

·综述·

## 呼气分析在糖尿病酮症酸中毒诊断中的应用进展

徐嘉明<sup>1</sup> 刘雪兰<sup>1\*</sup>

1. 宁波大学附属李惠利医院（宁波市医疗中心李惠利医院），急诊医学中心,浙江宁波，315100

第一作者：徐嘉明, 主治医师, 电话：15867859877, 邮箱：[770610268@qq.com](mailto:770610268@qq.com)

**【摘要】**糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）是糖尿病最严重的急性并发症之一，其发病率在全球范围内持续上升。现有诊断主要依赖血酮体和尿酮体检测，具有侵入性、延迟性等局限。呼气分析（exhaled breath analysis, EBA）作为一种新兴的无创检测手段，通过检测呼出气体中丙酮等挥发性有机化合物（volatile organic compounds, VOCs），实现DKA的快速、实时筛查。近年来，基于质谱技术、气体传感器、电子鼻以及人工智能算法的EBA技术取得了重要进展，在DKA早期诊断和疗效监测中展现出良好的应用前景。本文就DKA的酮体代谢特征及呼气丙酮的生物学基础、检测技术、人工智能辅助算法以及临床研究进展等方面进行综述，以期对DKA的无创早期诊断提供参考。

**【关键词】**糖尿病酮症酸中毒；呼气分析；丙酮；生物标志物；气体传感器；电子鼻

糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）是由于胰岛素分泌不足和升糖激素升高引起的糖、脂肪和蛋白质代谢严重紊乱综合征，以高血糖、高血酮和代谢性酸中毒为主要特征，是糖尿病最严重的并发症之一<sup>[1]</sup>。全球糖尿病患者已达5.29亿，预计2050年将增至13.1亿，国内患者超1.18亿<sup>[2-3]</sup>。近年来DKA的住院率增加了55%，病死率仍很高，故早期识别和干预对改善预后至关重要，需重点关注<sup>[4]</sup>。

目前，DKA的诊断主要依赖血酮体和尿酮体检测。血β-羟基丁酸

（β-hydroxybutyrate, β-HB）检测是当前的标准，血酮体≥3 mmol/L为诊断标准之一<sup>[5]</sup>。然而，现有方法存在诸多局限性：血酮检测是侵入性操作；尿酮体仅能半定量测定，无法反映实时酮体水平，且容易受药物干扰<sup>[6]</sup>。此外，血酮检测耗材成本较高且不够便捷。因此，开发非侵入性、快速、灵敏的DKA新型筛查方法具有重要的临床价值。

呼气分析（exhaled breath analysis, EBA）是一种极具潜力的检测手段，具有无创、实时、快速检测的优点<sup>[7]</sup>。DKA患者血液中酮体水平明显升高，丙酮经肺泡排出，其呼出气中的浓度与血酮体水平显著相关<sup>[8-9]</sup>。近年来，随着质谱技术、气体传感器、电子鼻以及人工智能算法的快速发展，EBA在糖尿病及并发症的无创诊断中展现出广阔的应用前景<sup>[10-12]</sup>。本文在此基础上，聚焦于DKA这一特定临床场景，检索和分析中国知网和PubMed数据库2026年5月之前发表的文章，以“糖尿病酮症酸中毒，呼气分析，丙酮，生物标志物，气体传感器，电子鼻”为中文检索词，以“diabetic ketoacidosis, exhaled breath analysis, acetone, biomarker, gas sensor”为英文检索词，纳入研究原著、综述、荟萃分析等，排除重复性文献和非相关文献，共筛选出48篇文献，从EBA的生物学基础、检测技术、人工智能应用及临床研究进展等方面进行综述，以期对DKA的无创早期诊断提供参考。

### 1 DKA与呼气生物标志物

#### 1.1 DKA的酮体代谢特征

酮体是脂肪酸在肝脏线粒体内经β-氧化后的代谢产物，主要包括乙酰乙酸（acetoacetate, AcAc）、β-HB和丙酮（acetone）三种<sup>[13]</sup>。在生理状态下，胰岛素抑制脂肪分解和酮体生成，血酮体维持在较低水平（0.1~0.3 mmol/L）。当胰岛素绝对或相对缺乏时，升糖激素/

基金项目：宁波市公益类科技计划项目（项目编号：2025S162）

中图分类号：R587.2

通讯作者：刘雪兰，邮箱：[lhliuxuelan@nbu.edu.cn](mailto:lhliuxuelan@nbu.edu.cn)

胰岛素比值升高，脂肪组织中的甘油三酯被大量水解，释放的游离脂肪酸在肝细胞线粒体内经 $\beta$ -氧化生成乙酰辅酶A，再经羟甲基戊二酰辅酶A合成酶（HMG-CoA synthase）和HMG-CoA裂解酶催化生成AcAc<sup>[14]</sup>。AcAc可被 $\beta$ -羟基丁酸脱氢酶（ $\beta$ -HBD）还原为 $\beta$ -HB，也可经自发脱羧反应转化为丙酮。在DKA状态下，酮体生成速率显著超过外周组织的利用能力，导致血酮体水平急剧升高，其中 $\beta$ -HB占总酮体的78%以上， $\beta$ -HB与AcAc比值明显升高<sup>[1,13]</sup>。Owen等<sup>[15]</sup>对9例DKA患者的经典研究显示，血浆丙酮浓度范围为1.55~8.91 mmol/L，提示丙酮是DKA状态下重要的代谢产物。大量酮体积累引起代谢性酸中毒，可导致脑水肿、心律失常等危及生命的并发症。

值得注意的是，随着钠-葡萄糖共转运体2(SGLT2)抑制剂的广泛使用，非高血糖性DKA（euglycemic DKA）日益增多，此类患者血糖可正常或轻度升高，极易被忽视<sup>[1,16]</sup>。因此，寻找不依赖血糖水平的酮症早期预警指标，对降低DKA漏诊率和改善预后具有重要意义。

## 1.2 呼气丙酮的代谢来源与浓度特征

丙酮是酮体中唯一的挥发性组分，主要通过两条途径产生：（1）AcAc的自发脱羧反应，这是内源性丙酮的主要来源；（2）在超微粒体酶体系中CYP2E1催化的异丙醇氧化反应<sup>[8]</sup>。丙酮由于其低分子量（58.08 Da）和高挥发性，可经血液循环至肺泡，通过气体交换随呼气排出体外。Owen等<sup>[15]</sup>发现，丙酮的呼气排出比例与血浆浓度呈正线性关系，且DKA状态下呼气丙酮的检测信号显著增强。

健康人群呼出气中丙酮浓度通常在0.3~0.9 ppm范围内<sup>[8,17]</sup>。Sun等<sup>[18]</sup>采用腔衰荡光谱（CRDS）技术对149例2型糖尿病患者和42名健康对照进行检测，结果显示2型糖尿病患者呼气丙酮平均浓度为 $1.5\pm 1.5$  ppm，约为健康人群的1.5倍。Jiang等<sup>[19]</sup>开发了基于CRDS的便携式实时呼气丙酮分析仪，检测了312例2型糖尿病患者，呼气丙酮平均浓度为 $1.5\pm 1.3$  ppm，约为52名健康对照的1.4倍；22例1型糖尿病患者平均浓度高达 $4.9\pm 16$  ppm，为健康人群的4.5倍。Turner等<sup>[20]</sup>利用选择性离子流管质谱（SIFT-MS）监测1型糖尿病患者，发现即使在非酮症状态下，呼气丙酮浓度也呈现明显个体差异。在DKA状态下，浓度可急剧升高至数百ppm水平，远超正常值<sup>[21]</sup>。为通过呼气检测实现DKA的早期筛查提供了重要的生物学基础。

## 1.3 呼气丙酮与血酮体的相关性

呼气丙酮用于DKA诊断的关键前提是与血酮体之间存在可靠的相关性。多项研究已证实呼气丙酮浓度与 $\beta$ -HB水平显著正相关。Blaikie等<sup>[22]</sup>的研究发现呼气丙酮与 $\beta$ -HB呈显著正相关（Spearman  $\rho=0.364$ ,  $P<10^{-4}$ ）。Hancock等<sup>[21]</sup>进一步研究72名1型糖尿病患者和9名DKA患者，测量的 $\beta$ -HB范围为0.1~7 mmol/L，呼气丙酮范围为0.25~474 ppm，两者呈显著相关。

Tsunemi等<sup>[23]</sup>使用一种商用半导体气体传感器（FM-001）检测35例糖尿病患者的呼气丙酮与血液总酮体的相关性，结果显示两者呈强相关（ $R=0.828$ ），ROC分析确定呼气丙酮3400 ppb为预测DKA风险的最佳截断值（AUC=0.924，灵敏度73.3%，特异度100%）。

2025年发表的一项随机交叉研究进一步强化了这一证据。Jones等<sup>[9]</sup>对20名1型糖尿病患者的试验结果显示呼气丙酮与 $\beta$ -HB呈强相关（ $\rho=0.81$ , 95%CI: 0.77~0.85）；ROC分析显示呼气丙酮 $>5$  ppm作为截断值，检测 $\beta$ -HB $\geq 1.5$  mmol/L的灵敏度为93%、特异度为87%。

然而，呼气丙酮与血酮体的相关性也受到运动、通气量等因素影响<sup>[8-9]</sup>。尽管如此，在酮体显著升高的DKA临床情境下，呼气丙酮检测仍具有可靠价值。

## 2 呼气丙酮的检测技术

不同的呼气丙酮检测技术在灵敏度、响应度、便携性和成本等方面各有优劣（表1）。根据检测原理不同，主要分为实验室高精度检测技术、便携式气体传感器技术、电子鼻与人工智能算法三大类。以下分别对各类技术进行介绍。

### 2.1 质谱类检测技术（GC-MS、PTR-MS、SIFT-MS）

质谱技术是呼气VOCs分析的“金标准”，具有高灵敏度、高特异性和定量准确的优势。气相色谱-质谱联用（GC-MS）是最经典的EBA方法，检测限可达ppb级，但GC-MS检测耗时较长且设备昂贵，难以用于床旁<sup>[24]</sup>。Zou等<sup>[25]</sup>利用质子转移反应质谱（PTR-MS）成功在线监测运动和饮食过程中呼气丙酮的动态变化。PTR-MS和SIFT-MS均可在秒级时间内完成分析，检测限可达ppt级别，且无需样品预处理，数据可以互通<sup>[26-27]</sup>。Storer等<sup>[28]</sup>利用SIFT-MS检测38例2型糖尿病患者，呼气丙酮浓度范围为160~862ppb，证实SIFT-MS检测具有快速、可重复性好的优点。上述质谱技术虽然精度高，但仪器体积庞大、价格昂贵，主要适用于实验室研究。

除上述离子化质谱技术外，CRDS技术也被用于呼气丙酮检测。Jiang等<sup>[19]</sup>开发的CRDS呼气分析仪可在1分钟内完成检测，兼具实时性和便携性优势。二次电喷雾电离高分辨质谱（SESI-HRMS）可对呼气中数百种代谢物同步分析，Awchi等<sup>[29]</sup>利用该技术成功捕获DKA患者从酮症到稳态的代谢轨迹变化。

### 2.2 气体传感器技术（金属氧化物、电化学、MEMS等）

金属氧化物半导体（MOS）传感器是目前研究最广泛的类型。Drmosh等<sup>[30]</sup>系统综述了ZnO基丙酮传感器的研究进展，Kwak等<sup>[31]</sup>开发了铯掺杂SnO<sub>2</sub>蛋黄-壳球状传感器，解决了湿度干扰这一关键难题。Wei等<sup>[32]</sup>报道的InP/Pt/壳聚糖纳米线阵列传感器可检测sub-ppb至>100000ppm的超宽丙酮浓度范围，已集成为手持式呼气检测原型机。Walton等<sup>[33]</sup>将一款含MOS传感器的便携式设备与SIFT-MS进行对比验证，显示两者均与血糖呈线性相关，证实便携式MOS传感器具有临床应用潜力。Mathur等<sup>[34]</sup>报道的CuMoO<sub>4</sub>纳米棒化学电阻式传感器实现了对ppb级丙酮的高灵敏度检测。膜型表面应力传感器（MSS）等微机电系统（MEMS）技术利用纳机械效应检测气体分子吸附引起的应力变化，为传感器的微型化和集成化提供了新方案<sup>[35]</sup>。总体而言，气体传感器技术在成本、便携性和响应速度方面优势显著，是推动EBA检测早期酮症走向临床应用的核心力量。

近年来固态电解质传感器也取得重要突破。Jiang等<sup>[36]</sup>报道了基于Gd<sub>2</sub>Zr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>固态电解质和CoSb<sub>2</sub>O<sub>6</sub>敏感电极的混成电位型丙酮传感器，检测限低至10ppb，线性检测范围覆盖10ppb~100ppm，可有效区分健康人与DKA患者，为早期酮症的检测奠定了基础。

### 2.3 电子鼻与传感器阵列技术

电子鼻（e-nose）由多个交叉敏感性传感器组成阵列，对复杂气体混合物产生“指纹”式响应模式<sup>[37]</sup>。Esfahani等<sup>[38]</sup>采用Fox4000电子鼻有效区分1型和2型糖尿病。奕轅等<sup>[39]</sup>通过MOS传感器阵列结合BP神经网络和PCA算法实现丙酮准确识别，陈康宁<sup>[40]</sup>利用集成学习模型达到前90.5%的分类准确率。电子鼻技术的关键优势在于通过多传感器阵列对呼气样本产生整体响应模式，再结合算法进行分类判别，在面对成分复杂的混合气体时具有独特优势。且速度快、成本低，更适合床旁检测。

### 2.4 数据分析与人工智能算法

EBA 数据具有高维、复杂、非线性的特点，需借助 AI 算法进行特征提取和模式识别。常用方法包括 PCA、LDA 等，以及 SVM、RF、GBDT、ANN 等机器学习分类器<sup>[41]</sup>。深度学习方法如 CNN、RNN 也开始应用于 EBA 数据的时序特征提取<sup>[41-42]</sup>。随着边缘计算和 TinyML 技术的发展，Bastide 等<sup>[43]</sup>已开发出手持式呼气丙酮检测仪，偏差仅 0.03 ppm，且稳定性高。AI 算法不仅提升了诊断精度，更推动了检测设备向消费级医疗产品的转型。

值得关注的是，Fan 等<sup>[44]</sup>提出了一种代谢组学驱动的综合诊断策略：先通过 GC-MS 对呼气样本进行 VOC 谱分析，鉴定出 9 种具有鉴别意义的 VOC 标志物；随后将该策略集成于便携式固态电解质气体传感器（SEGS）平台，可快速完成 ppb 级检测，[对临床验证 DKA 初步显示潜力](#)，为 EBA 从实验室走向即时检测（POC）提供了完整的转化路径，[但仍需大样本进行前瞻性多中心验证](#)。

表 1 呼气丙酮主要检测技术的性能比较

技术类型	检测限	响应时间	便携性/成本	关键优缺点	文献
气相色谱-质谱联用	ppb 级	30~60 min	差/高	定量精确，"金标准"；耗时长，设备昂贵	[18,24]
质子转移反应质谱	ppt 级	秒级	差/高	实时在线，无需预富集	[25]
选择性离子流管质谱	ppb 级	秒级	差/高	多试剂离子，可重复性好	[27-28]
腔衰荡光谱	ppb 级	~1 min	中/中	便携实时，大样本已验证	[19]
二次电喷雾电离高分辨质谱	亚 ppb 级	实时	差/高	多代谢物同步分析	[29]
金属氧化物半导体传感器	sub-ppb~ppm	秒级	好/低	成本低，易集成；湿度干扰	[23,30-33]
固态电解质传感器	10 ppb	秒级	好/低~中	超低检测限，选择性优	[36,44]
微机电系统/膜型表面应力传感器	ppb 级	秒级	好/中	微型化集成化；尚处研究阶段	[35]
电子鼻	ppm 级	<1 min	中~好/低~中	整体模式识别；基线漂移	[37-40]

注：便携性/成本中"差"表示实验室级设备，"好"表示可手持或床旁使用

### 3 呼气分析在 DKA 诊断中的临床研究

#### 3.1 呼气丙酮诊断 DKA 的准确性评价

呼气丙酮能否作为 DKA 早期筛查的可靠指标，关键在于其诊断准确性的临床验证。Wang 等<sup>[10]</sup>纳入 44 项研究进行荟萃分析，结果显示呼气检测诊断 2 型糖尿病的汇总灵敏度 91.8%，特异度 92.1%，AUC 达 0.96，但单一丙酮指标诊断效能为中等水平（灵敏度 0.638，特异度 0.801，AUC=0.79）。当聚焦于 DKA 特定场景时，诊断效能大幅提升。Marfatia 等<sup>[45]</sup>的系统综述显示部分研究准确率达 94.7%，相关系数 R 值最高达 0.98。Jones 等<sup>[9]</sup>在实验中证实，呼气丙酮 >5 ppm 检测  $\beta$ -HB $\geq$ 1.5 mmol/L 的灵敏度为 93%、特异度 87%。且 Storer 等<sup>[28]</sup>发现呼气丙酮在个体间差异显著（男性中位数 480 ppb vs 女性 296 ppb，P=0.01），提示更适合用于纵向动态监测而非横断面诊断。上述表明呼气丙酮更适合作为 DKA 患者的动态筛查工具。

#### 3.2 呼气分析在 DKA 疗效监测中的应用

EBA 的价值还包括治疗中的动态监测。DKA 的传统治疗需频繁监测血尿酸酮体水平以评估疗效，存在明显的滞后性，容易误导临床判断<sup>[16]</sup>。但呼气丙酮检测可实现完全无创的连续监测。

Hancock 等<sup>[21]</sup>将呼气丙酮分为正常、升高和"风险"三级用于动态监测，Jones 等<sup>[9]</sup>在试验中每小时同步检测呼气丙酮和  $\beta$ -HB，实时追踪胰岛素治疗效果 ( $\rho=0.81$ )。更为重要的是，Awchi

等<sup>[29]</sup>在真实ICU环境中采用SESI-HRMS进行DKA治疗的可行性研究，描述了从酮症到稳态的代谢轨迹，为EBA在DKA的疗效监测提供了原理验证。

随着SGLT2抑制剂的广泛应用，euglycemic DKA的发生率逐渐上升。Petersen等<sup>[46]</sup>开展的试验结果显示达格列净组的峰值 $\beta$ -HB和呼气丙酮均显著高于常规治疗组，而血糖峰值反而更低，显著增加了酮症风险。表明呼气丙酮监测在SGLT2用药人群中具有特殊价值。

曾洪波等<sup>[47]</sup>也强调，在DKA治疗过程中应重视非侵入性酮体动态监测手段，以弥补现有血尿酸检测的滞后性。综合来看，EBA的优势在于无创性、可重复性及实时性。

### 3.3 现有临床研究的局限性与挑战

尽管EBA在DKA诊断中展现出良好前景，但仍存在很多局限性。首先，多数研究样本量较小且以单中心设计为主，不同研究采用的检测技术和截断值差异较大，难以直接比较<sup>[45]</sup>。其次，呼气丙酮浓度受多种生理和环境因素影响。Königstein等<sup>[48]</sup>的研究证实运动状态、饮食模式和禁食时间等均是影响因素。Walton等<sup>[33]</sup>的研究表明相同血糖水平下患者间的丙酮浓度差异巨大，认为EBA不太可能完全取代血糖检测。第三，呼气采集方法尚未统一标准化。不同研究采用的呼气采集方式和检测延迟时间不同，导致结果可比性较差<sup>[26]</sup>。此外，目前尚无经美国FDA或欧盟CE批准的呼气酮体检测设备<sup>[16]</sup>，缺乏统一的质量控制标准，导致不同研究报告的灵敏度和特异度难以横向比较，制约了EBA技术的临床转化。第四，EBA在特殊人群中的数据有限，限制了结论的外推性。

## 4 小结与展望

EBA作为一种无创、快速、实时的检测手段，在DKA的早期诊断和疗效监测中展现出良好的应用前景。现有研究已证实呼气丙酮与血酮体之间存在良好的相关性。基于质谱技术、气体传感器、电子鼻以及人工智能算法的检测体系已取得重要进展，然而，该领域仍面临诸多挑战：呼气采集方法尚未统一标准化，不同检测设备的截断值缺乏可比性，大规模多中心临床试验不足，且目前尚无经监管机构批准的临床设备。未来研究应重点关注以下方向：（1）建立呼气采集与检测的标准化流程，制定统一的质量控制标准和设备校准方法（2）开展大样本多中心前瞻性临床验证研究，纳入不同类型糖尿病及特殊人群，以充分评估不同临床场景中的适用性（3）推动便携式呼气检测设备的监管审批流程（4）探索EBA与连续血糖监测系统（CGM）、可穿戴设备的联合应用模式，构建基于物联网的DKA多模态预警体系，实现酮症的早期自动预警。EBA有望成为DKA床旁无创诊断的重要补充工具。

## 参考文献

- [1] UMPIERREZ G E, DAVIS G M, ELSAYED N A, et al. Hyperglycaemic crises in adults with diabetes: a consensus report[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(8): 1455-1479.
- [2] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2023, 402(10397): 203-234.
- [3] XU Y, LU J, LI M, et al. Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors[J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9(12): e1089-e1097.
- [4] DESAI D, MEHTA D, MATHIAS P, et al. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. over the past decade: a nationwide analysis[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1631-1638.

- [5] KILPATRICK E S, BUTLER A E, OSTLUNDH L, et al. Controversies around the measurement of blood ketones to diagnose and manage diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(2): 267-272.
- [6] ARORA S, MENCHINE M. The role of point-of-care  $\beta$ -hydroxybutyrate testing in the diagnosis of diabetic ketoacidosis: a review[J]. *Hosp Pract (1995)*, 2012, 40(2): 73-78.
- [7] GUO D, ZHANG D, LI N, et al. A novel breath analysis system based on electronic olfaction[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2010, 57(11): 2753-2763.
- [8] RUZSÁNYI V, PÉTER KALAIPOS M. Breath acetone as a potential marker in clinical practice[J]. *J Breath Res*, 2017, 11(2): 024002.
- [9] JONES K E, PETERSEN M C, MARKOV A M, et al. Breath acetone correlates with capillary  $\beta$ -hydroxybutyrate in type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2025: 19322968251334640.
- [10] WANG W, ZHOU W, WANG S, et al. Accuracy of breath test for diabetes mellitus diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e002174.
- [11] RANGANATHAN N, GEETHA J, KRISHNAN A, et al. Breathomics in diabetes management: a noninvasive approach for precision health monitoring[J]. *J Diabetes Res*, 2026, 2026(1): e7977153.
- [12] 吴昊坪, 李磊, 曾睿, 等. 糖尿病呼出气体检测与分析研究进展[J]. *化学进展*, 2024, 36(4): 601-611.
- [13] LAFFEL L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 1999, 15(6): 412-426.
- [14] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 262-284.
- [15] OWEN O E, TRAPP V E, SKUTCHES C L, et al. Acetone metabolism during diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetes*, 1982, 31(3): 242-248.
- [16] HUANG J, YEUNG A M, BERGENSTAL R M, et al. Update on measuring ketones[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2024, 18(3): 714-726.
- [17] ANDERSON J C. Measuring breath acetone for monitoring fat loss: review[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(12): 2327-2334.
- [18] SUN M, CHEN Z, GONG Z, et al. Determination of breath acetone in 149 type 2 diabetic patients using a ringdown breath-acetone analyzer[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(6): 1641-1650.
- [19] JIANG C, SUN M, WANG Z, et al. A portable real-time ringdown breath acetone analyzer: toward potential diabetic screening and management[J]. *Sensors (Basel)*, 2016, 16(8): 1199.
- [20] TURNER C, WALTON C, HOASHI S, et al. Breath acetone concentration decreases with blood glucose concentration in type I diabetes mellitus patients during hypoglycaemic clamps[J]. *J Breath Res*, 2009, 3(4): 046004.
- [21] HANCOCK G, SHARMA S, GALPIN M, et al. The correlation between breath acetone and blood betahydroxybutyrate in individuals with type 1 diabetes[J]. *J Breath Res*, 2020, 15(1): 017101.
- [22] BLAIKIE T P, EDGE J A, HANCOCK G, et al. Comparison of breath gases, including acetone, with blood glucose and blood ketones in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *J Breath Res*, 2014, 8(4): 046010.
- [23] TSUNEMI S, NAKAMURA Y, YOKOTA K, et al. Correlation between blood ketones and exhaled acetone measured with a semiconducting gas sensor[J]. *J Breath Res*, 2022, 16(4): 046001.
- [24] SAASA V, MALWELA T, BEUKES M, et al. Sensing technologies for detection of acetone in human breath for diabetes diagnosis and monitoring[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2018, 8(1): 12.
- [25] ZOU X, WANG H, GE D, et al. On-line monitoring human breath acetone during exercise and diet by proton transfer reaction mass spectrometry[J]. *Bioanalysis*, 2019, 11(1): 27-37.
- [26] BIKOV A, PASCHALAKI K, LOGAN-SINCLAIR R, et al. Standardised exhaled breath collection for the measurement of exhaled volatile organic compounds by proton transfer reaction mass spectrometry[J]. *BMC Pulm Med*, 2013, 13: 43.
- [27] LIN G P, VADHWANA B, BELLUOMO I, et al. Cross platform analysis of volatile organic compounds using selected ion flow tube and proton-transfer-reaction mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2021, 32(5): 1078-1087.
- [28] STORER M, DUMMER J, LUNT H, et al. Measurement of breath acetone concentrations by selected ion flow tube mass spectrometry in type 2 diabetes[J]. *J Breath Res*, 2011, 5(4): 046011.
- [29] AWCHI M, SINGH K D, BRENNER S B, et al. Metabolic trajectories of diabetic ketoacidosis onset described by breath analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1360989.
- [30] DRMOSH Q A, OLANREWAJU ALADE I, QAMAR M, et al. Zinc oxide-based acetone gas sensors for breath analysis: a review[J]. *Chem Asian J*, 2021, 16(12): 1519-1538.
- [31] KWAK C H, KIM T H, JEONG S Y, et al. Humidity-independent oxide semiconductor chemiresistors using terbium-doped SnO<sub>2</sub> yolk-shell spheres for real-time breath analysis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(22): 18886-18894.
- [32] WEI S, LI Z, MURUGAPPAN K, et al. Nanowire array breath acetone sensor for diabetes monitoring[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(19): e2309481.
- [33] WALTON C, PATEL M, PITTS D, et al. The use of a portable breath analysis device in monitoring type 1 diabetes patients in a hypoglycaemic clamp: validation with SIFT-MS data[J]. *J Breath Res*, 2014, 8(3): 037108.

- [34] MATHUR M, VERMA A, SINGH A, et al. CuMoO<sub>4</sub> nanorods-based acetone chemiresistor-enabled non-invasive breathomic-diagnosis of human diabetes and environmental monitoring[J]. *Environ Res*, 2023, 229: 115931.
- [35] YOSHIKAWA G, AKIYAMA T, GAUTSCH S, et al. Nanomechanical membrane-type surface stress sensor[J]. *Nano Lett*, 2011, 11(3): 1044-1048.
- [36] JIANG L, WANG C, FAN T, et al. Mixed potential type acetone sensor with ultralow detection limit for diabetic ketosis breath analysis[J]. *ACS Sens*, 2024, 9(1): 464-473.
- [37] WILSON A D. Advances in electronic-nose technologies for the detection of volatile biomarker metabolites in the human breath[J]. *Metabolites*, 2015, 5(1): 140-163.
- [38] ESFAHANI S, WICAKSONO A, MOZDIAK E, et al. Non-invasive diagnosis of diabetes by volatile organic compounds in urine using FAIMS and Fox4000 electronic nose[J]. *Biosensors (Basel)*, 2018, 8(4): 121.
- [39] 奉轲, 花中秋, 伍萍辉, 等. 用于检测糖尿病标志物的电子鼻优化设计[J]. *传感技术学报*, 2018, 31(1): 13-18.
- [40] 陈康宁. 基于人体代谢气体诊断糖尿病的电子鼻系统研究[D]. 电子科技大学, 2024.
- [41] SKAWINSKI M, SCHOOTEN F J V, SMOLINSKA A. A comprehensive guide to volatolomics data analysis[J]. *J Breath Res*, 2024, 19(1): 014001.
- [42] ZHANG X, FRANKEVICH V, DING J, et al. Direct mass spectrometry analysis of exhaled human breath in real-time[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2025, 44(1): 47-76.
- [43] BASTIDE G M, REMUND A L, OOSTHUIZEN D N, et al. Handheld device quantifies breath acetone for real-life metabolic health monitoring[J]. *Sens Diagn*, 2023, 2(4): 918-928.
- [44] FAN T, ZHANG Y, LIU F, et al. Breathomics-guided solid-state sensor for noninvasive point-of-care diabetes screening[J]. *Anal Chem*, 2026, 98(10): 7503-7514.
- [45] MARFATIA K, NI J, PREDA V, et al. Is breath best? A systematic review on the accuracy and utility of nanotechnology based breath analysis of ketones in type 1 diabetes[J]. *Biosensors (Basel)*, 2025, 15(1): 62.
- [46] PETERSEN M C, JONES K E, MARKOV A M, et al. Effect of dapagliflozin on blood and breath ketones during supervised insulin withdrawal in adults with type 1 diabetes: a randomized crossover trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2025, 27(6): 3124-3131.
- [47] 曾洪波, 彭鹏. 糖尿病酮症酸中毒的临床管理进展[J]. *中国现代医生*, 2025, (33): 120-124.
- [48] KÖNIGSTEIN K, ABEGG S, SCHORN A N, et al. Breath acetone change during aerobic exercise is moderated by cardiorespiratory fitness[J]. *J Breath Res*, 2020, 15(1): 016006.