

质谱成像技术在中药分析领域的研究进展

郝露^{1,2}, 李科伟³, 谭鹏^{1*}, 张磊¹, 张定堃⁴

1. 四川省中医药科学院, 国家中医药管理局中药质量生物评价重点实验室, 四川 成都 610041

2. 四川省中医药转化医学中心, 四川 成都 610041

3. 四川中医药高等专科学校, 四川 绵阳 621000

4. 成都中医药大学现代中药产业学院, 四川 成都 611137

摘要: 中药用于治疗人类疾病历史悠久且疗效确切, 由于中药自身的复杂性, 使得如何科学阐明中药的化学成分、炮制机制、药理和毒理作用机制等面临着巨大的挑战。目前常用的定性定量分析仪器, 如超高效液相色谱-质谱联用仪等对科学阐释中药的复杂化学成分和药理作用机制做出了巨大贡献, 但同时存在目标化学成分的位置和空间信息的缺失。质谱成像技术是一种新兴的分子可视化技术, 既有质谱的定性鉴别能力, 又可以直观可视化各种化学成分在样本中空间分布, 可同时实现定性、定量、定位等 3 个维度的综合分析。目前, 质谱成像在中药研究领域的应用取得了一系列研究成果。首先介绍了几种常用的质谱成像技术; 然后重点综述了近年来质谱成像技术在中药分析领域的研究进展; 进一步梳理质谱成像技术在应用中遇到的技术瓶颈和相应的解决措施; 展望此技术在传统中药研究领域未来的发展趋势, 为提升质谱成像技术在中药分析领域的应用提供参考。

关键词: 中药分析; 质谱成像; 基质辅助激光解吸电离质谱成像; 解吸附电喷雾电离质谱成像; 可视化

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)14-5691-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.14.028

Research progress on mass spectrometry imaging technology in field of traditional Chinese medicine analysis

HAO Lu^{1,2}, LI Kewei³, TAN Peng¹, ZHANG Lei¹, ZHANG Dingkun⁴

1. Key Laboratory of Biological Evaluation of TCM Quality of the State Administration of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China

2. Sichuan Institute for Translational Chinese Medicine, Chengdu 610041, China

3. Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, China

4. College of Modern Traditional Chinese Medicine Industry, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of treating human diseases with proven efficacy. However, due to the inherent complexity of TCM, significant challenges remain in scientifically elucidating its chemical composition, processing mechanisms, pharmacological and toxicological effects, and related mechanisms. Currently, commonly used qualitative and quantitative analytical instruments, such as ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (UHPLC-MS), have made substantial contributions to the scientific interpretation of the complex chemical components and pharmacological mechanisms of TCM. Nevertheless, these methods often fail to provide information on the spatial distribution and localization of target chemical components. Mass spectrometry imaging (MSI) is an emerging molecular visualization technique. It not only possesses the qualitative identification capabilities of mass spectrometry but also enables the intuitive visualization of the spatial distribution of various chemical components within a sample, allowing simultaneous qualitative, quantitative, and spatial analyses. Currently, MSI has achieved a series of research outcomes in the field of TCM research. Firstly, several commonly used MSI techniques are introduced. It then focuses on

收稿日期: 2026-01-27

基金项目: 四川省科研院所基本科研项目 (2025JDKY0027, 2025JDKY0038)

作者简介: 郝露, 助理研究员, 从事中药制剂与中药分析研究。E-mail: 719485137@qq.com

*通信作者: 谭鹏, 博士, 副研究员, 从事中药分析和质量评价研究。E-mail: 410578772@qq.com

reviewing the research progress of MSI in the field of TCM analysis in recent years. Furthermore, it summarizes the technical bottlenecks encountered in MSI applications and corresponding solutions. Finally, it discusses the future development trends of this technology in TCM research, aiming to provide reference for enhancing the application of MSI in field of TCM analysis.

Key words: traditional Chinese medicine analysis; mass spectrometry imaging; MALDI-MSI; DESI-MSI; visualization

中医药用于治疗人类疾病已有悠久的历史,具有确切而显著的疗效^[1-2]。由于中药自身的复杂性,使得如何科学阐明中药的化学成分、药理和毒理作用机制等面临着巨大的挑战^[3]。随着一些先进分析仪器的普及应用,如高效液相色谱仪、超高效液相色谱-质谱联用仪等被用于中药复杂成分的定性定量分析^[4],对科学阐释中药奥秘具有重要的推动作用。但是,这些分析技术在制备样品的时候都需要将样品(如中药材或动物脏器组织)磨碎,用有机试剂提取之后进行分析,这就破坏了化学成分的原位和空间信息,不利于直观探寻目标成分在植物组织或者生物体内的原始分布规律^[5]。质谱成像(mass spectrometry imaging, MSI)技术的出现在一定程度上能够弥补这些缺陷。MSI 是在质谱技术上发展起来的一种新兴成像分析技术,其利用激光或离子束等照射样本切片,使切片表面的分子离子化,通过质谱仪检测离子化分子的质荷比,并将质谱数据通过成像软件形成相应像素点,重新生成目标物在组织上的空间分布图像,同时得到目标化合物的定位、定性和定量等三维数据^[6-7]。MSI 实现了将质谱的定性鉴别能力与计算机辅助影像可视化技术相结合,是分子可视化分析的一种新型技术^[8]。MSI 技术可以直接对样品组织切片进行分析,样本不需要标记探针,也不需要研磨、提取等前处理,可以在纳米到宏观尺度上实现分子图谱可视化^[9],可以在单个样品中直接获取数千个已知或未知化合物的空间分布及原位含量信息,可有效研究各种大分子和小分子,所获得的成像图片质量高,且兼具质谱分析的快速、高灵敏度、高通量等优点^[10-11],目前已迅速发展成植物、生物组织等成像分析的新型技术,是生物学和医学的“分子显微镜”^[12-13]。MSI 技术用于传统中医药研究已经有一定的进展,如中药化学分析、质量控制、药效物质发现、药理和毒理机制等^[14-18]。本文介绍了几种常用 MSI 技术,比较了这些不同成像技术的工作模式异同点,总结了 MSI 技术在中药研究中的进展,并且分析了在使用过程中遇到的问题,最后展望了 MSI 技术在中药分析领域的应用前景,为促进 MSI 技术在中药分析领

域更好的应用提供参考。

1 不同类型 MSI 的特点分析

目前,常用的 MSI 主要包括基质辅助激光解吸电离质谱成像(matrix assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging, MALDI-MSI)、解吸电喷雾电离质谱成像(desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging, DESI-MSI)、空气动力辅助解吸电喷雾电离质谱成像(air flow assisted desorption electrospray ionization imaging, AFADESI-MSI)、二次电离质谱成像(secondary ion mass spectrometry imaging, SIMS-MSI)、液滴萃取表面分析质谱成像(liquid extraction surface analysis mass spectrometry imaging, LESA-MSI)和激光消融电喷雾电离质谱成像(laser ablation electrospray ionization mass spectrometry imaging, LAESI-MSI)等,根据离子源离子化和设计原理的不同,MSI 技术可以划分为 3 大类^[11]: MALDI-MSI、SIMS-MSI 和 DESI-MSI(图 1)。MALDI-MSI 主要利用基质吸收激光能量使样品电离^[19],SIMS-MSI 主要利用初级离子束轰击样品表面,溅射出次级离子后被分析^[20],DESI-MSI 则利用样品表面被带电液滴撞击,发生溅射后被捕获分析^[21]。图 1 展示了 3 种主要的 MSI 原理的示意图。

1.1 MALDI-MSI

MALDI 最早出现于 1985 年,是一种新型软电离技术^[22]。1997 年,Caprioli 等^[23]发表了使用 MALDI-MSI 成功观察生物组织内多肽和蛋白质空间分布的研究成果。MALDI-MSI 具有较高的空间分辨率(一般有 50 μm)和较大的检测分子范围(最高可至 1×10^5),更适用于分析各种生物分子,包括蛋白质和多肽等大分子生物活性物质和复杂样品等^[24]。在 MALDI-MSI 分析时,样品在切片后被粘贴在导电载玻片上,通过喷涂基质,形成样品分子的共结晶,在被仪器激光照射后吸收能量,实现其分子的离子化,随后在电场或负压作用下进入质谱仪分析,利用成像软件重新描绘每个点的质谱信息,完成样品化学信息可视化分子成像^[25]。MALDI-MSI 检测时无需经过复杂的前处理,只需在制作样

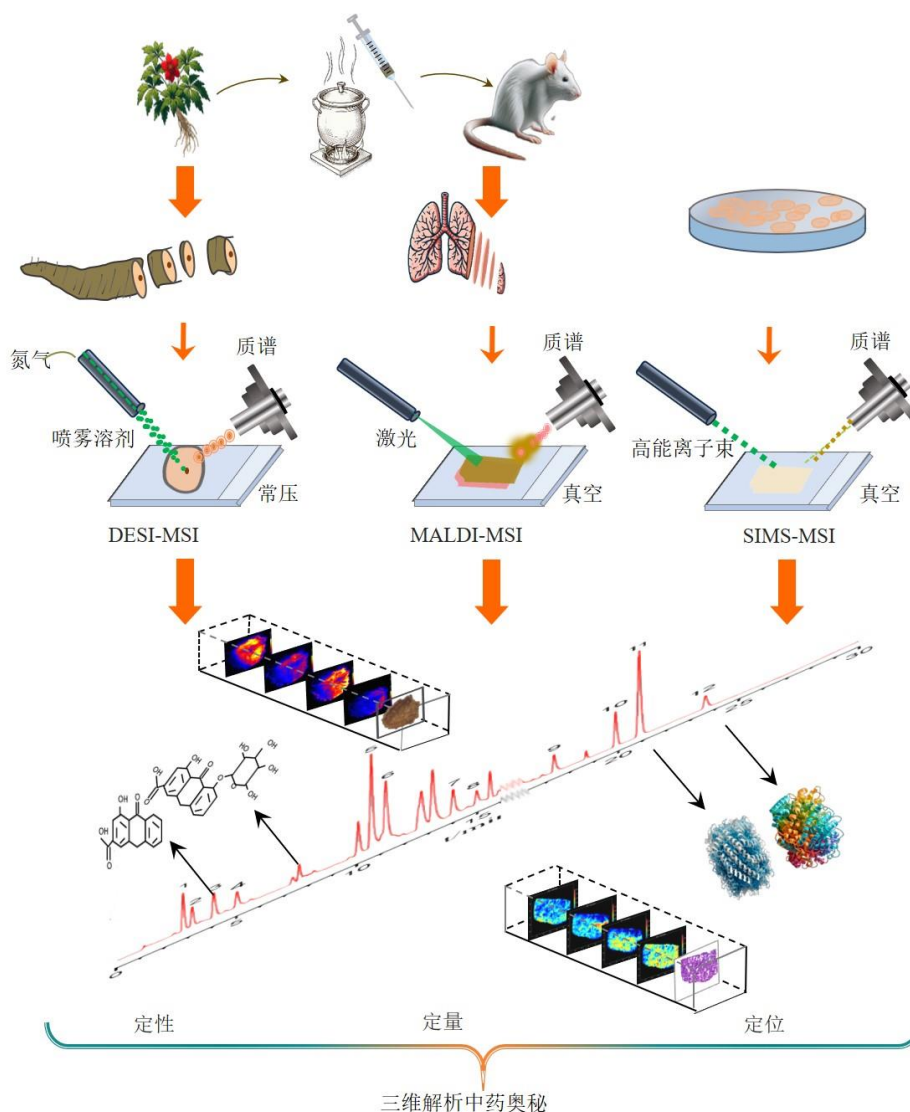


图 1 中药分析领域 3 种 MSI 的原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of three MSI in field of traditional Chinese medicine analysis

本切片时喷涂基质，具有无标记、高灵敏度、高通量、分子特异性强、能一次从组织样本中同时定位多种生物大分子等优势^[26]，因而应用比较广泛。MALDI-MSI 也存在一些劣势：使用时需要在真空环境下进行检测，准备真空的实验环境耗时较长；不适合具有挥发性的基质与样品的检测；基质喷涂的均匀性对之后成像分析的空间分辨率有很大影响，且使用到的小分子基质对低相对分子质量的化合物具有明显的离子抑制效应^[27]，这些都限制了 MALDI-MSI 的进一步应用。之后开发出的大气压基质辅助激光解吸电离质谱成像（atmospheric pressure-MALDI-MSI, AP-MALDI-MSI）技术^[28]，它可在常压下使用，在具备 MALDI-MSI 优点的同时，减少了真空环境对样本的影响（样本改变、挥

发性分析物损失等），且常压的环境更易于与其他离子源快速互换，离子源更柔和，减少了亚稳离子碎片出现，有利于检测分析的准确性。

1.2 SIMS-MSI

第 1 台 SIMS-MSI 仪器面世于 1949 年^[29]，这是最早用于成像研究的质谱技术。SIMS-MSI 在发明之初常用于有机材料与生物材料表面的元素与小分子分析^[30-31]，后期随着离子束的发展也用于生物组织的研究^[32]。在 SIMS-MSI 分析时，高能量离子源轰击附着在导电表面的样品，溅射出二次电离离子，被连接的质量分析器接收后进行 MSI 分析^[33]。SIMS-MSI 需要在真空环境下进行分析，只是样本不需要喷涂基质，其空间分辨率最小可至 50 nm，可以进行单细胞至亚细胞水平的 MSI 研究，目前在

生物组织结构^[20]、细胞界面^[34]、分子行为^[35]等方面发挥着重要作用。但同时也存在灵敏度较低、需依赖高能离子、导致样品表面受到破坏等困扰^[7]。目前已开发出一些新型离子束和纳米颗粒探针，提高了二次离子产量，减少了样品的表面损坏和离子碎片化的发生^[36]。

1.3 DESI-MSI

不同于 SIMS-MSI 和 MALDI-MSI 需要在真空环境下进行实验，DESI-MSI 可以在常压下进行，其兼容了组织病理学的工作流程，是一种非破坏性 MSI 技术。20 世纪初，Takáts 等^[37]采用 DESI-MSI 成功揭示了脂质在大鼠脑部的分布特征，随后其被广泛用于分析样品中小分子化合物。在 DESI-MSI 分析时，喷雾溶剂在一定电压下被高速氮气迅速雾化并加速，形成带电液滴撞击样品表面，可直接使待分析物解吸和电离，溅射进入气相，经去溶剂化过程，分析样品最终形成气相离子，被质量分析器接收进行分析^[38]。DESI-MSI 具有检测样品用量少、简便、无损、高通量、绿色等特点^[39]，但同时，DESI-MSI 存在需对喷雾溶剂进行选择与优化、空间分辨率较低、信号相对不稳定和对一些难电离物质检测分析的准确度与重现性较差等缺陷^[40]。目前，再帕尔·阿不力孜团队在 DESI-MSI 基础上自主研发了常压敞开式 AFADESI-MSI，借助高速气流来实现待测物的脱溶剂、富集、离子化，显著增强了敞开环境下离子的远距离传输和电离效率，实现了远距离条件下大体积样本的成像分析。它能降低高丰度代

谢物和复杂基质的离子抑制效应，实现多种代谢物的成像分析和功能代谢物在组织不同微区的精确表征，帮助发现更多具有潜在生物学价值的低丰度内源性代谢物^[41-42]。该技术目前已用于药物及其代谢产物组织分布^[43]、肿瘤组织病理特征^[44]、疾病代谢机制探索^[45]等。

1.4 其他 MSI

LESA-MSI 是一种表面采样技术，利用在自动控制的移液管尖端和样品表面之间形成液体微结从组织中提取分析物^[46]，其已被证明具有广泛的适用性和灵敏度^[47]。Swales 等^[48]使用本技术对大鼠肝脏组织中药进行定量测定，测定结果良好。LAESI-MSI 允许在常压下使用聚焦的中红外激光脉冲对样品进行烧蚀分析^[49]，其分析不需要非常平坦的表面，不需要高精度样品制备，也不需要添加基质，这种独特的电离方法具有巨大的应用前景^[50]。表面辅助激光解吸电离质谱成像（surface-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging，SALDI-MSI）以纳米物质代替传统有机物质作为基质，在基质吸收激光能量后，其表面温度快速升高，使分析物解吸，可以显著减少对小分子化合物的影响，更适于研究低相对分子质量化合物^[51]。4 类主要或应用较多的 MSI 的技术特点对比见表 1。

2 MSI 在中药研究中的应用

作为一种可实现原位可视化定性定量的研究手段，MSI 技术在中药分析领域已有一定应用并且取得一些进展，主要包括中药材化学原位分析、中

表 1 4 类主要 MSI 的技术特点比较
Table 1 Comparison of technical characteristics of four main types of MSI

技术	MALDI-MSI	SIMS-MSI	DESI-MSI	AFADESI-MSI
样本类型	新鲜组织，固态	新鲜组织、细胞，固态	新鲜组织，固态、液态	新鲜组织，固态
可检测样本大小	7.5 cm×2.5 cm	1 cm×1 cm×0.5 cm	7.5 cm×2.5 cm	5 mm×5 mm~1.5 cm×3.5 cm
检测物质类型	偏重大分子化合物，相对分子质量 50~1×10 ⁵ 的蛋白、多肽、脂质、多聚糖	相对分子质量 1×10 ³ 以下小分子、脂类、元素等	偏重小分子化合物，相对分子质量 1×10 ³ 以下的代谢物，偏向脂质	相对分子质量 1×10 ³ 以下的小分子代谢物：胆碱类、多胺类等
空间分辨率	常规可达 50 μm，高端设备可低至 5 μm 及以下	低至 0.05 μm	中等常规可达 200 μm，低至 50 μm	低至 40 μm
扫描速度	300 μm·s ⁻¹	250 μm·s ⁻¹	300 μm·s ⁻¹	200 μm·s ⁻¹
灵敏度	高	低	高	高
检测环境是否真空	是	是	否	否
样本是否需要基质喷涂	是	否	否	否
基质对检测影响	对小分子代谢物检测抑制较严重	无	无	无

药炮制过程的物质变化规律分析、中药成分在生物机体内的药理和毒理机制分析等。

2.1 中药材原位分析研究

在中药材原位分析研究时, MALDI-MSI 和 DESI-MSI 是 2 种最常用的技术。研究对象包括植物的药用部位, 研究内容主要聚焦中药材生长过程活性成分的生物合成途径、内源性代谢物和中间体在不同部位的空间分布和含量累积规律等。

2.1.1 根和茎类 MSI 技术用于中药材根茎部研究, 能够在细胞或组织水平上, 直观展示有效成分、次生代谢物在根茎横切面上的精确位置。如可以明确区分某种成分是分布在表皮的本栓层, 还是集中在内部的韧皮部或木质部等, 可以全面了解中药材中多糖、生物碱和黄酮等主要活性成分的时空分布规律, 对确定最佳采收时间并解析其生物合成机制至关重要。Li 等^[52]采用 MALDI-MSI 对牡丹和芍药根部特征性化合物的积累规律进行研究, 分析了单萜、丹皮酚苷等化合物在根茎中的空间分布特征, 并获得了高质量的离子图像, 以可视化的方式直观展示了芍药属植物中关键次生代谢物的空间分布特征。Tong 等^[53]采用 DESI-MSI 结合非靶向代谢组学对丹参不同药物部位酚酸类和黄酮类等化合物的空间分布进行了分析和可视化展示, 并且对这些典型化合物的生物合成途径进行研究, 首次鉴定出丹参中类黄酮生物合成中涉及的关键途径和酚酸生物合成的核心前体, 为丹参活性化合物的生物合成调控提供参考。Shimma 等^[54]采用 AP-MALDI-MSI 技术对姜黄进行研究, 使用新切片方法, 对姜黄不同切割方向所得到的切片中姜黄素的空间分布进行表征, 成功可视化的阐明姜黄样品中典型次生代谢物的分布特征。Huang 等^[55]利用 MALDI-MSI 技术, 分析了不同生长年限铁皮石斛茎样品(包括茎表皮和维管束)中生物碱、糖和黄酮类成分的含量变化和空间分布特征, 并对其进行可视化。同时, 对代谢物在茎中的时空动态进行成像, 筛选出积累特征明显的化合物, 为确定铁皮石斛的最佳采收期提供依据。此外, 本研究还对差异代谢物进行了富集分析, 为后续深入探讨其生物合成机制开辟了新路径。

2.1.2 叶和花类 MSI 技术用于中药材叶和花的研究, 直接在组织上分析, 保留了微观空间位置信息, 避免了传统方法导致的关键代谢物空间信息丢失, 能精确定位到花蜜腺、表皮毛等特定功能区域, 能

够实现“精准定位”与“动态追踪”活性成分的累积规律, 对于揭示与光合作用、防御、繁育相关的动态代谢过程, 为深入理解中药品质形成的生物学本质提供了可视化工具, 为品种改良、精准采收、质量控制和药效机制解析提供了关键证据。Taira 等^[56]使用 MALDI-MSI 对紫苏叶中精油进行定位研究, 该研究使用氰基丙烯酸酯将紫苏叶的表面剥离并压碎油腺, 有助于成功观察到紫苏醛、 β -石竹烯和迷迭香酸这 3 个精油在油腺中的分布情况, 该研究提供了一种用于叶片中多种精油 MSI 的可靠新方法。Li 等^[57]采用 MALDI 和激光解析电离(LDI)质谱分析了银杏叶中次生代谢产物空间分布, 获得了银杏叶和不同器官中代谢产物的空间化学信息, 证明 MALDI 和 LDI FT-ICR 质谱成像技术非常适合用于研究银杏叶的空间代谢组。另外, 为了验证观察到的上、下表皮代谢物的差异, 并验证观察到的分布并不是样品制备的人工产物, 进行代谢组学检测, 结果显示检测到的黄酮类化合物在上、下表皮之间的丰度存在类似的显著差异, 该研究提供了关于银杏植物代谢产物的生物合成、运输和积累的重要信息, 有助于了解几种植物次生代谢产物的生理作用。Wang 等^[58]使用 SALDI-MSI 技术对长春花进行研究, 以新制备的用金纳米粒子固定化的功能化多孔 TiO_2 膜为印迹底物, 在双极性模式下探索了长春花朵中长春西汀、长春花碱、育亨宾等化合物的空间分布情况, 该研究证明金纳米粒子固定化多孔 TiO_2 膜可以作为一种压印基底用于植物代谢物的 SALDI 间接成像。

2.1.3 果实和种子类 目前, MSI 技术用于果实类和种子类中药材的研究主要集中于活性成分的生物合成途径、累积和转变规律, 通过空间定位、定性和定量分析特征化学成分在果实与种子特定部位的累积、转变规律, 为这 2 类中药材的品质形成和质量评控等研究提供技术支撑。Huang 等^[59]采用 DESI-MSI 对野生和栽培余甘子的质量差异进行研究, 发现野生余甘子中黄酮类和鞣质类化学成分在余甘子中表皮中累积不同, 野生品种高于栽培品, 推测造成这种差异的产生机制可能涉及黄酮与黄酮醇的生物合成、类黄酮生物合成、氨基酸代谢与合成等, 该研究为余甘子的栽培、综合利用等提供了参考。Zhao 等^[60]采用 MALDI-MSI 技术对枸杞发育过程中内源化合物的空间分布进行可视化, 成像结果显示了不同发育阶段内源性化合物胆碱、黄酮

等化合物分布规律也不同,提示内源分子不同的分布在果实发育过程中可能起到一定的生理保护作用。Zhao等^[61]利用MALDI-MSI对不同生长期的酸枣仁主要化学成分的空间分布进行直观展示,结果显示25种化学成分在种子不同区域和不同生长阶段分布呈现明显的空间变化,其中9种成分为酸枣仁的潜在质量标志物,为揭示酸枣仁在生长发育过程中主要成分的积累和分布情况提供依据。

2.1.4 动物药类 MSI技术用于动物类中药材,核心在于将研究焦点从“整体提取物”深入到“组织微环境”,通过提供“精准定位”和“动态追踪”的视角,突破了传统技术主要适用于小分子化合物的局限,能直接、原位地分析蛋白质、多肽等核心活性大分子的空间分布,一次实验可同时成像成百上千种生物分子(代谢物、脂质、多肽),形成“全景式”空间代谢组图谱,为阐明动物药的复杂物质基础、质量控制和现代化研究打开了新的大门。Sun等^[62]利用MALDI-MSI直观表征了宿主幼虫与真菌-幼虫复合体之间化学成分的变化及其空间分布模式,研究了冬虫夏草幼虫被真菌感染、融合形成冬虫夏草过程中脂质和代谢物的重组与新生全过程,结合液相色谱-质谱联用技术对MALDI-MSI的结果进行验证,揭示了多种化合物在宿主幼虫及冬虫夏草的子座和菌核中分布规律,为研究冬虫夏草形成奥秘提供了研究思路。Zhang等^[63]使用AP-MALDI-MSI技术研究了美洲大蠊中寡聚体分布情况,成像结果显示寡聚体主要分布在美洲大蠊周边部位(即外围和硬质部分),结合生物测定,证实了寡聚体的抗炎和血管舒张作用。近年来MSI用于中药材原位分析的研究进展总结见表2。

2.2 中药炮制工艺研究

科学解析中药的炮制机理非常依赖前沿分析技术,MSI技术用于中药炮制研究已取得一定进展。Ma等^[105]采用MALDI-MSI技术,通过优化喷涂基质,对未蒸煮天麻和不同蒸煮时间的天麻所含成分进行分析,对13种酚类物质进行成像研究,直观展示蒸煮时间的增加这些成分含量的变化规律,进一步探讨了成分变化与水解酶关系,为天麻产地加工和质量控制提供了实验数据支持。Liu等^[106]采用DESI-MSI技术结合代谢组学方法,探究了生附子不同蒸制时间所得炮制附子之间的差异,结果表明生附子与炮制附子之间存在明显差异,且蒸制4 h是实现减毒存效的适宜时间,进一步探讨了蒸制过

程中主要的毒性成分的变化规律,该研究结果揭示了附子“炮制”过程中可能的化学转化机制,为其临床安全应用提供了实验数据支持。近年来MSI技术用于中药炮制研究的代表性文献总结见表3。

2.3 药理作用机制研究

中药具有多成分、多靶点的特点,探索中药复杂的药理作用也具有一定的难度。MSI技术用于中药药理作用机制研究也取得了一定进展,能够直观展示脑、肾和心脏等脏器组织中的目标药物及内源性代谢物分布与含量变化情况,为研究中药化学成分吸收、分布和代谢等提供了一种定位、定性和定量的可视化工具。Wu等^[118]采用MALDI-MSI对参附注射液开展研究,检测了缺血性心力衰竭大鼠心脏组织中内源性小分子的含量与分布,研究结果直观显示了牛磺酸、谷胱甘肽、磷脂及腺苷等在心脏中的分布情况,并清晰展现了参附注射液给药前后这些分子在心脏中含量与分布的变化,结合常规药理学指标检测,研究结果推测参附注射液可能通过抑制氧化应激发挥心肌保护作用。Pang等^[119]采用AFADESI-MSI技术研究了东莨菪碱所致记忆功能障碍大鼠脑组织中不同极性小分子代谢物的微区分布情况,结果显示东莨菪碱给药后,共有23种代谢物出现表达异常,其中16种在脑桥区域分布,7种分布于大脑皮层,提示脑桥和大脑皮层可能是东莨菪碱作用下最易受影响的脑区,该研究为脑代谢及相关中枢神经系统疾病的研究提供了重要技术支持。Wang等^[120]采用MALDI-MSI方法,使用氧化石墨烯和咖啡酸组成的二元新基质,对野黄芩苷及其代谢物在肾组织中分布进行原位可视化分析,成像结果展示了小鼠肾组织中野黄芩苷和灯盏花素丰度较高,其余代谢物丰度较低,该研究主要提供了新基质可用于肿瘤组织的成像研究。Wei等^[121]采用Nano-DESI-MSI对人参皂苷Rg₁在大鼠体内的代谢进行研究,探讨了人参皂苷Rg₁在大鼠静脉给药后不同时间点的组织分布,空间成像显示人参皂苷Rg₁分布在肾脏盆腔部位和脑组织脑桥与延髓区,该研究数据可为人参皂苷Rg₁的药理作用机制探讨和药物代谢提供数据支持。近年来MSI用于中药药理作用机制研究的文献总结见表4。

2.4 毒理作用机制研究

中药在治疗疾病方面发挥了重要作用,但是其毒副作用也不可避免,科学阐明中药对机体的毒副作用、毒性成分、毒性机制、毒性靶器官、毒代动

表 2 MSI 技术在中药材原位分析中的研究进展概况

Table 2 Overview of research progress on MSI techniques for <i>in-situ</i> analysis of traditional Chinese medicines				
中药	研究部位	研究内容	MSI 类型	文献
何首乌	根茎	鉴别 140 余种代谢物分布	MALDI-MSI	15
当归		当归不同部位挥发油分布情况		64
党参		生物活性物质的空间分布情况		65
黄精		不同生长期黄酮化合物的空间分布		66
半夏		发育过程中代谢物的积累和空间分布		67
当归		代谢物在组织内空间分布		68
附子		6 种关键二酯型生物碱的空间分布		69
半夏		根茎中 35 种代谢物原位识别和空间定位		70
林下参		可能引发炎症的物质的空间分布		71
柴胡		29 种代谢产物空间分布和质量特征		72
前胡		香豆素的空间分布		73
三七		活性成分分析与定位		74
牛蒡		牛蒡根中内源性成分空间分布		75
桔梗		桔梗苷生物合成途径关键步骤		76
白芷		主根、侧根中香豆素分布及鉴别		77
丹参		内源性代谢物的空间分布和变化		78
石斛		代谢产物分布		79
黄芩		黄酮化合物随时间的空间和含量变化		80
黄芩		根腐病组织中代谢产物变化的空间分布		81
桔梗		皂苷成分空间分布		82
薤白	鳞茎	2 个种属中初级代谢产物分布		83
板蓝根	根茎	118 个代谢物在根中分布及不同产地区分	AP-MALDI-MSI	84
人参		不同部位中皂苷和脂质的空间分布	DESI-MSI	85
姜黄		根和根茎中代谢物的差异及其空间分布		86
人参		人参皂苷类化合物的空间分布		87
白芷		香豆素成分时空分布		88
甘草		表征和定位小分子物质和大分子多糖		89
何首乌		特殊代谢产物分布		90
附子		附子中乌头生物碱分布		91
射干		鉴定黄酮类成分及其空间分布		92
粉葛		2 种中药差异代谢产物分布	AFADESI-MSI	93
黄连		9 种活性成分的空间分布	SIMS-Imaging	94
黄柏	茎	生物碱空间分布		95
姜黄	根茎	不同采收期姜黄素分布及含量	VUVSPP-MSI	96
紫杉叶	叶	叶中次生代谢物可视化	MALDI-MSI	97
连翘	果实	代谢产物空间分布，不同时期含量变化		98
荔枝核		黄酮类化合物的空间分布		99
连翘		活性成分的空间分布	AP-MALDI-MSI	100
枳实		32 种成分的定位	MALDI-FTICR-MSI	101
杏仁		不同代谢物空间分布	DESI-MSI	102
余甘子		活性成分的空间分布		103
牡蛎	生殖细胞	锰元素在牡蛎不同发育阶段生殖细胞中分布	Nano-SIMS-Imaging	104

力学和控毒方法等对保障临床安全合理用药非常重要。MSI 技术用于中药毒理研究也有一定的进展, 主要集中于中药的肝毒性与肾毒性研究。如何首乌作为传统中药在临床应用广泛, 其肝毒性也一直备受关注。Jiang 等^[18]采用 AFADESI-MSI 对何首乌 70%乙醇提取物中组分 D 的肝毒性机制进行研究,

表3 MSI技术在中药炮制研究中的应用情况

Table 3 Application of MSI techniques in research of traditional Chinese medicine processing				
中药	研究部位	研究内容	MSI类型	文献
何首乌	根茎	使用新基质，表征了与肝毒性相关成分在蒸制过程中时空变化情况	MALDI-MSI	107
白芷		硫磺熏蒸前后活性成分变化与分布		108
西洋参		多次蒸晒西洋参中皂苷成分变化及其在组织中的空间分布特征		109
三七		人参皂苷加工过程变化趋势，在蒸制中原位转化情况		110
三七		蒸制过程中代谢产物的时空变化		111
百部		蜜炙前后根部差异标志物的分布情况	DESI-MSI	112
铁棒锤		诃子不同煮法前后代谢标志物的分布与积累		113
铁棒锤		使用酒与诃子炮制前后生物碱的变化		114
西洋参		蒸制前后主要人参皂苷空间分布转移情况	MALDI-MSI	115
酸枣仁		炒制前后 33 种代谢物的空间分布		116
僵蚕	全虫	炒制前后蛋白质代谢物空间分布		117

表4 MSI技术在中药药理机制研究中的应用情况

Table 4 Application of MSI techniques in research of pharmacological mechanisms of traditional Chinese medicines						
药物	研究部位	动物	研究内容	研究目的	MSI 类型	文献
附子提取物	心肌	大鼠	调控心肌能量代谢相关分子和磷脂水平与分布	抗心肌梗死机制	MALDI-MSI	17
黄葵胶囊	肾	小鼠	原位分析肾组织生物标志物和药物活性成分的空间分布	对 2 型糖尿病肾病的治疗效果及其潜在分子机制	AP-MALDI-MSI	122
茜草色素	肾	大鼠	肾脏中成分及代谢物分布	抗肾癌潜在的作用机制	DESI-MSI	123
参花片	肾	大鼠	肾脏中药物活性成分及代谢物分布	干预 IgA 肾病的分子机制	AFADESI-MSI	124
骨疏丹	肾	大鼠	药物成分在肾脏不同区域的空间分布	预防绝经后骨质疏松症作用机制		125
川芎	脑	大鼠	探索给药前后脑组织代谢产物变化	对硝酸甘油诱导的偏头痛的作用机制	MALDI-MSI	126
三七叶三萜	脑	大鼠	给药后代谢小分子分布	调节脑缺血再灌注损伤中小分子代谢的机制探讨		127
姜黄素	脑	小鼠	血脑屏障通透性及姜黄素制剂在脑中积累	一种有前景的成像探针及治疗物		128
小檗碱	脑	小鼠	给药后代谢物变化	对糖尿病认知功能障碍改善作用		129
灵芝多糖	脑	小鼠	治疗前后代谢物变化	减轻甲醛暴露的认知功能障碍的作用途径	DESI-MSI	130
桃红四物汤	脑	大鼠	治疗前后缺血性脑区域代谢物变化	治疗缺血性脑卒中的潜在机制		131
葛根天麻汤	脑	大鼠	大鼠口服给药后脑吸收成分和各种代谢产物	潜在的药物靶点、具体机制		132
钩藤生物碱	脑	大鼠	单萜吲哚类生物碱在大脑分布的定位定量	药物在脑精细微区定位定量		133
血府逐瘀汤	脑	大鼠	给药前后创伤性脑损伤中脂质及代谢物定位定量	创伤性脑损伤病理过程和治疗反应的分子机制	LMSS-MSI	134
远志	脑	大鼠	脑组织中代谢物分布	提取物活性成分和神经化学机制	AFADESI-MSI	135
黄芪红花	脑	大鼠	研究脑微区的代谢物	药物治疗脑缺血再灌注损伤机制		136
人参-五味子	脑	小鼠	给药前后生物标志物变化	抗阿尔茨海默病的药效学物质及机制		137
天麻	脑	小鼠	脑中内源性代谢物分布	发现潜在靶点，推动药物深入研究		138
川贝母	肺	大鼠	肺组织代谢物变化	改善肺纤维化作用机制研究		139
三七	眼	大鼠	眼部差异代谢物分布及变化	改善糖尿病大鼠视网膜病变可能机制		140
延胡索乙素	血管	鹌鹑	精氨酸生物合成情况	促血管生成作用机制	DESI-MSI	141
川芎	血管	鹌鹑	川芎代谢物检测及相关通路分析	促血管生成作用机制		142

表 4 (续)

药物	研究部位	动物	研究内容	研究目的	MSI 类型	文献
首荟通便胶囊	结肠	大鼠	代谢产物分布	在慢传输型便秘中治疗机制	DESI-MSI	143
泻白散	肺、脑	大鼠	药物成分在肺脑部的分布及肺脑部分变化	肺热咳嗽的治疗作用机制	AFADESI-MSI	144
泽泻白术汤	肝、脂肪	小鼠	分析肝脏和脂肪组织的脂质组学	调节非酒精性脂肪性肝病肠道和脂肪组织的稳态机制	DESI-MSI	145
独一味	肝、肾、皮肤	小鼠	活性成分在皮肤器官中分布	筛选促进伤口愈合的质量标志物	MALDI-MSI	146
左金丸	多组织	大鼠	活性生物碱分布	揭示了活性生物碱在胃和肝中的分布情况	DESI-MSI	147
消渴丸	多组织	斑马鱼	药物成分在斑马鱼中吸收、分布、代谢和排泄	提供一种高通量筛选中药活性成分方法		148

给药组和正常组代谢物含量与分布的对比成像结果显示大黄素和大黄酸相关代谢产物在药物组的肝脏中高度富集,推测出与何首乌肝毒性相关的生物标志物有牛磺酸、牛磺胆酸、腺苷和酰基肉碱等,其毒性机制可能涉及氧化应激、线粒体损伤等,该研究结果为解析何首乌的毒性机制及提升其临床安全应用提供实验依据。在此基础上,进一步采用 AFADESI-MSI 技术对何首乌提取物中组分 D 的肾毒性机制进行研究,结合空间分辨代谢组学分析,发现肾脏中代谢产物分布不均,其肾脏毒性代谢途径主要涉及 α -亚麻酸与亚油酸的代谢、嘧啶代谢、肉碱合成和支链脂肪酸氧化等过程,其肾毒性机制可能与氧化应激和凋亡有关,为阐明何首乌肾毒性提供了参考数据^[149]。马兜铃酸存在于多种中草药中,因其可以导致马兜铃酸肾病而备受关注。Wang 等^[150]采用 AFADESI-MSI 结合代谢组学方法,分析了受马兜铃酸 I 影响的大鼠肾脏的空间分辨代谢谱变化,分析结果表明,给予马兜铃酸 I 后,与精氨酸-肌酐代谢途径等相关的 38 种代谢物发生了显著变化,对这些代谢物空间分布进行了展示,发现肾皮质中代谢物改变比肾髓质更加明显,该研究为解析马兜铃酸肾毒性机制提供了新的见解。Guo 等^[151]对马兜铃酸的肝毒性作用进行研究,采用 AP-MALDI-MSI 技术获取马兜铃酸 I 组小鼠与对照组小鼠肝组织切片的分子图谱,进一步利用机器学习算法对成像数据进行统计分析,结合代谢组学通路分析得到牛磺酸和次牛磺酸代谢等体内多种代谢途径改变,该研究为解析马兜铃酸 I 的肝毒性机制提供研究手段和实验数据参考。Li 等^[152]对中药冰片的多器官毒性进行了研究,其采用 MALDI-MSI 技术探讨了冰片对斑马鱼的影响,研究结果揭示了

使用高浓度冰片会产生心脏、肝脏及神经毒性而无肾脏毒性,同时显著改变磷脂、脂肪酸等代谢物水平,引起与磷脂代谢、脂肪酸代谢等相关基因的 mRNA 表达发生显著变化,该研究为解析冰片的毒性机制提供了新的数据参考。

3 MSI 在中药分析领域应用的技术瓶颈和解决措施

虽然 MSI 技术在中药分析研究中取得了较大进展,但仍面临一些技术瓶颈,主要集中在以下几个方面。

3.1 样品制备与分析流程

目前,MSI 分析技术流程的标准化缺失,限制了其在中药研究领域的推广应用:(1)操作不统一。从样品切片到基质喷涂(针对 MALDI-MSI),不同实验室的操作方法各异,直接影响数据的重现性。(2)样品切片质量不统一。MSI 分析所用的样品均需切成薄片,样品切片表面不均匀或者发生卷曲会严重影响扫描分析结果的准确性,因此厚薄均匀且光滑平整的样品切片对于分析的准确性和重现性至关重要。部分中药质地坚硬(不易切片或切制易碎),或部分中药质地柔软(切片后易卷曲),或部分中药纤维比较多(切片后表面不平整),往往不容易切成合格的样品,因此一台良好的切片设备至关重要。目前,专门用于 MSI 切片的设备非常少且价格昂贵,多数研究人员采用手工切片的方式,结果也往往难以令人满意。部分动物组织器官虽然可以用冷冻切片机,但需要喷涂基质(基质容易干扰成像分析),并非最佳选择。因此,研发一些价格低廉且切片效果理想的切片机对于提升 MSI 技术在中药研究中的分析准确性是非常重要的。而对于叶、花等脆弱结构的样本,直接切片进行分析会遇到较大困难。目前的方法仍是将它们在某些材料表面进行印迹,再进行分

析^[153]，但是印迹的质量受到印迹材料、方式、时间等条件影响，进而影响 MSI 分析结果。

3.2 包埋剂和基质

对于一些生物组织样品（如脑或肾脏组织）的原位分析时，需要用特殊的包埋胶进行固定以防止样品发生卷曲或碎裂。但是包埋胶会干扰检出特征离子的种类、数量、信号强度等，包埋剂本身甚至会对其余切片样本产生干扰，造成实验结果的失真。对于 MALDI-MSI，必须使用基质喷涂于样品组织表面，所选择的基质种类对最终能检测到哪些分子有决定性影响。不当的基质选择可能导致重要分子完全无法被观测到，造成分析结果的偏差。组织样品中存在的基质会抑制或增强特定分子的电离效率，导致信号强度无法真实反映分子丰度，对低相对分子质量化合物检测影响尤为显著，从而干扰分析结果的准确性。因此，开发一些容易识别且惰性的包埋胶和基质也是提升 MSI 技术在中药研究中分析准确性的一个重要措施。

3.3 定性分析

MSI 技术难以准确性的原因，主要源于其分析流程中存在的固有矛盾，即如何在保持高空间分辨率的同时，获得足够高质量、高可信度的分子结构信息。关键技术瓶颈在于以下几点：（1）缺乏色谱分离。与传统的液相色谱-质谱联用不同，MSI 在电离前没有经过色谱柱的物理分离。这意味着，在每一个像素点内，所有化合物（脂质、代谢物、肽段、药物及其互变异构体、同分异构体、基质簇等）会同时被电离。大量不同质荷比的离子在同一个瞬间进入质谱分析器，极易产生离子抑制效应，导致丰度较低的关键分子无法被检测到，或检测信号失真。（2）基质干扰。在 MALDI 成像中，基质（如 α -氰基-4-羟基肉桂酸）本身会形成复杂的簇离子峰。这些基质峰的质荷比往往落在小分子代谢物（ $<1\ 000$ ）的区间内，严重干扰了对真实待测物的定性判断。（3）空间分辨率与质量分辨率物理限制。为了提高成像的空间分辨率，研究人员倾向于使用更小的像素尺寸（如 $5\ \mu\text{m}$ 甚至更小）。像素越小，该区域内可供电离的分子总量就越少（即离子匮乏）。当离子总量不足时，为了维持成像的扫描速度，质谱仪无法积累足够的离子信号，这导致质谱图信噪比极差，无法触发有效的串联质谱分析，导致数据质量下降。在没有串联质谱数据的情况下，仅凭精确质量数（误差 $<5 \times 10^{-6}$ ）在复杂生物组织

中往往不足以区分同分异构体（如亮氨酸与异亮氨酸）或同量异位素（如磷脂酰胆碱的多种脂肪酸链组合）。（4）同分异构体与化学背景的复杂性。脂质与代谢物的复杂性，如生物组织中的脂质和代谢物存在大量的同分异构体（包括双键位置异构、*sn*-位置异构、官能团位置异构等），MSI 技术无法区分化合物的精细结构。（5）化学噪声。组织切片中的盐类、脂质滴及包埋剂残留物会在电离过程中产生复杂的加合离子（如 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、 $[\text{M}+\text{K}]^+$ ）等，这些加合峰分散了单一目标分子的信号强度，使得质谱图变得极其复杂，增加了谱图解析的难度。

提升 MSI 技术在中药分析领域定性准确性可采取以下措施：（1）构建标准库。目前，MSI 扫描得到数据几乎是化合物的一级碎片离子，往往需要与数据库进行比对，以此来定性。虽然脂质组学和代谢组学有数据库，但 MSI 的数据是空间维度的数据。目前，用于生物代谢物质识别的数据库有一些，如 HMDB、METLIN、MassBank、LipidMaps 及某些商业公司自建的数据库等。但是现有的一些数据库不能免费使用，并且现有的这些天然产物数据库所包含的质谱碎片信息是非常有限的，对于一些常用的传统中药的一级质谱碎片非常少，这也就意味着能够定性得到的化合物就非常少。同一个分子在不同组织区域（如肿瘤区 vs 基质区）可能因为离子化效率不同而表现出完全不同的加合物形式。因此，构建一个涵盖常用中药所含化合物的一级质谱碎片信息的数据库是非常必要的，这将显著提升 MSI 的初级鉴定能力。（2）串联质谱辅助定性。MSI 仅凭检测被电离的一次离子，没有二级离子碎片信息，且没有对化合物进行色谱分离的过程，缺少保留时间，定性的准确性不高。目前单独的 MSI 技术尚未做到可区分同分异构体的能力，无法更进一步对化合物进行更详细的解析，这就限制了 MSI 技术在中药研究中的应用范围。因此，对 MSI 扫描得到的化合物执行电离轰击得到二级特征离子，是提高中药化合物定性准确性的重要措施。MSI 技术与离子淌度质谱技术相结合，从“仅仅提高质量分辨率”转向“增加分离维度”，有望解决区分中药中同分异构体的难题^[154]。

3.4 定量分析

MSI 技术目前面临的最大挑战是难以实现精准定量，主要原因是：（1）重复性差。由于实验条件和仪器状态的波动（即批次效应）会显著削弱数据的可比性，甚至导致不同实验室或不同时间点的

结果难以重现。(2) 内标应用困难。虽然使用同位素内标是定量的金标准,但对于种类繁多、化学性质各异的水溶性代谢物而言,为每一种代谢物都设计专属内标成本极高且难以实现。(3) 绝对定量难。目前,MSI 只能实现相对定量。针对目标化合物的绝对定量可以利用传统液质联用分析方法进行辅助定量。此外,也可用一系列已知浓度的标准品直接加在目标载体上^[155],或将系列浓度标准品加入样本中,或样本中加入待测物质稳定同位素标记的溶液^[156],建立校正曲线,再计算目标化合物的含量,但此方法受到提取效率的限制。LESA-MSI 虽有一定的优势,但测量结果也与萃取效率等有关;模拟组织模型定量的方法测量结果准确,只是制作组织模型操作复杂且需要大量的组织材料^[157];机器学习等人工智能方法的应用也是一种有效定量途径,如基于人工神经网络的虚拟校正-定量质谱成像方法的建立^[158],以内源性代谢物离子作为天然内标,简化了实验操作流程,结果可靠,上述测量的结果均需与传统质谱检测方法进行对比验证。因此,在对中药的研究中仍需探索更加合适简便且准确的 MSI 绝对定量的分析方法。定量质谱成像技术在生物组织中相关药物的定量检测中有了一定的发展。总体而言,目前解决 MSI 定量准确性可采取以下措施:(1) 内标化。通过升华或喷涂,将同位素内标均匀引入组织,这是校正空间异质性电离效率的根本手段。(2) 归一化。采用内标归一化或稳健的统计算法,消除非生物学因素引起的信号波动。(3) 标准化。利用空白组织匹配的标准曲线,将相对信号强度转换为绝对浓度,并严格监控质量控制样本以保障数据可靠性。

3.5 数据处理与分析

MSI 产生的是海量且高度复杂的数据,传统分析方法难以应对:(1) 高维度数据。一次成像实验可产生包含数万甚至数十万个像素点(每个像素点对应一张完整质谱图)的数据集,数据量巨大且结构复杂。(2) 结构解析难。对于同分异构体,传统的成像模式难以区分,导致化合物定性鉴定不够精准。(3) 依赖人工智能。为了从这些复杂数据中有效降噪、提取特征、识别模式并解析分子结构,研究者越来越需要依赖人工智能和机器学习算法,这对研究者的计算分析能力提出了新要求。

4 结语与展望

中药化学成分和作用机制非常复杂,常规分析

手段有时候难以满足研究需求,在质谱仪基础上添加成像功能的 MSI 技术的出现,给中药研究提供了一种非常有力的分析手段,目前取得了一系列研究成果。《中国药典》2025 年版首次在四部<0431 质谱法>“联用进样”收载 MSI 技术,标志着此项前沿技术得到了药品监管权威认可,同时明确提到了 MALDI-MSI 与 DESI-MSI 技术,为使用不同仪器测定的结果间对比提供了规范性技术指引,将推动 MSI 技术在药物质量评价与控制领域中的规范化应用^[159]。尽管 MSI 在中药研究应用过程中仍有一些问题需要克服,但未来在中药分析领域将得到更多应用。MSI 技术未来有望向以下几个方向发展:(1) 不同原理的 MSI 仪有不同的优缺点,在单独使用时会限制其应用范围和研究深度。将 2 种不同检测原理的 MSI 联合使用,优势互补,扩大其检测范围,可以一次性更全面地揭示目标化合物的空间分布情况,有助于拓展 MSI 在中药分析领域的应用范围。如使用 MALDI-MSI 技术时,小分子(如神经递质)电离效率低,在检测较大相对分子质量肽和蛋白质时需要复杂的样品制备步骤;而 DESI-MSI 技术对组织中的大生物分子的难以分析,将 MALDI-MSI 和 DESI-MSI 联用,能够实现从小分子天然产物到大分子蛋白质的检测,有助于提升中药化学成分和作用机制机理的“全景式”研究。(2) 最近兴起的一种显微质谱成像新技术,是质谱与显微镜连接形成的质谱成像显微镜^[160],这项技术将光学显微镜和质谱仪整合成一体,既可观察到高分辨率的光学形态图像,避免切片分析中的染色过程对切片所含成分污染或丢失等影响,又可以对特定的分子进行鉴定和可视化分析。(3) 现有的 MSI 仪仅能够实现一维平面成像,未来将向二维、三维成像发展。通过三维-SIMS 技术对于单细胞的分析,应用 MALDI-MSI 和 DESI-MSI 对待测物连续切片的检测分析,已形成了一些对单细胞及动物组织的三维成像研究报道^[161]。虽然目前的三维质谱成像方法来分析中药还存在一定的技术限制(如何对中药材连续切片和连续电离问题、如何保持细胞/组织的三维状态和完整性、如何准确保留切片顺序和间距等),但三维质谱成像技术将是 MSI 技术未来的重点发展方向。(4) 人工智能的快速发展,其对数据分析能力愈发强大,有助于 MSI 数据精细化处理。在中医药研究领域,基于机器学习等智能算法对数据的处理,人工智能已在中药药物鉴定、药理

作用机制、毒性不良反应评价与预测和用药规律等研究中取得较大的进展^[162-163]。人工智能结合 MSI 技术,能对所得大量数据进行处理、分析、挖掘和预测等,进而实现对患病组织区分、药物靶点识别、作用机制预测和标志物发现等研究发挥作用。随着新兴算法的更新迭代,用于更好的分子谱图重建和分析,对提升 MSI 技术在中药分析领域的应用有重要推动作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang J G, Xu C C, Liao F L, *et al.* A temporizing solution to “artemisinin resistance” [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22): 2087-2089.
- [2] Liu R H, Runyou R S, Wang Y C, *et al.* Deciphering ancient combinatorial formulas: The Shexiang Baoxin Pill [J]. *Science*, 2015, 347(6219): S40-S42.
- [3] Huang J H, Guo W, Cheung F, *et al.* Integrating network pharmacology and experimental models to investigate the efficacy of coptidis and *Scutellaria* containing Huanglian Jiedu Decoction on hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(1): 161-182.
- [4] 谭鹏, 李春雨, 章从恩, 等. 超高效液相色谱法在中药分析领域中的应用现状及展望 [J]. *中草药*, 2018, 49(24): 5938-5945.
- [5] Huang L Y, Nie L X, Dai Z, *et al.* The application of mass spectrometry imaging in traditional Chinese medicine: A review [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 35.
- [6] 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.
- [7] 令狐婷, 谷绪斌, 常国超, 等. 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 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(11): 3308-3318.
- [8] Ščupáková K, Balluff B, Tressler C, *et al.* Cellular resolution in clinical MALDI mass spectrometry imaging: The latest advancements and current challenges [J]. *Clin Chem Lab Med CCLM*, 2020, 58(6): 914-929.
- [9] Goodwin R J A, Takats Z, Bunch J. A critical and concise review of mass spectrometry applied to imaging in drug discovery [J]. *SLAS Discov*, 2020, 25(9): 963-976.
- [10] Hou J J, Zhang Z J, Wu W Y, *et al.* Mass spectrometry imaging: New eyes on natural products for drug research and development [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(12): 3096-3111.
- [11] Jiang H Y, Zhang Y X, Liu Z G, *et al.* Advanced applications of mass spectrometry imaging technology in quality control and safety assessments of traditional Chinese medicines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 284: 114760.
- [12] Prentice B M, Caprioli R M, Vuiblet V. Label-free molecular imaging of the kidney [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(3): 580-598.
- [13] Setou M, Kurabe N. Mass microscopy: High-resolution imaging mass spectrometry [J]. *J Electron Microsc*, 2011, 60(1): 47-56.
- [14] Nie L X, Huang L Y, Wang X P, *et al.* Desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging illustrates the quality characters of *Isatidis Radix* [J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 897528.
- [15] Zhao Y J, Chu S S, Gui S Y, *et al.* Tissue-specific metabolite profiling of *Fallopia multiflora* (Heshouwu) and *Fallopia multiflora* var. *angulata* by mass spectrometry imaging and laser microdissection combined with UPLC-Q/TOF-MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 200: 114070.
- [16] Huang X, Wang R, Wang Y K, *et al.* Investigation on property differences of ginseng and American ginseng by spatial metabolomics of neurochemicals with desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116006.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Knochenmuss R. Ion formation mechanisms in UV-MALDI [J]. *Analyst*, 2006, 131(9): 966-986.
- [20] Yoon S, Lee T G. Biological tissue sample preparation for time-of-flight secondary ion mass spectrometry (TOF-SIMS) imaging [J]. *Nano Convergence*, 2018, 5(1): 24.
- [21] Ifa D R, Wiseman J M, Song Q Y, *et al.* Development of capabilities for imaging mass spectrometry under ambient conditions with desorption electrospray ionization (DESI) [J]. *Int J Mass Spectrom*, 2007, 259(1/2/3): 8-15.
- [22] Karas M, Bachmann D, Hillenkamp F. Influence of the wavelength in high-irradiance ultraviolet laser desorption mass spectrometry of organic molecules [J]. *Anal Chem*, 1985, 57(14): 2935-2939.
- [23] 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.

- [24] Cohen L H, Gusev A I. Small molecule analysis by MALDI mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2002, 373(7): 571-586.
- [25] Qin L, Zhang Y W, Liu Y Q, *et al.* Recent advances in matrix-assisted laser desorption/ionisation mass spectrometry imaging (MALDI-MSI) for *in situ* analysis of endogenous molecules in plants [J]. *Phytochem Anal*, 2018, 29(4): 351-364.
- [26] Schulz S, Becker M, Groseclose M R, *et al.* Advanced MALDI mass spectrometry imaging in pharmaceutical research and drug development [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 55: 51-59.
- [27] Taylor A J, Dexter A, Bunch J. Exploring ion suppression in mass spectrometry imaging of a heterogeneous tissue [J]. *Anal Chem*, 2018, 90(9): 5637-5645.
- [28] Zeng T, Guo W J, Jiang L L, *et al.* Integration of omics analysis and atmospheric pressure MALDI mass spectrometry imaging reveals the cadmium toxicity on female ICR mouse [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 801: 149803.
- [29] Cai L S, Xia M C, Li Z P, *et al.* Bioimaging by secondary ion mass spectrometry [J]. *Prog Chem*, 2021, 33: 97.
- [30] 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.
- [31] Belu A M, Graham D J, Castner D G. Time-of-flight secondary ion mass spectrometry: Techniques and applications for the characterization of biomaterial surfaces [J]. *Biomaterials*, 2003, 24(21): 3635-3653.
- [32] Nygren H, Malmberg P. High resolution imaging by organic secondary ion mass spectrometry [J]. *Trends Biotechnol*, 2007, 25(11): 499-504.
- [33] McDonnell L A, Heeren R M A, de Lange R P J, *et al.* Higher sensitivity secondary ion mass spectrometry of biological molecules for high resolution, chemically specific imaging [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2006, 17(9): 1195-1202.
- [34] Sämfors S, Fletcher J S. Lipid diversity in cells and tissue using imaging SIMS [J]. *Annu Rev Anal Chem*, 2020, 13(1): 249-271.
- [35] Jyske T, Kuroda K, Keriö S, *et al.* Localization of (+)-catechin in *Picea abies* phloem: Responses to wounding and fungal inoculation [J]. *Molecules*, 2020, 25(12): 2952.
- [36] Castellanos A, Gomer R H, Fernandez-Lima F. Submicron 3-D mass spectrometry imaging reveals an asymmetric molecular distribution on chemotaxing cells [J]. *F1000Research*, 2022, 11: 1017.
- [37] Takáts Z, Wiseman J M, Gologan B, *et al.* Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 471-473.
- [38] Venter A, Sojka P E, Cooks R G. Droplet dynamics and ionization mechanisms in desorption electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2006, 78(24): 8549-8555.
- [39] Zhu M Z, Chen G L, Wu J L, *et al.* Recent development in mass spectrometry and its hyphenated techniques for the analysis of medicinal plants [J]. *Phytochem Anal*, 2018, 29(4): 365-374.
- [40] Honarvar E, Venter A R. Comparing the effects of additives on protein analysis between desorption electrospray (DESI) and electrospray ionization (ESI) [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2018, 29(12): 2443-2455.
- [41] He J M, Tang F, Luo Z G, *et al.* Air flow assisted ionization for remote sampling of ambient mass spectrometry and its application [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2011, 25(7): 843-850.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Sun C L, Li T G, Song X W, *et al.* Spatially resolved metabolomics to discover tumor-associated metabolic alterations [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(1): 52-57.
- [45] Wang Z H, Fu W Q, Huo M L, *et al.* Spatial-resolved metabolomics reveals tissue-specific metabolic reprogramming in diabetic nephropathy by using mass spectrometry imaging [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3665-3677.
- [46] Kertesz V, Van Berkel G J. Fully automated liquid extraction-based surface sampling and ionization using a chip-based robotic nanoelectrospray platform [J]. *J Mass Spectrom*, 2010, 45(3): 252-260.
- [47] Swales J G, Tucker J W, Spreadborough M J, *et al.* Mapping drug distribution in brain tissue using liquid extraction surface analysis mass spectrometry imaging [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(19): 10146-10152.
- [48] Swales J G, Strittmatter N, Tucker J W, *et al.* Spatial quantitation of drugs in tissues using liquid extraction surface analysis mass spectrometry imaging [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37648.
- [49] 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.

- [50] Bartels B, Svatoš A. Influence of ion source geometry on the repeatability of topographically guided LAESI-MSI [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2022, 33(2): 265-272.
- [51] Kannen H, Miyoshi Y, Hazama H, *et al.* Improvement in ionization efficiency using metal oxide nanoparticles in laser desorption/ionization mass spectrometry of a cancer drug [J]. *Mass Spectrom*, 2021, 10(1): A0099.
- [52] Li B, Ge J Y, Liu W, *et al.* Unveiling spatial metabolome of *Paeonia suffruticosa* and *Paeonia lactiflora* roots using MALDI MS imaging [J]. *New Phytol*, 2021, 231(2): 892-902.
- [53] Tong Q, Zhang C, Tu Y, *et al.* Biosynthesis-based spatial metabolome of *Salvia miltiorrhiza* Bunge by combining metabolomics approaches with mass spectrometry-imaging [J]. *Talanta*, 2022, 238: 123045.
- [54] Shimma S, Sagawa T. Microscopy and mass spectrometry imaging reveals the distributions of curcumin species in dried turmeric root [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(34): 9652-9657.
- [55] Huang J R, Khan Y, Cheng L J, *et al.* Spatial mapping of metabolite distribution in *Dendrobium officinale* stems across different ages by MALDI-MSI [J]. *Food Res Int*, 2025, 221: 117209.
- [56] Taira S, Kiriake-Yoshinaga A, Shikano H, *et al.* Localization analysis of essential oils in *Perilla herb* (*Perilla frutescens* var. *crispa*) using derivatized mass spectrometry imaging [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(5): 2779-2784.
- [57] Li B, Neumann E K, Ge J Y, *et al.* Interrogation of spatial metabolome of *Ginkgo biloba* with high-resolution matrix-assisted laser desorption/ionization and laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Plant Cell Environ*, 2018, 41(11): 2693-2703.
- [58] Wang X N, Tang W W, Gordon A, *et al.* Porous TiO₂ film immobilized with gold nanoparticles for dual-polarity SALDI MS detection and imaging [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(38): 42567-42575.
- [59] Huang H Z, Tan P, Li M Q, *et al.* Quality analysis combined with mass spectrometry imaging reveal the difference between wild and cultivated *Phyllanthus emblica* Linn.: From chemical composition to molecular mechanism [J]. *Arab J Chem*, 2022, 15(6): 103790.
- [60] Zhao W H, Zhang Y D, Shi Y P. Visualizing the spatial distribution of endogenous molecules in wolfberry fruit at different development stages by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Talanta*, 2021, 234: 122687.
- [61] Zhao M W, Liu Z, Wang J M, *et al.* Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging analysis revealed the spatial distribution of metabolites during *Ziziphi Spinosa* Semen at different growth periods [J]. *Front Plant Sci*, 2025, 16: 1510310.
- [62] Sun S P, Zou Y C, Tang W W, *et al.* Unraveling the alteration of chemical compositions in *Cordyceps* and its host larvae using mass spectrometry imaging [J]. *Anal Methods*, 2026, 18(17): 3581-3590.
- [63] Zhang J Z, Dong F F, Wang Y J, *et al.* N-acetyldopamine oligomers from *Periplaneta americana* with anti-inflammatory and vasorelaxant effects and their spatial distribution visualized by mass spectrometry imaging [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116989.
- [64] Li Q, Chen Y Y, Gao H, *et al.* In situ analysis of volatile oil in *Angelica sinensis* roots by fluorescence imaging combined with mass spectrometry imaging [J]. *Talanta*, 2023, 255: 124253.
- [65] Wu X J, Li T T, He Y, *et al.* Visualizing the spatial distribution of functional metabolites in the root of *Codonopsis pilosula*: An investigation integrating metabolomics, serum pharmacochimistry, and MALDI-MSI [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 262: 116873.
- [66] Khan Y, Liu L, Huang J R, *et al.* Unveiling spatial distribution of flavonoids and polysaccharides in four-year-old *Polygonatum cyrtonema* Hua rhizome via MALDI-MSI [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 309: 142694.
- [67] Pei Y F, Feng X, Liu Z Y, *et al.* The spatiotemporal changes of metabolites in *Pinellia ternata* at different development stages by MALDI-MSI [J]. *Physiol Plant*, 2025, 177(1): e70049.
- [68] Yue X F, Feng L, Sun C L, *et al.* Visualizing the spatial distribution of metabolites in *Angelica sinensis* roots by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Phytochem Anal*, 2025, 36(4): 1245-1251.
- [69] Pan X Q, Liang T Y, Feng H, *et al.* Toxicological landscape of Fuzi: A comprehensive study on the spatial distribution of toxicants and regional neurotoxicity variability in zebrafish [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1500527.
- [70] Wang J M, Han X W, Zheng Y G, *et al.* Spatial metabolomic profiling of *Pinelliae Rhizoma* from different leaf types using matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Molecules*, 2024, 29(17): 4251.
- [71] Zhao Y M, Li Y N, Ma R, *et al.* Matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging reveals the spatial distribution of compounds that may exacerbate inflammation in garden ginseng and ginseng under forest [J]. *Talanta*, 2024, 279: 126594.
- [72] Han X W, Ma D L, Wang J M, *et al.* Spatial mapping of bioactive metabolites in the roots of three *Bupleurum* species by matrix-assisted laser desorption/ionization

- mass spectrometry imaging [J]. *Molecules*, 2024, 29(16): 3746.
- [73] Li Z Y, Li Q. Study on the anti-inflammatory mechanism of coumarins in *Peucedanum decursivum* based on spatial metabolomics combined with network pharmacology [J]. *Molecules*, 2024, 29(14): 3346.
- [74] Yu M Y, Ma C X, Tai B, *et al.* Unveiling the regulatory mechanisms of nodules development and quality formation in *Panax notoginseng* using multi-omics and MALDI-MSI [J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 463-475.
- [75] Li L Y, Qiu Z C, Jiang M D, *et al.* Visualizing the spatial distribution of *Arctium lappa* L. root components by MALDI-TOF mass spectrometry imaging [J]. *Foods*, 2022, 11(24): 3957.
- [76] Tang W W, Shi J J, Liu W, *et al.* MALDI imaging assisted discovery of a di-*O*-glycosyltransferase from *Platycodon grandiflorum* root [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(19): e202301309.
- [77] Gao H, Li Q. Study on the spatial distribution of coumarins in *Angelica dahurica* root by MALDI-TOF-MSI [J]. *Phytochem Anal*, 2023, 34(1): 139-148.
- [78] Sun C L, Cui L, Zhou B Q, *et al.* Visualizing the spatial distribution and alteration of metabolites in continuously cropped *Salvia miltiorrhiza* Bge using MALDI-MSI [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(5): 719-724.
- [79] Liu Q L, Huang Y, Chu L H, *et al.* Metabolic profiling, *in-situ* spatial distribution, and biosynthetic pathway of functional metabolites in *Dendrobium nobile* stem revealed by combining UPLC-QTOF-MS with MALDI-TOF-MSI [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 13: 1125872.
- [80] Sun R Y, Zhang Y, Tang W W, *et al.* Submicron 3,4-dihydroxybenzoic acid-TiO₂ composite particles for enhanced MALDI MS imaging of secondary metabolites in the root of differently aged baical skullcap [J]. *Analyst*, 2022, 147(13): 3017-3024.
- [81] 万浩, 张冠华, 董红敬, 等. 基于 MALDI 质谱成像技术原位解析黄芩根腐病组织中的代谢变化 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(20): 5697-5705.
- [82] 徐丽丽, 崔亚鹏, 刘娟, 等. 基质辅助激光解析质谱成像可视化分析桔梗皂苷空间分布 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2268-2273.
- [83] Qin Z F, Li Y, Liu D M, *et al.* Deciphering the benefits and intensity levels of primary metabolites from *Allium macrostemon* Bunge and *Allium chinense* G. Don [J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 99.
- [84] Nie L X, Dong J, Huang L Y, *et al.* Microscopic mass spectrometry imaging reveals the distribution of phytochemicals in the dried root of *Isatis tinctoria* [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685575.
- [85] Wang H D, Hong L L, Yang F F, *et al.* Desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging-based spatial metabolomics for visualizing and comparing ginsenosides and lipids among multiple parts and positions of the *Panax ginseng* root [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(49): 27549-27560.
- [86] Wang J, Zhu Y, Wu C Y, *et al.* Spatial distribution and comparative analysis of differential metabolites in *Curcuma longa* L. roots and rhizomes using UHPLC-Q-orbitrap HRMS combined with DESI-MSI [J]. *Phytochem Anal*, 2025, 36(4): 1079-1093.
- [87] Yang Y G, Yang Y B, Qiu H, *et al.* Localization of constituents for determining the age and parts of ginseng through ultraperformance liquid chromatography quadrupole/time of flight-mass spectrometry combined with desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 193: 113722.
- [88] Wu Q H, Jiang L, Yan Y H, *et al.* Geographical distribution-based differentiation of cultivated *Angelica dahurica*, exploring the relationship between the secretory tract and the quality [J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 21733.
- [89] Zhao Y Y, Jiang M T, Liu M Y, *et al.* Spatial distribution and characterization of the small-molecule metabolites and *in situ* hydrolyzed oligosaccharides in the rhizome of *Glycyrrhiza uralensis* by desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging and high-resolution liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(50): 20372-20385.
- [90] Cai M T, Zhou Y, Ding W L, *et al.* Identification and localization of morphological feature-specific metabolites in *Reynoutria multiflora* roots [J]. *Phytochemistry*, 2023, 206: 113527.
- [91] Ren Z H, Zhang H X, Yang L, *et al.* Spatial distribution and comparative analysis of *Aconitum* alkaloids in Fuzi using DESI-MSI and UHPLC-QTOF-MS [J]. *Analyst*, 2023, 148(7): 1603-1610.
- [92] 吴王琪, 邓爱平, 刘合钢, 等. 射干根茎中黄酮类成分的空间分布特征研究 [J]. 中成药, 2025, 47(11): 3835-3843.
- [93] Guo N, Fang Z Y, Zang Q C, *et al.* Spatially resolved metabolomics combined with bioactivity analyses to evaluate the pharmacological properties of two *Radix Puerariae* species [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116546.
- [94] He F, Huang Y F, Dai W, *et al.* The localization of the alkaloids in *Coptis chinensis* rhizome by time-of-flight secondary ion mass spectrometry [J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 1092643.
- [95] Gong Q Y, Aoki D, Matsushita Y, *et al.* Microscopic distribution of alkaloids in freeze-fixed stems of *Phellodendron amurense* [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14:

- 1203768.
- [96] Nie W Y, Lu Q, Hu T, *et al.* Visualizing the distribution of curcumin in the root of *Curcuma longa* via VUV-postionization mass spectrometric imaging [J]. *Analyst*, 2023, 148(1): 175-181.
- [97] Zhan X R, Qiu T, Zhang H S, *et al.* Mass spectrometry imaging and single-cell transcriptional profiling reveal the tissue-specific regulation of bioactive ingredient biosynthesis in *Taxus leaves* [J]. *Plant Commun*, 2023, 4(5): 100630.
- [98] Jing F T, Wang L, Yang M, *et al.* Visualizing the spatial distribution of functional metabolites in *Forsythia suspensa* at different harvest stages by MALDI mass spectrometry imaging [J]. *Fitoterapia*, 2022, 162: 105285.
- [99] Liu Y K, Nie X F, Wang J L, *et al.* Visualizing the distribution of flavonoids in *Litchi (Litchi chinensis)* seeds through matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1144449.
- [100] Liu Y L, Wang C, Chen Z H, *et al.* Distribution of active ingredients and quality control of *Forsythia suspensa* with AP-MALDI mass spectrometry imaging [J]. *J Mass Spectrom*, 2024, 59(8): e5073.
- [101] Cai W J, Zhang S, Wang Y N, *et al.* Differential distribution of characteristic constituents in peel and pulp of *Aurantii Fructus Immaturus (Citrus aurantium L.)* using MALDI mass spectrometry imaging [J]. *Fitoterapia*, 2024, 177: 106067.
- [102] Hou J J, Zhang Z J, Zhang L L, *et al.* Spatial lipidomics of eight edible nuts by desorption electrospray ionization with ion mobility mass spectrometry imaging [J]. *Food Chem*, 2022, 371: 130893.
- [103] Lin J Z, Li M Q, Pei Z Q, *et al.* Study on the white frost formation mechanism during storage of *Phyllanthus emblica* Linn. fruit based on component analysis and spatial metabolomics [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 241: 115960.
- [104] Weng N Y, Guagliardo P, Jiang H B, *et al.* NanoSIMS imaging of bioaccumulation and subcellular distribution of manganese during oyster gametogenesis [J]. *Environ Sci Technol*, 2021, 55(12): 8223-8235.
- [105] Ma T Y, Sun C L, Han Y H, *et al.* Matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging reveals “Spatial-Temporal-Content” changes of parishins in *Gastrodiae Rhizoma* during the steaming process [J]. *Food Res Int*, 2022, 162: 112092.
- [106] 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.
- [107] Kuang F Y, Hu D J, Wang L, *et al.* Ti-based MOF nanosheets as a mass spectrometry imaging matrix for low molecular weight compounds to reveal the spatiotemporal content changes of hepatotoxic components during the processing of *Polygonum multiflorum* [J]. *Analyst*, 2025, 150(1): 120-130.
- [108] Wang C S, Liu Y L, Wang X L, *et al.* Influence of sulfur fumigation on *Angelicae Dahuricae Radix*: Insights from chemical profiles, MALDI-MSI and anti-inflammatory activities [J]. *Molecules*, 2025, 30(1): 22.
- [109] 李慧芝, 赵燕芳, 王岱杰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和 MALDI-MSI 的多蒸西洋参皂苷成分识别及可视化分析 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1526-1539.
- [110] Fan W X, Yang Y G, Li L N, *et al.* Mass spectrometry-based profiling and imaging strategy, a fit-for-purpose tool for unveiling the transformations of ginsenosides in *Panax notoginseng* during processing [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154223.
- [111] 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.
- [112] Xiong H X, Sun S D, Zhang W W, *et al.* Spatial metabolomics method to reveal the differences in chemical composition of raw and honey-fried *Stemona tuberosa* Lour. by using UPLC-Orbitrap Fusion MS and desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging [J]. *Phytochem Anal*, 2025, 36(1): 166-180.
- [113] Zhou Z, Gao H M, Pei Z Q, *et al.* Unveiling the processing mechanism of Hezi-Decoction-processed Tiebangchui: A synthesis approach using UPLC-Q-TOF-MS-based metabolomics and DESI-MSI [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1534748.
- [114] 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.
- [115] 李梦娇, 毕成浩, 张梦悦, 等. 基于代谢组学和质谱成像技术研究高温处理前后西洋参中关键皂苷成分的变化 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 1916-1925.
- [116] Ma D L, Zhao M W, Guo H C, *et al.* Spatial distribution of metabolites in processing *Ziziphi Spinosae Semen* as revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 15263.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] Wang T, Lee H K, Yue G G L, *et al.* A novel binary matrix consisting of graphene oxide and caffeic acid for the analysis of scutellarin and its metabolites in mouse kidney by MALDI imaging [J]. *Analyst*, 2021, 146(1): 289-295.
- [121] Wei W L, Li Z W, Li H, *et al.* Exploration of tissue distribution of ginsenoside R_{g1} by LC-MS/MS and nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 198: 113999.
- [122] 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.
- [123] Ishii Y, Nakamura K, Mitsumoto T, *et al.* Visualization of the distribution of anthraquinone components from madder roots in rat kidneys by desorption electrospray ionization-time-of-flight mass spectrometry imaging [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 161: 112851.
- [124] Yin F T, Li P, Liu C, *et al.* Spatially resolved multi-omics reveals the renal cortex-metabolic reprogramming of Shenhua Tablet for intervention on IgA nephropathy [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156742.
- [125] 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*, 2025, 1256: 124540.
- [126] Xing Z W, Peng F, Chen Y, *et al.* Metabolomic profiling integrated with molecular exploring delineates the action of *Ligusticum chuanxiong* hort. on migraine [J]. *Phytomedicine*, 2024, 134: 155977.
- [127] 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.
- [128] Yanagisawa D, Kato T, Taguchi H, *et al.* Keto form of curcumin derivatives strongly binds to A β oligomers but not fibrils [J]. *Biomaterials*, 2021, 270: 120686.
- [129] 曹月盈, 孟祥宝, 孙桂波, 等. 二甲双胍联合小檗碱对 db/db 小鼠糖尿病认知功能障碍的改善作用 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(8): 690-700.
- [130] Wang W, Sun Y Y, Cao R T, *et al.* Illustrate the metabolic regulatory effects of *Ganoderma Lucidum* polysaccharides on cognitive dysfunction in formaldehyde-exposed mouse brain by mass spectrometry imaging [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2025, 294: 118060.
- [131] 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.
- [132] Wang Z J, Ren Q, Lu Z J, *et al.* Study on the chemical composition of Gegen-Tianma Decoction and its absorbed constituents in rat plasma, brain based on UPLC-Q-TOF-MS and DESI-MSI [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2024, 251: 116446.
- [133] Gao L, Zhang Z J, Wu W Y, *et al.* Quantitative imaging of natural products in fine brain regions using desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (DESI-MSI): *Uncaria* alkaloids as a case study [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(17): 4999-5007.
- [134] 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.
- [135] Li Q, Bai J P, Ma Y X, *et al.* Pharmacometabolomics and mass spectrometry imaging approach to reveal the neurochemical mechanisms of *Polygala tenuifolia* [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(7): 100973.
- [136] Zhao D, Zhang X, Jin W F, *et al.* Efficacy of *Astragalus membranaceus*-*Carthamus tinctorius* in cerebral ischemia/reperfusion injury: Insights from metabolomics and mass spectrometry imaging [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155881.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] 秦善博, 谭鹏, 郝露, 等. 基于空间代谢组学探究川贝母抗肺纤维化的作用机制 (II) [J]. 中草药, 2024, 55(2): 479-488.
- [140] 籍宇星, 彭美中, 宁尚秋, 等. 基于质谱成像技术探讨三七改善糖尿病大鼠视网膜代谢物的分布研究 [J].

- 药学报, 2025, 60(5): 1515-1524.
- [141] Cui H R, Yang X X, Wang Z D, *et al.* Tetrahydropalmatine triggers angiogenesis via regulation of arginine biosynthesis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105242.
- [142] Cheng X H, Yang X X, Cui H R, *et al.* Chuanxiong improves angiogenesis via the PI3K/Akt/Ras/MAPK pathway based on network pharmacology and DESI-MSI metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1135264.
- [143] Zhang N, Guo D, Guo N, *et al.* Integration of UPLC-MS/MS-based metabolomics and desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging reveals that Shouhui Tongbian Capsule alleviates slow transit constipation by regulating bile acid metabolism [J]. *J Chromatogr B*, 2024, 1247: 124331.
- [144] 许悦, 马富智, 阿依曼·叶尔江, 等. 空间代谢组学揭示泻白散改善肺-脑轴代谢治疗肺热咳嗽 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(3): 41-48.
- [145] 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: 118700.
- [146] Li H, Chen C, Chen X Z, *et al.* Identification of active ingredients from *Lamiophlomis rotata* that increase wound repair in mouse skin [J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(12): 2754-2771.
- [147] Xiang Z D, Guan H D, Xie Q, *et al.* Exploring the tissue distribution propensity of active alkaloids in normal and stomach heat syndrome rats following oral administration of Zuojin Pill based on pharmacokinetics and mass spectrometry imaging [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346: 119627.
- [148] Zhu C Y, Jiang X J, Tian J J, *et al.* Integrated approach toward absorption, distribution, metabolism, and excretion of Xiaoke Pills in zebrafish based on UPLC-HRMS and DESI-MS techniques [J]. *J Chromatogr B*, 2022, 1200: 123276.
- [149] Jiang H Y, Wang Y, Duan X Y, *et al.* Spatially resolved metabolomics and network pharmacology reveal extract D nephrotoxicity mechanisms in *Pleuropterus multiflorus* thunb [J]. *Toxics*, 2025, 13(3): 182.
- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] Li B, Sun C L, Yang Y N, *et al.* Spatial metabolomics revealed multi-organ toxicity and visualize metabolite changes induced by borneol in zebrafish [J]. *Sci Total Environ*, 2025, 968: 178886.
- [153] Thunig J, Hansen S H, Janfelt C. Analysis of secondary plant metabolites by indirect desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2011, 83(9): 3256-3259.
- [154] McCann A, Kune C, La Rocca R, *et al.* Rapid visualization of lipopeptides and potential bioactive groups of compounds by combining ion mobility and MALDI imaging mass spectrometry [J]. *Drug Discov Today Technol*, 2021, 39: 81-88.
- [155] Clemis E J, Smith D S, Camenzind A G, *et al.* Quantitation of spatially-localized proteins in tissue samples using MALDI-MRM imaging [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(8): 3514-3522.
- [156] Nazari M, Bokhart M T, Loziuk P L, *et al.* Quantitative mass spectrometry imaging of glutathione in healthy and cancerous hen ovarian tissue sections by infrared matrix-assisted laser desorption electrospray ionization (IR-MALDESI) [J]. *Analyst*, 2018, 143(3): 654-661.
- [157] Tobias F, Hummon A B. Considerations for MALDI-based quantitative mass spectrometry imaging studies [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(9): 3620-3630.
- [158] Song X W, He J M, Pang X C, *et al.* Virtual calibration quantitative mass spectrometry imaging for accurately mapping analytes across heterogenous biotissue [J]. *Anal Chem*, 2019, 91(4): 2838-2846.
- [159] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 87.
- [160] Shen L H, Yamamoto T, Tan X W, *et al.* Identification and visualization of oxidized lipids in atherosclerotic plaques by microscopic imaging mass spectrometry-based metabolomics [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 311: 1-12.
- [161] Zhao C, Xie P S, Yong T, *et al.* MALDI-MS imaging reveals asymmetric spatial distribution of lipid metabolites from bisphenol S-induced nephrotoxicity [J]. *Anal Chem*, 2018, 90(5): 3196-3204.
- [162] Wang W, Ye Z, Gao H L, *et al.* Computational pharmaceutics-A new paradigm of drug delivery [J]. *J Control Release*, 2021, 338: 119-136.
- [163] Peng J Q, Yang K, Tian H Y, *et al.* The mechanisms of Qizhu Tangshen Formula in the treatment of diabetic kidney disease: Network pharmacology, machine learning, molecular docking and experimental assessment [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154525.

[责任编辑 赵慧亮]