

# 挥发性有机化合物检测在食管-胃肠恶性肿瘤 筛查中的研究进展

张 兵, 王宏志, 储焰南, 陆 燕, 葛殿龙, 刘 玥

**[摘要]** 挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs)作为人类呼出气体中存在的物质,已广泛应用于癌症呼气标志物的研究。VOCs检测具有无创、操作便捷、特异性强等优势,在食管癌、胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤早期筛查中有广泛应用前景。本文就VOCs在食管及胃肠恶性肿瘤筛查中的研究进展进行综述,为临床早期发现、早期诊断食管及胃肠恶性肿瘤提供参考。

**[关键词]** 挥发性有机化合物(VOCs);食管癌;胃癌;结直肠癌;恶性肿瘤筛查

**[中图分类号]** R735

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2022)05-0328-05

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2022.05.015

## Research progress of volatile organic compounds detection in screening of esophageal and gastrointestinal malignancies

ZHANG Bing<sup>1</sup>, WANG Hongzhi<sup>1,2</sup>, CHU Yannan<sup>2</sup>, LU Yan<sup>2</sup>, GE Dianlong<sup>2</sup>, LIU Yue<sup>2</sup>

(1. Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei Anhui 230031, China; 2. Institute of Health and Medical Technology, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei Anhui 230031, China)

**[Abstract]** Volatile organic compounds (VOCs), as substances present in human exhaled gas, have been widely used in the study of cancer breath markers. VOCs detection has the advantages of non-invasive, convenient operation and strong specificity, and has a wide application prospect in the early screening of gastrointestinal tumors such as esophageal cancer, gastric cancer and colorectal cancer. This article reviews the research progress of VOCs in the screening of esophageal and gastrointestinal malignant tumors, which provides reference for early clinical detection and diagnosis of esophageal and gastrointestinal malignancies.

**[Key words]** Volatile Organic Compounds (VOCs); Esophageal cancer; Gastric cancer; Colorectal cancer; Cancer screening

随着医疗水平的提高,世界范围内预期寿命增加,癌症逐渐发展成为威胁人类寿命的重要疾病之一,并将成为未来家庭的主要经济负担之一<sup>[1]</sup>。在所有肿瘤患者中,消化道肿瘤占有所有癌症发生率的50%<sup>[2]</sup>。消化道肿瘤中,早期食管癌、胃癌及结直肠癌患者通常无明显症状,因此普通体检很难及时发现,而等到患者出现相关症状时,多处于疾病晚期,丧失手术机会,预后不佳。根据全球癌症状况最新的统计数据(GLOBOCAN 2020)显示<sup>[3]</sup>:食管癌、胃癌和结直肠癌分别占癌症相关死亡的第六、第四和第二位。在2020年,全球新增食管癌、胃癌和结直肠癌的病例分别为60.4万、100万和190万,因这些疾病死亡的病例分别为54.4万、76.9万和93.5万。目前食管癌、胃癌及结直肠癌的早期筛查主要依赖胃肠镜检查,但由于胃肠镜检查的体验感差,

并且具有一定的创伤性和风险性,因此临床普及率远低于医学影像检查。

人类呼出气体中存在250余种挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs),它们的浓度大多在皮摩尔(10~12 mol/L)到纳摩尔(10~9 mol/L)水平<sup>[4]</sup>。Broza指出某些病理情况下,尤其对恶性肿瘤患者,其体内生成的VOCs会发生改变<sup>[5]</sup>。这主要是因为肿瘤相关的炎症导致氧化应激增强,葡萄糖代谢改变,癌细胞氧化还原调节可导致癌症患者发生不同的VOCs信号改变<sup>[6-7]</sup>,利用灵敏度极高的仪器对消化道肿瘤患者呼出的VOCs进行检测,有可能识别出癌症患者特有的“呼气特征”。本文综述了近年来利用挥发性有机化合物(VOCs)鉴定食管癌、胃癌及结直肠癌的研究进展,以检验VOCs分析的诊断性能,这可能在临床实践中有应用价值。

**[基金项目]** 中国科学院合肥物质科学研究院院长基金(YZJJZX202009)

**[作者单位]** 230031 安徽 合肥,中国科学院合肥肿瘤医院(张 兵,王宏志);230031 安徽 合肥,中国科学院合肥物质科学研究院健康与医学技术研究所(王宏志,储焰南,陆 燕,葛殿龙,刘 玥)

**[通讯作者]** 储焰南, E-mail: ychu@aiofm.ac.cn

## 1 挥发性有机化合物概述

世界卫生组织对VOCs的定义为:室温下饱和蒸气压超过133.32Pa,沸点在50~260℃,常温下以蒸汽形式存在于空气中的一类有机物。是除CO、CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、金属碳化物、金属碳酸盐、碳酸铵外,任何参与大气光化学反应的含碳化合物<sup>[8]</sup>。既往的研究认为,VOCs广泛存在于室外大气及室内空气中<sup>[9]</sup>。人体呼气中也含有多种VOCs,根据来源可将其分为外源性和内源性化合物。外源性VOCs来源于环境因素,如食物和饮料的消费、吸烟或其他环境暴露。内源性VOCs是人体或微生物代谢的副产品或最终产物。因此,对肿瘤患者体内VOCs的检测,重点研究对象是内源性VOCs,重点排除对象是外源性VOCs。人体VOCs可以在汗液、血液、病理组织、尿液和粪便中检测到<sup>[10-12]</sup>,但呼气VOCs是目前研究内容较多的部分。

与传统的血液、尿液及其他生物样品比较,呼气VOCs检测具有下述优点:①样品采集为无损伤、非侵入式,不给受检者带来任何痛苦体验,感染传染性疾病的风险较小;②呼气取样方便,可重复多次采样及进行大规模的高通量筛查;③呼气中的VOCs基质成分相对简单,分析便捷;④可提供挥发性代谢物信息,是血样及尿样代谢物的重要补充。正是由于上述优点,呼气VOCs检测广泛应用于各种疾病的临床研究。如Koureas<sup>[13]</sup>筛选出22种VOCs,可识别肺癌患者,灵敏度为100%,特异度为81.3%。Esfahani等<sup>[14]</sup>发现2型糖尿病患者呼气中丙酮浓度显著高于健康人群,并根据5位健康人呼气中丙酮浓度较高,判断出其有患病风险。VOCs是人体代谢过程中的一项产物,其在呼出气体中的存在形式,很大程度上取决于患者当时的代谢状态。呼气成分的改变不仅可以由癌症引起,还可以由其他潜在的内源性和外源性影响因素引起,如禁食状态、微生物群、吸烟、饮酒、药物、各种并发症以及暴露于不同环境的空气污染等,当设计呼气分析的诊断研究方案时,所有这些问题都应被考虑进去<sup>[15]</sup>。

## 2 挥发性有机化合物检测方法

目前最常用的VOCs检测技术有气相色谱质谱(GC-MS)、质子转移反应质谱(PTR-MS)和选择离子流动管质谱(SIFT-MS)等。

气相色谱质谱分析(GC-MS)是综合了气相色谱法对有机化合物有效分离、分辨能力与质谱法准确鉴定化合物的联合技术,可在计算机操控下,直接用气相色谱分离复杂混合物样品,使化合物逐个进入质谱仪的离子源,以电子轰击,或化学离子化等方法,使每个样品中所有的化合物均离子化。GC/MS结合样品采集和富集技术,特别是固相微萃取技术(SPME),进一步加强了混合样品中VOCs的分离和鉴定<sup>[16]</sup>。目前利用GC-MS技术可分析出人体

的VOCs主要包括:烃类、醇类、醛酮类、芳香族类、羧酸类、胺类、硫醚、卤代化合物等<sup>[17]</sup>。

PTR-MS为基于初级离子与待测化合物发生质子转移反应的直接质谱分析技术<sup>[18]</sup>。水蒸气在离子化区域经空心阴极放电或放射源产生初级离子H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>,引入的连续样品气流在漂移管中与H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>混合,发生质子转移反应产生样品特征离子,从而被下游的质量检测器检测到。PTR-MS具有快速筛查癌症的潜力。它还具有极高的灵敏度,也可频繁快速检测<sup>[19]</sup>。但由于PTR-MS仅可提供待测物的特征质荷比m/z信息,无法选择不同的初级离子来分辨具有相同分子量的化合物,故PTR-MS适用于人体呼出气目标分析,对于不明确的物质或非目标物分析,还需结合其他分析手段进行定性。

离子流动管质谱(SIFT-MS)选择的前驱离子在微波放电源中形成,通过质量过滤器根据其质荷比m/z选择前驱离子,注入流动的氦载气中,它们在流动管中形成热群对流<sup>[15]</sup>。离子群/载气的流速决定了反应时间。通过对下游光谱仪/检测系统前驱体离子和特征产物离子计数率的测量,实现了痕量和挥发性化合物的十亿分之一体积(ppbv)或百万分之一体积(ppmv)的绝对浓度测量<sup>[20]</sup>。

## 3 挥发性有机化合物在食管癌筛查中的应用

食管癌是一种包含腺癌、鳞癌和小细胞癌的三种亚型且致死率高的癌种。全球范围内食管癌的发病率呈上升趋势,这与其相关致病因素增加有关。大多数食管癌患者早期无明显临床症状,导致诊断时已处于疾病晚期,5年生存率不足15%。目前临床早期诊断食管癌多依赖于胃镜病理学活检。但胃镜检查为有创性,且舒适性差,这成为许多患者放弃体检的主要原因。在与食管癌相关的血清肿瘤标志物方面,有学者利用meta分析回顾了抗p53、癌胚抗原、鳞状细胞癌抗原、细胞角蛋白21-1片段(CYFRA21-1)、血管内皮生长因子-c和mi-croRNA(miRNA)6种血清生化标志物,尽管每项标志物都与食管癌阳性优势比相关,但每种检测的灵敏度及特异度均较低<sup>[21]</sup>。因此,需要寻找舒适性更好、更便捷的诊断方法,以便能够筛查出处于早期阶段的食管癌患者。

呼气分析是早期发现癌症的一种比较有吸引力方法,与传统内镜检查相比,呼气分析完全是无创的、相对便宜的,并且在样本收集后能够快速提供检测结果。目前已有文献指出,该方法已经在肺癌临床检测中得到应用<sup>[22]</sup>。在食管癌检测方面,英国帝国理工学院、国立卫生研究院的Sheraz Markar<sup>[23]</sup>开展了一项多中心盲法验证性研究,共纳入I~III期食管癌患者163例,对照组患者172例,对两组分别进行呼气检测,并通过矢量分析法得到5种挥发性有机物(丁酸、戊酸、己酸、正丁醛、癸

醛),除戊酸外的其他4种挥发性有机物都与食管癌患者的人口学因素显著相关,检测灵敏度和特异度分别为84%和88%,操作者特征曲线面积(AUC)为 $0.90 \pm 0.02$ 。而库马尔等<sup>[24]</sup>在《食管癌和胃腺癌中挥发性有机化合物生物标志物的质谱分析》中检测得出食管癌组患者呼出气体中的苯酚含量较非癌对照组高( $P < 0.001$ )。

Zou等<sup>[25]</sup>应用中科院合肥研究院医用质谱团队自制的质子转移反应质谱仪(PTR-MS),检测了29例食管癌患者和57例健康人的呼气VOCs。应用Mann-Whitney U检验和逐步判别分析来识别呼气质谱数据中的离子,同时还对受试者的呼气结果进行了工作特征曲线(ROC)分析。结果显示,呼气质谱中的7种离子,即 $m/z$  136、 $m/z$  34、 $m/z$  63、 $m/z$  27、 $m/z$  95、 $m/z$  107和 $m/z$  45,被认为可能是食管癌患者的特征性离子,因为其区分食管癌患者和健康人的真阳性率为86.2%,真阴性率为89.5%。与健康人相比,食管癌患者呼气质谱显示5种离子的中值强度降低,其余2种离子强度升高。ROC分析得出的曲线下面积(AUC)为0.943。说明PTR-MS检测到的呼口气中VOCs的离子特性在用于区分食管癌患者和健康人组中有较大意义。随着VOCs检测技术灵敏度的提高,呼气分析作为一种完全非侵入性的癌症检测新方法,初步显示出良好的临床应用前景。但是,也要正视到目前大多数的临床研究都是概念性研究,并且这些研究多是在小群体中进行的,还使用了不同的检测分析技术,总体标准化程度不高,这些因素共同制约了VOCs检测技术的临床实用性能。

#### 4 挥发性有机化合物在胃癌筛查中的应用

胃癌是仅次于结直肠癌的常见消化道恶性肿瘤,其诊断晚、病死率高,已经成为威胁人类生命健康的一大重要癌种。统计数据显示,胃癌占癌症死亡相关原因的第四位<sup>[6]</sup>。胃癌的临床诊断多依赖于内镜筛查,但这项检查手段对患者具有侵入性,经济成本也较高,在临床推广中遇到很大困难。传统胃癌肿瘤标志物检测方法,如粪便隐血、癌胚抗原、CA-19-9、CA125等,由于诊断特异度差、灵敏度低,其诊断效果较胃镜检查尚有差距<sup>[26]</sup>。VOCs作为一种新的、非侵入性的生物学肿瘤标志物检测方法,在早期胃癌无创筛查中有较好的应用前景<sup>[27]</sup>。常用的挥发性内源性化合物,其作为潜在的生物标志物包括:碳氢化合物(乙烷、戊烷和异戊二烯)、含氧化合物(丙酮、乙醛、甲醇、乙醇和2-丙醇)<sup>[9]</sup>、含硫化合物(二甲基硫化物、甲基硫醇、乙基硫醇、以及二硫化碳)和含氮化合物(氨、二甲胺和三甲胺)<sup>[28-29]</sup>。烷烃、酮类和醛类是通过脂肪酸的氧化在人体内形成的。丙酮是在碳水化合物代谢和脂质过氧化过程中形成的<sup>[30]</sup>。在炎症和氧化应激时,它们的浓度会增加,这通常伴随着癌症的发生。

Bel'skaya等<sup>[31]</sup>探讨了含氧唾液VOCs在胃癌及结直肠癌中的潜在诊断能力,以毛细管气相色谱法对11例胃癌、19例结肠癌、16例健康志愿者的唾液标本进行了分析,检测了样本的脂质过氧化物水平及过氧化氢酶活性。结果表明,唾液VOCs(乙醛、丙酮、丙醇-2及乙醇)可区分癌症与健康者,灵敏度及特异度分别为95.7%、90.9%。甲醇水平可用于明确肿瘤部位,检测胃癌及结直肠癌的灵敏度分别为80.0%、92.3%,特异度均为100%。说明唾液VOCs可用于诊断胃癌及结直肠癌。

Ligor等<sup>[32]</sup>检测了呼气及胃组织样本中的VOCs以诊断癌症。该研究从3例胃癌患者中收集了患者的呼气及癌组织样本,在呼气及组织样本中鉴定出丙酮、二硫化碳、2-丙醇、乙醇、乙酸乙酯,这些化合物为内源性VOCs。计算二硫化碳、2-丙醇及正丁烷的丙酮比(AR),发现正常组织的二硫化碳的AR高于癌组织。该研究方法的精密密度RSD低于11%,线性范围为2.8~136 ppb,检测范围为0.6~2.1 ppb。说明VOCs可用于区分正常组织与癌组织,在胃癌的诊断中具有一定的应用价值。

Kumar<sup>[33]</sup>等采用SIFT-MS技术联合内镜病理检查,对10例胃癌患者的胃内容物样本进行VOCs检测,每个样本重复检测三次,与健康者的胃内容物样本VOCs检测结果进行比对分析,最终得出7种(丙酮、甲醛、乙醛、己酸、硫化氢、氰化氢和甲基苯酚)有统计学意义的VOCs。由此认为胃内容物可能是一种对胃癌诊断有一定指导意义的生物样品,同时也能提高对上消化道疾病发病机制的认识。通过对胃内容物VOCs检测分析,我们推测可以鉴别出与胃癌相关的挥发性有机物,这可能有助于临床开发出新的诊断方法。

#### 5 挥发性有机化合物在结直肠癌筛查中的应用

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)为世界范围内第三大常见肿瘤,居肿瘤相关死亡原因的第二位<sup>[3]</sup>。多数患者就诊时已处于疾病晚期,总体生存期明显低于其他癌种。结直肠肿瘤通常由结肠息肉病变发展而来,其中涉及到遗传学、组织学和形态学变化,因此肠镜检查是目前临床上筛查结直肠癌应用最广泛且最有效的方法,可显著降低CRC的发病率和病死率<sup>[34]</sup>。同样,结直肠镜检查过程中也存在一些并发症和危险因素:如进镜时可能引起肛门疼痛、肠黏膜损伤、肠道出血、穿孔,以及因内镜消毒不合格引起交叉感染等风险,目前临床推广存在困难。

挥发性有机化合物(VOCs)检测在结直肠癌筛查中有一定应用前景,Amann等<sup>[35]</sup>指出与肠道疾病有密切关联的粪便VOCs检测总量为381种,约为呼吸中挥发性物质的一半。但由于从受检者中获得粪便样本相对困难和肠道清洗等对肠道内微生物种群的影响,目前大规模的粪便VOCs检测分析

研究较少。目前利用唾液 VOCs 来辅助诊断结直肠癌的研究较多。原因在于唾液在收集、储存、输送、采样和处理方面有许多优势。血液在毛细血管中的溶解性物质,可以快速通过唾液腺薄膜,从而形成唾液内物质含量与血液内物质含量相近或相似,因此在反映身体生理状态方面,唾液检测被认为在功能上接近于血液检测。此外,唾液的组成与血液和尿液中化学物质的含量密切相关,如甲醇,2-丙醇和乙醇。乙醇和乙醛由人体内源性形成<sup>[36]</sup>。乙醛的形成与酶酒精脱氢酶(ADH)和细胞色素 p450 的活动有关。无论这种机制如何,唾液和粘膜中的乙醛水平升高在致癌中起着重要作用。唾液中发现了一些消化道肿瘤的挥发性生物标志物。例如有文献<sup>[37]</sup>介绍了通过色度-晶体 5000 色谱仪上的毛细管气相色谱法检测胃癌(n = 11)、结肠直肠癌(n = 18)和健康对照组(n = 16)唾液中的 VOCs,研究结果显示,唾液中的乙醛、甲醇和乙醇在胃癌患者中含量较高,而结肠直肠癌患者唾液中丙酮含量较高。与健康对照组相比,结肠直肠癌患者唾液中 1-丙醇和 2-丙醇含量减少。最终这些物质用于检测胃癌和结肠直肠癌的灵敏度分别为 80.0% 和 92.3%。

在呼气检测方面,气体 VOCs 也显示出了一些,如 Altomare 等<sup>[38]</sup>最近使用 GC-MS 对 37 例结肠癌患者和 41 例健康对照组呼出的气体中 VOCs 进行了对比分析,共得出 58 种 VOCs 被认为与结肠癌有一点关联,对结肠癌识别能力>90% 的 VOCs 包括癸醛、1,2-戊二烯、环己烷、甲基环己烷和 1,3-二甲苯。在血液检测方面,Wang<sup>[39]</sup>等对 16 例结肠癌(CRC)患者的血液 VOCs 检测研究显示,与健康对照组相比,其血液代谢生物标志物发生了变化。CRC 患者的苯基甲基氨基甲酸酯、乙基己醇和 6-t-丁基-2,2,9,9-四甲基-3-5-癸二烯-7-炔水平较低,而 1,1,4,4-四甲基-2,5-环己烷-二甲苯水平较高。血液 VOCs 分析在 CRC 患者中具有临床应用价值。

## 6 总结

我国挥发性有机化合物检测在临床中应用尚处于起步阶段,与传统的侵袭性诊断操作和血清学肿瘤标志物相比,挥发性有机化合物检测具有无创,诊断灵敏度高、特异度好等优势,VOCs 在疾病早期筛查中具有无与伦比的优势。现有的设备已具备分析 VOCs 的能力,通过使用 VOCs 分析来检测疾病和评估接触挥发性有机化合物/气体的情况,仍有许多挑战需要克服,包括标准化、取样方法和确定标记等。相信在不久的将来,随着色谱、质谱技术的广泛应用,VOCs 在食管癌、胃癌及结肠癌早期筛查中必将发挥重要的作用。

### 【参考文献】

[1] Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, et al. The

incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(2): 29.

[2] Siegel RL, Miller KD, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.

[3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 0(0): 1-41.

[4] Amann A, Costello Bde L, Miekisch W, et al. The human volatile: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva[J]. *J Breath Res*, 2014, 8(3): 034001.

[5] 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.

[6] Janssens E, van Meerbeeck JP, Lamote K. Volatile organic compounds in human matrices as lung cancer biomarkers: a systematic review[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 153: 103037.

[7] Bannaga AS, Kvasnik F, Persaud K, et al. Differentiating cancer types using a urine test for volatile organic compounds[J]. *J B of reath Res*, 2020, 15(1): 017102.

[8] Huang Y, Ho SS, Lu Y, et al. Removal indoor volatile organic compounds via photocatalytic oxidation: a short review and prospect[J]. *Molecules*, 2016, 21(1): 56.

[9] Enesca A, Cazan C. Volatile organic compounds (voc) removal from indoor air by heterostructures/composites/doped photocatalysts: a mini-review[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(10): 1965.

[10] Vaughan Watson C, Naik S, Lewin M, et al. Associations between select blood VOCs and hematological measures in NHANES 2005-2010[J]. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 2021, 31(2): 366-376.

[11] Frau A, Lett L, Slater R, et al. The stool volatile metabolome of pre-term babies[J]. *Molecules*, 2021, 26(11): 3341.

[12] Woollam M, Teli M, Angarita-Rivera P, et al. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in urine via gas chromatography-mass spectrometry QTOF to differentiate between localized and metastatic models of breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2526.

[13] 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.

[14] Esfahani S, Wicaksono A, Mozdiak E, et al. Non-Invasive diagnosis of diabetes by volatile organic compounds in urine using faimS and Fox4000 electronic nose[J]. *Biosensors (Basel)*, 2018, 8(4): 121.

[15] Blanchet L, Smolinska A, Baranska A, et al. Factors that influence the volatile organic compound content in human breath[J]. *J Breath Res*, 2017, 11:016013.

[16] Phillips M, Gleeson K, Hughes J.M.B, et al. Volatile organic compounds in breath as markers of lung cancer: a cross-sectional study[J]. *Lancet*, 1999, 353(9168), 1930-1933.

[17] Markar SR, Brodie B, Chin ST, et al. Profile of exhaled-breath volatile organic compounds to diagnose pancreatic cancer[J]. *Br J Surg*, 2018, 105(11): 1493-1500.

[18] Lindinger W, Hansel A, Jordan A. On-line monitoring of volatile organic compounds at pptv levels by means of proton-transfer-reaction mass spectrometry (PTR-MS) environmental research[J]. *Int J Mass Spectrom*, 1998, 173(3): 191-241.

[19] Lubes G, Goodarzi M. GC-MS based metabolomics used for the identification of cancer volatile organic compounds biomarkers [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2018, 147(5): 313-322.

[20] Liu M, Li Y, Wang G, et al. Release of volatile organic com

- betes Care, 2008, 31(3): 391-396.
- [28] Yang Y, Hu X, Zhang Q, et al. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. [J]. *Age Ageing*, 2016, 45(6): 761 - 767.
- [29] 张克菲, 张丽金, 杨文爽, 等. 体育锻炼干预对久坐老年糖尿病患者生理和认知功能影响的研究[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(3): 163-169.
- [30] Palui R, Pramanik S, Mondal S, et al. Critical review of bone health, fracture risk and management of bone fragility in diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6): 706-729.
- [31] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 208-219.
- [32] Hawkes CP, Mostoufi-Moab S. Fat-bone interaction within the bone marrow milieu: Impact on hematopoiesis and systemic energy metabolism[J]. *Bone*, 2019, 119: 57-64.
- [33] Kara, L, Marlatt, et al. Brown Adipose Tissue: an Update on Recent Findings[J]. *Curr Obes Rep*, 2017, 6(4): 389-396.
- [34] Coskun T, Sloop KW, Loghin C, et al. LY3298176, A Novel Dual GIP And GLP-1 Receptor Agonist For The Treatment Of Type 2 Diabetes Mellitus: From Discovery To Clinical Proof Of Concept[J]. *Mol Metab*, 2018, 18: 3-14.

(收稿日期: 2021-12-17 本文编辑: 李记文)

(上接封三)

- pounds (VOCs) from colorectal cancer cell line LS174T[J]. *Anal Biochem*, 2019, 581: 113340.
- [21] Zhang J, Zhu Z, Liu Y, et al. Diagnostic value of multiple tumor markers for patients with esophageal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116951.
- [22] Amann A, Corradi M, Mazzone P, et al. Lung cancer biomarkers in exhaled breath[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2011, 11(2): 207-217.
- [23] Markar SR, Wiggins T, Kumar S, et al. Exhaled breath analysis for the diagnosis and assessment of endoluminal gastrointestinal diseases[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(1): 1-8.
- [24] Kumar S, Huang J, Abbassi-Ghadi N, et al. Mass Spectrometric Analysis of Exhaled Breath for the Identification of Volatile Organic Compound Biomarkers in Esophageal and Gastric Adenocarcinoma[J]. *Ann Surg*, 2015, 262(6): 981-990.
- [25] Zou X, Zhou W, Lu Y, et al. Exhaled gases online measurements for esophageal cancer patients and healthy people by proton transfer reaction mass spectrometry[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(11): 1837-1843.
- [26] Zhou B, Zhou Z, Chen Y, et al. Plasma proteomics based identification of novel biomarkers in early gastric cancer[J]. *Clin Biochem*, 2019, 76: 5-10.
- [27] Lin J, Cai D, Li W, et al. Plasma circular RNA panel acts as a novel diagnostic biomarker for colorectal cancer[J]. *Clin Biochem*, 2019, 74: 60-68.
- [28] Das S, Pal S, Mitra M. Significance of exhaled breath test in clinical diagnosis: a special focus on the detection of diabetes mellitus[J]. *J Med Biol Eng*, 2016, 36: 605-624.
- [29] Rudnicka J, Kowalkowski T, Buszewski B. Searching for selected VOCs in human breath samples as potential markers of lung cancer[J]. *Lung Canc*, 2019, 135: 123-129.
- [30] Buszewski B, Ulanowska A, Ligor T, et al. Identification of volatile organic compounds secreted from cancer tissues and bacterial cultures[J]. *J Chromatogr B*, 2008, 868: 88-94.
- [31] Bel'skaya LV, Sarf EA, Shalygin SP, et al. Identification of salivary volatile organic compounds as potential markers of stomach and colorectal cancer: A pilot study[J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(2): 212-221.
- [32] Ligor T, Szeliga J, Jackowski M, et al. Preliminary study of volatile organic compounds from breath and stomach tissue by means of solid phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. *J Breath Res*, 2007, 1(1): 016001.
- [33] Kumar S, Huang J, Cushnir JR, et al. Selected ion flow tube-MS analysis of headspace vapor from gastric content for the diagnosis of gastro-esophageal cancer[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(21): 9550-9557.
- [34] Das V, Kalita J, Pal M. Predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: a systematic review of recent advances and challenges[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 8-19.
- [35] Amann A, Costello Bde L, Miekisch W, et al. The human volatile: volatile organic compounds (VOCs) in exhaled breath, skin emanations, urine, feces and saliva[J]. *J Breath Res*, 2014, 8(3): 034001.
- [36] Markar SR, Wiggins T, Kumar S, et al. Exhaled breath analysis for the diagnosis and assessment of endoluminal gastrointestinal diseases[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(1): 1-8.
- [37] Vogel P, Lazarou C, Gazeli O, et al. Study of controlled atmosphere flexible microtube plasma soft ionization mass spectrometry for detection of volatile organic compounds as potential biomarkers in saliva for cancer[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(14): 9722-9729.
- [38] Altomare DF, Di Lena M, Porcelli F, et al. Exhaled volatile organic compounds identify patients with colorectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2013, 100: 144 - 150.
- [39] C. Wang, P. Li, A. Lian, et al. Blood volatile compounds as biomarkers for colorectal cancer[J]. *Cancer Biology & Aerapy*, 2014, 15(2): 200-206.

(收稿日期: 2021-12-27 本文编辑: 李记文)