

【 循证研究与数据挖掘 】

基于 CiteSpace 的质谱成像技术在药物评价研究中的现状与趋势可视化分析

令狐婷^{1,2}, 谷绪斌³, 常国超⁴, 高 耀⁵, 田俊生^{3*}, 张瑞平^{1,2*}

1. 山西省人民医院 (山西医科大学附属山西省人民医院), 山西 太原 030012

2. 山西医科大学 医学技术研究院, 山西 太原 030001

3. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

4. 山西医科大学 基础医学院, 山西 太原 030001

5. 山西医科大学第一医院 精神卫生科, 山西 太原 030001

摘 要: **目的** 利用 CiteSpace 对 2005—2025 年质谱成像技术在药物有效性、安全性、组织分布等药物评价研究领域的文献进行计量与可视化, 深入探讨质谱成像技术在药物评价研究的研究现状、热点和未来发展趋势。**方法** 以中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、Web of Science 中英文数据库收录的质谱成像技术应用于药物评价研究的相关文献为研究对象, 采用 CiteSpace 6.4.R1 软件进行作者、机构、国家分析及关键词的共现、聚类、突现分析。**结果** 共检索到 880 篇文献, 文献年发表量总体逐年上升, 国内主要作者有再帕尔·阿不力孜、贺玖明、蔡宗苇等, 主要研究机构有中央民族大学、中国医学科学院药物研究所、香港浸会大学等。关键词分析结果可知, 质谱成像技术在药物评价研究中主要用于药物递送、药物定量分析、药物空间分布、生物合成途径及药物安全性评价等。**结论** 系统分析了 2005—2025 年质谱成像技术在药物评价研究领域的相关文献, 总结了目前全球质谱成像技术在该领域的研究现状及发展趋势, 为药物评价研究的未来发展方向提供指导。

关键词: 质谱成像技术; CiteSpace; 药物评价研究; 可视化分析; 药物递送; 定量分析

中图分类号: R917 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3308-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.023

Visualization analysis of current status and trends of mass spectrometry imaging in pharmaceutical evaluation based on CiteSpace

LINGHU Ting^{1,2}, GU Xubin³, CHANG Guochao⁴, GAO Yao⁵, TIAN Junsheng³, ZHANG Ruiping^{1,2}

1. Shanxi Provincial People's Hospital (Shanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University), Taiyuan 030012, China

2. Institute of Medical Technology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

3. Modern Research Center of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

4. School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

5. Department of Mental Health, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Objective To conduct a bibliometric and visual analysis of literature from 2005 to 2025 on the application of mass spectrometry imaging (MSI) in drug evaluation research, including drug efficacy, safety, and tissue distribution, using CiteSpace, and to explore the current status, hotspots, and future trends of MSI in this field. **Methods** Literature related to the application of MSI in drug evaluation research was retrieved from Chinese and English databases, including China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science. CiteSpace 6.4.R1 software was used to analyze authors, institutions, countries, as well as keyword co-occurrence, clustering, and

收稿日期: 2025-09-13

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82404894); 山西省科技厅基础研究项目 (202303021212128); 山西省卫生健康委中医药科研项目 (2024ZYCY076); 山西医科大学省级博士基金项目 (SD2304); 山西医科大学校级博士启动基金项目 (XD2247)

作者简介: 令狐婷 (1992—), 女, 讲师, 研究方向为中药神经精神药理及空间多组学整合分析。E-mail: linghuting@sxmu.edu.cn

***通信作者:** 田俊生 (1980—), 男, 教授, 研究方向为中药药理与新药研发。E-mail: jstian@sxu.edu.cn

张瑞平 (1975—), 男, 教授, 研究方向为分子影像学 and 纳米医学。E-mail: zrp_7142@sxmu.edu.cn

burst detection. **Results** A total of 880 articles were retrieved, with an overall annual increase in publications. Key authors in China include Zeping Abliz, Jiuming He, Zongwei Cai, etc. Major research institutions include the Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, and Hong Kong Baptist University. Keyword analysis revealed that MSI is primarily applied in drug delivery, quantitative drug analysis, spatial drug distribution, biosynthetic pathways, and drug safety evaluation. **Conclusion** This study systematically analyzed literature from 2005 to 2025 on the application of MSI in drug evaluation research, summarized the global research status and development trends in this field, and provided guidance for future research directions in drug evaluation.

Key words: mass spectrometry imaging; CiteSpace; drug evaluation research; visual analysis; drug delivery; quantitative drug analysis

质谱成像技术是基于质谱发展起来的一种分子成像技术,在 1997 年由 Vanderbilt University 的 Caprioli 首次提出^[1],可以在无需标记的情况下直接对多种目标分子进行原位高通量检测和空间定位分析,保留了目标分子在组织微区中的原始分布信息。近年来,该技术以其独特的原位检测、无需标记、多组分同时分析等特点,在药物评价研究中发挥着独特的价值和优势^[2-3]。相比传统的药物评价研究方法,质谱成像技术可以实现从宏观药物平均浓度测定到微观药物空间分布分析的革新,精准揭示药物分子及其代谢物在组织微区的分布信息,可以更好地描述药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等药动学特征^[4-6]。质谱成像技术还可以同时检测数百到数千种内源性代谢物,挖掘全新的、空间特异性的药效或毒性生物标志物,从而揭示药物作用机制或药物毒性机制^[7-8]。

随着组学技术的发展,空间组学技术在区分差异表达基因的变化、细胞类型的空间映射、三维图谱的构建、新作用机制的发现等做出了重大贡献,为新药研发及药物评价研究带来更多更有效的信息^[9-12]。2022 年空间组学技术被《Nature》评为最值得期待的 7 种榜单技术之一^[13],而质谱成像技术是空间组学领域不可或缺的核心技术,在传统组学的基础上保留了目标分子在组织微区的精确空间分布信息,能更准确地反映特定细胞的功能和状态^[14]。质谱成像技术在药物分布、药物递送、药物安全性评价等领域已经得到了广泛的关注与应用^[15-17],但质谱成像技术在药物评价研究中的文献计量学研究尚未见报道。基于此,本研究拟采用可视化工具 CiteSpace,以国内外已发表的质谱成像技术用于药物评价研究领域的文献为数据来源,运用文献计量学方法归纳总结质谱成像技术在药物评价研究领域的发展现状及未来趋势,为药物评价研究提供新的研究范式。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索策略

英文文献检索来源于 Web of Science (WOS)

核心合集数据库,专业检索词选择为 TS= (“mass spectrometry imaging”OR “MALDI-MSI”OR “DESI-MSI”) AND TS= (“evaluation” OR “safety” OR “efficacy”OR “drug”),检索日期限定为 2005—2025 年,仅勾选学术期刊,同时去除材料、食品等非药理学领域文章。中文文献的检索来源于中国学术期刊全文数据库 (CNKI),专业检索词选择为 AB= (质谱成像+MALDI-MSI+DESI-MSI)* (有效性+安全性+组织分布+药物),检索时间限定为 2005—2025 年,仅勾选学术期刊且限定为中文,同时去除仅使用基质辅助激光解吸电离质谱成像 (MALDI-MSI) 等质谱技术进行蛋白组学研究以及非药理学领域的文章。将有效文献以 Refwork 格式导出,获得纯文本文献,选择完整记录以及引用参考文献用来进行期刊双图叠加分析,全纪录用于其他数据的整理分析。

1.2 数据处理方法

采用文献计量学软件 CiteSpace 对数据进行可视化分析,软件参数设置如下:时间跨度 (Time Slicing) 设置为 2005—2025 年,时间切片设为 1 年;节点类型 (Node Types) 分别设置为作者 (Author)、机构 (Institution)、国家 (Country)、关键词 (Keyword) 为节点;选择标准 (Selection Criteria) 根据文献中各节点数量多少对 g-index、Top N、TopN% 进行修改设置。主要分析内容包括作者发文数量及合作关系,研究机构分析同作者分析一致;关键词分析主要采用关键词共现分析、聚类分析、突现分析;期刊分析主要是基于 WoS 的期刊双图叠加解析,宏观角度了解质谱成像技术在药物评价研究中对基础学科的依赖程度及学科之间的交叉情况;最后对所得数据及可视化图谱进行深度解读,归纳总结质谱成像技术在药物评价研究中的现状、热点及未来发展趋势。检索分析流程见图 1。

2 结果

2.1 文献筛选结果

通过检索 WOS 核心合集数据库,最终筛选有

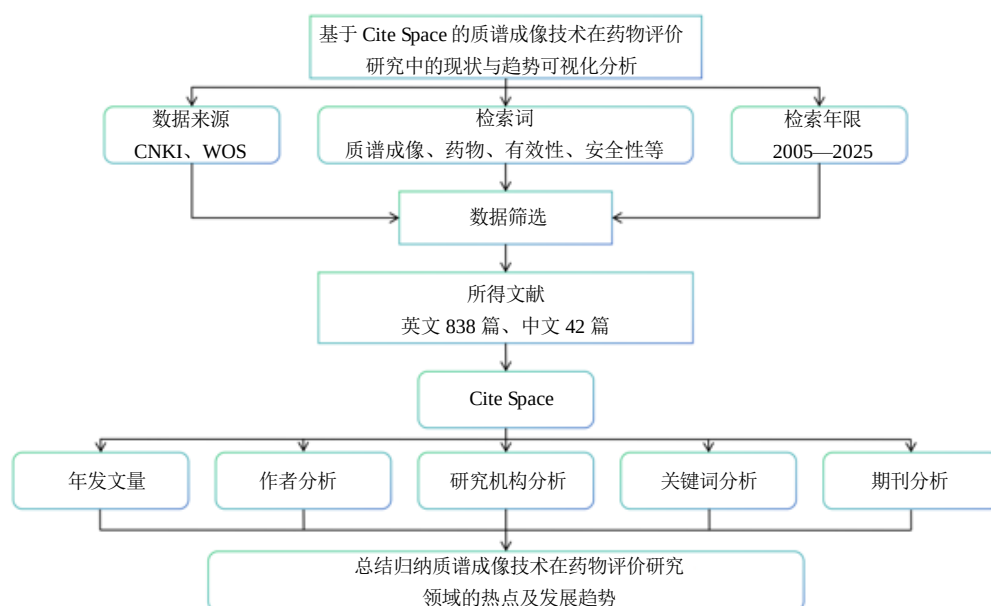


图 1 基于 CiteSpace 的质谱成像技术应用于药物评价研究的文献计量学分析流程

Fig. 1 Bibliometric analysis workflow for application of mass spectrometry imaging in drug evaluation research based on CiteSpace

效文章数量为 838 篇。通过检索 CNKI，最终筛选有效文章数量为 42 篇，其中 32 篇为综述文章，10 篇为质谱成像技术在药物评价研究中的应用。由于中文文献的整体发文量较少且大多为综述型文章，因此本研究主要对英文文献中质谱成像技术在药物评价研究中的热点以及发展趋势进行整理分析。从年度发表量、文献作者、研究机构、国家合作分析、关键词共现分析、聚类分析、突现分析等多方面归纳总结目前国内外质谱成像技术用于药物评级研究领域的研究现状及发展趋势。

2.2 文献年度发文量分析

文献发文数量随年限的增长趋势在一定程度上反映了该领域的研究规模和发展速度，质谱成像技术在药物评价研究中发文统计结果显示，2005—2025 年国内外质谱成像技术在药物评价研究领域共刊载 880 篇相关报道，英文文献刊文趋势散点图见图 2。通过对英文文献年度发文量进行分析可知，2005—2013 年是质谱成像技术刚开始用于药物评价研究领域的阶段，发展较为缓慢，年发文量较少；2013—2021 年进入快速发展时期，年发文量快速增长，说明质谱成像技术在药物评价研究领域有着显著的优势及应用价值；2021 年至今发展进入平缓期，说明该领域已形成较为成熟的研究体系。

2.3 文献作者分析

通过文献作者分析发现，2005—2025 年共纳入 838 篇英文文献，涉及 555 位作者参与质谱成像技

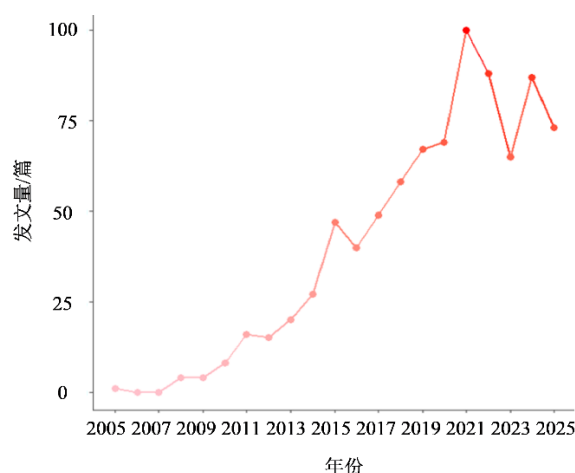


图 2 英文文献年发文量

Fig. 2 Annual number of English literatures

术在药物评价研究中的应用研究，其中发文量在 8 篇以上的作者共 27 位，发文量排名前 10 名的作者见表 1。其合作共现网络如图 3 所示，最为核心的是 Goodwin, Richard J A 为主的核心团队，该团队主要将质谱成像技术应用于药物筛选、药物靶向性评估及药物毒性机制的研究^[18-19]。其次是 Heeren, Ron M A 带领的团队，该团队是基于 MALDI-MSI 技术创新的先驱，大力推动高空间分辨率、多模态成像的整合分析^[20-21]。英文文献中发文量最多的国内作者是再帕尔·阿不力孜和蔡宗苇，以再帕尔·阿不力孜和贺玖明为主的核心团队自主研发了敞开式空气动力辅助解吸电喷雾电离（AFADESI）离子

表 1 英文文献发文量前 10 作者

Table 1 Top 10 authors in English literature publications

序号	作者	发文量/篇
1	Goodwin, Richard J A	30
2	Heeren, Ron M A	29
3	Andren, Per E	27
4	Janfelt, Christian	27
5	Nilsson, Anna	21
6	Clench, Malcolm R	15
7	Morosi, Lavinia	14
8	Cai, Zongwei	13
9	Abliz, Zeper	13
10	Dartois, Veronique	13



图 3 作者合作可视化

Fig. 3 Visualization of author collaboration

源与 AFADESI-MSI 新技术,并搭载 Orbitrap 高分辨质谱仪在空间代谢组学研究领域取得了一系列成果^[22-23]。蔡宗苇团队主要开发基于不同电离方法的质谱成像新技术,并结合大数据分析,提出建立三维立体质谱成像的新方法^[24-25]。

2.4 研究机构分析

利用 CiteSpace 软件绘制机构合作网络图,以机构“Institution”为节点关键词进行分析,结果如图 4 所示,英文文献共涉及 362 个机构,连线数为 918。机构分析结果表明,发文量主要集中在 AstraZeneca[42(发文量)、0.32(中介中心性)]、中国科学院(34、0.18)、Maastricht University(32、0.12)以及中国医学科学院(31、0.11)。综合机构



图 4 机构合作可视化

Fig. 4 Visualization of institution collaboration

分析结果可知,各机构之间的联系紧密,国内的研究成果逐渐增多并同国外基本持平,但 AstraZeneca 仍具有较高的影响力。

2.5 国家合作分析

选取 CiteSpace 软件中的国家“Country”为关键信息节点进行检索分析,全球共有 50 个国家已经将质谱成像技术应用于药物评价研究领域。文献国家合作分析结果如图 5 所示,发文量位于前 5 的国家主要为美国(216 篇)、中国(192 篇)、德国(96 篇)、英国(92 篇)、瑞典(63 篇)。其中美国和德国的影响力较大,中介中心性分别为 0.32 和 0.31,说明美国和德国在质谱成像技术领域的发展较为迅速且成熟。虽然中国在发文量上目前排名第 2 位,但是缺少国际间的合作研究,这也大大阻碍了我国在该领域研究的发展。

2.6 关键词分析

2.6.1 关键词共现网络分析 关键词共现网络分析可以揭示质谱成像技术在药物评价研究中的研

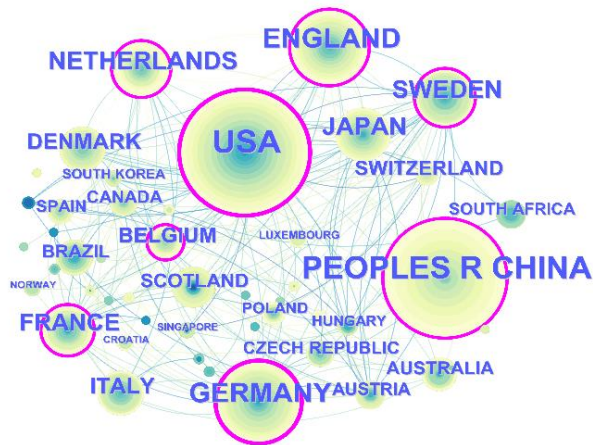


图 5 国家合作可视化

Fig. 5 Visualization of country collaboration

聚类 ID	节点数	年份	聚类标签	关键词
#0	64	2012	mass spectrometry imaging	mass spectrometry imaging、MS、proteins、imaging mass spectrometry、brain、peptides
#1	62	2017	colorectal cancer	drug distribution、quantification、expression、 <i>in vitro</i> 、breast cancer、MALDI MSI
#2	61	2016	mass spectrometry	mass spectrometry、tissue、metabolites、resolution、identification、localization
#3	58	2019	hypoxia	cancer、mechanisms、metabolism、electrospray ionization、spatial metabolomics、inhibition
#4	55	2012	atmospheric pressure	desorption electrospray ionization、assisted laser desorption/ionization、sample preparation、tissue sections、MALDI MS、atmospheric pressure
#5	49	2016	central nervous system	drug、pharmacokinetics、rat brain、penetration、nanoparticles、quantitation
#6	44	2015	cisplatin	sections、cells、MALDI、high resolution、samples、acid
#7	30	2017	drug delivery	model、drug delivery、efficacy、drug metabolism、safety、skin

表现关键词的突变强度,数值越大说明该关键词的影响越大^[27]。突现性分析结果如图9所示,从2005年开始,质谱成像技术开始初步发展,“peptides”“pharmaceutical compounds”“proteins”及“brain tissue”等突现词的出现说明了其主要集中在药物成分和肽类、蛋白质物质的检测,研究对象主要为脑

Top 23 Keywords with the Strongest Citation Bursts

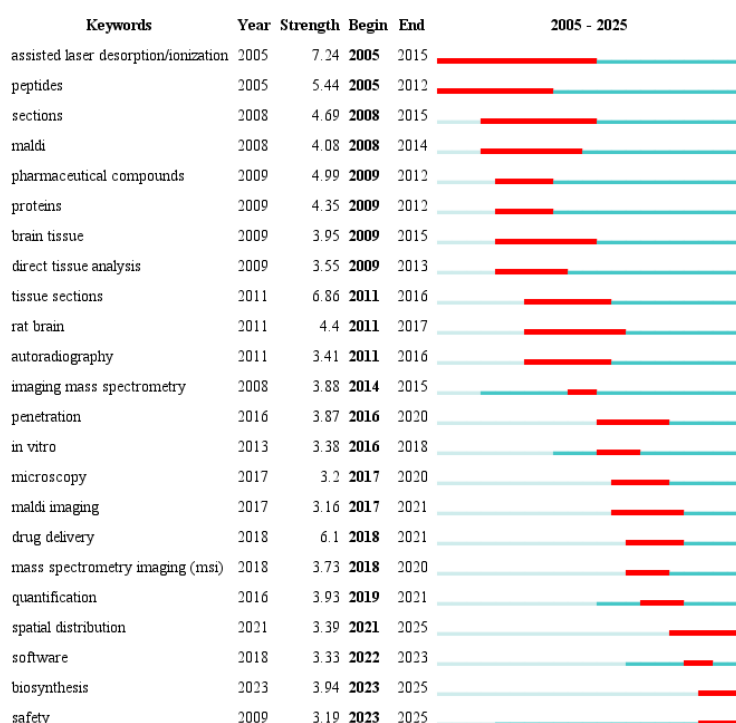


图 9 关键词突现分析可视化

Fig. 9 Visualization of keyword emergent

组织。2011—2016 年为质谱成像技术的发展期，“direct tissue analysis”“tissue sections”“autoradiography”“penetration”等突现词的出现表明质谱成像技术正在不断的发展和优化，药物评价研究方面主要集中在对药物渗透的研究。2017 年至今，“drug delivery”“quantification”“spatial distribution”“software”“biosynthesis”“safety”等突现词的出现表明质谱成像技术开始用于药物递送、药物定量分析、药物空间分布、生物合成途径及药物安全性评价的研究中，且其热度一直延续至今，质谱成像技术带来的空间信息能够帮助研究人员更好地了解药物在体内的代谢过程及分布规律，助力药物评价研究进入“空间组学”时代。

2.7 期刊叠图分析

通过 CiteSpace 软件的期刊双图叠加功能对质谱成像技术在药物评价研究领域的发文情况进行统计分析，更好地看到质谱成像技术在药物评价研究中依赖于哪些基础学科进行发展，及更好地了解该领域的发展方向。结果如图 10 所示，图中左侧为施引侧，右侧为被引侧，可以看到被引侧的 Chemistry, Materials, Physics (#4) 与 Molecular, Biology, Genetics (#8) 共同汇合成了施引侧的

Physics, Materials, Chemistry (5) 以及 Molecular, Biology, Immunology (4)。图中 2 条线的交叉则表明质谱成像技术在药物评价研究的发展过程中出现了学科之间的交叉融合，主要为化学、材料、物理与分子生物学领域之间的相互融合。具体体现在从样本制备到数据分析过程中各步骤的改善，例如化学家可以根据药物的理化性质为药物的检测量身定做新的基质和原位衍生化方法，提高药物的检测灵敏度；物理学家可以设计更高效、传输效率更高的离子导向系统，减少离子损失，提升药物检测效率；生物学家可以根据药物临床应用现状，提出关键科学问题，为质谱成像技术在药物评价研究中的应用指明方向。

3 讨论

3.1 研究现状

通过文献作者、机构、国家合作分析可以看出，对于质谱成像技术在药物评价研究中的应用来说，我国发文量位居全球第 2 位。国内发文量最多的是香港浸会大学的蔡宗苇团队和中央民族大学的再帕尔·阿不力孜团队，前者围绕药物评价研究中的技术难题，开发基于 MALDI、解吸电喷雾离子源 (DESI) 等的质谱成像新方法，精准可视化药物及

区域。美国 The Ohio State University 的 Amanda B. Hummon 团队, 基于定量 MALDI-MSI 技术追踪脂质体包裹的阿霉素在肿瘤 3D 细胞球中的含量分布, 为脂质体药物的释放机制提供了新的思路^[41]。

3.2.3 药物安全性评价 质谱成像技术为揭示药物毒性空间分布和药物毒性作用机制提供了空间证据。中央民族大学再帕尔·阿不力孜团队, 利用质谱成像技术全面评估氯化两面针碱的安全性, 深入探究其在肾脏中的代谢和累积特征及其肾毒性的潜在机制^[42]; 并基于 AFADESI-MSI 的空间代谢组学方法, 筛选与马兜铃酸 I 肾脏毒性密切相关的原位生物标志物, 揭示药源性马兜铃酸 I 对大鼠肾毒性的作用机制^[12]。上海中医药大学杨莉研究员团队利用质谱成像技术揭示千里光所含毒性成分含吡咯里西啶生物碱在小鼠体内的动态变化规律^[43]。

3.2.4 药物成分定量分析 对组织切片中的药物浓度进行定量分析, 是质谱成像技术应用于药物评价研究领域的关键。中国药科大学李彬团队将一系列不同浓度的标准品溶液滴加在空白对照组织切片或组织匀浆切片的不同位置上, 开发了基于 MALDI 成像技术的药物定量分析方法, 应用于汉防己甲素在大鼠多个器官(肺、肝、肾、脾和心脏)内的分布和含量测定^[44]。此外, 荷兰 Maastricht University 的 Heeren, Ron M A 团队使用稳定同位素标记的内标, 通过喷洒或微滴沉积的方式均匀添加到组织切片上, 以校正离子抑制效应和提取效率差异, 实现药物浓度的绝对量化^[45]。

3.3 发展趋势

质谱成像技术已然成为药物评价研究的关键技术之一, 随着该技术的不断迭代升级, 将解锁药物评价研发领域的更多可能性, 助力医药产业高质量发展。展望未来质谱成像技术在药物评价研究中的发展趋势主要聚焦以下几个方面: (1) 空间多组学整合: 将空间转录组学、空间蛋白组学、空间代谢组学进行整合分析, 为药物吸收、分布、代谢、排泄的研究提供多维信息和参考。质谱成像技术推动空间多组学的发展, 为药物研发和疾病发生发展机制研究提供基因-蛋白-代谢的多维网络信息, 为药物评价研究提供全新视角和新方法。(2) 质谱成像技术与代谢流技术整合: 通过引入稳定同位素示踪剂, 追踪药物在体内的动态变化过程, 精准判断药物调控的具体代谢途径, 为药物作用机制研究提供可靠依据。再帕尔·阿不力孜团队已构建空间代谢

流新方法, 将空间代谢组学与时空同位素示踪进行整合, 揭示氟西汀通过增强海马内的葡萄糖代谢和三羧酸循环(TCA 循环)通量来发挥抗抑郁作用^[46]。

(3) 多模态成像技术整合: 与临床磁共振、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等成像技术进行关联, 为临床诊断及药物评价研究提供更多代谢水平的信息, 实现“代谢-结构-功能”闭环。通过核磁共振成像(MRI)等成像技术定位肿瘤的坏死区域, 采用质谱成像技术对该区域的药物分布和代谢状态进行空间定位, 借助免疫组织化学技术对特异蛋白标志物进行分子生物学验证。中国科学院兰州化学物理研究所师彦平团队将荧光成像和质谱成像技术进行多模态整合分析, 实现了实时、精准示踪结直肠癌的新型前药定位递送、释放、分布与代谢的全过程。未来, 质谱成像技术很有可能成为新型的分子病理诊断技术^[47]。(4) 多学科交叉融合: 期刊叠图分析结果可知, 质谱成像技术在药物评价研究中的应用离不开化学、材料、物理与分子生物学领域之间的相互融合发展。质谱成像技术在药物评价研究中的发展, 需要化学家设计合成新的基质和原位衍生化的新方法, 需要物理学家革新仪器性能与成像能力, 需要生物学家明确关键科学问题, 只有这些学科深度融合, 质谱成像技术才能从一种先进的“观察工具”真正蜕变为驱动药物研究的“决策引擎”。

总体来看, 质谱成像技术凭借其无需标记、同时检测多组分、保留分子空间分布信息的独特优势, 已成为现代药物评价研究中不可或缺的强大工具, 质谱成像技术将助力药物研究进入“空间组学”时代。随着质谱成像技术的重要性日益凸显, 其标准化工作也在推进。《中国药典》2025 年版在四部《0431 质谱法》“进样系统”中首次纳入质谱成像技术, 提出采用基质辅助激光解吸电离或解吸电喷雾电离等接口, 构建待测药物成分的质谱成像图谱, 标志着质谱成像技术正式迈入药物评价研究的“标准化”时代, 这将极大推动质谱成像技术在药物评价研究中的规范应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Caprioli R M, Farmer T B, Gile J. Molecular imaging of biological samples: Localization of peptides and proteins using MALDI-TOF MS [J]. Anal Chem, 1997, 69(23): 4751-4760.

- [2] Ovchinnikova K, Kovalev V, Stuart L, et al. OffsampleAI: Artificial intelligence approach to recognize off-sample mass spectrometry images [J]. BMC Bioinformatics, 2020, 21(1): 129.
- [3] Wu Z H, Wang R Z, Sun Z L, et al. A mass spectrometry imaging approach on spatiotemporal distribution of multiple alkaloids in *Gelsemium elegans* [J]. Front Plant Sci, 2022, 13: 1051756.
- [4] Nishidate M, Hayashi M, Aikawa H, et al. Applications of MALDI mass spectrometry imaging for pharmacokinetic studies during drug development [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2019, 34(4): 209-216.
- [5] Dannhorn A, Kazanc E, Hamm G, et al. Correlating mass spectrometry imaging and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for tissue-based pharmacokinetic studies [J]. Metabolites, 2022, 12(3): 261.
- [6] Liu D, Huang J P, Gao S S, et al. A temporo-spatial pharmacometabolomics method to characterize pharmacokinetics and pharmacodynamics in the brain microregions by using ambient mass spectrometry imaging [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(8): 3341-3353.
- [7] Dannhorn A, Doria M L, McKenzie J, et al. Targeted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging for drug distribution, toxicity, and tissue classification studies [J]. Metabolites, 2023, 13(3): 377.
- [8] Li L M, Zang Q C, Li X Z, et al. Spatiotemporal pharmacometabolomics based on ambient mass spectrometry imaging to evaluate the metabolism and hepatotoxicity of amiodarone in HepG2 spheroids [J]. J Pharm Anal, 2023, 13(5): 483-493.
- [9] Spruill M L, Maletic-Savatic M, Martin H, et al. Spatial analysis of drug absorption, distribution, metabolism, and toxicology using mass spectrometry imaging [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 201: 115080.
- [10] Li Y M, Ding Y Y, Dennis S, et al. SOAR elucidates biological insights and empowers drug discovery through spatial transcriptomics [J]. Sci Adv, 2025, 11(24): eadt7450.
- [11] 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.
- [12] Wang Z H, He B S, Liu Y Q, et al. In situ metabolomics in nephrotoxicity of aristolochic acids based on air flow-assisted desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(6): 1083-1093.
- [13] Eisenstein M. Seven technologies to watch in 2022 [J]. Nature, 2022, 601(7894): 658-661.
- [14] Bressan D, Battistoni G, Hannon G J. The dawn of spatial omics [J]. Science, 2023, 381(6657): eabq4964.
- [15] Ntshangase S, Mdanda S, Singh S D, et al. Mass spectrometry imaging demonstrates the regional brain distribution patterns of three first-line antiretroviral drugs [J]. ACS Omega, 2019, 4(25): 21169-21177.
- [16] Sun C L, Ma S S, Li L L, et al. Visualizing the distributions and spatiotemporal changes of metabolites in *Panax notoginseng* by MALDI mass spectrometry imaging [J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6): 726-733.
- [17] McVey P A, Webster G K, Galayda K J, et al. Rapid diagnosis of drug agglomeration and crystallinity in pharmaceutical preparations by electrospray laser desorption ionization mass spectrometry imaging [J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 179: 112977.
- [18] Nilsson A, Goodwin R J A, Shariatgorji M, et al. Mass spectrometry imaging in drug development [J]. Anal Chem, 2015, 87(3): 1437-1455.
- [19] Goodwin R J A. Sample preparation for mass spectrometry imaging: Small mistakes can lead to big consequences [J]. J Proteomics, 2012, 75(16): 4893-4911.
- [20] Körber A, Anthony I G M, Heeren R M A. Mass spectrometry imaging [J]. Anal Chem, 2025, 97(29): 15517-15549.
- [21] Vermeulen I, Isin E M, Barton P, et al. Multimodal molecular imaging in drug discovery and development [J]. Drug Discov Today, 2022, 27(8): 2086-2099.
- [22] Song X W, Zang Q C, Zhang J, et al. Metabolic perturbation score-based mass spectrometry imaging spatially resolves a functional metabolic response [J]. Anal Chem, 2023, 95(17): 6775-6784.
- [23] Pang X C, Gao S S, Ga M, et al. Mapping metabolic networks in the brain by ambient mass spectrometry imaging and metabolomics [J]. Anal Chem, 2021, 93(17): 6746-6754.
- [24] Zhao C, Dong J Y, Deng L L, et al. Molecular network strategy in multi-omics and mass spectrometry imaging [J]. Curr Opin Chem Biol, 2022, 70: 102199.
- [25] Shen Y T, Wang Y S, Wang J N, et al. High-resolution 3D spatial distribution of complex microbial colonies revealed by mass spectrometry imaging [J]. J Adv Res, 2025, 73: 329-340.
- [26] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能 [J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253.

- Chen Y, Chen C M, Liu Z Y, et al. The methodology function of Cite Space mapping knowledge domains [J]. Stud Sci Sci, 2015, 33(2): 242-253.
- [27] 刘蓉, 李朝海, 尚明越, 等. 基于 CiteSpace 的石斛属植物研究知识图谱可视化分析 [J]. 中草药, 2025, 56(11): 4005-4018.
- Liu R, Li C H, Shang M Y, et al. Visual analysis of knowledge map on *Dendrobium* genus plants research based on CiteSpace [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(11): 4005-4018.
- [28] Zhao C, Guo L, Dong J Y, et al. Mass spectrometry imaging-based multi-modal technique: Next-generation of biochemical analysis strategy [J]. Innovation, 2021, 2(4): 100151.
- [29] Shah M, Wang L L, Guo L, et al. SagMSI: A graph convolutional network framework for precise spatial segmentation in mass spectrometry imaging [J]. Anal Chim Acta, 2025, 1358: 344098.
- [30] Luo Z G, He J M, Chen Y, et al. Air flow-assisted ionization imaging mass spectrometry method for easy whole-body molecular imaging under ambient conditions [J]. Anal Chem, 2013, 85(5): 2977-2982.
- [31] He J M, Sun C L, Li T G, et al. A sensitive and wide coverage ambient mass spectrometry imaging method for functional metabolites based molecular histology [J]. Adv Sci, 2018, 5(11): 1800250.
- [32] He J J, Luo Z G, Huang L, et al. Ambient mass spectrometry imaging metabolomics method provides novel insights into the action mechanism of drug candidates [J]. Anal Chem, 2015, 87(10): 5372-5379.
- [33] Illes-Toth E, Hale O J, Hughes J W, et al. Mass spectrometry detection and imaging of a non-covalent protein-drug complex in tissue from orally dosed rats [J]. Angew Chem Int Ed, 2022, 61(36): e202202075.
- [34] Havlikova J, Randall E C, Griffiths R L, et al. Quantitative imaging of proteins in tissue by stable isotope labeled mimetic liquid extraction surface analysis mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2019, 91(22): 14198-14202.
- [35] Smith D F, Kilgour D P A, Konijnenburg M, et al. Absorption mode FTICR mass spectrometry imaging [J]. Anal Chem, 2013, 85(23): 11180-11184.
- [36] Vicari M, Mirzazadeh R, Nilsson A, et al. Spatial multimodal analysis of transcriptomes and metabolomes in tissues [J]. Nat Biotechnol, 2024, 42(7): 1046-1050.
- [37] Baijnath S, Kaya I, Nilsson A, et al. Advances in spatial mass spectrometry enable in-depth neuropharmacodynamics [J]. Trends Pharmacol Sci, 2022, 43(9): 740-753.
- [38] Nielsen M M B, Lambertsen K L, Clausen B H, et al. Mass spectrometry imaging of biomarker lipids for phagocytosis and signalling during focal cerebral ischaemia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 39571.
- [39] Lorensen M D B B, Hayat S Y, Wellner N, et al. Leaves of *Cannabis sativa* and their trichomes studied by DESI and MALDI mass spectrometry imaging for their contents of cannabinoids and flavonoids [J]. Phytochem Anal, 2023, 34(3): 269-279.
- [40] Morosi L, Zucchetti M, D'Incalci M, et al. Imaging mass spectrometry: Challenges in visualization of drug distribution in solid tumors [J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(5): 807-812.
- [41] Fredriksen T R, Holbrook J H, Rosas L, et al. Light-reactive norharmane derivatization of lipid isomers by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2025, 97(11): 6001-6008.
- [42] Yang S, Wang Z H, Liu Y H, et al. Dual mass spectrometry imaging and spatial metabolomics to investigate the metabolism and nephrotoxicity of nitidine chloride [J]. J Pharm Anal, 2024, 14(7): 100944.
- [43] Xiong A Z, Lu L H, Jiang K Y, et al. Functional metabolomics characterizes the contribution of farnesoid X receptor in pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome [J]. Arch Toxicol, 2024, 98(8): 2557-2576.
- [44] Tang W W, Chen J, Zhou J, et al. Quantitative MALDI imaging of spatial distributions and dynamic changes of tetrandrine in multiple organs of rats [J]. Theranostics, 2019, 9(4): 932-944.
- [45] Lamont L, Hadavi D, Viehmann B, et al. Quantitative mass spectrometry imaging of drugs and metabolites: A multiplatform comparison [J]. Anal Bioanal Chem, 2021, 413(10): 2779-2791.
- [46] Jin B, Pang X C, Zang Q C, et al. Spatiotemporally resolved metabolomics and isotope tracing reveal CNS drug targets [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(4): 1699-1710.
- [47] Zhao X B, Kang J Y, Shi Y P. Noncovalent dual-locked near-infrared fluorescent probe for precise imaging of tumor via hypoxia/glutathione activation [J]. Anal Chem, 2022, 94(17): 6574-6581.

[责任编辑 刘东博]