

• 综 述 •

尿液挥发性有机化合物作为肿瘤生物标志物的研究前沿与进展*

石福娜¹, 赵平喜²综述, 齐发梅^{1△} 审校

1. 甘肃省人民医院检验中心, 甘肃兰州 730000; 2. 武威市第二人民医院检验科, 甘肃武威 733000

摘 要:肿瘤早期诊断与动态监测急需非侵入性生物标志物。尿液挥发性有机化合物(VOCs)因易获取、高灵敏且能反映代谢异常,成为研究热点。VOCs 源于宿主代谢、外源物转化及微生物活动,其变化与肿瘤代谢重编程相关。该文综述了尿液 VOCs 的生成机制、检测技术及临床应用。检测技术的进步显著提升了尿液 VOCs 的检测效率,临床研究显示其在膀胱癌、前列腺癌等疾病中具有高灵敏度。尽管尿液 VOCs 在多种肿瘤中展现出区分潜力,但仍面临标准化方法缺失、外源干扰及小样本局限等挑战。未来需通过多组学整合、人工智能驱动的大规模验证及微型化设备开发,推动尿液 VOCs 从实验室向临床转化,构建“早筛-诊断-疗效监测”一体化体系。

关键词:挥发性有机化合物; 肿瘤; 生物标志物; 尿液

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.016 **中图法分类号:**R446.9

文章编号:1673-4130(2025)20-2518-07 **文献标志码:**A

Research frontier and advancements of volatile organic compounds in urine as tumor biomarkers*

SHI Funa¹, ZHAO Pingxi², QI famei^{1△}

1. Center of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, Wuwei Second People's Hospital, Wuwei, Gansu 733000, China

Abstract: There is an urgent need for noninvasive biomarkers for early detection and dynamic monitoring of tumor. Urinary volatile organic compounds (VOCs) have become a research hotspot due to their easy accessibility, high sensitivity and ability to reflect metabolic abnormalities. VOCs originate from host metabolism, transformation of exogenous substances and microbial activities, and their changes are related to cancer metabolic reprogramming. This article reviews the generation mechanisms, detection technologies and clinical applications of urinary VOCs. Advances in detection technologies have significantly improved the detection efficiency of urinary VOCs, and clinical studies have shown high sensitivity in diseases such as bladder and prostate cancer. However, urinary VOCs still face challenges such as lack of standardised methods, external interferences and small sample size limitations, although they have shown potential to differentiate between different types of tumor. In the future, it is necessary to promote the translation of urinary VOCs from the laboratory to the clinic through the integration of multi-omics, large-scale validation driven by artificial intelligence and the development of miniaturised devices, and to build an integrated system for "early screening-diagnosis-therapeutic effect monitoring".

Key words: volatile organic compounds; cancer; biomarkers; urine

肿瘤是全球主要的死亡原因之一,其发病率和病死率呈逐年上升趋势^[1]。目前,肿瘤治疗遵循多学科综合模式,包括手术切除、放疗、化疗、靶向治疗及免疫治疗^[2]。然而,现有方法对早期诊断依赖性强,约60%的病例确诊时已进展至中晚期^[3]。血液生物标志物虽然广泛应用,但其灵敏度和特异度在早期检测中受限^[4]。组织活检虽然为金标准,但具有侵入性且不适用于动态监测。因此,开发非侵入性、高灵敏度

的新型生物标志物成为研究焦点。近年来,代谢组学已经成为表征肿瘤代谢谱的一种有价值的方法,旨在确定疾病筛查和早期检测的生物标志物^[5]。为了应对这些挑战,挥发组学领域涉及对来自宿主和微生物代谢并可在多种生物基质中检测到的挥发性有机化合物(VOCs)的分析,在以肿瘤生物标志物为重点的策略方面取得了有希望的进展^[6]。相较于血液和呼吸 VOCs,尿液 VOCs 因样本易获取、代谢信息丰富

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(23JRRA1770);甘肃省人民医院院内基金青年培育项目(23GSSYF-16)。

△ 通信作者, E-mail: sfnanana@163.com。

且受外界干扰较少,更适用于动态监测和大规模筛查,被视为极具前景的肿瘤筛查工具^[7-9]。VOCs 是代谢过程中产生的小分子化合物(相对分子质量 $<300\times10^3$),可通过呼吸、汗液和尿液排出^[10]。肿瘤细胞由于瓦伯格效应和氨基酸代谢异常,释放特征性 VOCs,超过 10% 与人类和肿瘤有关的 VOCs 可在尿液中检测到^[8],如肺癌患者尿液中 2-戊酮和己醛水平显著升高^[11]。相较于传统标志物,尿液 VOCs 检测具有无创、成本低和实时监测优势,且能区分肿瘤亚型和治疗反应^[12]。例如,化疗后肺癌患者尿液中 2-戊酮水平显著下降,提示其可作为疗效动态指标^[13]。本文利用 PubMed 数据库和 CNKI 数据库进行了全面的文献检索,以确定尿液 VOCs 在检测肿瘤方面的总体诊断性能,搜索日期截至 2025 年 2 月 18 日。本文综述了尿液 VOCs 作为潜在的肿瘤生物标志物的机制、检测方法以及临床应用前景。

1 尿液 VOCs 的来源与代谢机制

尿液 VOCs 是人体代谢活动的产物,其生成涉及复杂的内源性代谢途径和外源性因素的代谢转化^[14]。内源性 VOCs 主要来源于宿主的正常生理代谢过程,如脂肪酸 β -氧化产生的酮体(例如丙酮和 2-丁酮),以及氨基酸代谢产生的挥发性胺类(例如苯乙胺)^[15-16]。这些代谢产物的生成与细胞能量代谢状态密切相关,其浓度变化可反映宿主的代谢健康状况。外源性 VOCs 则来源于食物、药物和环境污染物等外源物质的代谢转化,例如吸烟者尿液中检测到的尼古丁代谢产物 4-(甲基亚硝基)-1-丁醇,以及重金属镉等^[17-19]。这些外源性 VOCs 不仅反映了个体的暴露情况,还可能与某些疾病的发生发展相关。此外,肠道菌群也通过代谢活动产生 VOCs,例如短链脂肪酸(如乙酸和丙酸)和挥发性硫化物(如二甲基硫化物)。这些微生物代谢产物通过调节宿主的免疫反应和代谢状态,进一步影响尿液 VOCs 的组成。在疾病状态下,尿液 VOCs 的代谢谱会发生显著变化,这些变化可能与肿瘤细胞的代谢重编程有关,例如肺癌患者尿液中 2-戊酮和 2-己烯醛水平显著升高^[13]。

2 尿液 VOCs 的检测方法

2.1 气相色谱-质谱(GC-MS)

GC-MS 作为经典检测技术,整合了气相色谱的高效分离能力与质谱的精准鉴定能力,兼具高灵敏度和高分辨率优势。在尿液 VOCs 分析中,尿液样本中的 VOCs 首先在气相色谱中根据其沸点和极性进行分离,分离出的化合物在质谱中被电离和碎裂,生成的质谱图与参考库进行比较,能够检测尿液中多种 VOCs^[20]。在近期的研究进展中,GC-MS 技术通过优化样品前处理方法和检测条件,进一步提高了检测效率和准确性。例如,有学者采用固相微萃取-气质联用技术(SPME-GC-MS),优化了尿液样本的 pH 值、体积和样品瓶尺寸,显著提高了 VOCs 的检测效率^[21]。此外,GC-MS 可

以与先进的统计和机器学习技术结合使用,以处理大型数据集,并有助于识别与不同肿瘤类型和阶段相关的特定 VOCs 模式。因此,GC-MS 在推进肿瘤生物标志物发现方面发挥着关键作用,并有可能显著影响肿瘤领域的早期诊断和治疗结果。但是 GC-MS 需要相对复杂的样本前处理程序,如提取和衍生化,这可能会引入误差和污染。GC-MS 适用于高精度研究。

2.2 气相色谱-离子迁移谱(GC-IMS)

GC-IMS 技术兼具气相色谱的分离效能和离子迁移谱的高灵敏度特点,能够在短时间内(通常小于 10 min)完成尿液 VOCs 的检测。该技术通过检测尿液置空气中的 VOCs,无需复杂的样品预处理,显著提高了检测效率。它对某些类型的 VOCs(如醛和酮)具有良好的灵敏度和选择性。例如,RICCIO 等^[15]利用 GC-IMS 技术检测了 115 份尿液样本,成功鉴定了 23 种 VOCs,包括酮类、醛类和醇类化合物。此外,GC-IMS 技术还具有良好的线性范围(0~128 ppb)和较低的检测限(4.66 ppb)^[15],使其适用于临床快速筛查。但是 GC-IMS 的定量准确性可能低于 GC-MS,并且离子迁移谱可能受湿度和温度等因素的影响,导致结果变化。

2.3 多毛细管柱离子迁移谱(MCC/IMS)

MCC/IMS 是一种结合了多毛细管柱预分离和离子迁移谱检测的高灵敏度分析技术,它主要用于 VOCs 的快速检测与鉴定,广泛应用于环境监测、食品安全、医学诊断等领域^[22]。MCC/IMS 的核心优势在于其高灵敏度、快速响应和低成本,特别适用于复杂样本中痕量 VOCs 的分析^[22]。此外,相较于传统的 GC-MS, MCC/IMS 的设备成本和维护费用较低,设备体积小,适合现场检测和移动实验室应用。不足之处是复杂样本中的基质成分可能影响检测结果的准确性;缺乏统一的检测标准和方法,导致结果的可比性较差;VOCs 谱库的覆盖范围有限,可能影响未知化合物的鉴定。但通过技术创新和多学科协作, MCC/IMS 有望在未来实现更广泛的应用和突破。

2.4 液相色谱-质谱(LC-MS)

LC-MS 是发现肿瘤生物标志物的另一种常用的测定技术。在肿瘤研究中,LC-MS 被广泛应用于分析血液和尿液等生物样本,以识别指示目标疾病的 VOCs 模式^[15,23]。LC-MS 不仅可以对已知的 VOCs 生物标志物进行全面分析,还可以对可能与特定肿瘤类型或分期相关的新化合物进行全面分析^[24]。与 GC-MS 相比,LC-MS 能够分析极性、难挥发、热不稳定及大分子有机物^[24]。在肿瘤研究中使用 LC-MS 可继续扩大学者对疾病的了解,并有望改善肿瘤的诊断和管理。

2.5 电子鼻技术(e-nose)

e-nose 是一种模拟生物嗅觉系统的高科技手段,通过气体传感器阵列和机器学习算法实现对复杂气味或 VOCs 的检测、识别和分析,能够快速检测尿液中的 VOCs^[12]。与上述其他技术相比,该技术的优势在于其快速检测、高重复性、低

成本且易于操作,适合临床快速筛查。这使得其在资源有限的环境中具有显著优势,能够为疾病的早期干预提供有力支持。缺点是选择性和灵敏度可能低于其他技术,如 GC-MS 和 GC-IMS。传感器可能受环境因素(如温度和湿度)的影响,导致结果不稳定。

3 尿液 VOCs 在肿瘤诊断中的应用

3.1 膀胱癌 膀胱癌是泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一,其诊断和治疗一直是泌尿科领域的重点和难点^[25]。尽管最近几年影像学技术和分子诊断手段取得了显著进展,但膀胱癌的早期诊断仍面临诸多挑战。在既往数年间的研究进程中,诸多研究团队运用 GC-MS 以及 GC-IMS 等先进技术手段,对膀胱癌患者的尿液样本展开深入分析,检测出尿液中含有多种特定的 VOCs^[26]。例如,研究表明膀胱癌患者尿液中的苯甲醛、苯并呋喃、氨、甲苯等化合物的浓度显著高于健康对照组^[26]。此外,通过多毛细管柱离子迁移谱(MCC/IMS)技术检测膀胱癌患者尿液中的 VOCs,发现其能够以 90% 的灵敏度和 100% 的特异度识别膀胱癌患者^[27]。这些研究结果表明,尿液 VOCs 在膀胱癌的早期诊断中具有潜在的应用价值。

3.2 前列腺癌 前列腺癌是全球男性第二大常见恶性肿瘤,2020 年全球新发病例超过 140 万例,死亡病例约 37.5 万例,其发病率与人口老龄化呈显著正相关^[28]。尽管前列腺特异性抗原(PSA)筛查广泛应用,但其特异性不足(仅 20%~40%)导致过度诊断问题突出^[29]。目前有多项研究通过 GC-MS 和 GC-IMS 等技术分析了前列腺癌患者的尿液样本,发现尿液中存在多种特定的 VOCs^[30]。例如,研究发现了前列腺癌患者尿液中的乙酸苯酯、十二甲基环己硅氧烷、苯甲酸乙酯等化合物的浓度显著高于健康对照组^[30]。此外,近期研究通过 e-nose 技术分析尿液 VOCs,发现其识别前列腺癌的灵敏度和特异度分别为 73% 和 75%,提示 VOCs 检测可辅助 PSA 筛查以减少假阳性率^[31]。

3.3 肾癌 作为泌尿系统中最常见的恶性肿瘤之一,肾癌的发病率在过去几十年中呈现上升趋势^[32]。随着对肾癌生物学行为的深入研究以及诊断技术的不断进步,肾癌的诊断策略也发生了显著变化,从影像学技术的改进到分子标志物的发现。目前多项研究通过 GC-MS 和 GC-IMS 等技术分析了肾癌患者的尿液样本,发现尿液中存在多种特定的 VOCs。例如,有研究表明通过 e-nose 技术检测肾癌患者尿液 VOCs,发现其能够以 85.0% 的灵敏度和 89.4% 的特异度识别肾癌患者^[31]。另外一项研究使用质谱方法分析了 75 例肾癌患者和 75 例无癌对照的尿液样本,确定了一个 6 种 VOCs 的组合,包括对甲酚、辛醛、苯甲醛、3-甲基丁醛、4-庚酮和 2-糠醛,该组合在区分肾癌患者和健康对照方面表现出良好的性能^[33]。

3.4 乳腺癌 乳腺癌是女性中最常见的恶性肿瘤之

一,早期诊断乳腺癌可以减少治疗干预,降低发病率,并延长生存期^[34]。近期有研究通过 GC-MS 和 GC-IMS 等技术分析了乳腺癌患者的尿液样本,发现尿液中存在多种特定的 VOCs^[35]。例如,有研究发现了乳腺癌患者尿液中的(E)-哌啶醇、4'-羟基乙酰苯胺、4-硝基苯基丁酸酯等化合物的浓度显著高于健康对照组,通过优化的顶空固相微萃取-气相色谱-高分辨质谱联用技术(HS-SPME/GC-HRMS),有研究发现了由 8 种 VOCs 构成的分析谱系,它们在乳腺癌患者和健康个体之间表现出良好的预测能力^[36]。此外,有研究通过分析尿液中的 VOCs 来监测匹伐他汀对乳腺肿瘤进展的治疗效果,发现与通过 X 射线和 CT 分析得到的结果一致^[37]。表明尿液 VOCs 检测可与现有无创诊断技术(如液体活检)联合应用,通过多模态数据融合提升临床接受度与诊断效能。

3.5 胰腺导管癌 胰腺导管腺癌是一种预后极差的肿瘤,5 年生存率非常低,主要因为缺乏有效的生物标志物导致诊断时通常已是晚期^[38]。研究者们尝试通过检测尿液 VOCs 作为疾病诊断的生物标志物。研究结果表明,尿液 VOCs 在区分胰腺导管癌和健康对照组方面具有潜力[曲线下面积(AUC)超过 0.85],但在区分胰腺导管癌和慢性胰腺炎方面效果有限(AUC 约为 0.6)^[39]。这可能是由于胰腺导管癌和慢性胰腺炎在尿液顶空中产生相似的 VOCs。研究识别的 VOCs 可能作为潜在的生物标志物,但需要在更大的样本量中进一步验证。

3.6 宫颈癌 宫颈癌是全球女性中第三大常见肿瘤,2020 年约有 50 万例女性患宫颈癌,约 34.2 万名女性死于该病^[40]。人乳头瘤病毒 16 和 18 型是宫颈癌的主要病因,占宫颈癌病例的 70%^[41]。有研究利用 e-nose 技术结合化学计量分析能够检测尿液中 VOCs 的微量变化,从而获得宫颈癌特有的化学指纹,能够有效区分健康女性和宫颈癌患者尿液中的 VOCs^[42]。这种技术在低收入和中等收入国家具有重要的应用潜力,有助于提高宫颈癌的早期诊断和治疗效果。

3.7 结直肠癌 结直肠癌是全球范围内导致肿瘤相关死亡的主要原因之一,晚期诊断的病死率较高^[43]。早期检测对于提高生存率至关重要,但许多现有方法要么无法实现早期检测,要么未能广泛应用。一项前瞻性、多中心、观察性研究通过三种质谱检测技术测评了尿液 VOCs 分析在结直肠癌诊断路径中的作用,分析尿液 VOCs 数据显示,结直肠癌和非结直肠癌患者之间存在临床上有意义的差异,具有足够的诊断准确性,未来可能作为分诊工具,减少侵入性检查的需求^[43]。同时发现 GC-MS 分析在区分结直肠癌和息肉与对照样本方面表现最佳^[43]。有研究通过评估 e-nose 和 GC-MS 在分析比较不同肿瘤阶段与非肿瘤尿液样本中 VOCs 差异,e-nose 和 GC-MS 均能有效区分

结直肠癌和非癌样本,GC-MS 在灵敏度和特异度方面表现更佳^[44]。研究识别了 23 种与结直肠癌相关的 VOCs^[44],这些 VOCs 可能支持使用 VOCs 进行肿瘤筛查,并确认临床诊断评估。

3.8 肝细胞癌 肝细胞癌通常发生在肝纤维化或肝硬化的背景下,常见的病因包括慢性病毒性肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病。早期检测肝细胞癌主要依赖于对肝硬化患者的超声检查、计算机断层扫描和磁共振成像,但由于检测手段的敏感性或资源限制,肝细胞癌的诊断往往较晚。此外,肝细胞癌在疾病晚期之前通常没有症状,且没有针对普通人群的筛查计划。因此,仍需要寻找新的方法来诊断和理解肝细胞癌的病理机制。英国的一项研究使用质谱方法识别与肝细胞癌相关的尿液 VOCs,发现尿液 VOCs 可以作为肝细胞癌的潜在生物标志物,特别是 2-丁酮和 4-甲基-2,4-双(对羟基苯基)戊-1-烯,这些物质在肝细胞癌样本中的丰度变化显著;该研究进一步支持了肝细胞癌与细胞色素 P450 功能障碍之间的关联,提示这些尿液 VOCs 可能是细胞色素 P450 在肝细胞癌中的代谢产物^[45]。

3.9 甲状腺癌 甲状腺结节的诊断一直是临床上的挑战。尽管大多数结节是良性的,但它们可能是甲状腺癌的早期迹象。目前甲状腺癌的发病率显著上升,这可能与增强的筛查和成像实践有关。目前,甲状腺结节的诊断主要依赖于超声检查和细针穿刺细胞学,但这些方法常常无法明确区分良性和恶性结节,导致许多不必要的手术。因此,研究者们开始关注 VOCs 作为肿瘤诊断的新方法。马斯特里赫特大学医疗中心发起的一项研究中,共纳入 70 例接受甲状腺手术的患者,其中 29 例患者术后被确诊为甲状腺癌,但是研究没有发现尿液中的 VOCs 在良性和恶性甲状腺结节患者之间有统计学上的显著差异^[46]。当前研究未发现显著差异,可能与样本量小、混杂因素(如药物代谢)未控制有关,需进一步验证。

3.10 其他肿瘤 除了上述常见的肿瘤类型,尿液 VOCs 在其他肿瘤的诊断中也显示出一定的潜力。例如,研究发现了食管癌患者尿液中的环己烷酮-D、2,3-丁二醇、甲基癸酸酯等化合物的浓度显著高于健康对照组^[47]。通过 e-nose 技术检测肺癌患者尿液中的 VOCs,发现其能够以 85% 的灵敏度和 90% 的特异度识别肺癌患者^[12]。这些研究结果表明,这种非侵入性检测方法能够提高诊断的准确性。

4 尿液 VOCs 作为生物标志物的潜力与挑战

尽管尿液 VOCs 在肿瘤诊断中显示出巨大的潜力,但仍面临一些挑战。首先,VOCs 的检测方法需要进一步标准化和优化,以提高检测的灵敏度和特异性。其次,尿液中 VOCs 的浓度较低,且容易受到饮食、环境因素等的影响,个体代谢差异可能导致 VOCs 基线波动,需通过个性化校准策略优化检测。此外,

目前的研究多为小样本量的初步研究,需要通过大规模的临床试验来验证 VOCs 作为生物标志物的有效性和可靠性。

5 未来研究方向

5.1 标准化检测方法 尿液 VOCs 检测的标准化是确保结果可重复性和跨研究可比性的核心。目前,不同研究在样本采集、预处理、分析方法等方面存在显著差异,这直接导致了数据的难以整合与比较。例如,HOLBROOK 等^[48]研究发现,尿液样本的储存条件对其挥发性成分的稳定性有显著影响,不当的储存可能导致 VOCs 的降解或挥发,从而影响检测结果的准确性。LI 等^[49]通过 GC-MS 结合严格质控流程,成功鉴定出 34 种与肾脏纤维化相关的尿液 VOCs,为标准化提供了范例。未来需制定统一的国际标准,涵盖样本采集与保存、分析平台标准化、数据质控体系等环节。在样本采集与保存方面,应明确尿液采集时间、防腐剂使用及冻存条件,如确定 -80 °C 长期保存的可行性;在分析平台标准化方面,需优化 GC-MS 的色谱分离条件、质谱参数及电子鼻的传感器响应阈值,减少仪器间差异;在数据质控体系方面,需引入内标物(如稳定同位素标记化合物)校正批次效应,并通过机器学习算法消除环境 VOCs 干扰。

5.2 多组学联合解析肿瘤代谢特征 单一组学技术难以全面揭示肿瘤代谢的复杂性。尿液 VOCs 作为代谢终产物,其生成与糖酵解、脂质氧化、氨基酸代谢等通路密切相关,需整合基因组学、蛋白质组学及代谢组学数据以构建多维诊断模型。例如,范晋海团队发现膀胱癌患者尿液中 Survivin mRNA 与 VOCs 存在协同表达,提示外泌体携带的核酸与 VOCs 可联合作为标志物;通过深度学习算法将 VOCs 谱与基因突变(如 TP53、KRAS)、蛋白标志物(如 PSA)关联,可提升诊断特异度^[50]。在另一项肺癌的研究中,研究者将尿液 VOCs 与血清肿瘤标志物联合检测,发现可显著提高诊断的灵敏度和特异度^[51]。同时,多组学联合分析能够从多个层面深入探究肿瘤的发生、发展机制,从而提升诊断的准确性;还有助于发现新的生物标志物组合,为肿瘤的早期诊断和个性化治疗提供更有力的支持。

5.3 大规模临床验证与转化应用 当前多数研究局限于小样本的探索性分析,迫切需要通过多中心、前瞻性的队列研究来验证尿液 VOCs 的临床效能。在早期诊断方面,需在肺癌、膀胱癌等高发肿瘤中,验证 VOCs 对早期病变(如原位癌)的灵敏度,例如中国科学院团队通过多培养基模型筛选出肺癌特异性 VOCs,但其在尿液中的表达仍需临床验证^[52]。在疗效监测领域,KIM 等^[53]的研究发现,尿液中的 LTE4 水平能够预测哮喘生物制剂的治疗效果,这一发现为肿瘤治疗监测提供了新的思路。借鉴这一思路,肿瘤领域可深入探索尿液 VOCs 水平与化疗、免疫治疗应

答之间的相关性。同时,结合人工智能技术,特别是卷积神经网络,对 VOCs 的指纹图谱进行精准分析,这不仅有助于实现对不同肿瘤亚型的准确区分,还能有效识别肿瘤的耐药表型,从而为肿瘤的精准治疗提供有力支持。在预后评估方面,需建立 VOCs 动态变化与肿瘤复发、转移风险的关联模型,范晋海团队通过万例队列验证,证实 e-nose 技术对膀胱癌的术后复发监测准确率达 83.33%,为临床应用奠定基础^[50]。

6 小 结

尿液 VOCs 作为一种非侵入性的生物标志物,在肿瘤诊断中具有广阔的应用前景。尽管目前的研究取得了一定的进展,但仍面临许多挑战。未来的研究需要进一步优化检测方法,验证 VOCs 作为生物标志物的有效性,并探索其在临床实践中的应用。随着技术的不断进步和研究的深入,尿液 VOCs 的实时监测特性可弥补传统标志物在肿瘤动态评估中的不足,为早期诊断提供新思路,并为肿瘤患者的治疗和预后提供有力支持。尿液 VOCs 作为肿瘤标志物已从概念验证步入临床前研究阶段,但其临床应用仍面临灵敏度、标准化和机制阐释三大瓶颈。未来需通过多学科协作、技术创新和大规模队列研究,推动其从实验室向诊室的转化。突破性进展可能来自人工智能驱动的标志物挖掘和纳米技术的微型化检测设备,最终实现“早筛-诊断-疗效监测”一体化解决方案。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] CLIFF E R S, ROME R S, KESSELHEIM A S, et al. National comprehensive cancer network guideline recommendations of cancer drugs with accelerated approval[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(11): e2343285.
- [3] ALLEMANI C, MATSUDA T, DI CARLO V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3); analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries[J]. *Lancet*, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [4] SARHADI V K, ARMENGOL G. Molecular biomarkers in cancer[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1021.
- [5] HIS M, GUNTER M J, KESKI-RAHKONEN P, et al. Application of metabolomics to epidemiologic studies of breast cancer; new perspectives for etiology and prevention[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(1): 103-115.
- [6] CHEN J, JI Y, LIU Y, et al. Exhaled volatilomics profiling facilitates personalized screening for gastric cancer[J]. *Cancer Lett*, 2024, 590: 216881.
- [7] HARA T, MENG S, ARAO Y, et al. Non-invasive detection of tumors by volatile organic compounds in urine[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(1): 109.
- [8] ZHOU M, WANG Q, LU X, et al. Exhaled breath and urinary volatile organic compounds (VOCs) for cancer diagnoses, and microbial-related VOC metabolic pathway analysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2024, 110(3): 1755-1769.
- [9] GOUZERH F, VIGO G, DORMONT L, et al. Urinary VOCs as biomarkers of early stage lung tumour development in mice[J]. *Cancer Biomark*, 2024, 39(2): 113-125.
- [10] EPPING R, KOCH M. On-site detection of volatile organic compounds (VOCs) [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1598.
- [11] GASPARRI R, CAPUANO R, GUAGLIO A, et al. Volatilomic urinary profile analysis for diagnosis of the early stage of lung cancer[J]. *J Breath Res*, 2022, 16(4): 10.
- [12] EINOCH AMOR R, LEVY J, BROZA Y Y, et al. Liquid Biopsy-Based volatile organic compounds from blood and urine and their combined data sets for highly accurate detection of cancer[J]. *ACS Sens*, 2023, 8(4): 1450-1461.
- [13] RUBIO-SANCHEZ R, RIOS-REINA R, UBEDA C. Effect of chemotherapy on urinary volatile biomarkers for lung cancer by HS-SPME-GC-MS and chemometrics[J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(36): 3522-3529.
- [14] GASHIMOVA E, TEMERDASHEV A, PERUNOV D, et al. Quantification of cancer biomarkers in urine using volatilomic approach[J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e39028.
- [15] RICCIO G, BARONI S, URBANI A, et al. Mapping of urinary volatile organic compounds by a rapid analytical method using gas chromatography coupled to ion mobility spectrometry (GC-IMS) [J]. *Metabolites*, 2022, 12(11): 1072.
- [16] LIGOR T, ZAWADZKA J, STRACZYNSKI G, et al. Searching for potential markers of glomerulopathy in Urine by HS-SPME-GC × GC TOFMS [J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 1817.
- [17] MURPHY S E, GUILLERMO C, THOMSON N M, et al. Association of urinary biomarkers of tobacco exposure with lung cancer risk in african american and white cigarette smokers in the southern community cohort study [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2024, 33(8): 1073-1082.
- [18] GAYE O, FALL C B, JALLOH M, et al. Detection of urological cancers by the signature of organic volatile compounds in urine, from dogs to electronic noses [J]. *Curr Opin Urol*, 2023, 33(6): 437-444.
- [19] NAVANEETHAN U, PARSI M A, LOURDUSAMY D, et al. Volatile organic compounds in urine for noninvasive diagnosis of malignant biliary strictures: a pilot study [J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(7): 2150-2157.
- [20] MARCHESIello W M V, SPADACCINO G, USMAN M, et al. Determination of volatile organic compounds (VOCs) in indoor work environments by solid phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2024, 31(40): 52804-

- 52814.
- [21] DA COSTA B R B, DE MARTINIS B S. Analysis of urinary VOCs using mass spectrometric methods to diagnose cancer: a review[J]. *Clin Mass Spectrom*, 2020, 18: 27-37.
- [22] KUNZE-SZIKSZAY N, EULER M, KUHN M, et al. Headspace analyses using multi-capillary column-ion mobility spectrometry allow rapid pathogen differentiation in hospital-acquired pneumonia relevant bacteria[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 69.
- [23] SCHULZ E, WOOLLAM M, GROCKI P, et al. Methods to detect volatile organic compounds for breath biopsy using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Molecules*, 2023, 28(11): 4533.
- [24] HARVEY F C, COLLAO V, BHATTACHARYA S K. High-resolution liquid chromatography-mass spectrometry for lipidomics[J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2625: 57-63.
- [25] 盛朝阳, 徐希, 徐杨, 等. 循环肿瘤 DNA 在膀胱癌诊治中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(22): 4373-4377.
- [26] LETT L, GEORGE M, SLATER R, et al. Investigation of urinary volatile organic compounds as novel diagnostic and surveillance biomarkers of bladder cancer[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(2): 329-336.
- [27] HEERS H, GUT J M, HOFMANN R, et al. Pilot study for bladder cancer detection with volatile organic compounds using ion mobility spectrometry: a novel urine-based approach[J]. *World J Urol*, 2024, 42(1): 353.
- [28] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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, 71(3): 209-249.
- [29] CORNFORD P, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate Cancer-2024 update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. *Eur Urol*, 2024, 86(2): 148-163.
- [30] WOOLLAM M, SIEGEL A P, MUNSHI A, et al. Canine-inspired chemometric analysis of volatile organic compounds in urine headspace to distinguish prostate cancer in mice and men[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(4): 1352.
- [31] SUTHAT NA AYUTAYA V, TANTISATIRAPOON C, AEKGAWONG S, et al. Urinary cancer detection by the target urine volatile organic compounds biosensor platform[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3551.
- [32] RINALDI L, SENATORE E, FELICIELLO S, et al. Kidney cancer: from tumor biology to innovative therapeutics[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2025, 1880(1): 189240.
- [33] COSTANTINI M, FILIANOTI A, ANCeschi U, et al. Human urinary volatilome analysis in renal cancer by electronic nose[J]. *Biosensors (Basel)*, 2023, 13(4): 427.
- [34] LOIBL S, POORTMANS P, MORROW M, et al. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750-1769.
- [35] 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.
- [36] LI X, WEN X, LUO Z, et al. Development of a headspace-solid phase microextraction gas chromatography-high resolution mass spectrometry method for analyzing volatile organic compounds in urine: application in breast cancer biomarker discovery[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 540: 117236.
- [37] GROCKI P, WOOLLAM M, WANG L, et al. Chemometric analysis of urinary volatile organic compounds to monitor the efficacy of pitavastatin treatments on mammary tumor progression over time[J]. *Molecules*, 2022, 27(13): 4277.
- [38] SIVAKUMAR S, JAINARAYANAN A, ARBE-BARNES E, et al. Distinct immune cell infiltration patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) exhibit divergent immune cell selection and immunosuppressive mechanisms[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 1397.
- [39] DAULTON E, WICAKSONO A N, TIELE A, et al. Volatile organic compounds (VOCs) for the non-invasive detection of pancreatic cancer from urine[J]. *Talanta*, 2021, 221: 121604.
- [40] VOELKER R A. Cervical cancer screening[J]. *JAMA*, 2023, 330(20): 2030.
- [41] CHO E H, PARK M, WOO H, et al. Evaluation of clinical usefulness of HPV-16 and HPV-18 genotyping for cervical cancer screening[J]. *J Gynecol Oncol*, 2024, 35(6): e72.
- [42] DIAZ DE LEON-MARTINEZ L, FLORES-RAMIREZ R, LOPEZ-MENDOZA C M, et al. Identification of volatile organic compounds in the urine of patients with cervical cancer. Test concept for timely screening[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 522: 132-140.
- [43] BOULIND C E, GOULD O, DE LACY COSTELLO B, et al. Urinary volatile organic compound testing in fast-track patients with suspected colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9): 2117.
- [44] TYAGI H, DAULTON E, BANNAGA A S, et al. Non-invasive detection and staging of colorectal cancer using a portable electronic nose[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(16): 5440.
- [45] BANNAGA A S, TYAGI H, DAULTON E, et al. Exploratory study using urinary volatile organic compounds for the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2447.
- [46] AL-DIFAIE Z J J, SCHEEPERS M H M C, ENGELSEN S M E, et al. Volatile organic compounds in exhaled breath, blood, and urine detected in patients with thyroid carcinoma using gas chromatography-ion mobility spectrometry-a pilot study[J]. *J Breath Res*, 2024, 19(1): 10. (下转第 2532 页)

• 综 述 •

PLT-NPs 复合体在相关疾病治疗中的应用及研究现状*

刘欣悦¹,郭兆培²,孙平杰²,李浩成³,夏 薇¹综述,曲林琳^{3△}审校

1. 北华大学医学技术学院,吉林吉林 132013;2. 长春应用化学研究所,吉林长春 130022;
3. 吉林大学第一医院检验科,吉林长春 130031

摘 要:血小板在体外易激活,导致其质控困难,而纳米颗粒则具有小尺寸、高表面积比、生物相容性及可修饰等特点,可通过包封血小板或多重修饰来抑制血小板聚集,从而为临床血小板检测提供稳定的质控品。该文阐述了血小板-纳米颗粒复合体两种存在形式的特性、合成原理及其在医学领域的应用,研讨了血小板-纳米颗粒复合体的制备方法并详细介绍其在癌症治疗、伤口愈合及免疫性疾病等领域的应用,并挖掘了血小板-纳米颗粒复合体与外泌体-纳米颗粒复合体间的潜在关系。此外,该文还对纳米颗粒在血小板质控中未来研究方向作出展望,强调了纳米颗粒的浓度、尺寸和表面修饰对血小板聚集的影响,为开发稳定可控的血小板质控品提供了理论基础。

关键词: 纳米颗粒; 富血小板血浆; 血小板聚集
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.017 **中图法分类号:**R329.2
文章编号:1673-4130(2025)20-2524-09 **文献标志码:**A

Application of platelet-nanoparticle complexes in the treatment of related diseases and current research status*

LIU Xinyue¹,GUO Zhaopei²,SUN Pingjie²,LI Haocheng³,XIA Wei¹,QU Linlin^{3△}

1. School of Medical Technology,Beihua University,Jilin,Jilin 132013,China;2.Changchun Institute of Applied Chemistry Academia of Sciences,Changchun,Jilin 130022,China;
3. Department of Clinical Laboratory,the First Hospital of Jilin University, Changchun,Jilin 130031,China

Abstract: In vitro, platelets are readily activated, which complicates the process of quality control. In contrast, nanoparticles possess distinct advantages due to their small size, high surface area ratio, biocompatibility, and modifiability. These properties enable them to inhibit platelet aggregation through encapsulation or multi-modification, thereby ensuring the stability of quality control products for clinical platelet assays. This paper delineates the properties of the two existent forms of platelet-nanoparticle complexes, their synthesis principles, and their applications in the medical field. The text goes on to examine the preparation methods of some platelet-nanoparticle complexes and their applications in the fields of cancer therapy, wound healing, and immune disorders. It also explores the potential relationship between platelet-nanoparticle complexes and exosome-nanoparticle complexes. Additionally, the future research directions of nanoparticles in platelet plasminogenics are discussed in this paper, emphasizing the effects of nanoparticle concentration, size, and surface modification on platelet aggregation. This provides a theoretical basis for the development of stable and controllable platelet plasminogenics.

Key words: nanoparticles; platelet-rich plasma; platelet aggregation

血小板(PLT)源于骨髓中的巨核细胞,在血液循环中释放^[1],在外周血中含量丰富,正常计数(100~300)×10⁹/L^[2],PLT的主要功能是保持止、凝血功能正常^[3],其数量与功能间的稳定对维持出血止血间的平衡至关重要。临床上,PLT数量由血常规报告体现,PLT功能在PLT聚集及黏附能力的测定中体现,

PLT数量及功能的测定结果为血栓性疾病、心脑血管疾病及肿瘤的治疗提供了应用价值。
检测结果是疾病诊断与治疗的重要依据,其中,PLT的质控问题至关重要。为保证检测结果准确性,PLT质控是必需品。在此情况下,寻找临床上使PLT保持稳定状态并可控的质控物质是必要且有意

* 基金项目:吉林大学第一医院与中国科学院长春应用化学研究所医学——高分子联合实验室交叉课题项目(2022YYGFZJC001)。
△ 通信作者,E-mail:qull@qq.com。