中国科学: 化学 2025 年 第 55 卷 第 12 期: 3393 ~ 3416
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

质谱技术在肺癌诊疗方面的应用研究

骆欣怡[1†], 秦嫚嫚[2†], 陈青林[1], 廖亮亮[1], 徐加泉[3], 陈焕文[1*]

1. 江西中医药大学恶性肿瘤中医药诊疗与康复江西省重点实验室, 南昌 330004
2. 江西中医药大学医学转化中心, 南昌 330004
3. 东华理工大学江西省质谱科学与仪器重点实验室, 南昌 330013
†同等贡献
*通讯作者, E-mail: chw8868@gmail.com

收稿日期: 2025-05-14; 接受日期: 2025-07-16; 网络版发表日期: 2025-11-07
国家自然科学基金(编号: 22376084)和江西中医药大学校级科技创新团队发展项目(编号: CXTD22005)资助

摘要 肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 其死亡率位列癌症“死亡榜单”之首. 一直以来, 我国都提倡“早发现, 早治疗”, 但大多数患者初次确诊已是晚期, 即便早期进行了肿瘤切除手术, 也可能因为肿瘤切除不完全而复发. 近年来, 质谱技术在肺癌分子标志物的检测中表现出优异的灵敏度、特异性和分析速度, 通过分析呼出气、血液、痰液等样本即可快速识别肺癌特异性生物标志物, 显著提升早期筛查效率, 也为后续靶向治疗提供了依据. 本文综述了近年来在肺癌诊断及治疗中广泛运用的质谱技术, 介绍了其原理、技术特点、应用及发展趋势, 旨在为肺癌诊疗技术的研发及临床研究提供了新思路.

关键词 肺癌, 质谱, 质谱成像, 肺癌诊断, 临床应用

1 引言

原发性支气管肺癌(肺癌, LC)是一种由支气管黏膜或腺体恶性转化形成的肿瘤, 具有高度侵袭性、早期转移倾向及预后差等特征[1]. 据美国2025年癌症统计最新数据显示, 美国每天预计约有342人死于肺癌, 其死亡率约为结直肠癌的2.5倍[2]. 分子生物学研究证实, 该疾病的发病机制涉及多种分子水平异常, 包括但不限于: 基因组不稳定性、表观遗传修饰失调、细胞信号转导网络紊乱以及肿瘤微环境重塑等[3~6]. 值得注意的是, 恶性转化的肺上皮细胞会获得持续增殖能力[7]. 基于此, 早期诊断和及时治疗对改善患者临床结局具有决定性作用.

目前, 低剂量计算机断层扫描(low-dose computed tomography, LDCT)已成为肺癌筛查和早期检测的主流手段, 其检测灵敏度显著高于传统X射线胸片, 并能有效降低肺癌相关病死率. 然而, 该技术仍存在较高的误诊率. 国家肺部筛查试验(NLST)报告我国基线假阳性率为26.3%, 这导致1.7%的筛查者进行了侵入性手术(如穿刺活检、开胸手术), 从而引发过度诊疗和医疗资源浪费[8,9]. 此外, 支气管镜和肺活体组织检查等方法侵入性强, 对患者身体和心理影响较大[10]. 另一方面, 手术是目前国际上公认的肺癌治疗首选方案, 其疗效依赖于病理学切片对肿瘤手术切缘的判断[11].

引用格式: Luo X, Qin M, Chen Q, Liao L, Xu J, Chen H. Research on the application of mass spectrometry in the diagnosis and treatment of lung cancer. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 3393–3416, doi: 10.1360/SSC-2025-0145

© 2025 《中国科学》杂志社

但是病理切片检查需要冷冻、切片、染色、显微成像等过程, 存在耗时长、识别难等不足[12,13], 容易导致过度切除或复发率高(~30%)等问题. 所以, 临床上特别需要快速、灵敏、准确、便捷的新型病理学诊断方法.

近年来, 质谱检测方法凭借其优异的分析性能(如高灵敏度、精准定量和高效检测速度), 在肺癌相关生物标志物的鉴定中发挥着越来越重要的作用[14](图1). 根据临床样品是否需要预处理, 质谱技术可被分为传统质谱技术和直接质谱分析技术两大类. 其中, 传统质谱技术指的是需依赖于复杂样品前处理的质谱分析方法. 在分析前, 样品通常需要经过溶解、萃取、纯化、浓缩等步骤, 以确保其符合离子化条件并能够稳定进入质谱仪进行检测. 直接质谱分析技术是一种无需样品前处理的快速检测方法, 通过特殊的进样方式(如直接探针、解吸电离)将原始样品直接引入质谱仪进行分析. 传统质谱技术通常采用色谱与质谱联用的方式, 虽然能够有效分离复杂组分并实现高精度检测, 但其样品前处理步骤繁琐耗时, 而且在前处理过程中, 很可能导致样品中某些成分的状态和含量发生改变[15], 从而影响最终测定结果的可靠性. 相比之下, 直接质谱分析技术作为21世纪发展起来的新型检测手段, 其显著优势是能够在对临床样本进行最小化甚至零预处理的情况下, 保持质谱的核心分析特性. 这种技术所具备的快速响应、高精度和超高灵敏度等特点, 使其成为肺癌即时诊断的理想选择, 同时为手术边缘的分子水平判定创造了新的可能性[16].

本文综述了近10年(2015~2025年)来报道的传统质谱技术和直接质谱分析技术在肺癌诊断、治疗等相关领域的应用, 分别介绍了它们的简要原理、仪器装置和技术特点, 介绍了其在肺癌诊疗方面的应用实例, 并评述了其优缺点, 展望了其发展趋势.

2 传统质谱技术

2.1 气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)

2.1.1 原理和技术特点

GC-MS技术凭借其高分离效率和高灵敏度, 在肺癌代谢组学研究和挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs)检测中展现出独特优势. 该技术首先通过气相色谱对样本中的挥发性组分或衍生化产物实现高效分离, 再结合质谱提供的分子量及结构特征准确识别与肺癌相关的代谢标志物. 尽管GC-MS技术在临床诊断[17]、生态监测[18]、食品质检[19]和能源开发[20]等众多领域均有重要应用, 但其自身仍存在若干技术瓶颈: 样本制备流程繁琐且耗时, 通常包括样品采集、提取、净化、浓缩和(若需要)衍生化等步骤, 可能需要花费数小时至几天不等[21]; 不同预处理方法会导致数据偏差[22]; 对热不稳定化合物检测受限等[23].

2.1.2 GC-MS在肺癌诊断方面的应用

GC-MS技术在肺癌无创诊断中的应用广泛, 其中

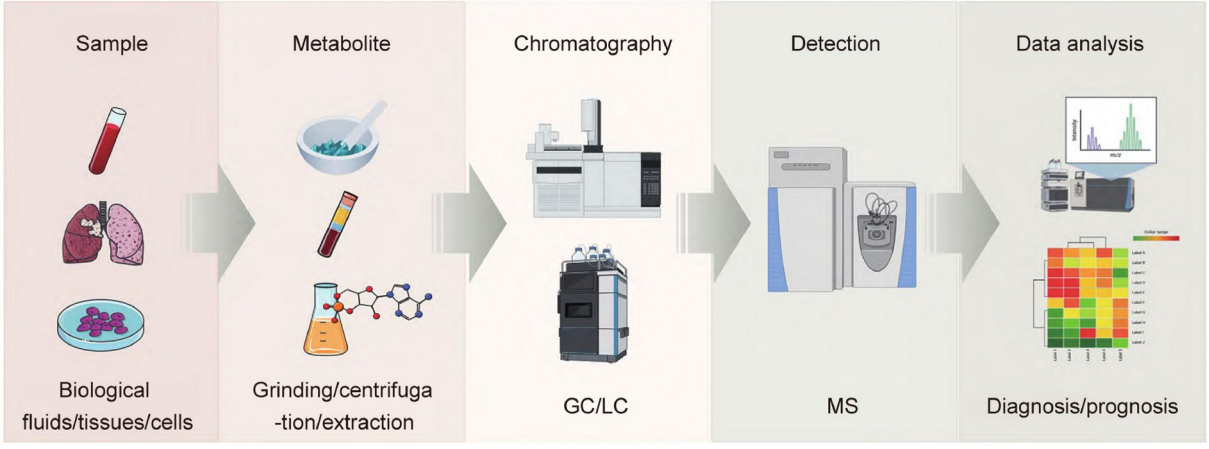


图 1 (网络版彩图)质谱技术用于肺癌代谢标志物筛选的流程示意图[14]

Figure 1 (Color online) Schematic of the process of screening for metabolic markers in lung cancer by mass spectrometry. Reproduced with permission from Ref. [14]. Copyright 2023, Chinese Journal of Cell Biology.

呼出气分析因其便捷性和非侵入性成为研究热点. 肺癌细胞代谢产生的VOCs可经血液转运至肺部并随呼气排出[24], 而GC-MS能够对这些低浓度的VOCs进行定性和定量分析, 从而为肺癌的诊断提供线索. 例如, Gashimova等[25]采用Tedlar (一种高性能的氟聚合物薄膜)气袋收集肺癌患者呼出气, 通过Tenax TA吸附管富集VOCs, 经热解析后利用GC-MS检测, 发现不同肿瘤部位患者的1-戊醇和2-丁酮含量存在显著差异. 通过这种方法, 患者只需呼气即可完成样本采集, 避免了传统组织活检等侵入性操作带来的痛苦和风险. Zhang等[26]开发了新型氨基功能化微孔有机网络(NH_2-MON)涂层固相微萃取纤维, 结合GC-MS/MS技术实现了醛类标志物的高效富集与检测, 该技术将定量限降至0.77~11.89 pg mL^{-1}, 比传统方法更低, 实现了高达9156~35723倍的富集因子, 极大地提高了检测效率.

除呼出气外, 尿液和唾液等生物样本同样适用于GC-MS分析, 这些样本的采集同样方便无创, 且其中代谢物相对稳定, 易于保存和运输. Yu等[27]提出了一种基于纤维内提取和衍生化的超快生物样本制备方法, 该方法利用自制针尖装置, 在纳米限制效应下, 2 min即可完成纳米纤维中的目标物提取, 随后在室温下使用五氟丙酸酐进行3 min的原位衍生化, 再进行进样, 并利用GC-MS完成检测. 经过系统优化和验证后, 该方法被成功应用于对健康人群以及肺癌、结直肠癌和乳腺癌患者尿液中的20种胺类物质的定量分析. Azorín等[28]改良了磁性顶空吸附微萃取技术(M-HS-AME), 采用$CoFe_2O_4$磁性纳米复合材料来富集唾液中的己醛和庚醛, 经溶剂解吸后通过GC-MS定量, 显著提升了检测灵敏度.

2.1.3 发展趋势

尽管GC-MS技术存在成本高、样品制备复杂、在分析热不稳定或低挥发性化合物时存在局限性等问题, 但其作为一项成熟的技术, 在临床应用方面的价值不可否认, 已被认为是检测呼出气中VOCs的“金标准”[29]. GC-MS技术仍在不断发展, 其灵敏度和特异性有望进一步提高, 从而能够更准确地检测呼出气中的VOCs. 例如, 通过改进样品预处理方法和优化色谱条件, 可降低背景干扰, 提高检测限, 进而更早地发现肺癌的潜在迹象[30,31]. 另外, 为了克服单一标志物在临床诊断中可能存在的局限性, GC-MS将发展成为多标志物联合检测的重要工具, 从而提高肺癌诊断的准确性和可靠性, 这有助于区分肺癌的不同类型和分期. 另一方面, 为了提高肺癌检测的可靠性, GC-MS将与其他技术如电子鼻相结合[32]. 电子鼻可初步筛选出异常的呼出气样本, 再通过GC-MS进行精确分析, 大大缩短GC-MS在大量样品分析时的总时间[33]. 但是就目前而言, GS-MS的灵敏度和准确性在不同研究中相差较大, 在肺癌诊疗的实际应用中受到限制, 使其难以成为肺癌诊疗的主流技术[24].

2.2 液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)

2.2.1 原理和技术特点

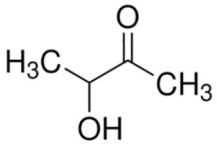
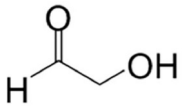
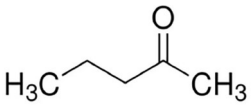
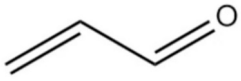
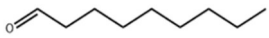
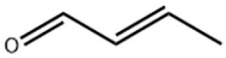
LC-MS通过液相色谱系统, 依据不同化合物在固定相和流动相间的分配差异实现分离, 再经离子源——通常采用电喷雾电离(electrospray ionization, ESI)将分离后的组分电离成离子进入质谱. 相较于GC-MS, 该技术具有更宽的分析适用范围, 无需化学衍生即可直接检测高极性、难挥发及热不稳定性的物质, 包括蛋白质、多肽、多聚物等生物大分子. 为提高分离效率和效果, 现在研究者使用较多的是高效液相色谱仪(high performance liquid chromatography, HPLC), 该技术通过减小固定相颗粒的尺寸, 用高压泵推动流动相, 使样品得以快速分离[34]. 根据这一原理, 近年来发展起来的超高效液相色谱仪(ultra high performance liquid chromatography, UHPLC)在分离速度、分离度方面均有提升, 但其对操作环境和技术的要求也更加严格[35,36]. 总的来说, LC-MS通常在分析极性化合物和大分子(如生物分子)时较GC-MS具有更低的检测限(达ppt级[37]), 因而被广泛应用于血清、血浆和尿液样本中痕量肿瘤生物标志物的检测[38].

2.2.2 LC-MS在肺癌诊断方面的应用

为了筛查早期肺癌患者, Sani等[39]利用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术检测了早期肺癌患者术前、术后3~7天以及术后4~6周(空腹和餐后1 h)的呼出VOCs, 结果显示, 仅在餐后1 h的样本中, 肺癌患者与对照组之间7种VOCs浓度表现出显著差异(表1). 为了考察某一特定官能团化合物与肺癌的相关性, Xie等[40]采用结合硅微反应器对呼出气体中的羰基VOCs进行

表 1 对照组、肺癌术前、肺癌术后3~7天、肺癌术后4~6周的VOCs统计数据[39]

Table 1 Statistics of VOCs in the control group, before lung cancer surgery, 3–7 days after lung cancer surgery, and 4–6 weeks after lung cancer surgery [39]

VOC	结构式	组别	平均数	标准差
3-羟基-2-丁酮		对照组	6.08	6.10
		肺癌术前	19.48	24.63
		肺癌术后3~7天	12.16	17.66
		肺癌术后4~6周	11.12	13.52
乙醇醛		对照组	1.70	0.91
		肺癌术前	1.24	0.46
		肺癌术后3~7天	1.12	0.32
		肺癌术后4~6周	1.10	0.36
2-戊酮		对照组	3.30	1.55
		肺癌术前	4.38	2.12
		肺癌术后3~7天	2.81	1.16
		肺癌术后4~6周	3.52	1.04
丙烯醛		对照组	0.39	0.20
		肺癌术前	0.25	0.17
		肺癌术后3~7天	0.28	0.13
		肺癌术后4~6周	0.33	0.26
壬醛		对照组	15.46	5.93
		肺癌术前	14.27	4.89
		肺癌术后3~7天	11.43	5.27
		肺癌术后4~6周	8.27	3.29
癸醛		对照组	4.81	2.09
		肺癌术前	4.86	1.86
		肺癌术后3~7天	3.89	1.43
		肺癌术后4~6周	3.17	1.24
巴豆醛		对照组	0.38	0.18
		肺癌术前	0.42	0.10
		肺癌术后3~7天	0.32	0.15
		肺癌术后4~6周	0.23	0.09

选择性富集并用UHPLC-MS检测, 研究发现肺癌患者呼出气体中的羟基醛和羟基酮类化合物含量较高, 说明其可作为疾病标志物. Wang等[41]利用LC-MS检测了肺癌患者血浆中的脂质代谢物, 共鉴定出41种脂质类别和2699种脂质物种, 研究还发现, 其中9种脂质在早期肺癌患者体内出现失调, 有望作为早期诊断的潜在的生物标志物. Zhou等[42]使用8种同位素标记的相对与绝对定量(iTRAQ8-plex)技术结合LC-MS分析了不同阶段肺腺癌患者和健康组血清及尿液中的蛋白质, 发现III期和IV期肺腺癌的胶原凝集素-11 (Collectin-11)相比于早期显著降低, 可用作非小细胞肺癌(non small cell lung cancer, NSCLC)分期的标志物.

2.2.3 发展趋势

总的来说, LC-MS技术在肺癌生物标志物的发现上取得了进展. 通过蛋白质组学和代谢组学研究, 该技术可以识别和定量分析肺癌患者血清中的蛋白质和代谢物[43,44], 尤其在检测低挥发性或热不稳定性代谢物方面具有优势. 如今研究者正致力于开发高通量定量方法, 推动LC-MS在蛋白质定量方面的应用[45]. 但不可否认的是, LC-MS的样本制备过程仍较为繁琐, 通常包括蛋白沉淀(PPT)、液液萃取(LLE)、固相萃取

(SPE), 必要时还需衍生化处理, 过程需要花费几十分钟到数小时不等, 且难以实现自动化[46,47]. 不过近几年, 有制造商开发了自动磁性SPE的样品制备技术, 相比于传统的SPE更加灵活[48], 为LC-MS技术朝着实现全自动化提供了方向. 此外, 目前LC-MS技术的标准化程度相对较低. 在临床应用中, LC-MS技术缺乏统一的样品处理、仪器参数设置、数据分析等标准, 这会导致不同实验室之间的结果可能存在差异[45]. 但需注意的是, 由于地理位置不同, 患者的生活方式、饮食习惯等不一, 且存在患者性别、年龄不同等因素, 因此, 相关标准的建立还需分类讨论.

2.3 毛细管电泳-质谱(capillary electrophoresis-mass spectrometry, CE-MS)

2.3.1 原理和技术特点

20世纪80年代, 随着微制造技术的发展, 毛细管电泳应运而生. 在电场作用下, 样品分子通过内径仅有几十到几百微米的毛细管, 由于所带电荷和电荷大小的差异得以在电泳过程中被分离, 这极大地提高了分离效率. 为了进一步提升毛细管电泳技术定性和定量分析性能, 研究者结合MS灵敏度高、分析通量大的特点发展出CE-MS技术. 其核心突破在于接口设计的改进. 早期的接口技术存在一些问题, 如样品损失、离子传输效率低等[49]. 20世纪90年代以后, 随着喷雾接口技术(如电喷雾电离接口)的不断完善, 以及芯片接口等新型接口技术的出现, 毛细管电泳分离后的离子得以高效地传输到质谱仪中进行检测, 从根本上提高了CE-MS的灵敏度水平[50~52].

与LC-MS相比, 这两种技术的分离机理存在本质差异: 前者基于化合物在两相间的分配差异, 后者则依靠电场作用下的电迁移行为. 这使得CE-MS具有分离效率高、样品需求量少等特点, 尤其适用于带电物质的快速分析. 但CE-MS局限性也显而易见: 其一, 应用范围受限, 对非极性物质(如脂溶性维生素)的分离效果欠佳, 且在分析大分子DNA时可能因强电场导致构象改变; 其二, 操作流程繁琐, 需要精准调控多项实验参数, 对操作者专业技能要求较高. 这些因素都限制了其广泛应用.

2.3.2 CE-MS在肺癌诊断方面的应用

近年来, CE-MS在肺癌代谢组学研究领域展现出独特的技术优势, 并取得系列创新性发现. 这主要原因在于与GC-MS和LC-MS相比, CE-MS特别适用于分析生物样本中极性和带电代谢物, 且无需衍生化. López-López等[53]采用聚乙烯醇修饰的毛细管, 系统优化了电泳及电喷雾参数, 并结合自建的阴离子代谢物数据库, 成功解析了NSCLC患者血浆的代谢谱特征. Geng等[54]聚焦表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变型肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)的嘌呤代谢重编程现象, 通过高分辨毛细管电泳-飞行时间质谱联用(capillary electrophoresis-time-of-flight-mass spectrometry, CE-TOF-MS)技术对肿瘤组织进行靶向代谢分析, 揭示了缺氧诱导因子-1α-次黄嘌呤磷酸核糖转移酶1 (HIF-1α-HPRT1)轴在EGFR突变型LUAD中的代谢调控机制. Kajiwara等[55]开展了多维度代谢组学研究, 同时采集肺癌患者的血浆、唾液样本以及配对的癌组织/癌旁组织, 采用CE-TOF-MS对亲水性代谢物进行非靶向分析, 结合LC-MS/MS精确定量多胺类物质, 发现12种亲水性代谢物在三种样本类型中呈现一致性差异表达, 为开发无创诊断标志物提供了新思路. 同时, 这种多维度代谢组学的研究方法为先前报道的一种用于肺癌检测的唾液代谢组学模式提供了一些补充证据, 有助于剔除与肺癌代谢无关的唾液代谢物.

2.3.3 发展趋势

与传统的色谱质谱联用技术相比, CE-MS所需的样品量少, 能够在短时间内完成高效率的分离, 适用于分析强极性和带电荷的物质. 因此, CE-MS在蛋白质组学和代谢组学研究中展现出明显优势, 尤其适用于稀缺生物样本的研究(如单细胞分析[56]). 同时, CE-MS消耗有机溶剂少, 采用熔融石英毛细管替代色谱柱, 成本较低[23]. 目前, CE-MS面临的主要挑战和未来可能改进的方向主要集中在: (1) 接口技术的改进. 接口技术的未来可设计更简单、实用且不依赖鞘液和背景电解质的接口技术, 以减少谱带展宽和样品损失. (2) 涂层材料的稳定性. 探索能够长期稳定使用的涂层材料, 能够尽量避免涂层材料流失进入质谱, 影响结果的准确性. (3) 背景电解质溶液(background electrolyte, BGE)的组成. BGE的组成将直接影响分离效率和分析结果的重现性, 因此优化BGE尤为重要[57].

2.4 基质辅助激光解吸/电离质谱技术(matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry, MALDI-MS)

2.4.1 原理和技术特点

激光解吸电离质谱(laser desorption/ionization-mass spectrometry, LDI-MS)的离子化原理是利用具有特定能量和波长的激光照射样品，使样品分子吸收激光能量后迅速升温、升华，并在气相中发生电离，从而形成离子. MALDI则是由LDI发展而来的解吸电离技术，其重要特点是利用基质来辅助样品解吸和电离. 在该技术中, 分析物先与基质混合, 后经激光激发使基质吸收能量并转化为激发态，进而将能量转移至待测分子，促使其快速解吸和电离[58](图2). 这种间接传递能量的电离方式能有效保护样品分子, 属于软电离.

值得一提的是，MALDI常与TOF-MS联用，构成MALDI-TOF-MS技术. 由于MALDI主要通过激光脉冲使样品分子与基质共结晶后解吸电离，基质吸收能量并温和传递给待测分子，所以MALDI主要产生单电荷离子，这一点与ESI形成鲜明对比. 而TOF的工作原理基于离子在电场加速后的飞行时间差异，飞行时间与质荷比(m/z)的平方根成正比，因此可根据离子飞行时间来测量离子质荷比. 二者联用的优势为: (1) MALDI的激光脉冲与TOF的周期性检测完美同步，能确保离子同时开始飞行. (2) 具有高质量范围分辨率. TOF对大分子(如蛋白质、核酸)的检测能力突出，而MALDI恰好擅长电离这类生物大分子. (3) 单电荷离子简化了TOF的数据解析, 直接通过飞行时间计算分子量, 无需复杂的电荷态去卷积. 同时，MALDI-TOF-MS具有高通量、操作便捷、样品消耗量低、检测灵敏度高等优势, 在生物大分子研究中具有不可替代的作用. 基质辅助激光解吸电离质谱成像(matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI)技术是MALDI-MS技术的扩展和应用，其增加了空间成像的功能[59]，能够在组织切片上生成生物分子的空间分布图，在肿瘤学领域已展现出独特优势和潜力[60,61].

2.4.2 MALDI-MS在肺癌诊疗方面的应用

在肺癌精准诊断领域，MALDI-TOF-MS技术展现出强大的生物标志物发现能力. Campa团队[62]早在2003年就通过系统性比较NSCLC与正常肺组织的蛋白质表达谱, 成功鉴定出迁移抑制因子(MIF)和亲环素A(CyPA)两个特异性差异蛋白，这为建立基于分子特征的诊断体系提供了重要理论依据. 在此基础上，Li等[63]进一步优化技术方案，通过对鳞状细胞肺癌与癌旁正常支气管上皮组织的深度分析，鉴别出19个显著差异表达的蛋白分子. 随着人工智能技术的融合发展，Janßen等[64]创新性地将MALDI-MSI与机器学习算法

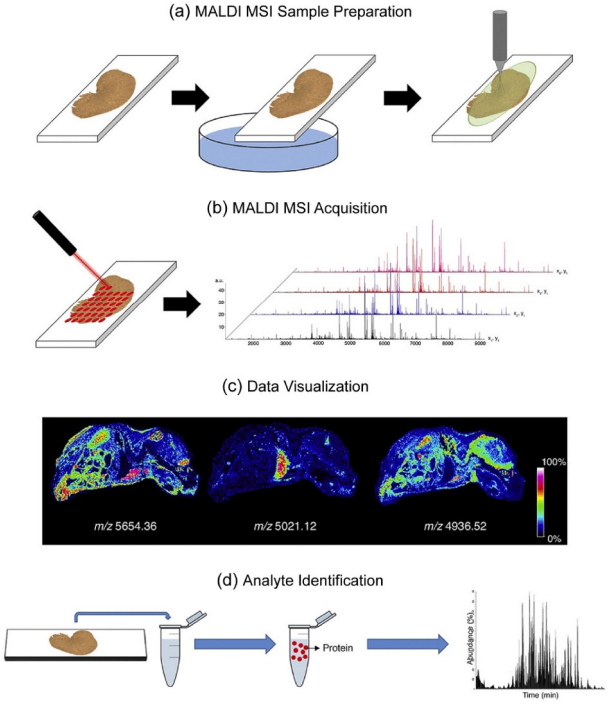


图 2 (网络版彩图) MALDI-MSI的分析流程图[58]. (a) 样本准备. 将组织样本切片并清洗以去除干扰盐类和脂质，然后将其均匀涂覆在MALDI基质上. 样品充分制备后装载到MALDI仪器上，用激光以确定和协调的方式对其进行辐照，以获得最佳空间分辨率的图像. (b) 数据采集. 每个像素位置生成一个质谱. (c) 数据可视化. 根据组织区域内选定质量范围的质谱图创建离子图像. (d) 分析物识别. 进行正交实验来验证相关分析物的特性.

Figure 2 (Color online) Flowchart of MALDI-MSI analysis. (a) Sample preparation. Tissue samples were sectioned and washed to remove interfering salts and lipids, and then uniformly coated on a MALDI matrix. The samples were adequately prepared and loaded onto the MALDI instrument, which was irradiated with a laser in a defined and coordinated manner to obtain images with optimal spatial resolution. (b) Data acquisition. One mass spectrum was generated for each pixel position. (c) Data visualization. Ion images are created from mass spectra in selected mass ranges within the tissue region. (d) Analyte identification. Orthogonal experiments are performed to validate the properties of the analyte of interest. Reproduced with permission from Ref. [58]. Copyright 2018, Elsevier.

相结合, 开发出具有临床转化潜力的智能诊断系统. 该团队采用神经网络和线性判别分析(LDA)双算法架构, 在光谱层面分别实现99.0%和98.3%的亚型判别准确率, 在全切片组织层面达到了100%的测试准确率. 这种将质谱分子影像与人工智能决策相结合的新模式, 为病理诊断提供了可量化的客观标准, 显著降低了传统形态学诊断的主观偏差. 近年来, 基于纳米颗粒基质的LDI-MS同样备受研究者关注. Shan等[65]制备了一种具有“双重分散”效应的金纳米颗粒/纤维素纳米晶体(AuNPs/CNC)复合材料作为基质——该纳米基质能够与蛋白质相互作用, 减少样品中蛋白质聚集, 从而减少聚集离子的信号干扰, 辅助LDI-TOF-MS检测NSCLC血清样本, 以完整分析外泌体蛋白. 该研究最终成功筛选出S100A10、UPAR、C1NH、FGR和MASP2五种可以预测NSCLC风险的蛋白质标志物.

在治疗研究领域, MALDI-MSI技术因其独特的空间分辨能力, 为靶向药物研究开辟了新维度. Marko-Varga团队[66]实现了厄洛替尼、吉非替尼等酪氨酸激酶抑制剂在肺鳞癌、腺癌等不同表型组织中的原位可视化, 通过构建药物代谢产物的三维分布图谱, 揭示出药物渗透存在显著的组织异质性. Kim等[67]建立了MALDI-MSI与LC-MS/MS的联用方案, 定量分析厄洛替尼在不同组织中的浓度, 结果显示, 厄洛替尼在肿瘤组织中的分布具有异质性, 且主要集中在存活的肿瘤区域, 而非坏死区域. 这种免标记的原位检测技术不仅规避了放射性示踪法的生物安全风险, 更为个体化给药方案的制定提供了直接证据. 系列研究证实, 质谱技术通过揭示“药物-组织”相互作用的时空动态特征, 正推动肺癌治疗从经验性用药向可视化精准给药的范式转变.

2.4.3　发展趋势

随着MALDI-MS技术不断进步, 其检测能力逐渐增强, 其实际质量检测范围高达300~500 kDa, 并且灵敏度在fmol~pmol级别[68]. MALDI-MS具有检测速度快、样品前处理简单、高通量、耐盐等特点, 因此在医学领域特别是在癌症诊断方面的应用非常广泛. 但受离子化机理的影响, MALDI-MS谱图的重现性还不理想, 很难实现定量检测. 就目前而言, 优化基质对于提高灵敏度和重现性至关重要[69,70]. 良好基质必须满足以下几点: (1) 应在激光的发射波长处提供良好的吸光度; (2) 尽可能产生较少的背景信号, 以免对分析物的谱图造成干扰; (3) 能形成均匀的基质-分析物共结晶, 确保激光能量更有效地传递到分析物上, 从而提高离子化效率, 增强质谱信号的强度; (4) 能产生足够数量的分析物离子以供检测. 因此, 选择合适基质、开发新型基质(如复合基质)、加入基质添加剂或优化样品制备方法等, 都是今后仍需不断探索的方向. 上文中提到的纳米粒子具有优异的光吸收特性、较小的热容以及巨大的比表面积, 这些特性能够促进高分子样品迅速升温并气化, 进而有效提升分子离子的生成效率, 故已被开发作为MALDI-MS的基质[71]. 此外, 开发更有利于基质分散并形成均匀结晶的样品靶也许会有利于提升检测信号可重复性.

3　直接质谱分析技术

3.1　解吸电喷雾电离质谱技术(desorption electrospray ionization mass spectrometry, DESI-MS)

3.1.1　原理和技术特点

DESI-MS是一种在大气压下直接从固体非粉末样品表面进行分析的技术, 由Cooks等[72]于2004年提出. 他们发现, 电喷雾形成的带电液滴可在氮气辅助下高速撞击样品表面, 通过溶剂的萃取作用将样品中的待测物解吸并溶解到液滴中. 随后, 液滴的快速蒸发使来自样品表面的分子形成气相离子而进入质谱仪并进行检测[73~75](图3). DESI-MSI技术是在DESI-MS的基础之上发展而来的, 它不仅保留了DESI-MS无需复杂样品前处理、可在大气压下直接分析的优点, 还通过逐点扫描样品表面, 结合质谱成像软件, 实现了对样品中分子的空间分布进行可视化. 基于以上特点和优势, DESI-MS已被多次运用于癌症的诊断和分型, 指导肿瘤切除手术等[76~79].

3.1.2　DESI-MS在肺癌诊断方面的应用

DESI一般只能直接用于固体非粉末样品的直接分析, 故在肺癌方面, 多用于组织样品的直接质谱分析与成像. Bensussan等[80]利用DESI-MSI技术对NSCLC患者的细针穿刺活检样本进行代谢物分析, 对肺癌的诊断率达到了100%, 对亚型区分的准确率达到了87.5%, 克服了传统组织病理学对微量样本分析的局限性, 为术中快速病理诊断提供了新的技术路径. 为

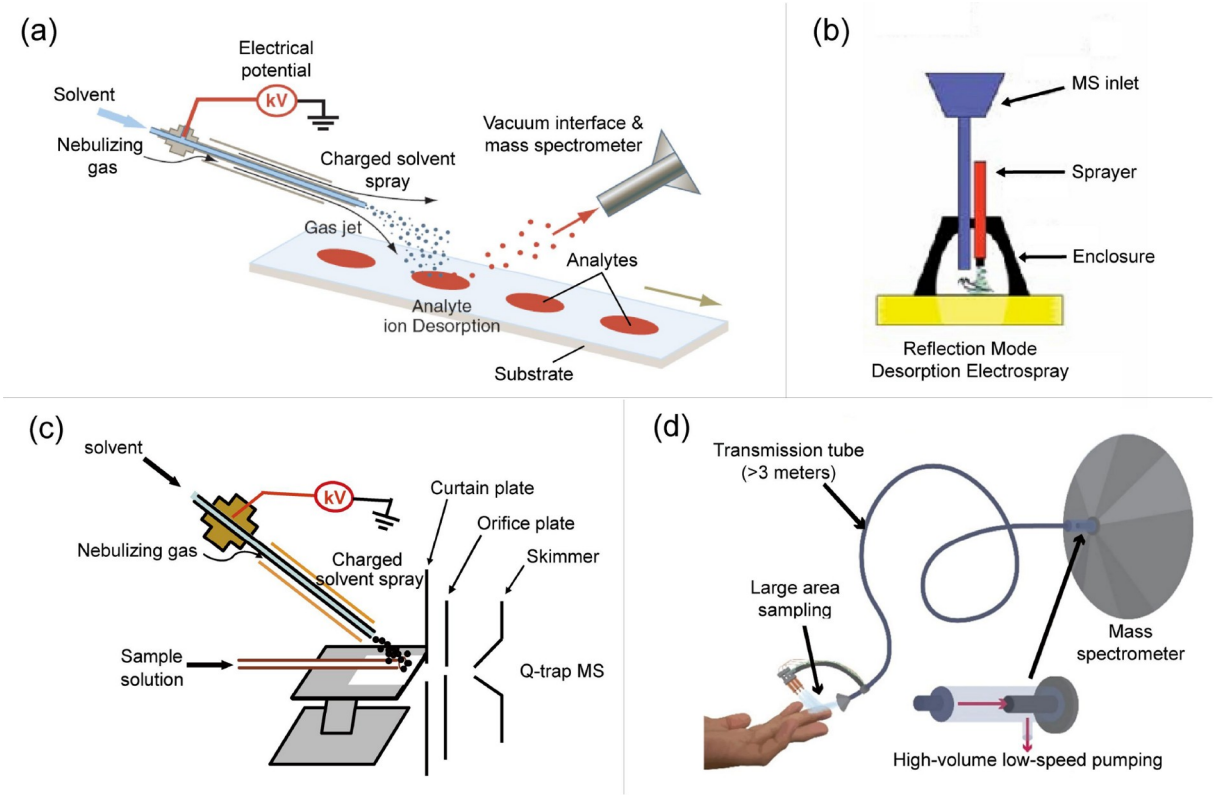


图 3 (网络版彩图)不同版本的DESI-MS装置示意图. (a) 经典DESI-MS原理示意图[72]. (b) GI-DESI-MS装置简易示意图[73]. (c) 液体样品的DESI分析[74]. (d) 便携式质谱仪采样与分析示意图[75]. 非近端DESI-MS使用柔性传输管(> 3 m), 通过大容量低速真空泵与质谱仪入口相连. 使用多个喷雾器可同时对较大的异质区域进行采样

Figure 3 (Color online) Schematic of different versions of DESI-MS setup. (a) Schematic of the classical DESI-MS principle. Reproduced with permission from Ref. [72]. Copyright 2004, American Association for the Advancement of Science. (b) Simple schematic of the GI-DESI-MS setup. Reproduced with permission from Ref. [73]. Copyright 2007, American Chemical Society. (c) DESI analysis of a liquid sample. Reproduced with permission from Ref. [74]. Copyright 2009, American Society for Mass Spectrometry. (d) Schematic of sampling and analyzing with a portable mass spectrometer. Non-proximal DESI-MS uses flexible transfer tubing (> 3 m) connected to the inlet of the mass spectrometer via a high-capacity, low-speed vacuum pump. The use of multiple nebulizers allows for the simultaneous sampling of larger heterogeneous regions. Reproduced with permission from Ref. [75]. Copyright 2007, American Chemical Society.

了进一步拓展质谱技术的临床应用场景, 以便更全面地获取代谢物信息, Chen等[81]将DESI-MS和核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)光谱技术相结合, 对肺癌小鼠和健康小鼠的尿液样本进行分析. 这种多平台联用技术有效整合了DESI-MS的高灵敏度与NMR的宽谱检测优势, 为开发无创性肺癌液体活检标志物奠定了基础. 纳喷雾解吸电喷雾电离(nano-DESI)是一种基于液滴萃取的常压电离技术, 由Laskin团队[82]于2010年开发, 并于2012年用于组织质谱成像[83]. 为探索肺部脂质组成和空间定位的变化与肺部疾病的关联, Nguyen等[84]使用纳喷雾解吸电喷雾电离质谱成像(nano-DESI-MSI)技术对小鼠肺组织中的脂质进行成像分析, 与组织匀浆的LC-MS/MS分析结果相比, 该方法的脂质覆盖率显著提高至近50%. 这种改进后的成像技术成功揭示了肺癌小鼠模型中脂质在肺泡及细支气管的特异性分布, 为阐释肺癌微环境中脂质代谢重编程的时空特征提供了强有力的分析工具.

3.1.3 发展趋势

近年来, DESI-MSI技术已成功应用于多种生物组织切片的分析, 包括肿瘤组织的成像, 其在空间分辨率方面不断优化, 通过改进喷头设计、过采样技术等手段, 进一步提高成像精度. 如今, nanoDESI-MSI已成为一种用于可视化生物样品中的分析物分布情况的强大技术. 与传统的MALDI-MSI、DESI-MSI等相比, nano-DESI-MSI具有更高的灵敏度和空间分辨率, 能够实现

更精确的分子成像[85]. 未来, nanoDESI-MSI的空间分辨率有望持续提高, 以得到更广泛的应用, 同时可以进一步优化数据采集模式、改良离子光学器件, 追求更高的灵敏度.

另外, DESI-MS在肿瘤切缘的术中评估中的应用逐渐受到关注, 如胶质瘤[78]、脑瘤[79]、前列腺癌[77]等. 但目前为止并未发现其在肺癌的术中肿瘤切缘评估的报道. 一方面可能是因为肺癌的病理特征复杂, 其组织异质性较高, 且肿瘤细胞与正常肺组织之间的代谢差异可能不如其他实体瘤显著; 另一方面, DESI-MS在检测低分子量代谢物时可能受到基质干扰, 从而影响其灵敏度和特异性. 因此, DESI-MS在肺癌诊疗方面的应用仍然有待于进一步研究和发展.

3.2 选择离子流动管质谱(selected ion flow tube mass spectrometry, SIFT-MS)

3.2.1 原理和技术特点

SIFT-MS是一种基于软化学电离的直接进样质谱技术, 主要用于痕量气体实时分析[86]. 其原理是通过微波放电产生标准试剂离子(如H_3O^+、NO^+和O_2^+), 并利用四极杆质谱滤波器筛选出特定的试剂离子, 这些试剂离子再在离子流管中与样品分子发生软电离反应, 生成特征产物离子(图4a). 通过测量产物离子与试剂离子的计数比, 并结合已知的反应速率常数和稀释比例, SIFT-MS即可实时计算出样品中目标化合物的绝对浓度.

$$[\mathrm{A}] = \frac{k(I_0 - I)}{IF} \tag{1}$$

其中, [A]表示分析物的浓度; k是反应速率系数; I_0是试剂离子的初始计数率; I是反应后试剂离子的计数率; F是样品气体的稀释因子.

与传统的色谱-质谱联用技术(如GC-MS)相比, SIFT-MS无需样品预处理或色谱分离, 反应时间通常为几毫秒, 具有高灵敏度、高选择性和快速分析的特点, 能够同时分析多种化学性质不同的化合物, 非常适合实时监测和高通量检测.

3.2.2 SIFT-MS在肺癌诊断方面的应用

Sulé-Suso等[87]采用了SIFT-MS技术, 定量分析了恶性和非恶性肺细胞顶空气中的乙醛和二氧化碳浓

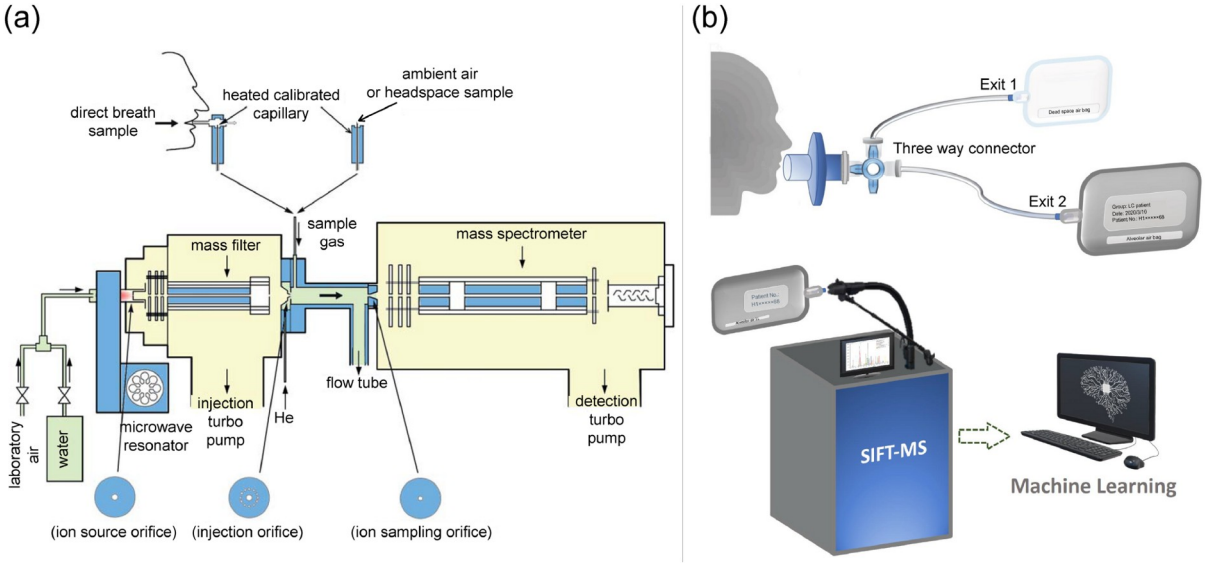


图 4 (网络版彩图) SIFT-MS仪器流程图. (a) SIFT-MS装置示意图[87]. (b) 呼吸样本采集与SIFT-MS技术检测过程示意图[89]. 在第一阶段, 呼出的气体通过出口1. 当呼出气体的前部分体积达到0.2 L时, 三通阀切换到出口2, 并开始收集剩余的呼出气体(肺泡空气)至1.0 L的铝箔袋中. 该样品收集过程可以重复2~3次, 以收集足够的样品进行分析.

Figure 4 (Color online) Flowchart of the SIFT-MS instrument. (a) Schematic diagram of the SIFT-MS device. Reproduced with permission from Ref. [87]. Copyright 2009, Royal Society of Chemistry. (b) Schematic diagram of the process of respiratory sample collection and detection by SIFT-MS technology. Reproduced with permission from Ref. [89]. Copyright 2021, PubMed Central. In the first stage, exhaled gas passes through exit 1. When the volume of the first part of the exhaled gas reaches 0.2 L, the three-way valve switches to exit 2 and starts collecting the remaining exhaled gas (alveolar air) into a 1.0 L foil pouch. The sample collection process can be repeated 2–3 times to collect enough sample for analysis.

度, 揭示了不同类型细胞在代谢产物释放量上的差异. 为更真实模拟体内微环境, Rutter等[88]在上述研究的基础上构建了三维细胞培养模型, 同样采用SIFT-MS技术定量分析了肺癌细胞和非恶性肺细胞在体外培养时所释放的乙醛浓度. 结果表明, 在某些细胞浓度下, 肺癌细胞释放的乙醛量是非恶性肺细胞的3倍以上. 乙醛的释放量可能成为区分恶性肺癌细胞和非恶性肺细胞的潜在标志物, 为肺癌的早期诊断提供新的思路. 由于SIFT-MS在VOCs的定量分析和实时检测表现出独特优势, 因此也通常用于人呼吸样本的分析. 通常, 呼出气体使用专门的采样装置(如呼气袋、呼气管或在线采样系统)采集, 随后送入质谱仪器进行分析. Tsou等[89]采用选定的SIFT-MS对肺癌患者及健康志愿者呼吸样本中的116种VOCs进行定量分析(图4b), 并通过机器学习和统计技术, 构建了一种肺癌预测模型, 准确率达92%, 灵敏度为96%, 特异性为88%, 这种方法为肺癌早期的无创、快速筛查提供了可能.

3.2.3 发展趋势

SIFT-MS在仪器的便携性与实用性上取得了进展, Voice200系列SIFT-MS仪器已成功应用. 如今的研究正试图将载气由稀缺的氦气替换为氮气, 不过目前仍存在一些问题, 如氮气压力较氦气低, 因此其特性有待进一步研究[90]. 此外, SIFT-MS作为一种高灵敏度的质谱技术, 未来的发展方向将集中在进一步优化仪器性能、流程自动化和数据处理方法完善等[91]. 例如, 通过改进离子流管的设计和离子化技术, 提高检测效率和灵敏度; 开发自动化采样和数据处理系统, 提升SIFT-MS在临床应用中的可行性. 同时, SIFT-MS有望与其他分析技术(如GC-MS、PTR-MS)结合, 形成互补的检测平台. 这种多技术融合可更全面地分析VOCs, 从而提高诊断的准确性和可靠性. 由于SIFT-MS能够实时监测VOCs的变化, 因此可为临床医生提供快速的诊断信息, 帮助制定更精准的治疗方案, 在肺癌诊断方面的潜力仍有待持续挖掘.

3.3 质子转移反应质谱(proton-transfer-reaction mass spectrometry, PTR-MS)

3.3.1 原理和技术特点

PTR-MS是一种基于质子转移原理的高灵敏度气相分析技术, 与SIFT-MS技术原理类似, 同样用于痕量气体的实时分析. 其核心原理是利用水合氢离子(H_3O^+)作为试剂离子, 与待测挥发性有机物分子在离子-分子漂移管中发生质子转移反应, 形成特征性$[M+H]^+$离子, 随后通过质谱仪根据m/z进行分析[92](图5), 实现对VOCs的实时、快速检测. 与SIFT-MS相比, PTR-MS有两个关键改进: (1) 使用空心阴极放电作为离子源, 提高了试剂离子的生成效率; (2) 用静电驱动的漂移管取代了扩散驱动的流动管, 减少了团簇的形成[93]. PTR-MS作为一种重要的在线监测技术, 无需样品预

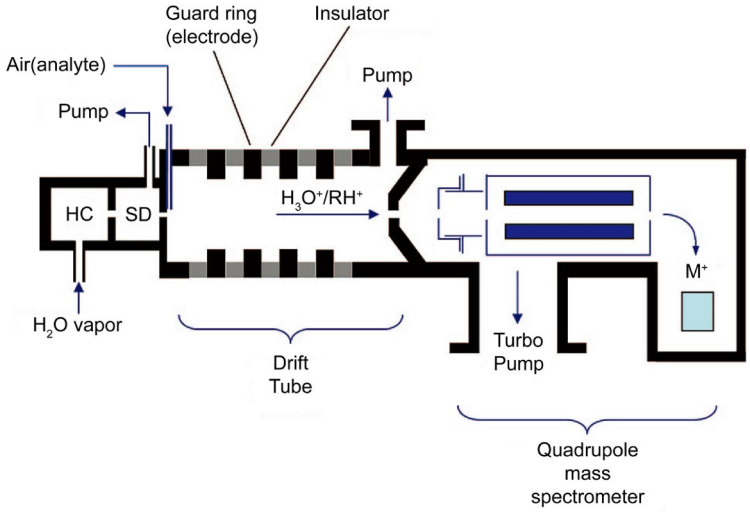


图 5 (网络版彩图) PTR-MS装置示意图[92]

Figure 5 (Color online) Schematic diagram of the PTR-MS device. Reproduced with permission from Ref. [92]. Copyright 2009, American Chemical Society.

处理就能够检测多种类型的VOCs, 具有快速响应和高灵敏度的特点[94], 在环境大气监测、呼气诊断等领域展现出卓越的实时检测性能.

3.3.2　PTR-MS在肺癌诊断方面的应用

Steeghs等[95]提出了一种适用于大规模肺癌筛查研究的方法, 他们选取了11名即将手术的肺癌患者, 在手术前一天将他们的呼出气收集在定制的黑色分层Tedlar袋中, 同一人需连续填充5个袋子, 随后通过PTR-MS进行离线检测, 对照组由57名年龄匹配的所谓"健康吸烟者"组成, 用相同方法收集呼出气并检测. 最终发现了*m*/*z* 25 (可能为仪器噪声)和*m*/*z* 69 (通常代表异戊二烯)两种差异离子, ROC曲线下面积为0.81. 为对比不同技术方法的特点, Bajtarevic等[96]使用PTR-MS技术和固相微萃取-气相色谱-质谱联用(SPME-GC-MS)技术分别分析了肺癌患者和健康志愿者的呼出气和吸入的室内空气样品. 结果显示, 两种方法均能检测出化合物差异, 相比于SPME-GC-MS, PTR-MS无需预浓缩步骤, 能提供更可靠的定量结果, 但与此同时, PTR-MS无法做到精准鉴定化合物, 因此两种技术相辅相成. 此外, 研究者也采用PTR-MS技术来分析细胞代谢过程中释放的VOCs. Brunner等[97]建立了两种标准化分析方案: (1) 直接在线监测培养体系动态释放的VOCs; (2) 通过聚四氟乙烯(PTFE)采样袋离线富集静态顶空气体. 经PTR-MS技术检测, 他们发现癌细胞和非癌细胞在顶空气体中的VOCs组成存在显著差异. 这种基于细胞模型的发现为临床呼气标志物研究提供了分子机制层面的解释.

3.3.3　发展趋势

质子转移反应飞行时间质谱(PTR-TOF-MS)的出现, 进一步提高了PTR-MS的检测灵敏度和分辨率, 可实现对VOCs的全谱分析, 检测能力可达pptv (万亿分之一)水平[98]. 然而, 目前关于PTR-MS用于肺癌诊断的研究多为小规模实验, 缺乏大规模、前瞻性的临床试验来验证其诊断效能[99]; 其次, 正如之前提到的, PTR-MS无法准确地鉴定生物标志物, 难以区分同分异构体有机分子, 需与其他技术(如GC-MS)联合使用, 但这种方法会丧失PTR-MS的实时性, 因为单次GC分析通常需要30 min~1 h. 尽管PTR-MS在疾病诊断方面有潜力, 但目前在临床应用中的验证研究相对较少, 需要更多的临床试验来验证其在不同疾病诊断中的有效性和可靠性. 且PTR-MS在检测复杂的VOCs类生物标志物时的稳定性令人不满意, 这也阻碍了其临床应用[100].

3.4　纸喷雾质谱技术(paper spray mass spectrometry, PS-MS)

3.4.1　原理和技术特点

PS-MS是一种创新的质谱分析方法, 其核心原理基于纸喷雾电离(paper spray ionization, PSI), 将微量样品(如几微升血液)滴加在特制的三角形纸质基底上, 施加高压电场后, 样品中的分析物在纸尖端发生电喷雾电离, 可直接进入质谱仪进行检测, 无需复杂的样品前处理或色谱分离步骤[101](图6). 该技术的优点包括: (1) 纸基材料成本低、易获取, 设备相对简单, 便携性好; (2) PS-MS的整个分析过程简单快速, 可在1 min内完成检测, 适合对大量样品的快速筛查; (3) 纸基材料的纤维表面含有大量羟基, 因此可根据化合物的极性进行分离, 从而有效抑制复杂样品的基质效应[102]. 但与此同时, 纸基材料可能会导致溶剂蒸发较快, 喷雾形成时间较短, 影响检测效率.

3.4.2　PS-MS在肺癌诊疗方面的应用

呼出气醛是肺癌的潜在生物标志物, Li等[103]开发了一种用于分析呼出气醛的即时检测试纸, 该试纸以4-氨基硫酚(4-ATP)作为探针分子与纸基底的结合, 通过席夫碱反应特异性地捕获气态醛类. 研究人员将该检测试纸与质谱相连, 对肺癌患者和健康志愿者的呼出气进行了分析, 发现肺癌患者的呼出气中几种已报道的醛类标志物含量显著增加, 表明该方法在肺癌的筛查和诊断中具有潜在应用价值. Foest等[104]将PSI与柔性微管等离子体(flexible microtube plasma, FμTP)

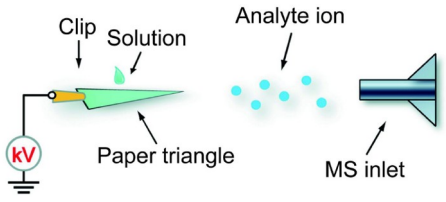


图 6　(网络版彩图) PS-MS装置示意图[101]

Figure 6　(Color online) Schematic diagram of the PS-MS. Reproduced with permission from Ref. [101]. Copyright 2010, American Chemical Society.

相结合，并与质谱联用来测定低极性生物标志物. PSI结合FμTP后，能够检测到更多的物种，包括极性脂质和非极性化合物, 如胆固醇和可能的肺癌生物标志物.

3.4.3 发展趋势

在临床应用中, PS-MS常被用即时检测, 极大地节省了临床医生的时间. 临床上常见的分析样本有血液、血浆、尿液等，后逐步扩展至细菌等微生物、组织匀浆、组织活检样本等[105,106]. 然而，目前PS-MS在临床应用中仍面临标准化的挑战. 未来需要制定统一的实验操作规范和质量控制标准，以确保检测结果的准确性和可重复性. 另外，通过进一步改进纸喷雾的材料和方法，如开发新型的纸基底材料、优化喷雾条件等，有望进一步提高PS-MS的灵敏度和特异性. 例如，使用纳米材料改性的纸喷雾可显著提高检测灵敏度. 也许在未来5年肺癌治疗的过程中，PS-MS可用于监测治疗反应和疾病进展，通过对治疗前后患者生物样本中的代谢物进行分析，可评估治疗效果和预测预后.

3.5 电喷雾萃取电离质谱技术(extractive electrospray ionization mass spectroscopy, EESI-MS)

3.5.1 原理和技术特点

EESI-MS是一种创新性质谱技术，通过整合液-液萃取分离与ESI的优势, 实现了复杂样品的直接进样分析. 该方法无需前处理步骤即可适用于多种物态样本的检测，包括气溶胶[107]、气体[108]、胶体[109]、固体[110]及液体[111](图7). 其离子源设计采用双通道结构: 电喷雾通道生成带电试剂微滴，样品通道引入中性待测物微滴，两者在常压环境下通过氮气辅助发生碰撞. 在此过程中，液-液萃取与电荷转移同步进行，待测分子经去溶剂化后形成气相离子，最终进入质谱检测系统[112,113](图8). 相较于传统ESI技术，EESI的独特之处在于待测物与高压电场物理隔离，避免了电击导致的样品破坏. 此外，其三维空间雾化设计延长了带电液滴与样品的相互作用时间和接触面积，显著提升了分析灵敏度和信号稳定性. 由于待测物与基质成分被隔离于不同液滴中，基体效应得以有效抑制，这使得EESI-MS特别适用于原始生物样本(如乳汁、尿液等)



图 7 (网络版彩图) EESI质谱技术特点及其在多个领域的广泛应用

Figure 7 (Color online) Characteristics of EESI mass spectrometry technology and its wide range of applications in several fields.

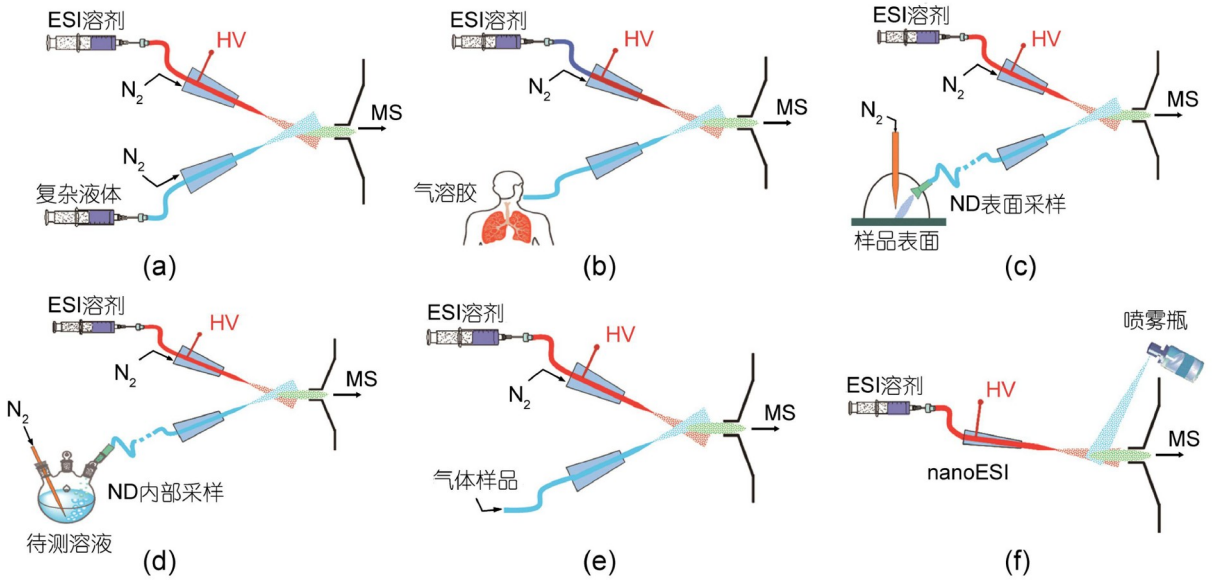


图 8　(网络版彩图)分析不同形态样品的EESI-MS装置示意图[113]. (a) 复杂液体样品. (b) 气溶胶样品. (c) 固体样品表面. (d) 黏稠样品内部. (e) 气体样品. (f) 气雾样品(如气雾剂药物)

Figure 8　(Color online) Schematic diagram of the EESI-MS device for analyzing samples with different morphologies. (a) Complex liquid samples. (b) Aerosol samples. (c) Solid sample surfaces. (d) Inside viscous samples. (e) Gas samples. (f) Aerosol samples (such as aerosolized drug products). Reproduced with permission from Ref. [113]. Copyright 2012, Chinese Science Bulletin.

的实时快速分析.

在该技术的基础上, Chen等[114]开发了中性解吸萃取电喷雾电离质谱(neutral desorption extractive electrospray ionization mass spectrometry, ND-EESI-MS)技术(图8c, d), 这是一种结合中性解吸采样和萃取电喷雾电离质谱的技术手段, 可用于快速区分生物样本的代谢指纹, 能耐受极端复杂的基体, 如黏性样品[115](离子液体、食用油、奶酪等), 并且可以分析液体、固体、气体、气溶胶等各种形态的样品[109,116]. 该技术大大拓展了EESI的应用范围, 也为代谢组学研究提供了一种高效、非侵入性的分析手段. 纳升电喷雾萃取电离(nanoEESI)技术[117](图8f)是EESI-MS的改进版本, 其采用纳喷雾技术产生初级离子/带电液滴, 无需使用鞘气, 设备更简化, 操作更便捷. 该改进使其更适合与便携式小型质谱仪耦合, 以便在实验室外进行现场分析.

3.5.2　EESI-MS在肺癌诊断方面的应用

近年来, EESI-MS作为一种新兴检测手段, 在肺癌生物标志物研究中展现出重要价值. Lai等[118]利用EESI-MS检测肺癌患者与健康人群呼出气中的VOCs, 并借助统计学方法和分析软件进行分子式推导, 初步确定了肺癌患者呼出气中具有区分性的VOCs标志物. 为进一步评估呼出气体中的VOCs是否可以作为肺癌的特异性诊断标志物, Zuo等[119]选取了经胸部CT或X光检查诊断并经组织病理学和细胞学确认的肺癌患者以及影像学检查未发现肺部异常的对照组群体, 使用Tedlar采样袋收集呼出气体, 并通过EESI-MS进行检测, 最后结合统计学和分析化学方法筛选特征性VOCs, 最终发现丁二烯等四种代谢物在肺癌组中呈现特征性表达谱, 为无创诊断提供了新的分子依据.

在肺癌的无创诊断中, 除呼出气样本外, 痰液样本的检测也较为常见. Gao等[120]通过ND-EESI-MS技术直接分析痰液样本. 通过主成分分析(principal component analysis, PCA), 肺癌患者的痰液样本能够很好地与健康样本区分开来. Zheng等[121]采集了肺腺癌患者、良性疾病和健康人三类群体的痰液样本, 并于−80℃条件下储存. 质谱分析前, 痰液样本被置于4℃解冻过夜, 再涡旋混合5 s后被置于密封的玻璃瓶中(图9), 除此之外, 没有任何额外的样品预处理过程. 之后用ND-EESI-MS检测痰液中的代谢物, 结果显示, 该方法能够有效区分肺腺癌患者和非癌对照组, 且ND-

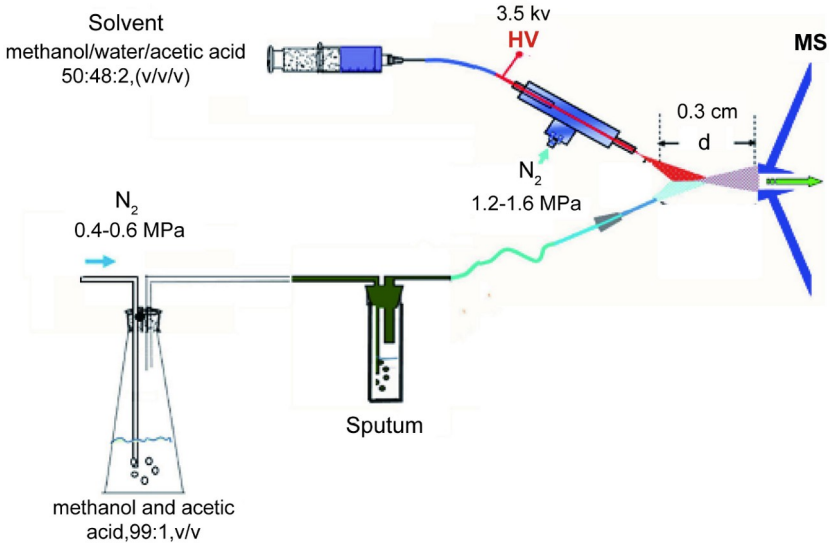


图 9 (网络版彩图) ND-EESI-MS直接分析痰液样品装置示意图[121]

Figure 9 (Color online) Direct analysis of sputum samples by ND-EESI-MS. Reproduced with permission from Ref. [121]. Copyright 2021, Dove Medical Press.

EESI-MS鉴定出的代谢物可推荐用作肺腺癌诊断的多代谢物生物标志物模型.

另外, Choueiry等[122]对NSCLC和小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)两种肺癌类型的细胞进行了体外培养, 采用了一种名为SuperSESI的先进二次电喷雾电离源直接连接到Thermo Q-Exactive高分辨率质谱仪, 分析了它们的VOCs特征. 该技术原理与EESI-MS类似, 均利用初级电喷雾产生的带电液滴与样品中的挥发性分子发生碰撞, 再通过电荷转移或溶剂化作用使样品分子离子化. Choueiry等[123]采用相同方法对小鼠肺癌模型中的VOCs进行非侵入性实时监测, 并通过稳定同位素示踪技术追踪与肺癌相关的代谢途径.

3.5.3 发展趋势

近年来, EESI-MS技术被广泛应用于分析肺癌患者的生物流体(如痰液、血液)和呼出气中的代谢物, 能够快速、无创地检测与肺癌相关的生物标志物, 在肺癌的无创诊断和早期筛查中显示出巨大潜力. 但EESI-MS的应用仍有待开发, 其关键点在于能量的调控. 在由电喷雾和样品喷雾所形成的三维空间中, 样品分子被萃取到带电液滴中, 并在连续的瞬时间内从带电液滴中获得能量与电荷, 最终形成目标离子. 该过程中的能量完全来源于电喷雾, 这才得以实现软电离. 正因此, 电喷雾电压、溶剂组成、溶剂流速、空间姿态等参数的调节尤为重要. 例如, 电喷雾溶剂通常为甲醇、水等极性溶剂, 其组成和极性会影响目标物的萃取效率和离子化效率, 进而影响分析结果的准确性和重复性. 未来, EESI-MS技术有望在离子化效率、检测灵敏度和分辨率等方面取得新突破. 例如, 改进离子源设计和优化质谱仪参数, 以提高对复杂样品中微量成分的检测能力.

3.6 内部萃取电喷雾电离质谱技术(internal extractive electrospray ionization mass spectrometry, iEESI-MS)

3.6.1 原理和技术特点

iEESI-MS是2013年由Zhang等[124]研制的一项基于电喷雾电离技术的质谱分析技术, 主要用于整体组织样品的分析. 该技术能够在不破碎、不研磨的前提下, 直接获得整体样品内部的分子信息. 其技术原理是利用带电的萃取剂对样品内部进行三维空间内的整体样品萃取, 使样品组分在萃取剂中溶解并被带到样品表面, 形成携带样品组分的纳微电喷雾, 进而通过脱溶剂等与ESI类似的过程形成待测物离子, 以供后续质谱分析[125](图10). 与EESI相比, iEESI有一些独有的特质, 在这里, 对二者的不同之处进行了比较(表2). 此外, iEESI-MS装置设计简易, 操作简单, 几乎不需任何的样品预处理, 即可实现对组织样品内部的化学成分进行快速分析.

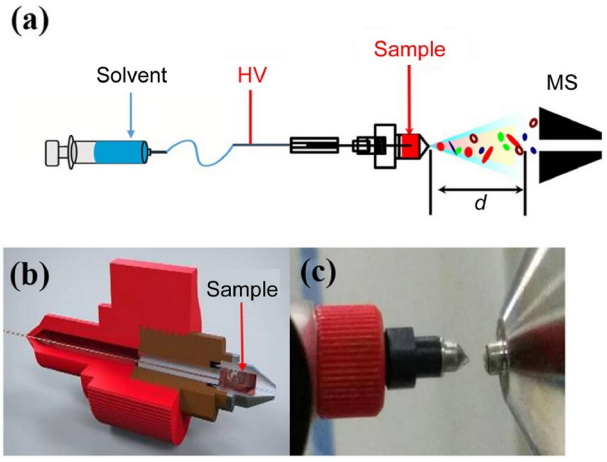


图 10　(网络版彩图) iEESI-MS源[125]. (a) iEESI-MS示意图. (b) EESI-MS源截面图. (c) iEESI-MS源实体图. HV是高电压

Figure 10　(Color online) iEESI-MS source. (a) Schematic diagram of iEESI-MS. (b) Cross-section of the EESI-MS source. (c) Solid figure of the iEESI-MS source. HV is high voltage. Reproduced with permission from Ref. [125]. Copyright 2024 Springer Nature.

3.6.2　iEESI-MS在肺癌诊疗方面的应用

在肺癌诊断方面，Lu等[126]通过iEESI-MS技术对同一组织样本(癌变与正常组织)进行多组分联合检测, 包括脂质、代谢物及蛋白质. 相较于单一组分分析, 多模态数据整合使肺癌预测性能显著提升，灵敏度、特异性和准确率分别由54.0%、51.0%、76.0%全面提升至100%. 在后续研究中, Lu等[127]进一步应用iEESI-MS技术定量分析肺癌及正常配对组织的氨基酸谱. 他们基于OPLS-DA模型鉴定出11种在癌组织中显著下调的氨基酸，这些差异表达分子可作为潜在的肺癌诊断标志物，为临床诊疗策略创新提供理论依据. 在暴露组学方面，Zhang等[128]创新性地建立磁性固相萃取耦合iEESI-MS方法，直接定量尿液中的1-羟基芘，以评估肺癌患者暴露于多环芳烃的程度及其对健康的潜在风险. 该方法无需对尿液样本进行稀释或其他复杂的前处理, 即可实现对1-羟基芘的高灵敏度检测, 检测限低至0.047 mg.

在肺癌肿瘤切除手术中，iEESI-MS也展现出独特优势. Xie等[129]通过建立裸鼠肺癌移植瘤模型, 对肿瘤组织和癌旁组织进行iEESI-MS分析，并结合PLS对质谱数据进行处理. 结果表明了该方法能够快速区分肺癌组织和癌旁组织. 最近，Lu[130]及其团队收集了肺癌肿瘤区域和非肿瘤区域的肺组织样本，并通过iEESI-MS技术获取了这些样本的质谱数据, 以探索肺癌组织的肿瘤分子边界. 研究发现, 分子肿瘤边界比病理肿瘤边界宽约1~2 mm, 这表明iEESI-MS能够检测到病理学方法可能遗漏的分子层面的肿瘤边缘. 这些研究表明, iEESI-MS很有可能可精准判别病理学切片难以判断的模糊边界, 从而在肺癌肿瘤切除手术中发挥重要作用.

3.6.3　发展趋势

iEESI-MS作为一种新型质谱分析方法，因其独特的直接检测能力而备受关注. 该技术突破了传统检测方法的局限，能够在不破坏样品原始状态的情况下实现快速、高灵敏的原位分析. 特别是在生物组织检测领域, iEESI-MS展现出显著优势，可直接对未经粉碎或提纯的组织样本进行痕量成分分析. 基于现有研究成果可以预见，该技术在肺部恶性肿瘤边缘界定领域具有重要应用前景. 当然，iEESI-MS的装置设计和稳定性仍是关键所在，样品的形状、空间位置以及毛细管与样品尖端的距离等参数都需要精确调控，以确保实验结果的重复性和稳定性. 若能将该技术与外科器械进行整合，并构建标准化的质谱数据库，有望为恶性肿瘤(包括肺癌及其他癌症)的临床诊治开辟创新路径.

4　其他直接质谱分析技术在肺癌诊疗中的应用

除上述质谱技术外，还有许多其他直接质谱技术

表 2　EESI与iEESI的比较

Table 2　Comparison of EESI and iEESI

	EESI	iEESI
适用样品类型	液体、气体或溶解后的固体样品	固体样品、生物组织、材料表面等复杂基质
萃取发生空间	喷雾针和样品之间的气相空间, 样品中的成分被喷雾溶剂萃取后进入电离区域	样品内部(或样品内部及表面), 喷雾溶剂直接作用于样品, 萃取并电离
离子化空间	喷雾针和质谱入口之间的气相空间, 通常是开放的环境	样品内部(或样品内部及表面), 属于原位电离
定量特点	直接获得溶液中组分的质量浓度	直接获得组织样品中组分的质量浓度

被应用于肺癌诊疗. 如表面增强激光解吸电离飞行时间质谱(surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, SELDI-TOF-MS)技术, 其原理是通过结合蛋白质芯片技术, 利用激光能量将吸附在芯片表面的蛋白质离子化, 随后经过飞行时间质谱检测其*m*/*z*, 从而实现蛋白质的定性和定量分析[131]. 在肺癌研究中, SELDI-TOF-MS可用于检测肺癌患者血清或组织中的蛋白质标志物, 筛选出与肺癌相关的差异表达蛋白[132]. 该技术提供了高通量、高灵敏度的蛋白质检测平台, 能够快速分析复杂生物样本中的蛋白质. 但对蛋白质的鉴定和定量精度有限, 可能需要与其他技术(如LC-MS/MS)结合以提高准确性.

实时直接分析质谱(direct analysis in real time mass spectrometry, DART-MS)技术[133]是一种先进的原位电离质谱技术, 其通过等离子体源激发等离子体, 在大气压下直接对样品进行离子化. 该技术无需样品预处理, 可在几秒内完成分析, 克服了传统质谱技术需要复杂样品制备和长分析时间的限制, 还解决了传统免疫分析方法特异性差、易出现假阳性或假阴性的问题. 目前, 该技术已广泛应用于食品[134]、植物药[135]、生物样本、爆炸物、环境污染物[136]和材料成分等的检测和分析[137], 但在癌症领域应用较少, 这可能是因为其在分析复杂生物样本(如组织、细胞)时, 灵敏度和分辨率不如其他质谱技术(如LC-MS). 不过DART-MS能够快速分析生物样本中的代谢物、蛋白质和脂质等分子, 这也为肺癌的快速实时诊断提供了可能.

Chen等[138]于2005年发明了常压表面解吸化学电离质谱(desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry, DAPCI-MS)技术. 该技术继承了常压离子化技术的快速、直接和无需复杂样品预处理的优点, 同时在灵敏度和对低极性化合物的检测能力上表现出独特优势[139]. 其原理是依赖电晕放电产生能荷载体, 使用惰性高速气体(如氮气、氦气等)和溶剂离子来电离样品中的分析物, 以直接获取样品表面的质谱信息, 其适用于复杂样品的快速分析. DAPCI-MS结合随机森林算法和多变量统计分析方法(如偏最小二乘线性判别分析), 能够在常温常压下直接对未经处理的肺癌组织切片进行快速分析和准确鉴别. 研究显示该技术对肺鳞癌组织与邻近正常组织的区分准确率可达到100%[140].

介质阻挡放电电离质谱(dielectric barrier discharge ionization mass spectrometry, DBDI-MS)技术由张新荣教授团队[141]于2007年提出, 其通过介质阻挡放电产生的低温等离子体实现样品的解吸和离子化, 具有结构简单、成本低、操作方便、重现性好等特点. Wen等[142]依靠其发现肺癌组织中存在差异性磷脂(如二棕榈酰磷脂酰胆碱), 为肺癌诊断提供了可能的肺癌分子标志物.

5 总结与展望

质谱技术的出现为肺癌的精准诊断和疗效评价提

表 3 不同质谱技术的适用样本类型及分析性能的比较

Table 3 Comparison of applicable sample types and analytical performance of different mass spectrometry techniques

质谱技术	样本类型[a)]	分析时间	LOD (μg L^{-1})	RSD	参考文献
GC-MS	呼出气、血液、尿液、粪便、痰液等	60~80 min	0.53~3.97	< 15%	[143~146]
LC-MS	呼出气、血液、尿液、唾液、脑脊液、组织提取物等	4~6 h	1	⩽ 20%	[147~149]
CE-MS	血液、尿液、唾液、组织等	10~30 min	5×10^{-5}	⩽ 2.4%	[150~154]
MALDI-MS	血液、尿液、组织	~1 min	5×10^{-5}	–	[155~157]
DESI-MS	血液、尿液、皮肤、单细胞	~1 min	60	< 9%	[158~161]
SIFT-MS	呼出气	实时(秒级)	–	⩽ 10%	[162,163]
PTR-MS	呼出气	实时(秒级)	⩽ 10	0.8%~ 3.1%	[162,164]
PS-MS	血液、尿液、唾液、细胞、呼出气等	~1 min	5.2~8.6	1.3~12.9%	[165~169]
EESI-MS	血液、尿液、呼出气、气溶胶	~1 min	4.5×10^{-7}	4.76%	[107,111,170]
iEESI-MS	组织、血液	~1 min	⩽ 0.025	⩽ 8.9%	[171~173]

a) 该表中的样本类型仅包括生物样本.

供了新工具. 直接质谱分析技术凭借其快速、灵敏、无需复杂样品前处理的特点, 为肺癌的早期诊断、分型、预后评估和个性化治疗提供了新的可能. 相比于传统的人工阅片, 质谱图能提供更加客观准确的分子信息, 同时在时间的花费上大大缩短, 有利于快速诊断肺癌并精准区分肺癌亚型. 不过需要注意的是, 不同的质谱技术所适用的样本类型、分析时间、检测限(limit of detection, LOD)、相对标准偏差(relative

表 4　质谱技术在不同生物样本中检测出的肺癌生物标志物

Table 4　Lung cancer biomarkers detected by mass spectrometry in different biological samples

样本类型	肺癌类型	质谱技术	生物标志物	参考文献
血浆/血清	LC	GC-TOF MS	麦芽糖、甘油、乳酸、色氨酸、赖氨酸、组氨酸、棕榈酸	[174]
	LC	基质辅助激光解吸/电离-傅里叶变换离子回旋共振质谱(MALDI-FTICR-MS)	C16:0、C16:1、C18:0、C18:1、C18:3、C20:3、C22:6、C20:5	[175]
	NSCLC	超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS)	肉碱、酰基肉碱、苹果酸、焦谷氨酸、组氨酸、组胺	[176]
	肺腺癌(LAC)	LDI-MS	半胱氨酸、组胺、脂肪酸、尿嘧啶、尿酸、羟基吡啶酸、吲哚丙烯酸	[177]
	LC	LC-MS	棕榈酸、七癸酸、4-氧代脯氨酸、十三烷酸、鸟氨酸	[178]
呼出气	LC	FT-ICR-MS	2-丁酮、2-羟基乙醛、3-羟基-2-丁酮、4-羟基己烯醛、丙烯醛和丙二醛	[179]
	LC	GC-MS	乙醇、正辛烷、正己烷、2-甲基戊烷、2-甲基-1-戊烯、4甲基辛烷、2,4-二乙基庚烷、2,4-二甲基庚烷、乙醛、丙醛、2-丙醛、正壬烷、2,3-丁二酮	[180]
	LC	GC-MS	丙酮、乙酸甲酯、异戊二烯、甲基乙烯基酮、环己烷、2-甲基庚烷、环己酮	[181]
	LC	EESI-MS	丁二烯、乳清酸、四氢生物蝶呤和*N*-苯乙酰谷氨酰胺	[119]
	LC	UHPLC-MS	2-丁酮、2-戊酮、羟基乙醛、3-羟基-2-丁酮、庚醛	[40]
尿液	LC	GC-MS	四氢呋喃、2-氯乙醇、2-戊酮、2-甲基吡嗪、环己酮、2-乙基-1-己醇、2-苯基-2-丙醇、异佛尔酮、2,6-二异丙基苯酚	[182]
	LC	UHPLC-MS	*O*-氨基马尿酸	[183]
	NSCLC	混合阴离子交换固相萃取-吸嘴针-液相色谱-串联质谱(MAX-PT-SPE-LC-MS/MS)	皮质醇、可的松、4-甲氧基苯乙酸	[184]
支气管肺泡灌洗液	LC	直接进样-电喷雾电离-四极杆-飞行时间质谱(DI-ESI-QTOF-MS)和GC-MS	甘油和磷酸	[185]
唾液	NSCLC和SCLC	MALDI-TOF-MS和LC-MS/MS	触珠蛋白、锌β2-糖蛋白、人钙微蛋白	[186]
痰液	NSCLC	ND-EESI-MS	鞘磷脂、磷脂酰甘油和磷脂酰甘油磷酸酯	[187]
	LAC	ND-EESI-MS	羟基苯乳酸、植物鞘氨醇、*N*-壬酰甘氨酸、鞘氨醇、*S*-羧甲基-L-半胱氨酸	[121]
组织	肺鳞癌(LUSC)	MALDI-TOF MS	FTH1蛋白、免疫球蛋白轻链、组织蛋白酶D前体蛋白、链A, 结晶蛋白-β-肌动蛋白结构、免疫球蛋白重链可变区、膜联蛋白A3、膜联蛋白5、假设蛋白、核糖体蛋白SA, 异构体CRA_c、未命名蛋白产物、ACTG1蛋白、突变β-肌动蛋白(β′-肌动蛋白)、肌动蛋白, γ1前肽、蛋白二硫键异构酶相关蛋白5、链A, 人类血清白蛋白与S-萘普生和Ga模块的结构、链A, Ga模块的晶体结构, 与人类血清白蛋白复合、未命名蛋白产物、线粒体热休克60 kDa蛋白1变体1、膜联蛋白VI异构体1	[63]
	LC	iEESI-MS	丝氨酸、脯氨酸、缬氨酸、苏氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、蛋氨酸、组氨酸、苯丙氨酸、精氨酸、酪氨酸	[127]

standard deviation, RSD)等均存在差异(表3), 需根据实际情况选择不同类型的质谱技术. 表4中列举了多种质谱技术在不同生物样本中检测出的肺癌生物标志物.

从表3中可看出: (1) 各类质谱技术常用于分析的样本类型. MALDI-MS、iEESI-MS可用于分析组织样本, GC-MS、LC-MS、SIFT-MS、PTR-MS、PS-MS、EESI-MS均可用于分析呼出气样本, 其中, SIFT-MS和PTR-MS仅适用于呼出气样本, 其余大多可用于检测一般体液样本. (2) 直接分析质谱技术的分析时间相比于传统质谱技术显著缩短, 主要原因是其省略了复杂的样品预处理时间. (3) 质谱技术的检测限可低至μg、ng、pg甚至更低级别.

直接质谱分析技术虽优势明显, 但想要真正应用到临床并广泛普及, 还需要加强研发及应用研究. 一方面, 肺癌早期患者体液中生物标志物的浓度较低, 且体液中存在大量干扰物质, 很可能造成假阳性. 这就需要不断优化质谱参数, 以提高质谱技术的灵敏度和特异性, 如EESI-MS技术, 由于其独特的离子化机制和液-液萃取过程, 待测物与干扰物质被分散在不同的带点液滴中, 因此得以精准分离; 同时其在质谱参数的优化方面也做到了简单便捷, 可以通过优化样品通道、电喷雾通道与质谱进样口的空间位置关系(包括夹角和间距), 并协同调节雾化气压、溶液流速及电离电压等关键参数, 从而显著增强目标化合物的质谱响应信号. 另一方面, 质谱图提供的数据量巨大, 在临床中难以实现快速分析. 因此需要开发更高效的数据分析方法, 以提取有价值的信息. 还需要建立完善各种肺癌亚型的生物样本质谱数据库, 以便临床医生进行快速比对, 从而确诊亚型或是确定肿瘤分子边界. 此外, 大多数质谱体型较大, 难以在临床实现应用, 为此, 质谱研究者也许可致力于开发便携式、小型化质谱仪, 一来可降低仪器成本, 二来有助于今后在临床手术中得以应用.

质谱技术在肺癌诊疗中的应用前景广阔, 其高灵敏度、高通量和高准确性的特点将为肺癌的精准医学带来革命性变革. 未来, 随着新型离子源的开发、数据算法的升级和人工智能的应用, 质谱技术也许可与更多组学技术(如基因组学、转录组学)相结合, 以全面解析肺癌的分子机制, 为精准医疗提供更全面的信息. 基于质谱技术构建肺癌患者的个体化分子图谱, 以期为肺癌患者提供更高效、更个性化的诊疗方案.

参考文献

1 Mu J, Huang J, Ao M, Li W, Jiang L, Yang L. *Precision Clin Med*, 2023, 6: pbad020

2 Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. *CA Cancer J Clin*, 2025, 75: 10–45

3 Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. *Cancer Sci*, 2016, 107: 713–720

4 Heeke S, Gay CM, Estecio MR, Tran H, Morris BB, Zhang B, Tang X, Raso MG, Rocha P, Lai S, Arriola E, Hofman P, Hofman V, Kopparapu P, Lovly CM, Concannon K, De Sousa LG, Lewis WE, Kondo K, Hu X, Tanimoto A, Vokes NI, Nilsson MB, Stewart A, Jansen M, Horváth I, Gaga M, Panagoulias V, Raviv Y, Frumkin D, Wasserstrom A, Shuali A, Schnabel CA, Xi Y, Diao L, Wang Q, Zhang J, Van Loo P, Wang J, Wistuba II, Byers LA, Heymach JV. *Cancer Cell*, 2024, 42: 225–237.e5

5 Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 725–737

6 Altorki NK, Markowitz GJ, Gao D, Port JL, Saxena A, Stiles B, McGraw T, Mittal V. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19: 9–31

7 Campbell BB, Light N, Fabrizio D, Zatzman M, Fuligni F, de Borja R, Davidson S, Edwards M, Elvin JA, Hodel KP, Zahurancik WJ, Suo Z, Lipman T, Wimmer K, Kratz CP, Bowers DC, Laetsch TW, Dunn GP, Johanns TM, Grimmer MR, Smirnov IV, Larouche V, Samuel D, Bronsema A, Osborn M, Stearns D, Raman P, Cole KA, Storm PB, Yalon M, Opocher E, Mason G, Thomas GA, Sabel M, George B, Ziegler DS, Lindhorst S, Issai VM, Constantini S, Toledano H, Elhasid R, Farah R, Dvir R, Dirks P, Huang A, Galati MA, Chung J, Ramaswamy V, Irwin MS, Aronson M, Durno C, Taylor MD, Rechavi G, Maris JM, Bouffet E, Hawkins C, Costello JF, Meyn MS, Pursell ZF, Malkin D, Tabori U, Shlien A. *Cell*, 2017, 171: 1042–1056.e10

8 Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, Enyioha C, Malo TL, Brenner AT, Armstrong C, Coker-Schwimmer M, Middleton JC, Voisin C, Harris RP. *JAMA*, 2021, 325: 971–987

9 Chen CL, Hsu JS, Shen YW, Hsu CH, Kao SY, Lai WA, Chuang CH, Liu YW, Lee JY, Chou SH, Hung JY, Chong IW, Yang CJ. *Cancers*, 2024, 16: 3727

10 Chen Y, Zitello E, Guo R, Deng Y. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e367
11 Urken ML, Yun J, Saturno MP, Greenberg LA, Chai RL, Sharif K, Brandwein-Weber M. *Oral Oncol*, 2023, 143: 106445
12 Raëth J, Malbert C, Pinsolle J, Arbib F, Ferretti GR, Degano B, Benet J, Berardi G, Fedi A, Toffart AC. *Respir Med Res*, 2024, 86: 101108
13 Lu H, Zhang H, Wei Y, Chen H. *Analyst*, 2020, 145: 313–320
14 Zhao Y, Meng F, Huang L. *Chin J Cell Biol*, 2023, 45: 1874–1885 (in Chinese) [赵越薇, 孟凡渝, 黄琳. 中国细胞生物学学报, 2023, 45: 1874-1885]
15 Gu Y, Peach JT, Warth B. *TrAC Trends Anal Chem*, 2023, 166: 117151
16 Son A, Kim W, Park J, Park Y, Lee W, Lee S, Kim H. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 9880
17 Ren R, Jiang X, Zhou S, Li H, Niu Q, Qu D, Ning R, Zhang Z, Kong L, Wu W, Li Y. *Clin Oral Invest*, 2025, 29: 157
18 Meher AK, Zarouri A. *Molecules*, 2025, 30: 364
19 Huang YH, Kao TH, Chen BH. *Food Chem*, 2022, 395: 133572
20 Srinivasan P, Arguello EME, Atwah I. *J Chromatogr A*, 2024, 1737: 465435
21 Fiehn O. *CP Mol Biol*, 2016, 114: 30.4.1–30.4.32
22 Honour JW. Gas chromatography-mass spectrometry. In: Wheeler MJ, Hutchinson JSM, Eds. *Hormone Assays in Biological Fluids. Volume 324: Methods in Molecular Biology*. Totowa: Humana Press, 2006. 53−74
23 Liang S, Cao X, Wang Y, Leng P, Wen X, Xie G, Luo H, Yu R. *Int J Med Sci*, 2024, 21: 234–252
24 Le T, Priefer R. *Talanta*, 2023, 265: 124767
25 Gashimova E, Temerdashev A, Perunov D, Porkhanov V, Polyakov I. *Mol Diagn Ther*, 2024, 28: 847–860
26 Zhang F, Li P, Lu Y, Han Y, Yan H. *Anal Chem*, 2024, 96: 15422–15429
27 Yu C, Wang L, Zheng J, Jiang X, Zhang Q, Zhang Y, Bi K, Li D, Li Q. *Anal Chim Acta*, 2022, 1217: 339985
28 Azorín C, López-Juan AL, Aparisi F, Benedé JL, Chisvert A. *Anal Chim Acta*, 2023, 1271: 341435
29 Bajo-Fernández M, Souza-Silva ÉA, Barbas C, Rey-Stolle MF, García A. *Front Mol Biosci*, 2024, 10: 1295955
30 Pang M, Xu J, Tang Y, Guo Y, Ding H, Wang R, Zhang T, Zhang G, Guo X, Dai G, Xie X, Xie K. *Food Chem*, 2024, 456: 139972
31 Humbert K, Debret M, Morin C, Cosme J, Portet-Koltalo F. *Talanta*, 2022, 250: 123735
32 Giró Benet J, Seo M, Khine M, Gumà Padró J, Pardo Martnez A, Kurdahi F. *Sci Rep*, 2022, 12: 14873
33 Rong Y, Xie J, Yuan H, Wang L, Liu F, Deng Y, Jiang Y, Yang Y. *Food Chem-X*, 2023, 18: 100693
34 Danzi F, Pacchiana R, Mafficini A, Scupoli MT, Scarpa A, Donadelli M, Fiore A. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 137
35 Yuan H, Li B, Wei J, Liu X, He Z. *Food Chem*, 2023, 412: 135578
36 Perez de Souza L, Alseekh S, Scossa F, Fernie AR. *Nat Methods*, 2021, 18: 733–746
37 Berendsen BJA, Lakraoui F, Leenders L, van Leeuwen SPJ. *Food Additives Contams-Part A*, 2020, 37: 1707–1718
38 Wenk D, Zuo C, Kislinger T, Sepiashvili L. *Clin Proteom*, 2024, 21: 6
39 Sani SN, Zhou W, Ismail BB, Zhang Y, Chen Z, Zhang B, Bao C, Zhang H, Wang X. *Cancers*, 2023, 15: 1186
40 Xie Z, Morris JD, Mattingly SJ, Sutaria SR, Huang J, Nantz MH, Fu XA. *Anal Chem*, 2023, 95: 4344–4352
41 Wang G, Qiu M, Xing X, Zhou J, Yao H, Li M, Yin R, Hou Y, Li Y, Pan S, Huang Y, Yang F, Bai F, Nie H, Di S, Guo L, Meng Z, Wang J, Yin Y. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabk2756
42 Zhou M, Kong Y, Wang X, Li W, Chen S, Wang L, Wang C, Zhang Q, Zou Q. *Biomed Res Int*, 2021, 2021(1): 5561569
43 Chen K, Zhao W, Zhang J, Zhao S, Li H, Tan M. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 977–985
44 Wang K, Li H, Ye M. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 962–976
45 Seger C, Salzmann L. *Clin Biochem*, 2020, 82: 2–11
46 Yu S, Zou Y, Ma X, Wang D, Luo W, Tang Y, Mu D, Zhang R, Cheng X, Qiu L. *Clinica Chim Acta*, 2024, 555: 117797
47 Peng J, Tang F, Zhou R, Xie X, Li S, Xie F, Yu P, Mu L. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6: 540–551
48 Yu S, Zhou W, Yu J, Li M, Zhang S, Jiang X, Wang H, Ma X, Zou Y, Wang D, Cheng Q, Xie S, Luo W, Guo X, Qiu L. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414: 3541–3549
49 González-Ruiz V, Codesido S, Far J, Rudaz S, Schappler J. *Electrophoresis*, 2016, 37: 936–946
50 Maxwell EJ, Chen DDY. *Anal Chim Acta*, 2008, 627: 25–33
51 Zamfir AD. *J Chromatogr A*, 2007, 1159: 2–13

52 Li Y, Miao S, Tan J, Zhang Q, Chen DDY. *Anal Chem*, 2024, 96: 7799–7816
53 López-López Á, Ciborowski M, Niklinski J, Barbas C, López-Gonzálvez Á. *Anal Chim Acta*, 2022, 1226: 340259
54 Geng P, Ye F, Dou P, Hu C, He J, Zhao J, Li Q, Bao M, Li X, Liu X, Xu G. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43: 269
55 Kajiwara N, Kakihana M, Maeda J, Kaneko M, Ota S, Enomoto A, Ikeda N, Sugimoto M. *Cancer Sci*, 2024, 115: 1695–1705
56 Pan S, Yang J, Zhang S, Zhang X. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 1826–1836
57 Pont L, Vergara-Barberán M, Carrasco-Correa EJ. *Electrophoresis*, 2025, 46: 1053–1073
58 Ryan DJ, Spraggins JM, Caprioli RM. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 48: 64–72
59 Shen D, Min J, Chen J, Yan D, Liu H, Li B, Nie Z. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 661–677
60 Zhu X, Xu T, Peng C, Wu S. *Front Chem*, 2021, 9: 782432
61 Alolga RN, Wang SL, Qi LW, Zang H, Huang FQ. *TrAC Trends Anal Chem*, 2024, 178: 117860
62 Campa MJ, Wang MZ, Howard B, Fitzgerald MC, Patz EF Jr. *Cancer Res*, 2003, 63: 1652–1656
63 Li B, Chang J, Chu Y, Kang H, Yang J, Jiang J, Ma H. *Cancer Lett*, 2012, 319: 118–124
64 Janßen C, Boskamp T, Hauberg-Lotte L, Behrmann J, Deininger SO, Kriegsmann M, Kriegsmann K, Steinbuß G, Winter H, Muley T, Casadonte R, Kriegsmann J, Maaß P. *Proteomics Clin Apps*, 2022, 16: e2100068
65 Shan L, Qiao Y, Ma L, Zhang X, Chen C, Xu X, Li D, Qiu S, Xue X, Yu Y, Guo Y, Qian K, Wang J. *Adv Sci*, 2024, 11: e2307360
66 Marko-Varga G, Fehniger TE, Rezeli M, Döme B, Laurell T, Végvári Á. *J Proteomics*, 2011, 74: 982–992
67 Kim TY, Lee B, Kim Y, Sugihara Y, Rezeli M, Szasz AM, Dome B, Marko-Varga G, Kwon HJ. *Clin Transl Med*, 2021, 11: e481
68 Darie-Ion L, Whitham D, Jayathirtha M, Rai Y, Neagu AN, Darie CC, Petre BA. *Molecules*, 2022, 27: 6196
69 Engel KM, Prabutzki P, Leopold J, Nimptsch A, Lemmnitzer K, Vos DRN, Hopf C, Schiller J. *Prog Lipid Res*, 2022, 86: 101145
70 Israr MZ, Bernieh D, Salzano A, Cassambai S, Yazaki Y, Suzuki T. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58: 883–896
71 Jin Z, Min Q. *Chin J Anal Lab*, 2020, 39: 993–1001 (in Chinese) [金泽慧, 闵乾昊. 分析试验室, 2020, 39: 993–1001]
72 Takats Z, Wiseman JM, Gologan B, Cooks RG. *Science*, 2004, 306: 471–473
73 Venter A, Cooks RG. *Anal Chem*, 2007, 79: 6398–6403
74 Miao Z, Chen H. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2009, 20: 10–19
75 Cotte-Rodríguez I, Mulligan CC, Cooks RG. *Anal Chem*, 2007, 79: 7069–7077
76 Soudah T, Zoabi A, Margulis K. *Mass Spectrom Rev*, 2023, 42: 751–778
77 Banerjee S, Zare RN, Tibshirani RJ, Kunder CA, Nolley R, Fan R, Brooks JD, Sonn GA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 3334–3339
78 Pirro V, Alfaro CM, Jarmusch AK, Hattab EM, Cohen-Gadol AA, Cooks RG. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: 6700–6705
79 Santagata S, Eberlin LS, Norton I, Calligaris D, Feldman DR, Ide JL, Liu X, Wiley JS, Vestal ML, Ramkissoon SH, Orringer DA, Gill KK, Dunn IF, Dias-Santagata D, Ligon KL, Jolesz FA, Golby AJ, Cooks RG, Agar NYR. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11121–11126
80 Bensussan AV, Lin J, Guo C, Katz R, Krishnamurthy S, Cressman E, Eberlin LS. *Clin Chem*, 2020, 66: 1424–1433
81 Chen H, Pan Z, Talaty N, Raftery D, Cooks RG. *Rapid Comm Mass Spectrom*, 2006, 20: 1577–1584
82 Roach PJ, Laskin J, Laskin A. *Analyst*, 2010, 135: 2233–2236
83 Lanekoff I, Thomas M, Carson JP, Smith JN, Timchalk C, Laskin J. *Anal Chem*, 2013, 85: 882–889
84 Nguyen SN, Kyle JE, Dautel SE, Sontag R, Luders T, Corley R, Ansong C, Carson J, Laskin J. *Anal Chem*, 2019, 91: 11629–11635
85 Iqfath M, Wali SN, Amer S, Hernly E, Laskin J. *ACS Meas Sci Au*, 2024, 4: 475–487
86 Smith D, Španěl P. *Analyst*, 2011, 136: 2009–2032
87 Sulé-Suso J, Pysanenko A, Španěl P, Smith D. *Analyst*, 2009, 134: 2419
88 Rutter AV, Chippendale TWE, Yang Y, Španěl P, Smith D, Sulé-Suso J. *Analyst*, 2013, 138: 91–95
89 Tsou PH, Lin ZL, Pan YC, Yang HC, Chang CJ, Liang SK, Wen YF, Chang CH, Chang LY, Yu KL, Liu CJ, Keng LT, Lee MR, Ko JC, Huang GH, Li YK. *Cancers*, 2021, 13: 1431
90 Smith D, Španěl P, Demarais N, Langford VS, McEwan MJ. *Mass Spectrom Rev*, 2025, 44: 101–134
91 Smolinska A, Hauschild AC, Fijten RRR, Dallinga JW, Baumbach J, van Schooten FJ. *J Breath Res*, 2014, 8: 027105
92 Blake RS, Monks PS, Ellis AM. *Chem Rev*, 2009, 109: 861–896
93 Hegen O, Salazar Gómez JI, Schlögl R, Ruland H. *Mass Spectrom Rev*, 2023, 42: 1688–1726
94 Bao X, Liang Q, Zhang Q, Zou X, Huang C, Shen C, Chu Y. *Anal Chem*, 2025, 97: 4473–4480

95 Steeghs MML, Cristescu SM, Munnik P, Zanen P, Harren FJM. *Physiol Meas*, 2007, 28: 503–514
96 Bajtarevic A, Ager C, Pienz M, Klieber M, Schwarz K, Ligor M, Ligor T, Filipiak W, Denz H, Fiegl M, Hilbe W, Weiss W, Lukas P, Jamnig H, Hackl M, Haidenberger A, Buszewski B, Miekisch W, Schubert J, Amann A. *BMC Cancer*, 2009, 9: 348
97 Brunner C, Szymczak W, Höllriegl V, Mörtl S, Oelmez H, Bergner A, Huber RM, Hoeschen C, Oeh U. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397: 2315–2324
98 Romano A, Hanna GB. *J Mass Spectrom*, 2018, 53: 287–295
99 Guo L, Wu H, Li Q, Xu C, Liu Y. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 2021, 24: 796–803 (in Chinese) [郭玲, 邬红, 李强, 许川, 刘羽阳. 中国肺癌杂志, 2021, 24: 796–803]
100 Song J, Li R, Yu R, Zhu Q, Li C, He W, Liu J. *MicroChem J*, 2024, 199: 110051
101 Liu J, Wang H, Manicke NE, Lin JM, Cooks RG, Ouyang Z. *Anal Chem*, 2010, 82: 2463–2471
102 Wang C, Li K, Min Q. *Chin J Anal Chem*, 2022, 50: 1685–1698 (in Chinese) [王晨, 李恺, 闵乾昊. 分析化学, 2022, 50: 1685–1698]
103 Li Z, Li Y, Zhan L, Meng L, Huang X, Wang T, Li Y, Nie Z. *Anal Chem*, 2021, 93: 9158–9165
104 Foest D, Knodel A, Brandt S, Franzke J. *Anal Chim Acta*, 2022, 1201: 339619
105 McBride EM, Mach PM, Dhummakupt ES, Dowling S, Carmany DO, Demond PS, Rizzo G, Manicke NE, Glaros T. *TrAC Trends Anal Chem*, 2019, 118: 722–730
106 Chiang S, Zhang W, Ouyang Z. *Expert Rev Proteomics*, 2018, 15: 781–789
107 Gallimore PJ, Kalberer M. *Environ Sci Technol*, 2013, 47: 7324–7331
108 Chen H, Wortmann A, Zhang W, Zenobi R. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 580–583
109 Li X, Hu B, Ding J, Chen H. *Nat Protoc*, 2011, 6: 1010–1025
110 Kumbhani S, Longin T, Wingen LM, Kidd C, Perraud V, Finlayson-Pitts BJ. *Anal Chem*, 2018, 90: 2055–2062
111 Jia B, Zhang S, Yan L, He S, Liu B, Shen H, Yang P. *Rapid Comm Mass Spectrom*, 2016, 30: 56–61
112 Qin M, Qian Y, Huang L, Zhong C, Li M, Yu J, Chen H. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1110900
113 Zhang XL, Jia B, Ding JH, Chen HW, Yang SP. *Chin Sci Bull*, 2012, 57: 1918–1927 (in Chinese) [贾滨, 张兴磊, 丁健桦, 杨水平, 陈焕文. 科学通报, 2012, 57: 1918-1927]
114 Chen H, Wortmann A, Zenobi R. *J Mass Spectrom*, 2010, 42: 1123–1135
115 Wu Z, Chingin K, Chen H, Zhu L, Jia B, Zenobi R. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397: 1549–1556
116 Chen H, Yang S, Wortmann A, Zenobi R. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 46: 7591–7594
117 Gu H, Hu B, Li J, Yang S, Han J, Chen H. *Analyst*, 2010, 135: 1259–1267
118 Lai Y. Analysis of characteristic exhaled breath molecule in patients with lung cancer based on EESI-MS (in Chinese). *Dissertation for the Master's Degree*. Nanchang: Nanchang University, 2018 [赖玉珍. 基于EESI-MS分析肺癌患者特征性呼出气体分子的研究. 硕士学位论文. 南昌: 南昌大学, 2018]
119 Zuo W, Bai W, Gan X, Xu F, Wen G, Zhang W. *J Biomed nanotechnol*, 2019, 15: 633–646
120 Gao XF, Xiao Y, Dai Y. *ANAL SCI*, 2018, 34: 1067–1071
121 Zheng Q, Zhang J, Wang X, Zhang W, Xiao Y, Hu S, Xu J. *Onco Targets Ther*, 2021, Volume 14: 469–479
122 Choueiry F, Zhu J. *Anal Chim Acta*, 2022, 1189: 339230
123 Choueiry F, Xu R, Gold A, Jung H, Zhu J. *Anal Chim Acta*, 2025, 1349: 343826
124 Zhang H, Gu H, Yan F, Wang N, Wei Y, Xu J, Chen H. *Sci Rep*, 2013, 3: 2495
125 Jianyong Z, Jianjun X, Yongzhong O, Junwen L, Haiyan L, Dongliang Y, Jinhua P, Junwen X, Huanwen C, Yiping W. *Sci Rep*, 2017, 7: 3738
126 Lu H, Zhang H, Chingin K, Wei Y, Xu J, Ke M, Huang K, Feng S, Chen H. *Anal Chem*, 2019, 91: 10532–10540
127 Lu H, Li Y, Zhang H, Chingin K, Wei Y, Huang K, Feng S. *Talanta*, 2021, 233: 122544
128 Zhang H, Lu H, Huang H, Liu J, Fang X, Yuan BF, Feng YQ, Chen H. *Anal Chim Acta*, 2016, 926: 72–78
129 Xie C, Xiao Y, Xu J, Yu D, Zhang W, Liang Y, Wei Y. *J Nanchang Univ Med Sci*, 2019, 59: 6 (in Chinese) [谢灿洪, 肖义坡, 徐建军, 喻东亮, 张文雄, 梁永刚, 魏益平. 南昌大学学报: 医学版, 2019, 59: 6]
130 Lu H, Ye J, Wei Y, Zhang H, Chingin K, Frankevich V, Chen H. *Chin Chem Lett*, 2025, 36: 110077
131 Bakry R, Rainer M, Huck CW, Bonn GK. *Anal Chim Acta*, 2011, 690: 26–34
132 Song Q, Hu W, Wang P, Yao Y, Zeng H. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32: 1537–1542

133 Cody RB. *Anal Chem*, 2009, 81: 1101–1107
134 Wang Y. *Food Res. Int.*, 2024, 188: 114488
135 Chen Y, Li L, Xiong F, Xie Y, Xiong A, Wang Z, Yang L. *Food Chem*, 2021, 334: 127472
136 Jing W, Zhou Y, Wang J, Zhu Y, Lv Y, Bi W, Chen DDY. *Talanta*, 2020, 208: 120378
137 Xu J, Xiao Y, Chen H, Zhang XJ. *Chin Mass Spectrom Soc*, 2018, 39: 9 (in Chinese) [徐加泉, 肖义坡, 陈焕文, 张小平. 质谱学报, 2018, 39: 9]
138 Chen H, Liang H, Ding J, Lai J, Huan Y, Qiao X. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 10093–10100
139 Lu H, Zhang H, Xiao Y, Li Y, Gu H, Chen HJ. *Instrumental Anal*, 2017, 36: 9 (in Chinese) [卢海艳, 张华, 肖义坡, 李毅, 顾海巍, 陈焕文. 分析测试学报, 2017, 36: 9]
140 Ouyang Y, Zeng Y, Guo W, Deng J, Wei Y. *Chinese J Anal Chem*, 2020, 48: 11 (in Chinese) [欧阳永中, 曾玉庭, 郭伟清, 邓金连, 魏益平. 分析化学, 2020, 48: 11]
141 Zhang SC, Zhang XR. *Sci Sin Chim*, 2014, 44: 680–686
142 Wen H, Wei Y, Zhang X, Zhu T, Chen L, Xu J. Chongqing Med J, 2016, 45: 3 (in Chinese) [温华, 魏益平, 张兴磊, 朱腾高, 陈立如, 徐建军. 重庆医学, 2016, 45: 3]
143 Zhang S, Wang H, Zhu MJ. *Talanta*, 2019, 196: 249–254
144 Myridakis A, Wen Q, Boshier PR, Parker AG, Belluomo I, Handakas E, Hanna GB. *Anal Chem*, 2023, 95: 17170–17176
145 Peltrini R, Cordell RL, Wilde M, Abuhelal S, Quek E, Zounemat-Kermani N, Ibrahim W, Richardson M, Brinkman P, Schleich F, Stefanuto PH, Aung H, Greening N, Dahlen SE, Djukanovic R, Adcock IM, Brightling C, Monks P, Siddiqui S. *Am J Respir Crit Care Med*, 2024, 210: 1101–1112
146 Harischandra NR, Pallavi MS, Bheemanna M, PavanKumar K, Chandra Sekhara Reddy V, Udaykumar NR, Paramasivam M, Yadav S. *Food Chem*, 2021, 347: 128986
147 Schimek D, Francesconi KA, Mautner A, Libiseller G, Raml R, Magnes C. *Anal Chim Acta*, 2016, 915: 56–63
148 Khamis MM, Adamko DJ, El-Aneed A. *Mass Spectrom Rev*, 2017, 36: 115–134
149 Pizzutti IR, Vela GME, de Kok A, Scholten JM, Dias JV, Cardoso CD, Concenço G, Vivian R. *Food Chem*, 2016, 209: 248–255
150 Johnson KR, Greguš M, Kostas JC, Ivanov AR. *Anal Chem*, 2022, 94: 704–713
151 Kolch W, Neusüß C, Pelzing M, Mischak H. *Mass Spectrom Rev*, 2005, 24: 959–977
152 Sugimoto M, Wong DT, Hirayama A, Soga T, Tomita M. *Metabolomics*, 2010, 6: 78–95
153 Vergara-Barberán M, Simó-Alfonso EF, Herrero-Martínez JM, Benavente F. *Talanta*, 2023, 259: 124542
154 Zhang W, Ramautar R. *Electrophoresis*, 2021, 42: 381–401
155 Zambonin C, Aresta A. *Molecules*, 2022, 27: 1925
156 Lee PY, Yeoh Y, Omar N, Pung YF, Lim LC, Low TY. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58: 513–529
157 Li YS, Suen JL, Tseng WL, Lu CY. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413: 7531–7539
158 Li X, Xu R, Wei X, Hu H, Zhao S, Liu YM. *Anal Chem*, 2017, 89: 12014–12022
159 Katona M, Dénes J, Skoumal R, Tóth M, Takáts Z. *Analyst*, 2011, 136: 835–840
160 Bergman HM, Lanekoff I. *Analyst*, 2017, 142: 3639–3647
161 Rossi A, Castrati L, Colombo P, Flammini L, Barocelli E, Bettini R, Elviri L. *Drug Testing Anal*, 2016, 8: 208–213
162 Shende P, Vaidya J, Kulkarni YA, Gaud RS. *J Control Release*, 2017, 268: 282–295
163 Perkins MJ, Langford VS. *Anal Chem*, 2021, 93: 8386–8392
164 Zou X, Kang M, Wang H, Huang C, Shen C, Chu Y. *Chemosphere*, 2017, 177: 217–223
165 Oliveira FM, Scheel GL, Augusti R, Tarley CRT, Nascentes CC. *Anal Chim Acta*, 2020, 1106: 52–60
166 Khalil HA, Hassanein NA, El-Yazbi AF. *RSC Adv*, 2023, 13: 13224–13239
167 Luo W, van Beek TA, Chen B, Zuilhof H, Salentijn GI. *Anal Chim Acta*, 2022, 1235: 340508
168 Schissel CK, Farquhar CE, Loas A, Malmberg AB, Pentelute BL. *ACS Chem Biol*, 2023, 18: 615–628
169 Chen Q, Guan X, Zhang Z, Ma X, Guo T, Song H. *J Agric Food Chem*, 2024, 72: 3654–3663
170 Gu H, Xu N, Chen H. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 403: 2145–2153
171 Zheng R, Su R, Xing F, Li Q, Liu B, Wang D, Du Y, Huang K, Yan F, Wang J, Chen H, Feng S. *Anal Chem*, 2022, 94: 11821–11830
172 Li J, Wang Z, Liu W, Tan L, Yu Y, Liu D, Wei Z, Zhang S. *Cancer Biomark*, 2023, 37: 67–84

173 Zhang H, Chingin K, Li J, Lu H, Huang K, Chen H. *Anal Chem*, 2018, 90: 12101–12107

174 Miyamoto S, Taylor S, Barupal D, Taguchi A, Wohlgemuth G, Wikoff W, Yoneda K, Gandara D, Hanash S, Kim K, Fiehn O. *Metabolites*, 2015, 5: 192–210

175 Ren J, Zhang D, Liu Y, Zhang R, Fang H, Guo S, Zhou D, Zhang M, Xu Y, Qiu L, Li Z. *Sci Rep*, 2016, 6: 34201

176 Klupczynska A, Dereziński P, Garrett TJ, Rubio VY, Dyszkiewicz W, Kasprzyk M, Kokot ZJ. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017, 143: 649–659

177 Huang L, Wang L, Hu X, Chen S, Tao Y, Su H, Yang J, Xu W, Vedarethinam V, Wu S, Liu B, Wan X, Lou J, Wang Q, Qian K. *Nat Commun*, 2020, 11: 3556

178 Qi S, Wu Q, Chen Z, Zhang W, Zhou Y, Mao K, Li J, Li Y, Chen J, Huang Y, Huang Y. *Sci Rep*, 2021, 11: 11805

179 Li M, Yang D, Brock G, Knipp RJ, Bousamra M, Nantz MH, Fu XA. *Lung Cancer*, 2015, 90: 92–97

180 Filipiak W, Filipiak A, Sponring A, Schmid T, Zelger B, Ager C, Klodzinska E, Denz H, Pizzini A, Lucciarini P, Jamnig H, Troppmair J, Amann A. *J Breath Res*, 2014, 8: 027111

181 Rudnicka J, Kowalkowski T, Buszewski B. *Lung Cancer*, 2019, 135: 123–129

182 Hanai Y, Shimono K, Matsumura K, Vachani A, Albelda S, Yamazaki K, Beauchamp GK, Oka H. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2012, 76: 679–684

183 Funai K, Honzawa K, Suzuki M, Momiki S, Asai K, Kasamatsu N, Kawase A, Shinke T, Okada H, Nishizawa S, Takamoto H. *Metabolomics*, 2020, 16: 101

184 Wang W, Liu X, Zhang P, Wang M, Han Y, Yan H. *J Chromatogr A*, 2023, 1711: 464448

185 Callejón-Leblic B, García-Barrera T, Grávalos-Guzmán J, Pereira-Vega A, Gómez-Ariza JL. *J Proteomics*, 2016, 145: 197–206

186 Xiao H, Zhang L, Zhou H, Lee JM, Garon EB, Wong DTW. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11: M111.012112

187 Zhang J, Xu J, Lu H, Ding J, Yu D, Li P, Xiong J, Liu X, Chen H, Wei Y. *Oncotarget*, 2016, 7: 63158–63165

Research on the application of mass spectrometry in the diagnosis and treatment of lung cancer

Xinyi Luo[1†], Manman Qin[2†], Qinglin Chen[1], Liangliang Liao[1], Jiaquan Xu[3], Huanwen Chen[1*]

[1] *The Key Laboratory for Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Cancer using Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*
[2] *Medical Translation Center, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*
[3] *Jiangxi Key Laboratory of Mass Spectrometry Science and Instrumentation, East China University of Technology, Nanchang 330013, China*
†*Equally contributed to this work.*
**Corresponding author (email: chw8868@gmail.com)*

Abstract: Lung cancer is one of the most common malignant tumors in the world, and its mortality rate ranks the first in the "death list" of cancer. China has always advocated "early detection and early treatment", but most of the patients are diagnosed at an advanced stage, and even after early tumor resection, the tumor may recur due to incomplete resection. In recent years, mass spectrometry (MS) has demonstrated excellent sensitivity, specificity and analytical speed in the detection of molecular markers for lung cancer. By analyzing samples of exhaled breath, blood and sputum, specific biomarkers for lung cancer can be quickly identified, which significantly improves the efficiency of early screening, and also provides the basis for subsequent targeted therapy. In this paper, mass spectrometry, which has been widely used in the diagnosis and treatment of lung cancer in recent years, is reviewed, and its principles, technical characteristics, applications and development trends are introduced, with the aim of providing new ideas for the research and development of diagnostic and therapeutic technologies for lung cancer and clinical research.

Keywords: lung cancer, mass spectrometry, mass spectrometry imaging, lung cancer diagnosis, clinical application

doi: 10.1360/SSC-2025-0145