

• 综 述 •

空间代谢组学在中药药理和毒理机制研究中的应用

徐沂鑫^{1,2}, 王变利², 闫雪生^{2*}, 张会敏^{2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014

摘 要: 空间代谢组学作为代谢组学领域的前沿技术, 通过整合质谱成像与代谢组学分析, 打破了传统代谢组学无法保留组织空间信息的局限性, 实现了代谢物空间分布特征的原位可视化, 为解析中药成分的动态分布规律及代谢通路提供了技术支撑。通过概述空间代谢组学在中药药理毒理机制研究中的相关应用, 以揭示该技术在中药研究领域的应用潜力。基于基质辅助激光解吸电离质谱成像、解吸电喷雾电离质谱成像等质谱成像技术, 直观展现出中药成分在靶器官中的分布特征及其代谢调控途径, 阐释中药在治疗肿瘤、心脑血管疾病、肝病及其他炎症相关疾病中的药理作用机制; 利用质谱成像技术对中药毒性成分进行空间定位, 并动态监测中药炮制减毒的代谢网络, 为中药安全性评价提供了新维度。尽管面临样品制备复杂、绝对定量困难等局限性, 空间代谢组学与人工智能、多模态组学技术的深度融合, 将推动中药研究从“宏观整体”向“精准时空”转变, 推动中医药现代化。

关键词: 空间代谢组学; 质谱成像; 中药成分; 药理机制; 毒理机制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)13-4816-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.025

Application of spatial metabolomics in study of pharmacological and toxicological mechanisms of traditional Chinese medicine

XU Yixin^{1,2}, WANG Bianli², YAN Xuesheng², ZHANG Huimin²

1. College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Spatial metabolomics, as a cutting-edge technology in the field of metabolomics, breaks the limitation of traditional metabolomics that cannot obtain spatial information of tissues by integrating mass spectrometry imaging and metabolomics analysis, and realises the in situ visualization of the spatial distribution characteristics of metabolites, which provides technological support for analyzing the dynamic distribution and metabolic pathways of traditional Chinese medicine (TCM) components. By outlining the relevant applications of spatial metabolomics in the study of pharmacological and toxicological mechanisms of TCM, in order to reveal the potential application of this technology in the field of TCM research. Based on matrix assisted laser desorption/ionisation-mass spectrometry imaging, desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging and other mass spectrometry imaging technologies, the distribution characteristics and metabolic pathways of TCM components in target organs are visually presented, and the pharmacological mechanisms of TCM in treatment of tumors, cardiovascular and cerebrovascular diseases, liver diseases and inflammation related diseases are elucidated. The use of mass spectrometry imaging technology for spatial localization of toxic components in TCM and dynamic monitoring of the metabolic network for reducing toxicity in TCM processing provides new perspectives for the safety evaluation of TCM. Despite the limitations of complex sample preparation and absolute quantification, the deep integration of spatial metabolomics, artificial

收稿日期: 2025-03-01

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyzdxk-2023121); 山东省中医药高层次人才培养项目-学科带头人 (2023); 重庆市技术创新与应用发展专项重点项目 (CSTB2024TIAD-LCX0001)

作者简介: 徐沂鑫, 硕士研究生, 研究方向为中药分析学。E-mail: 793964764@qq.com

***通信作者:** 闫雪生, 研究员, 从事中药制剂与中药分析研究。E-mail: 48309385@qq.com

张会敏, 博士, 研究员, 从事中药分析研究。E-mail: huiminzhang@163.com

intelligence and multimodal omics technology will promote the transformation of TCM research from “macro integration” to “precise time and space”, and promote the modernization of TCM.

Key words: spatial metabolomics; mass spectrometry imaging; traditional Chinese medicine ingredients; pharmacological mechanisms; toxicological mechanisms

代谢组学是系统生物学的重要分支，其主要研究生物体内小分子代谢物的组成、动态变化及其与生理、病理过程的关联^[1]。代谢物（如糖类、氨基酸、脂类、有机酸等）是基因表达、蛋白质活性和环境因素共同作用的终端产物，能够直接反映生物体的实时功能状态^[2]。代谢组学通过将样品均质化以从中提取出成百上千个代谢物，利用质谱^[3]或核磁共振^[4-5]等关键技术进行高通量检测，并结合主成分分析、偏最小二乘判别分析^[6]等数据分析平台进行多变量统计分析，从而深入了解生物体内的代谢网络。然而，机体代谢过程存在组织异质性，传统代谢组学破坏了样本的初始结构，丧失了代谢物的空间信息，无法满足复杂组织（如脑、肿瘤、植物根茎）的空间解析需求。可见，传统代谢组学难以有效解决中药复杂成分在体内时空动态分布这一难题。近年来，代谢组学的重点已从建立某些化合物的数据库逐渐转向探索其空间分布以获得新的见解^[7]。

质谱成像技术通过结合分子组成分析与局部环境分析^[8]，直接表征出化合物在生物组织表面的空间分布。其核心原理是通过激光、离子束或电喷雾等方法逐点扫描样品表面^[9]，使表面分子电离，随后经质谱仪分离检测，将收集的质谱数据转换为成像软件可识别的格式，根据颜色或亮度显示每个像素点处化合物的相对含量^[10]，最终以图像的形式

展现出样品表面分子的空间分布特征^[11]。为了确定化合物的空间分布特征，研发更灵敏的仪器，提高电离效率，选择适宜的样品制备及处理方法^[12]等尤为重要。其中，选择合适的电离源^[13]，基质喷涂的均匀性^[14]，调整组织切片厚度^[15]是获得高质量质谱数据的重要因素。质谱成像具有无标记、空间分辨率高及质量检测范围宽等特点，能够对特定元素^[16]、蛋白质^[17]、肽类^[18]、脂质^[19]及代谢物^[20]等物质进行精准检测，在神经科学^[21]、微生物学^[22]、肿瘤^[23-25]、心血管疾病^[26]等生物医学领域应用广泛。不同质谱成像技术的区别在于离子产生的方式，目前主要的电离技术为基质辅助激光解吸电离质谱成像（matrix assisted laser desorption/ionisation-mass spectrometry imaging, MALDI-MSI）、二次离子质谱成像（secondary ion mass spectrometry-mass spectrometry imaging, SIMS-MSI）、解吸电喷雾电离质谱成像（desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging, DESI-MSI）、激光烧蚀电喷雾电离质谱成像（laser ablation electrospray ionization-mass spectrometry imaging, LAESI-MSI）和大气压基质辅助激光解吸电离质谱成像（atmospheric pressure-matrix assisted laser desorption/ionisation-mass spectrometry imaging, AP-MALDI）等^[27]，其中 MALDI-MSI 与 DESI-MSI 技术在中药空间代谢组学中的应用较为广泛，不同技术的特征见表 1。

表 1 不同质谱成像技术的区别

Table 1 Differences between different mass spectrometry imaging techniques

电离源	电离原理	特点	空间分辨率/ μm	压力	文献
MALDI	使用脉冲激光束照射分析物表面，使其解吸和电离	空间分辨率和质量分辨率高，适用于小样本检测，碎片少	10~100	高真空	27-29
SIMS	使用高能离子束从样品表面产生二次离子，解析分析物	碎片较多，分辨率高，适合表面代谢物分析	<10	超高真空	27,30
DESI	使用高能电喷雾溶剂液滴来从样品表面解吸分子	无需基质，常压操作，产生多电荷离子，分辨率较低	50~200	大气压	27-28,31
LAESI	使用中红外激光直接烧蚀样品，再用电喷雾对这些提取的粒子进行电离	适用于细胞等含水量丰富的生物样品	100~300	大气压	27,32-34
nano-DESI	通过纳米级电喷雾溶剂萃取组织代谢物	直接电离能产生蛋白质离子	10~50	大气压	27,35-36
AP-MALDI	在大气压下，使用脉冲激光束照射分析物表面，使其解吸和电离	对挥发性化合物进行高通量分析和检测	10~100	大气压	37-38

质谱成像与代谢组学的深度融合,逐渐发展形成了一门新兴交叉学科——空间代谢组学。空间代谢组学通过对内源性物质(氨基酸、肽、神经递质和脂质)及外源性化学物质(如药剂、环境污染物、毒物、天然产物和重金属)的空间分布进行成像分析^[27],系统性获取生物组织中成百上千种化合物的空间分布信息,揭示生物组织、细胞甚至微生物群落的代谢异质性,精准解析代谢活动与空间微环境的动态关联,为生物医学研究提供多维度的解析方案。因此,空间代谢组学通过“原位、可视化”的

分析能力,为中药研究提供了从微观到宏观的多尺度视角,对研究中药代谢物及有效成分的空间分布规律、药理作用机制等问题具有重要意义^[39],突破了传统代谢组学在空间信息缺失方面的局限性(图 1)。本文聚焦于空间代谢组学在中药药理毒理机制研究中的应用,从抗肿瘤、心脑血管疾病、肝病、炎症等具体疾病领域展开论述,并对空间代谢组学在中药领域的应用作出前瞻性展望,为阐明中药多靶点药效机制、优化炮制减毒工艺及推动中医药现代化提供技术理论支撑。



图 1 空间代谢组学的基本流程及生物应用

Fig. 1 Basic process and biological application of spatial metabolomics

1 空间代谢组学在中药药理机制研究中的应用

空间代谢组学凭借其精准定位与动态追踪等核心优势,广泛用于中药在肿瘤、心脑血管疾病、神经系统疾病、肝病及炎症等领域的研究,尤其是在阐明中药成分的多靶点效应及动态代谢过程等方面具有重要应用价值,为中药药理机制研究提供了全新视角。

1.1 中药抗肿瘤药理作用机制研究

癌症是影响全人类健康最重要的疾病之一^[40-41],根据世界卫生组织的数据显示,2020 年近 1 000 万例患者死亡由癌症导致,其中乳腺癌与肺癌的患病率最高。目前,癌症的治疗发生了巨大转变,从使用广谱细胞毒性药物逐渐向使用靶向药物演变^[42],靶向药物具有更高效、更安全的特点。但许多抗癌

药物存在作用机制尚不清楚^[43-44]，生物利用度低^[45]等问题，仍需深入研究。空间代谢组学可精准定位肿瘤微环境中代谢异质性区域，分析药物分布与代谢调控的空间关联性，从而揭示肿瘤微环境的空间代谢特征。

MALDI-MSI 结合 3D 肿瘤球体模型在肿瘤代谢异质性研究中展现出独特优势。Geng 等^[46]通过该技术解析铁死亡过程中脂肪酸代谢的动态变化。研究发现，经 RAS 选择性致死小分子 3 诱导铁死亡后，肿瘤细胞中多不饱和脂肪酸（如花生四烯酸、肾上腺酸）的含量显著升高，这表明花生四烯酸和肾上腺酸能够增强肿瘤对铁死亡的敏感性，进而抑制肿瘤细胞的生长及肿瘤球体的形成。该团队进一步研究小檗碱的抗肿瘤机制，发现其能抑制肿瘤细胞程序性死亡受体-配体 1 的表达，揭示免疫激活中谷氨酰胺代谢的重编程特征，并通过 MALDI-MSI 观察到牛磺酸、谷氨酸等代谢物的空间异质性分布^[47]。另有研究利用该技术对姜黄素干预的 3D 肿瘤球体进行空间代谢可视化分析，结果显示肿瘤组织中脂质、多胺等代谢通路发生了显著改变，并解析了姜黄素的葡萄糖醛酸化代谢过程，证实其对乳腺癌细胞生长增殖的调控作用^[48]。为了更好地获取肿瘤的异质性信息，三维质谱成像技术能够帮助研究者更好地了解肿瘤微环境及外源性分子的作用机制^[49-51]。这些研究为深入探索肿瘤微环境中代谢、免疫与死亡的交互作用提供了重要方法学参考。

Weng 等^[52]首次通过质谱成像技术揭示了西洋参囊泡对肿瘤脂质代谢的靶向调控作用。研究发现，经西洋参囊泡治疗的肿瘤组织中脂质种类（329 种）显著多于对照组（297 种），表明其可能通过调节甘油磷脂等脂质的空间分布特征发挥抗肿瘤效应。在中药联合用药抗癌机制方面，有研究利用 MALDI-MSI 技术阐明了蟾毒灵与华蟾酥毒基联合治疗的潜在机制，发现其联合疗法调节了鞘脂代谢和甘油磷脂代谢，导致肿瘤细胞中线粒体驱动的程序性细胞死亡及生物膜的系统性破坏；同时，肿瘤实质区域不断向坏死区域转变，为癌症的治疗和预后提供了新视角^[53]。

在肿瘤不同区域微环境中，其代谢调控途径具有显著的差异性，相关靶点多而复杂。中药可通过调节肿瘤微环境中的免疫代谢、能量代谢及氧化应激等发挥抗肿瘤作用。利用空间代谢组学技术分析肿瘤细胞的代谢成分变化^[54]，阐明肿瘤代谢异质性、

癌细胞可塑性及肿瘤与微环境的相互作用机制^[55]。通过精准获取中药及其代谢物的质谱信息，分析其在肿瘤组织中的分布特征，为阐明中药的抗肿瘤机制、疗效及安全性提供直接实验证据^[56]。此外，基于该技术挖掘中药治疗肿瘤的关键生物标志物^[57]，进一步推动了癌症研究、诊断与治疗策略的创新性进展。

1.2 中药治疗心脑血管疾病药理作用机制研究

1.2.1 心肌梗死

心肌梗死是由于动脉内壁形成斑块，导致心脏供血不足，最终因缺氧造成心肌损伤^[58]。该疾病不仅与脂蛋白颗粒浓度、胆固醇含量相关，还受特定炎症因子和糖代谢标志物的影响^[59]。利用空间代谢组学技术分析梗死区域的代谢成分变化，以深入探究中药治疗心肌梗死的药理作用机制。

Wu 等^[60]经 MALDI-MSI 分析发现，能量供应障碍主要发生在梗死区，在经过附子提取物的治疗后，梗死区周围组织的二磷酸腺苷和三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）含量显著增加，从而提高了梗死区心肌细胞的能量供应，减少心肌细胞死亡，减轻心肌梗死的损伤程度，该研究科学地证明了附子提取物能够通过调节能量代谢发挥抗心肌梗死的作用。另有研究为探讨葛根对急性心肌梗死的潜在治疗机制，通过 DESI-MSI 等技术验证了葛根乙醇提取物可能通过调节肠道菌群、促进胆汁酸转运、法尼酯衍生物 X 受体-成纤维细胞生长因子 15 信号通路及促进胆固醇 7 α -羟化酶的表达，从而对急性心肌梗死起到治疗作用，证实了葛根乙醇提取物改善心肌损伤的作用机制，为阐明中药多成分对肝-肠轴的调控作用提供了直接证据^[61]。

空间代谢组学能够直观地展示出能量代谢、脂质代谢和氧化应激代谢物的空间分布状态，分析梗死区域与正常组织的代谢差异，发现关键代谢通路的变化，揭示中药有效成分在心肌组织中的分布及其对代谢网络的影响。在改善微循环、抑制炎症反应、抗心肌纤维化等方面展现独特价值。

1.2.2 心力衰竭

心力衰竭的发病率和患病率在世界范围内不断增加^[62]，中医药以“整体观”和“辨证论治”为指导，通过多成分协同作用，可显著改善微血管循环、调节心肌能量代谢、减轻氧化应激及炎症反应^[63]。但其核心机制尚不清楚，且许多针对心力衰竭的新药物及治疗仪器仍处于临床试验阶段，仍需深入研究。空间代谢组学技术通过动态追踪代谢标志物的空间演变规律，揭示中药治疗心

力衰竭的潜在代谢调控途径。

Zhang 等^[64]利用空间代谢组学技术探讨益心舒胶囊 (Yixinshu Capsule, YXS) 治疗慢性心力衰竭潜在的作用靶点及其空间分布特征。通过质谱成像技术检测了心肌组织中 GATA 结合蛋白 4 (GATA binding protein 4, GATA4)、组蛋白去乙酰化酶 1 (histone deacetylase 1, HDAC1)、视网膜母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma, RB) 等核心蛋白的空间分布与表达差异,发现 YXS 可能通过调控 RB/HDAC1/GATA4 信号通路来减轻心肌肥大,发挥治疗慢性心力衰竭的作用。Zheng 等^[65]利用 MALDI-MSI 结合二维电泳发现参附注射液 (Shenfu Injection, SFI) 在抗炎、改善心脏功能方面具有显著作用, SFI 能够下调结合珠蛋白和五聚蛋白 3 的表达,从而改善心脏血流动力学参数,缓解心衰病理进程。质谱分析进一步显示,表明这 2 种蛋白可能作为 SFI 治疗慢性心力衰竭的潜在生物标志物。该研究利用质谱成像技术,精准地找出 SFI 影响的关键蛋白,阐明了中药复方的药理作用机制。Wu 等^[66]利用 MALDI-MSI 技术揭示了 SFI 治疗缺血性心力衰竭大鼠模型的分子机制,发现 SFI 能够显著降低牛磺酸、谷胱甘肽及部分磷脂的含量水平,并改变其在非梗死区的空间分布,揭示了 SFI 通过调控氧化应激和磷脂代谢发挥心肌保护作用。该研究从代谢层面上阐明了 SFI 治疗缺血性心力衰竭的潜在机制。

空间代谢组学能够定位不同心肌区域的 ATP、乳酸及肉碱等代谢物空间分布,揭示心力衰竭相关代谢途径空间异质性,并能对中药成分的靶向区域可视化。利用空间代谢组学深入研究中药治疗心力衰竭相关作用机制,不仅为中医药防治慢性病提供理论支撑,更为开发低毒高效的新型治疗药物开辟新路径,对缓解心衰疾病负担具有重要现实意义。

1.2.3 脑损伤 脑损伤是由意外伤害引起的脑组织损伤和功能障碍,具有高致残率、高并发症发生率的特点。目前脑损伤缺乏有效的治疗方法,了解其发病机制和探索新的干预措施至关重要。空间代谢组学能够分析损伤区域代谢物的空间分布变化,深入揭示中药治疗脑损伤的代谢调控机制。

Li 等^[67]利用液体微连接表面采样-质谱成像技术系统分析了创伤性脑损伤大鼠模型中损伤区域周围的脂质组和代谢组空间分布变化。在经血府逐瘀汤治疗后,发现磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷

脂酸和二酰基甘油等磷脂类成分在中脑和丘脑中显著上调,可能通过多靶点调控炎症反应和代谢通路改善脑损伤预后。同时,血府逐瘀汤的活性成分能够靶向乙酰胆碱酯酶、丝裂原活化蛋白激酶 1 等蛋白,其可能通过抑制炎症反应和调控鞘脂信号通路发挥治疗作用,为中药调控多通路代谢治疗创伤性脑损伤提供了分子层面的研究依据。有研究利用 MALDI-MSI 技术,发现百里醌能够促进葡萄糖有氧化、调节细胞内能量代谢、提高磷脂分子水平、增加抗氧化小分子含量、维持钠钾离子稳态,最终减轻脑组织的损伤^[68]。Hou 等^[69]利用 MALDI-MSI 技术阐明红景天中的活性成分红景天苷治疗脑损伤的药理机制。发现红景天苷能够调控脑组织中柠檬酸、谷胱甘肽、多巴胺及环磷酸腺苷的含量,表明红景天苷对治疗大脑代谢紊乱具有区域特异性。该研究揭示了红景天苷能够通过调控能量代谢、增强抗氧化能力及调节神经递质平衡等方面改善脑损伤,阐明其治疗低氧性脑损伤的分子机制。

空间代谢组学通过“空间维度+代谢维度”的双重解析,揭示创伤性脑损伤引起的代谢变化,中药成分的脑组织靶向性、代谢调控及神经修复相关机制,挖掘中药治疗创伤性脑损伤的生物标志物。利用该技术进一步推动针对性治疗方案的开发,为创伤性脑损伤等复杂脑疾病提供更有效的干预策略。

1.2.4 缺血性脑卒中 缺血性脑卒中是由脑血流阻断引发^[70],因脑组织供血不足导致神经功能损伤^[71]。传统中药在抑制氧化应激、调节细胞自噬、改善微循环及促进血管新生等方面展现独特优势。利用空间代谢组学分析中药成分的代谢差异变化,不仅为治疗缺血性脑卒中提供理论支撑,更为研发新型神经保护药物开辟创新路径。

Wang 等^[72]利用质谱成像技术研究桃红四物汤 (Taohong Siwu Decoction, THSWD) 治疗缺血性脑卒中的相关代谢调控机制,揭示了皮层及纹状体区域的代谢物空间分布特征。研究发现,THSWD 通过调控缺血脑区 (皮层和纹状体) 的能量代谢、神经递质平衡及多胺代谢通路,能够改善神经功能缺损、缓解运动障碍及减小脑梗死面积。该技术凭借高灵敏度与高空间分辨率,有助于解析中药复方在缺血性脑卒中模型中的代谢调控作用,为中药现代化研究提供了技术手段。有研究通过 MALDI-MSI 技术阐明了三七中的三萜皂苷具有调节大鼠的纹状体和海马体中的 ATP 代谢、三羧酸循环、苹果酸-天

冬氨酸穿梭、抗氧化活性以及铁和磷脂的稳态等作用,并阐明了三萜皂苷在调节缺血性脑卒中小分子代谢方面的潜在机制^[73-74]。

根据质谱成像图分析脑卒中相关代谢物质的空间变化,解析脑损伤区域的异质性,解析中药对缺血性脑卒中及缺血再灌注损伤的作用机制,并阐明中药多成分的脑组织靶向性及代谢动态调控作用,筛选区域特异性标志物,优化疗效评价体系,为缺血性脑损伤相关疾病提供更有效的治疗方案。

1.2.5 神经系统疾病 神经系统疾病包括神经退行性疾病、神经炎症性疾病、偏头痛等。其中,神经退行性疾病是一类以神经元渐进性丢失和功能衰退为特征的疾病,主要受遗传、年龄、环境等因素影响^[75],其核心机制包括蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍、氧化应激及神经炎症等^[76-77];偏头痛作为另一种常见的神经系统疾病,有多种诱发因素^[78],以剧烈头痛为主要特征,并常伴有恶心、呕吐等症状。利用空间代谢组学能够进一步揭示神经系统疾病的病理机制,推动精准治疗发展。

Fan 等^[79]将空间代谢组学与网络药理学相结合,阐明人参与五味子在治疗阿尔茨海默病方面的药效物质及其作用机制。利用 DESI-MSI 技术实现了中药活性成分在靶器官的原位可视化,发现人参皂苷、木脂素等小分子成分在脑部关键区域的空间分布与代谢标志物的调控密切相关。随后通过网络药理学分析揭示了 8 个活性成分与 12 个核心靶点的相互作用网络,明确了人参与五味子多靶点干预阿尔茨海默病的分子机制。该研究为中药多成分协同作用提供了原位可视化证据,推动了空间代谢组学与网络药理学在中药现代化研究中的应用。Cheng 等^[80]通过气流辅助解吸电喷雾电离质谱成像 (airflow-assisted desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging, AFADESI-MSI) 技术,在血管性痴呆大鼠模型中观察到多个脑区的代谢成分发生了显著变化,其涉及了神经递质代谢、氧化还原稳态、脂质代谢等不同通路。在经过灯盏细辛注射液的治疗后,代谢紊乱得到逆转,特别是在调控神经递质代谢方面表现显著,逆转了谷氨酸、 γ -氨基丁酸、多巴胺等神经递质的异常水平。通过 AFADESI-MSI 技术揭示了代谢紊乱的“空间异质性”,展现出灯盏细辛注射液在治疗血管性痴呆中具有多通路调控的潜力,凸显了中药“多成分-多靶点”治疗复杂疾病的独特优势。川芎的主要生物活

性成分川芎嗪能够治疗脑部疾病,具有神经保护作用^[81]。有研究通过空间代谢组学系统地揭示了川芎嗪缓解偏头痛的药理机制,发现川芎嗪的药效机制与其空间分布变化密切相关,通过调控葡萄糖代谢、氧化还原稳态、能量代谢等途径发挥疗效。该研究揭示了川芎嗪通过调节葡萄糖-谷胱甘肽代谢轴缓解偏头痛的作用机制,不仅为探究药物靶向作用提供了直接证据,还拓展了质谱成像在神经疾病药理研究中的应用^[82]。

空间代谢组学为中药治疗神经系统疾病的机制研究提供了空间动态视角,通过分析中药活性成分在靶器官的原位可视化,深度揭示了中药成分的空间分布特征与代谢调控机制,为开发神经保护药物及制定个性化治疗策略奠定科学基础。

1.3 中药治疗肝病药理作用机制研究

1.3.1 酒精性肝损伤 (alcoholic-related liver disease, ALD) ALD 主要是由于长期摄入酒精所引发的肝脏疾病,其病变类型主要包括酒精性脂肪肝、酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化及酒精性肝硬化^[83]。酒精主要通过影响氧化应激、免疫稳态失衡等方面直接或间接对肝脏发挥毒性作用^[84],但由于肝脏的不同区域具有空间异质性,传统代谢组学难以准确分析代谢紊乱部位。空间代谢组学通过质谱成像分析技术,能够筛选出与特定病变区域相关的标志物,从而深化对疾病机制的理解。

Chen 等^[85]通过整合空间代谢组学技术与非靶向脂质组学分析,系统揭示了杠板归提取物对慢性 ALD 的保护机制。经 MALDI-MSI 显示,长期摄入酒精后使肝脏中的促炎性脂质在肝脏外周区域富集,而保护性脂质在中央区域分布减少;经杠板归提取物治疗后,多种脂质的代谢紊乱得到显著缓解,同时发现杠板归提取物治疗肝损伤的作用机制可能与调控亚油酸及 α -亚麻酸代谢有关。该研究首次结合非靶向脂质组学与空间代谢组学技术,从脂质代谢网络与空间分布的双重维度解析杠板归提取物的肝脏保护机制,突破了传统单一代谢组学的局限性,为天然药物治疗肝病提供了科学依据。另有研究发现彝族传统草药两头毛水提取物对酒精诱导的肝损伤的治疗作用。通过肝脏空间代谢组学分析,发现经两头毛干预后有 215 种差异代谢物显著变化,主要涉及甘油磷脂 (如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺)、亚油酸、牛磺酸和蛋氨酸代谢等通路,能够显著影响肝细胞膜修复和脂蛋白合成。此外,

质谱成像显示两头毛还能够通过调节甘油磷脂代谢,改善脂质沉积并促进脂肪转运。该研究直观地展示了两头毛对肝脏代谢网络的整体调节作用,体现了中药多成分、多通路协同治疗肝损伤的传统理论,极大地推动了民族医药现代化^[86]。

空间代谢组学通过整合脂质空间分布特征与代谢网络分析,突破传统组学局限,精准解析中药治疗酒精性肝病的作用机制。该技术不仅证实了中药通过多成分协同调控脂蛋白合成、抗炎反应及脂质稳态等分子机制,更通过可视化手段阐释了“多靶点、多通路”协同作用的中医理论精髓。

1.3.2 非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) NAFLD 是因肝脏脂质过度沉积引发的代谢性疾病,常伴有肥胖、糖尿病、血脂异常、血压异常等代谢紊乱病证^[87]。NAFLD 具有显著的空间异质性,如脂质沉积、炎症反应及肝纤维化的相关指标性成分在不同肝小叶区域的分布具有显著差异^[88-89]。传统代谢组学仅提供肝脏整体代谢谱,而空间代谢组学能够定位代谢物的异常积累区域,为揭示中药治疗 NAFLD 的药理机制及制定新型诊疗方案提供了独特视角。

Shi 等^[90]通过 DESI-MSI 技术揭示了非酒精性脂肪肝中脂质分子的空间分布特征及代谢转化机制。经泽泻白术方治疗后,磷脂酰乙醇胺和鞘磷脂的含量增加,其可能与细胞膜稳定性的改善及抗炎效应相关;而三酰甘油和二酰甘油含量分布减少,表明可能通过抑制脂质合成酶的活性或促进脂质代谢来减轻肝脏脂肪沉积。进一步证实泽泻白术方对 NAFLD 的多靶点调控作用,为肝脏脂质代谢转化提供了分子层面的依据。旱金莲是一年生草本植物,具有抗高血压、利尿、抗菌、抗氧化、抗凝血酶和抗炎等作用^[91],其有效成分蟛蜞菊内酯和去甲基蟛蜞菊内酯对 NAFLD 有治疗作用。通过整合空间代谢组学与转录组学的分析,揭示了这 2 种成分改善 NAFLD 的作用机制。研究表明,蟛蜞菊内酯能够通过抑制类固醇生物合成和脂肪酸代谢通路减轻肝脏脂质堆积,而去甲基蟛蜞菊内酯则主要调控信号转导与免疫相关通路。该研究为多组学开发新型肝病药物提供了技术参考^[92]。利用空间代谢组学解析非酒精性脂肪肝中代谢网络的动态响应,为阐明中药整体调控作用及相关代谢机制提供了新的技术路径。Yang 等^[93]通过空间代谢组学分析发现,黄芩甲醇提取物中的黄芩素、汉黄芩素和汉黄

芩苷能够富集于肝纤维化组织中。结合分子对接技术证实,黄芩素和汉黄芩素可直接与细胞质磷脂酶 2 (cytosolic phospholipase A2, cPLA2) 结合,抑制其表达及活性,表明二者能够直接作用于 cPLA2 的调控代谢通路。这一作用能够阻断花生四烯酸代谢通路,减少炎症介质的生成,从而抑制肝星状细胞激活和胶原沉积。该研究阐明中药活性成分在肝组织中的靶向分布,为开发抗肝纤维化药物提供了实验依据和理论支持。

空间代谢组学技术可直观地呈现出药物活性成分在肝脏组织中的时空分布,揭示药物靶向富集规律,并能够动态追踪肝脏代谢产物转化路径,解析有效成分与代谢酶的相互作用,通过多维度可视化病变区域分子特征变化,阐释中药调控肝脏脂质代谢、炎症反应等关键通路的分子机制。

1.4 中药治疗炎症相关疾病药理作用机制研究

炎症是机体对抗病菌、伤口或有害物质的综合生理反应,主要分为急性炎症和慢性炎症。急性炎症是短期免疫反应,表现为红肿热痛;慢性炎症则长期存在,可能诱发糖尿病、心血管疾病、癌症等多种慢性病^[94]。中药凭借多成分、多靶点整体调节的优势,具有良好的安全性与有效性,能够通过多种机制发挥抗炎作用^[95],空间代谢组学技术可突破传统炎症研究中代谢异质性解析的技术瓶颈,对炎症病灶区域的代谢调控实现可视化分析。

Han 等^[96]揭示了黄葵胶囊治疗 2 型糖尿病肾脏的抗炎作用新机制。该研究首次解析了 3-dehydrosphinganine、retinyl ester 及 9-cis-retinoic acid 等核心生物标志物在肾脏中的空间分布变化,发现此类代谢物与 2 型糖尿病肾脏的炎症反应及纤维化密切相关。该研究通过空间代谢组学技术揭示了药物成分在靶器官中的分布特征,为阐释中药多靶点作用机制提供了方法学范例。Yang 等^[97]利用 DESI-MSI 技术首次在慢传输型便秘研究中实现了肝脏和肠道组织脂质代谢的原位可视化,弥补了传统代谢组学无法提供小分子原位信息的局限。研究发现首荟通便胶囊能够通过调控 LPC (26:0)、PC (20:4/16:1)、PE (22:6/16:0) 等脂质的含量水平,减轻肠道炎症、修复肠屏障损伤,最终促进肠道蠕动。该研究揭示了首荟通便胶囊对肝脏和肠道组织脂质代谢的作用机制,为开发便秘治疗药物提供了新思路。Ren 等^[98]利用 AFADESI-MSI 技术分析绝经后骨质疏松模型大鼠的肾脏代谢变化,发现

骨质疏松与支链氨基酸的代谢紊乱有关,而骨舒丹能够显著逆转支链氨基酸的含量水平,减少 α -支链酮酸的积累。该研究利用质谱成像分析进一步证实绝经后骨质疏松症的代谢紊乱主要集中于肾皮质,为“肾-骨”轴理论提供了代谢层面的分子依据,以揭示骨舒丹对绝经后骨质疏松大鼠模型的保护机制。

另有研究通过质谱成像技术与网络药理学的整合分析,系统揭示了黄根醋酸乙酯提取物(Huanggen ethyl acetate extract, HG-2)改善肺纤维化的多通路代谢调控及信号转导机制。质谱成像分析显示, HG-2 通过调节精氨酸生物合成、丙氨酸-天冬氨酸-谷氨酸等代谢通路,显著下调花生四烯酸代谢、上调甘油磷脂代谢,逆转肺纤维化小鼠模型中代谢物的异常分布。结合网络药理学发现, HG-2 通过抑制转化生长因子- β 1/Smad 通路及酪氨酸激酶活性,减轻炎症反应、降低氧化应激水平并重塑细胞外基质。该研究揭示了 HG-2 通过“多靶点-多通路”抗肺纤维化的作用机制^[99]。

空间代谢组学可精准识别炎症病灶中的特异性代谢标志物,分析中药成分对炎症相关代谢节点的靶向调控作用。通过分析代谢物的空间分布与代谢通路的调控趋势,系统阐明中药调控炎症代谢网络的核心机制,为炎症相关疾病的治疗策略开发提供关键数据支持。

2 空间代谢组学在中药毒理机制研究中的应用

部分中药的有效成分也是其毒性成分,如附子中的乌头碱、马钱子中的土的宁等。不当地使用此类中药可能导致多器官损伤,引发毒性反应^[100]。因此,系统解析中药毒性成分的作用机制,鉴定毒性中药的药效物质基础,并对毒性中药开展安全性评价,有利于建立科学的评价体系,保障临床中药用药的安全性^[101]。

2.1 中药毒性成分的代谢机制研究

毒性成分的代谢机制研究是中药安全性评价的核心内容,其关键在于解析毒性成分在体内的代谢途径、关键酶系及影响因素,从而揭示毒性产生的分子机制。通过空间代谢组学技术精准定位毒性成分的空间分布,解析毒性成分相关代谢途径的动态变化,为中药毒性成分的代谢机制研究提供了前所未有的视角。

Jiang 等^[102]利用空间代谢组学技术,分析何首乌毒性成分的空间分布及其代谢机制。研究发现何

首乌能够显著改变小鼠肝脏中胆汁酸、氨基酸、酰基肉碱及脂类代谢物的含量与空间分布,引起亚麻酸/亚油酸代谢、肉碱合成代谢、脂肪酸氧化等通路的代谢异常,并造成胆汁淤积、线粒体损伤、氧化应激及能量代谢紊乱。该研究全面阐明了何首乌的肝毒性机制,为解析中药多成分的毒性机制提供了“成分-靶点-代谢”多维数据链。中药引发肾毒性损伤主要表现在急性肾损伤、慢性肾病、肾结石等方面^[103],危害人体健康。通过 AFADESI-MSI 技术探究马兜铃酸 I 的肾毒性机制及与肾毒性相关的代谢产物,发现马兜铃酸 I 能够影响精氨酸肌酐代谢、尿素循环、丝氨酸合成等途径,其相关代谢产物在大鼠肾脏中表现出独特的分布,并与肾脏的病理变化具有良好的空间匹配^[104]。该研究充分阐明了空间代谢组学技术能够以高通量和高分子特异性将中药成分的独特分布和变化进行可视化分析,对中药成分作用机制达到更深层次的研究,弥补传统代谢组学在机制方面研究的局限性。

空间代谢组学技术可通过质谱成像实现中药毒性成分在体内的原位可视化分析,追踪其在体内的代谢转化路径。该技术通过精准定位毒性成分在靶器官、组织中的异常分布位点,突破了传统毒理学仅提供整体代谢数据的技术瓶颈,推动了中药毒理学从整体水平深入到原位分布层面的研究进展,为中药毒性成分的安全性评价及临床合理用药提供了科学的技术支持^[105]。

2.2 中药减毒机制的研究

中药炮制减毒能将传统中医理论与现代科学相结合。通过降低毒性成分含量,调控代谢酶活性等方式减轻中药的不良反应,是中药现代化研究与临床安全用药的核心环节。但其深层次的炮制减毒机制复杂,相关成分的代谢变化尚不清楚。空间代谢组学通过质谱成像技术,能够直观地对比炮制前后毒性成分在组织中的空间分布差异,为中药炮制减毒机制研究提供了关键技术支撑。

僵蚕在临床上多次产生中毒案例,能够引发头痛、头晕、腹泻等症状^[106],但僵蚕在麸炒过后其毒性显著降低^[107]。为探究僵蚕中生物活性成分的空间代谢定位及蛋白质的特征代谢物在不同组织中的分布差异,通过 MALDI-MSI 技术对炮制前后的僵蚕横切面进行质谱成像分析。发现由于高温炒制,部分环状二肽的分布面积有一定程度的减少,对应的离子信号强度急剧下降,且氨基酸的分布面

积及含量水平均显著降低。另外,发现丝腺组织是大多数活性成分的富集区域,其可作为提取家蚕有效成分的主要部位,为提高药效并减少毒副作用提供了组织学依据^[108]。附子、川乌生品同样具有较大的毒性^[109],需要对其进行炮制加工。通过 DESI-MSI 研究不同蒸制时间对附子中生物碱含量的影响,重点分析二萜生物碱在炮制过程中的化学转化途径,筛选出多个代谢标志物,并发现蒸煮 4 h 减毒效果显著且附子功效得以保留^[110]。在川乌炮制研究中,HPTLC 与 DESI-MSI 联用探究了川乌在不同炮制法中主要化学成分的含量变化及生物碱的转化机制,该方法具有对中药化学成分进行快速、高效、非靶向分析的能力,为川乌的安全合理应用提供了量化依据,并为中药代谢组学相关研究提供了新的研究思路^[111-112]。该研究充分发挥出空间代谢组学的优越性,弥补了传统分析方法的局限性。

空间代谢组学技术能够科学地分析炮制过程中的减毒机制,揭示各组织和部位中活性成分代谢网络的时空变化。该技术为增强炮制原理的科学性及中药安全性评价、毒性成分筛选及临床合理用药提供了重要技术支撑。

3 结语与展望

空间代谢组学作为新兴技术,为解析中药作用机制提供了全新视角。然而,目前空间代谢组学在中药领域的研究仍处于起步阶段,实际应用中存在以下关键挑战:(1)中药富含多糖、蛋白质等大分子,与小分子活性成分共存时易产生基质效应,目前对于中药成分的基质选择尚缺乏系统的研究,且基质涂布的均匀性也难以完全保证。此外,中药不同成分的理化性质差异较大,需要进行精细的样品前处理以确保良好的成像效果;(2)在制备中药组织切片时,需要考虑如何避免成分流失及空间分布变化,选择合适的储存条件以减缓蛋白质的降解;(3)在探究中药成分在组织中的分布时,虽然可以观察到成分的相对分布情况,但要精确测定其绝对含量仍具有挑战,需突破现有质谱检测灵敏度与校准方法的限制。

随着空间代谢组学技术不断突破,人工智能与多模态组学技术的融合正开启中药作用机制研究的新范式。一方面,凭借机器学习算法对空间代谢数据进行多维度解析^[113-114],可突破传统分析中数据复杂难处理的瓶颈。人工智能构建的智能化分析模型能够精确识别低强度且复杂的相关代谢物^[115],不

仅可分析中药成分在组织微环境中的空间分布规律、代谢动态变化及与病理表型的关联性,还能够预测潜在毒性靶点及药效物质的空间作用模式。同时,通过将连续 2D 质谱成像数据渲染为 3D 代谢图谱^[116],人工智能可深度挖掘多种代谢物的空间分布,揭示中药药理毒理相关机制。另一方面,基因组学、转录组学、蛋白质组学等多模态数据的融合是解析中药多靶点作用机制的关键。多模态组学技术能够结合组织学图像,对多种组学数据进行系统性整合^[117],在保留样本原始结构的基础上,解析小分子与基因表达的空间特征^[118],揭示不同区域的成分差异及功能分工^[119]。这种技术融合实现了中药作用机制研究从单一代谢层面的空间分析,向“基因组-转录组-蛋白组-代谢组”多维度空间网络分析的跨越。未来,构建人工智能驱动的多模态空间组学技术平台成为了可能,为中医药理论的科学阐释与国际化发展开辟新路径。

质谱成像与代谢组学的不断发展,在生命科学多个领域中开辟了新的途径,促进了空间代谢组学的诞生。通过空间代谢组学能够解析中药成分的代谢过程和信号通路,多维度阐明中药“多成分-多靶点”的特性,解释中药复方的配伍规律,并针对复杂疾病制定多靶点的治疗策略,为探索传统中药的作用机制提供全新的视野。此外,空间代谢组学在中药毒性机制研究中也展现出独特优势,为有毒中药的合理开发与质量标志物筛选提供了技术支撑,同时还能明确中药不良反应的来源,提高用药安全性与精准性,推动了中医理论从“宏观病理”向“微观代谢调控”的转化。综上所述,空间代谢组学技术在中药领域的研究仍存在巨大的发展空间,随着技术的持续优化与创新突破,必然会进一步推动中药的现代化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘慧敏,张悦,王佳艺,等. 代谢组学前沿技术进展及在中药现代研究中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 969-977.
- [2] Schrimpe-Rutledge A C, Codreanu S G, Sherrod S D, *et al.* Untargeted metabolomics strategies-challenges and emerging directions [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2016, 27(12): 1897-1905.
- [3] Zamboni N, Saghatelian A, Patti G J. Defining the metabolome: Size, flux, and regulation [J]. *Mol Cell*, 2015, 58(4): 699-706.

- [4] 颜磊, 徐向平, 黄胜, 等. 白细胞减少症动物模型优化及代谢组学机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 903.
- [5] He L C, Jiang B, Peng Y, *et al.* NMR based methods for metabolites analysis [J]. *Anal Chem*, 2025, 97(10): 5393-5406.
- [6] Lee K M, Jeon J Y, Lee B J, *et al.* Application of metabolomics to quality control of natural product derived medicines [J]. *Biomol Ther*, 2017, 25(6): 559-568.
- [7] Crecelius A C, Schubert U S, von Eggeling F. MALDI mass spectrometric imaging meets “omics”: Recent advances in the fruitful marriage [J]. *Analyst*, 2015, 140(17): 5806-5820.
- [8] Amstalden van Hove E R, Smith D F, Heeren R M A. A concise review of mass spectrometry imaging [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(25): 3946-3954.
- [9] Bjarnholt N, Li B, D’Alvise J, *et al.* Mass spectrometry imaging of plant metabolites: Principles and possibilities [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31(6): 818-837.
- [10] Guo X, Wang X, Tian C Y, *et al.* Development of mass spectrometry imaging techniques and its latest applications [J]. *Talanta*, 2023, 264: 124721.
- [11] Murayama C, Kimura Y, Setou M. Imaging mass spectrometry: Principle and application [J]. *Biophys Rev*, 2009, 1(3): 131.
- [12] Andersen M K, Giampà M, Midtbust E, *et al.* Sample preparation for metabolite detection in mass spectrometry imaging [J]. *Methods Mol Biol*, 2023, 2688: 135-146.
- [13] 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.
- [14] Adolphs T, Bäumler M, Bosse F, *et al.* Mass spectrometry imaging with matrix-enhanced SIMS: The influence of matrix deposition rate on crystal size and signal enhancement [J]. *Anal Chem*, 2025, 97(6): 3469-3476.
- [15] Sugiura Y, Shimma S, Setou M. Thin sectioning improves the peak intensity and signal-to-noise ratio in direct tissue mass spectrometry [J]. *J Mass Spectrom Soc Jpn*, 2006, 54(2): 45-48.
- [16] Lebeau D, Leroy N, Doizi D, *et al.* Mass spectrometry-based imaging techniques for iodine-127 and iodine-129 detection and localization in the brown *Alga Laminaria digitata* [J]. *J Environ Radioact*, 2021, 231: 106552.
- [17] Hale O J, Cooper H J. Native mass spectrometry imaging of proteins and protein complexes by nano-DESI [J]. *Anal Chem*, 2021, 93(10): 4619-4627.
- [18] Chatterji B, Pich A. MALDI imaging mass spectrometry and analysis of endogenous peptides [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2013, 10(4): 381-388.
- [19] Lim J, Aguilan J T, Sellers R S, *et al.* Lipid mass spectrometry imaging and proteomic analysis of severe aortic stenosis [J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(5): 559-571.
- [20] Sugiura Y, Setou M. Imaging mass spectrometry for visualization of drug and endogenous metabolite distribution: Toward *in situ* pharmacometabolomes [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2010, 5(1): 31-43.
- [21] Hanrieder J, Phan N T N, Kurczyk M E, *et al.* Imaging mass spectrometry in neuroscience [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4(5): 666-679.
- [22] Watrous J D, Dorrestein P C. Imaging mass spectrometry in microbiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9(9): 683-694.
- [23] Buck A, Aichler M, Huber K, *et al.* *In situ* metabolomics in cancer by mass spectrometry imaging [J]. *Adv Cancer Res*, 2017, 134: 117-132.
- [24] Duncan K D, Pětrošová H, Lum J J, *et al.* Mass spectrometry imaging methods for visualizing tumor heterogeneity [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2024, 86: 103068.
- [25] Arentz G, Mittal P, Zhang C, *et al.* Applications of mass spectrometry imaging to cancer [J]. *Adv Cancer Res*, 2017, 134: 27-66.
- [26] Mezger S T P, Mingels A M A, Bekers O, *et al.* Trends in mass spectrometry imaging for cardiovascular diseases [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2019, 411(17): 3709-3720.
- [27] 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.
- [28] He M J, Pu W J, Wang X, *et al.* Comparing DESI-MSI and MALDI-MSI mediated spatial metabolomics and their applications in cancer studies [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 891018.
- [29] Unsihuay D, Mesa Sanchez D, Laskin J. Quantitative mass spectrometry imaging of biological systems [J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2021, 72: 307-329.
- [30] Solon E G, Schweitzer A, Stoeckli M, *et al.* Autoradiography, MALDI-MS, and SIMS-MS imaging in pharmaceutical discovery and development [J]. *AAPS J*, 2010, 12(1): 11-26.
- [31] Schnackenberg L K, Thorn D A, Barnette D, *et al.* MALDI imaging mass spectrometry: An emerging tool in neurology [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(1): 105-121.
- [32] Shrestha B, Vertes A. *In situ* metabolic profiling of single cells by laser ablation electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(20): 8265-8271.

- [33] Kulkarni P, Wilschut R A, Verhoeven K J F, *et al.* LAESI mass spectrometry imaging as a tool to differentiate the root metabolome of native and range-expanding plant species [J]. *Planta*, 2018, 248(6): 1515-1523.
- [34] Hieta J P, Kopra J, Räikkönen H, *et al.* Sub-100 μm spatial resolution ambient mass spectrometry imaging of rodent brain with laser ablation atmospheric pressure photoionization (LAAPPI) and laser ablation electrospray ionization (LAESI) [J]. *Anal Chem*, 2020, 92(20): 13734-13741.
- [35] Iqfath M, Wali S N, Amer S, *et al.* Nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (nano-DESI MSI): A tutorial review [J]. *ACS Meas Sci Au*, 2024, 4(5): 475-487.
- [36] Lanekoff I, Heath B S, Liyu A, *et al.* Automated platform for high-resolution tissue imaging using nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(19): 8351-8356.
- [37] Guo W J, Shi Z S, Zeng T, *et al.* Metabolic study of aristolochic acid I-exposed mice liver by atmospheric pressure matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging and machine learning [J]. *Talanta*, 2022, 241: 123261.
- [38] Mamun M A, Rahman M M, Sakamoto T, *et al.* Detection of distinct distributions of acetaminophen and acetaminophen-cysteine in kidneys up to 10 μm resolution and identification of a novel acetaminophen metabolite using an AP-MALDI imaging mass microscope [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2023, 34(7): 1491-1500.
- [39] 赵杰, 冯素香. 空间代谢组学在中药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2023, 54(20): 6569-6579.
- [40] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [41] Torre L A, Siegel R L, Ward E M, *et al.* Global cancer incidence and mortality rates and trends: An update [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 16-27.
- [42] Zhong L, Li Y S, Xiong L, *et al.* Small molecules in targeted cancer therapy: Advances, challenges, and future perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 201.
- [43] Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(9): 994-1007.
- [44] Miyata Y, Matsuo T, Araki K, *et al.* Anticancer effects of green tea and the underlying molecular mechanisms in bladder cancer [J]. *Medicines*, 2018, 5(3): 87.
- [45] Weng W H, Goel A. Curcumin and colorectal cancer: An update and current perspective on this natural medicine [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 73-86.
- [46] Geng H Y, Chen P P, Zhang Y Q, *et al.* Spatiotemporally resolved approach for profiling ferroptosis-associated metabolic vulnerabilities in tumors using mass spectrometry imaging and stable isotope tracing [J]. *Anal Chem*, 2024, 96(50): 20039-20048.
- [47] Chen P P, Han Y H, Wang L, *et al.* Spatially resolved metabolomics combined with the 3D tumor-immune cell coculture spheroid highlights metabolic alterations during antitumor immune response [J]. *Anal Chem*, 2023, 95(41): 15153-15161.
- [48] Zhu Z H, Zhang Y Q, Wang L, *et al.* Spatial metabolomics profiling reveals curcumin induces metabolic reprogramming in three-dimensional tumor spheroids [J]. *Metabolites*, 2024, 14(9): 482.
- [49] Xie P S, Zhang H N, Wu P F, *et al.* Three-dimensional mass spectrometry imaging reveals distributions of lipids and the drug metabolite associated with the enhanced growth of colon cancer cell spheroids treated with triclosan [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(40): 13667-13675.
- [50] Morosi L, Giordano S, Falcetta F, *et al.* Application of 3D mass spectrometry imaging to TKIs [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(5): 748-751.
- [51] Paine M R L, Liu J B, Huang D N, *et al.* Three-dimensional mass spectrometry imaging identifies lipid markers of medulloblastoma metastasis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2205.
- [52] Weng L, Zhao M, Zhang Y M, *et al.* Characteristics of lipid metabolism after treatment of colon cancer mice with American ginseng vesicles [J]. *Phytochem Anal*, 2024, doi: 10.1002/pca.3367.
- [53] Zhang J H, Hong Y J, Xie P S, *et al.* Spatial lipidomics reveals anticancer mechanisms of bufalin in combination with cinobufagin in tumor-bearing mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 593815.
- [54] Schwaiger-Haber M, Stanciliffe E, Anbukumar D S, *et al.* Using mass spectrometry imaging to map fluxes quantitatively in the tumor ecosystem [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2876.
- [55] Planque M, Igelmann S, Ferreira Campos A M, *et al.* Spatial metabolomics principles and application to cancer research [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2023, 76: 102362.
- [56] Zhang J, Du Q Q, Song X W, *et al.* Evaluation of the tumor-targeting efficiency and intratumor heterogeneity of anticancer drugs using quantitative mass spectrometry imaging [J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2621-2630.
- [57] Ma X, Fernández F M. Advances in mass spectrometry

- imaging for spatial cancer metabolomics [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2024, 43(2): 235-268.
- [58] Lu L, Liu M, Sun R R, *et al.* Myocardial infarction: Symptoms and treatments [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(3): 865-867.
- [59] Holmes M V, Millwood I Y, Kartsonaki C, *et al.* Lipids, lipoproteins, and metabolites and risk of myocardial infarction and stroke [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(6): 620-632.
- [60] Wu H, Liu X, Gao Z Y, *et al.* Anti-myocardial infarction effects of *Radix Aconiti Lateralis Preparata* extracts and their influence on small molecules in the heart using matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry imaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4837.
- [61] Zhang P, Fang Z Y, Zhao M, *et al.* Ethanol extract of *Pueraria lobata* improve acute myocardial infarction in rats via regulating gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5932-5946.
- [62] Wintrich J, Berger A K, Bewarder Y, *et al.* Update on diagnostics and treatment of heart failure [J]. *Herz*, 2022, 47(4): 340-353.
- [63] Wang A Z, Zhao W, Yan K T, *et al.* Mechanisms and efficacy of traditional Chinese medicine in heart failure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 810587.
- [64] Zhang M Y, Guo F F, Li X Y, *et al.* Yi-Xin-Shu Capsule ameliorates cardiac hypertrophy by regulating RB/HDAC1/GATA4 signaling pathway based on proteomic and mass spectrometry image analysis [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154185.
- [65] Zheng S D, Wu H J, Yu S P, *et al.* Shenfu Injection suppresses inflammation by targeting haptoglobin and pentraxin 3 in rats with chronic ischemic heart failure [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(1): 22-28.
- [66] Wu H, Dai Z F, Liu X, *et al.* Pharmacodynamic evaluation of Shenfu Injection in rats with ischemic heart failure and its effect on small molecules using matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry imaging [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1424.
- [67] Li Y M, Wu Q, Hu E, *et al.* Quantitative mass spectrometry imaging of metabolomes and lipidomes for tracking changes and therapeutic response in traumatic brain injury surrounding injured area at chronic phase [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(8): 1363-1375.
- [68] Tian F, Liu R Z, Fan C X, *et al.* Effects of thymoquinone on small-molecule metabolites in a rat model of cerebral ischemia reperfusion injury assessed using MALDI-MSI [J]. *Metabolites*, 2020, 10(1): 27.
- [69] Hou Y, Fan F H, Xie N, *et al.* *Rhodiola crenulata* alleviates hypobaric hypoxia-induced brain injury by maintaining BBB integrity and balancing energy metabolism dysfunction [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155529.
- [70] Qin C, Yang S, Chu Y H, *et al.* Correction to: Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 278.
- [71] Feske S K. Ischemic stroke [J]. *Am J Med*, 2021, 134(12): 1457-1464.
- [72] Wang X Q, Zhang X T, Zhang J Y, *et al.* Illustrate the metabolic regulatory mechanism of Taohong Siwu Decoction in ischemic stroke by mass spectrometry imaging [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(29): 6931-6944.
- [73] Zhu T, Wang L, Tian F, *et al.* Anti-ischemia/reperfusion injury effects of notoginsenoside R₁ on small molecule metabolism in rat brain after ischemic stroke as visualized by MALDI-MS imaging [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110470.
- [74] Wang L, Zhu T, Xu H B, *et al.* Effects of notoginseng leaf triterpenes on small molecule metabolism after cerebral ischemia/reperfusion injury assessed using MALDI-MS imaging [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 246.
- [75] Armstrong R. What causes neurodegenerative disease? [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(2): 93-112.
- [76] Dugger B N, Dickson D W. Pathology of neurodegenerative diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(7): a028035.
- [77] Sengupta U, Kaye R. Amyloid β , Tau, and α -Synuclein aggregates in the pathogenesis, prognosis, and therapeutics for neurodegenerative diseases [J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 214: 102270.
- [78] Ha H, Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(1): 17-24.
- [79] Fan Y T, Wang A M, Liu Z Q, *et al.* Integrated spatial metabolomics and network pharmacology to explore the pharmacodynamic substances and mechanism of *Radix ginseng-Schisandra chinensis* herb couple on Alzheimer's disease [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(19): 4275-4288.
- [80] Cheng S H, Zhou W B, Ren Y H, *et al.* Spatial metabolic modulation in vascular dementia by *Erigeron breviscapus* injection using ambient mass spectrometry imaging [J]. *Phytomedicine*, 2025, 138: 156412.
- [81] Liu Y, Yang G, Cui W Q, *et al.* Regulatory mechanisms of tetramethylpyrazine on central nervous system diseases: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 948600.

- [82] Xing Z W, Chen Y, Chen J R, *et al.* Metabolomics integrated with mass spectrometry imaging reveals novel action of tetramethylpyrazine in migraine [J]. *Food Chem*, 2024, 460(Pt 2): 140614.
- [83] 王斌. 酒精性肝病的病理学诊断 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(6): 1076-1081.
- [84] Rocco A, Compare D, Angrisani D, *et al.* Alcoholic disease: Liver and beyond [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14652-14659.
- [85] Chen H G, Peng L, Zhao C, *et al.* Protective mechanism of *Polygonum perfoliatum* L. extract on chronic alcoholic liver injury based on UHPLC-QExactive plus mass spectrometry lipidomics and MALDI-TOF/TOF mass spectrometry imaging [J]. *Foods*, 2022, 11(11): 1583.
- [86] Feng Z G, Geng Z J, Song Q, *et al.* Metabolomics based analysis reveals the therapeutic effects of *Incarvillea arguta* (Royle) Royle aqueous extract against alcohol-induced liver injury [J]. *Phytomedicine*, 2025, 140: 156639.
- [87] Rong L, Zou J Y, Ran W, *et al.* Advancements in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 13: 1087260.
- [88] Han S K, Baik S K, Kim M Y. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(suppl): S5-S16.
- [89] Pal P, Palui R, Ray S. Heterogeneity of non-alcoholic fatty liver disease: Implications for clinical practice and research activity [J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(11): 1584-1610.
- [90] Shi J Y, Liu Y W, Zhang Z J, *et al.* Zexie-Baizhu Decoction ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through gut-adipose tissue crosstalk [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 337(Pt 1): 118700.
- [91] Owis A I, Sherif N H, Hassan A A, *et al.* *Tropaeolum majus* L. and low dose gamma radiation suppress liver carcinoma development via EGFR-HER2 signaling pathway [J]. *Nat Prod Res*, 2023, 37(6): 1030-1035.
- [92] Chen P P, Zhu Z H, Geng H Y, *et al.* Integrated spatial metabolomics and transcriptomics decipher the hepatoprotection mechanisms of wedelolactone and demethylwedelolactone on non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(4): 100910.
- [93] Yang Y H, Liu Y, Cheng Y J, *et al.* Multi-omics and experimental analysis unveil the key components in *Scutellaria baicalensis* Georgi to alleviate hepatic fibrosis via regulating cPLA2-mediated arachidonic acid metabolism [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1138.
- [94] Arulselvan P, Fard M T, Tan W S, *et al.* Role of antioxidants and natural products in inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5276130.
- [95] Du H Z, Hou X Y, Guo Y J, *et al.* Classic mechanisms and experimental models for the anti-inflammatory effect of traditional Chinese medicine [J]. *Animal Model Exp Med*, 2022, 5(2): 108-119.
- [96] Han J W, Li P, Sun H, *et al.* Integrated metabolomics and mass spectrometry imaging analysis reveal the efficacy and mechanism of Huangkui Capsule on type 2 diabetic nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2025, 138: 156397.
- [97] Yang J Y, Xiao H, Yao J C, *et al.* Integrated serum pharmacochimistry, 16S rDNA sequencing, and metabolomics to reveal the material basis and mechanism of Shouhui Tongbian Capsule against diphenoxylate-induced slow transit constipation in rats [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 142.
- [98] Ren M X, Wang Y J, Yuan Y, *et al.* Integration of UHPLC-MS and mass spectrometry imaging techniques revealed the protective mechanism of Gushudan in postmenopausal osteoporosis rats via branched-chain amino acid metabolism based on the 'kidney-bone' axis [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2025, 1256: 124540.
- [99] Jiang H Y, Zheng B W, Hu G, *et al.* Spatially resolved metabolomics visualizes heterogeneous distribution of metabolites in lung tissue and the anti-pulmonary fibrosis effect of *Prismatomeris connate* extract [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(9): 100971.
- [100] Farzaei M H, Bayrami Z, Farzaei F, *et al.* Poisoning by medical plants [J]. *Arch Iran Med*, 2020, 23(2): 117-127.
- [101] 王曼姝, 孙思彤, 袁宇, 等. 功能代谢组学在中药毒性评价中的研究策略及其应用 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 349-358.
- [102] Jiang H Y, Gao H Y, Li J, *et al.* Integrated spatially resolved metabolomics and network toxicology to investigate the hepatotoxicity mechanisms of component D of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115630.
- [103] Yang B, Xie Y, Guo M J, *et al.* Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(10): 1605-1611.
- [104] 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.
- [105] Karlsson O, Hanrieder J. Imaging mass spectrometry in drug development and toxicology [J]. *Arch Toxicol*, 2017,

- 91(6): 2283-2294.
- [106] 代琪, 李康曦, 叶俏波, 等. 僵蚕化学成分、药理作用及毒理学研究进展 [J]. 中国药物评价, 2023, 40(5): 402-408.
- [107] 李晶峰, 孙佳明, 张辉. 僵蚕的化学成分及药理活性研究 [J]. 吉林中医药, 2015, 35(2): 175-177.
- [108] Liu P, Wang J M, Guo H C, *et al.* *In situ* detection and mass spectrometry imaging of protein-related metabolites in *Bombyx batryticatus* before and after frying with wheat bran [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1144556.
- [109] He G N, Wang X X, Liu W R, *et al.* Chemical constituents, pharmacological effects, toxicology, processing and compatibility of Fuzi (lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debx): A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116160.
- [110] Liu Y, Yang X X, Zhou C, *et al.* Unveiling dynamic changes of chemical constituents in raw and processed Fuzi with different steaming time points using desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging combined with metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 842890.
- [111] Tan X Y, He Q X, Pei Z Q, *et al.* Rapid visual characterization of alkaloid changes in traditional processing of Tibetan medicine *Aconitum pendulum* by high-performance thin-layer chromatography coupled with desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1104473.
- [112] Liu Y, Li M J, Fu X, *et al.* An integrated strategy of UPLC-Q-TOF/MS and HPTLC/PAD-DESI-MSI for the analysis of chemical variations: A case study of Tibetan medicine Tiebangchui [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(4): 100907.
- [113] Guo L, Xie C Y, Miao R, *et al.* DeepION: A deep learning-based low-dimensional representation model of ion images for mass spectrometry imaging [J]. *Anal Chem*, 2024, 96(9): 3829-3836.
- [114] Tian X, Zhang G W, Zou Z, *et al.* Anticancer drug affects metabolomic profiles in multicellular spheroids: Studies using mass spectrometry imaging combined with machine learning [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(9): 5802-5809.
- [115] Wadie B, Stuart L, Rath C M, *et al.* METASPACE-ML: Context-specific metabolite annotation for imaging mass spectrometry using machine learning [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9110.
- [116] Ma X, Shedlock C J, Medina T, *et al.* AI-driven framework to map the brain metabolome in three dimensions [J]. *Nat Metab*, 2025, 7(4): 842-853.
- [117] Coleman K, Schroeder A, Loth M, *et al.* Resolving tissue complexity by multimodal spatial omics modeling with MISO [J]. *Nat Methods*, 2025, 22(3): 530-538.
- [118] 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.
- [119] Veličković M, Kadam L, Kim J, *et al.* Advanced multimodal mass spectrometry imaging reveals functional differences of placental villous compartments at microscale resolution [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2061.

[责任编辑 赵慧亮]