

NO₂⁺化学电离飞行时间质谱法直接定量分析呼出气中的正戊烷

焦辉敏¹, 谢圆圆², 蒋吉春², 张之昊², 仓怀文²,
花磊², 邓珊³, 顾晓洁¹

(1. 大连交通大学交通工程学院, 辽宁 大连 116028; 2. 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023;

3. 大连医科大学附属第二医院, 辽宁 大连 116027)

摘要: 本研究基于真空紫外(VUV)灯开发了一种以 NO₂⁺为试剂离子的新型化学电离(NO₂CI)源。通过 VUV 光子直接电离 NO₂ 试剂分子产生高强度的 NO₂⁺试剂离子, 然后与正戊烷分子发生离子-分子反应, 得到正戊烷特征产物离子[C₅H₁₁]⁺, 其强度比可达 88.8%, 并系统考察了样品气进样流量和湿度对正戊烷检测的影响, 验证了半导体制冷器的除湿效果。在优化的实验条件下, 正戊烷在(10~1 000)×10⁻⁹(V/V)浓度范围内的线性关系良好, 线性相关系数(R²)为 0.995 4。在 1 min 测量时间下, 检出限(LOD)为 0.5×10⁻⁹, 定量限(LOQ)为 1.7×10⁻⁹, 相对标准偏差(RSD, n=5)为 2.3%~6.3%。最后, 应用该方法直接定量分析 2 名健康非吸烟志愿者饮酒前后呼出气中正戊烷的浓度变化。结果表明, 本方法具有灵敏度高、快速可靠等优点, 在呼出气中正戊烷的痕量检测以及相关疾病研究方面展现出良好的应用潜力和广阔前景。

关键词: NO₂⁺化学电离; 质谱; 呼出气; 正戊烷

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2026)01-0034-08

DOI: 10.7538/zpxb.2025.0037

CSTR: 32365.14.zpxb.2025.0037

Direct Quantitative Analysis of *n*-Pentane in Exhaled Breath Using NO₂⁺ Chemical Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry

JIAO Hui-min¹, XIE Yuan-yuan², JIANG Ji-chun², ZHANG Zhi-hao², CANG Huai-wen²,
HUA Lei², DENG Shan³, GU Xiao-jie¹

(1. School of Transportation Engineering, Dalian Jiaotong University, Dalian 116028, China;

2. Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China;

3. Dalian Medical University Affiliated Second Hospital, Dalian 116027, China)

Abstract: The presence of *n*-pentane in breath mainly originates from lipid peroxidation within the body, a process triggered by free radicals attacking phospholipids in cell membranes. When the level of reactive oxygen species (ROS) increases in the body, it can further exacerbate lipid peroxidation, leading to an elevated release of lipid peroxidation products, including *n*-pentane. Therefore, the concentration of *n*-pentane in exhaled breath can serve as an effective biomarker for reflecting the

degree of oxidative stress and lipid peroxidation, and its changes are closely related to various disease states. Additionally, the concentration of *n*-pentane in exhaled breath rises significantly after alcohol consumption, which is closely related to the reactive oxygen species generated during alcohol metabolism. Thus, the development of a direct and rapid method for quantitatively analyzing *n*-pentane in exhaled breath holds significant scientific value and practical significance. This study introduced a novel chemical ionization source with NO₂⁺ (NO₂CI) as the reactant ion based on a vacuum ultraviolet (VUV) lamp. By directly ionizing NO₂ molecules with VUV photons, NO₂⁺ reactant ions with high intensity were generated, which then underwent ion-molecular reactions with *n*-pentane molecules to produce the characteristic product ion [C₅H₁₁]⁺, achieving a branching ratio of 88.8%. This study also systematically investigated the effects of the humidity and sample flow rate on detection of *n*-pentane, and the dehumidification performance of a semiconductor cooler was validated. The experimental results showed that the optimized sample flow rate was 23 mL/min and sample humidity can significantly affect production of the reactant ion NO₂⁺ and characteristic ion [C₅H₁₁]⁺ of *n*-pentane. The moisture in the sample can be effectively removed using the semiconductor cooler, thereby avoiding the interference on the detection of *n*-pentane. Under optimal experimental conditions, a good linearity of *n*-pentane in the concentration range of (10-1 000) × 10⁻⁹ (V/V) with a linear correlation coefficient (*R*²) of 0.995 4 was achieved. The limit of detection (LOD) was 0.5 × 10⁻⁹, while the quantification limit was 1.7 × 10⁻⁹ under the average measurement condition of 1 min, relative standard deviations (RSDs, *n*=5) ranged from 2.3% to 6.3%. Finally, this method was applied to directly dynamic quantification of *n*-pentane in the exhaled breath of two healthy non-smokers before and after alcohol consumption. The findings indicated that the proposed method has the advantages of high sensitivity, speed, and reliability, showcasing promising application potential and broad prospects in the trace-level detection of *n*-pentane in exhaled breath and related disease studies.

Key words: NO₂⁺ chemical ionization; mass spectrometry; exhaled gas; *n*-pentane

呼出气分析是一种非侵入性诊断技术,具备无创、快速、简便的优点,通过检测人体呼出气中特征组分的变化,可为疾病的早期筛查和临床诊断提供关键信息^[1-3]。研究表明,呼出气中的正戊烷是氧化应激和脂质过氧化的生物标志物^[4],其浓度变化与多种疾病状态密切相关,如肠道疾病(炎症性肠病(IBD)或肠易激综合征(IBS))^[5-7]、肝脏疾病(肝硬化、肝炎)^[8],以及呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺癌、哮喘)^[9-12]等。因此,通过对呼出气中正戊烷的快速、准确、高灵敏检测,可有效评估机体的过氧化状态,为疾病的早诊早治提供重要依据。

呼出气中正戊烷的传统分析方法主要有气相色谱-火焰离子化检测(GC-FID)法和气相色谱-质谱(GC-MS)法,它们能够同时鉴定多种化合物,并以较高的灵敏度获得样品定性和定量的完整信息。然而,色谱法存在分析时间长、样品

前处理复杂、成本较高等问题,难以满足大量样品高通量分析的需求^[13-14]。基于软电离源的直接质谱检测技术具有无需样品前处理、分析速度快、灵敏度高和谱图易解析等优点^[15-19],特别适用于挥发性有机物的高通量在线分析。其中,质子转移反应质谱(PTR-MS)和选择离子流动管质谱(SIFT-MS)是2种常用的软电离质谱技术,它们均以 H₃O⁺、O₂⁺和 NO⁺作为试剂离子,与待测物分子 M 发生离子-分子反应,得到待测物分子 M 的分子离子或准分子离子。然而,正戊烷的质子亲和势(*PA*=615 kJ/mol)较低,无法与 H₃O⁺ (*PA*=691 kJ/mol)试剂离子通过质子转移反应得到有效电离;同时,其电离能(*IE*=10.28 eV)较高,以 NO⁺(*IE*=9.26 eV)作为试剂离子会导致正戊烷的电离效率较低;而以 O₂⁺(*IE*=12.06 eV)作为试剂离子,几乎对所有 *IE* 值小于 12.06 eV 的分子具有较强的电离能力。Dweik 等^[16]基于 SIFT-

MS 技术, 利用 NO^+ 电离呼出气中的正戊烷, 分子离子 $[\text{C}_5\text{H}_{12}]^+$ 的相对强度仅为 10%, 会产生大量碎片离子 $[\text{C}_3\text{H}_6]^+$ 和 $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$, 谱图解析复杂性较高。Li 等^[20] 基于真空紫外 (VUV) 灯开发了一种高压光电子诱导的 O_2^+ 阳离子化学电离质谱电离源 (HPPI-OCI), 通过将电离源气压提高至 kPa 级, 并利用电场加速光电子碰撞 O_2 分子产生高强度的 O_2^+ 试剂离子, 进而与正戊烷发生分子-离子反应, 正戊烷的主要产物离子为 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$, 相对强度达 65%, 但其他碎片离子的相对强度只有 35%。Cheng 等^[21] 将氮气和氧气介质阻挡放电的产物气体通入 PTR-MS 流动管内, 与 H_3O^+ 反应获得高强度的 NO_2^+ 离子, 然后与芳香族化合物发生分子-离子反应, 产物离子主要为分子离子 $[\text{M}]^+$, 此外还检测到 $[\text{M}-\text{C}]^+$ 、 $[\text{M}+\text{O}]^+$ 和 $[\text{M}\cdot\text{NO}_2]^+$ 。Lias 等^[22] 提出 NO_2^+ 可与烷烃类物质 M 发生离子-分子反应, 主要生成脱氢的产物离子 $[\text{M}-\text{H}]^+$, 其中 NO_2^+ 与正戊烷的离子-分子反应速率可达 $3.5 \times 10^{-10} \text{ cm}^3/(\text{molecule}\cdot\text{s})$, 为正戊烷的高效电离提供了可行方案。

本文基于自主研发的 NO_2^+ 化学电离飞行时间质谱 ($\text{NO}_2\text{CI-TOF MS}$) 仪, 开展呼出气中正戊烷的直接质谱分析, 考察湿度对正戊烷检测的影响, 并采用半导体制冷器对呼出气进行除湿, 建立呼出气中正戊烷的直接定量分析方法。最后, 将该方法应用于健康人饮酒前后呼出气中正戊烷浓度监测, 旨在呼出气中正戊烷的高通量、高灵敏定量分析提供新的手段。

1 实验部分

1.1 仪器与装置

自行设计搭建的 $\text{NO}_2\text{CI-TOF MS}$ 仪主要由电离源、离子传输区和垂直加速反射式飞行时间质量分析器 3 个部分组成, 具体结构参考文献^[20], 本文仅对 NO_2CI 电离源进行介绍。 NO_2CI 电离源由氪气 (Kr) 放电 VUV 灯 (10.6 eV, 英国剑桥 Heraeus 公司产品) 和同轴设置的电离区组成, 示于图 1。电离区全长 65.8 mm, 由 12 片设有中心通孔的不锈钢电极构成, 相邻电极间通过厚度 5 mm 的聚醚醚酮 (PEEK) 绝缘垫片隔开, 并通过 1 M Ω 电阻相连实现分压, 进而在电离区轴线方向形成稳定的离子传输电场。靠近 VUV 灯的第 2 片电极 (中心孔径 2 mm) 将电离区分为试剂

离子产生区和分子-离子反应区 2 个功能区域。 NO_2 标准气通过进样毛细管 SC1 进入长 6.8 mm 的试剂离子产生区; 正戊烷样品气或呼出气经半导体制冷器除湿后, 通过进样毛细管 SC2 进入分子-离子产生区; 电离后得到的产物离子通过电离区后端连接的四极-静电传输区进入飞行时间质量分析器进行分析。电离区的侧壁通过真空阀连接到前级真空泵, 通过调节真空阀的开闭程度可精准控制电离区气压。在实验中, 通过引入不同的试剂气体可实现 2 种不同的电离模式, 即光电离 (PI) 模式和 NO_2^+ 化学电离 (NO_2CI) 模式。在 PI 模式, 试剂气体为干净空气 (99.99%); 在 NO_2CI 模式, 试剂气体为 1% NO_2 标准气。2 种模式下的电离区气压均维持在 230 Pa, 温度设为 40 $^\circ\text{C}$, 每张谱图的信号采集时间设为 60 s, 通过 5 次平行实验取平均值进行数据分析。

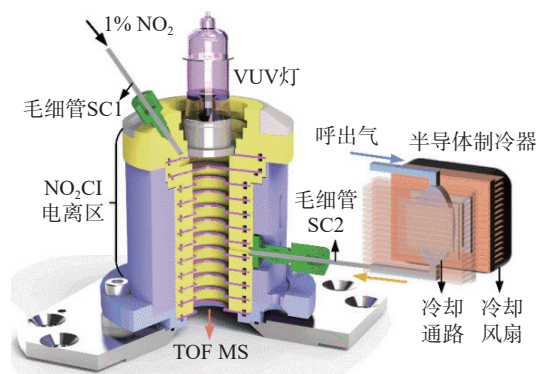


图 1 基于 VUV Kr 灯的 NO_2CI 电离源及半导体制冷进样装置示意图

Fig. 1 Schematic diagram of NO_2CI ion source based on a VUV Kr lamp and semiconductor cooling sampling device

半导体制冷利用珀尔帖效应实现样品气体温度的降低, 进而有效捕获和去除样品气体中的水分^[23-24]。除湿时, 样品气体流经半导体制冷器的冷却通路, 通过半导体芯片将气体冷却至 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 。进样结束后, 将干净空气 (99.99%) 通入冷却通路进行清洗, 去除冷却通路中冷凝吸附的水分及其他残余组分, 确保系统的清洁和稳定性。

1.2 样品与试剂

1×10^{-6} (V/V) 正戊烷标准气、5% NO_2 标准气; 大连大特气体有限公司产品, 稀释气体均为 99.99% 干净空气。利用精密质量流量控制器和干净空气逐步稀释正戊烷标准气, 制备不同浓度的正戊

烷样品气。采用鼓泡法配制不同湿度的正戊烷样品气,即一定流量的干净空气经装有纯净水的鼓泡瓶后,与一定流量的正戊烷标准气混合。

在分析志愿者呼出气时,志愿者以正常呼气状态通过一次性吹嘴将气体吹入半导体制冷器。吹嘴后设有三通阀,其中一部分呼出气经由半导体制冷器和进样毛细管 SC2 被抽入 NO₂CI 电离源,剩余气体作为废气排出。本文所有实验方案经中国科学院大连化学物理研究所科技伦理委员会审核并批准(批准号: DICPEC2318),所有方法均严格按照批准的指南实施。在进行呼吸测试前,志愿者已被详细告知实验的内容并签署知情同意书,确保实验符合伦理要求。

2 结果与讨论

2.1 电离模式的对比

本实验分别在 PI 和 NO₂CI 模式下对正戊烷进行质谱分析,结果示于图 2。在 PI 模式下,正戊烷的主要产物离子为 [C₅H₁₁]⁺(*m/z* 71),即正戊烷分子脱去 1 个氢原子的准分子离子峰 [M-H]⁺,但信号强度很弱,仅为 549;在 NO₂CI 模式下,NO₂ 通过直接光电离产生高强度的试剂离子 NO₂⁺(108 122),进一步与正戊烷分子之间发生氢转移反应,示于式(1)、(2)^[21],产生的主要产物离子峰 [C₅H₁₁]⁺信号强度得到大幅提升,达 9 383,比 PI 模式的信号强度提高约 17 倍。此外,NO₂CI 模式下还检测到强度较低的碎片离子 [C₄H₉]⁺(*m/z* 57)和 [C₃H₇]⁺(*m/z* 43)。因此,本实验

将基于 NO₂CI 模式分析呼出气中的正戊烷,以获得更好的检测灵敏度。

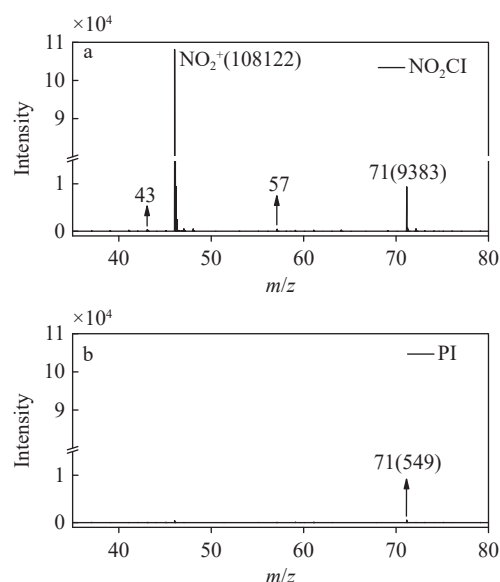
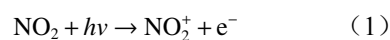


图 2 NO₂CI(a)和 PI(b)模式下,正戊烷的质谱图
Fig. 2 Mass spectra of *n*-pentane under NO₂CI (a) and PI (b) modes

2.2 样品气进样流量的影响

本实验通过调节电离区侧壁的真空阀,维持电离区气压 230 Pa 不变,考察样品气进样流量对正戊烷检测灵敏度的影响,结果示于图 3a。随着样品气进样流量的增大,正戊烷的准分子离子

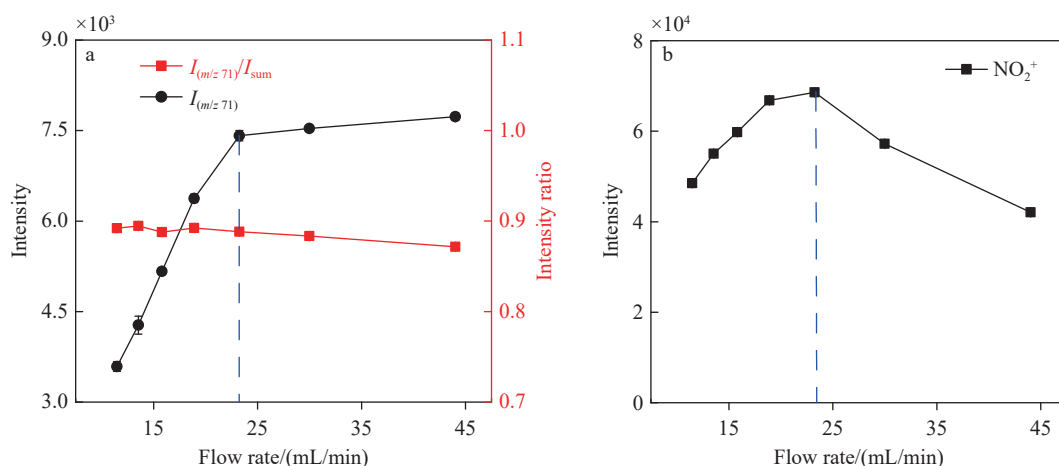


图 3 正戊烷的准分子离子 [C₅H₁₁]⁺(a)和试剂离子 NO₂⁺(b)的信号强度随样品气进样流量的变化曲线
Fig. 3 Signal intensities of quasi-molecular ion [C₅H₁₁]⁺ of *n*-pentane (a) and reactant ion NO₂⁺ (b) as a function of sample flow rate

$[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 信号强度呈先快速上升后趋于稳定的趋势,但相对强度比整体略有下降。试剂离子 NO_2^+ 信号强度随样品气进样流量的增大呈先升高后下降的趋势,示于图3b。当样品气进样流量为23 mL/min时, NO_2^+ 信号强度达到最大值(68 588);正戊烷离子 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 信号强度为7 414,相比最低强度(3 589)提高了1倍,相对强度比为88.8%,与最高值(89.2%)仅相差0.4%。综合考虑检测性能和信号稳定性,最终选择样品气进样流量为23 mL/min,以实现正戊烷的高灵敏度检测。

2.3 样品气湿度影响和半导体制冷器除水效果的考察

水蒸气约占呼出气总量的6%,室温下呼出气体的相对湿度(RH)接近100%^[25],因此,湿度对呼出气中正戊烷检测的影响不容忽视。 NO_2^+ 试剂离子和 1.67×10^{-7} (V/V)正戊烷气体的 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 信号强度随相对湿度的变化曲线示于图4a。可见,随着湿度的升高, NO_2^+ 和 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 的信号强度呈显著下降趋势。相比0%RH条件,70%RH时, NO_2^+ 和 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 的信号强度分别降低了85.4%和

85.2%。这一现象产生的原因是:一方面,如式(1)所示,VUV光子电离 NO_2 分子产生 NO_2^+ 试剂离子,而高湿度的呼出气中含有大量水分子,会对VUV光子产生强烈的吸收,使得参与 NO_2 分子电离的VUV光子大幅减少,从而造成 NO_2^+ 试剂离子的信号强度随湿度的增加而降低;另一方面,水分子的大量存在会导致电离源内发生复杂的离子-分子反应,影响试剂离子 NO_2^+ 的产生及正戊烷的电离,最终导致正戊烷检测灵敏度的明显降低^[20]。为了保证呼出气中正戊烷的检测灵敏度,必须对样品气进行除湿处理。本实验采用 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 半导体制冷器除去样品气中的水分,结果示于图4b。可以看到,样品气相对湿度在0%~70%范围内, NO_2^+ 试剂离子和正戊烷离子 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 的信号强度变化幅度显著变小。其中, NO_2^+ 信号强度分布在70 214~77 618之间,相对标准偏差(RSD)为3.88%; $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 信号强度分布在747~782之间,RSD为1.44%。研究表明,使用半导体制冷器能够有效消除湿度对正戊烷检测的影响,为呼出气中正戊烷的高灵敏度检测提供了可靠保障。

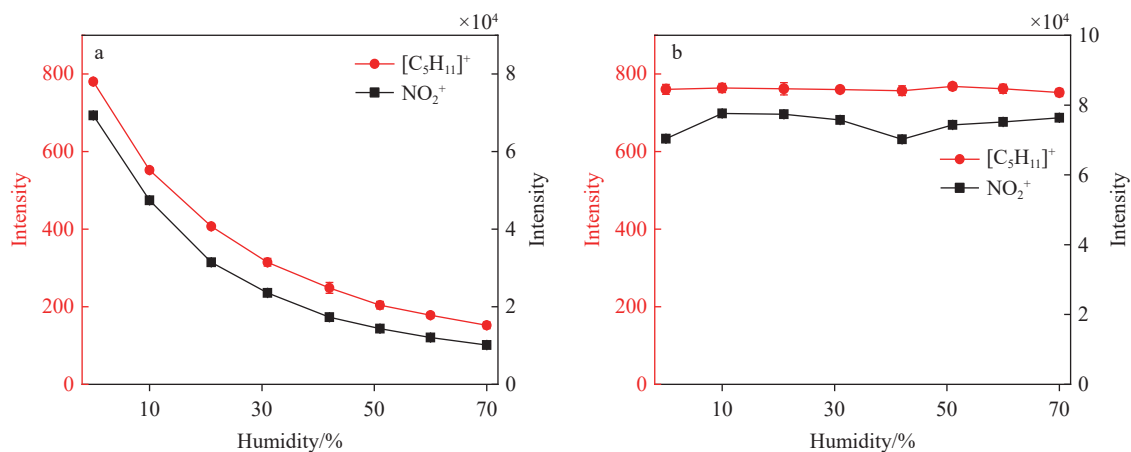


图4 未除湿(a)和除湿后(b) NO_2^+ 试剂离子和正戊烷离子 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 的信号强度随样品气湿度的变化曲线

Fig. 4 Intensity variation curves of NO_2^+ reactant ion and *n*-pentane ion $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ as a function of sample gas humidity before (a) and after (b) dehumidification

2.4 方法学验证

基于 $\text{NO}_2\text{Cl-TOF MS}$ 分析不同浓度正戊烷标准气,并以准分子离子 $[\text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ 信号强度进行定量分析,得到正戊烷的定量曲线,示于图5。在 $(10 \sim 1\ 000) \times 10^{-9}$ 浓度范围内,正戊烷的信号强度与浓度呈良好的线性关系,线性相关系数

(R^2)为0.995 4。按照信噪比(S/N)为3计算,正戊烷的检出限为 0.5×10^{-9} ;按照 $S/N=10$ 计算,正戊烷的定量限为 1.7×10^{-9} 。为了验证方法的可靠性,每个浓度点进行5次平行实验,结果列于表1。可见,正戊烷RSD为2.3%~6.3%,表现出较好的重复性与稳定性。

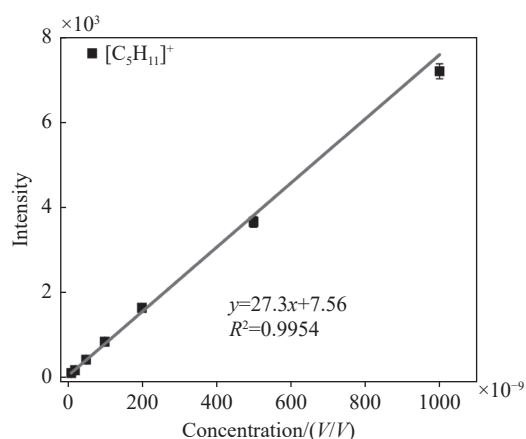


图5 正戊烷标准样品的定量曲线
Fig. 5 Quantitative curve of *n*-pentane standard sample

表1 重复性实验结果

Table 1 Results of repeatability test

浓度 Concentration/ $\times 10^{-9}$	相对标准偏差 RSD/% ($n=5$)
10	2.8
20	6.3
50	4.4
100	2.3
200	4.2
500	3.4
1000	2.4

2.5 呼出气中正戊烷的检测

长期饮酒可导致一系列酒精相关疾病,如酒精性肝病(ALD)、酒精引起的心功能障碍、肺动脉高压、心力衰竭、消化道癌症等,已成为这些疾病全球发病率和死亡率升高的重要原因^[20,26-27]。大量研究^[20,28]表明,自由基参与的脂质过氧化以及炎症反应在酒精毒性引发的疾病中发挥了重要作用,而正戊烷作为脂质过氧化的产物之一,能够反映体内氧化应激水平。本实验选取2位没有长期饮酒习惯的健康非吸烟者,记录其在饮用相同剂量的中国白酒(酒精度数52%,100 mL)前后,呼出气中正戊烷浓度随时间的变化,示于图6。其中,每条曲线的第1个点代表饮酒前的正戊烷呼出浓度,其后各点代表饮酒后不同采样时间点的正戊烷呼出浓度。

每隔20 min采集1次2名志愿者的呼出气,采集总时长100 min。志愿者1(性别:男;年龄:

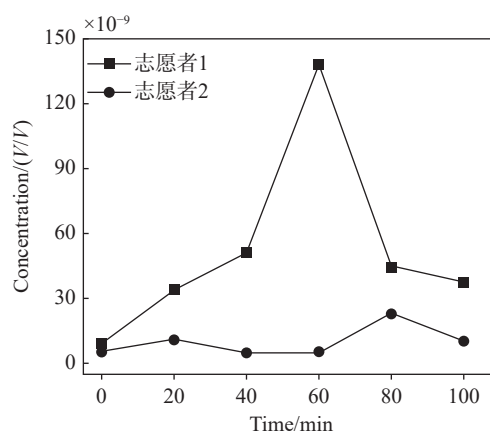


图6 2名健康志愿者饮酒前后呼出气中正戊烷浓度的变化曲线

Fig. 6 Concentration change curves of *n*-pentane in exhaled breath before and after alcohol consumption by two healthy volunteers

24岁; BMI: 26.87 kg/m²)饮酒后,其呼出气中正戊烷浓度先增加后下降,从饮酒前的 9.5×10^{-9} 上升至最高浓度 138.8×10^{-9} (60 min时);志愿者2(性别:女;年龄:22岁; BMI: 17.58 kg/m²)呼出气中正戊烷浓度表现为轻微升高,从饮酒前的 4.6×10^{-9} 升至最高浓度 23.3×10^{-9} (80 min时)。此外,志愿者1呼出气中正戊烷浓度显著高于志愿者2,这可能与个人的代谢状态和遗传因素有关。实验过程中,志愿者1在饮酒10 min后出现明显的面色潮红反应,而志愿者2的面色无明显变化。研究^[28-29]表明,酒精诱导的面部潮红现象与ALDH2基因突变有关,该突变会导致乙醛代谢能力下降,乙醛的积累进一步引发氧化应激反应,从而导致正戊烷浓度升高。上述结果印证了呼出气中正戊烷可作为酒精诱导的脂质过氧化的敏感指标,为研究酒精对人体氧化应激的影响提供了重要依据。

本研究采用的NO₂CI-TOF MS技术只需进行在线样品除湿处理,无需复杂耗时的富集或解吸过程,不仅保证了快速、高通量分析,而且提高了正戊烷的软电离效率,减少碎片化程度,可以实现呼出气中痕量正戊烷的高灵敏检测。然而,本方法目前仅验证了正戊烷的检测性能,对芳香族、醛类、酮类等其他挥发性有机物的适用性需进一步考察和评估。此外,长时间使用高浓度NO₂气体可能导致电离源中电极的氧化或污染,需要定期校准仪器。

3 结论

本研究采用 NO₂CI-TOF MS 技术对呼出气中正戊烷进行高通量分析,得到准分子离子 [C₅H₁₁]⁺,信号强度比可达 88.8%,实现了高效的软电离,同时考察了呼出气中水汽对正戊烷检测灵敏度的影响及半导体制冷器的除湿效果。结果表明,经半导体制冷器除湿后,可有效消除湿度对正戊烷检测的影响。在 (10~1 000)×10⁻⁹ 浓度范围内,正戊烷的信号强度与浓度呈良好的线性关系, R² 为 0.995 4,检出限为 0.5×10⁻⁹,定量限为 1.7×10⁻⁹,RSDs 在 2.3%~6.3%之间。通过对 2 名健康非吸烟志愿者饮酒前后呼出气中正戊烷的检测,发现饮酒后面色潮红的志愿者呼出气中含有更高浓度的正戊烷,表明呼出气中正戊烷可作为酒精诱导的脂质过氧化的敏感指标。本方法前处理简单、重复性良好,能够实现呼出气中痕量正戊烷的快速直接定量分析,具有较高的实用价值,为研究氧化应激、脂质过氧化及相关疾病的呼出气诊断提供了技术支持。

参考文献:

- [1] MAGNANO M C, AHMED W, WANG R, BERGANT MARUŠIČ M, FOWLER S J, WHITE I R. Exhaled volatile organic compounds and respiratory disease: recent progress and future outlook[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2024, 176: 117-139.
- [2] HU B. Mass spectrometric analysis of exhaled breath: recent advances and future perspectives[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2023, 168: 117-132.
- [3] 王斌, 冯艺. 呼出气挥发性有机化合物研究进展[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2025, 46(1): 30-40.
WANG Bin, FENG Yi. Research progress of exhaled volatile organic compounds[J]. *Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences)*, 2025, 46(1): 30-40(in Chinese).
- [4] WANG C, SHI J, SUN B, LIU D, LI P, GONG Y, HE Y, LIU S, XU G, LI J, LUO A, LI E. Breath pentane as a potential biomarker for survival in hepatic ischemia and reperfusion injury—a pilot study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44940.
- [5] van KEULEN K E, JANSEN M E, SCHRAUWEN R W M, KOLKMAN J J, SIERSEMA P D. Volatile organic compounds in breath can serve as a non-invasive diagnostic biomarker for the detection of advanced adenomas and colorectal cancer[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2020, 51(3): 334-346.
- [6] van MALDEREN K, de WINTER B Y, de MAN J G, de SCHEPPER H U, LAMOTE K. Volatiles in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2020, 54: 102-115.
- [7] MEZMALE L, LEJA M, LESCINSKA A M, PČOLKINS A, KONONOVA E, BOGDANOVA I, POLAKA I, STONANS I, KIRSNERA A, AGER C, MOCHALSKI P. Identification of volatile markers of colorectal cancer from tumor tissues using volatilomic approach[J]. *Molecules*, 2023, 28(16): 5990.
- [8] IGNAT M, STEFANESCU H. Non-invasive biomarkers for differentiating alcohol associated hepatitis from acute decompensation in patients with ALD[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13(13): 3747.
- [9] 杨正婷, 邓颖, 卢文婷, 柴琪, 陈智德. 呼出气挥发性有机化合物检测在慢性阻塞性肺疾病诊疗中的研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2024, 23(11): 828-836.
YANG Zhengting, DENG Ying, LU Wenting, CHAI Qi, CHEN Zhide. Research progress of exhaled volatile organic compound detection in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2024, 23(11): 828-836(in Chinese).
- [10] 陶雨寒, 毛辉. 呼出气挥发性有机物在呼吸系统非感染性疾病中的应用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2024, 23(8): 599-604.
TAO Yuhang, MAO Hui. Application of exhaled volatile organic compounds in non-infectious diseases of respiratory system[J]. *Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2024, 23(8): 599-604(in Chinese).
- [11] 李杨, 李庆运, 徐楚婷, 阮慧文, 赵琨, 花磊, 李海洋. 基于呼出气挥发性有机物检测的肺癌筛查技术研究进展[J]. *分析化学*, 2022, 50(2): 183-197.
LI Yang, LI Qingyun, XU Chuting, RUAN Huiwen, ZHAO Kun, HUA Lei, LI Haiyang. Research progress of lung cancer screening technology based on detection of exhaled volatile organic compounds[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2022, 50(2): 183-197(in Chinese).
- [12] WANG P, HUANG Q, MENG S, MU T, LIU Z, HE M, LI Q, ZHAO S, WANG S, QIU M. Identification of lung cancer breath biomarkers based on perioperative breathomics testing: a prospective observational study[J]. *E Clinical Medicine*, 2022, 47: 101-114.
- [13] 高泮, 彭方达, 何雅珍, 冯洁, 刘武宾, 于丽佳, 陈青松, 丁春光. 基于热解吸-气相色谱质谱法测定呼出气中

- 27种挥发性有机物浓度[J]. *环境与职业医学*, 2024, 41(1): 96-102.
- GAO Rui, PENG Fangda, HE Yazhen, FENG Jie, LIU Wubin, YU Lijia, CHEN Qingsong, DING Chunguang. Determination of 27 volatile organic compounds in exhaled breath by thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2024, 41(1): 96-102(in Chinese).
- [14] SILVA L I B, FREITAS A C, ROCHA-SANTOS T A P, PEREIRA M E, DUARTE A C. Breath analysis by optical fiber sensor for the determination of exhaled organic compounds with a view to diagnostics[J]. *Talanta*, 2011, 83(5): 1 586-1 594.
- [15] ZHANG X, FRANKEVICH V, DING J, MA Y, CHINGIN K, CHEN H. Direct mass spectrometry analysis of exhaled human breath in real-time[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2025, 44(1): 43-61.
- [16] TANG W H W, TRANCHITO L, ALBERT C, GUL Z G, CIKACH F S, GROVE D, WU Y, DWEIK R A. Exhaled breath analysis using selected ion flow tube mass spectrometry and disease severity in heart failure[J]. *Metabolites*, 2023, 13(10): 1 049.
- [17] SMITH D, ŠPANĚL P, DEMARAIS N, LANGFORD V S, McEWAN M J. Recent developments and applications of selected ion flow tube mass spectrometry (SIFT-MS)[J]. *Mass Spectrometry Reviews*, 2025, 44(2): 101-134.
- [18] BELLUOMO I, BOSCHIER P R, MYRIDAKIS A, VADHWANA B, MARKAR S R, SPANEL P, HANNA G B. Selected ion flow tube mass spectrometry for targeted analysis of volatile organic compounds in human breath[J]. *Nature Protocols*, 2021, 16(7): 3 419-3 438.
- [19] PATRIK Š, SMITH D. Quantification of volatile metabolites in exhaled breath by selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS[J]. *Clinical Mass Spectrometry*, 2020, 16: 18-24.
- [20] WANG Y, HUA L, LI Q, JIANG J, HOU K, WU C, LI H. Direct detection of small *n*-alkanes at sub-ppbv level by photoelectron-induced O₂⁺ cation chemical ionization mass spectrometry at kPa pressure[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(8): 5 398-5 404.
- [21] LI J, DU X, GUO T, PENG Z, XU L, DONG J, CHENG P, ZHOU Z. Study of gas-phase reactions of NO₂⁺ with aromatic compounds using proton transfer reaction time-of-flight mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2017, 52(12): 830-836.
- [22] AUSLOOS P, LIAS S G. Reactions of NO₂⁺ and solvated NO₂⁺ ions with aromatic compounds and alkanes[J]. *International Journal of Chemical Kinetics*, 1978, 10(7): 657-667.
- [23] ZHANG Z, CANG H, HUANG W, LI H, LI H. Photoionization ion mobility analyzer for on-site measurement of exhaled acetone by coupling miniature thermoelectric cooling dehydration[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2025, 423: 136 743.
- [24] PENG L, JIANG D, WANG Z, HUA L, LI H. Dopant-assisted negative photoionization ion mobility spectrometry coupled with on-line cooling inlet for real-time monitoring H₂S concentration in sewer gas[J]. *Talanta*, 2016, 153: 295-300.
- [25] WANG Y, JIANG J, HUA L, HOU K, XIE Y, CHEN P, LIU W, LI Q, WANG S, LI H. High-pressure photon ionization source for TOFMS and its application for online breath analysis[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(18): 9 047-9 055.
- [26] GARAYCOECHEA J I, CROSSAN G P, LANGEVIN F, MULDERRIG L, LOUZADA S, YANG F, GUILBAUD G, PARK N, ROERINK S, NIK-ZAINAL S, STRATTON M R, PATEL K J. Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells[J]. *Nature*, 2018, 553(7 687): 171-177.
- [27] ONO A, INOUE M, SAWADA N, SAITO E, YAMAJI T, SHIMAZU T, GOTO A, IWASAKI M, TSUGANE S, STUDY GROUP J P H C. Impact of alcohol drinking on cancer risk with consideration of flushing response: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort (JPHC study)[J]. *Preventive Medicine*, 2020, 133: 106 026.
- [28] LAI W, ZHANG J, SUN J, MIN T, BAI Y, HE J, CAO H, CHE Q, GUO J, SU Z. Oxidative stress in alcoholic liver disease, focusing on proteins, nucleic acids, and lipids: a review[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 278: 134 809.
- [29] ZHANG J, GUO Y, ZHAO X, PANG J, PAN C, WANG J, WEI S, YU X, ZHANG C, CHEN Y, YIN H, XU F. The role of aldehyde dehydrogenase 2 in cardiovascular disease[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2023, 20(7): 495-509.

(收稿日期: 2025-03-31; 修回日期: 2025-04-30)