纪，拉普拉斯和拉瓦锡首次在呼出气中发现了二氧化碳 (CO₂)；19 世纪，化学家开发出了针对呼出气中酒精的检测方法^[3]；1971 年，诺贝尔奖得主 Pauling 利用色谱技术检测到呼出气中含

有的 200 多种挥发性有机化合物 (volatile organic compounds, VOCs)^[4]。21 世纪以来，随着科学技术的不断发展及仪器的更新换代，利用呼出气进行疾病检测的临床研究越来越多，人工智能和大数据的飞速发展也为传统中医诊断模式注入了新的活力。本团队牵头开展的数智中医广义望诊研究，在推动中医望诊技术现代化转型、提高临床应用效率，以及拓展全球医疗健康领域应用前景方面具有重要意义^[5]。林雪娟教授团队运用电子鼻结合模式识别算法对 II 型糖尿病患者进行气味图谱特征分析，对单个病位证素辨识准确率达到了 80% 以上，为中医嗅诊研究提供了客观依据^[6]。然而，嗅诊智能化也存在研究结果缺乏精密性、非结构化数据难以有效处理、大样本数据分析效率低、多学科交叉融合困难等不足之处，因此，如何提高中医嗅诊的采集效率和精度是亟需解决的问题。在已形成的数智中医（闻）嗅诊研究方向^[7]基础上，本文综述了数智中医（闻）嗅诊的分析流程，包括采集方法、富集技术和数据处理方法，同时探讨了各种病症的 VOCs 生物标志物在人体内部的代谢动态，以期为数智中医嗅诊提供科学的研究基础和理论支撑。

1 不同疾病的VOCs生物标志物与人体的代谢关系

人体呼出气中包含了大量的 VOCs, 这些 VOCs 大多参与人体组织的内部代谢过程。当身体出现病理情况时, VOCs 的种类和数量会有显著变化, 这些变化主要是通过体内的氧化应激、细胞色素 P450 和脂质代谢等机制发生^[8-9]。例如, 慢性肝衰竭患者呼出气代谢产物中十二烷醇的增多可能与内源性一氧化碳 (CO) 及细胞色素 P450 的变化, 及肠道菌群有关, 继而影响肝脏的血液循环及胆红素代谢^[10-11]; 一氧化氮和硫化氢的含量改变可能

与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 或哮喘有关, 因为分枝杆菌感染导致的氧化应激均会产生特征 VOCs^[12]; 肺癌患者体内环十二碳三烯、苯甲酸和苯等 VOCs 的浓度更高^[13]; 肠道微生物的代谢活动会产生甲烷和氢气, 这些气体的存在可能与肠易激综合征或胃食管反流病等消化道功能障碍有关^[14]; 肾病患者体内的氨浓度更高^[15-16]。此外, 呼气末 CO₂ 可表征人体肺部通气、代谢状态和循环功能等情况, 是临床检查的重要生理参数和指标^[17]。表 1 总结了不同疾病的生物标志物种类及可能的代谢途径。

表1 不同疾病的生物标志物种类及可能的代谢途径

Table 1. Biomarkers of different diseases and possible metabolic pathways

标志物 VOCs种类	样本来源	相关疾病文献报道	可能的代谢影响
酮类	呼出气、胆汁	心力衰竭 ^[18] 、糖尿病 ^[19] 、肝门部胆管癌 ^[20] 、肺癌 ^[21]	脂质过氧化和活性氧自由基过度产生、蛋白质代谢紊乱和生酮途径异常、细胞色素P450对脂质过氧化的β-裂解反应 ^[22]
烷烃	呼出气	胃癌 ^[23] 、急性早幼粒细胞白血病 ^[24] 、结直肠癌 ^[25] 、肺癌 ^[21]	多聚不饱和脂肪酸过氧化 ^[26] 、细胞色素P450混合酶系统基因改变引起氧化应激增强 ^[25]
烯烃	呼出气	心力衰竭 ^[18] 、食管癌 ^[27]	甲硫氨酸转氨途径中代谢不完全 ^[28]
醛类	呼出气	肺癌 ^[21, 29-30]	细胞色素P450对过氧化氢的还原生成 ^[31]
醚类	呼出气	急性早幼粒细胞白血病 ^[24]	细胞色素P450混合酶系统基因改变引起氧化应激增强 ^[25] 、甲硫氨酸转氨途径中代谢不完全 ^[28]
酚类	呼出气	食管癌 ^[27]	酪氨酸代谢中被厌氧菌分解 ^[32]
氮氧化物	痰液	COPD ^[33]	蛋白质硝基化和脂质过氧化增加 ^[34]
芳香烃	呼出气	胃癌 ^[23]	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 的氧化还原 ^[35]

2 数智中医嗅诊的样品采集

2.1 呼出气采集

人体呼出气分为无机气体 (氮气、氧气、CO₂ 和惰性气体) 和有机气体 (包括上百种痕量 VOCs)^[36]。呼出气中的 VOCs 分为外源性和内源性, 外源性 VOCs 主要为环境污染物, 通过呼吸、皮肤吸附或食物摄入被人体吸收; 内源性 VOCs 由人体不同部位的新陈代谢过程产生, 主要来源于微生物代谢产物、呼吸道和皮肤分泌物及其他生物活动, 通过血液循环被输送到肺部, 在肺泡气体交换机制的作用下扩散到呼出的气流中^[37]。

呼出气采样分为直接采样和间接采样, 直接采样是将呼出气直接引入测量系统, 间接采样则是将呼出气采集在一定的容器中进行分析。呼出

气分析的目标采集物包括全呼吸和肺泡气。健康人单次能呼出半升或更多气体, 开始的 150 mL 是呼吸道的死腔气, 未在肺泡中进行交换, 后呼出的部分则为肺泡气^[17]。全呼吸采集简单, 无需额外设备, 但呼出的前端死腔气会稀释呼出气中 VOCs 的浓度, 外源性 VOCs 会引入污染物, 而肺泡气中外源性 VOCs 浓度较低, 其内源性 VOCs 的浓度比混合呼出气高 2~3 倍^[38]。对于全呼吸, 可使用气袋 (如 Tedlar 气袋、Mylar 气袋、Flexfoil 气袋、Nalophan 气袋等)、化学惰性和低放射性塑料材质容器 (如注射器等)、玻璃瓶, 及装有吸附剂的不锈钢容器和玻璃管 (吸附捕集器) 等容器采集, 其中气袋采集法最常用^[39]。在众多材质的气袋中, Tedlar 采样袋因其本底排放、储存时间和可重复使用性等性能整体优于其他材质气袋而被广泛用于呼出气分析^[40]。Beauchamp

等比较了呼出气样本在 Tedlar 袋中储存 10 h 和 70 h 后挥发性有机化合物的稳定性, 结果表明, 样本中 80% 以上的化合物在 10 h 内保持稳定, 但在 70 h 内的回收率无法满足后续分析要求^[41]。由于气袋采集到的为全呼吸, 难以避免呼出气中的外源性 VOCs 杂质, 因此对分析结果影响较大。此外, 气袋的设计和材质也是样本检测的限制因素。具体而言, 气袋的形状特性导致在采用高精度仪器 (如气相色谱质谱联用仪, gas chromatography mass spectrometry, GC-MS) 进行检测时, 进样方法相对复杂。尽管当前已采用性能优越的 Tedlar 气袋, 为改善气袋内部的本底吸附能力并延长样本的储存时长, 在开发新型气袋材料方面, 仍有显著的进步潜力和发展空间。市面上已有商业设备专门用于肺泡气采集, 如 Markes 公司研发的 Bio-VOC 采气筒, 单次采样容量为 88 mL。该采气筒常与气袋结合使用, 已广泛应用于呼出空气中一氧化氮水平的定量分析^[42]。然而, 受限于采样体积, 该设备更适宜于检测百万分率 (parts per million, ppm) 级别的高浓度 VOCs, 这可能会影响呼出气分析结果的精度, 且操作流程相对繁琐。相比之下, Olwstone Medical 公司推出的 ReCIVA[®] 肺泡气采集装置^[43] 则能同时捕获全呼吸与肺泡呼吸的样本, 在国外的呼出气研究中颇受欢迎。尽管如此, 这些市售的肺泡气采集设备往往伴随着高昂的研发成本和售价, 从而限制了其在临床普遍疾病预测中的广泛应用。

尽管已有多种采集技术以期获得更为精准的研究成果, 但由于呼出气样本的特殊性, 采样过程中的各种因素均会对测试结果产生显著影响, 包括采样时间、预采样漱口与否、吹气次数及每次吹气的持续时长等。因此, 需要尽快制定呼出气采样的统一标准和操作规范, 从而提高研究的可重复性和可比性, 为临床诊断和疾病预测提供更准确、可靠的依据。

2.2 呼出气冷凝液采集

呼出气冷凝液 (exhaled breath condensate, EBC) 是以无创方式获得的呼吸道内衬液, 由冷凝后得到的气道上皮层液体和挥发性物质组成^[44]。EBC 主要由凝结的水蒸气和雾化的气道上皮层流体液滴组成, 包括正常体温时易挥发的物质 (如水、过氧化氢等)、无挥发性但能溶于水的物质 (如蛋白质、白细胞介素)、不易挥发且难溶于水的物质 (如白三烯、前列腺素等)^[45],

其中某些成分的变化可以反映肺内及气道内的病理生理状态。多项研究已揭示 EBC 中的小分子核糖核酸 (microRNA) 对细胞周期调控、肿瘤转移及血管新生等生物学过程起着关键作用, 这不仅凸显了其在肿瘤形成中的重要性, 也为开发肺癌的无创诊断方法提供了思路^[46]。EBC 的收集主要采用商业化设备 (如 R-tube^[47]、BioscreenII^[48]、Turbo-Deccs^[49]) 和实验室自制设备, 其基本装置通常配有吹口、分离阀和用于冷却的冷凝管, 含有 VOCs 的水蒸气在管壁上冷凝, 最终被收集起来进行分析。时延伟等的研究表明, 在 COPD 患者急性加重期的 EBC 中, 白三烯 B4 和 8-异前列腺素浓度均高于稳定期^[50]。Freund R 测定了 COPD 患者 EBC 中的 8 种生物标志物, 其中乳酸盐和丙二醛的组合能显著区分 COPD 患者与非 COPD 受试者, 准确率为 71%, 受试者工作特征曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.78, 阴性预测值为 96%^[51]。然而, 与呼出气样本相似, EBC 作为一种新兴的生物医学样本, 在实际应用中同样面临着多重挑战, 如呼吸模式及采集设备差异影响大、缺乏大规模人群样本研究、EBC 稀释度个体差异大等^[52]。不同的呼吸深度和频率、采集设备的灵敏度和精确度等因素, 都可能影响 EBC 中生物标志物的浓度和分布, 进而影响对疾病的诊断和评估。未来仍需深入研究呼吸模式和采集设备对 EBC 样本的影响, 开发更为准确、可靠的采集和分析技术, 采取合适的标准化和质量控制措施, 加强大规模人群样本的研究, 以更好地了解 EBC 在疾病预测、早期诊断和疗效评估等方面的应用价值和潜力。

3 呼出气中 VOCs 的富集

由于 VOCs 在呼出气中浓度较低 (约为 $10^{-12} \sim 10^{-9} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 因此往往要求在检测前对样品进行浓缩等前处理, 从而实现痕量或超痕量成分的准确分析。此处以呼出气为例, 介绍了针对呼出气的主要富集方法及材料。呼出气被气袋、不锈钢容器和吸附捕集器等采集后, 通常采用固相微萃取 (solid-phase microextraction, SPME) 或热脱附 (thermal desorption, TD) 进行预浓缩和富集, 再通过气相色谱 (gas chromatography, GC)、质谱 (mass spectrum, MS)、离子迁移谱 (ion mobility spectroscopy, IMS) 等方法进行分析。表 2 总结了疾病相关呼出气研究方法。

表2 疾病相关呼出气研究方法
Table 2. Methods of exhaled breath associated with diseases

序号	采集方法	富集方法	富集材料	分析方法	相关疾病	潜在标志物
1 ^[53]	直接采样	-	-	GC-IMS	肺隐球病	丁醛、己醛
2 ^[54]	Bio-VOC采气筒、Tedlar气袋	SPME	DVB/CAR/ PDMS	GC-MS	良/恶性肺结节	环戊烷、3-甲基戊烷、乙苯、N, N-二甲基甲酰胺
3 ^[55]	病毒过滤器、Tedlar气袋	SPME	DVB/CAR/ PDMS	GC-QTOF-MS ^a	囊性纤维化	3,7-二甲基癸烷
4 ^[56]	Bio-VOC采气筒、Tedlar气袋	SPME	CAR/PDMS	GC-MS	矽肺	2,3-丁二酮、乙酸乙酯、氯苯、邻氰、4-乙基己-2-炔醛、3,5-二甲基-3-庚醇、对苯二酚、邻苯二甲酸酐、5-(2-甲基丙基)壬烷
5 ^[57]	Tedlar气袋	SPME	CAR/PDMS	GC-MS	肺癌	2-丙醇、1-丙醇、甲苯、乙苯、苯乙烯
6 ^[58]	呼出气采样泵	TD	Tenax GR/ Carbograph 5TD	GC-MS	呼吸机相关性肺炎	-
7 ^[59]	ReCIVA [®]	TD	-	GC-FAIMS ^b	肝癌	丙酮
8 ^[60]	ReCIVA [®]	TD	Tenax TA/ Carbograph 1TD	GC × GC-MS	急性心肺呼吸困难	-
9 ^[61]	聚酯袋	TD	Tenax TA	GC-MS	慢性肾病	2-甲基戊烷、环己酮
10 ^[62]	Tedlar气袋	TD	Tenax TA/ Carbograph 5TD	GC-MS	结直肠癌	丙酮、庚酸、2,6,10-三甲基十二烷

注：-，未报告；^aGC-QTOF-MS：气相色谱-四极杆飞行时间质谱，gas chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry；^bGC-FAIMS：气相色谱场不对称波形离子迁移谱，gas chromatography-field asymmetric ion mobility spectrometry。

3.1 固相微萃取

SPME 是建立在固相萃取法基础上的一种新型样品前处理技术，因其操作简便、迅速有效、易于自动化，而成为目前应用最广泛的样品前处理技术之一。SPME 包括纤维 SPME、管内 SPME、搅拌棒吸附微萃取、体内 SPME 等，纤维 SPME 是应用最多且最典型的一种，其原理是在毫米级的柱状纤维上涂覆微米级的吸附材料，由于吸附涂层较薄，分析物可以快速达到吸附平衡，从而减少样品富集所用的时间。分析物在样品和萃取相之间达到浓度平衡后进行解吸^[63]。此外，还有薄膜微萃取、针捕集微萃取、织物相微萃取等方法，在呼出气分析方面已有一定的研究^[64-68]。根据 SPME 相关的平衡理论与吸附萃取理论，采用 SPME 技术对样品进行前处理时，关键在于目标分析物在样品基质与萃取纤维之间的平衡分配。这一过程受到多种因素的影响，包括萃取纤维的种类和厚度、萃取温度、萃取时间等，都会影响其富集速率。因此，在呼出气检测前，

需要对分析方法进行优化^[69]。

SPME 的纤维涂层包括商品化涂层和非商品化涂层，商品化涂层可分为吸附剂和固定相两类。吸附剂涂层以物理捕获或化学键合分析为主，主要包括聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) / 二乙烯基苯 (divinyl benzene, DVB)、聚乙二醇 (carbowax/, CW) / DVB、PDMS/碳分子筛 (carbon molecular sieve, CAR)、PDMS/DVB/CAR 这类多相多孔聚合物；固定相涂层则以平衡分配机理进行萃取，主要有 PDMS 和聚丙烯酸酯 (Polyacrylate, PA)^[70]。非商品化的涂层主要有碳纳米管、离子液体、金属有机骨架材料 (metal-organic frameworks, MOFs)、金属氧化物、分子印迹聚合物等^[71]。选择合适的 SPME 纤维涂层对于分析方法对特定类型分析物的有效性至关重要，不同的纤维类型会影响萃取的选择性。在选择前应考虑分析物的几个决定性因素，包括极性、分子量、样品基质、预期浓度范围、采样温度和检测器类型^[72]。对于极性较低的碳氢化合

物, 应使用非极性纤维涂层 (如 PDMS); 对于极性化合物, 如醇类、有机酸和其他物质, CW/DVB 更优^[73]。PDMS 和 PA 相均通过吸收萃取, 分析物溶解并扩散到涂层中, 为吸收涂层。其余的混合涂层通过吸附萃取, 分析物停留在纤维表面, 为吸附涂层^[74]。吸收性纤维在中高浓度样品中效果较好, 而吸附性纤维在低浓度样品中效果更好^[73]。为筛选出肺癌生物标志物, Deng 等采用 GC-MS 对比了 5 种不同类型的 SPME 纤维涂层, 通过分析总离子色谱图, 发现非极性 PDMS 涂层在提取苯乙烯、苯甲醛等极性 VOCs 方面的效率远低于极性 CAR/PDMS 和双极性的 PDMS/DVB 涂层^[75]。Schulz 等同样用 GC-MS 检测了 5 种 SPME 纤维涂层, 对这些 SPME 纤维的 GC-MS 信号及检测到的 VOCs 种类进行了定量比较, 结果显示 PDMS/CAR/DVB 涂层能够富集到更多的 VOCs 且 GC-MS 信号最强^[76]。Salami 等合成了一种新型自修复聚丙烯酸 PAA/MIL-88(Fe)-NH₂ 复合材料作为 SPME 涂层, 用于从尿液样本中提取 2-戊酮、2-庚酮、丙酸乙酯、对二甲苯、1,2,4-三甲基苯和邻甲酚作为乳腺癌的生物标记物, 其重复性的相对标准偏差值 (relative standard deviation, RSD) 小于 3.4%, 重现性的 RSD 值小于 6.9%, 检出限均小于 0.001 6 $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 可反复使用约 120 次, 提升了方法准确度的同时, 也大大提高了纤维的使用寿命^[77]。

然而, SPME 在实际应用中仍存在不足需要加以改进。目前市面上可供选择的 SPME 涂层种类较少, 难以覆盖所有目标分析物, 尤其对复杂基质中的低浓度化合物的选择性较差。此外, 由于涂层的寿命有限, 在使用过程中可能会出现磨损和脱落, 导致分析结果的稳定性和重复性降低。尽管 SPME 相较传统萃取方法效率更高, 但对于复杂基质样品, 仍需较长时间才能达到吸附平衡。为改进 SPME 富集方法, 应注重开发非商品化涂层材料的普适性, 以弥补商品化涂层的不足; 优化萃取纤维的理化性质, 以提高对目标分析物的选择性和富集效率; 采用更加耐用和稳定的涂层材料, 并改进涂层工艺, 延长涂层的使用寿命; 建立更多标准方法, 通过改善萃取温度、时间、样品基质等参数, 使目标物在样品基质与萃取纤维之间达到最佳平衡; 并结合自动化设备和高通量分析技术, 提高 SPME 在大规模样品分析中的

效率和精确度。

3.2 热脱附

TD 是将待测样品吸附于采样管中, 再对采样管进行加热, 使挥发性和半挥发性组分从吸附材料中解析, 通过载气将解析的组分带入检测器中进行分析的方法^[78]。TD 因不使用有机有毒溶剂、分析物不受损失、浓缩富集效率高 (可达到 10^{-9} 级检测限)、操作方便而被广泛使用。固体或液体样品中的挥发性组分通过吸附管进行低温富集, 再通过快速升温脱附后直接导入仪器中进行分离检测, 可以提高样品中 VOCs 的检出限^[79]。

TD 主要采用固体吸附采样, 包括有机聚合物、活性炭、不同类型的石墨化碳和碳分子筛等^[80], 均已被用于富集呼出气中的 VOCs。呼出气分析中常用的吸附管包括 Tenax TA、Tenax GR, 及结合 Tenax TA 和石墨化碳吸附剂 (如 Carboxograph 混合物) 等的多床吸附管^[81]。Tenax TA 是一种多孔疏水聚合物, 适合保留挥发性较低且分子量较高的 C₆~C₃₀ 化合物。由于水分会损耗 GC-MS 的性能, Tenax TA 因其疏水性而成为针对高湿度呼出气样本的理想吸附剂, 但其对挥发性高的 VOCs 的吸附效率较低, 且容易发生穿透^[82]。而使用多床吸附管 (如 Biomonitoring 5TD 管) 可增加吸附强度, 扩大吸附范围。Biomonitoring 5TD 管由 Tenax TA 和 Carboxograph 吸附剂组成, 可将吸附范围扩大到 C₃~C₃₀, 从而使研究人员能够更准确地从呼出气中收集分子量较高且挥发性较低的 VOCs, 但无法较好地排除湿度干扰^[83]。Gallego 等对比了 Tenax TA 和实验室自制的多吸附床管 (包含 Carbotrap、Carbopack X、Carboxen 569) 对 VOCs 的吸附能力, 结果显示极易挥发的化合物 ($56\text{ }^\circ\text{C} < \text{沸点} < 100\text{ }^\circ\text{C}$, $4\text{ kPa} < \text{蒸汽压力} (20\text{ }^\circ\text{C}) < 47\text{ kPa}$, 如丙酮、异丙醇、正己烷)、醇类和氯化物 (如 1-丁醇、二硫化碳、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烯、四氯乙烯) 在多吸附床中的浓度高于在 Tenax TA 管中的浓度, 而沸点高于 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 的所有化合物 (烯烃、氯化物和极性化合物除外) 在多吸附床和 Tenax TA 管中的浓度差异不大^[84]。同 SPME 类似, TD 方法也存在着吸附材料种类有限及对复杂基质中的化合物选择性差等问题。与此同时, TD 装置的成本较高, 这限制了其在资源有限的实验室中的应用。为改进 TD 方法, 可以采取多种措施, 包括开发新的

吸附材料并优化现有吸附材料，采用多种材料组合以提高对 VOCs 的吸附能力；改进吸附管的设计，优化吸附和脱附的温度和时间参数，以更好地适应不同类型的分析物；引入先进的水分管理技术，如使用干燥剂或低温富集，进一步减少水分对分析的干扰。通过这些措施，可以提升 TD 技术在不同环境条件下的应用性能，使其在复杂基质样品分析中的优势更加突出。

4 数据处理

由于呼出气中组分复杂，因此在进行非靶向的全谱图分析时，常常会检测到海量的代谢物信息。为有效鉴别这些潜在的生物标志物，研究者们必须借助一系列数据分析方法进行深入探究。机器学习 (machine learning, ML) 是研究计算机如何模拟或实现人类的学习行为，从而获得新知识，最终能够根据自身经验提高处理能力的计算机程序，并利用已有的数据规律或特征进行预测分析^[85]。它与统计学的区别在于，统计学旨在从量小而简单的数据中学习关系，ML 则强调从庞大又复杂的数据中构建高效算法，将二者有效结合运用于数据分析中，可以大大提高分析效率和精度，提取出有价值的生物标志物信息。就整个人工智能领域而言，人工智能、ML、神经网络、深度学习 (deep learning, DL) 在概念上是依次包含的关系^[86]。基础统计学方法与 ML 的结合应用，已经成为近年来呼出气分析领域的主流数据

分析方法，其融合了统计学的严谨性和算法的智能性，能够更精确地揭示呼出气中的生化信息，不仅提高了数据分析的精确度，而且极大地推动了呼出气作为无创生物检测技术的发展。呼出气信号的数据处理过程主要包括以下几个步骤：
 ①数据采集与预处理：将仪器采集到的样本数据进行预处理，包括去噪、基线校正、面积归一化、平滑滤波、峰值提取等，以确保后续分析的准确性和可靠性^[87]；
 ②数据特征提取与选择：利用各种特征提取方法，如主成分分析 (principal component analysis, PCA)^[88]、线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA)^[89]、正交偏最小二乘法判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)^[90] 等，从原始数据中提取出代表性特征，减少其数据维度并提高后续分类或定量分析的准确性。在 ML 过程中，特征提取的好坏直接影响后期分类器的识别效果，如果直接将原始数据应用到分类算法，可能存在大量的冗余信息，导致分类效果较差^[91]。而 DL 通过自我学习从原始数据中提取到的特征更加有效，同时也避免了人工提取特征的过程；
 ③数据建模与分类：利用建模方法，如 ML 中的 K 近邻分类法 (K-nearest neighbor, KNN)^[92]、支持向量机 (support vector machine, SVM)^[93]、人工神经网络 (artificial neural network, ANN)^[94]、DL 中的卷积神经网络 (convolutional neural networks, CNN)^[95]、循环神经网络 (reurrent neural network, RNN)^[96] 等算法，建立起呼出气数据与特定疾病

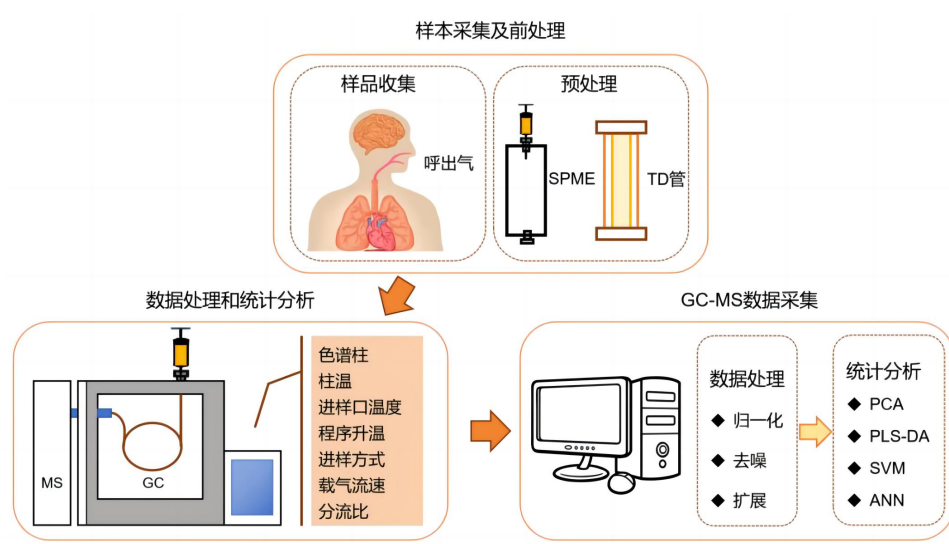


图1 数智中医嗅诊的基本分析流程

Figure 1. The basic analytical process of olfactory diagnosis in smart traditional Chinese medicine

或生理状态之间的关联模型。然后将呼出气数据分类,如健康人与患者间分类或不同疾病间分类^[21,97-99],或进行定量分析,如疾病程度评估^[18]等;④模型评估与优化:使用各种评估指标,如准确率、灵敏度、特异度、受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)等指标评估模型性能,再通过调整模型参数、特征选择、交叉验证等方法优化模型,提高分类的准确性和泛化能力^[100],基本分析流程见图 1。

在上述步骤中,预处理不当可能会剔除有效谱图,并引入额外的误差和不确定性。数据预处理和特征提取的质量直接影响模型的性能,对数据的依赖性较强。如果数据不够全面或存在偏差,会影响模型预测的准确性。现有的 ML 模型和算法可能不适用于所有类型的呼出气样本,尤其是那些存在显著个体差异或复杂基质的样本。为解决这些问题,可以增加高质量的训练数据量,确保数据的多样性和代表性,减少偏差,提高模型的泛化能力;开发自动化和智能化的数据预处理工具,减少人为干预,提高数据处理的准确性和一致性;针对不同个体或特定人群,开发定制化的 ML 或 DL 模型,充分考虑个体差异,提高模型的适用性和准确性。总之,随着人工智能的飞速发展,持续研究和优化现有算法,不断引入最新的 ML 和 DL 技术,是推动当前数智中医嗅诊数据分析创新型发展的最佳选择。

5 挑战与展望

呼出气分析作为一项非侵入性检测技术,展现出了巨大的生物标志物探索鉴定潜力,将其与中医嗅诊相结合,不仅可以揭示中医嗅诊在科学上的深层内涵,还能促进中医嗅诊从传统的主观体验向现代的客观量化转变,提升中医辨证论治的精确度^[101]。将中医嗅诊结果与临床生化指标相互印证,建立起中医嗅诊与疾病严重程度、病程发展和预后之间的关联,从而在临床上实现疾病的早期诊断,促使医生及时采取有效的干预措施。

尽管如此,数智中医嗅诊的研究仍面临若干挑战。首先,呼出气采样及分析方法的标准化流程在领域内尚未达成共识,需要尽快确立一套可靠的标准操作程序以确保研究数据的可靠性,以便实现跨实验室的数据共享,从而加速研究进展和临床转化。其次,目前的数智中

医嗅诊研究多侧重于单一感官特征数据的分析,而对多感官信息、多种成分、大量组分及多变量因素的综合分析尚显不足。为克服这些限制,有必要加强跨学科的合作研究,尤其是医学、工程学、计算机科学和人工智能等领域的协同合作创新。通过医工融合的发展模式,提高数智中医嗅诊的采集效率和准确性,构建更加全面和精确的中医嗅诊系统。

综上所述,推动数智中医嗅诊的发展需要在临床样本分析、生物标志物识别、多学科交叉研究,以及人工智能技术的应用等方面进行持续努力和创新,从而建立更加高效、精准且个性化的数智中医诊断体系,为患者提供更好的医疗体验和治疗效果,促进中医药的传承与创新。

参考文献

- 1 孟骊冲, 刘建和, 李杰, 等. 《中医四诊操作规范 第 2 部分: 闻诊》国家标准解读 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(1): 140-143. [Meng LC, Liu JH, Li J, et al. Interpretation of the national standard on operation specifications for four diagnostic methods in Chinese medicine—part 2: listening and smelling[J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2024, 44(1): 140-143.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2024.01.021.
- 2 张世祺, 孙宇衡, 咸楠星, 等. 中医四诊客观化与智能化研究进展 [J]. 中医药导报, 2023, 29(6): 170-174. [Zhang SQ, Sun YH, Xian NX, et al. Progress of objectivization and intelligent research on the four diagnoses of traditional Chinese medicine[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 29(6): 170-174.] DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.06.033.
- 3 Phillips M. Breath tests in medicine[J]. Sci Am, 1992, 267(1): 74-79. DOI: 10.1038/scientificamerican0792-74.
- 4 Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, et al. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1971, 68(10): 2374-2376. DOI: 10.1073/PNAS.68.10.2374.
- 5 张晓维, 张晓雨, 赵晨, 等. 循证视角下数智中医广义望诊研究及相关装备研制思路 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-8. (2024-03-11). [Zhang XW, Zhang XY, Zhao C, et al. Concept of generalized observational diagnosis and

- related equipment development in digital and intelligent traditional Chinese medicine from an evidence-based perspective[J/OL]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 1–8. (2024–03–11.) <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240927>.
- 6 林雪娟, 周福, 吴青海, 等. 基于电子鼻的 2 型糖尿病常见病位的气味图谱辨识研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 3785–3789. [Lin XJ, Zhou F, Wu QH, et al. Research on recognition of odor response patterns of common disease locations of type 2 diabetes mellitus based on electronic nose[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2022, 37(7): 3785–3789.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7107814434>.
 - 7 张玫, 钟瑞, 魏旭煦, 等. 数智中医 (闻) 嗅诊研究进展 [J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(1): 2–21. [Zhang M, Zhong R, Wei XX, et al. Research progress on olfactory diagnosis of smart traditional Chinese medicine[J]. *Journal of Mathematical Medicine*. 2024, 37(1): 2–21.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401029](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401029).
 - 8 Broza YY, Vishinkin R, Barash O, et al. Synergy between nanomaterials and volatile organic compounds for non-invasive medical evaluation[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(13): 4781–4859. DOI: [10.1039/c8cs00317c](https://doi.org/10.1039/c8cs00317c).
 - 9 Haick H, Broza YY, Mochalski P, et al. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(5): 1423–1449. DOI: [10.1039/c3cs60329f](https://doi.org/10.1039/c3cs60329f).
 - 10 Miura Y. Effect of inhibitors on omega- and (omega-1)-hydroxylation of lauric acid by frog liver microsomes[J]. *Lipids*, 1982, 17(12): 864–869. DOI: [10.1007/BF02534580](https://doi.org/10.1007/BF02534580).
 - 11 Hsieh SC, Wang JH, Lai YC, et al. Production of 1-Dodecanol, 1-Tetradecanol, and 1,12-Dodecanediol through whole-cell biotransformation in *Escherichia coli*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84(4): e01806–17. DOI: [10.1128/AEM.01806-17](https://doi.org/10.1128/AEM.01806-17).
 - 12 Pedrosa M, Cancelliere N, Barranco P, et al. Usefulness of exhaled nitric oxide for diagnosing asthma[J]. *J Asthma*, 2010, 47(7): 817–821. DOI: [10.3109/02770903.2010.491147](https://doi.org/10.3109/02770903.2010.491147).
 - 13 Phillips M, Altorki N, Austin JH, et al. Prediction of lung cancer using volatile biomarkers in breath[J]. *Cancer Biomark*, 2007, 3(2): 95–109. DOI: [10.3233/cbm-2007-3204](https://doi.org/10.3233/cbm-2007-3204).
 - 14 Kalantar-Zadeh K, Berean KJ, Burgell RE, et al. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(12): 733–747. DOI: [10.1038/s41575-019-0193-z](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0193-z).
 - 15 Chen W, Laiho S, Vaitinen O, et al. Biochemical pathways of breath ammonia (NH₃) generation in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis[J]. *J Breath Res*, 2016, 10(3): 036011. DOI: [10.1088/1752-7155/10/3/036011](https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/3/036011).
 - 16 Simenhoff ML, Burke JF, Saukkonen JJ, et al. Biochemical profile of uremic breath[J]. *N Engl J Med*, 1977, 297(3): 132–135. DOI: [10.1056/NEJM197707212970303](https://doi.org/10.1056/NEJM197707212970303).
 - 17 陈然然, 宋珍华, 吴德华, 等. 人体呼出气的分析与临床应用进展 [J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(5): 379–385. [Chen RR, Song ZH, Wu DH, et al. Advances in analytical research and clinical application of human exhaled breath[J]. *Chinese Journal of Clinical Laboratory Science*, 2021, 39(5): 379–385.] DOI: [10.13602/j.cnki.jcls.2021.05.15](https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2021.05.15).
 - 18 Tang WHW, Tranchito L, Albert C, et al. Exhaled breath analysis using selected ion flow tube mass spectrometry and disease severity in heart failure[J]. *Metabolites*, 2023, 13(10): 1049. DOI: [10.3390/metabo13101049](https://doi.org/10.3390/metabo13101049).
 - 19 Saasa V, Beukes M, Lemmer Y, et al. Blood ketone bodies and breath acetone analysis and their correlations in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2019, 9(4): 224. DOI: [10.3390/diagnostics9040224](https://doi.org/10.3390/diagnostics9040224).
 - 20 桂心茹. 胆汁挥发性有机物在胆道系统恶性肿瘤诊断及鉴别诊断的价值研究 [D]. 济南: 山东大学, 2024. [Gui XR. Diagnostic and differential diagnostic value of volatile organic compounds in bile in biliary malignant tumors[D]. Jinan: Shandong University, 2024.] DOI: [10.27272/d.cnki.gshdu.2023.003623](https://doi.org/10.27272/d.cnki.gshdu.2023.003623).
 - 21 吕伟, 石雯闽, 尹怡, 等. 基于气相色谱质谱研究肺癌呼气特征性挥发有机化合物 [J/OL]. *化学试剂*, 1–11. (2024–03–22). [Lyu W, Shi WM, Yin Y, et al. Application of gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) on characteristic breath volatile organic compounds of lung cancer[J/OL]. *Chemical Reagents*, 1–11. (2024–03–22.)] <https://doi.org/10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0812>.
 - 22 Hakim M, Broza YY, Barash O, et al. Volatile organic compounds of lung cancer and possible biochemical

- pathways[J]. *Chem Rev*, 2012, 112(11): 5949–5966. DOI: [10.1021/cr300174a](https://doi.org/10.1021/cr300174a).
- 23 张晶. 基于高分辨气相色谱-质谱联用技术的胃癌呼出气生物标志物研究[D]. 西安: 西北大学, 2021. [Zhang J. Investigation of breath biomarkers for gastric cancer based on high-resolution gas chromatography-mass spectrometry [D]. Xi'an: Northwest University, 2021.] DOI: [10.27405/d.cnki.gxbdu.2021.000288](https://doi.org/10.27405/d.cnki.gxbdu.2021.000288).
- 24 唐红霞, 刘志强, 戴霁菲, 等. 鉴定用于诊断和评估急性早幼粒细胞白血病的挥发性有机化合物[J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(6): 1848–1852. [Tang HX, Liu ZQ, Dai JF, et al. Identification of volatile organic compounds used to diagnose and evaluate acute promyelocyte leukemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2020, 28(6): 1848–1852.] DOI: [10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.010](https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2020.06.010).
- 25 Wang C, Ke C, Wang X, et al. Noninvasive detection of colorectal cancer by analysis of exhaled breath[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(19): 4757–4763. DOI: [10.1007/s00216-014-7865-x](https://doi.org/10.1007/s00216-014-7865-x).
- 26 Kneepkens CM, Lepage G, Roy CC. The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation[J]. *Free Radic Biol Med*, 1994, 17(2): 127–160. DOI: [10.1016/0891-5849\(94\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90110-4).
- 27 葛殿龙. 食管癌患者呼气 VOCs 及口腔菌群分析研究[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2023. [Ge DL. Analysis of breath VOCs and oral flora in esophageal cancer patients[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2023.] DOI: [10.27517/d.cnki.gzku.2022.000858](https://doi.org/10.27517/d.cnki.gzku.2022.000858).
- 28 Bian Y, Li W, Kremer DM, et al. Cancer SLC43A2 alters T cell methionine metabolism and histone methylation[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 277–282. DOI: [10.1038/s41586-020-2682-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2682-1).
- 29 Jouyban A, Djouzan D, Mohammadandasti P, et al. Co-liquefaction with acetone and GC analysis of volatile compounds in exhaled breath as lung cancer biomarkers[J]. *Bioimpacts*, 2017, 7(2): 99–108. DOI: [10.15171/bi.2017.13](https://doi.org/10.15171/bi.2017.13).
- 30 Poli D, Goldoni M, Corradi M, et al. Determination of aldehydes in exhaled breath of patients with lung cancer by means of on-fiber-derivatisation SPME-GC/MS[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010, 878(27): 2643–2651. DOI: [10.1016/j.jchromb.2010.01.022](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2010.01.022).
- 31 Fuchs P, Loeseken C, Schubert JK, et al. Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(11): 2663–2670. DOI: [10.1002/ijc.24970](https://doi.org/10.1002/ijc.24970).
- 32 Wang L, Chen J, Chen L, et al. 1H-NMR based metabonomic profiling of human esophageal cancer tissue[J]. *Mol Cancer*, 2013, 12: 25. DOI: [10.1186/1476-4598-12-25](https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-25).
- 33 Kanazawa H, Shiraishi S, Hirata K, et al. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Thorax*, 2003, 58(2): 106–109. DOI: [10.1136/thorax.58.2.106](https://doi.org/10.1136/thorax.58.2.106).
- 34 Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2006, 28(1): 219–242. DOI: [10.1183/09031936.06.00053805](https://doi.org/10.1183/09031936.06.00053805).
- 35 Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309–314. DOI: [10.1126/science.123.3191.309](https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309).
- 36 Popov TA. Human exhaled breath analysis[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 106(6): 451–457. DOI: [10.1016/j.anai.2011.02.016](https://doi.org/10.1016/j.anai.2011.02.016).
- 37 Bos LD, Sterk PJ, Schultz MJ. Volatile metabolites of pathogens: a systematic review[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(5): e1003311. DOI: [10.1371/journal.ppat.1003311](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003311).
- 38 Miekisch W, Kischkel S, Sawacki A, et al. Impact of sampling procedures on the results of breath analysis[J]. *J Breath Res*, 2008, 2(2): 026007. DOI: [10.1088/1752-7155/2/2/026007](https://doi.org/10.1088/1752-7155/2/2/026007).
- 39 Maidodou L, Clarot I, Leemans M, et al. Unraveling the potential of breath and sweat VOC capture devices for human disease detection: a systematic-like review of canine olfaction and GC-MS analysis[J]. *Front Chem*, 2023, 11: 1282450. DOI: [10.3389/fchem.2023.1282450](https://doi.org/10.3389/fchem.2023.1282450).
- 40 Mochalski P, King J, Unterkofler K, et al. Stability of selected volatile breath constituents in Tedlar, Kynar and Flexfilm sampling bags[J]. *Analyst*, 2013, 138(5): 1405–1418. DOI: [10.1039/c2an36193k](https://doi.org/10.1039/c2an36193k).
- 41 Beauchamp J, Herbig J, Gutmann R, et al. On the use of Tedlar® bags for breath-gas sampling and analysis[J]. *J Breath Res*, 2008, 2(4): 046001. DOI: [10.1088/1752-7155/2/4/046001](https://doi.org/10.1088/1752-7155/2/4/046001).

- 42 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. DOI: [10.3390/metabo4040879](https://doi.org/10.3390/metabo4040879).
- 43 Medical O. ReCIVA[®] breath sampler[EB/OL]. (2017–01–06) [2024–05–07]. <https://www.owlstonemedical.com/products/reciva/>.
- 44 史晓凤, 潘晓莉, 万滢, 等. 呼出气冷凝液检测概述及其在呼吸系统疾病的应用[J]. *华南国防医学杂志*, 2019, 33(1): 67–71. [Shi XF, Pan XL, Wan Y, et al. Overview of the exhaled breath condensate detecting and its application to respiratory diseases[J]. *Military Medicine of Joint Logistics*, 2019, 33(1): 67–71.] DOI: [10.13730/j.issn.1009-2595.2019.01.019](https://doi.org/10.13730/j.issn.1009-2595.2019.01.019).
- 45 徐百川, 李艺婷, 赵虎雷, 等. 呼出气冷凝液生物标志物检测在呼吸系统疾病中的应用现状及前景[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(2): 139–144. [Xu BC, Li YT, Zhao HL, et al. Application of biomarker detection of exhaled air condensate in respiratory diseases[J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(2): 139–144.] DOI: [10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.408](https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.408).
- 46 Rai D, Pattnaik B, Bangaru S, et al. microRNAs in exhaled breath condensate for diagnosis of lung cancer in a resource-limited setting: a concise review[J]. *Breathe (Sheff)*, 2023, 19(4): 230125. DOI: [10.1183/20734735.0125-2023](https://doi.org/10.1183/20734735.0125-2023).
- 47 Respiratory Research. The standard in exhaled breath condensate (EBC) collection[EB/OL]. (2001–05–17) [2024–05–07]. <https://respiratoryresearch.com/>.
- 48 北京鼎蓝科技有限公司. 呼出气冷凝液采集器/收集器(BioscreenII)[EB/OL]. (2022–12–04) [2024–05–07]. [Beijing Dinglan Technology Co., Ltd. Exhaled breath condensate collector/collector (BioscreenII)[EB/OL]. (2022–12–04) [2024–05–07]. <https://www.dingbluetech.com/productinfo/1448657.html>.
- 49 Konstantinidi EM, Lappas AS, Tzortzi AS, et al. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects[J]. *ScientificWorldJournal*, 2015, 2015: 435160. DOI: [10.1155/2015/435160](https://doi.org/10.1155/2015/435160).
- 50 时延伟, 张二明, 孙培培, 等. 血清及呼出气冷凝液中白三烯 B4 和 8-异前列腺素的检测在慢性阻塞性肺疾病中的应用价值[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2021, 30(7): 16–18, 25. [Shi YW, Zhang EM, Sun PP, et al. Application value of leukotriene B4 and 8-isoprostane in serum and exhaled breath condensate in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Logistics University of PAP (Medical Sciences)*, 2021, 30(7): 16–18, 25.] DOI: [10.16548/j.2095-3720.2021.07.003](https://doi.org/10.16548/j.2095-3720.2021.07.003).
- 51 Freund R, Sauvain JJ, Suarez G, et al. Discriminative potential of exhaled breath condensate biomarkers with respect to chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Occup Med Toxicol*, 2024, 19(1): 10. DOI: [10.1186/s12995-024-00409-6](https://doi.org/10.1186/s12995-024-00409-6).
- 52 Hayes SA, Haefliger S, Harris B, et al. Exhaled breath condensate for lung cancer protein analysis: a review of methods and biomarkers[J]. *J Breath Res*, 2016, 10(3): 034001. DOI: [10.1088/1752-7155/10/3/034001](https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/3/034001).
- 53 王彤, 曾沛荧, 王明蝶, 等. 基于气相离子迁移谱研究肺隐球病患者呼出气中特征挥发性有机物[J]. *分析测试学报*, 2020, 39(4): 467–472. [Wang T, Zeng PY, Wang MD, et al. Investigation on characteristic VOCs in exhaled breath of patients suffering pulmonary cryptococcal disease by gas chromatography-ion mobility spectrometry[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2020, 39(4): 467–472.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4957.2020.04.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4957.2020.04.006).
- 54 谢少华, 戴维, 刘明心, 等. 呼出气中挥发性有机化合物对 < 50 岁人群肺结节良恶性的预测价值[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2020, 27(6): 675–680. [Xie SH, Dai W, Liu MX, et al. Predictive value of volatile organic compounds in exhaled breath on pulmonary nodule in people aged less than 50 years[J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2020, 27(6): 675–680.] DOI: [10.7507/1007-4848.202002125](https://doi.org/10.7507/1007-4848.202002125).
- 55 Woollam M, Siegel AP, Grocki P, et al. Preliminary method for profiling volatile organic compounds in breath that correlate with pulmonary function and other clinical traits of subjects diagnosed with cystic fibrosis: a pilot study[J]. *J Breath Res*, 2022, 16(2). DOI: [10.1088/1752-7163/ac522f](https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac522f).
- 56 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. DOI: [10.1007/s00420-023-01971-y](https://doi.org/10.1007/s00420-023-01971-y).
- 57 Koureas M, Kirgou P, Amoutzias G, et al. Target analysis of volatile organic compounds in exhaled breath for lung

- cancer discrimination from other pulmonary diseases and healthy persons[J]. *Metabolites*, 2020, 10(8): 317. DOI: [10.3390/metabo10080317](https://doi.org/10.3390/metabo10080317).
- 58 van Oort PM, Nijssen TM, White IR, et al. Untargeted molecular analysis of exhaled breath as a diagnostic test for ventilator-associated lower respiratory tract infections (BreathDx)[J]. *Thorax*, 2022, 77(1): 79–81. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2021-217362](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217362).
- 59 Sukaram T, Tansawat R, Phathong C, et al. Volatile organic compounds for diagnosis of early hepatocellular carcinoma in at-risk patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 556: 117831. DOI: [10.1016/j.cca.2024.117831](https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117831).
- 60 Ibrahim W, Wilde MJ, Cordell RL, et al. Visualization of exhaled breath metabolites reveals distinct diagnostic signatures for acute cardiorespiratory breathlessness[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(671): eabl5849. DOI: [10.1126/scitranslmed.abl5849](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl5849).
- 61 Seong SH, Kim HS, Lee YM, et al. Exploration of potential breath biomarkers of chronic kidney disease through thermal desorption-gas chromatography/mass spectrometry[J]. *Metabolites*, 2023, 13(7): 837. DOI: [10.3390/metabo13070837](https://doi.org/10.3390/metabo13070837).
- 62 Śmiełowska M, Ligor T, Kupczyk W, et al. Screening for volatile biomarkers of colorectal cancer by analyzing breath and fecal samples using thermal desorption combined with GC-MS (TD-GC-MS)[J]. *J Breath Res*, 2023, 17(4). DOI: [10.1088/1752-7163/ace46e](https://doi.org/10.1088/1752-7163/ace46e).
- 63 Vas G, Vékey K. Solid-phase microextraction: a powerful sample preparation tool prior to mass spectrometric analysis[J]. *J Mass Spectrom*, 2004, 39(3): 233–254. DOI: [10.1002/jms.606](https://doi.org/10.1002/jms.606).
- 64 Żuchowska K, Filipiak W. Modern approaches for detection of volatile organic compounds in metabolic studies focusing on pathogenic bacteria: current state of the art[J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(4): 100898. DOI: [10.1016/j.jpha.2023.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2023.11.005).
- 65 Ingle RG, Zeng S, Jiang H, et al. Current developments of bioanalytical sample preparation techniques in pharmaceuticals[J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(4): 517–529. DOI: [10.1016/j.jpha.2022.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2022.03.001).
- 66 Koehler T, Ackermann I, Brecht D, et al. Analysis of volatile metabolites from in vitro biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* with thin-film microextraction by thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412(12): 2881–2892. DOI: [10.1007/s00216-020-02529-4](https://doi.org/10.1007/s00216-020-02529-4).
- 67 Locatelli M, Tartaglia A, Ulusoy HI, et al. Fabric-phase sorptive membrane array as a noninvasive in vivo sampling device for human exposure to different compounds[J]. *Anal Chem*, 2021, 93(4): 1957–1961. DOI: [10.1021/acs.analchem.0c04663](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c04663).
- 68 Yuan ZC, Li W, Wu L, et al. Solid-phase microextraction fiber in face mask for in vivo sampling and direct mass spectrometry analysis of exhaled breath aerosol[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(17): 11543–11547. DOI: [10.1021/acs.analchem.0c02118](https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c02118).
- 69 Li X. Application of solid-phase microextraction in gas sampling[M]. *Solid Phase Microextraction*, 2017: 63–73.
- 70 徐刚, 史茗歌, 吴明红, 等. 固相微萃取的原理及应用[J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2013, 19(4): 368–373. [Xu G, Shi MG, Wu MH, et al. Principle and application of solid phase micro-extraction[J]. *Journal of Shanghai University (Natural Science Edition)*, 2013, 19(4): 368–373.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-2861.2013.04.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-2861.2013.04.008).
- 71 马梦园. 金属有机骨架用于疾病呼出气及水环境样品中 VOCs 的固相微萃取[D]. 保定: 河北大学, 2021. [Ma MY. Metal-organic framework for solid-phase microextraction of VOCs in exhaled breath of diseases and water samples[D]. Baoding: Hebei University, 2021.] DOI: [10.27103/d.cnki.ghebu.2021.000788](https://doi.org/10.27103/d.cnki.ghebu.2021.000788).
- 72 Buszewski B, Keszy M, Ligor T, et al. Human exhaled air analytics: biomarkers of diseases[J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(6): 553–566. DOI: [10.1002/bmc.835](https://doi.org/10.1002/bmc.835).
- 73 Spinhirne JP, Koziel JA, Chirase NK. A device for non-invasive on-site sampling of cattle breath with solid-phase microextraction[J]. *Biosystems Engineering*, 2003, 84(2): 239–246. DOI: [10.1016/S1537-5110\(02\)00240-4](https://doi.org/10.1016/S1537-5110(02)00240-4).
- 74 Mills GA, Walker V. Headspace solid-phase microextraction procedures for gas chromatographic analysis of biological fluids and materials[J]. *J Chromatogr A*, 2000, 902(1): 267–287. DOI: [10.1016/s0021-9673\(00\)00767-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)00767-6).
- 75 Deng C, Zhang X, Li N. Investigation of volatile biomarkers in lung cancer blood using solid-phase microextraction and capillary gas chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004,

- 808(2): 269–277. DOI: [10.1016/j.jchromb.2004.05.015](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2004.05.015).
- 76 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. DOI: [10.3390/molecules28114533](https://doi.org/10.3390/molecules28114533).
- 77 Salami M, Talebpour Z, Alizadeh R. Fabrication of a new SPME fiber based on Polyacrylic acid/ MIL-88(Fe)–NH₂ composite as a self-healing coating for the analysis of breast cancer biomarkers in the urine sample[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 219: 114902. DOI: [10.1016/j.jpba.2022.114902](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114902).
- 78 胡海明, 朱衣兴, 常德. 呼出气分析在心肺疾病诊断中的临床应用进展 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(7): 885–887, 894. [Hu HM, Zhu YX, Chang D. Advances in the clinical application of exhaled breath analysis in the diagnosis of cardiopulmonary diseases[J]. *Chinese Journal of Evidence-based Cardiovascular Medicine*, 2023, 15(7): 885–887, 894.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2023.07.30](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2023.07.30).
- 79 马宁宁, 陈燕芬, 钟怀宁, 等. 食品接触材料中挥发性气味物质分析技术的研究进展 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(4): 1005–1013. [Ma NN, Chen YF, Zhong HN, et al. Research progress on analysis technology of volatile odorant substances in food contact materials[J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2020, 11(4): 1005–1013.] DOI: [10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2020.04.001](https://doi.org/10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2020.04.001).
- 80 Dettmer K, Engewald W. Adsorbent materials commonly used in air analysis for adsorptive enrichment and thermal desorption of volatile organic compounds[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2002, 373(6): 490–500. DOI: [10.1007/s00216-002-1352-5](https://doi.org/10.1007/s00216-002-1352-5).
- 81 Jung AE, Davidson CN, Land CJ, et al. Impact of thermal desorption tubes on the variability of exhaled breath data[J]. *J Breath Res*, 2023, 18(1). DOI: [10.1088/1752-7163/ad15a3](https://doi.org/10.1088/1752-7163/ad15a3).
- 82 左书瑞, 陈国通, 毛琼玲, 等. 热脱附技术在化学分析中应用研究进展 [J]. *广东化工*, 2023, 50(20): 49–51, 18. [Zuo SR, Chen GT, Mao QL, et al. Progress in the application of thermal desorption technology in chemical analysis[J]. *Guangdong Chemical Industry*, 2023, 50(20): 49–51, 18.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1865.2023.20.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1865.2023.20.016).
- 83 Wilkinson M, White IR, Goodacre R, et al. Effects of high relative humidity and dry purging on VOCs obtained during breath sampling on common sorbent tubes[J]. *J Breath Res*, 2020, 14(4): 046006. DOI: [10.1088/1752-7163/ab7e17](https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab7e17).
- 84 Gallego E, Roca FJ, Perales JF, et al. Comparative study of the adsorption performance of a multi-sorbent bed (Carbotrap, Carbopack X, Carboxen 569) and a Tenax TA adsorbent tube for the analysis of volatile organic compounds (VOCs)[J]. *Talanta*, 2010, 81(3): 916–924. DOI: [10.1016/j.talanta.2010.01.037](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2010.01.037).
- 85 Deo RC. Machine learning in medicine[J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1920–1930. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593).
- 86 Hsieh WW. Evolution of machine learning in environmental science—a perspective[J]. *Environmental Data Science*, 2022, 1: e3. <https://doi.org/10.1017/eds.2022.2>.
- 87 徐淋鑫. 基于快速气相色谱技术的慢性胃炎与消化性溃疡呼出气诊断模型研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2023. [Xu LX. Diagnosis models of chronic gastritis and peptic ulcer based on rapid gas chromatography of exhalations[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2023.] DOI: [10.27461/d.cnki.gzjdx.2022.002018](https://doi.org/10.27461/d.cnki.gzjdx.2022.002018).
- 88 Zhang Y, Wang Y. Recent trends of machine learning applied to multi-source data of medicinal plants[J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(12): 1388–1407. DOI: [10.1016/j.jpba.2023.07.012](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.07.012).
- 89 Nkengfack LCD, Tchiotsop D, Atangana R, et al. A comparison study of polynomial-based PCA, KPCA, LDA and GDA feature extraction methods for epileptic and eye states EEG signals detection using kernel machines[J]. *Informatics in Medicine Unlocked*, 2021, 26: 100721. DOI: [10.1016/J.IMU.2021.100721](https://doi.org/10.1016/J.IMU.2021.100721).
- 90 Robotti E, Marengo E. Chemometric multivariate tools for candidate biomarker identification: LDA, PLS-DA, SIMCA, ranking-PCA[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1384: 237–267. DOI: [10.1007/978-1-4939-3255-9_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3255-9_14).
- 91 雷炳业, 潘嘉瑜, 吴逢春, 等. 基于机器学习的神经精神疾病辅助诊断研究进展 [J]. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37(2): 257–264. [Lei BY, Pan JY, Wu FC, et al. Advances in auxiliary diagnosis of neuropsychiatric diseases based on machine learning[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2020, 37(2): 257–264.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-202X.2020.02.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-202X.2020.02.022).
- 92 Zhang YQ, Guo C, Wang BS, et al. A novel ensemble

- method for k-nearest neighbor[J]. *Pattern Recognition*, 2019, 85: 13–25. DOI: [10.1016/j.patcog.2018.08.003](https://doi.org/10.1016/j.patcog.2018.08.003).
- 93 Saeed U, Shah SY, Ahmad J, et al. Machine learning empowered COVID–19 patient monitoring using non-contact sensing: an extensive review[J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(2): 193–204. DOI: [10.1016/j.jpha.2021.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.12.006).
- 94 Nicolle A, Deng S, Ihme M, et al. Mixtures recomposition by neural nets: a multidisciplinary overview[J]. *J Chem Inf Model*, 2024, 64(3): 597–620. DOI: [10.1021/acs.jcim.3c01633](https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01633).
- 95 Zeng X, Li SJ, Lv SQ, et al. A comprehensive review of the recent advances on predicting drug–target affinity based on deep learning[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1375522. DOI: [10.3389/fphar.2024.1375522](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1375522).
- 96 Ahmad S, Raza K. An extensive review on lung cancer therapeutics using machine learning techniques: state-of-the-art and perspectives[J]. *J Drug Target*, 2024, 6: 1–12. DOI: [10.1080/1061186X.2024.2347358](https://doi.org/10.1080/1061186X.2024.2347358).
- 97 岳静文, 郝丽俊. 呼气信号三分类癌症检测模型的设计及评价[J]. *生物医学工程学进展*, 2024, 45(1): 48–53. [Yue JW, Hao LJ. Design and evaluation of a triple classification cancer detection model for breath signals[J]. *Progress in Biomedical Engineering*, 2024, 45(1): 48–53.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-1242.2024.01.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-1242.2024.01.008).
- 98 陈可. 电子鼻在肺癌筛查中的应用及算法研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2021. [Chen K. Application and algorithmic research of electronic nose in lung cancer screening[D]. Chongqing: Chongqing University, 2021.] DOI: [10.27670/d.cnki.gcqdu.2019.000693](https://doi.org/10.27670/d.cnki.gcqdu.2019.000693).
- 99 Altomare DF, Di Lena M, Porcelli F, et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(1): 144–150. DOI: [10.1002/bjs.8942](https://doi.org/10.1002/bjs.8942).
- 100 Liang J, Pang T, Liu W, et al. Comparison of six machine learning methods for differentiating benign and malignant thyroid nodules using ultrasonographic characteristics[J]. *BMC Med Imaging*, 2023, 23(1): 154. DOI: [10.1186/s12880-023-01117-z](https://doi.org/10.1186/s12880-023-01117-z).
- 101 王仲霞, 桑秀秀, 余思邈, 等. 乙型肝炎失代偿期肝硬化及慢性肝衰竭患者的呼出气代谢组学差异性分析[J]. *世界科学技术 – 中医药现代化*, 2019, 21(10): 2032–2040. [Wang ZX, Sang XX, Yu SM, et al. Analysis of exhaled gas metabolites in patients with decompensated cirrhosis and chronic liver failure of hepatitis B[J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica–World Science and Technology*, 2019, 21(10): 2032–2040.] DOI: [10.11842/wst.20190726003](https://doi.org/10.11842/wst.20190726003).

收稿日期: 2024 年 05 月 07 日 修回日期: 2024 年 06 月 02 日
本文编辑: 张苗 黄笛

引用本文: 钟瑞, 蒋寅, 倪丹, 等. 数智中医(闻)嗅诊分析流程研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(8): 561–574. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405022).
Zhong R, Jiang Y, Ni D, et al. Research progress of the olfactory diagnosis analysis process for smart traditional Chinese medicine[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(8): 561–574. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405022).