

精神分裂症呼出气代谢特征与辅助诊断潜力

蔡明昊^{1,2}, 徐升^{3,4,5}, 李庆运^{6,7}, 邵勇芳^{1,2}, 黎灿^{3,4,5}, 汪涵俪^{1,2}, 李孝璋^{3,4,5},
陈超^{3,4,5,8,9}, 刘春宇⁵, 袁宁^{1,2}

[1. 湖南中医药大学临床医学院, 长沙 410007; 2. 湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)精神科, 长沙 410007;
3. 儿科罕见病教育部重点实验室(南华大学), 衡阳 421001; 4. 医学遗传学湖南省重点实验室, 长沙 410013;
5. 中南大学生命科学学院, 长沙 410013; 6. 中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023;
7. 辽宁省质谱技术与仪器重点实验室, 大连 116023; 8. 精神心理疾病国家临床医学研究中心(中南大学湘雅二医院),
长沙 410011; 9. 中南大学湘雅二医院精神病学, 长沙 410011]

[摘要] **目的:** 精神分裂症(schizophrenia, SCZ)的临床诊断主要依赖精神科医师基于症状学评估、病史采集及精神状况检查作出的综合判断, 在疾病早期、症状表现不典型或需要与其他精神障碍进行鉴别时, 易受患者主观表达、症状波动及评估者经验差异等因素影响。呼出气挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)检测具有无创、快速、可重复采集等特点, 可从呼出气代谢层面提供与机体生理病理状态相关的信息。本研究旨在基于高压光子电离飞行时间质谱(high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry, HPPI-TOFMS)检测平台, 结合机器学习分析方法, 比较SCZ患者与健康对照者(healthy control, HC)间的呼出气VOCs特征差异, 并评估其在SCZ辅助诊断中的判别能力。**方法:** 采用探索性病例对照研究设计, 纳入34例SCZ患者和34例HC。所有SCZ患者均由2名具有执业资质的精神科医师依据《精神障碍诊断与统计手册》第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)诊断标准确诊。2组研究对象在研究设计阶段按性别、年龄和体重指数(body mass index, BMI)进行匹配。所有研究对象均于清晨起床后30 min内完成呼出气样本采集, 采样前一晚予清淡饮食, 避免摄入具有强烈气味或刺激性的食物, 采样前禁食至少8 h, 采样当日晨起不刷牙, 仅使用纯净水漱口。HC于采样前一晚在与SCZ患者相同的病区环境下停留 ≥ 8 h, 以减少短期环境暴露差异对组间比较的影响。采集呼出气末端气体作为主要分析样本, 采用聚醚醚酮材质一次性呼出气采样袋进行采集, 并在采集后1~3 h内完成HPPI-TOFMS检测。原始质谱数据经去噪、基线校正、峰位置校准、峰检测、峰对齐、背景扣除及数据间隔标准化处理后, 构建质荷比(mass-to-charge ratio, m/z)为20~200区间的呼出气VOCs特征矩阵。采用随机森林(random forest, RF)和偏最小二乘判别分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)构建二分类模型。通过受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线、曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度和特异度评价模型判别性能; 基于蒙特卡罗交叉验证(Monte Carlo cross-validation, MCCV)进行内部评估, 并结合重复训练、预测概率分布和置换检验评估模型内部稳定性及非随机性。进一步结合组间差异分析、火山图、层次聚类热图和RF模型特征选择结果, 筛选SCZ相关候选VOCs特征, 并对部分显著差异峰进行初步定性归属。**结果:** SCZ组与HC组性别分布一致, 均为男21例、女13例; 2组在年龄、BMI及吸烟状况方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。基于呼出气VOCs特征构建的RF模型在SCZ患者与HC间显示出一定的区分能力, AUC为0.900(95% CI 0.812~0.973), 在相应分类阈值下敏感度为82.4%(28/34), 特异度为82.4%(28/34)。在不同特征数量条件下重复构建模型后, AUC稳定在0.857~0.900, 不同特征数量条件下ROC曲线形态较为接近, 提示模型判别性能在当前内部验证框架下相对稳定。基于100次交叉验证的重复训练结果显示, RF模型平均准确率为0.816, 准确率分布较为集中; 置换检验中随机标签模型的分类型性能明显低于原始模

收稿日期(Date of reception): 2026-03-26

第一作者(First author): 蔡明昊, Email: cmh0212@stu.hnucm.edu.cn, ORCID: 0009-0002-0993-0178; 徐升, Email: xusheng@sklmg.edu.cn, ORCID: 0009-0000-7923-0869

通信作者(Corresponding author): 袁宁, 主任医师, Email: 214723726@qq.com, ORCID: 0009-0004-8369-0234

基金项目(Foundation item): 国家临床重点专科重大科研专项(Z2023122); 中南大学研究生自主探索创新项目(2022ZZTS0866)。This work was supported by the National Clinical Key Specialty Major Research Project (Z2023122) and the Central South University Graduate Independent Exploration and Innovation Project (2022ZZTS0866), China.

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

型, 差异具有统计学意义(经验性 $P<0.001$)。PLS-DA模型的AUC为0.816(95% CI 0.696~0.953), 敏感度为82.4%, 特异度为58.8%, 整体判别性能低于RF模型。通过组间差异分析、火山图、层次聚类热图及RF特征筛选得到10个SCZ相关候选VOCs特征, 对应 m/z 分别为97.1、119.1、78.1、115.1、108.1、73.1、55.1、56.1、75.0和123.1。其中, m/z 78.1、115.1和108.1初步推测分别对应苯(benzene)、2-庚酮(2-heptanone)和对甲苯酚(p-cresol); m/z 97.1和119.1基于现有检测信息尚未获得可靠归属。**结论:** 呼出气VOCs检测联合机器学习分析可在SCZ患者与HC间识别出具有区分意义的呼出气代谢特征。RF模型在当前样本和内部验证框架下显示出一定的判别能力, 其性能优于线性PLS-DA模型, 提示SCZ相关呼出气代谢信息可能更多体现为多特征联合模式, 而非单一VOCs特征的独立改变。筛选得到的候选VOCs特征及定性结果可为后续SCZ呼出气代谢组学研究提供线索。

[关键词] 精神分裂症; 呼出气挥发性有机物; 呼出气代谢组学; 高压光子电离飞行时间质谱; 无创检测; 随机森林; 机器学习; 辅助诊断

Breath metabolomic characteristics of schizophrenia and their potential for auxiliary diagnosis

CAI Minghao^{1,2}, XU Sheng^{3,4,5}, LI Qingyun^{6,7}, SHAO Yongfang^{1,2}, LI Can^{3,4,5}, WANG Hanli^{1,2},
LI Xiaozhang^{3,4,5}, CHEN Chao^{3,4,5,8,9}, LIU Chunyu⁵, YUAN Ning^{1,2}

[1. Clinical Medical College, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007; 2. Department of Psychiatry, Second People's Hospital of Hunan Province (Hunan Brain Hospital), Changsha 410007; 3. Key Laboratory of Pediatric Rare Diseases, Ministry of Education, University of South China, Hengyang 421001; 4. Hunan Key Laboratory of Medical Genetics, Changsha 410013; 5. School of Life Sciences, Central South University, Changsha 410013; 6. Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023; 7. Liaoning Key Laboratory of Mass Spectrometry Technology and Instrumentation, Dalian 116023; 8. National Clinical Research Center for Mental Disorders, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011; 9. Department of Psychiatry, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China]

ABSTRACT

Objective: The clinical diagnosis of schizophrenia (SCZ) primarily relies on psychiatrists' comprehensive judgment based on symptom assessment, medical history collection, and mental status examination. However, in the early stages of the disease, in cases with atypical symptom presentations, or when differentiation from other psychiatric disorders is required, diagnosis may be influenced by patients' subjective reporting, symptom fluctuations, and differences in evaluators' clinical experience. Detection of exhaled volatile organic compounds (VOCs) is a noninvasive, rapid, and repeatable approach that can provide metabolic information related to physiological and pathological states. This study aims to compare the characteristics of exhaled VOCs between patients with SCZ and healthy controls (HCs) using a high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry (HPPI-TOFMS) platform combined with machine learning methods, and to evaluate their discriminative performance for the auxiliary diagnosis of SCZ.

Methods: An exploratory case-control study was conducted, including 34 patients with SCZ and 34 HCs. All patients with SCZ were diagnosed independently by 2 licensed psychiatrists according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth

edition (DSM-5). During study design, participants in the 2 groups were matched by sex, age, and body mass index (BMI). Exhaled breath samples were collected from all participants within 30 minutes after waking in the morning. Participants consumed a light diet on the evening before sampling and avoided foods with strong odors or irritant properties. Fasting for at least 8 hours before sampling was required, and participants were instructed not to brush their teeth on the sampling day but only to rinse their mouths with purified water. Healthy controls stayed for at least 8 hours in the same ward environment as patients with SCZ on the night before sampling to minimize the impact of short-term environmental exposure differences. End-tidal breath was collected as the primary analytical sample using disposable polyether ether ketone (PEEK) sampling bags, and HPPI-TOFMS analysis was completed within 1 – 3 hours after collection. Raw mass spectrometry data were processed by denoising, baseline correction, peak position calibration, peak detection, peak alignment, background subtraction, and interval normalization. A VOC feature matrix with mass-to-charge ratios (m/z) ranging from 20 to 200 was subsequently constructed. Random forest (RF) and partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) were used to build binary classification models. Model performance was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves, area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity. Internal validation was performed using Monte Carlo cross-validation (MCCV), and model stability and non-randomness were further assessed through repeated training, prediction probability distributions, and permutation testing. Candidate VOC features associated with SCZ were identified through between-group differential analysis, volcano plots, hierarchical clustering heatmaps, and RF feature selection. Selected significant peaks were subjected to preliminary compound annotation.

Results: The SCZ and HC groups had identical sex distributions (21 males and 13 females in each group). No significant differences were observed between the groups in age, BMI, or smoking status (all $P > 0.05$). The RF model constructed from exhaled VOC features demonstrated discriminative ability between patients with SCZ and HCs, with an AUC of 0.900 (95% CI 0.812 to 0.973), a sensitivity of 82.4% (28/34), and a specificity of 82.4% (28/34) at the corresponding classification threshold. After repeated model construction using different numbers of features, the AUC remained stable between 0.857 and 0.900, and the ROC curves showed similar shapes across feature sets, suggesting relatively stable discriminative performance within the current internal validation framework. Based on 100 repeated cross-validation runs, the RF model achieved a mean accuracy of 0.816 with a concentrated accuracy distribution. In permutation testing, classification performance of the randomly labeled models was significantly inferior to that of the original model (empirical $P < 0.001$). PLS-DA model yielded an AUC of 0.816 (95% CI 0.696 to 0.953), with a sensitivity of 82.4% and a specificity of 58.8%, indicating inferior overall performance compared with the RF model. Through differential analysis, volcano plots, hierarchical clustering heatmaps, and RF feature selection, 10 candidate VOC features associated with SCZ were identified, corresponding to m/z values of 97.1, 119.1, 78.1, 115.1, 108.1, 73.1, 55.1, 56.1, 75, and 123.1. Among these, m/z 78.1, 115.1, and 108.1 were preliminarily annotated as benzene, 2-heptanone, and p-cresol, respectively. Reliable preliminary

annotations for m/z 97.1 and 119.1 could not be established based on the available analytical information.

Conclusion: Exhaled VOC analysis combined with machine learning can identify discriminative breath metabolomic features between patients with SCZ and HCs. Under the current sample size and internal validation framework, the RF model demonstrated promising discriminative performance and outperformed the linear PLS-DA model. These findings suggest that SCZ-related breath metabolomic information may be characterized more by multi-feature patterns than by isolated alterations in individual VOCs. The candidate VOC features and qualitative results in this study may provide valuable clues for future breath metabolomics research in schizophrenia.

KEY WORDS

schizophrenia; exhaled volatile organic compounds; breath metabolomics; high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry; noninvasive detection; random forest; machine learning; auxiliary diagnosis

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种以思维、感知、情感和行为障碍为主要特征的重性精神障碍^[1],具有临床表现复杂、病程迁延及高度异质性的特点。当前SCZ的临床诊断主要依赖精神科医师基于病史采集、精神状况检查及症状学评估所作出的综合判断。然而,这种以症状学为核心的诊断模式在一定程度上依赖评估者的专业程度和经验,存在主观性和评估一致性不足的问题,可能导致误诊或漏诊,尤其是在疾病早期、症状不典型阶段或与其他精神障碍进行鉴别诊断时^[2-4]。鉴于早期识别和及时干预对SCZ预后具有重要意义,探索可辅助临床诊断的生物标志物,已成为SCZ研究领域的重要方向之一^[5]。

近年来,围绕SCZ的客观生物学标志物的研究不断深入,涉及神经影像学、外周血生化与炎症指标、遗传与表观遗传学等多个方向^[6-11]。尽管部分研究^[12-13]在群体层面显示出一定的区分能力,但上述方法多存在侵入性较强、检测成本较高、操作流程复杂,或结果稳定性与可重复性有限等局限,尚难以在常规临床实践中广泛应用。此外,SCZ显著的生物学异质性也使得单一生物学指标难以充分反映疾病状态,从而在一定程度上限制了其在临床辅助诊断中的可靠性与实用性^[12]。因此,在保证科学性的同时兼顾安全性、可重复性与临床可行性,仍是SCZ生物标志物研究面临的现实挑战。

呼出气挥发性有机化合物(volatile organic compounds, VOCs)检测作为一种新兴的无创检测技术,近年来已在呼吸系统疾病^[14-15]、癌症筛查^[16-17]及

部分神经系统疾病^[18-20]研究中得到探索,并显示出潜在应用前景。呼出气VOCs在一定程度上反映机体代谢状态及相关生理病理变化,其组成受内源性代谢过程与外界因素共同影响^[13,21]。与传统生物样本相比,呼出气样本采集过程简便、无创性高、参与者依从性较好,且具备重复采样与动态监测的优势,较为契合精神障碍的研究场景^[22-23]。既往研究^[24-27]在SCZ人群中观察到呼出气VOCs的差异特征,但相关结果在稳定性、可重复性及临床可推广性方面仍存在不确定性,目前该领域整体仍处于探索阶段。此外,单一VOCs难以充分表征疾病状态,因此呼出气代谢特征更可能以多维组合模式反映SCZ相关的代谢改变。

基于上述背景,本研究采用适用于呼出气样本分析、无需复杂预处理且具有较高灵敏度的高压光子电离飞行时间质谱技术(high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry, HPPI-TOFMS)^[28],对SCZ患者与健康对照者(healthy control, HC)的呼出气VOCs特征进行比较分析,并结合机器学习方法评估其多特征联合模式下的整体区分能力、候选差异特征的筛选可行性及部分显著差异峰的初步定性归属。考虑到呼出气代谢特征在精神障碍中的研究仍处于发展阶段,相关研究仍以探索性分析为主,本研究重点关注多特征联合模式下的判别能力及潜在差异特征的筛选,为后续更大样本、多中心及纵向研究提供参考,并为无创性呼出气代谢特征在精神障碍辅助评估中的进一步研究奠定基础。

1 对象与方法

1.1 伦理声明

本研究经湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)医学伦理委员会审查批准(审批号: 2024K028), 并获得中南大学生命科学学院伦理委员会批准(审批号: 伦理(人)第2024-1-42号), 研究过程符合《赫尔辛基宣言》的相关原则。所有研究对象或其法定监护人在参与研究前均签署书面知情同意书。研究过程中采用匿名化方式进行数据采集与分析, 且未对研究对象的常规诊疗活动造成干扰。

1.2 对象

本研究为探索性病例对照研究。SCZ患者来源于湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)成人精神科男病房、成人精神科女病房及中西医结合抑郁诊疗中心病房, 招募时间为2024年5月至2025年10月。所有患者均由2名独立的、具有执业资质的精神科医师依据《精神障碍诊断与统计手册》第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)诊断标准确诊。

SCZ患者纳入标准: 1)年龄18~40周岁, 男女不限; 2)符合DSM-5中SCZ诊断标准的住院患者; 3)属于以下2类之一, 即首次发病急性期患者, 或既往已明确诊断为SCZ、此次因病情复发再次住院, 且入组前停用抗精神病药物 ≥ 3 个月的患者; 4)能够配合完成呼出气样本采集; 5)女性患者未处于妊娠或哺乳期。排除标准: 1)患有其他精神障碍或神经系统疾病; 2)合并呼吸系统、消化系统、内分泌或代谢性疾病; 3)合并严重躯体疾病或存在乙醇及其他物质滥用; 4)长期饮酒或食用槟榔; 5)研究人员认为不适合参与研究的其他情况。

同期招募的HC, 来源于体检人群或社会招募。健康对照入组条件: 1)年龄18~40周岁; 2)无精神障碍病史及重大躯体疾病史; 3)近3个月未服用药物; 4)能够配合完成无创呼出气样本采集; 5)女性未处于妊娠或哺乳期。HC组的排除标准与患者组一致。HC与SCZ患者按性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)进行匹配后纳入研究。最终共纳入SCZ患者34例, HC 34例。

1.3 方法

1.3.1 呼出气样本采集

所有研究对象均采用无创方式进行呼出气样本采集。考虑到呼出气VOCs组成可能受短期饮食、行为及环境暴露等因素影响, 为尽可能降低相关干扰,

所有样本均在统一条件下于清晨起床后30 min内完成采集。采样前一晚均予清淡饮食, 避免摄入具有强烈气味或刺激性的食物, 采样前禁食至少8 h^[29-30]。采样当日晨起不刷牙, 仅使用纯净水漱口后进行采样, 以减少口腔残留对样本的影响。为减少环境暴露差异对组间比较的干扰, HC在采样前已被告知相关安排, 于采样前一晚统一安排在与患者相同的病区环境条件下停留 ≥ 8 h(过夜), 并于次日清晨完成呼出气样本采集。HC仅在采样前一晚进入相应环境短期停留和休息, 未参与任何临床治疗或医疗处置。

研究对象在经过统一培训的研究人员指导下调整呼吸后, 深吸气至最大肺活量, 再将呼出气缓慢、连续地吹入一次性呼出气采样袋(聚醚醚酮材质, 约500 mL)。以末端呼出气为主要采集样本, 因其较少受上呼吸道残留气体的影响, 能够在一定程度上更好地反映肺泡气体成分及机体内源性代谢状态; 当采样袋充气量达到约80%时关闭阀门, 完成样本采集。为控制检测过程中的环境本底及批次波动, 每次实验均同步检测标准气和仪器室背景气。其中, 仪器室背景气用于后续背景扣除, 标准气用于数据校正。所有样本均在采集后1~3 h内完成检测。既往研究^[31]表明, 聚醚醚酮呼出气采样袋在24 h内对呼出气体样本中VOCs的影响有限, 相对差异小于20%。

1.3.2 HPPI-TOFMS检测与数据处理

呼出气样本采用HPPI-TOFMS进行检测^[28]。采集的呼出气样本由一次性采样袋通过不锈钢毛细管直接引入离子源区域, 在无需预处理或富集的条件下实现VOCs的实时在线检测。HPPI-TOFMS系统由基于真空紫外灯的HPPI电离源和正交加速飞行时间质谱分析器组成。为减少VOCs冷凝及其在管路表面的吸附, 进样毛细管和电离源分别加热至100 °C和60 °C, 电离源工作压力约为300 Pa。质谱信号累计采集时间为60 s, 在 m/z 92处的质量分辨率约为4 000(以半高峰宽计), 有效检测范围覆盖 m/z 350以下区间。每次实验均检测包含9种标准化合物(浓度均为1 $\mu\text{mol/mol}$)的标准气体, 以进行质量控制与质量校准。

原始质谱数据采用自行编制的MATLAB算法按照统一流程进行预处理, 包括去噪、基线校正、质谱峰位置校准、峰检测、峰对齐及数据间隔标准化^[32]。具体而言, 首先通过谱峰识别、重叠峰拆分及高斯拟合确定峰位信息, 并以标志峰为参照进行分段漂移校正, 实现质谱峰位置校准。在此基础上, 数据间隔标准化基于统一质量数递增步长建立标准质量轴区间; 在本研究中, 标准质量轴在 m/z 20~200

范围内按0.1的固定步长构建。经峰位校准后,各样本信号按照统一的标准质量轴区间进行映射,并以每个 m/z 值附近区间 $[x-0.05, x+0.05)$ 内最强峰面积作为该特征的定量指标,从而实现不同样本间特征的对齐与可比性。同时,结合每次实验同步采集的仪器室背景气信号进行背景扣除,以尽可能降低环境本底及实验批次波动对检测结果的影响。最终提取 m/z 20~200范围内的VOCs离子特征,构建呼出气VOCs特征矩阵,用于后续统计分析。

1.3.3 候选VOCs特征的化学归属

对筛选得到的关键候选峰进行定性归属。归属过程主要结合HPPI-TOFMS的软电离特性、特征峰的 m/z 信息及可能离子形式,并参考呼出气代谢组学相关研究^[25-27, 33-35]及公共数据库资料进行综合判断。对于在HPPI模式下可形成稳定分子离子峰(M^+)或质子化离子峰 $[(M+H)^+]$ 的候选化合物,结合其实测 m/z 与理论质量数的一致性,对部分特征峰进行推测性化学归属。

1.4 统计学处理

基于预处理后构建的呼出气VOCs特征矩阵,将其导入代谢组学分析平台MetaboAnalyst^[36]进行归一化处理及统计分析。计量资料根据分布情况以均数 $\pm$ 标准差或中位数(第1四分位数,第3四分位数)表示,组间比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验,计数资料以频数(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。所有统计分析均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

为评估呼出气VOCs在SCZ患者与HC之间的区分能力,采用随机森林(random forest, RF)和偏小二乘判别分析(partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)方法构建二分类模型。多变量受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析采用基于平衡子抽样的蒙特卡洛交叉验证(Monte Carlo cross-validation, MCCV)进行内部评估。在每次交叉验证中,随机抽取2/3的样本用于特征重要性评估及模型构建,剩余1/3样本用于模型验证;根据特征重要性排序,分别选取前2、3、5、10至100个特征建立分类模型,并计算相应曲线下面积(area under the curve, AUC)、敏感度、特异度及其95%置信区间。为获得平滑的ROC曲线,共进行100次交叉验证,并对结果取平均值。

为进一步评估模型稳定性与非随机性,结合多次重复训练、预测概率分布及置换检验(permutation test)进行分析,并计算经验性 P 值(empirical P -value)。

在模型比较中,依据预设性能指标筛选表现较优的模型;对于表现较优的模型,进一步根据多次训练过程中各VOCs特征的选择频率或特征重要性对差异组分进行排序。与此同时,结合火山图和热图对呼出气VOCs的整体差异特征进行可视化分析,并综合模型特征排序及差异特征分析结果筛选潜在相关的VOCs峰值特征。考虑到本研究为探索性病例对照研究,故以AUC作为样本量估计的主要终点指标,开展回顾性样本量测算。样本量采用单个ROC曲线样本量估计方法,参考Hanley & McNeil方法^[37]计算。在病例组与对照组1:1配比的条件下,设双侧检验水准 $\alpha=0.05$,检验效能为 $1-\beta=0.80$ 。为获得较为保守的估计,采用RF模型AUC的95%置信区间下限作为预期AUC。主分析以AUC=0.50作为零假设,检验模型判别能力是否显著优于随机分类水平。

2 结果

2.1 研究对象基线资料

2组性别分布一致(男21例、女13例),基线人口学及临床特征比较结果见表1。SCZ组与HC组在年龄、BMI及吸烟状况等基线特征方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 RF模型的分类性能与判别能力

基于呼出气VOCs特征,采用RF模型对SCZ患者与HC进行二分类判别分析。结果显示,基于呼出气VOCs构建的RF模型在SCZ患者与HC之间表现出良好的区分能力,其AUC为0.900,95%置信区间为0.812~0.973(图1A)。在相应分类阈值下,模型的敏感度为82.4%(28/34),特异度为82.4%(28/34)。基于RF模型输出的预测概率分布显示,SCZ患者与HC在预测概率空间中呈现一定分离趋势(图1B);尽管2组样本仍存在部分重叠,但整体分布方向具有一定区分性。

在不同特征数量条件下,经MCCV重复建模后,各模型对应的ROC曲线整体形态较为接近(图1C)。随着特征数量增加,模型判别性能呈现小幅提升后趋于稳定,AUC值由0.857逐步升至0.900;不同特征数量条件下AUC值均维持在0.857以上,且95%置信区间高度重叠,提示模型性能在不同特征数量条件下相对稳定。进一步根据VOCs特征在多次RF模型训练过程中的选择频率对其重要性进行排序,结果显示部分VOCs特征在多次模型训练中被稳定选中(图1D)。

表1 SCZ组与HC组的基线人口学及临床特征

Table 1 Baseline demographic and clinical characteristics of SCZ group and HC group

Group	n	Age/Years	BMI/ (kg·m ⁻²)	Sex/[No.(%)]		Smoking/[No.(%)]		First episode/ [No.(%)]	Relapse after medication discontinuation/[No.(%)]
				Female	Male	Yes	No		
SCZ group	34	26.24±6.84	22.68±4.22	13(38.2)	21(61.8)	5(14.7)	29(85.3)	14(41.2)	20(58.8)
HC group	34	24.76±4.55	22.45±2.20	13(38.2)	21(61.8)	3(8.8)	31(91.2)		
χ^2/t		1.050	0.282	0.000					
P		0.298	0.779	1.000		0.710			

Continuous variables are presented as mean±standard deviation and were compared using independent-sample *t* test. Categorical variables are presented as frequencies (percentages) and were compared using χ^2 test or Fisher’s exact test, as appropriate. First episode and relapse after medication discontinuation were recorded only in the SCZ group and were not included in between-group comparisons. SCZ: Schizophrenia; HC: Healthy control; BMI: Body mass index.

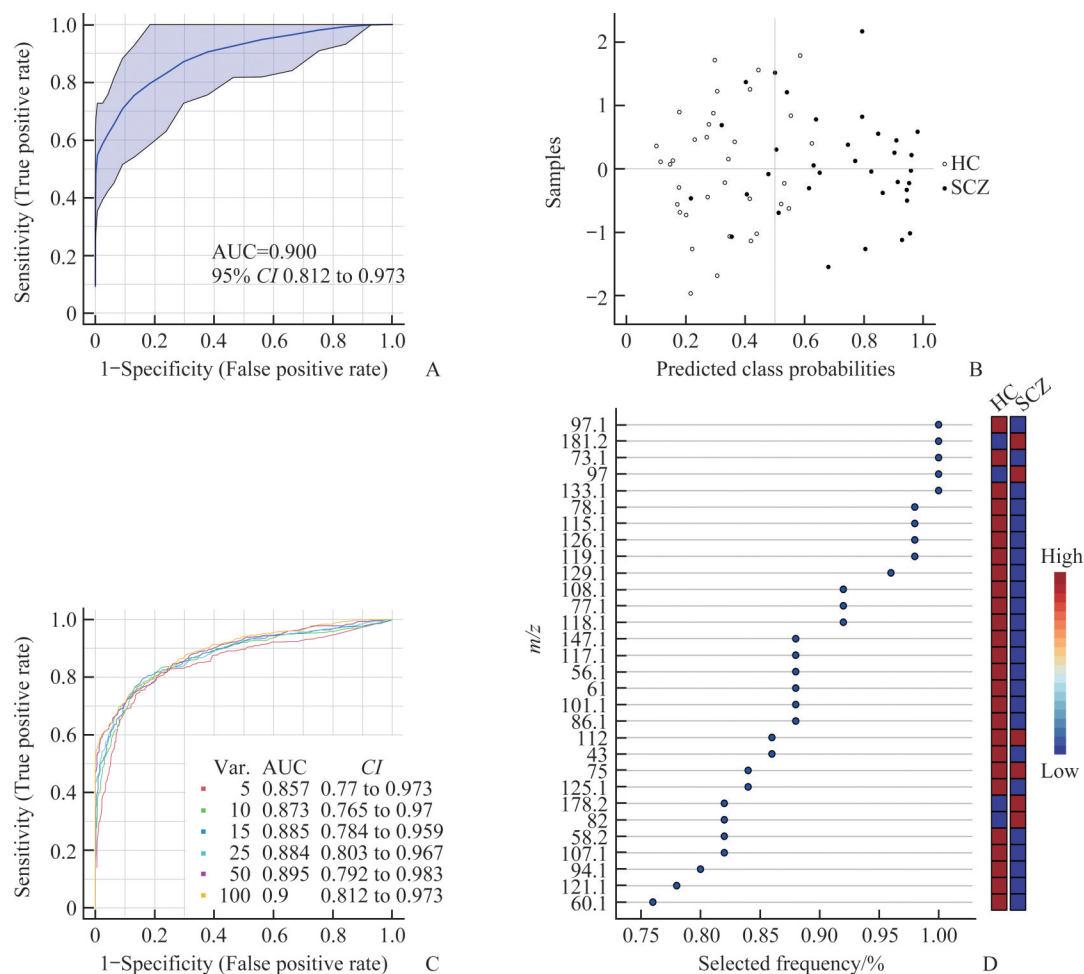


图1 呼出气VOCs随机森林模型的分类性能

Figure 1 Classification performance of the random forest model based on breath VOCs

A: ROC curve of the random forest model for discriminating patients with schizophrenia from healthy controls. B: Distribution of individual-level predicted probabilities generated by the random forest model. C: ROC curves of the random forest model obtained from multiple repeated training procedures. D: Ranking of breath VOCs features according to their selection frequency in the random forest model (selection frequency range: 75% to 100%). VOCs: Volatile organic compounds; AUC: Area under the curve; SCZ: Schizophrenia; HC: Healthy control; ROC: Receiver operating characteristic.

进一步采用PLS-DA模型对SCZ患者与HC进行分类。结果显示, PLS-DA模型的敏感度为82.4%, 与RF模型相当, 但其特异度下降至58.8%(20/34), AUC为0.816, 95%置信区间为0.696~0.953。总体而言, 在当前数据集上, RF模型的分类性能优于PLS-DA模型。PLS-DA模型的ROC曲线及预测概率分布结果见附图1、2(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.xbyxb.00167>)。

以RF模型AUC的95%置信区间下限(0.812)作为保守预期AUC, 采用单个ROC曲线样本量估计并按Hanley & McNeil方法进行回顾性计算。结果显示, 当零假设AUC设为0.500时, 所需最小样本量约为每组12例, 总计24例; 本研究实际纳入SCZ患者34例

和HC 34例, 超过该估计所需的最小样本量。

2.3 模型稳定性与可靠性评估

为评估RF模型的稳定性, 基于100次交叉验证对模型分类准确率进行重复训练与验证分析。结果显示, 在多次重复训练条件下, RF模型的预测准确率分布较为集中, 整体波动幅度有限, 100次交叉验证的平均准确率为0.816, 未见明显离散或异常偏移(图2A), 表明模型在重复训练条件下的分类性能较为稳定。置换检验结果显示, 在随机打乱标签后, 模型性能明显下降, 经验性 $P<0.001$ (图2B), 表明RF模型的判别性能显著优于随机分类水平, 其分类结果具有一定的可靠性。

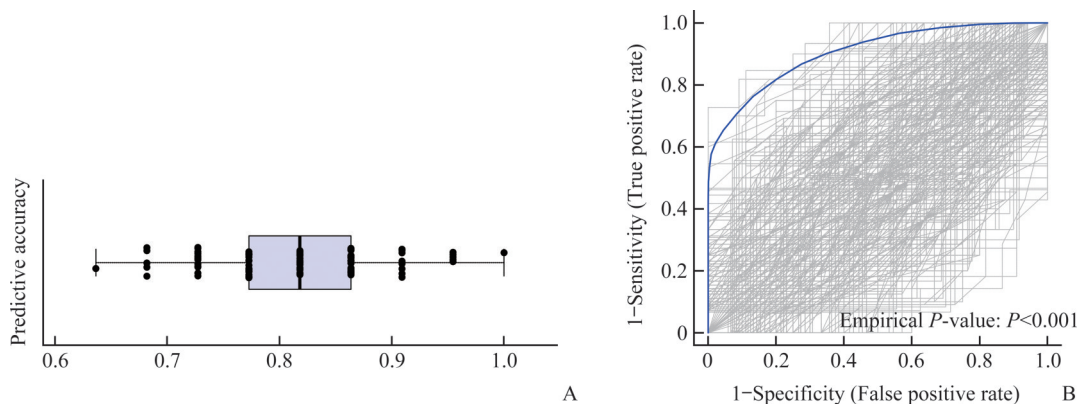


图2 随机森林模型的内部稳定性与置换检验结果

Figure 2 Internal stability and permutation test results of the random forest model

A: Distribution of classification accuracy of the random forest model under repeated training conditions. B: ROC curve of the random forest model in permutation testing.

2.4 SCZ相关呼出气VOCs的差异特征

结合RF模型的重要性排序结果, 进一步分析SCZ患者与HC的呼出气VOCs差异特征。火山图结果(图3A)显示, 在设定的统计阈值条件下[$|\log_2$ 倍数变化(fold change, FC)| >1 , $P<0.05$], 2组间存在部分丰度差异显著的VOCs, 差异信号集中于少数VOCs。层次聚类热图结果(图3B)显示, 这些差异VOCs在SCZ组与HC组样本中呈现出一定的分组趋势, 提示2组样本在群体层面的VOCs丰度模式存在差异; 同时, 样本间仍可见一定程度的个体变异。

综合火山图、热图所反映的组间差异表达模式与RF模型的重要性排序结果, 最终筛选出10个在多

种分析方法中均表现出较高一致性和贡献度的呼出气VOCs组分, m/z 分别为97.1、119.1、78.1、115.1、108.1、73.1、55.1、56.1、75.0和123.1, 上述VOCs被认为是SCZ相关的候选差异特征(表2)。

在上述基础上, 本研究进一步从10个候选差异特征中选取5个具有统计学意义的峰值(m/z 97.1、119.1、78.1、115.1和108.1)进行定性归属。结果显示, m/z 78.1推测对应苯(benzene), m/z 115.1推测对应2-庚酮(2-heptanone), m/z 108.1推测对应对甲苯酚(p-cresol)(表3); 对 m/z 97.1与119.1, 基于现有信息尚未获得可靠的归属。

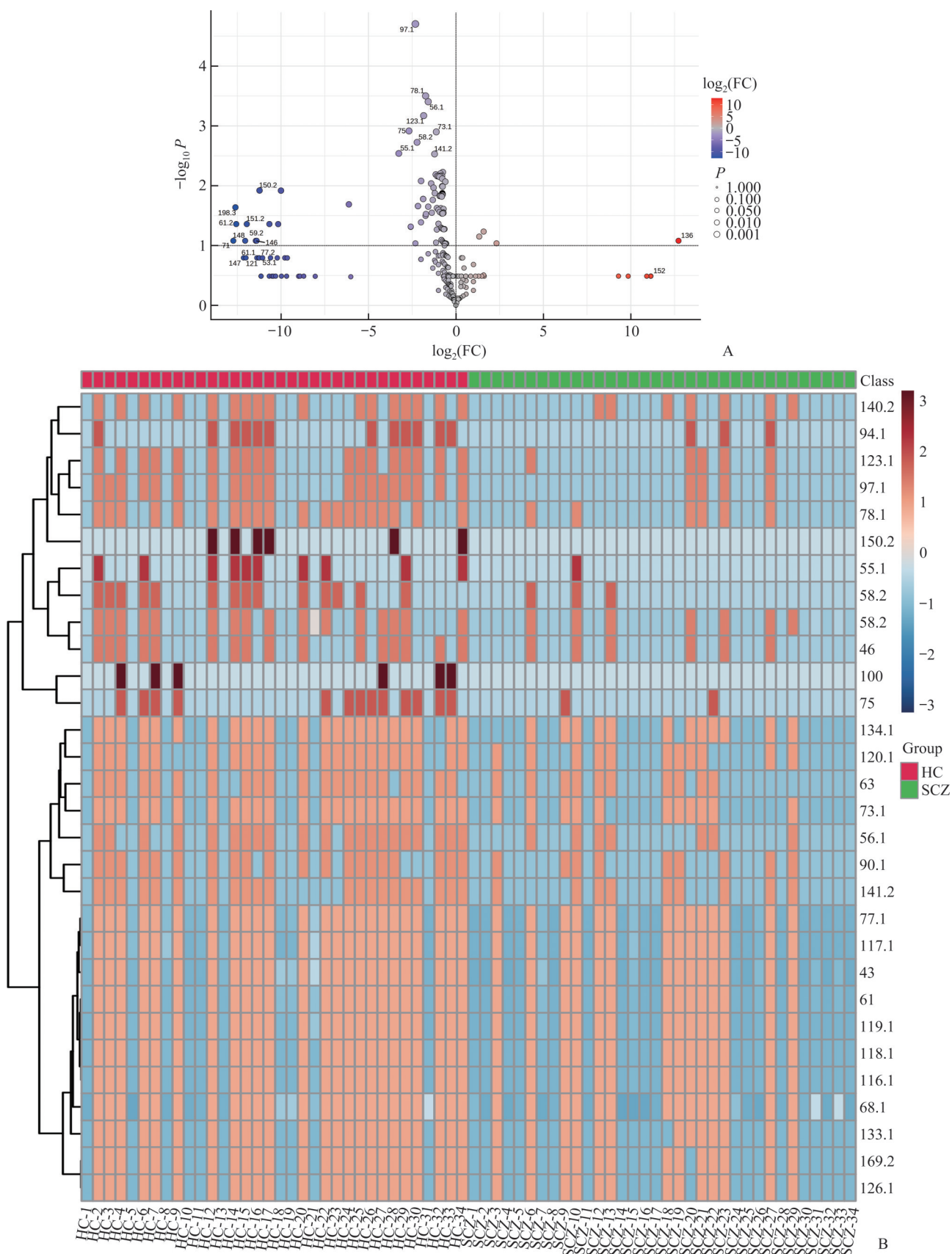


图3 SCZ相关呼出气VOCs的差异特征

Figure 3 Differential characteristics of SCZ-associated breath VOCs

A: Volcano plot of VOCs features between patients with SCZ and HC, with thresholds set at $|\log_2(FC)| > 1$ and $P < 0.05$. B: Hierarchical clustering heatmap of differential VOCs features. FC: Fold change.

表2 SCZ相关候选 VOCs 特征

Table 2 Candidate VOCs features associated with SCZ

Group	m/z				
	97.1	119.1	78.1	115.1	108.1
HC group	4 560.03±4 464.30	18 731.21±19 121.58	1 934.76±1 716.68	792.18±852.40	2 234.47±2 502.33
SCZ group	1 123.47±2 400.97	9 725.15±15 122.59	947.15±1 663.20	468.41±533.64	1 312.35±1 840.19
P	<0.001	0.009	0.019	0.039	0.049

Group	m/z				
	73.1	55.1	56.1	75.0	123.1
HC group	1 202.41±585.66	4 500.68±11 532.76	185.47±133.22	1 223.76±1 848.97	223.71±127.52
SCZ group	905.38±774.19	1 061.26±4 307.44	133.35±164.35	925.56±2 138.00	242.21±193.52
P	0.079	0.108	0.156	0.541	0.643

Peak intensity of candidate VOCs are expressed as mean±standard deviation. Between-group comparisons were performed using two-sided *t* tests. Candidate VOCs features were selected by integrating between-group differential analysis and RF-based feature selection results; therefore, not all listed features reached statistical significance in univariate comparisons. VOCs: Volatile organic compounds; RF: Random forest.

表3 显著候选差异峰的定性归属

Table 3 Qualitative classification of selected significant candidate differential peaks

m/z	Tentative assignment	CAS No.	Theoretical molecular weight/Da	Molecular formula
78.1	Benzene	71-43-2	78.047 0	C ₆ H ₆
115.1	2-Heptanone	110-43-0	114.104 5	C ₇ H ₁₄ O
108.1	P-cresol	106-44-5	108.057 5	C ₇ H ₈ O

The assignments are preliminary tentative results and require further validation. *m/z*: Mass-to-charge ratio; CAS: Chemical abstracts service.

3 讨 论

本研究基于呼出气 VOCs 特征构建分类模型。结果显示, RF 模型在 SCZ 患者与 HC 之间具有较好的区分能力, 其 AUC 为 0.900(95% *CI* 0.812~0.973), 敏感度和特异度均为 82.4%。相比之下, PLS-DA 模型虽在敏感度方面与 RF 模型相当(82.4%), 但其特异度下降至 58.8%, AUC 降至 0.816(95% *CI* 0.696~0.953)。这一结果表明, 在当前数据集及内部验证框架下, 基于呼出气 VOCs 构建的非线性模型较线性判别模型具有更好的分类性能。RF 模型优于 PLS-DA 模型, 可能与 2 类方法对数据结构的建模假设不同有关。PLS-DA 更依赖线性投影关系, 而呼出气代谢组数据通常具有高维、小样本、变量间相关性复杂及潜在非线性特征等特点。在此背景下, RF 等非线性机器学习方法更有利于捕捉复杂特征之间的联合模式^[13]。既往研究^[13, 32]也表明, 在呼出气代谢数据或 VOCs 特征分析中, 非线性建模策略在部分场景下可获得较好的分类表现。例如, Phillips 等^[24]在早期研究中,

基于 11 种 VOCs 构建的模型在 SCZ 识别中的特异度为 61.9%; Jiang 等^[25]在质子转移反应质谱研究中也发现, 引入非线性机器学习方法后, 贝叶斯加性回归树模型仅基于 3 个 *m/z* 特征即可获得较高的 AUC 和准确率。本研究中 RF 优于 PLS-DA 的结果仍基于当前样本和内部验证结果, 尚不能据此推断该优势在不同样本和不同研究条件下均稳定存在, 仍需在独立外部队列中进一步验证。

本研究中模型的判别性能并不主要依赖于单一 VOC 特征, 而更可能来源于多特征联合所反映的整体代谢模式差异。当仅纳入前 5 个重要特征时, RF 模型的 AUC=0.857; 随着特征数量增加, AUC 逐步升高, 并在 15~100 个特征范围内维持在 0.885~0.900, 未见明显性能衰减。这一结果表明, 模型的分类能力更可能建立在多特征组合信息的基础之上, 而非少数单一特征的主导作用。与此同时, 基于 100 次 MCCV 重复训练的结果显示, 模型分类准确率分布较为集中, 平均准确率为 0.816; 置换检验中随机标签条件下模型性能显著下降(经验性 *P*<0.001), 提示

当前分类结果不支持随机拟合。综合不同特征数量条件下AUC变化较小、重复训练结果分布集中以及置换检验结果等证据,可见基于呼出气VOCs的多特征联合分析在当前数据集上具有一定的内部稳定性。在此基础上,本研究结合RF模型中特征选择频率排序及组间差异分析结果,筛选得到由10个呼出气VOCs峰值特征组成的候选特征组合(m/z 97.1、119.1、78.1、115.1、108.1、73.1、55.1、56.1、75.0和123.1)。该组合更可能反映SCZ患者在呼出气代谢层面出现的整体偏移,而非指向某一单一且具有决定性意义的分子标志物。既往研究^[25]也观察到类似现象,即SCZ相关呼出气信号更稳定地体现在“特征组合层面”,而非单一峰值特征。因此,从当前证据看,SCZ相关呼出气代谢异常更可能表现为多维度特征的联合变化,而不是单一VOCs的独立改变。

在此基础上,本研究进一步对部分具有统计学显著性的候选差异峰进行了初步定性归属。结果显示,在选取的5个显著峰值中, m/z 78.1、115.1和108.1分别对应苯、2-庚酮和对甲苯酚,其余2个显著峰值依据现有检测信息尚未获得可靠的归属。关于苯,既往研究^[38]在120例苗族和汉族SCZ患者及HC的血清代谢组学分析中发现,“苯及其衍生物”属于2组间的共同差异代谢物类别,提示芳香族相关代谢物可能参与SCZ相关代谢异常;但苯相关信号可能部分反映环境暴露等外源性因素,英国生物银行纳入410 605名参与者的研究^[39]提示,长期低浓度环境苯暴露与全因精神障碍及多类特定精神障碍风险增加相关。关于2-庚酮,目前尚缺乏其与SCZ或脑神经疾病直接相关的充分证据,但既往粪便代谢组学和挥发性有机化合物研究^[40-41]已在人体相关样本中检出2-庚酮或庚酮类化合物,提示其更可能与消化系统代谢、肠道环境变化及肠道菌群活动有关,同时也不能排除其部分来源于食物成分及其经肠道消化、发酵后的代谢产物。关于对甲苯酚,既往研究^[42]在132例SCZ患者、132名HC和132名代谢综合征个体的粪便宏基因组分析中发现,SCZ患者肠道菌群组成及功能潜能显著异常,其中酪氨酸生物合成潜能与认知功能相关;综述^[43-44]指出,对甲苯酚主要由肠道菌群通过酪氨酸和苯丙氨酸代谢产生,并可能通过氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症及血脑屏障损伤等途径参与中枢神经系统异常。因此,上述3种物质可理解为与SCZ相关代谢异常、肠道菌群代谢或环境暴露共同作用有关的初步化学线索。

从临床意义看,当前SCZ诊断仍主要依赖精神科医师基于症状学评估、病史采集及精神状况检查所作出的综合判断。尽管这一诊断体系在临床实践

中已较为成熟,但其结果在一定程度上仍受患者主观表达、症状波动以及评估者临床经验等因素影响,因此在客观性、可重复性及不同评估者之间的一致性方面仍存在一定局限。在疾病早期、症状表现不典型或需要与其他精神障碍进行鉴别时,探索能够提供客观生理或代谢信息的辅助检测手段,具有现实意义。呼出气VOCs作为一种无创、可重复采集的代谢信号来源,具有采样简便、患者负担低、接受度较高以及检测速度较快等特点,较为契合精神障碍临床评估的实际需求^[25]。与侵入性生物样本相比,呼出气检测在重复测量和动态随访方面具有一定潜在优势,这使其不仅可能用于辅助横断面识别,也有望应用于后续疾病监测、疗效评估及病程追踪。在当前样本规模和研究条件下,呼出气代谢特征中可能蕴含与SCZ相关的信息,结合RF等非线性模型后可获得一定的区分能力,这一发现支持呼出气VOCs作为辅助评估客观依据的可行性。本研究旨在探索呼出气VOCs在SCZ辅助评估层面的应用潜力,其潜在价值更可能体现在标准临床评估基础上,为精神科医师提供额外的客观信息支持,从而在一定程度上辅助提高识别效率和判断的全面性。

本研究存在以下3个方面的局限性。第一,本研究为单中心、小样本的探索性病例对照研究。尽管基于单个ROC曲线AUC、参照Hanley & McNeil方法的回顾性样本量估算结果表明,在以AUC=0.50为零假设时,当前34例SCZ患者和34例HC的样本规模高于估计所需的最小样本量,但这仅说明现有样本量能够支持探索性研究对“优于随机分类”的基本统计学检验,并不意味着已达到验证性研究所需的充分样本规模。鉴于既往同类呼出气研究^[25-27]多处于小样本探索阶段,本研究结果应理解为发现阶段的初步证据,而非验证性结论。进一步以AUC=0.70作为更严格的参考水平进行敏感度分析时,估计所需最小样本量约为每组76例、总计152例,明显高于本研究的样本规模。本研究采用MCCV和置换检验对模型性能进行内部评估,以降低单次样本划分带来的偶然性,并在一定程度上支持结果的稳定性与非随机性,但上述分析仍属于内部验证范畴,不能替代独立样本中的外部验证。此外,本研究中的特征筛选与模型评价基于同一数据集完成,仍存在一定的过拟合风险;同时,置换检验主要基于标签随机打乱,尚未进一步开展特征随机化等敏感度分析,因此对模型稳健性的评估仍主要局限于当前内部验证框架。当前筛选得到的10个候选特征,其稳定性、可重复性及跨队列一致性仍需在独立外部样本中进一步验证。因此,本研究筛选得到的候选特

征组合应理解为初步的、发现阶段的结果,其稳定性、普适性及跨队列可重复性仍需在多中心、大样本及独立外部队列中进一步检验。

第二,尽管本研究在采样时间、饮食控制、口腔残留及环境暴露等方面进行了较严格控制,并通过统一采样流程尽可能降低短期行为和外界条件对呼出气 VOCs 组成的干扰,且 2 组吸烟状况差异无统计学意义,但呼出气 VOCs 本身易受多种因素共同影响^[26, 29-30, 45],包括个体生活方式、近期环境接触、生理状态波动及其他未被完全测量或量化的潜在混杂因素。需要指出的是,尽管吸烟在 2 组间差异无统计学意义,但由于本研究未进一步按吸烟状态分层开展亚组分析或敏感度分析,仍不能完全排除吸烟对部分特征信号的潜在影响。此外,本研究未进一步比较首次发病与停药复发患者之间的呼出气代谢差异,疾病阶段及既往药物暴露对 VOCs 特征的潜在影响仍需在后续研究中进一步检验。因此,现有设计虽在一定程度上降低了相关偏倚,但仍不能完全排除残余混杂对结果的影响。这提示本研究观察到的组间差异应被理解为在较为严格控制条件下获得的初步代谢信号,而其稳定性及特异性仍需在后续研究中结合更大样本、更精细的混杂因素测量与控制策略进一步验证。

第三,尽管已对部分具有统计学显著性的候选峰进行了初步定性归属,但当前归属仍主要基于 HPPI-TOFMS 软电离特性、 m/z 信息及相关文献证据,尚未完成基于高分辨质谱、气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)及标准品比对的系统化学身份确认。这也是本研究最重要的局限之一。这意味着,本研究目前对关键特征的化学解释仍处于初步阶段。受此限制,相关特征的代谢来源、潜在通路及其与 SCZ 病理生理过程的关系仍难以准确阐明;此外,不同研究中观察到的相近 m/z 特征是否对应相同或相近的化学物质,目前仍无法直接判定,从而限制了跨平台和跨研究结果的整合与验证。因此,后续研究仍需结合高分辨质谱、GC-MS 及标准品验证,对关键候选特征进行系统确认,以进一步提升研究结果的可解释性和可转化性。

本研究基于呼出气 VOCs 特征对 SCZ 患者与 HC 进行了初步比较分析,结果显示呼出气代谢特征结合 RF 等非线性模型构建的判别方法可在 2 组之间实现一定区分,提示 SCZ 相关的呼出气代谢异常更可能体现为多特征联合模式而非单一特征的独立变化。总体而言,本研究为呼出气 VOCs 用于 SCZ 辅助评估提供了初步依据,提示无创呼出气检测结合机器学习分析在精神障碍客观化评估中具有一定的研究价

值。未来仍需在多中心、大样本及独立外部队列中进一步验证其稳定性和普适性,并结合化学身份鉴定与机制研究,进一步明确其潜在的临床应用价值。

志谢: 本研究得到芙蓉实验室生物计算与生物信息分析中心的计算资源支持,特此致谢。

作者贡献声明: 蔡明昊 样本采集,论文修改;徐升 研究设计,样本采集,论文撰写与修改;李庆运 数据分析,论文修改;邵勇芳、汪涵俪 样本采集;黎灿、李孝璋 样本检测与分析;陈超、刘春宇、袁宁 研究设计,论文指导。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Tandon R, Gaebel W, Barch DM, et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5[J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(1): 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.028>.
- [2] Striebel J. What is schizophrenia—symptomatology[J/OL]. *CNS Spectrums*, 2025, 30(1): e12[2026-03-20]. <https://doi.org/10.1017/S1092852924000622>.
- [3] Palomar-Ciria N, Cegla-Schvartzman F, Lopez-Morinigo JD, et al. Diagnostic stability of schizophrenia: a systematic review [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 279: 306-314. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.020>.
- [4] Oskolkova SN. Schizophrenia: a narrative review of etiological and diagnostic issues[J]. *Consort Psychiatr*, 2022, 3(3): 20-35. <https://doi.org/10.17816/cp132>.
- [5] Lee D, Seo J, Jeong HC, et al. The perspectives of early diagnosis of schizophrenia through the detection of epigenomics-based biomarkers in iPSC-derived neurons[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 756613. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.756613>.
- [6] Kraguljac NV, McDonald WM, Widge AS, et al. Neuroimaging biomarkers in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 2021, 178(6): 509-521. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20030340>.
- [7] Yue W, Huang H, Duan J. Potential diagnostic biomarkers for schizophrenia[J]. *Med Rev*, 2022, 2(4): 385-416. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0009>.
- [8] Galińska-Skok B, Waszkiewicz N. Markers of schizophrenia: a critical narrative update[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(14): 3964. <https://doi.org/10.3390/jcm11143964>.
- [9] Fišar Z. Biological hypotheses, risk factors, and biomarkers of schizophrenia[J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2023, 120: 110626. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110626>.
- [10] Hakami MA. Molecular signatures and emerging therapeutic targets in schizophrenia: a biomarker-centric perspective in

- psychiatric disorders[J]. *Schizophr Res*, 2025, 282: 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2025.05.026>.
- [11] Mancaş V, Mincă D, Trifu S. Biomarkers in schizophrenia—past, present and future[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2025, 66 (1): 69-79. <https://doi.org/10.47162/rjme.66.1.06>.
- [12] Patel S, Sharma D, Uniyal A, et al. Recent advancements in biomarker research in schizophrenia: mapping the road from bench to bedside[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(7): 2197-2211. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00926-5>.
- [13] P H, Rangarajan M, Pandya HJ. Breath VOC analysis and machine learning approaches for disease screening: a review [J]. *J Breath Res*, 2023, 17(2): 024001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/acb283>.
- [14] Ibrahim W, Carr L, Cordell R, et al. Breathomics for the clinician: the use of volatile organic compounds in respiratory diseases[J]. *Thorax*, 2021, 76(5): 514-521. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215667>.
- [15] Zhou Y, Qiu X, Yuan T, et al. Research hotspots and frontiers of application of mass spectrometry breath test in respiratory diseases[J]. *Front Med*, 2025, 12: 1618588. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1618588>.
- [16] Gao Y, Chen B, Cheng X, et al. Volatile organic compounds in exhaled breath: Applications in cancer diagnosis and predicting treatment efficacy[J]. *Cancer Pathog Ther*, 2025, 3(5): 411-419. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2024.12.004>.
- [17] Jin M, Li E, Xu L. Diagnostic accuracy of breath tests based on volatile organic compounds for cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2025, 136: 110898. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2025.110898>.
- [18] Wang C, Li M, Jiang H, et al. Comparative analysis of VOCs in exhaled breath of amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylotic myelopathy patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26120. <https://doi.org/10.1038/srep26120>.
- [19] van Dartel D, Schelhaas H, Colon A, et al. Breath analysis in detecting epilepsy[J]. *J Breath Res*, 2020, 14(3): 031001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ab6f14>.
- [20] Jiao B, Zhang S, Bei Y, et al. A detection model for cognitive dysfunction based on volatile organic compounds from a large Chinese community cohort[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19 (11): 4852-4862. <https://doi.org/10.1002/alz.13053>.
- [21] Moura P, Raposo M, Vassilenko V. Breath volatile organic compounds (VOCs) as biomarkers for the diagnosis of pathological conditions: a review[J]. *Biomed J*, 2023, 46(4): 100623. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2023.100623>.
- [22] Chou H, Godbeer L, Allsworth M, et al. Progress and challenges of developing volatile metabolites from exhaled breath as a biomarker platform[J]. *Metabolomics*, 2024, 20(4): 72. <https://doi.org/10.1007/s11306-024-02142-x>.
- [23] Alenezzy E, Kandjani A, Shaibani M, et al. Human breath analysis; Clinical application and measurement: an overview [J]. *Biosens Bioelectron*, 2025, 278: 117094. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.117094>.
- [24] Phillips M, Erickson G, Sabas M, et al. Volatile organic compounds in the breath of patients with schizophrenia[J]. *J Clin Pathol*, 1995, 48(5): 466-469. <https://doi.org/10.1136/jcp.48.5.466>.
- [25] Jiang C, Dobrowolny H, Gescher D, et al. Volatile organic compounds from exhaled breath in schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2022, 23(10): 773-784. <https://doi.org/10.1080/15622975.2022.2040052>.
- [26] Henning D, Lüne M, Jiang C, et al. Gut-brain axis volatile organic compounds derived from breath distinguish between schizophrenia and major depressive disorder[J/OL]. *J Psychiatry Neurosci*, 2023, 48(2): E117-E125[2026-03-20]. <https://doi.org/10.1503/jpn.220139>.
- [27] Held A, Henning D, Jiang C, et al. Dynamic stability of volatile organic compounds in respiratory air in schizophrenic patients and its potential predicting efficacy of TAAR agonists[J]. *Molecules*, 2023, 28(11): 4385. <https://doi.org/10.3390/molecules28114385>.
- [28] Wang Y, Jiang JC, Hua L, et al. High-pressure photon ionization source for TOFMS and its application for online breath analysis[J]. *Anal Chem*, 2016, 88(18): 9047-9055. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b01707>.
- [29] Filipiak W, Ruzsanyi V, Mochalski P, et al. Dependence of exhaled breath composition on exogenous factors, smoking habits and exposure to air pollutants[J]. *J Breath Res*, 2012, 6 (3): 036008. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/6/3/036008>.
- [30] Krilaviciute A, Leja M, Kopp-Schneider A, et al. Associations of diet and lifestyle factors with common volatile organic compounds in exhaled breath of average-risk individuals[J]. *J Breath Res*, 2019, 13(2): 026006. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/aaf3dc>.
- [31] Zhang P, Ren T, Chen H, et al. A feasibility study of Covid-19 detection using breath analysis by high-pressure photon ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Breath Res*, 2022, 16(4): 046009. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac8ea1>.
- [32] Skawinski M, van Schooten FJ, Smolinska A. A comprehensive guide to volatolomics data analysis[J]. *J Breath Res*, 2025, 19 (1): 015001. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ad9b46>.
- [33] Chen T, Jin MQ, Chen LQ, et al. Rapid detection of depression by volatile organic compounds from exhalation[J]. *J Breath Res*, 2024, 18(4): 046013. <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ad7eef>.
- [34] Lueno M, Dobrowolny H, Gescher D, et al. Volatile organic compounds from breath differ between patients with major depression and healthy controls[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 819607. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.819607>.
- [35] Gbaoui L, Facht M, Lüne M, et al. Breathomics profiling of metabolic pathways affected by major depression: Possibilities and limitations[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 1061326. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1061326>.
- [36] Pang Z, Lu Y, Zhou G, et al. MetaboAnalyst 6.0: towards a unified platform for metabolomics data processing, analysis and interpretation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(W1): W398-W406. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae253>.
- [37] Hanley J, McNeil B. The meaning and use of the area under a

- receiver operating characteristic (ROC) curve[J]. *Radiology*, 1982, 143(1): 29-36. <https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747>.
- [38] Ye J, Chen H, Wang Y, et al. A preliminary metabolomics study of the database for biological samples of schizophrenia among Chinese ethnic minorities[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 262. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05660-z>.
- [39] Wu Y, Su B, Zhao Y, et al. Association between long-term exposure to low ambient benzene concentrations and mental disorders in the UK: a nested case-control study[J]. *J Affect Disord*, 2025, 391: 120025. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.120025>.
- [40] Garner CE, Smith S, de Lacy Costello B, et al. Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease[J]. *FASEB J*, 2007, 21(8): 1675-1688. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6927com>.
- [41] Ahmed I, Greenwood R, Costello B, et al. Investigation of faecal volatile organic metabolites as novel diagnostic biomarkers in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(5): 596-611. <https://doi.org/10.1111/apt.13522>.
- [42] Thirion F, Speyer H, Hansen TH, et al. Alteration of gut microbiome in patients with schizophrenia indicates links between bacterial tyrosine biosynthesis and cognitive dysfunction[J]. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2023, 3(2): 283-291. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.01.009>.
- [43] Flynn CK, Adams JB, Krajmalnik-Brown R, et al. Review of elevated para-cresol in autism and possible impact on symptoms[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1513. <https://doi.org/10.3390/ijms26041513>.
- [44] Bertarini L, Imbeni F, Brighenti V, et al. Para-cresol and the brain: emerging role in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders and therapeutic perspectives[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2025, 8(10): 3432-3452. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.5c00289>.
- [45] Wang R, Davis MD. A concise review of exhaled breath testing for respiratory clinicians and researchers[J]. *Respir Care*, 2024, 69(5): 613-620. <https://doi.org/10.4187/respcare.11651>.

(责任编辑 吴旭芳)