

· 综 述 ·

呼出气挥发性有机物传感器在疾病诊断中的研究进展*

范蕴非¹, 陈曦^{1,2}

【摘要】人体呼出气挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)分析在疾病初筛和早期识别中的应用愈发受到关注。目前,呼出气 VOCs 的检测方法主要有质谱、色谱等较大型分析仪器和气体传感器两种。与大型仪器相比,气体传感器体积小,成本低、操作简单,在大规模人群呼出气 VOCs 的检测中有良好的应用前景。本文总结了研究中重点关注的呼出气 VOCs 传感器的原理、性能、特征和改进方向,以及传感器阵列和电子鼻技术在呼出气 VOCs 疾病诊断中的应用,探讨了呼出气 VOCs 传感器在进行疾病识别研究中面临的主要问题和发展方向,旨在为进一步研究提供参考。

【关键词】 气体传感器;呼出气分析;挥发性有机物(VOCs);疾病诊断

中图分类号:R 44; O 659 文献标志码:A 文章编号:1001-0580(2019)08-1099-06 DOI:10.11847/zgggws1123877

Progress in researches on application of exhaled volatile organic compound sensors in disease diagnosis

FAN Yun-fei*, CHEN Xi (*College of Environmental Sciences and Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

【Abstract】 Analysis of volatile organic compounds (VOCs) in human exhaled breath is showing great potential for its application in the initial screening and recognition of some diseases. Methods used for exhaled VOCs analysis involve generally analytical instruments such as mass spectrometer and chromatograph, and gas sensors. Compared with analytical instruments, the gas sensor is small, cheap, and can be operated simply, which is very suitable to be applied in exhaled VOCs detection for disease diagnosis of large sample size. This review summarizes the principle, performance, characteristics and improvement of the exhaled VOCs sensors, the technology of sensor array and electronic nose and its application in disease recognition, and discusses the prospects and challenges of exhaled VOCs sensors in VOCs detection and disease diagnosis, hoping to bring insight to further studies.

【Key words】 gas sensor; breath analysis; volatile organic compounds; disease diagnosis

人体呼出气中的挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)很多来自于人体内源性的生理和病理反应,采集过程简单无创,未来很可能成为一种疾病早期识别和连续监控的重要标志物。目前,很多人群研究已经发现呼出气 VOCs 种类和水平的变化与多种疾病的发生存在关联^[1-5]。如丙酮、二甲基硫醚、异戊二烯、丁醇、硝酸甲酯以及一些长链烷烃和苯系物在糖尿病患者的呼出气中存在水平异常^[1,5-6]。苯、丙醇、苯乙烯、戊烷等在多项研究中均被识别为肺癌的可能标志物^[4]。庚酮、戊酮等醛酮类 VOCs 以及乙烷、戊烷等烷烃被证明与多种呼吸系统慢性疾病,如慢肺阻、肺部纤维化、哮喘等存在显著的关联^[7-10]。虽然开展的研究相对较少,在乳腺癌、食道癌、帕金森和阿兹海默症、慢性肾病、肝硬化患者的呼出气中同样被发现可能存在疾病特异性的 VOCs^[11-14]。

目前,用于疾病判别或诊断的呼出气 VOCs 检测方法主要有 2 类:分析仪器法和传感器法。分析仪器法一般使用不同类型的质谱设备,如气相色谱质谱和质子转移质谱,配合固相萃取和热脱附等前处理方法,进行呼出气 VOCs 的定性和定量分析^[8,11,15]。这种方法的优势在于可以同时分析多种呼出气 VOCs 的准确水平及在不同人群中的差异,快速确定疾病特异性的 VOCs 种类。但是,由于各类分析仪器的操作难度高,且专业性较强,难以保证在不同研究中使用相同的仪器和统一的操作流程进行呼出气 VOCs 分析^[7]。导致不同研究中使用不同仪器筛选的同一类疾病相关的呼出气 VOCs 在种类和水平上存在较大差异。另外,由于大型仪器进行 VOCs 分析的人力和经济成本较高,短时间内很难得到大样本量的具有人群代表性的疾病特异性 VOCs 信息,阻碍了 VOCs 发展成为疾病标志物

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2015CB553401)

作者单位:1. 北京大学环境科学与工程学院,北京 100871; 2. 深圳市建筑科学研究院有限公司

作者简介:范蕴非(1993-),女,重庆人,硕士在读,研究方向:环境健康。

通信作者:陈曦, E-mail: chenxi_0129@126.com

数字出版日期: 2019-06-09 13:07

数字出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20190609.1307.008.html>

和诊断产品的进程。

气体传感器是目标气体与传感器材料发生吸附或氧化还原等反应,引起传感器材料某些性质发生变化,通过监测响应信号的变化对样本中目标气体进行定性定量分析的小型化装置^[16-17]。目前气体传感器的目标气体主要有可燃气体(CO、H₂等),有毒气体(NH₃、NO_x等),以及人体呼出气VOCs等^[13,18-19]。根据传感器的原理和材料,气体传感器的类型有半导体型、电化学型、质量型、光学型、气相色谱型、接触燃烧型等^[13-14]。应用传感器法进行疾病特异性VOCs筛选是对大型仪器法的有效补充,因为传感器相对更为便携,分析成本和操作难度更低,适用于验证疾病特异的呼出气VOCs在人群中的浓度水平,确定影响呼出气VOCs水平的因素,以及进行后续的商品化应用^[13]。本文针对目前疾病识别类VOCs传感器的优势和劣势,使用

呼出气VOCs传感器进行疾病识别的应用前景综述如下。

1 概 论

目前常用几种气体传感器的性能特征见表1。其中金属半导体传感器尺寸小、操作方便,稳定性好,成本低,应用较为广泛,但需要高温操作,大多需要通过材料掺杂以改进传感器性能^[20-23];硅纳米线及碳基纳米材料自身吸附性很差,需要通过功能化修饰获得对特定VOCs的吸附能力^[24-27];质量型采样器灵敏度高,检测限低,可常温操作,但成本较高,易受环境干扰^[28-30];比色传感器操作难度低,成本低,但响应时间长,需要配合光谱或成像设备^[31-32];传感器阵列可以响应多种VOCs,通过特征图谱进行疾病判断,但制备及操作方法相对复杂,一般来说,无法准确检测某一种VOCs的浓度水平^[33-35]。

表1 呼出气VOCs传感器的特性

传感器类型	常见种类	检测限	制备难度	操作温度	响应时间	成本	物种选择性
金属氧化物半导体传感器 ^[20-23,36-37]	氧化钨、氧化钛、氧化锌、氧化铁	ppb~ppm	一般	高温	快	一般	较高
非金属氧化物半导体传感器 ^[24-27]	碳纳米管、石墨烯、硅纳米线	ppb~ppm	较复杂	常温	一般	一般	一般
质量型传感器 ^[28-30,38-39]	石英晶体微天平、表面声波	ppb	复杂	常温	一般	较高	一般
比色传感器 ^[31-32,40]	酸碱显色剂、氧化还原显色剂	ppm	一般	常温	慢	一般	较高
传感器阵列 ^[33-35,41-42]	电子鼻	ppm	复杂	不确定	不确定	高	不高

2 常见传感器类型

半导体型传感器是指传感器材料与吸附的气体分子发生作用,产生电荷转移,并通过电信号响应来进行气体检测的一类传感器。半导体传感器具有尺寸小,输出信号简单,易于批量制备的特点,应用广泛。根据构造和原理,半导体传感器可进一步分为电阻型和非电阻型,后者包括场效应晶体管型和电容型半导体传感器等^[43]。

2.1 金属氧化物半导体传感器 金属氧化物半导体传感器是目前研究及商业化应用最广泛的一类传感器。以金属氧化物作为材料的气体传感器,可以通过与VOCs发生氧化还原反应引起的电子转移和电导率变化指示VOCs浓度^[44]。目前,用于疾病识别的金属氧化物传感器主要包括氧化锌、氧化钨、氧化铁、氧化钛、氧化镉、氧化锡等及其混合氧化物^[20-22]。金属氧化物传感器用于呼出气VOCs分析的优势在于制作和操作简单,响应快且稳定,便于整体转移,性价比高。传感器的主要劣势在于在呼出气带来的高湿度环境下物种分辨率较低,检测限较高(>10 ppm)^[36]。另外,高温操作条件导致金属氧化物传感器功耗极大,损耗严重,也难以被

改造成可穿戴的民用医疗监测设备^[23]。

2.1.1 传感器的重新设计与表面修饰 很多研究致力于通过重新设计纳米结构或者使用贵金属进行表面修饰来提高金属氧化物传感器的物种分辨率和对低浓度VOCs的催化氧化能力^[36]。重新设计结构的目的是提高传感器金属氧化物部分的活性接触面积,目前主要是将其制作成线状、管状和带状等一维结构。但是除尚不成熟的电化学阳极氧化法之外,大多数纳米金属氧化物的溶剂热反应重构方法成本均偏高,难以批量进行^[37]。增加反应面积后的纳米金属氧化物反应活性很高,高温下稳定和耐损性能相比于普通金属氧化物传感器有所降低,合成过程中增加煅烧和退火处理可以一定程度上避免传感器使用寿命过短。使用贵金属,如钯、银、金、铂、钴、铜等进行表面修饰的目的是提高金属氧化物催化氧化的速率,这是目前该类传感器的一个主要改进方向^[45]。如Kim等^[36]在使用金修饰三氧化二铁纳米管传感器进行呼出气中丙酮的分析,350℃的工作环境下,传感器检测限达到304 ppb,在50%相对湿度条件下仍然能够有效地区分丙酮与其它气体,暴露于50 ppm的丙酮之后3 s内即出

现电阻变化峰值, 214 s后恢复正常状态。

2.1.2 传感器的紫外光照射 紫外光照射可以引起金属氧化物表面的氧化基团活化, 降低传感器的操作温度, 提升传感器的检测能力和使用寿命^[46]。另外, 由于紫外线对于很多气体分子的去除能力均很强, 所以可明显缩短金属氧化物传感器测量呼出气 VOCs 后的恢复时间^[23]。如 Jaisutti 等^[20]开发出一种 p 型掺钠氧化锌纳米 VOCs 传感器, 在 $5 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 强度的紫外光照射和 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 室温条件下, 该传感器在 100 ppm 丙酮接触前后电阻比为 3.35, 反应时间为 18 s, 恢复时间为 63 s, 传感器在 80% 的相对湿度下仍能够正常运行, 检测限为 200 ppb。

2.2 非金属氧化物纳米材料半导体传感器 除金属氧化物外, 非金属纳米材料也可作为气体传感器的半导体材料, 如有机聚合物、硅纳米线、碳纳米管和石墨烯等。有机聚合物(聚吡咯、聚苯胺等)气体传感器制备方法多样, 可在室温操作, 具有高选择性, 但对湿度较为敏感^[47-48]。硅纳米线、碳纳米管等非金属纳米材料在尺寸、比表面积, 可使用微纳技术进行集成化制备等方面具有天然优势, 在呼出气 VOCs 传感器, 尤其是传感器阵列的商业化应用中具有较高潜力, 但制备过程中需要筛选出对目标气体分子具有高特异性和灵敏度的掺杂材料或功能化修饰方法, 增加了标准化批量制备的难度和成本。

2.2.1 硅纳米线场效应晶体管 具有成熟的制备工艺, 可直接应用于气体传感器中, 但其本身对 VOCs 的吸附性较差, 需要通过有机物修饰提高其对某种或某类 VOCs 的响应, 增加了制备难度^[24]。与电阻型半导体传感器相比, 场效应管结构可以输出多种响应信号, 因此, 使用单一硅纳米线场效应晶体管结合模式识别技术, 可以得到多种目标物质的浓度水平, 是 VOCs 传感器研究中一个新的发展方向^[49-50]。Wang 等^[50]通过单一硅纳米线场效应晶体管气体传感器的多种参数与神经网络分析方法结合, 得到了己烷、乙醇等 11 种 VOCs 的浓度水平。Shehada 等^[49]使用单一硅纳米线场效应晶体管检测胃癌与健康人群的呼出气 VOCs, 通过模式识别方法, 判别胃癌与健康人群的准确率大于 85%。

2.2.2 碳纳米管和石墨烯 作为新兴的碳基纳米材料, 具有特殊的孔隙结构和高比表面积, 可以吸附 VOCs 作为电子受体或电子供体。此外, 还具有尺寸小, 可在柔性衬底上制备, 室温操作, 对环境的灵敏度高等优势^[27], 但其本身只对 NH_3 、 H_2O 等能够产生强吸附的极性气体分子产生较快响应。因此, 需要使用有机聚合物对碳纳米管进行功能修饰, 得到具有物种灵敏和快速响应的传感器。Nag 等^[25]

使用多面体低聚倍半硅氧烷对碳纳米管进行修饰, 筛选出对丙烷和环己烷具有高特异性的碳纳米管传感器, 在 50% 的相对湿度下仍具有 ppm 级别的分辨率。Emam 等^[26]使用普鲁士蓝修饰还原氧化石墨烯, 使得该传感器对阿兹海默症的特征 VOC 丁羟甲苯的检测限由 5 ppm 降低至 $0.02 \sim 1 \text{ ppb}$ 。

2.3 质量型气体传感器 质量型气体传感器通过目标物质与在电场中振动的压电材料作用引起声波信号的频率、波速等参数发生变化, 分析目标 VOCs 浓度水平^[39, 51]。声波参数的变化主要由压电材料质量改变引起, 因此, 称为质量型传感器。与其他传感器相比, 质量型传感器响应快, 灵敏度高, 理论检测限可到 ng 级别, 但制备难度及成本较高, 容易受到环境干扰。此外, 压电晶体本身对气体没有选择性, 需要涂覆敏感涂层^[28-30]。

2.3.1 石英晶体微天平 石英晶体微天平是利用石英晶体的逆电压原理进行检测的质量传感器, 吸附 VOCs 后, 石英电极表面质量发生改变, 引起晶体震动频率变化, 通过频率信号变化测定 VOCs 种类及浓度^[30]。它是一种体声波传感器, 声波在晶体内传播。其响应时间短, 灵敏度高, 可室温操作, 与表面声波传感器相比, 石英晶体传感器电路简单, 稳定性好, 但成本较高。

2.3.2 表面声波传感器 表面声波是指声波在晶体表面传播, 声波能量聚集在晶体表面, 频率波动更大, 因此, 表面声波传感器具有更高的灵敏度和检测范围, 但电路也更为复杂, 且频率抗干扰性低于石英晶体微天平传感器^[28-29]。

选择稳定、高特异性的表面涂层是质量型传感器的研究重点之一^[52-53]。Huang 等^[38]使用金属-有机配合物 MIL-101 作为石英晶体微天平涂层, 探究材料对正己烷、甲苯、甲醇、丁酮、二氯甲烷和正丁胺在不同温度下的吸附特性, 发现与活性炭相比, MIL-101 对 VOCs 有更强的吸附能力, 其中对正丁胺吸附能力最强 (12.8 mmol/g), 正己烷最弱 (0.08 mmol/g), 不同物质的吸附能力受温度的影响不同。Liu 等^[39]使用分子印迹溶胶-凝胶方法制备对醛类物质具有特异性识别的石英晶体微天平传感器, 发现传感器对每个目标的响应强烈依赖于分子印迹溶胶-凝胶方法的基质前体、功能单体和模板分子, 最终从 13 个分子印迹溶胶-凝胶材料中筛选出的 5 个通道组成的传感器阵列显示出对醛类物质的高识别能力。

2.4 比色传感器 比色传感器是利用传感器材料的光学性质改变作为输出信号, 使用光谱或成像技术进行检测的光学传感器。其优势在于可视, 易制备, 可室温操作, 但其响应时间较长, 且信号处理较

复杂。比色传感器大多依赖于显色剂与目标物质的显色反应。Cha等^[40]利用醋酸铅与硫化氢生成褐色硫化铅的反应过程,制作具有高热稳定性,大量反应位点的醋酸铅纳米纤维,这种传感材料可以在90%的相对湿度下检测低至400 ppb的硫化氢,可作为用于诊断口臭的高性能比色传感器。呼出气VOCs检测中一般使用多种显色剂制成比色传感阵列,识别VOCs组成的特征比色图谱^[31-32]。Zhong等^[31]使用多种酸碱显色剂,氧化还原显色剂等构成36位比色传感器阵列,对肺癌患者及健康人群呼出气VOCs中的烷烃、酮、醇、苯及衍生物、异戊二烯等20种特定VOCs进行检测,响应时间为4 min,准确率在90%以上,且在不同湿度环境下具有高重现性和稳定性。

2.5 电子鼻和传感器阵列 按照检测时对呼出气VOCs的选择性来区分,优良的传感器可以分为两类:一类是对单一VOCs物种特异性极强的传感器,另一类是半选择性传感器^[33]。半选择性传感器的优势是可以模拟人类的嗅觉系统,配合模式识别和分类算法进行灵活的组合,形成“传感器阵列”,同时对疾病相关的多种VOCs响应。这种特性适应于疾病诊断的真实应用场景,目前,开发比较成熟的疾病诊断产品被称作“电子鼻”^[14]。传感器阵列本身不是一种单一气体传感器,而是一种传感器的应用方式。疾病和健康人群间具有多种差异VOCs,传感器阵列和电子鼻技术弥补了传统单一传感器无法响应多种VOCs的缺点,也不针对具体某种VOCs的浓度水平,而是通过多个传感器对同一样本的输出信号,形成这一样本VOCs的特征图谱,结合主成分分析、人工神经网络等算法,对样本呼出气VOCs进行模式识别和疾病判断^[34-35]。

作为易于使用,价格低廉的小型仪器,传感器阵列和电子鼻技术在疾病的筛查、诊断和随访中具有很好的发展和应用前景。目前,使用呼出气VOCs传感器进行疾病识别的人群研究中大多使用传感器阵列和电子鼻技术。Nakhleh等^[41]使用17个金纳米粒子和3个碳纳米管传感器组成的传感器阵列检测了1404位患有17种不同疾病(癌症、胃肠疾病、帕金森症等)受试者的呼出气VOCs,结果表明不同种疾病人群的受试者具有特征的“呼出气足迹(breathprint)”,使用传感器阵列进行疾病判别的准确率为86%,临床和环境因素对结果无显著影响。Saidi等^[42]使用河南汉威电子生产的MQ系列气敏传感器构成8位传感器阵列,检测人体呼出气中丙烷、乙醇、苯、氨、甲醛、丙酮、甲苯等分子,通过主成分分析和支持向量机(support vector machines, SVM)等方法,能够识别出糖尿病、慢性

肾病及健康人群间呼出气VOCs差异。

已有公司或机构研发出商品化的电子鼻产品并投入使用。如Cyrano 320电子鼻,由32位电阻型半导体传感器构成,以不同功能修饰的碳纳米管与有机聚合物复合物为半导体材料,仪器嵌有主成分分析、判别分析、支持向量机等数据分析方法,已经应用于慢性阻塞性肺疾病、肺癌、哮喘等疾病的研究中^[54-56]。除半导体型传感器外,基于涂覆敏感性涂层的石英微天平传感器制成的电子鼻也已经投入使用,如Bionote^[57-58]。一般来说,这些电子鼻产品主要用于进行模式识别和疾病判断,不能对混合气体中的单一成分定量检测。

3 小 结

使用便携式气体传感器进行呼出气VOCs检测和疾病识别具有巨大的应用潜力和商业前景。目前,主要的研究方向有两点:(1)研发能够精确测定与疾病明确相关的关键VOCs浓度水平的传感器,如将固相萃取前处理技术与质量型传感器联用,获得精确的VOCs浓度^[59-60],这样不仅能够进行疾病识别,也为预测患病程度、血糖等指标水平提供了可能;(2)通过传感器阵列与数据分析方法,通过对呼出气VOCs进行模式识别来进行疾病识别,与单一传感器相比,这一方法需要更为复杂的电路系统和硬件,以及稳定可靠的数据分析方法^[49,61]。

目前,使用标准化的操作流程和统一的方法确定不同人群中疾病相关呼出气VOCs的准确水平,提高使用呼出气VOCs判别疾病的准确度仍然是呼出气VOCs疾病诊断研究及应用中面临的最大挑战。就呼出气VOCs传感器而言,亟需解决的问题仍然是如何提升传感器的性能,主要包括检测限、灵敏度、物种选择性、抗干扰性等。由于人体呼出气具有高湿度,传感器在高湿环境下的性能尤其值得关注。传感器的性能与传感器的材料、结构、尺寸、活性位点、物理化学性质等有关,改进传感器性能的研究方向如下:(1)通过掺杂其他材料,增加活性位点,优化结构,提高传感器性能。(2)筛选具有高特异性吸附的涂层或薄膜,提高质量型传感器的物种选择性。(3)开发稳定可靠,可批量制备传感器的方法,降低制备难度和成本。(4)选择可靠的数据分析方法,提高疾病判别的准确度。(5)传感器阵列的小型化和集成化发展,为与医疗设备兼容,或集成到便携式设备或可穿戴产品中,进行实时监测提供可能。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Oakley-Girvan I, Davis SW. Breath based volatile organic compounds in the detection of breast, lung, and colorectal cancers: a systematic review[J]. *Cancer Biomarkers*, 2018, 21(1): 29–39.
- [3] Van de Kant KD, van der Sande LJ, Jöbsis Q, et al. Clinical use of exhaled volatile organic compounds in pulmonary diseases: a systematic review[J]. *Respiratory Research*, 2012, 13: 23.
- [4] Hua QL, Zhu YZ, Liu H. Detection of volatile organic compounds in exhaled breath to screen lung cancer: a systematic review[J]. *Future Oncology*, 2018, 14(16): 1647–1662.
- [5] Das S, Pal S, Mitra M. Significance of exhaled breath test in clinical diagnosis: a special focus on the detection of diabetes mellitus[J]. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 2016, 36(5): 605–624.
- [6] Minh Tdo C, Blake DR, Galassetti PR. The clinical potential of exhaled breath analysis for diabetes mellitus[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012, 97(2): 195–205.
- [7] Christiansen A, Davidsen JR, Titlestad I, et al. A systematic review of breath analysis and detection of volatile organic compounds in COPD[J]. *Journal of Breath Research*, 2016, 10(3): 14.
- [8] Pizzini A, Filipiak W, Wille J, et al. Analysis of volatile organic compounds in the breath of patients with stable or acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Breath Research*, 2018, 12(3): 15.
- [9] Caldeira M, Barros AS, Bilelo MJ, et al. Profiling allergic asthma volatile metabolic patterns using a headspace-solid phase microextraction/gas chromatography based methodology[J]. *Journal of Chromatography A*, 2011, 1218(24): 3771–3780.
- [10] Barker M, Hengst M, Schmid J, et al. Volatile organic compounds in the exhaled breath of young patients with cystic fibrosis[J]. *European Respiratory Journal*, 2006, 27(5): 929–936.
- [11] 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]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, 31(11): 1837–1843.
- [12] Li J, Peng Y, Liu Y, et al. Investigation of potential breath biomarkers for the early diagnosis of breast cancer using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 436: 59–67.
- [13] Jalal AH, Alam F, Roychoudhury S, et al. Prospects and challenges of volatile organic compound sensors in human healthcare[J]. *ACS Sensors*, 2018, 3(7): 1246–1263.
- [14] Konvalina G, Haick H. Sensors for breath testing: from nanomaterials to comprehensive disease detection[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(1): 66–76.
- [15] Yan Y, Wang Q, Li W, et al. Discovery of potential biomarkers in exhaled breath for diagnosis of type 2 diabetes mellitus based on GC-MS with metabolomics[J]. *Rsc Advances*, 2014, 4(48): 25430–25439.
- [16] Sun YF, Liu SB, Meng FL, et al. Metal oxide nanostructures and their gas sensing properties: a review[J]. *Sensors*, 2012, 12(3): 2610–2631.
- [17] Llobet E. Gas sensors using carbon nanomaterials: a review[J]. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2013, 179: 32–45.
- [18] Singkammo S, Wisitorsaat A, Jaruwongrangsee K, et al. Roles of catalytic PtO₂ nanoparticles on nitric oxide sensing mechanisms of flame-made SnO₂ nanoparticles[J]. *Applied Surface Science*, 2018, 458: 281–292.
- [19] Singh E, Meyyappan M, Nalwa HS. Flexible graphene-based wearable gas and chemical sensors[J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2017, 9(40): 34544–34586.
- [20] Jaisutti R, Lee M, Kim J, et al. Ultrasensitive room-temperature operable gas sensors using p-type Na: ZnO nanoflowers for diabetes detection[J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2017, 9(10): 8796–8804.
- [21] Kwak CH, Kim TH, Jeong SY, et al. Humidity-independent oxide semiconductor chemiresistors using terbium-doped SnO₂ yolk-shell spheres for real-time breath analysis[J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2018, 10(22): 18886–18894.
- [22] Righettoni M, Tricoli A, Gass S, et al. Breath acetone monitoring by portable Si: WO₃ gas sensors[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2012, 738: 69–75.
- [23] Saasa V, Malwela T, Beukes M, et al. Sensing technologies for detection of acetone in human breath for diabetes diagnosis and monitoring[J]. *Diagnostics*, 2018, 8(1): 12.
- [24] Shehada N, Cancilla JC, Torrecilla JS, et al. Silicon nanowire sensors enable diagnosis of patients via exhaled breath[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(7): 7047–7057.
- [25] Nag S, Sachan A, Castro M, et al. Spray layer-by-layer assembly of POSS functionalized CNT quantum chemo-resistive sensors with tuneable selectivity and ppm resolution to VOC biomarkers[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 222: 362–373.
- [26] Emam S, Adedoyin A, Geng X, et al. A molecularly imprinted electrochemical gas sensor to sense butylated hydroxytoluene in air[J]. *Journal of Sensors*, 2018, 2018: 1–9.
- [27] Nguyen BH, Nguyen VH. Promising applications of graphene and graphene-based nanostructures[J]. *Advances in Natural Sciences-Nanoscience and Nanotechnology*, 2016, 7(2): 15.
- [28] Raj VB, Singh H, Nimal AT, et al. Oxide thin films (ZnO, TeO₂, SnO₂, and TiO₂) based surface acoustic wave (SAW) E-nose for the detection of chemical warfare agents[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2013, 178: 636–647.
- [29] Viespe C, Miu D. Characteristics of surface acoustic wave sensors with nanoparticles embedded in polymer sensitive layers for VOC detection[J]. *Sensors*, 2018, 18(7): 9.
- [30] Kosemen A, Ozturk S, Sen Z, et al. Volatile organic compounds and dimethyl methyl phosphonate (DMMP) sensing properties of the metal oxide functionalized QCM transducers at room temperature[J]. *Journal of the Electrochemical Society*, 2017, 164(13): B657–B664.
- [31] Zhong X, Li D, Du W, et al. Rapid recognition of volatile organic compounds with colorimetric sensor arrays for lung cancer screening[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2018, 410(16): 3671–3681.
- [32] Schuermans VNE, Li Z, Jongen ACHM, et al. Pilot study: detection of gastric cancer from exhaled air analyzed with an electronic nose in Chinese patients[J]. *Surgical Innovation*, 2018, 25(5): 429–434.
- [33] Cui Y, Kim SN, Naik RR, et al. Biomimetic peptide nanosensors[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2012, 45(5): 696–704.
- [34] Fitzgerald J, Fenniri H. Cutting edge methods for non-invasive disease diagnosis using E-tongue and E-nose devices[J]. *Biosensors (Basel)*, 2017, 7(4): 59.
- [35] Guo D, Zhang D, Li N, et al. A novel breath analysis system based on electronic olfaction[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2010, 57(11): 2753–2763.
- [36] Kim DH, Kim TH, Sohn W, et al. Au decoration of vertical hematite nanotube arrays for further selective detection of acetone in exhaled breath[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 274: 587–594.
- [37] Kim DH, Shim YS, Moon HG, et al. Highly ordered TiO₂ nanotubes on patterned substrates: synthesis-in-place for ultrasensitive chemiresistors[J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2013, 117(34): 17824–17831.
- [38] Huang CY, Song M, Gu ZY, et al. Probing the adsorption characteristic of metal-organic framework MIL-101 for volatile organic compounds by quartz crystal microbalance[J]. *Environ-*

- mental Science and Technology, 2011, 45(10): 4490 – 4496.
- [39] Liu C, Wyszynski B, Yatabe R, et al. Molecularly imprinted sol-gel-based QCM sensor arrays for the detection and recognition of volatile aldehydes[J]. *Sensors (Basel)*, 2017, 17(2): 382.
- [40] Cha JH, Kim DH, Choi SJ, et al. Sub-parts-per-million hydrogen sulfide colorimetric sensor: lead acetate anchored nanofibers toward halitosis diagnosis[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(15): 8769 – 8775.
- [41] Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 112 – 125.
- [42] Saidi T, Zaim O, Moufid M, et al. Exhaled breath analysis using electronic nose and gas chromatography-mass spectrometry for non-invasive diagnosis of chronic kidney disease, diabetes mellitus and healthy subjects[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 257: 178 – 188.
- [43] Sharma B, Sharma A, Kim JS. Recent advances on H-2 sensor technologies based on MOX and FET devices: a review[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 262: 758 – 770.
- [44] Kao KW, Hsu MC, Chang YH, et al. A sub-ppm acetone gas sensor for diabetes detection using 10 nm thick ultrathin InN FETs[J]. *Sensors*, 2012, 12(6): 7157 – 7168.
- [45] Kim S, Park S, Park S, et al. Acetone sensing of Au and Pd-decorated WO₃ nanorod sensors[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, 209: 180 – 185.
- [46] Zheng ZQ, Yao JD, Wang B, et al. Light-controlling, flexible and transparent ethanol gas sensor based on ZnO nanoparticles for wearable devices[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 8.
- [47] Razak SIA, Fatimahwahab I, Fadil F, et al. A review of electrospun conductive polyaniline based nanofiber composites and blends: processing features, applications, and future directions[J]. *Advances in Materials Science and Engineering*, 2015: 19.
- [48] Setka M, Drbohlavova J, Hubalek J. Nanostructured polypyrrole-based ammonia and volatile organic compound sensors[J]. *Sensors*, 2017, 17(3): 28.
- [49] Shehada N, Brønstrup G, Funke K, et al. Ultrasensitive silicon nanowire for real-world gas sensing: noninvasive diagnosis of cancer from breath volatolome[J]. *Nano Letters*, 2015, 15(2): 1288 – 1295.
- [50] Wang B, Cancilla JC, Torrecilla JS, et al. Artificial sensing intelligence with silicon nanowires for ultrasensitive detection in the gas phase[J]. *Nano Letters*, 2014, 14(2): 933 – 938.
- [51] Zhao Y, Yang Q, Chang Y, et al. Detection and discrimination of volatile organic compounds using a single multi-resonance mode piezotransduced silicon bulk acoustic wave resonator (PSBAR) as virtual sensor array[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 254: 1191 – 1199.
- [52] Quang VV, Hung VN, Tuan LA, et al. Graphene-coated quartz crystal microbalance for detection of volatile organic compounds at room temperature[J]. *Thin Solid Films*, 2014, 568: 6 – 12.
- [53] Ozturk S, Kosemen A, Kosemen ZA, et al. Electrochemically growth of Pd doped ZnO nanorods on QCM for room temperature VOC sensors[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 222: 280 – 289.
- [54] Tirzite M, Bukovskis M, Strazda G, et al. Detection of lung cancer with electronic nose and logistic regression analysis[J]. *Journal of Breath Research*, 2018, 13(1): 016006.
- [55] Dragonieri S, Quaranta VN, Carratu P, et al. Exhaled breath profiling by electronic nose enabled discrimination of allergic rhinitis and extrinsic asthma[J]. *Biomarkers*, 2019, 24(1): 70 – 75.
- [56] Dragonieri S, Pennazza G, Carratu P, et al. Electronic nose technology in respiratory diseases[J]. *Lung*, 2017, 195(2): 157 – 165.
- [57] Finamore P, Pedone C, Lelli D, et al. Analysis of volatile organic compounds: an innovative approach to heart failure characterization in older patients[J]. *Journal of Breath Research*, 2018, 12(2): 026007.
- [58] Pennazza G, Santonico M, Incalzi RA, et al. Measure chain for exhaled breath collection and analysis: a novel approach suitable for frail respiratory patients[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2014, 204: 578 – 587.
- [59] Chen X, Cao M, Li Y, et al. A study of an electronic nose for detection of lung cancer based on a virtual SAW gas sensors array and imaging recognition method[J]. *Measurement Science and Technology*, 2005, 16(8): 1535 – 1546.
- [60] Dejou C, Hallil H, Raimbault V, et al. Love acoustic wave-based devices and molecularly-imprinted polymers as versatile sensors for electronic nose or tongue for cancer monitoring[J]. *Sensors (Basel)*, 2016, 16(6): 915.
- [61] Queralto N, Berliner AN, Goldsmith B, et al. Detecting cancer by breath volatile organic compound analysis: a review of array-based sensors[J]. *Journal of Breath Research*, 2014, 8(2): 027112.

收稿日期: 2019 - 04 - 23

(解学魁编校)