

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.06.027

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230119.1014.001.html\(2023-01-19\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230119.1014.001.html(2023-01-19))

呼气分析在肺部感染病原体诊断应用的研究进展*

刘 沙 综述, 王晓龙[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急救部 400010)

[摘要] 肺部感染病原体的诊断是临床棘手的问题, 现有诊断方式仍有欠缺。呼气分析通过检测人体呼出气体中成分的变化, 进而寻找其特征性生物标志物, 为临床诊断提供辅助信息, 因其具有快捷、无创、取样简便等优点, 在肺部疾病中的应用受到广泛关注。尤其随着强大的高分辨率质谱法、多维分离技术及代谢组学等不断发展, 使其在疾病的早期诊断与筛查过程中具有较大潜力。该文通过介绍呼出气收集、检测及在肺部疾病诊断中的应用等内容, 总结近年来呼气分析在肺部感染领域的相关研究, 对国内外呼吸分析诊断技术的应用做一综述。

[关键词] 呼气分析; 质谱; 生物标志物; 病原体诊断; 综述

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)06-0941-06

Advances in the application of breath analysis in the pathogens diagnosis of pulmonary infection*

LIU Sha, WANG Xiaolong[△]

(Department of Emergency, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] The pathogens diagnosis of pulmonary infection is a difficult clinic problem, and the current diagnostic methods are still deficient. Breath analysis, by detecting the changes of the components in human exhaled gas, and then looking for its characteristic biomarkers to provide auxiliary information for clinical diagnosis, because it has the advantages of quick, non-invasive, simple sampling and so on, its application in pulmonary diseases has been widely concerned. Especially with the continuous development of powerful high-resolution mass spectrometry, multi-dimensional separation technology and metabolomics, it has great potential in the process of early diagnosis and screening of diseases. By introducing the methods of breath collection, detection and its application in the diagnosis of pulmonary diseases, this paper summarizes the related research of breath analysis in the field of pulmonary infection in recent years, the development and application of breath analysis and diagnosis technology at home and abroad are reviewed.

[Key words] breath analysis; mass spectrum; biomarker; pathogens diagnosis; review

肺部感染病原体诊断一直是临床关注的重点问题, 现有诊断方式如血清学检测、病原体分离培养、宏基因组高通量基因测序等存在侵入性、耗时性、相对昂贵等不足。呼气分析通过检测人体呼出气体内相关成分的改变, 反映组织细胞的代谢情况, 从而对疾病的情况作出判断, 其在临床应用方面的优点是无

创、可重复、患者易接受, 且标本容易获得。与血液和尿液检测相比, 呼气分析需要更短的时间。因此, 呼气分析与传统技术相比具有独特性, 从而使其成为疾病诊断领域的研究热点。呼出气中的生物标志物检测作为诊断特定疾病的工具越来越受到关注, 目前已有大量呼气分析与肺部肿瘤^[1]、感染性疾病^[2]、肠道

* 基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(cstc2017shmsA130050); 重庆市南岸区科卫联合基金项目(2021-06)。 作者简介:

刘沙(1997-), 在读硕士研究生, 主要从事危急重症研究。 [△] 通信作者, E-mail: xiaolongwang126@126.com。

疾病^[3]、代谢性疾病和肾脏疾病的临床各个方面相关的研究。本文将重点关注肺部感染病原体诊断的相关呼气分析方法,总结其诊断的应用前景和挑战。

1 呼出气的分类及收集

人体呼出气由无机气体(如二氧化碳、一氧化碳和一氧化氮等)、挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs, 如丙酮、异戊二烯、乙烷、戊烷等)和非 VOCs 组成。VOCs 又包括呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC), 如过氧亚硝酸盐、细胞因子和前列腺素等物质。呼出气中的 VOCs 可能来自环境、内源性宿主代谢和人类相关微生物的代谢, 仅以痕量水平存在^[4]。不同疾病产生 VOCs 的代谢过程会以其独特的方式发生改变, 其 VOCs 分布随潜在病理状态的特征和特异性反应而改变, 且这些 VOCs 变化可以被检测、测量并用于疾病诊断和监测。

呼出气的收集主要依据检测目标性质的不同而异, 主要包括气袋收集、EBC 收集和固相微萃取收集等方式。为了保证检测气体的稳定和准确性, 呼出的气体通常被收集并储存在惰性袋或吸附管中。随后, 通过呼气标本的预浓缩以实现检测极低浓度的 VOCs。通常与气相色谱联合质谱(gas chromatograph-mass spectrometer, GC-MS) 结合使用的预浓缩技术包括热解吸^[5]、顶空固相微萃取(headspace-solid phase micro-extraction, HS-SPME)^[6] 和针捕集装置。

2 呼气分析检测方法

2.1 GC-MS

由于呼吸基质极其稀薄的特性, 呼吸生物标志物分析需要精确的、高度灵敏的分析技术。GC-MS 是一种离线分析技术, VOCs 基于其化学性质被连续电离并通过其质荷比(m/z)分离^[7], 可实现以 $\mu\text{g/L}$ (ppb) 到 ng/L (ppt) 的高灵敏度定量分析, 并提供有关疾病潜在代谢途径信息的定性分析, 是分析呼出气中 VOCs 模式的金标准方法^[8]。

相比 GC-MS 离线分析, 在线仪器具有连续分析的优势, 可在短时间内连续重复测量。气相色谱-离子迁移谱(gas chromatography-ion mobility spectroscopy, GC-IMS)、质子转移反应-质谱(proton transfer reaction-mass spectrometry, PTR-MS)、质子转移反应飞行时间质谱(proton transfer reaction-time of flight-mass spectrometer, PTR-TOF-MS) 等是在线呼气分析的常用技术。但因其需专业设备及专业技

术人员操作, 一定程度上限制了其在临床的运用。

2.2 电子鼻及传感器

电子鼻包含一系列电子化学传感器和适当的模式识别系统, 通过检测 VOCs 混合物的“呼吸印迹”来模仿哺乳动物的嗅觉, 能够识别简单或复杂的气味, 形成包含各种呼气图谱的数据库。目标物所产生的指纹图谱, 通过模式识别算法, 比对数据库中的呼气图谱, 从而得到分析结果。在呼气分析和疾病诊断中使用传感器必须满足重现性、高灵敏度和良好的分辨率 3 个基本参数, 这也是其诊断疾病的优势所在。气体传感器设备体积小、便于携带、响应和恢复时间短、可直接获取结果, 使其对护理点和个性化筛查、诊断和疾病随访具有吸引力^[9]。检测呼出气中与疾病相关的 VOCs 有两种化学传感策略: 一是基于选择性机制, 其化学传感器相互作用检测呼出气中单一化合物的存在^[7]; 二是涉及一系列广泛交叉反应的传感器及模式识别方法。传感器阵列有可能成为检验和监测呼吸系统疾病的便捷设备。除了识别呼吸系统疾病生物标志物外, 传感器技术、机器学习方法、疾病特异性参考库和数据库的建立及改进, 都促进了基于呼出气的诊断方法的进步^[10]。

3 呼气分析在肺部感染病原体诊断中的应用

3.1 病毒

呼吸道感染的病毒与人体微环境相互作用会产生独特的 VOCs, 作为体内代谢过程降解产物释放的气态分子, 其成分会因病理过程不同而发生变化。在感染的早期阶段存在典型的 VOCs, 且在不同疾病之间存在差异^[11]。既往研究证据表明, 病毒感染会导致脂肪酸、烷烃和烷烃相关产物的产生增加^[12], 丙酸、丙酮和己醛被确定为甲型流感的示踪剂^[13]。

近几年, 由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染导致的新型冠状病毒感染 (coronavirus disease-19, COVID-19) 是一种传染性极强的呼吸道疾病。特别是德尔塔及奥密克戎等变异病株的出现, 使其发病率居高不下, COVID-19 大流行凸显了对病毒感染进行快速、经济、准确和非侵入性检测的重要性^[14]。COVID-19 筛查和诊断依赖于鼻咽或口咽拭子的逆转录-聚合酶链式反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR) 作为金标准。尽管 RT-PCR 具有高灵敏度和特异度, 但其需要复杂的设施、耗时的程序和训练有素的工作人员^[15]。此外, 采样时的不舒适感、所取标本病毒含量

误差^[16]、感染早期假阴性^[17]等原因,均提示需要一种更方便适用的筛查和诊断方法^[18]。

RUSZKIEWICZ等^[19]使用GC-IMS收集和分析COVID-19成年患者呼气标本,并利用多变量分析确定了将COVID-19与其他条件区分开来的醛(乙醛、辛醛)、酮(丙酮、丁酮)和甲醇。在一项针对儿童的类似队列研究中,BERNA等^[20]发现感染SARS-CoV-2的儿童呼出气中6种呼吸生物标志物明显升高,包括辛醛、壬醛、庚醛、癸烷、十三烷和2-戊基呋喃。BARBERIS等^[21]使用二维气相色谱质谱仪(comprehensive two-dimensional gas chromatography-time of flight mass spectrometry, GCxGC-TOFMS)对来自COVID-19患者和阴性健康受试者的EBC进行非靶向代谢组学方法分析,结果表明,26种代谢物在健康受试者和COVID-19患者之间存在明显差异,其中有8个是脂肪酸的甘油单酯。中链脂肪酸、长链脂肪酸和脂肪酸的单酸甘油酯具有抗病毒活性并提供抗病毒保护,其表明EBC中脂肪酸可用于区分COVID-19患者,且它们可能具有保护作用。MANISCALCO等^[22]改良的Inflammacheck[®]设备能够识别EBC中的SARS-CoV-2,灵敏度和特异度分别为92.3%和98.9%。WINTJENS等^[23]使用电子手持便携式电子鼻,根据呼出气中特定的VOCs模式区分COVID-19阳性和阴性参与者用于术前筛查,阴性预测值高达0.92,通过多元逻辑回归分析将临床变量添加到机器学习分类器中,阴性预测值提升至0.96。通过集成呼出气体采样、GC-IMS分析及机器学习,CHEN等^[24]研发出了COVID-19的无创VOCs组合指纹筛查系统,该系统识别了12种关键内源性VOCs作为COVID-19标志物。检测的灵敏度和特异度达到了95%以上,检测时间短,可实现COVID-19患者快速筛查。

3.2 细菌

结核病由结核分枝杆菌感染引起,是仅次于COVID-19的第二大致死性传染病,位列全球死因第13位,2021年有160万例死于结核病^[25]。诊断活动性结核病的金标准(细菌培养)、核酸扩增(nucleic acid amplification, NAA)和涂片显微镜检查都依赖于痰液。然而,多达1/3的结核病例不能可靠地产生足够的生物痰标本,且培养时间长。这就需要更多的侵入性采样方法,从而给诊断和治疗带来挑战。因此,非侵入性标本如呼出气^[26]可能是结核病诊断辅助手段的有用替代方法。

在既往的一些研究中,BECCARIA等^[27]使用综

合气相色谱-飞行时间质谱法在确诊结核分枝杆菌感染的受试者中通过呼吸诊断活动性结核病。在训练和测试数据中,鉴别VOCs的灵敏度分别为0.82和1.00,特异度分别为0.92和0.60。GUZMÁN-BELTRÁN等^[28]比较了活动性肺结核患者和健康受试者EBC及血清中氧化应激和炎症介质水平,在EBC中,结核病患者的谷胱甘肽水平降低了36%,而8-异前列腺、核小体、白细胞介素-6和白三烯B₄的水平分别提高了2.0、1.4、1.1和50.0倍。该研究表明EBC中局部炎症分子和氧化还原状态的定量将有助于找到可用于肺结核药理学和后续研究的生物标志物。WOOD等^[29]开发的一种气溶胶采样系统,即呼吸气溶胶采样室,已成功用于分离和收集呼吸气溶胶颗粒。在进一步的研究中,CHEN等^[30]通过高分辨率质谱法来检测结核病患者和对照组外周肺液标本中的脂质标记物,证明了在呼出气溶胶中检测到的脂质可以用作活动性结核病的标志物。在此基础上,再次优化分析平台,使用双相提取方法处理活动性肺结核及健康受试者呼出气溶胶标本^[31],并通过质谱数据库匹配鉴定代谢物和脂质。13种代谢物和9种脂质标记物在诊断为活动性结核病的个体和健康对照之间差异有统计学意义($P < 0.05$)。这些结果支持使用该方法从活动性结核病例的呼出气溶胶标本中确定一致的非VOCs特征用于疾病诊断。

铜绿假单胞菌是囊性纤维化患者的重要呼吸道病原体。SCOTT-THOMAS等^[32]通过GC-MS测量了囊性纤维化患者的2-氨基苯乙酮(2-AA),作为由铜绿假单胞菌直接产生的VOCs。最近,KOS等^[33]通过文献分析,共获得包含了25例儿童和28例成人囊性纤维化患者的13种VOCs,3种VOCs在儿童铜绿假单胞菌组间有明显差异。基于5种或1种VOCs的复合模型显示成人和儿童的受试者操作特征曲线下面积分别为0.86(0.71, 1.00)和0.87(0.72, 1.00)。说明有针对性的VOCs分析似乎可以区分具有和不具有铜绿假单胞菌阳性培养物的儿童和成人,具有临床可接受的灵敏度。

GAO等^[34]通过GC-MS方法检测鲍曼不动杆菌来源的气体代谢物及其浓度值,推测有创通气患者下呼吸道内是否存在该菌,以及进一步判断其感染或定植状态。通过偏最小二乘回归(PLS回归)分析法,体内试验中推测有8种靶物质可能构成鲍曼不动杆菌呼吸机相关性肺炎患者的呼气图谱,其区分鲍曼不动杆菌存在与否的曲线下面积为0.89,区分定植和感染

状态的曲线下面积为 0.88。

ZHENG 等^[35]使用集成 EBC 收集和环路介导等温放大(loop-mediated isothermal amplification, LAMP)核酸扩增法的开发协议,可以直接在呼出的气体中检测到人类细菌病原体,如流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)等 13 种病原菌。通过 RT-PCR 对来自同一患者的咽拭子和 EBC 结果进行比较和验证,发现二者一致性为 35%~65%,整个过程只需 20~60 min 即可完成呼吸道感染诊断,表现了其在对床边病原体快速筛查的应用潜力。

3.3 真菌

侵袭性曲霉菌病是免疫功能低下患者死亡的主要原因,其感染难以诊断。KOO 等^[36]使用热解吸-气相色谱/质谱法,对烟曲霉(侵袭性曲霉菌病的最常见原因)和其他致病性曲霉的 VOCs 特征进行了表征,结果表明单萜萜烯、 α -和 β -蒎烯、柠檬烯及倍半萜化合物、 α -和 β -反式佛手柑烯是烟曲霉在体外的独特 VOCs,可将其与其他致病性曲霉区分开来,灵敏度为 94%(81%,98%)、特异度为 93%(79%,98%)。

王彤等^[37]采用 GC-IMS 在线检测人体呼出气,采用主成分分析发现肺隐球病患者呼气中 VOCs 与健康对照人群存在明显差异。异丙苯、2-戊酮、2-甲基-1-丙醛和 4-甲基-2-戊酮为肺隐球病和肺曲霉病筛选出的相同特征性 VOCs,而丁醛和己醛在肺隐球病患者相对特异性更高。这些结果表明,直接检测呼吸中的外源性真菌代谢物,可以作为一种新颖的、非侵入性的方法,以确定特异病原体肺炎的精确微生物原因。

半乳甘露聚糖是曲霉菌细胞壁的一种成分,BHIMJI 等^[38]进行了一项前瞻性横断面研究,使用 ELISA 对比检测肺移植受者和血液系统恶性肿瘤患者的 EBC 与支气管肺泡灌洗液,无论临床症状如何,所有患者的稀释和未处理 EBC 光密度值均明显高于健康对照人群,说明 EBC 中曲霉半乳甘露聚糖检测可用于诊断免疫功能低下患者的侵袭性曲霉病。

4 总结和展望

呼气分析已成为一种有吸引力的非侵入性策略,用于探索人类健康和疾病期间的代谢变化。现代分析仪器可以轻松且可重复地检测呼出气中的低水平分析物,促进了生物标志物的发现。但呼出气中生物标志物的检测受多种因素的影响,如饮食和口腔健康会改变呼气成分^[39],吸烟也会导致呼吸模式的进一步

变化^[40]。在呼气分析成为临床常规使用之前,从呼吸采样、分析方法到数据分析的标准化及呼出气生物标志物的确定等方面仍然面临许多挑战。多项研究表明,特定 VOCs 与肺部不同病原体感染之间存在明显的相关性,将可靠、高灵敏度和成本效益高的传感器用于疾病诊断,是便携式和非侵入性即时诊断开发的突破。呼气分析是肺部疾病诊断预筛选的潜在方法,具有很好的应用前景,但仍需更多探索性研究,以进一步验证及挖掘其诊断效能。

参考文献

- [1] KORT S, TIGGELOVEN M M, BRUSSE-KEIZER M, et al. Multi-centre prospective study on diagnosing subtypes of lung cancer by exhaled-breath analysis [J]. *Lung Cancer*, 2018, 125: 223-229.
- [2] RATIU I A, LIGOR T, BOCOS-BINTINTAN V, et al. Volatile organic compounds in exhaled breath as fingerprints of lung cancer, asthma and COPD [J]. *J Clin Med*, 2020, 10(1): 32.
- [3] VAN KEULEN K E, JANSEN M E, SCHRAUWEN R W M, et al. Volatile organic compounds in breath can serve as a non-invasive diagnostic biomarker for the detection of advanced adenomas and colorectal cancer [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(3): 334-346.
- [4] VICENT-CLARAMUNT A, NAUJALIS E. Cheap and easy human breath collection system for trace volatile organic compounds screening using thermal desorption-gas chromatography mass spectrometry [J]. *MethodsX*, 2021, 8: 101386.
- [5] NEERINCX A H, VIJVERBERG S J H, BOS L D J, et al. Breathomics from exhaled volatile organic compounds in pediatric asthma [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2017, 52(12): 1616-1627.
- [6] PEREIRA J, PORTO-FIGUEIRA P, CAVACO C, et al. Breath analysis as a potential and non-invasive frontier in disease diagnosis: an overview [J]. *Metabolites*, 2015, 5(1): 3-55.
- [7] BROZA Y Y, VISHINKIN R, BARASH O, et al. Synergy between nanomaterials and volatile organic compounds for non-invasive medical e-

- valuation[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(13): 4781-4859.
- [8] CHEN T, LIU T, LI T, et al. Exhaled breath analysis in disease detection[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 515: 61-72.
- [9] WILSON A D. Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath[J]. *Metabolites*, 2015, 5(1): 140-163.
- [10] ZHANG M, SUN J J, KHATIB M, et al. Time-space-resolved origami hierarchical electronics for ultrasensitive detection of physical and chemical stimuli[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1120.
- [11] AHMED W M, LAWAL O, NIJSEN T M, et al. Exhaled volatile organic compounds of infection: a systematic review[J]. *ACS Infect Dis*, 2017, 3(10): 695-710.
- [12] GOULD O, RATCLIFFE N, KRÓL E, et al. Breath analysis for detection of viral infection, the current position of the field[J]. *J Breath Res*, 2020, 14(4): 041001.
- [13] TRAXLER S, BARKOWSKY G, SAB R, et al. Volatile scents of influenza A and *S. pyogenes* (co-) infected cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18894.
- [14] MCARTHUR L, SAKTHIVEL D, ATAIDE R, et al. Review of burden, clinical definitions, and management of COVID-19 cases[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2020, 103(2): 625-638.
- [15] YOUNES N, AL-SADEQ D W, AL-JIGHEFEE H, et al. Challenges in laboratory diagnosis of the novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. *Viruses*, 2020, 12(6): 582.
- [16] WALKER H J, BURRELL M M. Could breath analysis by MS could be a solution to rapid, non-invasive testing for COVID-19? [J]. *Bioanalysis*, 2020, 12(17): 1213-1217.
- [17] TAHAMTAN A, ARDEBILI A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(5): 453-454.
- [18] KURSTJENS S, VAN DER HORST A, HERPERS R, et al. Rapid identification of SARS-CoV-2-infected patients at the emergency department using routine testing[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(9): 1587-1593.
- [19] RUSZKIEWICZ D M, SANDERS D, O'BRIEN R, et al. Diagnosis of COVID-19 by analysis of breath with gas chromatography-ion mobility spectrometry: a feasibility study[J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 29: 100609.
- [20] BERNA A Z, AKAHO E H, HARRIS R M, et al. Reproducible breath metabolite changes in children with SARS-CoV-2 infection[J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(9): 2596-2603.
- [21] BARBERIS E, AMEDE E, KHOSO S, et al. Metabolomics diagnosis of COVID-19 from exhaled breath condensate[J]. *Metabolites*, 2021, 11(12): 847.
- [22] MANISCALCO M, AMBROSINO P, CIULLO A, et al. A rapid antigen detection test to diagnose SARS-CoV-2 infection using exhaled breath condensate by a modified Inflammachek[®] device[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(17): 5710.
- [23] WINTJENS A G W E, HINTZEN K F H, ENGELEN S M E, et al. Applying the electronic nose for pre-operative SARS-CoV-2 screening[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(12): 6671-6678.
- [24] CHEN H, QI X, ZHANG L, et al. COVID-19 screening using breath-borne volatile organic compounds[J]. *J Breath Res*, 2021, 15(4): 1.
- [25] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [26] BOOTS A W, VAN BERKEL J J B N, DALLINGA J W, et al. The versatile use of exhaled volatile organic compounds in human health and disease[J]. *J Breath Res*, 2012, 6(2): 027108.
- [27] BECCARIA M, MELLORS T R, PETION J S, et al. Preliminary investigation of human exhaled breath for tuberculosis diagnosis by multidimensional gas chromatography-time of flight mass spectrometry and machine learning[J]. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1074: 46-50.

- [28] GUZMÁN-BELTRÁN S, CARRETO-BINAGHI L E, CARRANZA C, et al. Oxidative stress and inflammatory mediators in exhaled breath condensate of patients with pulmonary tuberculosis. A pilot study with a biomarker perspective[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(10):1572.
- [29] WOOD R, MORROW C, BARRY C E, et al. Real-time investigation of tuberculosis transmission: developing the respiratory aerosol sampling chamber (RASC) [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146658.
- [30] CHEN D, BRYDEN W A, WOOD R. Detection of tuberculosis by the analysis of exhaled breath particles with high-resolution mass spectrometry[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7647.
- [31] CHEN D, BRYDEN N A, BRYDEN W A, et al. Non-volatile organic compounds in exhaled breath particles correspond to active tuberculosis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):7919.
- [32] SCOTT-THOMAS A J, SYHRE M, PATTEMORE P K, et al. 2-Aminoacetophenone as a potential breath biomarker for *Pseudomonas aeruginosa* in the cystic fibrosis lung[J]. *BMC Pulm Med*, 2010, 10:56.
- [33] KOS R, BRINKMAN P, NEERINCX A H, et al. Targeted exhaled breath analysis for detection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients[J]. *J Cyst Fibros*, 2022, 21:e28-34.
- [34] GAO J, ZOU Y, WANG Y, et al. Breath analysis for noninvasively differentiating *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia from its respiratory tract colonization of ventilated patients[J]. *J Breath Res*, 2016, 10(2):027102.
- [35] ZHENG Y, CHEN H, YAO M, et al. Bacterial pathogens were detected from human exhaled breath using a novel protocol[J]. *Aerosol Sci*, 2018, 117:224-234.
- [36] KOO S, THOMAS H R, DANIELS S D, et al. A breath fungal secondary metabolite signature to diagnose invasive aspergillosis[J]. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(12):1733-1740.
- [37] 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.
- [38] BHIMJI A, BHASKARAN A, SINGER L G, et al. Aspergillus galactomannan detection in exhaled breath condensate compared to bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24:640-645.
- [39] AJIBOLA O A, SMITH D, SPANĚL P, et al. Effects of dietary nutrients on volatile breath metabolites[J]. *Nutr Sci*, 2013, 2:e34.
- [40] CAPONE S, TUFARIELLO M, FORLEO A, et al. Chromatographic analysis of VOC patterns in exhaled breath from smokers and nonsmokers[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(4):10.

(收稿日期:2022-08-22 修回日期:2022-11-22)