

## 闻味辨疾

辛思蕊, 周佳音, 陈建成\*

南京大学化学化工学院, 南京 210023

**摘要:** “大病初愈”的觅安国正欲召开抵御疾病进攻的大功臣——X博士的表彰大会, 但没想到反叛余党悄悄对无辜的民众设下了陷阱, 对觅安国又展开了糖尿病攻击。好在X博士及时找到应对之法, 组建了“医疗汪汪队”, 通过“汪汪队”闻味辨疾, 暂缓局势。奈何敌人用心险恶, 危机依然不减, X博士决定冒险一试, 不眠不休打造了一款具有嗅觉的机器, 并起名为“电子鼻”。最终, 觅安国在“电子鼻”的帮助下化险为夷, 其也被运用于各个领域当中造福大众。

**关键词:** 糖尿病; 糖尿病并发症; 疾病检测; 呼气分析; 电子鼻

**中图分类号:** G64; O6

## Smelling Disease: E-nose

Sirui Xin, Jiayin Zhou, Kin Shing Chan \*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

**Abstract:** Mi'an, freshly recovered from a serious illness, was preparing for a ceremony to honor Doctor X for his exceptional contributions in defending against disease attacks. Unexpectedly, remnants of the rebellion clandestinely laid traps for innocent civilians, initiating a diabetic onslaught on Mi'an. Thankfully, Doctor X promptly devised a solution. He established the “Medical Barking Team”, using their keen sense of smell to detect diseases and temporarily alleviate the situation. However, the enemy proved to be cunning, and the crisis persisted. In a bold move, Doctor X decided to take a chance. He created a machine called the “E-nose”, capable of detecting diseases day and night. Ultimately, Mi'an overcame the crisis with the assistance of the E-nose. From that point forward, the E-nose found applications in various fields for the benefit of all.

**Key Words:** Diabetes; Diabetic complication; Disease surveillance; Breath analysis; E-nose

觅安国的大会堂之内, 人声鼎沸, 热闹非凡, 定睛一看, 原来是在举行X博士的表彰大会。你若问X博士是谁, 人们定会说他是个大英雄, 至于原因嘛, 那可就要追溯到多年之前了。当时国泰民安、人民安居乐业的觅安国突遭反叛组织发起的疾病进攻, 使整个国家被笼罩在疾病的乌云之下, 国民生活苦不堪言, 本以为国家将就此覆灭, 但X博士于危难之时率领自己的科研团队加紧研发出疫苗, 扶大厦于将倾, 打破了反叛组织统治全国的黄粱美梦。自此之后, X博士就率领他的科研团队担起了守护国民安全的重担, 在国民健康领域屡立战功, 为表彰X博士的伟大功绩, 特此召开了此次的表彰大会。

收稿: 2023-09-14; 录用: 2023-10-26; 网络发表: 2023-12-22

\*通讯作者, Email: kschan@nju.edu.cn

基金资助: 南京大学百位名师邀约项目; 南京大学国际化课程建设项目; 南京大学短期国外专家项目

## 1 乌云再卷

X博士整整衣领，看了看台下笑颜烂漫的观众们，迈着自信的步伐走向领奖台，准备迎接这份属于他的荣光。忽然轰鸣四起，几团雾气喷射到人群之中，紧接着漫天纸片纷纷落下，待雾气散后人们才看清纸片上的内容：“新一轮游戏即将开始，各位羔羊们拭目以待！”戏谑的文字引得人心惶惶，但当大家提心吊胆数月却平安无事之后，那“虚张声势”的恐吓逐渐成了大家的饭后笑谈……

“血氧饱和度低于85%，快准备抢救！”一众护士又推着一名糖尿病患者在医院走廊奔跑着。最近糖尿病患者的人数陡然增加，日进不衰，即使糖尿病的机器筛查已经十分完备，患者的筛查速度依旧跟不上反叛组织的进攻速度，觅安国的医护人员目不交睫，心力交瘁，医疗系统几近崩溃，大众也逐渐意识到那不单单只是危言耸听，举国上下又卷入风波中。人们迫切地想要找到新的糖尿病的筛查之法来减轻医疗系统的负担，这份重任自然而然地落在了X博士身上。

X博士食不甘味，寝不安席，日夜分析着受到迫害的糖尿病患者的情况，他发现反叛组织这次的“游戏”的心计也十分歹毒，或是让胰岛细胞受损，使胰岛生产的胰岛素减少；或是去干扰靶细胞的胰岛素受体，使其不能接受来自胰腺的胰岛素(图1)。细胞内胰岛素的匮乏导致葡萄糖不能被分解，血糖升高，步步崩盘，糖尿病便随之而来<sup>[1]</sup>。分析过后，X博士被他们的险恶用心所震惊——糖尿病前期症状甚微，在慢慢累及心、肾、眼等各个器官之后，再经发现已是回天乏术。因此，目前最紧急的应对之法，是要能够尽早排查出早期糖尿病患者。

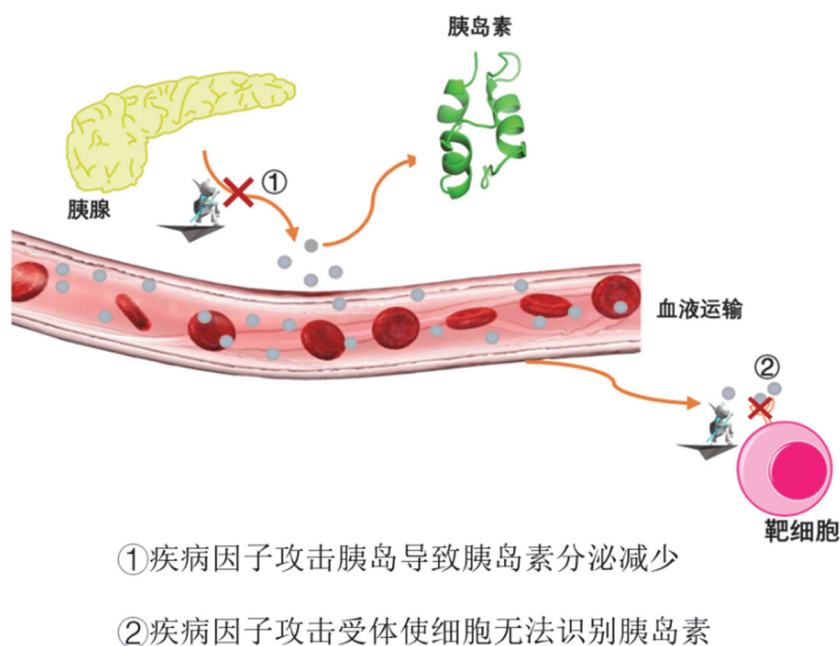


图1 糖尿病的两病因

X博士马上投入到了紧锣密鼓的研究当中，他翻阅典籍，搜索资料，终于在茫茫汪洋之中找到了蛛丝马迹——糖尿病患者身上会散发出轻微的果香味！顺着这条线索继续找寻下去，他发现这是由于患者体内的葡萄糖不能得到及时分解，会将人体的脂肪酸作为替代能源进行代谢，在这个过程中脂肪酸会经历一系列的变化生成乙酰辅酶A，进而在硫解酶的作用下乙酰辅酶A会转化为乙酰乙酰辅酶A，随后乙酰乙酰辅酶A在HMG-CoA ( $\beta$ -羟基- $\beta$ -甲基戊二酰辅酶A)合成酶的作用下合成HMG-CoA，最后转化为乙酰辅酶A和乙酰乙酸，乙酰乙酸进一步分解变为丙酮(图2)，进而导致糖尿病患者血液中的丙酮含量上升<sup>[2]</sup>。丙酮( $\text{CH}_3\text{COCH}_3$ )常温下是一种无色透明液体，具有微香气味，高浓度的丙酮也就成了果香味的来源。

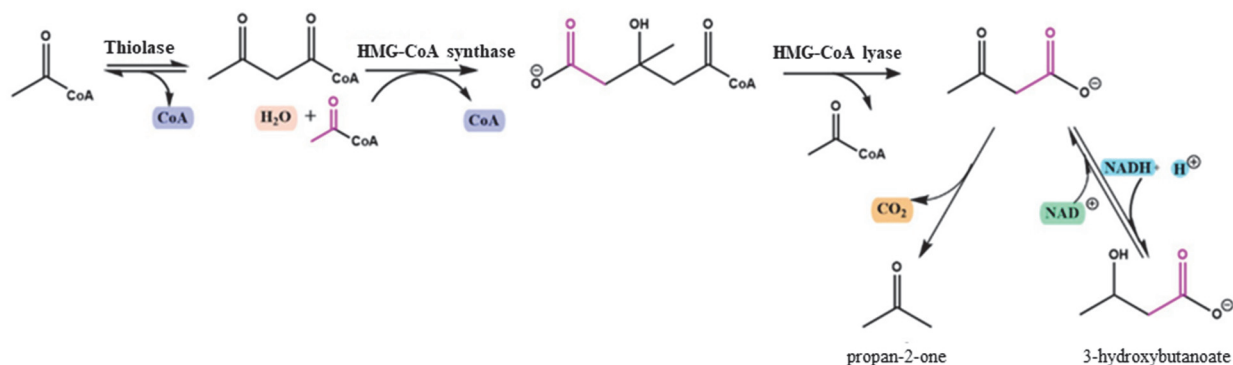


图2 乙酰辅酶A代谢产生丙酮

## 2 初见曙光

“如何去追踪这股微乎其微的果香味呢？”X博士在匆匆赶往医院考察的路上思索着。“汪汪！”一只警犬在旁边的安检处狂吠了起来，用力咬着一个人的衣角不让她逃走，旁边的警察立马行动了起来，即刻逮捕了携带违禁品的嫌犯。X博士思索道：“警犬……狗的嗅觉约是人类的1200倍……没错，就用它们闻味辨疾！”他立刻联系训犬师朋友，安排大家投入到了快马加鞭的准备当中。不久之后，第一批“医疗汪汪队”正式成立。

“医疗汪汪队”付诸于实践之后，糖尿病患者的筛查速度直线上升，医疗的重心得以转移到患者的治疗当中，许多患者也得以在患病初期得到及时的治疗，大家都盼望着迎接胜利的曙光。

可天不遂人愿，就在大家以为所有事情即将收尾之时，反叛组织再次露面，向民众继续宣战：“游戏继续，逆我者亡。”而这句话的虚实也立马得到了验证——X博士渐渐注意到众医疗犬“大夫”经常对同一个人做出不同的反应，大家不得不开展二次筛查，医疗系统的负担又大大增加。

X博士不禁陷入了自我怀疑当中：“是劳累过度了吗？”“……可是补充新的医疗犬需要的时间本来就久，上一批老兵最初诊断准确率本来也不是特别高<sup>[3,4]</sup>，训犬师数量又少，补充的新一批医疗犬估计也不够用……如何是好啊……”

但X博士并未乱了阵脚，随即开始冷静思考：“‘医疗汪汪队’确诊疾病的准确率为什么日渐下滑呢，是有什么因素形成了干扰吗？”

助手听闻，对博士说：“确实奇怪呀。难道气味还能变不成？”

博士恍然大悟：“对啊！是味道的干扰，糖尿病人后期常常伴随着肾病、肺病等严重并发症，一定是并发症的味道在干扰！”

X博士向实验室赶去，对云里雾里的助手解释道：“人体就像是一个巨型的香水瓶，可以通过呼吸向周围环境散发出各种各样的气味，而产生这种气味的则是挥发性有机物质，主要包含含氧化合物、碳氢化合物、含硫化合物以及含氮化合物<sup>[5]</sup>。生病时，人体运转机理发生改变，呼出气体的各物质含量会有所变化，而这气体传到‘汪汪队’的鼻子之中就像是一把把钥匙，他们需要找到合适的锁也就是嗅觉受体，产生电信号在大脑皮层产生嗅觉<sup>[6,7]</sup> (图3)。“汪汪队”能成功是因为它们只认识糖尿病的果香味，但之后的并发症的味道，它们都不能辨别啊！我们真是成也萧何，败也萧何！”

助手听后焦急地问：“那我们真的没有其他办法了吗？只能安静等死了吗！”

X博士听后沉思片刻，抬头道：“眼下还有一冒险之法，但或许是我们唯一的出路了。既然生物不能解决的问题，我们不妨交由机器一试。”

助手恍然大悟：“您是打算做一个有嗅觉的机器！”助手马上开始帮助博士翻阅资料。

“没错，眼下只有奋力一搏了……”

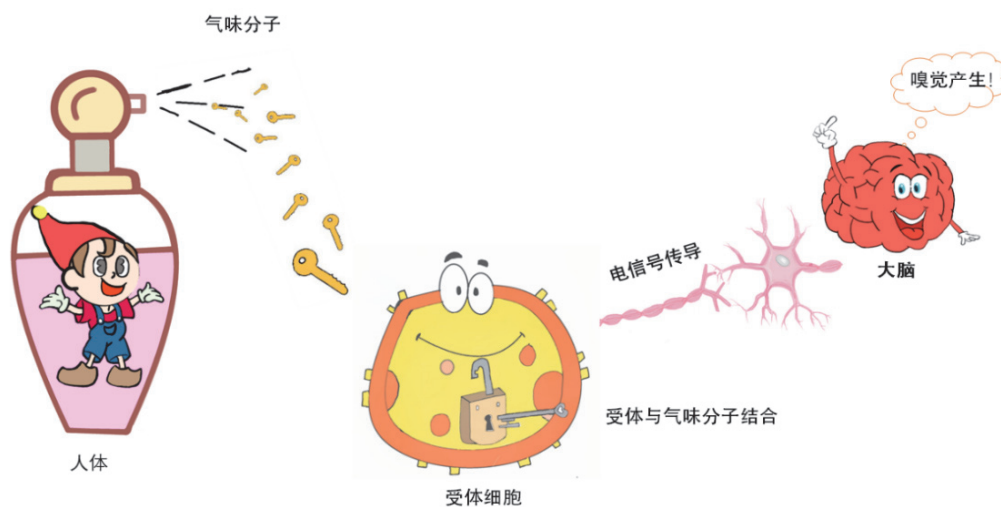


图3 嗅觉产生的原理

### 3 扭转乾坤

春天不知不觉又来了，X博士还是足不出户。训犬师朋友听说了博士的计划，忧心忡忡地来到了X博士的实验室：“X博士，我看您是病急乱投医了，冰冷的机器怎么可能有嗅觉呢？您给我说过，糖尿病的患者身上是果香味；结核病患者身上是恶臭味；肝病患者身上是鱼腥味；肾病患者身上是尿样气味<sup>[8,9]</sup>。这也不算多嘛，我和同事们加把劲，再熬几个通宵，‘汪汪队’肯定能辨识清楚病人！”

X博士和助手相视一笑：“小Y，给他介绍一下我们的‘电子鼻<sup>[8]</sup>’！”“好嘞博士！在生物的大脑中，一物匹一物，不同的味道解锁不同的嗅觉。而电子鼻中的半导体金属氧化物(SMO)会像七十二变的孙悟空一样变成我们人体充当各种‘锁’的嗅觉神经——在高温下，氧分子吸附在半导体表面，夺取了半导体表面的电子，电离成 $O^{2-}$ 或 $O^-$ 。它们由于负电荷的相互排斥，和半导体绝缘层之间形成了‘空穴堆积层(HAL)’(图4)。当患者呼出的有机物即不同的钥匙进入电子鼻时，会被吸附在空穴堆积层，与 $O^{2-}$ 和 $O^-$ 发生氧化还原反应，这时候一些迷路的电子会进入半导体芯，使得半导体的电阻发生改变，从而显示变成该‘钥匙’的‘锁’——传输出来就是显示在电脑上的电阻变化的电信号<sup>[10,11]</sup>。”

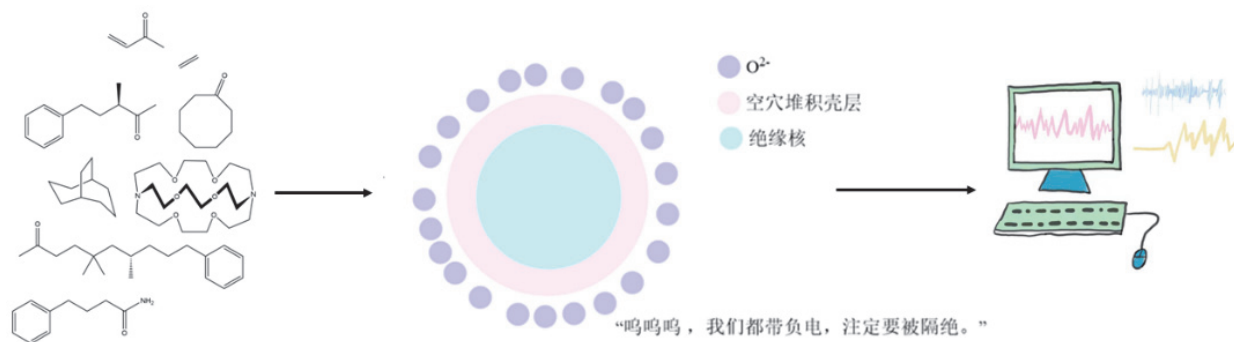


图4 半导体中的电子壳-核结构

当然一个‘锁’太不严谨了，我们将CuO、NiO、WO<sub>3</sub>、SnO<sub>2</sub>、Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>等以纳米纤维的形式<sup>[12]</sup>做成电子鼻的不同神经网络，由于它们与氧离子的电荷排斥力不同，会得到不同的空穴堆积层，从而以极高的灵敏度吸附挥发性有机化合物。而‘钥匙们’大小不一，能附着的空穴堆积层数量不同，会刺激各‘神经’发生不同程度的电阻改变。在‘主成分分析法(PCA)<sup>[13]</sup>’等计算机统计算法对半导体电阻改变量的统筹计算下，分析出患者呼出‘钥匙’的成分，数据库再寻找哪一种疾病产生了这种挥发性有机化合物组合，在这样的锁和钥匙的配合之下，我们不仅可以筛查出糖尿病初期患者，还可以快速找到已经患有并发症的患者并及时判断并发症类型了！”

训犬师听完紧缩的眉头也舒展开了：“这下大家有救啦！”三个人顶着重重的黑眼圈，眼神却是神采奕奕的。

#### 4 尾声

电子鼻问世之后不久便投入到了使用当中，相比于初期，医疗检测的速度以及准确度都得到了大幅度提升，与此同时，反叛组织的余党也相继被捕，觅安国又回到了往日海晏河清的愿景之中。于是，在一个春光融融的早晨，大家又为X博士举办了一个表彰典礼。不过这次不单单是X博士一个人，他携着助手和训犬师、牵着医疗犬一同走上了领奖台。“博士！”台下的警察喊道，“我的警犬要退休咯，您答应帮我制作搜查炸弹的电子鼻<sup>[14]</sup>可不要忘了！”“还有我的空气环境监测电子鼻<sup>[15]</sup>！”气象员也站起来挥了挥帽子。“包在我的学生身上吧！”博士拍拍助手的肩膀。“汪汪！”一只医疗犬兴奋地打了个转，好像嗅到了幸福的味道。

#### 参 考 文 献

- [1] Tuomi, T.; Santoro, N.; Caprio, S.; Cai, M. Y.; Weng, J. P.; Groop, L. *Lancet* **2014**, 383 (9922), 1084.
- [2] 杨荣武. 生物化学原理. 第3版. 北京: 高等教育出版社, 2018: 406-408.
- [3] Angeletti, S.; Travaglino, F.; Spoto, S.; Pascarella, M. C.; Mansi, G.; De Cesaris, M.; Sarte, S.; Giovanetti, M.; Fogolari, M.; Plescia, D.; *et al.* *J. Med. Virol.* **2021**, 93 (10), 5924.
- [4] Furton, K. G.; Myers, L. J. *Talanta* **2001**, 54 (3), 487.
- [5] Miekisch, W.; Schubert, J. K.; Noeldge-Schomburg, G. F. E. *Clin. Chim. Acta.* **2004**, 347 (1-2), 25.
- [6] Axel, R. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, 44 (38), 6110.
- [7] Buck, L. B. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, 44 (38), 6128.
- [8] Sharma, A.; Kumar, R.; Varadwaj, P. *Mol. Diagn. Ther.* **2023**, 27 (3), 321.
- [9] Syhre, M.; Chambers, S. T. *Tuberculosis* **2008**, 88 (4), 317.
- [10] Albert, K. J.; Lewis, N. S.; Schauer, C. L.; Sotzing, G. A.; Stitzel, S. E.; Vaid, T. P.; Walt, D. R. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (7), 2595.
- [11] Xu, L.; Xing, R. Q.; Song, J.; Xu, W.; Song, H. W. *J. Mater. Chem. C* **2013**, 1 (11), 2174.
- [12] Cho, S. Y.; Yoo, H. W.; Kim, J. Y.; Jung, W. B.; Jin, M. L.; Kim, J. S.; Jeon, H. J.; Jung, H. T. *Nano Lett.* **2016**, 16 (7), 4508.
- [13] Di, C.; Crainiceanu, C. M.; Jank, W. S. *Stat* **2014**, 3 (1), 126.
- [14] Liu, P. L.; Guo, X. Z.; Liang, C. Y.; Du, B. S.; Tan, Y. L.; Zheng, H.; Min, C. Z.; Guo, Y. J.; Yang, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2023**, 15 (30), 36539.
- [15] Lee, K. C.; Cho, I. C.; Kang, M. G.; Jeong, J.; Choi, M.; Woo, K. Y.; Yoon, K. J.; Cho, Y. H.; Park, I. *ACS Nano* **2023**, 17 (1), 539.