

·临床研究·

腹部术后肺部并发症患者呼出气挥发性有机化合物分析

王 斌¹, 张晓莉², 杨晓春², 王京宇³, 安友仲⁴, 冯 艺⁵

(1. 北京大学人民医院麻醉科/北京大学人民医院重症医学科, 北京 100044; 2. 岛津中国创新中心, 北京 100020; 3. 北京大学公共卫生学院实验科学与技术系, 北京 100083/北京大学公共卫生学院疫苗研究中心, 北京 100083/北京大学医学与健康分析中心, 北京 100083; 4. 北京大学人民医院重症医学科, 北京 100044; 5. 北京大学人民医院麻醉科, 北京 100044)

摘要:【目的】确定与腹部手术后患者发生术后肺部并发症(PPCs)相关的特征性呼出气挥发性有机化合物(VOCs)。【方法】本研究前瞻性、连续入组2022年12月10日至2023年6月30日在北京大学人民医院行腹部手术后转入重症监护病房(ICU)带气管插管的患者76例。采集患者围术期相关基本信息,并在患者入ICU后的24h内经气管插管采集患者呼出气,进行气相色谱-质谱联用检测(GC-MS),分析患者呼出气VOCs成分。观察患者术后24h采集呼出气后是否发生PPCs,将患者分为PPCs($n=44$)组和无PPCs组($n=32$),比较患病组和非患病组呼出气VOCs差异。应用Lasso回归分析筛选有价值VOCs变量,进行Logistics回归分析,确定和PPCs相关的特征性VOCs。【结果】76例患者中发生PPCs者44例,无PPCs者32例,针对两组患者呼出气VOCs行Lasso回归分析,筛选出和PPCs可能相关的4种化合物,将4种化合物带入多因素Logistics回归分析,最终结果显示呼出气1-十六烷醇含量增高和PPCs的发生相关($OR: 1.000, P=0.002$)。【结论】本研究显示腹部手术后患者呼出气中1-十六烷醇含量升高可能和PPCs的发生相关。

关键词:重症监护病房;气管插管;肺部并发症;呼出气分析;挥发性有机化合物

中图分类号:R446.19 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2025)03-0528-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2025.0318

Exhaled Volatile Organic Compounds Analysis in Patients with Pulmonary Complications after Abdominal Surgery

WANG Bin¹, ZHANG Xiaoli², YANG Xiaochun², WANG Jingyu³, AN Youzhong⁴, FENG Yi⁵

(1. Department of Anesthesiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China//Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Shimadzu CO., LTD. China Innovation Center, Beijing 100020, China; 3. Department of Experimental Science and Technology, School of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China//Center for Vaccine Research, School of Public Health, Peking University, Beijing 100083, China//Peking University Medical and Health Analysis Center, Beijing 100083, China; 4. Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 5. Department of Anesthesiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Correspondence to: FENG Yi; E-mail: doctor_yifeng@sina.com

Abstract:【Objective】To identify the characteristic exhaled volatile organic compounds (VOCs) associated with postoperative pulmonary complications (PPCs) in patients after abdominal surgery.【Methods】This study prospectively enrolled 76 patients with tracheal intubation who were transferred to intensive care unit (ICU) after abdominal surgery at

收稿日期:2024-08-22

录用日期:2025-04-10

基金项目:北京市临床重点专科卓越项目[京卫医(2021)135号]

作者简介:王斌,第一作者,副主任医师,研究方向:呼出气分析以及术后肺部并发症的预测,E-mail: bimbisheng@163.com;冯艺,通信作者,博士生导师,主任医师,E-mail: doctor_yifeng@sina.com

Peking University People's Hospital between December 10, 2022 and June 30, 2023. The patients' basic information was collected during their perioperative period, and their exhaled VOCs were collected within 24 hours after their admission to the ICU, and then analyzed by gas chromatography and mass spectrometry (GC-MS). According to whether PPCs occurred 24 hours after surgery, the patients were divided into PPCs group ($n=44$) and non-PPCs group ($n=32$), and the differences of VOCs were compared between the two groups. Lasso regression analysis was used to screen the valuable variables of VOCs, and Logistics regression analysis to determine the characteristic VOCs associated with the occurrence of PPCs.【Results】 Among the 76 patients, 44 had PPCs and 32 had no PPCs. Lasso regression analysis screened 4 PPCs-related compounds from exhaled VOCs of two groups for further analysis and Logistics regression analysis showed that the increase of 1-Hexadecanol content in exhaled breath was significantly correlated with the occurrence of PPCs (OR: 1.000, $P=0.002$).【Conclusion】 This study indicated that the increased content of 1-Hexadecanol in patients' exhaled breath after abdominal surgery may be associated with the occurrence of PPCs.

Key words: intensive care unit; tracheal intubation; pulmonary complications; exhaled breath analysis; volatile organic compounds

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci),2025,46(3):528-534]

术后肺部并发症 (postoperative pulmonary complications, PPCs) 定义为术后发生的任何肺部异常,产生临床显著可识别的,对手术后的临床过程带来不利影响的疾病或功能障碍^[1-2]。合并 PPCs 的患者短期和长期死亡率均会增加,其中 14%~30% 的患者会在大手术后 30 d 内死亡,而未合并 PPCs 的这类患者死亡率仅为 0.2%~3%^[3-5],同时合并 PPCs 的患者会产生显著的额外医疗费用。所以许多学者^[6]认为,防控 PPCs 是减少患者致残致死率和节约医疗财政支出的一项重要举措。

目前已有研究分析了 PPCs 的危险因素并构建了相关预测模型,但所构建的模型均基于临床数据,同时 PPCs 的病因复杂,仅靠这些数据似乎难以精准的对其进行预测。而呼出气挥发性有机化合物 (volatile organic compounds, VOCs) 分析为我们提供了另一个无创、便捷的途径可以用以对于呼吸疾病的预测,近年来在针对新冠感染、哮喘、慢性阻塞性肺疾病和肺结核等肺部感染的研究中展现出良好的价值^[7-8]。所以寻找呼出气中 PPCs 相关的 VOCs,为今后利用呼出气 VOCs 分析进行 PPCs 的预测具有较大的临床价值。

既往可见针对及肝脏、肿瘤、糖尿病以及其他肺部疾病的 VOCs 相关的研究,但针对 PPCs 开展的 VOCs 相关的研究尚少见^[7]。通过 VOCs 开展针对肺部疾病预测的探索具有良好的创新性和可行性。本研究的目的即通过分析腹部术后 PPCs 组患者和非 PPCs 组患者的呼出气 VOCs 的差异,寻找与

PPCs 密切相关的 VOCs。为今后利用呼出气 VOCs 预测 PPCs 奠定前期研究基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项探索性研究,前瞻性、连续入组 2022 年 12 月 10 日—2023 年 6 月 30 日在北京大学人民医院行腹部手术后转入重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的带气管插管的患者,入 ICU 后 24 h 之内经气管插管采集患者呼出气进行分析,并观察患者术后 24 h 采集呼出气之后是否发生 PPCs。纳入标准:①通过患者或授权家属确认自愿参加研究并签署知情同意书;②年龄 ≥ 18 周岁;③2022 年 12 月 10 日—2023 年 6 月 30 日在北京大学人民医院行腹部手术后带气管插管转入 ICU 的患者。排除标准:①既往合并肺部疾病[心功能不全导致肺水肿、胸肺部创伤或手术、呼吸衰竭、肺部感染、胸腔积液、肺不张、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 或哮喘等]者及吸空气条件下术前指脉氧饱和度 $\leq 93\%$ 者;②血流动力学不稳定者;③糖尿病患者;④合并肝脏疾病者;⑤吸烟者;⑥术后采集呼出气之前拔出气管插管者;⑦拒绝参加研究者。

入组期间,268 例患者符合入组条件,181 例患者由于既往合并疾病或者拒绝参加研究而排除,11 例患者未顺利完成呼出气采集,最终 76 例患者纳

入并完成研究。76例患者根据是否发生PPCs分为PPCs组($n=44$)和非PPCs组($n=32$)进行VOCs对比分析。研究已在中国临床试验注册中心进行注册,临床试验注册号为:ChiCTR2500099196。研究已通过北京大学人民医院伦理委员会批准(2022PHB425-001),所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

首先择符合入组标准的患者签署知情同意后入组。入组患者术后24 h内利用采样袋采集患者呼出气标本,并利用热脱附管进行即时富集,富集后24 h内转移至实验室由固定的实验员进行气相色谱质谱联用(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)分析并对结果进行报告。记录患者基本信息:年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、术后化验检查、手术时长、麻醉方式、是否输血和病变良恶性等基本信息。同时观察患者术后24 h采集呼出气之后的生命体征、胸片、血气分析和其他化验检查判断患者是否发生PPCs分别纳入PPCs组(病例组)和无PPCs组(对照组)进行分析。对比病例组和对照组之间VOCs组分差异,筛选特征VOCs(图1)。

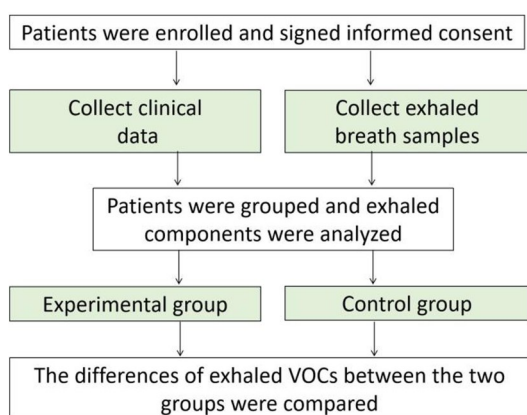


图1 实验流程图

Fig. 1 Flow chart of the experiment

结合2015年欧洲麻醉学会联合欧洲危重病医学会共同发布的围手术期临床结果定义指南^[9],本研究纳入PPCs种类包括:肺部感染、呼吸衰竭、胸腔积液、肺不张、气胸、支气管痉挛和误吸性肺炎。肺部感染定义为患者因疑似肺部感染而接受抗生素治疗,并符合以下1项或多项:新出现的咳痰或痰液增多表现,新出现或加重的肺部渗出影像,发热,白细胞计数 $>12 \times 10^9/L$ 。呼吸衰竭定义为术后

吸空气条件下氧分压 <60 mmHg,改良氧合指数(PaO_2/FiO_2) <300 mmHg,或者动脉血氧饱和度 $<90\%$ 并需要吸氧治疗,和(或)伴有二氧化碳分压 >50 mmHg。胸腔积液定义为胸片显示肋膈角钝化,直立位时同侧肋膈角轮廓不清,相邻解剖结构移位;或仰卧位时模糊不透亮影累及整个或下半部胸腔,伴肺血管影模糊。肺不张定义为肺透光度减低,纵膈、肺门或半膈向受累区移位,邻近非肺不张肺代偿性过度膨胀。气胸定义为胸膜腔内有空气,脏层胸膜周围血管床消失。支气管痉挛定义为术后新发的呼吸性喘息需用支气管扩张剂治疗。误吸性肺炎定义为吸入胃内容物后的急性肺损伤。PPCs定义为术后在院期间发生以上1项或多项疾病者。

1.3 呼出气样本采集

本研究采用Tedlar采样袋(图2A)进行气体收集。Tedlar气袋是由聚氟乙烯制成,这种材料对于大多数的化合物都是惰性的,可有效防止气体在袋的表面渗透和吸附。具体方法:患者入室后24 h内,完全容量控制通气条件下,安静且无呼吸机人机对抗时,调整患者潮气量为8 mL/kg潮气量,呼吸频率为15次/min,吸呼比为1:2,在患者呼气相通过连接管,经气管插管采集患者呼出气标本。

1.4 热脱附管即时富集

将气体样品保存在采样袋中,随着时间推移存在一定的透过和扩散现象,导致待测物质降解或损失,而将气体样品转移至热脱附管(图2B)上保存时,热脱附管上吸附的大部分组分在一周内可基本保持稳定。因此,在采集结束后,需立即使用具有恒定流量控制的采样泵连接Tedlar采样袋与热脱附管,将Tedlar采样袋中采集的气体转移至热脱附管上(图2C)。转移时采样泵的流速经过前期实验优化后固定为150 mL/min,每次转移的体积固定为300 mL,采样完毕后立即将热脱附管利用封口膜封口保存备用。

1.5 试验仪器和气相色谱质谱联用分析

GC-MS技术将气相色谱(gas chromatography, GC)的高效分离能力与四极杆质谱(mass spectrometer, MS)精确的定性能力相结合,被认为是呼出气分析检测的“金标准”^[10]。我们选择热脱附-气相色谱质谱联用技术(thermal desorption-gas chromatography-mass spectrometer, TD-GC-MS)检测呼出气(图3)。对呼出气样品中普遍检出



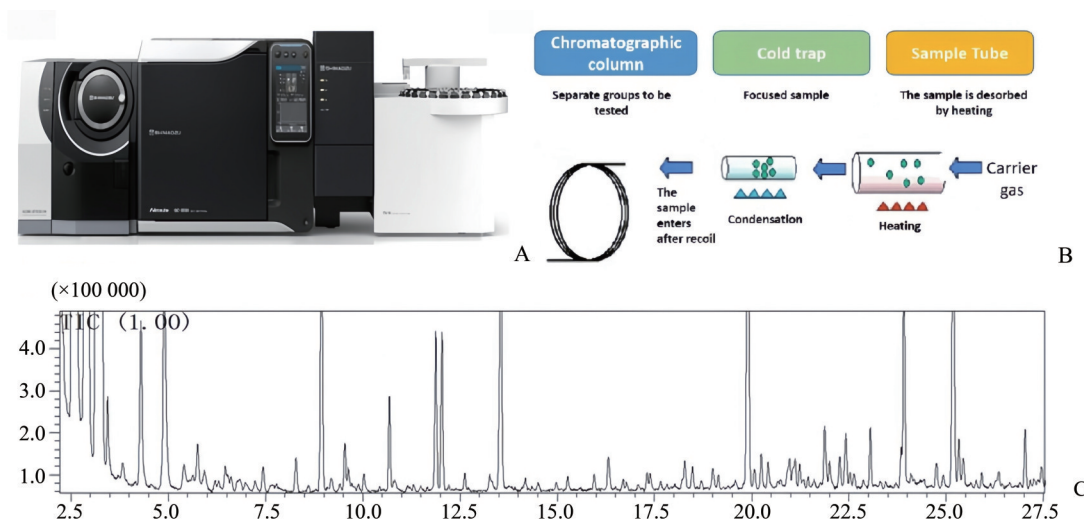
A: Tedlar sampling bag; B: Thermal desorption tube; C: Use the sampling pump to transfer the gas from the Tedlar sampling bag to the thermal desorption tube.

图2 Tedlar 采样袋、热脱附管以及热脱附管即时富集示意图

Fig. 2 Tedlar sampling bag, thermal desorption tube and thermal desorption tube instant enrichment diagram

的挥发性化合物进行定性分析,化合物的定性结果利用自动质谱图解卷积和鉴定系统及NIST谱库匹配检索获得。采用GCMS solution软件进行数据分

析,通过峰积分获得各挥发性化合物特征离子质量色谱图的峰面积。



A: Thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry; B: Schematic diagram of thermal desorption; C: Total ion flow diagram of human exhaled air.

图3 TD-GC-MS 检测呼出气中挥发性有机化合物的设备和流程

Fig. 3 TD-GC-MS equipment and process for detecting volatile organic compounds in exhaled air

1.6 统计学分析

研究采用SPSS 23.0软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间数据比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,两组间数据比较采用非参数检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 代表具有统计学差异。应用R(R4.0.3)软件进行Lasso回归初步筛选VOCs变量,进而将筛选出的变量带入多因素Logistic回归分析进一步确认VOCs与PPCs的相关性。

2 结果

研究入组的76例患者中,发生PPCs者共44例,无PPCs发生者32例。研究已将可能对呼出气分析造成影响的合并肺部疾病史(心功能不全导致的肺水肿、胸肺部创伤或手术、呼吸衰竭、肺部感染、胸腔积液、肺不张、COPD或哮喘等)者,术前氧饱和度降低者,血流动力学不稳定者,合并糖尿病和肝脏疾病的患者和吸烟者排除,两组患者基础情况较为一致。两组患者基线水平:性别、年龄、

BMI、白细胞、血红蛋白、血小板、凝血酶原时间、肌酸激酶-MB、脑利钠肽、肌酐、总胆红素、肿瘤性质、手术时长、麻醉方式、是否输血方面均无统计学差异。

通过 GC-MS 对患者呼出气 VOCs 进行分析,共检出 87 种 VOCs,分别对 87 种化合物编号为 1 号到 87 号,详情请扫右侧附表阅读。因 VOCs 检出种类繁多,部分化合物和 PPCs 并无内在联系,本研究利用 Lasso 回归分析对 87 种 VOCs 首先进行筛选。



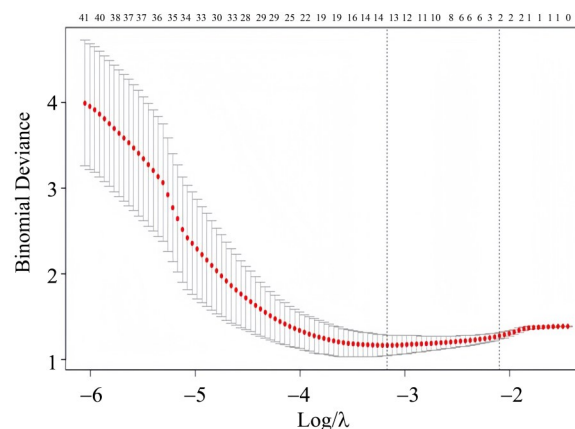
附表
Appendix table

2.1 Lasso 回归分析筛选呼出气挥发性有机物变量

通过 Lasso 回归分析对 87 种 VOCs 进行筛选,选出的 VOCs 进入下一步 Logistic 回归方程进一步确定其与 PPCs 的相关性。将所有 VOCs 作为变量带入 Lasso 回归方程,发生 PPCs 为 1,未发生 PPCs 为 0, λ 是正则化参数。采用十折交叉运算(图 4),可知 λ 一个标准差 $\lambda_{1se}=0.122\ 524\ 352\ 066\ 127$ 。图 5 纵坐标是不同变量的参数大小,上横坐标代表进入模型的变量数量,下横坐标为 $\log\lambda$,每一条曲线左侧均有序号,代表不同的变量,一条曲线表示一个变量随着 λ 取值的不同其系数的变化,当系数为 0 代表该变量未纳入模型。本研究取 λ 为 λ_{1se} 运行回归方程,筛选出了 4 个相关 VOCs 变量,分别为:61(壬醛)、69(2, 3, 6-三甲基癸烷)、73(3-乙基-3-甲基庚烷)和 83(1-十六烷醇)号 VOCs。将 4 种 VOCs 变量带入多因素 logistic 回归分析进一步确认和 PPCs 发生相关呼出气 VOCs 成分。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

将上述筛选出的 4 个 VOCs 变量(壬醛、2, 3,



A partial likelihood deviation (binomial deviation) curve with respect to $\log(\lambda)$ is plotted by verifying the best parameter λ in the Lasso model, and a vertical dashed line is plotted based on 1 standard error criterion

图 4 Lasso 回归分析的十折交叉验证图

Fig. 4 Ten-fold cross-validation graph for Lasso regression analysis

6-三甲基癸烷、3-乙基-3-甲基庚烷和 1-十六烷醇)纳入多因素 Logistic 回归分析,应用输入法筛选 PPCs 相关 VOCs(表 1)。最终结果显示呼出气中 1-十六烷醇含量升高和 PPCs 的发生显著相关($P=0.002$),OR 值估计为 1.000 10,OR 的 95% 置信区间为(1.000 097, 1.000 424)。

3 讨论

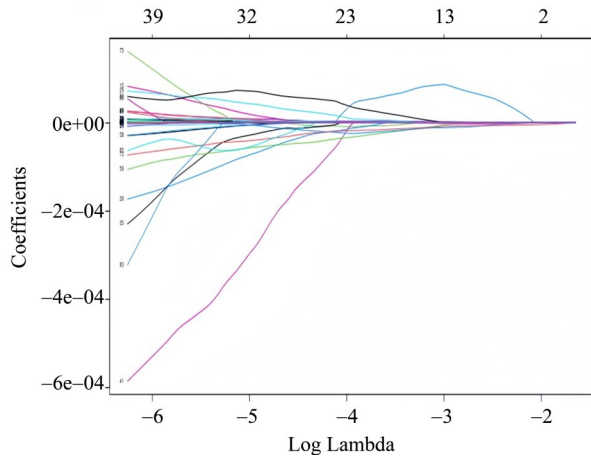
呼出气 VOCs 是指人体呼出气里除氮气,二氧化碳,氧气,惰性气体等常见气体外,具有挥发性的含碳化合物^[7]。呼出气 VOCs 是极痕量的存在,但其种类非常丰富,人体每次呼吸都会有数千种 VOCs 随之呼出^[11]。随着技术手段的进步目前已有多种方法可以对这些物质进行检测分析。GC-MS

表 1 多因素 Logistic 回归分析

Table 1 Multi-factor Logistic regression analysis

Variables	b	S_b	Wald χ^2	P	\widehat{OR}	OR 95% CI
Constant term	0.384	0.675	0.323	0.570	/	/
Nonanal	0.000 014	0.000 015	0.821	0.365	0.999 986	(0.999 957, 1.000 016)
2,3,6-Trimethyldecane	0.000 004	0.000 020	0.135	0.714	0.999 996	(0.999 978, 1.000 016)
3-Ethyl-3-methylheptane	0.000 027	0.000 010	1.818	0.178	0.999 933	(0.999 933, 1.000 012)
1-Hexadecanol	0.000 261	0.000 083	9.780	0.002*	1.000 10	(1.000 097, 1.000 424)

* $P < 0.05$; OR: odds ratio; CI: confidence interval.



The vertical coordinate is the parameter size of different variables, the upper horizontal coordinate represents the number of variables entering the model, the lower horizontal coordinate is $\log \lambda$, and the left side of each curve has an ordered number, representing a different variable.

图5 Lasso 回归分析的路径图

Fig. 5 Lasso regression analysis of the path map

技术将 GC 的高效分离能力与 MS 精确的定性能力相结合,被公认为是呼出气分析检测的“金标准”^[10]。本研究即通过 GC-MS 对肺部并发症患者的呼出气进行检测,以探索这类疾病相关的特征 VOCs。既往对于 PPCs 这一发病率高且显著增加患者病死率的疾病相关的研究尚属少见。

本研究中呼出气采集和 PPCs 的检验及判断均在术后 24 h 内完成,PPCs 诊断相关的结果均在呼出气采集之后完成,二者时间相近以保障呼出气采集和疾病诊断之间时间的稳定,尽可能的避免呼出气采集和疾病诊断时间间隔过长带来的影响。本研究首先将患者分为 PPCs 组和非 PPCs 组,进行 Lasso 回归筛选变量,进而通过 Logistic 回归最终确认与 PPCs 密切相关的特征性 VOCs。多重共线性相关问题可以由 Lasso 回归解决,进而模型的稳定性和可解释性进一步提高^[12]。另外,本研究中因变量较多,应用此方法,对于可能存在的估计偏差可以进一步降低。同时通过系数估计和变量筛选的处理,予以适当的惩罚量后,会得到比传统方法所估计的系数更接近于真实水平的收缩系数,进而可以使构建的模型具有更佳的预测效果和外推能力^[13]。研究中两组患者基线水平无统计学差异。通过 Lasso 回归从 87 种 VOCs 中筛选出 4 种 VOCs 与 PPCs 可能相关,分别为壬醛、2, 3, 6-三甲基癸

烷、3-乙基-3-甲基庚烷和 1-十六烷醇。最终通过 Logistic 回归确认 1-十六烷醇这种物质为 PPCs 发生的独立危险因素,和 PPCs 密切相关。

醛类物质如烯醛、二醛类物质等,是酒精氧化和脂质过氧化的产物,在癌症、氧化应激、肝脏疾病、糖尿病、帕金森病患者中水平增高^[14-16],脂质过氧化过程中多不饱和脂肪酸和自由基相互作用并产生醛类物质。而既往也有研究显示壬醛和病毒肺炎之间存在一定关联。虽然本研究 Lasso 回归将壬醛作为 PPCs 的重要特征物质筛选而出,但并未最终由 logistic 回归确认,但壬醛作为一种和人体疾病密切相关的醛类物质在今后的研究中仍应重视。2, 3, 6-三甲基癸烷和 3-乙基-3-甲基庚烷同样被 Lasso 作为重要特征变量筛选而出,既往研究显示癸烷和庚烷均和肺部病毒感染或肺炎链球菌感染存在一定关系^[17-19],但具体这两种物质在既往的研究中少见,同样未被的 Logistic 回归最终确认,今后研究可予以关注并进一步研究这些物质和疾病之间是否存在关联。

而 1-十六烷醇在既往疾病相关的研究中鲜见报道。Zhu 等^[20]表示 1-十六烷醇是促进肺表面活性物质中最重要的磷脂——二棕榈酰磷脂酰胆碱在界面快速吸附并扩展成分子膜的重要成分。还有研究显示乙酰辅酶 A 和丙酮酸的代谢产物包括 1-十六烷醇和乳酸^[21],1-十六烷醇通过氧化生成棕榈酸进入中间脂质代谢途径,棕榈酸随后被用于合成磷脂^[22],并且可将 1-十六烷醇作为一种表面活性剂应用于肺部,因其对脂多糖诱导的肺损伤有抗炎作用^[23]。尽管目前尚未完全明确 1-十六烷醇与肺部并发症发生之间密切相关的内在具体机制,但既往研究已经揭示,1-十六烷醇是一种与肺表面活性物质功能密切相关的重要化合物,且在体内丙酮酸和脂质代谢等诸多方面发挥着重要作用。本研究发现,腹部手术后患者呼出气中 1-十六烷醇含量升高可能与 PPCs 的发生存在关联。然而,本研究也存在一些局限性:一方面,目前关于 PPCs 呼出气的研究相对较少,导致实验结果缺乏较多既往文献可供对比分析;另一方面,本研究样本量较小,研究结果尚需未来大规模前瞻性研究的进一步验证。展望未来,1-十六烷醇或许可作为一种具有潜力的研究靶点,针对肺损伤等肺部并发症相关问题展开更深入的研究。

参考文献

- [1] Sameed M, Choi H, Auron M, et al. Preoperative pulmonary risk assessment[J]. *Respir Care*, 2021, 66(7): 1150–1166.
- [2] Pettenuzzo T, Boscolo A, Pistollato E, et al. Effects of non-invasive respiratory support in post-operative patients: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 152.
- [3] Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, et al. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(1): 44–53.
- [4] Madan S, Sureshkumar S, Anandhi A, et al. Comparison of enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway versus standard care in patients undergoing elective stoma reversal surgery— a randomized controlled trial [J]. *J Gastrointest Surg*, 2023, 27(11): 2667–2675.
- [5] Hadaya J, Verma A, Marzban M, et al. Impact of pulmonary complications on outcomes and resource use after elective cardiac surgery [J]. *Ann Surg*, 2023, 278(3): e661–e666.
- [6] Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118(3): 317–334.
- [7] Hanna GB, Boshier PR, Markar SR, et al. Accuracy and methodologic challenges of volatile organic compound-based exhaled breath tests for cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(1): e182815.
- [8] Ali A, Mansol AS, Khan AA, et al. Electronic nose as a tool for early detection of diseases and quality monitoring in fresh postharvest produce: a comprehensive review [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2023, 22(3): 2408–2432.
- [9] Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: european perioperative clinical outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2015, 32(2): 88–105.
- [10] 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.
- [11] Peled N, Fuchs V, Kestenbaum EH, et al. An update on the use of exhaled breath analysis for the early detection of lung cancer [J]. *Lung Cancer (Auckl)*, 2021, 12: 81–92.
- [12] Wang Z, Sun X, Wang B, et al. Lasso-Logistic regression model for the identification of serum biomarkers of neurotoxicity induced by strychnos alkaloids [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2023, 33(1): 65–72.
- [13] Liu M, Li Q, Zhang J, Chen Y. Development and validation of a predictive model based on LASSO regression: predicting the risk of early recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(22): 3403.
- [14] Velusamy P, Su CH, Ramasamy P, et al. Volatile organic compounds as potential biomarkers for noninvasive disease detection by nanosensors: a comprehensive review [J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2023, 53(8): 1828–1839.
- [15] Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 360438.
- [16] Pizzimenti S, Ciamporcerio E, Daga M, et al. Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins [J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 242.
- [17] van Oort PM, Brinkman P, Slingsers G, et al. Exhaled breath metabolomics reveals a pathogen-specific response in a rat pneumonia model for two human pathogenic bacteria: a proof-of-concept study [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(5): L751–L756.
- [18] Purcaro G, Rees CA, Wieland-Alter WF, et al. Volatile fingerprinting of human respiratory viruses from cell culture [J]. *J Breath Res*, 2018, 12(2): 026015.
- [19] Berna AZ, Akaho EH, Harris RM, et al. Reproducible breath metabolite changes in children with SARS-CoV-2 infection [J]. *ACS Infect Dis*, 2021, 7(9): 2596–2603.
- [20] Zhu H, Sun R, Hao C, et al. A Langmuir and AFM study on interfacial behavior of binary monolayer of hexadecanol/DPPE at the air-water interface [J]. *Chem Phys Lipids*, 2016, 201: 11–20.
- [21] Kwak S, Jin YS. Production of fuels and chemicals from xylose by engineered *Saccharomyces cerevisiae*: a review and perspective [J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16(1): 82.
- [22] DeAngelis RL, Findlay JW. Metabolism of synthetic surfactants [J]. *Clin Perinatol*, 1993, 20(4): 697–710.
- [23] Mittal N, Sanyal SN. Exogenous surfactant suppresses inflammation in experimental endotoxin-induced lung injury [J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2009, 28(4): 341–349.