

空间代谢组学技术解析中药干预神经精神疾病的代谢调控机制的研究进展

崔婧闻¹, 冀苏琰^{2#}, 程梦雨³, 李怡佳², 刘紫媛⁴, 张甜甜⁴, 令狐婷^{5*}, 高耀^{4*}

1. 山西医科大学 创新创业学院, 山西 太原 030001
2. 山西医科大学 基础医学院, 山西 太原 030001
3. 山西医科大学 药学院, 山西 太原 030001
4. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001
5. 山西医科大学 医学技术研究院, 山西 太原 030001

摘要: 阿尔茨海默病、卒中、抑郁症等神经精神疾病的发生发展与脑组织局部代谢失衡密切相关, 而传统代谢组学因缺乏空间分辨率, 难以揭示中药在特定脑区或细胞微环境中的多靶点调控作用。空间代谢组学凭借其原位、高分辨率的质谱成像技术, 实现了对代谢物空间分布的可视化分析, 突破了这一技术瓶颈。系统综述空间代谢组学的关键技术原理, 包括基质辅助激光解吸电离、二次离子质谱及解吸电喷雾电离等质谱成像平台。目前空间代谢组学技术在中药治疗神经精神疾病研究中已有应用: 单体成分层面, 丹参酮II_A 调控血脑屏障鞘脂代谢, 石杉碱甲调节突触胆碱能动态; 提取物层面, 银杏叶提取物对缺血皮层的抗氧化空间调控及丹参多组分的协同保护机制; 在复方层面, 安宫牛黄丸、六味地黄丸、补阳还五汤等经典方剂对卒中后能量代谢、阿尔茨海默病自噬通路及缺血后神经修复的脑区特异性调控作用。空间代谢组学技术面临着低丰度代谢物检测灵敏度不足、中药复杂成分的质谱干扰等挑战, 同时人工智能辅助大数据解析、类器官模型联用及多组学整合等也是未来发展方向。

关键词: 空间代谢组学; 中药; 神经精神疾病; 代谢网络; 质谱成像技术; 丹参酮II_A; 石杉碱甲; 安宫牛黄丸; 六味地黄丸; 补阳还五汤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)03-1002-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.024

Research progress of spatial metabolomics analysis of metabolic regulatory mechanisms in traditional Chinese medicine intervention for neuropsychiatric disorders

CUI Jingwen¹, JI Suyan², CHENG Mengyu³, LI Yijia², LIU Ziyuan⁴, ZHANG Tiantian⁴, LINGHU Ting⁵, GAO Yao⁴

1. Innovation and Entrepreneurship College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
2. School of Basic Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
3. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
4. The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
5. Shanxi Medical University, Institute of Medical Technology, Taiyuan 030001, China

Abstract: The pathogenesis and progression of neuropsychiatric disorders, such as Alzheimer's disease, stroke, and depression, are closely associated with localized metabolic imbalances in brain tissue. However, conventional metabolomics lacks spatial resolution, making it difficult to elucidate the multi-target regulatory effects of traditional Chinese medicine (TCM) within specific brain regions

收稿日期: 2025-10-26

基金项目: 国家自然科学基金委员会青年项目 (82301725); 大学生创新创业训练计划项目 (20240375); 中国博士后科学基金第 73 批面上资助项目 (2023M732155); 山西省基础研究计划项目 (202203021212028); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目 (20250047); 山西省卫生健康委中医药科研项目 (2023ZYCY2034); 山西省高等学校科技创新项目 (2022L138); 经方扶阳山西省重点实验室开放课题 (CPSY202301); 国家临床重点专科建设项目 (2025-ZZ-010)

作者简介: 崔婧闻 (2005—), 女, 研究方向为中药与抑郁症的生物信息挖掘。E-mail: 2424158311@qq.com

#共同第一作者: 冀苏琰 (2005—), 男, 研究方向为中药与数据挖掘。E-mail: 2957958557@qq.com

*通信作者: 高耀, 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药生物信息和数据挖掘。E-mail: gaoyao@sxmu.edu.cn
令狐婷, 女, 博士, 讲师, 研究方向为空间代谢组学和数据挖掘。E-mail: linghuting@sxmu.edu.cn

or cellular microenvironments. Spatial metabolomics, leveraging in situ, high-resolution mass spectrometry imaging (MSI) techniques, enables the visualization of metabolite spatial distribution, thereby overcoming this technological bottleneck. This review systematically outlines the key technical principles of spatial metabolomics, including MSI platforms such as matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI), secondary ion mass spectrometry (SIMS), and desorption electrospray ionization (DESI). Currently, spatial metabolomics has been applied in TCM research for neuropsychiatric disorders. At the level of active components, studies have explored tanshinone II_A in regulating sphingolipid metabolism at the blood-brain barrier and huperzine A in modulating cholinergic dynamics at synapses. At the extract level, research has focused on the spatially-targeted antioxidant regulation of *Ginkgo biloba* extract in the ischemic cortex and the synergistic protective mechanisms of multi-component *Salvia miltiorrhiza* extracts. For compound formulas, classical prescriptions such as Angong Niu Huang Pills, Liuwei Dihuang Pills, and Buyang Huanwu Decoction have demonstrated region-specific regulatory effects on post-stroke energy metabolism, autophagy pathways in Alzheimer's disease, and post-ischemic neural repair. Despite its potential, spatial metabolomics faces challenges, including insufficient sensitivity for detecting low-abundance metabolites and spectral interference from complex TCM components. Future directions include artificial intelligence-assisted big data analysis, integration with organoid models, and multi-omics approaches.

Key words: spatial metabolomics; traditional Chinese medicine; brain diseases; metabolic network; mass spectrometry imaging; tanshinone II_A; huperzine A; Angong Niu Huang Pills; Liuwei Dihuang Pills; Buyang Huanwu Decoction

脑科学疾病的复杂性源于多样病理机制与代谢失衡的紧密关联。如阿尔茨海默病存在能量代谢和神经递质合成失衡，引发认知衰退；卒中因急性缺血致脑组织代谢障碍，引发氧化应激等继发变化；抑郁症与单胺类神经递质代谢失衡相关^[1]。深入探究这些疾病的代谢网络及影响机制，是制定有效治疗策略的关键。中医药治疗神经精神疾病具有多成分、多靶点的独特优势，依据中医理论，通过调和气血、阴阳促进脑部健康。但传统中药在现代科学研究中面临多成分量化难、药效与作用机制不明等难题，尽管已有研究方法从不同角度探讨中药的作用途径，但其多靶点、整体调节的复杂机制仍需借助先进研究技术与方法进行深入验证与可视化阐释。

空间代谢组学作为一种新兴的技术，能够高效地解析中药对神经精神疾病的影响。其空间分辨率高的特点使得研究者能够在组织原位观察代谢物的分布情况，从而揭示代谢网络的动态变化^[2]。此外，空间代谢组学的多组学整合能力使其能够将代谢、基因和蛋白质网络进行综合分析，为理解中药的作用机制提供了新的视角和方法。这种技术的应用将有助于推动中药在神经精神疾病治疗中的科学化和现代化进程，从而为患者提供更为有效的治疗方案。

1 空间代谢组学的关键技术及技术优势

神经精神疾病的代谢机制研究长期受限于传统分析技术的空间盲区。代谢组学虽能揭示整体代谢轮廓，却无法解析脑组织中高度异质的微区代谢

网络，空间代谢组学的兴起正突破了这一瓶颈，其核心在于质谱成像（MSI）技术对分子空间分布的精准定位能力。以基质辅助激光解吸电离（MALDI）为代表的 MSI 技术，在保留组织空间信息的同时，绘制出代谢物的原位分布热图，为疾病的代谢异质性提供直接证据，而二次离子质谱（SIMS）和解吸电喷雾电离（DESI）进一步拓展技术边界。在神经精神疾病研究中，它精准锚定病灶相关代谢失衡的时空坐标，不仅揭示局部代谢微环境与病理进程的因果关联，更为中医药多靶点干预机制提供可视化研究范式。

1.1 空间代谢组学的技术原理

1.1.1 MSI 与 MALDI MSI 是一种强大的分析技术，能够在组织切片上实现分子级别的空间分布分析。MALDI 是 MSI 中最常用的方法之一，MALDI 技术通过将样品与基质混合后，利用激光照射使样品中的分子解吸并电离，从而生成可被质谱分析的离子。近年来，MALDI-MSI 在生物医学研究中得到了广泛应用，尤其是在肿瘤、神经退行性疾病等领域的代谢组学研究中，能够揭示疾病相关的代谢物变化和空间分布特征^[3]。MALDI 技术的优势在于其高灵敏度和高空间分辨率，使得研究者能够在组织切片中精确定位特定代谢物的分布情况，从而为疾病机制的研究提供重要线索。

1.1.2 SIMS 与 DESI SIMS 是一种能够提供高空间分辨率的质谱技术，通过轰击样品表面以释放二次离子进行分析。与 MALDI 相比，SIMS 能够实现更高的空间分辨率，适用于分析细胞及亚细胞结构

中的代谢物^[4]。DESI 是一种新兴的质谱成像技术，利用喷雾的溶剂将样品中的分子解析并电离，适合于在生物样品表面进行非接触式分析。DESI 的优点在于其操作简单且不需要复杂的样品制备过程，能够快速获取样品的代谢信息^[5]。这 2 种技术的结合为空间代谢组学提供了多样化的分析手段，使得研究者能够从不同角度探讨生物样本中的代谢网络。

1.2 空间代谢组学的优势特征

传统代谢组学在研究神经精神疾病时，主要依赖于整体代谢轮廓的分析。然而，这种方法存在显著局限性，无法有效定位特定靶组织的代谢变化。脑组织的复杂性和多样性使得整体代谢组学难以捕捉到局部区域的特异性代谢特征，尤其是在涉及神经精神疾病的情况下。如阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的代谢变化往往局限于特定的脑区，传统的代谢组学方法难以揭示这些细微的变化。因此，研究者们开始探索更为精细的技术手段，如空间代谢组学，以期能够在组织层面上更好地理解神经精神疾病的代谢机制和治疗效果^[1,6]。

2 空间代谢组学在中医药治疗神经精神疾病研究中的应用

脑科学疾病的病理机制复杂且异质性显著，代谢网络紊乱与疾病发生发展的关联成为现代医学

研究的关键焦点。传统中医药在神经精神疾病防治中展现出巨大潜力，但受限于其作用机制的复杂性，在现代科学体系中的阐释面临挑战。空间代谢组学作为新兴的前沿分析技术，突破了传统代谢组学无法定位靶组织代谢变化的技术瓶颈。空间代谢组学通过可视化中药成分干预下脑内代谢网络的时空动态变化，为揭示其多靶点作用机制提供了全新视角。从丹参酮 II_A 对脑微血管内皮细胞鞘脂代谢的空间特异性调控，到石杉碱甲对神经元突触间隙胆碱能代谢的精准调节；从安宫牛黄丸对卒中后脑水肿区域能量代谢网络的重塑，到六味地黄丸对阿尔茨海默病模型脑区自噬代谢通路的调节，空间代谢组学以其原位、高分辨的分析特性，将中药成分的作用机制解析至细胞亚结构及特定脑区层面。推动了中医药理论与现代生命科学的深度融合，为神经精神疾病的精准诊疗与创新药物研发提供了重要的科学依据与技术支撑（图 1）。

2.1 单体成分

2.1.1 丹参酮 II_A 丹参酮 II_A 作为丹参中重要的成分，在心脑血管保护领域展现出显著活性，尤其在维持和修复血脑屏障（BBB）功能方面备受关注。空间代谢组学技术的应用，使丹参酮 II_A 干预下脑微血管内皮细胞内鞘脂代谢网络的空间分布与动

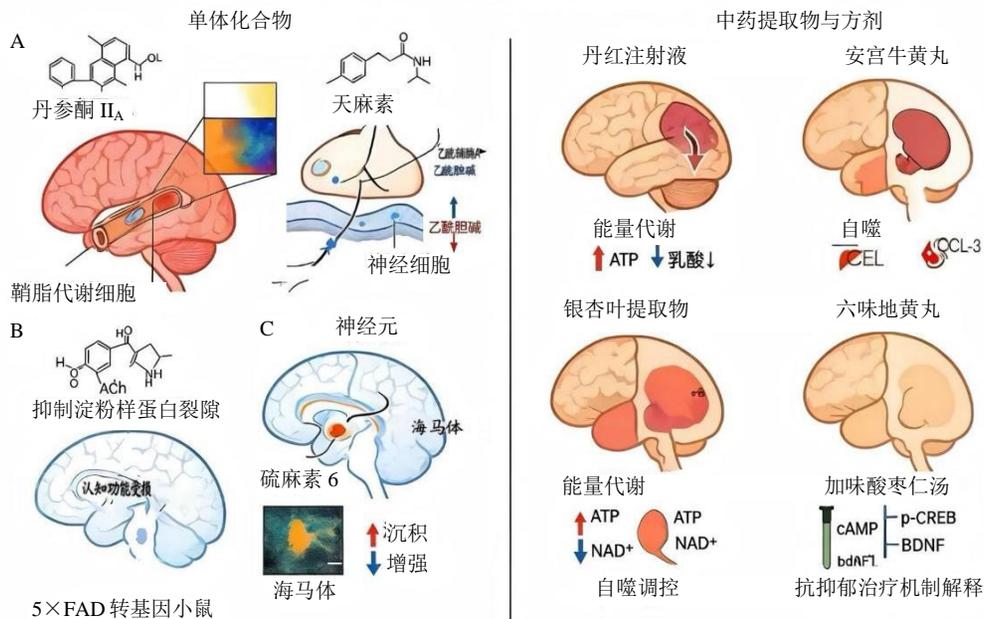


图 1 空间代谢组学解析中药对脑区 (海马 CA1/皮层) 代谢网络的调控机制

Fig. 1 Spatial metabolomics analysis of regulatory mechanism of traditional Chinese medicine on metabolic network of brain area (hippocampal CA1/cortex)

态变化得以在单细胞和亚细胞水平可视化呈现。研究显示, 5~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的丹参酮 II_A 干预后, 利用 MALDI-MSI 可观察到脑微血管内皮细胞鞘脂代谢物呈现空间特异性改变。丹参酮 II_A 显著降低促凋亡或促炎性鞘脂神经酰胺在亚细胞区域的丰度, 同时上调具有屏障保护作用的 1-磷酸鞘氨醇 (S1P) 在细胞膜微域的信号强度。该效应源于丹参酮 II_A 对鞘脂代谢关键酶活性的调控, 即抑制神经酰胺合成酶、激活鞘氨醇激酶 1, 促进神经酰胺向 S1P 转化。S1P 通过受体介导, 促进内皮细胞紧密连接蛋白表达与定位, 稳定细胞骨架, 有效降低 BBB 通透性; 神经酰胺水平的下降则减少内皮细胞凋亡与炎症反应。这种空间特异性的鞘脂代谢重编程, 既加固了 BBB 物理屏障, 又抑制神经炎症, 为阐释丹参酮 II_A 治疗脑缺血及神经退行性疾病提供了空间代谢层面的理论依据^[7-9]。

2.1.2 石杉碱甲 石杉碱甲作为传统中药成分, 其神经保护作用及机制研究近年备受关注。在 APP/PS1 双转基因阿尔茨海默病小鼠模型中, ip 石杉碱甲 (0.1~0.4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 处理 4 周), 通过具有空间分辨能力的微透析活体采样与液相色谱-串联质谱联用技术 (LC-MS/MS) 联合证实, 石杉碱甲显著增强乙酰胆碱 (ACh) 释放并促进其再摄取。微透析联合 LC-MS/MS 检测证实, 该干预可改善神经传导功能。进一步结合酶活性分析发现, 石杉碱甲在皮层、海马等特定脑区可使乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性降低 30%~50%, 从而特异性提升突触间隙 ACh 的可用性与作用持续时间。上述空间分辨的局部效应, 突破了传统代谢组学的技术局限, 为揭示石杉碱甲的精准作用机制提供了关键证据^[10-11]。

2.1.3 天麻素 天麻素作为一种传统中药成分, 在阿尔茨海默病小鼠模型中显示出抑制 β 淀粉样蛋白沉积的潜力。研究显示, 通过 ip 天麻素 20 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 并进行 8 周处理的 5xFAD 转基因小鼠, 采用硫磺素 S 染色及免疫组化进行空间定量分析, 结果表明天麻素空间特异性降低海马 CA1 区 β 淀粉样蛋白 ($\text{A}\beta$) 斑块负荷并改善认知障碍。相较于传统代谢组学无法定位海马亚区的代谢异质性, 空间代谢组学精准捕捉到天麻素对 CA1 区 $\text{A}\beta$ 沉积和能量代谢的区域性修复作用, 这是其阐明中药多靶点机制的核心价值。此外, 研究还发现天麻素能够调节与能量代谢相关的代谢物, 从而为其在阿尔茨海默病治疗中的应用提供了理论依据^[12-13]。

2.2 中药提取物

2.2.1 银杏叶提取物 银杏叶提取物在脑缺血再灌注损伤模型中展现出显著的保护作用。研究表明, 在脑缺血再灌注损伤 SD 大鼠模型中, 银杏叶提取物通过 MALDI-MSI 发现该提取物选择性增强缺血皮质区 III~V 层的还原型谷胱甘肽 (GSH) 浓度, 并降低脂质过氧化物 4-羟基壬烯醛 (4-HNE) 水平, 同步提升超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 从而降低了氧化应激水平, 减轻脑损伤并改善神经功能。传统技术无法解析皮质层状结构中抗氧化代谢物的梯度分布, 而空间代谢组学精准捕捉到银杏叶提取物对 III~V 层的靶向保护作用, 凸显其在解析中药脑保护空间靶点中的核心价值^[14-15]。

2.2.2 丹参多种有效组分 研究表明, 丹参提取液中丹酚酸 A 可通过多靶点协同改善脑损伤。实验表明, 给予创伤性脑损伤 SD 大鼠模型静脉滴注丹酚酸 A 10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 结果可见, 通过免疫组织化学和分子生物学分析, 该处理能区域特异性地下调皮质-海马区水通道蛋白 4 (AQP4) 的表达, 同时增强海马 CA1 区突触可塑性, 可以显著降低脑水肿体积, 并提升空间记忆能力。丹参酮 II_A 则通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 减轻脑缺血再灌注损伤中的炎症反应, 改善神经功能和减少梗死体积与丹参酮 II_A 联合作用时, 可协同抑制半胱天冬蛋白酶-3 (Caspase-3) 活性达 68%, 显著降低神经细胞凋亡率, 实验证实, 二者通过 BBB 后在脑组织呈时空差异性分布, 共同构建神经保护网络^[16]。相较于传统药动学无法揭示脑区亚结构内的组分分布差异, 空间代谢组学精准捕捉到双组分的时空接力式保护机制, 为中药复方多靶点治疗提供范式支撑。此外, 研究发现丹参的有效成分可以显著抑制氧化应激和细胞凋亡, 从而为其在脑损伤中的应用提供了理论依据。

2.3 中药复方

2.3.1 安宫牛黄丸 安宫牛黄丸作为经典中药复方, 广泛应用于卒中等急性脑血管疾病的救治。研究采用 MALDI-MSI 技术, 在短暂性大脑中动脉闭塞 (tMCAO) 小鼠模型上观察到, 安宫牛黄丸 1.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 干预后, 能特异性地重塑脑水肿区域的能量代谢网络: 显著提升该区域内三磷酸腺苷 (ATP) 的原位表达水平; 显著降低乳酸的异常累积。这些空间分辨的代谢变化表明, 安宫牛黄丸能有效改善脑缺血

后关键病理区域（水肿区）的能量代谢障碍，缓解无氧酵解导致的酸中毒，为神经元功能恢复创造有利的微环境。该发现不仅为安宫牛黄丸治疗急性脑血管疾病的临床疗效提供了代谢层面的直接科学证据，更重要的是，利用空间代谢组学清晰揭示了安宫牛黄丸在脑组织特定病变区域内对能量代谢网络的关键调控作用，为阐明其多靶点调控机制提供了直接的空间代谢证据^[17]。

2.3.2 六味地黄丸 通过 MALDI-MSI 技术，阐明六味地黄丸通过抑制免疫球蛋白 G Fc 段 γ 受体 IIB 型 (Fc γ RIIB) / 细胞型 Src 酪氨酸激酶 (c-Src) Fc γ RIIB/c-Src 信号通路调控自噬以防治阿尔茨海默病的作用机制，并解析其干预下的脑区特异性代谢网络变化。与快速老化小鼠 (SAMP8) 阿尔茨海默病模型组相比，六味地黄丸治疗组小鼠海马区 A β 沉积面积显著减小，数量显著降低 ($P < 0.01$)；并剂量相关性地下调海马组织中 Fc γ RIIB、SHP-1 和 c-Src 蛋白表达 ($P < 0.01$)，同时上调自噬标志物 LC3-II/I 值、降低 p62 积累 ($P < 0.01$)。空间代谢组学分析显示，六味地黄丸干预显著逆转了 SAMP8 小鼠海马的代谢失衡，表明六味地黄丸通过靶向 Fc γ RIIB/c-Src 通路抑制自噬缺陷，促进 A β 清除，为补肾填精法治疗阿尔茨海默病提供新依据^[18]。

2.3.3 补阳还五汤 在缺血性脑卒中的研究中，采用 MALDI-MSI 技术分析补阳还五汤低、中、高剂量 (7.4、14.8、29.6 g·kg⁻¹) 中药配方颗粒水溶液，干预大鼠 MCAO 模型，结果发现补阳还五汤可显著上调皮质区的 ATP 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺) 水平，同时降低梗死边缘区的乳酸堆积，其作用与中医益气活血、通络化瘀理论高度契合，提示能量代谢恢复是改善脑缺血后神经功能的关键机制^[19]。

2.3.4 加味酸枣仁汤 加味酸枣仁汤以酸枣仁等既可以调血脂，还可以抗抑郁的中药为主要组成。通过 MALDI-MSI 分析后发现，大鼠抑郁模型服用加味酸枣仁汤可显著提升海马组织中环磷酸腺苷 (cAMP) 含量，增强磷酸化的环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (p-CREB)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 蛋白表达含量，使磷酸化的细胞外信号调节激酶 2 (p-ERK2) 蛋白表达减少，进而调控 cAMP/RAF1 信号通路，改善机体脂质代谢，使海马神经突触可塑性增强，最终发挥抗抑郁效应。这种双向调节作用揭示了中药复方通过多靶点协同干预神经递质代

谢与神经保护机制的治疗特色，为抗抑郁中药现代化研究提供了分子层面的科学依据^[20]。

2.3.5 柴胡加龙骨牡蛎汤 在 1 项利用 DESI-MSI 技术探究柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症 (中医“郁证”) 大鼠模型的研究中，研究团队采用 DESI-MSI 技术，在特定脑区实现了代谢物的空间定位分析。该研究使用慢性不可预知温和应激 (CUMS) 诱导的 SD 大鼠模型，给予柴胡加龙骨牡蛎汤 (1.5 g·kg⁻¹) ig 治疗。空间代谢组学分析清晰揭示：该方能显著提升前额叶皮层区域的多巴胺和谷胱甘肽含量，同时显著降低杏仁核区域的关键炎症介质前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平。这种空间特异的代谢调节模式——上调皮层神经递质/抗氧化物质，抑制边缘系统炎症——精准对应了中医“疏肝解郁” (调节神经递质平衡) 与“调和阴阳” (减轻炎症应激) 的核心治疗原则。这些空间分辨的代谢物动态变化图谱，不仅直观呈现了中药对脑内代谢网络的区域性整体调控效应，也为基于空间定位信息筛选抑郁症相关的特异性生物标志物 ATP 提供了新的、更具定位价值的思路^[21]。

3 空间代谢组学技术面临的挑战

3.1 低丰度代谢物检测灵敏度不足

在空间代谢组学的研究中，低丰度代谢物的检测灵敏度仍然是一个重要的技术瓶颈。许多生物样本中，低丰度代谢物的浓度往往低于检测限，这使得它们在代谢组学分析中被忽视。然而，这些低丰度代谢物可能在疾病的发病机制中扮演着关键角色。例如，某些神经退行性疾病的代谢特征可能与特定的低丰度代谢物密切相关，因此提高对这些代谢物的检测灵敏度对于揭示疾病的生物标志物和机制至关重要。现有的质谱技术虽然在灵敏度上有所提升，但仍需进一步优化和发展，以实现低丰度代谢物的高效捕获和定量分析^[6]。

3.2 中药复杂成分的质谱干扰

中药的复杂成分，尤其是黄酮类化合物，常常在质谱分析中产生干扰，导致同分异构体的区分变得困难。这种干扰不仅影响了代谢物的定性分析，还可能导致对其生物活性和药效的误解。例如，黄酮类化合物的不同同分异构体可能具有截然不同的生物活性，而质谱技术在分辨这些同分异构体时的局限性，可能会导致对中药治疗机制的错误解读。因此，开发更为精确的分离和检测技术，以便能够有效地区分这些同分异构体，是未来研究的一

个重要方向^[4]。

4 空间代谢组学技术未来发展方向

4.1 人工智能 (AI) 驱动空间代谢大数据解析

随着 AI 技术的快速发展,借助深度学习等先进算法解析空间代谢组学海量数据已成为可能。这类技术能够高效处理与深度挖掘大规模代谢数据,从中识别潜在代谢特征与关键靶点,为阐释中药干预引发的代谢变化提供全新视角。这些技术能够处理和分析海量的代谢数据,从中提取出潜在的代谢热点,为中药干预后的代谢变化提供新的见解。这种方法不仅提高了数据分析的效率,也为中药的现代化研究提供了新的工具和思路^[22]。

4.2 类器官模型与空间代谢组学联用模拟脑微环境

类器官模型的引入为研究神经精神疾病的代谢机制提供了新的技术支撑。通过结合空间代谢组学技术,研究者能够在类器官模型中模拟脑微环境,深入探讨中医药对神经精神疾病的影响。类器官不仅能够更真实地反映体内环境,还能在药物筛选和机制研究中提供更为可靠的结果。这种跨学科的研究方法将有助于揭示中药在神经精神疾病治疗中的潜在机制,并推动相关领域的研究进展^[23]。

5 结语与展望

空间代谢组学作为当代生物医学研究的前沿技术^[24],正在为中药治疗神经精神疾病开辟新的研究范式。通过 MALDI-MSI 等平台,实现了对中药活性成分在特定脑区(如海马 CA1 区、皮层 III~V 层等)代谢调控效应的原位可视化,为传统中药的整体调节理论提供了分子层面的实证依据。然而,该领域仍面临技术挑战,包括低丰度代谢物检测灵敏度不足、质谱干扰问题(如黄酮类同分异构体区分度不足)以及现有技术对活体动态监测的局限性,限制了临床转化研究。这些瓶颈的突破需要跨学科的协同创新,如新型离子化探针的开发、AI 辅助的数据解析优化,以及微流控芯片等新检测平台的构建。展望未来,空间代谢组学与中药研究将融合发展,将推动 3 个研究方向的发展:一是整合单细胞测序与空间转录组技术,建立“成分-靶点-通路”的多维网络解析体系;二是借助类器官与器官芯片技术,构建更接近临床的体外评价系统;三是基于代谢组学特征谱开发中药质量控制的标准化的新方法。随着技术不断革新,空间代谢组学有望成为连接传统中药理论与现代生命科学的重要桥梁,为神经精神疾病防治提供更精准的干预策略,也为

现代精准医学发展提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡晓璐, 吴霞. 中药基于肠道菌群调节单胺类神经递质水平改善神经精神疾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 853-860.
Hu X L, Wu X. Review of traditional Chinese medicines in ameliorating neuropsychiatric diseases by improving the levels of monoamine neurotransmitters via gut microbiota regulation [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(4): 853-860.
- [2] Chen Y, Liu Y, Li X M, et al. Recent advances in mass spectrometry-based spatially resolved molecular imaging of drug disposition and metabolomics [J]. Drug Metab Dispos, 2023, 51(10): 1273-1283.
- [3] Dreisewerd K, Bien T, Soltwisch J. MALDI-2 and t-MALDI-2 mass spectrometry imaging [J]. Methods Mol Biol, 2022, 2437: 21-40.
- [4] Linton R W, Goldsmith J G. The role of secondary ion mass spectrometry (SIMS) in biological microanalysis: technique comparisons and prospects [J]. Biol Cell, 1992, 74(1): 147-160.
- [5] Heiles S, Kompauer M, Müller M A, et al. Atmospheric-pressure MALDI mass spectrometry imaging at 213 nm laser wavelength [J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2020, 31(2): 326-335.
- [6] 倪光夏, 宋扬扬. 基于“脑肠轴”理论探讨“醒神调肠”针刺法治疗帕金森病 [J]. 中国针灸, 2020, 40(3): 315-317.
Ni G X, Song Y Y. Exploration of Xingnao Tiaochang acupuncture therapy in treatment of Parkinson's disease on the base of brain-gut axis theory [J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2020, 40(3): 315-317.
- [7] 张明勇. 丹参防治阿尔茨海默病的细胞代谢组学和跨血脑屏障转运机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
Zhang M Y. A study on cellular metabolomics and blood-brain barrier transport mechanisms of *Salvia miltiorrhiza* in the prevention and treatment of Alzheimer's disease [D]. Shanghai: Naval Medical University (Second Military Medical University), 2019.
- [8] 甘发平. 丹参酮 II_A 的药动学研究及透过血脑屏障的初步考察 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
Gan F P. Pharmacokinetic study and preliminary investigation on blood-brain barrier penetration of tanshinone II_A [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2008.
- [9] Vanlandewijck M, He L Q, Mäe M A, et al. A molecular

- atlas of cell types and zonation in the brain vasculature [J]. Nature, 2018, 554(7693): 475-480.
- [10] Xuan Z, Gu X, Yan S, et al. Dimeric tacrine (10)-hupyrindone as a multitarget-directed ligand to treat Alzheimer's disease [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(13): 2462-2477.
- [11] Xiao X, Chen Q, Zhu X, et al. ABAD/17 β -HSD10 reduction contributes to the protective mechanism of huperzine A on the cerebral mitochondrial function in APP/PS1 mice [J]. Neurobiol Ag, 2019, 81: 77-87.
- [12] Chen Z H, Wang X R, Du S M, et al. A review on traditional Chinese medicine natural products and acupuncture intervention for Alzheimer's disease based on the neuroinflammatory [J]. Chin Med, 2024, 19(1): 35.
- [13] Ha Y, Rajani K, Riviere-Cazaux C, et al. An injury-like signature of the extracellular glioma metabolome [J]. Cancers, 2024, 16(15): 2705.
- [14] Yan M, Li M, Gu S L, et al. Ginkgo biloba extract protects diabetic rats against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing oxidative stress and upregulating the expression of glutamate transporter 1 [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(4): 1809-1818.
- [15] Guo Y, Mao M, Li Q, et al. Extracts of Ginkgo flavonoids and ginkgolides improve cerebral ischaemia-reperfusion injury through the PI3K/Akt/Nrf2 signalling pathway and multicomponent *in vivo* processes [J]. Phytomedicine, 2022, 99: 154028.
- [16] Huang Y, Long X, Tang J, et al. The attenuation of traumatic brain injury via inhibition of oxidative stress and apoptosis by tanshinone II_A [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020: 4170156.
- [17] Liu H, Yan Y, Pang P, et al. Angong Niuhuang Pill as adjuvant therapy for treating acute cerebral infarction and intracerebral hemorrhage: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 237: 307-313.
- [18] 侯文晓, 司蕊豪, 刘羽茜, 等. 六味地黄丸通过 Fc γ R II B/c-*Src* 通路干预自噬防治阿尔茨海默病的分子机制 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2025, 27(3): 724-738.
- Hou W X, Si R H, Liu Y X, et al. Liuwei dihuangwan interferes with the molecular mechanism of autophagy prevention and treatment of Alzheimer's disease through Fc γ RIIB/c-*src* pathway [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2025, 27(3): 724-738.
- [19] 刘立石. 基于 cAMP/PKA 调控能量代谢的 IPF 气虚血瘀状态及补阳还五汤干预研究 [D]. 石家庄: 河北中医药大学, 2023.
- Liu L S. Study on IPF Qi deficiency and blood stasis state and intervention of Buyang Huanwu Decoction based on cAMP/PKA regulating energy metabolism [D]. Shijiazhuang: Hebei University of Chinese Medicine, 2023.
- [20] 龚梦姣. 基于 cAMP/RAF1 信号通路探讨加味酸枣仁汤治疗抑郁症的机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- Gong M J. Mechanism of modified Suanzaoren Decoction in treating depression based on the cAMP/RAF1 signaling pathway [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2024.
- [21] 赵迪克, 牛君, 杜志欣, 等. 基于 cAMP/PKA/CREB/BDNF 信号通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤抗抑郁的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3): 17-25.
- Zhao D K, Niu J, Du Z X, et al. Exploration of antidepressant mechanism of Chaihu and Longgu Mulitang based on cAMP/PKA/CREB/BDNF signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(3): 17-25.
- [22] Wang Y, Shi X, Li L, Efferth T, Shang D. The impact of artificial intelligence on traditional Chinese medicine [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(6): 1297-1314.
- [23] Chen Y, Liu Y, Li X, et al. Recent advances in mass spectrometry-based spatially resolved molecular imaging of drug disposition and metabolomics [J]. Drug Metab Dispos, 2023, 51(10): 1273-1283.
- [24] 徐沂鑫, 王变利, 闫雪生, 等. 空间代谢组学在中药药理和毒理机制研究中的应用 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4816-4829.
- Xu Y X, Wang B L, Yan X S, et al. Application of spatial metabolomics in study of pharmacological and toxicological mechanisms of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(13): 4816-4829.

[责任编辑 刘东博]