

· 综述 ·

质谱成像技术在中药物质基础研究中的应用进展

章从恩, 许悦, 马富智, 朱琳, 阿依曼·叶尔江, 马致洁*

(首都医科大学 附属北京地坛医院, 北京 100015)

[摘要] 中药物质基础的科学内涵不仅取决于成分组成与含量,更取决于其在药材及体内的空间分布特征,而传统分析手段难以解析其原位空间信息,限制了对中药复杂体系作用机制的深入认知。质谱成像(MSI)可通过无需标记的原位分析实现多组分的空间可视化,为中药物质基础研究提供重要技术支撑。近年来,MSI在单味药材、炮制加工、复方制剂及体内分布等领域的应用不断拓展,系统揭示了中药成分在微观尺度上的空间分布规律。相关研究表明,MSI有助于阐明中药内源性成分与生物合成途径、药用部位及道地性之间的关系,并可动态呈现炮制过程中成分的时空转化特征,为“减毒增效”机制提供直观证据。在复方制剂研究中,MSI能够解析多元成分的微区分布特征及潜在相互作用,深化对配伍规律的认识。此外,MSI在体内成分原位示踪及基于空间特征的质量评价与真伪鉴别方面亦展现出独特优势。总体而言,MSI推动中药物质基础研究由传统的成分分析向空间功能解析转变,为构建“物质-空间-功效”关联提供了重要技术支撑。尽管在定量化、空间分辨率与数据处理仍存在挑战,其在中医药现代化研究中应用前景广阔。

[关键词] 中药; 质谱成像; 物质基础; 空间分布; 应用前景

[中图分类号] R284;O657;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)19-0296-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260206

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260225.1020.003>

[网络出版日期] 2026-02-25 11:15:27



Application of Mass Spectrometry Imaging in Research on Material Basis of Traditional Chinese Medicine: A Review

ZHANG Cong'en, XU Yue, MA Fuzhi, ZHU Lin, AYIMAN Yeerjiang, MA Zhijie*

(Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

[Abstract] The scientific connotation of the material basis of traditional Chinese medicine (TCM) depends not only on the composition and abundance of its constituents, but more critically on their spatial distribution within medicinal materials and *in vivo*. However, conventional analytical approaches have limited capacity to resolve *in situ* spatial information, failing to delve into therapeutic mechanisms of complex TCM systems. Mass spectrometry imaging (MSI) enables label-free *in situ* analysis with spatial visualization of multiple constituents, providing essential technical support for investigations into the material basis of TCM. In recent years, the application of MSI has continuously expanded across studies of single medicinal materials, processing, compound preparations, and *in vivo* distribution, systematically elucidating microscale spatial distribution patterns of TCM constituents. Accumulating evidence indicates that MSI facilitates clarification of the relationships among endogenous constituents, biosynthetic pathways, medicinal parts, and geo-authenticity (Daodi). Moreover, MSI can dynamically depict spatiotemporal transformation of constituents during processing, offering intuitive evidence for the mechanisms underlying toxicity reduction and efficacy enhancement. In the studies of compound preparations, MSI can resolve microregional distribution characteristics of diverse constituents and their potential interactions, thereby deepening the understanding of compatibility principles. In addition, MSI demonstrates unique advantages in *in situ* tracing of constituents *in vivo*, as well as in spatially informed quality evaluation and authentication/adulteration identification. Overall, MSI is driving a shift in the research on the material basis of TCM from conventional compositional profiling toward spatial-functional elucidation, providing important technical support for establishing

[收稿日期] 2025-10-28

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2023YFC2308200);国家自然科学基金面上项目(82374053)

[第一作者] 章从恩, 博士, 副主任药师, 从事中药抗感染免疫药理研究, E-mail: zce820@163.com

[通信作者] * 马致洁, 博士, 主任药师, 从事中西医结合临床药学研究, E-mail: 13811647091@163.com

"material-space-efficacy" relationships. Despite remaining challenges in quantification, spatial resolution, and data processing, MSI shows broad promise for application in modern TCM research.

[Keywords] traditional Chinese medicine (TCM); mass spectrometry imaging (MSI); material basis; spatial distribution; application prospect

中药以其多成分、多靶点的复杂体系和独特的整体疗效理念,在传统医学中地位显著。深入解析其物质基础是阐释药效机制、实现质量控制及推动现代化的核心。然而,中药物质基础的复杂性不仅在于成分多样,更关键在于这些成分的时空分布——即他们在药材原生组织或体内的精确位置。这一空间维度信息直接关联着活性成分的生物合成、储存、药效发挥、品质形成(如道地性)乃至潜在毒性。传统分析方法,如高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS),虽擅长成分鉴定,但其样品匀浆、提取过程破坏了原有的空间结构,导致关键空间信息的丢失,极大限制了对物质基础与其生物功能在原位关联性的全面认知^[1]。

近年来,质谱成像(MSI)技术为突破此瓶颈提供了机遇。MSI的核心优势在于能原位(*in situ*)可视化多种化学分子的精确空间分布,并提供结构信息。尽管近年已有文献对MSI在中药/草药领域的应用进行了综述,但现有研究多侧重于技术概括或单一应用方向,对面向中药物质基础关键科学问题的系统框架整合仍相对不足,尤其在(1)不同MSI电离体系的选型逻辑与适用边界;(2)炮制“减毒增效”的时空转化证据链;(3)复方制剂微区分布与潜在互作的空间解析;(4)体内分布-代谢-靶向作用的原位追踪;(5)将空间分布模式作为“空间指纹/空间构效”纳入质量评价与真伪鉴别等方面,仍缺乏以“药材-加工-制剂-体内-质控”研究链条为主线的系统总结^[2-3]。为此,本文在明确MSI技术体系特征的基础上,重点围绕上述五类核心应用场景归纳研究进展,并进一步讨论MSI在标准化、定量化、空间分辨率提升、数据智能分析与中药专用数据库建设等方面的关键挑战与发展方向,以期对中药物质基础的“空间功能解析”研究与质量标准升级提供方法学参考与思路。

1 MSI技术

MSI技术并非单一技术,而是一个包含多种电离方式和分析策略的技术体系。不同的MSI技术具有各自的特点和适用范围,研究者可根据中药物质基础的化学性质及研究目标(如药材内部定位、体内分布追踪等)灵活选用,以最有效地揭示其空间分布信息^[4]。

1.1 基质辅助激光解吸电离质谱成像(MALDI-MSI) MALDI-MSI是应用最广泛的MSI技术之一,其通过将样品(通常是组织切片)包埋或覆盖一层基质,再利用脉冲激光激发基质,间接实现待测分子的解吸和电离。该技术的显著优势在于具备微米级(一般为5~50 μm ,甚至更高)的空间分辨率,可在复杂样品中精确定位特定物质基础的富集与分布。MALDI-MSI尤其适合分析药材原生组织切片或给药后生物组织切片,能够对种类繁多、化学性质各异的内源性物质基础(包括但不限于生物碱、黄酮类、萜类、皂苷类、有机酸、糖苷等小分子代谢物,以及脂质、多肽乃至部分小分子蛋

白质)进行高分辨率的二维乃至三维成像定位。其突出的应用价值体现在能够精确揭示物质基础在药材微观结构(如细胞层、维管束、腺体)或体内特定组织区域(如器官内的特定细胞群、病灶区域)的分布情况,为中药的药效物质基础研究提供了关键的空间信息^[5-7]。

1.2 解吸电喷雾电离质谱成像(DESI-MSI) DESI-MSI是一种大气压下进行的原位分析技术,其利用带电溶剂液滴喷射到样品表面,实现分子的解吸和电离,几乎无需复杂的样品前处理,对样品的损伤较小^[8]。这一特点使其特别适合于快速分析和鉴定药材的原始表面(如根茎、叶片表面)的化学成分分布,或研究易挥发、热不稳定及极性较强的小分子物质基础^[9]。此外,DESI-MSI也常用于研究中药复方或其活性成分代谢物在生物体表(如皮肤)或完整器官表面的分布情况,为揭示药物的渗透、吸收或局部作用提供直观信息^[10-12]。

1.3 大气压化学电离质谱成像(APCI-MSI) APCI-MSI同样是一种大气压电离技术,通过加热气流使样品气化,再利用电晕放电产生的离子与气化的待测物分子发生化学反应进行电离。APCI-MSI通常结合激光解吸技术,如激光解吸(LA)或激光微切割(LMD),以实现高空间分辨率的成像。例如,LORENZ等^[13]将激光微切割系统与APCI质谱仪相结合,成功实现了约3.7 μm 的像素分辨率,对小鼠脑组织中的胆固醇和磷脂酰胆碱等分子进行了成像分析。相比于电喷雾类电离技术(如DESI),APCI更擅长于分析非极性或中性化合物。因此,在中药复杂的物质成分检测过程中,APCI-MSI可以作为一种重要的补充手段,用于探测和成像那些不易通过MALDI或DESI有效电离的物质基础,例如某些挥发油成分、脂溶性维生素或中性小分子等^[14]。

1.4 次级离子质谱成像技术(SIMS-MSI) SIMS-MSI是一种表面敏感的高空间分辨率成像技术,其“表面敏感”特指通过高能初级离子束对样品最顶端数纳米甚至原子层进行物理轰击剥离,从而获取精确的表面元素和分子组成信息。这与DESI-MSI所强调的,在环境条件下对样品“原始表面”(即未经深度破坏的天然表层,通常为微米级)进行非破坏性或微扰动分析有着本质区别。SIMS通过高能初级离子束轰击样品产生次级离子,并依据其质荷比进行检测,从而在微米乃至纳米尺度上构建元素、同位素及小分子化合物的化学图像^[15]。其核心技术特点包括亚微米级空间分辨率、出色的表面灵敏度、对几乎所有元素及小分子(<1 000 Da)的广泛检测能力,并可实现三维化学成像。在中药物质基础研究中,SIMS-MSI凭借这些优势,能够精准定位药材微观结构(如细胞器、维管束)中特定元素和活性小分子的分布,为揭示药效成分的合成、转运机制提供关键证据;其提供的微观化学指纹信息也为中药品质评价、产地溯源及炮制机制的微

观探索开辟了新途径,并有潜力追踪药物在生物体内的精细分布。尽管面临基质效应、大分子分析局限及设备成本等挑战,但随着团簇离子源等技术进步,SIMS-MSI在中药微观化学研究领域的应用前景十分广阔^[16-17]。

上述技术各有侧重,共同构成了研究中药物质基础空间维度的有力工具。为便于对不同平台进行快速比较与选择,本文在表1中总结了主要MSI技术的优势与局限。其中,MALDI-MSI以其高分辨率和广泛的分子覆盖范围,在精确定位组织内部物质基础方面表现突出;DESI-MSI则以其快速、近无损、大气压分析的优势,在表面分析和极性小分子研究中独具特色;APCI-MSI则有效补充了对非极性物质基础

的成像能力;而SIMS-MSI凭借其亚微米乃至纳米级空间分辨率和高表面灵敏度,则在揭示药材微区元素分布、痕量小分子在亚细胞结构中的精确定位方面展现出独特价值,为理解中药物质基础在最精细尺度上的分布与功能提供了可能。实际研究中,选择哪种或哪几种MSI技术,需要综合考虑待研究物质基础的相对分子质量、极性、丰度、稳定性,以及研究的具体目标(是定位药材内的合成/储存位点,还是追踪其在体内的分布路径)和对空间分辨率的要求。技术的合理选择与优化是成功运用MSI揭示中药物质基础空间奥秘的前提^[18-19]。常用MSI平台的分辨率、适用分子及主要优缺点对比总结见表1。

表1 常用MSI平台的分辨率、适用分子及主要优缺点对比
Table 1 Comparison of resolution, applicable molecules, and main advantages and disadvantages of common MSI platforms

MSI平台	典型空间分辨率 (经验范围)	更适合的分子类型	主要优势	主要局限
MALDI-MSI	5~50 μm (可更高)	小分子代谢物、脂质、多肽/部分蛋白	分辨率较高;分子覆盖较广;易与MS/MS结合用于鉴定;适合组织切片精确定位	需基质涂覆;基质背景/制备重复性影响结果;对部分小分子可能存在干扰
DESI-MSI	20~200 μm	极性/中等极性小分子、部分脂质;表面/浅层信息	大气压原位、前处理简单、速度快、近无损;适合药材表面快速筛查	分辨率通常低于MALDI/SIMS;受溶剂体系与表面状态影响较大;深层组织精确定位受限
APCI-MSI	取决于解吸方式;可达微米级(如LA/APCI)	非极性/中性化合物	对非极性/中性物质成像能力强;可补足MALDI/DESI覆盖不足	方法组合与参数优化较复杂;对热敏成分可能不利;通用性/重复性需加强
SIMS-MSI	亚微米-纳米级	元素/同位素及小分子(常<1 000 Da倾向)	超高空间分辨率;表面灵敏度高;可开展三维化学成像	大分子分析能力受限;碎裂较明显;设备成本高、方法门槛高;表面敏感性强

2 MSI技术在中药物质基础研究中的应用

MSI技术为深入解析中药复杂体系提供了空间维度视角,通过原位探测和可视化化学成分在药材或生物组织中的分布,MSI能够揭示中药物质基础与其生物学功能、药理活性之间的内在联系。这项技术不仅使得传统的中药理论得到了更加精确的分子层面解释,还为中药的精准应用提供了重要依据。无论是在单味药材的药效研究、炮制过程中化学成分转化、还是在复方制剂中的多成分协同作用,MSI技术都展现了其巨大的潜力。此外,MSI的时空分辨能力也使得能够精确追踪药物体内的靶向分布与代谢过程,从而在质量控制和真伪鉴别中开辟了新的思路。

2.1 揭示单味中药内源性物质基础的空间分布 中药材不同部位(如根、茎、叶、花、果实、种子及其内部不同组织)的传统药效认知差异,其科学基础在于承载药效的物质基础在植物体内具有高度特异性的空间分布模式。MSI技术能够精准绘制这份详尽的“化学地图”,直观展现多种内源性物质基础在药材微观结构中的定位^[20]。

中药物质成分在其来源植物的不同部位可能具有不同的分布和富集。这种不均匀分布往往与植物的生理功能紧密相关,例如,某些成分可能在合成部位(如叶绿体、内质网富集的细胞)、储存组织(如液泡、油细胞、树脂道)或运输通道(如韧皮部、木质部)高度集中,亦或在应对生物或非生物胁迫的防御性结构(如表皮毛、腺体)中特异性积累^[21]。MSI

能够可视化不同类别、不同化学性质(如水溶性与脂溶性)的物质基础(如生物碱、皂苷、黄酮、萜类、酚酸类等)在特定组织(如表皮、皮层、维管束、髓部、分泌结构等)的差异化富集。例如,生物碱可以直接从青藤(*Sinomenium acutum*)的茎组织中解吸,采用MALDI-MS技术对青藤(*Sinomenium acutum*)茎部的分析显示,生物碱类成分在不同组织区域(如皮层、韧皮部、木质部、髓部)中具有特异性的分布,这种特异性分布为不同来源草药样品鉴别提供有效信息。研究表明,定位于特定组织区域的特征代谢物,例如在 m/z 356处检测到的代谢物在陕西采集的草药样本所有组织区均有分布,尤其是皮质和韧皮部均大量分布,重庆产物在髓区较少; m/z 342处检测到的代谢物主要存在于安徽和重庆的样品的髓区域,这种原位的代谢物半定量方式表明, m/z 356及 m/z 342处代谢物可用于区分从陕西、安徽和重庆采集的不同草药样品^[22]。通过揭示这些空间分布规律,MSI不仅为传统经验中关于药材不同部位功效差异的认知提供了直接的分子证据,阐明了为何“根、茎、叶用药有别”,而且,通过理解特定化学性质成分的区隔化分布,能够科学指导药材的精准采收、药用部位选择及后续的提取分离工艺^[23]。

2.2 追踪中药炮制过程中物质基础的转化与时空动态演化 中药炮制是根据中医理论,通过特定工艺处理药材以改变药性、降低不良反应、增强疗效或便于制剂和贮藏的关键环节。炮制过程往往伴随着复杂的化学反应和物理变化^[24],其

核心机制涉及物质基础的化学结构转化和空间分布的动态演化,MSI技术能够直观、动态地追踪这一复杂过程。

MSI可在炮制前后乃至过程中,对药材切片进行原位分析,可视化多种目标成分的空间分布变化。其可以清晰展示某些固有成分(如部分苷类水解、酯类断裂、异构化反应产物)的生成及其在组织内的新定位,同时也能揭示某些目标成分(如毒性生物碱、刺激性化合物)的降解、溶出或向药材表面迁移/挥发的过程,以及辅料成分向药材内部渗透并可能与内源性物质基础发生相互作用的区域。例如,在对附子炮制研究中,研究人员利用DESI-MSI技术对生附子切片进行成像,发现高毒性的二酯型生物碱(如乌头碱)在组织中分布相对均匀,而毒性较低的单酯型和非酯型生物碱则主要集中在皮层、表皮和维管组织中。进一步通过超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UHPLC-QTOF-MS)分析7种不同炮制品,发现总生物碱含量均低于生附片,尤其是蒸附片和炒附片在降低毒性同时保留更多有效成分,显示出更优的安全性和疗效^[25]。另一项以女贞子酒蒸为例的研究,则整合多组学与MSI技术,系统追踪了炮制过程中的全局化学变化。该研究识别了含量显著增减的多种标记物,并通过MSI直观呈现了关键标记物在果实组织内的空间分布动态,结果与非靶向代谢组学相互印证,为深入理解炮制机制提供了更全面的视角^[26]。

这种时空分辨的化学信息,将炮制“减毒增效”的经验性描述转化为“可见”的分子水平证据,例如,清晰展示毒性成分在特定组织区域的含量显著降低或消失,而某些有效成分的相对丰度增加或在特定药用部位富集。因此,MSI不仅为揭示不同炮制方法改变物质基础及其空间分布格局的科学内涵提供了有力工具,也为优化炮制工艺参数、建立基于空间分布特征的炮制品质量控制标准奠定了基础。

2.3 解析中药复方制剂中多元物质基础的微观分布与互作 中药复方的疗效被认为是其包含的多味药材中多元物质基础协同作用的结果。然而,在复方制剂(如丸、散、膏、丹、汤剂浓缩物等)的微观尺度上,这些来自不同药材的物质基础是如何分布、混合及是否存在相互作用的,传统方法难以探究。MSI为此提供了独特的微观分析手段。

MSI技术能够分析复方制剂的微观区域,同时成像来自不同药味的关键特征性物质基础的空间分布图谱。这使得研究者能够评估不同组分在制剂基质中的空间均匀性,或者是否存在某些成分的聚集区或分离区。这种微观分布状态直接关系到药物的溶出速率、生物利用度及不同成分之间潜在的物理化学相互作用,进而影响复方的整体药效稳定性和可重复性^[27]。例如,在一项关于经典名方芍药甘草汤(SGD)质量控制的研究中,研究人员利用解吸电喷雾电离质谱成像(DESI-MSI)技术分析了其冻干粉样品。与传统的超高效液相色谱-二极管阵列检测器(UHPLC-DAD)方法相比,DESI-MSI不仅成功检测并成像了关键指标成分如芍药苷、甘草苷、甘草酸,还鉴定并可视化了芍药内酯苷及来自甘草和白芍的其他11种化学成分(如甘草皂苷G₂、J₂等)。该研究展示了DESI-MSI在无须复杂样品前处理和无须全部对照

品的情况下,能够更全面地、可视化地呈现复方制剂中多种成分的组成和相对含量信息。这直接体现了MSI技术在评价复方物质基础、进行质量表征方面的强大能力,其定性分析能力远超传统液相色谱方法^[28]。这个实例进一步说明,通过MSI分析,可以评价共粉碎、共提取等现代制剂工艺对不同药材物质基础在微观层面混合状态的影响,探究是否存在特定成分在界面区域的富集,暗示可能的原位相互作用。因此,MSI为从微观结构层面理解中药复方配伍理论的物质体现、评价和优化制剂工艺、进行更全面的质量控制,以保证多元物质基础的有效传递和协同作用的发挥,提供了全新的视角和评价工具,尤其在处理复杂体系和需要快速、高通量、少前处理的分析场景下展现出独特优势。

2.4 原位可视化中药物质基础的体内靶向分布与代谢 阐明中药发挥药效的关键环节在于理解其口服或其他途径给药后,有效的物质基础是如何被吸收进入血液循环、如何跨越生理屏障、精准分布到靶器官/组织/细胞,并在作用位点达到有效浓度,以及如何被代谢和清除的。MSI技术实现了对这一复杂体内过程的“可视化追踪”^[29]。

传统药代动力学主要依赖于体液(血、尿、胆汁等)中的药物浓度测定,难以反映药物在具体组织器官内部的精细分布信息。MSI技术则可以直接分析给药后动物(或人体活检)的器官组织切片,原位、同时地成像多种原型药物成分及其在体内生成的代谢产物的空间分布。这使得研究者能够:(1)直观识别物质基础是否能够富集于预期的靶器官(如大脑、心脏、肝脏、肾脏)或病灶部位(如肿瘤组织、炎症区域);(2)揭示物质基础在靶器官内部的亚结构(如大脑特定核区、肝脏小叶不同区域、肾脏皮质与髓质)或细胞类型中的分布特异性,将其存在与药效或不良反应直接关联;(3)同时监测原型药物及其多种代谢产物在主要代谢器官(如肝、肠)及靶器官中的时空动态变化,从而不仅能推断代谢途径,更能指明代谢发生的具体部位(区域选择性代谢)及其对物质基础活化或失活的影响^[30-32]。MSI将药代动力学研究从宏观的体液浓度提升到微观的组织原位浓度和时空分布模式的新高度,极大地促进了对中药体内真正发挥作用的有效物质基础及其精准作用靶点的识别,是沟通药物暴露与靶器官效应之间信息鸿沟的关键技术。如有研究采用质谱成像方法,深入揭示了人参治疗阿尔茨海默病(AD)的分子机制。研究发现,人参提取物显著改善AD模型大鼠的脑部病理损伤和学习记忆能力,并回调了多条AD相关代谢通路中的生物标志物水平。更关键的是,空气动力辅助解吸电喷雾电离质谱成像(AFADESI-MSI)在脑组织中检测出7种人参活性成分及其空间分布,并结合内源性代谢物的变化,阐明这些成分可能通过调节与神经炎症、神经元损伤、能量代谢异常等相关的代谢途径发挥作用,从而达到治疗AD的目的^[33]。

2.5 基于物质基础空间特征分析的中药质量评价与真伪鉴别 中药的质量优劣和真伪鉴别,不仅取决于其化学成分的种类和含量,其内源性物质基础在药材组织中形成的特征性空间分布模式,也蕴含着重要的质量信息,可作为评价和鉴别的新方法。传统方法如HPLC或液相色谱-质谱联用技术

(LC-MS)在成分鉴定与(相对/绝对)定量方面具有显著优势,适用于质量标志物筛选与含量控制;但其通常需要对样品进行匀浆、提取与分离,易破坏组织微结构,从而难以获得“成分在组织内的原位空间定位”信息。相比之下,MSI能够在无需匀浆提取的原位条件下直接采集离子信号,并以成像方式呈现多种分子的空间分布图谱,因而可在传统含量测定之外提供关键的空间维度证据。

同一种药材,由于产地、采收时间、生长年限、不同等级或炮制加工批次间的差异,其关键物质基础的含量可能相似,但其在组织内的空间分布模式可能存在显著且稳定的差异。MSI技术能够捕捉并可视化这些基于空间定位的细微特征。例如,特定活性成分在维管束、皮层、木栓层等组织中的相对富集程度或分布边界的清晰度,可能成为区分道地药材与非道地药材、或者不同等级药材的潜在标志物^[34-35]。这类“空间差异”往往在HPLC/LC-MS获得的整体提取物谱图中被平均化或掩盖,而MSI可将其转化为可比较的空间图像特征,从而提升对质量差异的识别能力。

此外,对于易混淆品或掺伪品,即使其含有与正品类似的某些化学标记物,但这些标记物在组织内的空间分布模式往往与正品存在明显不同。MSI通过提供这种独特的空间分布视觉证据,能够实现对仅凭传统化学成分分析难以区分的药材进行更准确、更快速的真伪鉴别。因此,MSI为中药质量控制体系引入了超越传统含量测定的“空间构效”或“空间指纹”的新维度,有助于更全面、更深入地评估中药材的整体质量状态,补充和完善现有的质量标准^[3,36]。例如,有研究采用DESI-MSI技术分析板蓝根,首次揭示了其代谢物的空间分布特征,并成功区分了不同质量的样品。研究鉴定出百余种代谢物,其中部分被可视化于根的横截面。基于离子图像,该研究还鉴别出11种在优质样品中富集的潜在质量标志物。这项工作充分展现了DESI-MSI在中药质量控制及质量标志物鉴定中的应用价值^[37]。

3 MSI在中药物质基础研究挑战与前景展望

MSI的原位空间解析、无需标记与多分子并行成像等优势在前文已作系统阐述,本节不再赘述。基于当前研究与应用现状,MSI在中药物质基础研究进一步走向“可重复、可定量、可解释与可转化”仍面临若干关键瓶颈,同时也孕育着明确的发展方向与应用前景^[38],以下将主要技术瓶颈与相应的未来发展方向进行一一对应阐述。

首先是标准化难题,从中药样品复杂多样的基质特性所导致的样品前处理方法难以统一,到整个实验流程缺乏普适性标准,都严重影响了研究结果的稳定、可比性和跨实验室的可重复性。对应地,未来亟需建立面向中药样品的MSI标准化流程与质量控制体系(包括取样与切片条件、基质喷涂/溶剂体系、仪器参数、批次效应控制、数据预处理与报告规范等),并推动多中心验证与参考物质/对照样本的建立,从而提高跨实验室可比性与结果可重复性。

其次,定量分析依然是MSI技术的一个主要瓶颈。基质效应引起的离子信号抑制或增强、缺乏适用于复杂中药体系的可靠内标物及不同组织区域信号响应的差异性,使得实现

组织原位的精确绝对定量极为困难,限制了对特定微区物质基础浓度与其药理效应之间“量-效关系”的深入探究。对应地,量化MSI应作为关键突破方向:一方面需发展更适用于中药复杂基质的内标/校准策略(如同位素内标、结构相近内标、组织仿生校准与外标曲线等);另一方面需完善信号归一化、基质效应校正与批次效应校正算法,逐步推动从相对定量走向可追溯的(半)绝对定量,以支撑空间“量-效”模型构建。

再者,技术本身固有的空间分辨率与分析灵敏度之间的权衡,意味着追求更高(如亚细胞级别)的空间分辨率往往以牺牲检测灵敏度为代价,可能导致错过低丰度但重要的活性成分。对应地,未来应重点发展兼顾高空间分辨率与高检测灵敏度的MSI技术,通过优化离子化效率、离子传输过程及检测策略,并结合后电离、多模态成像等技术,提高低丰度活性成分在高空间分辨条件下的检出能力^[39]。

同时,MSI实验产生的大量高维数据对数据处理、挖掘与生物学意义解读提出了高要求,需要先进的生物信息学工具和专业的分析技能。对应地,智能数据分析与流程自动化将成为重要发展方向:发展面向中药复杂体系的AI算法(深度学习、图像识别、特征选择与模式识别等),用于谱峰去噪、空间分区、批次校正、空间特征提取与标志物发现,并结合统计学稳健性评估与实验验证闭环,推动研究从“可视”向“可解”转变^[40-41]。

最后,目前缺乏专门针对中药物质基础的综合性MSI数据库,包含高分辨质谱数据、串联质谱碎片信息及特征空间分布图谱等,这在一定程度上阻碍了未知化合物的快速、准确鉴定及不同研究结果的有效整合与比较^[42-43]。对应地,中药专用MSI数据库与数据共享规范建设迫在眉睫:应集成化合物结构信息、MS/MS碎片库、成像元数据(样本来源、组织学信息、仪器与参数、预处理流程)及空间分布模式,并建立统一的数据格式与注释标准,以提升未知物鉴定效率,促进跨研究整合与标准化落地。

目前MSI已在中药药材成分定位、炮制机制、复方配伍、体内过程及质量控制等多个方面取得突破,深化了对中药“物质-空间-功效”关联的理解,推动研究从二维化学鉴定迈向三维空间功能注解^[44]。展望未来,MSI在中药领域的深入应用面临挑战,亦充满机遇。在上述关键瓶颈逐步被“标准化体系-量化策略-高分辨/高灵敏平台-AI解析-专用数据库”所对接突破的背景下,MSI的应用边界将持续拓展:不仅可用于药材道地性与等级评价、炮制“减毒增效”时空证据链构建、复方制剂微区互作解析与体内靶向暴露示踪,也有望进一步支持中药与肠道微生物互作、关键信号通路的原位调控等研究,为中药作用机制研究注入关键的空间维度与技术支撑^[45-46]。

综上所述,MSI技术正在重塑中药物质基础研究的技术框架与认知体系。未来,随着MSI技术在量化、分辨率、数据智能处理与数据库建设等方面的持续突破,中药研究也将从传统的成分分析迈入时空功能解析的新阶段。可以预见,MSI将在推动中医药传承创新、加速现代化转型和实现中药

科学化解读方面发挥愈加关键的作用。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] HUANG L, NIE L, DAI Z, et al. The application of mass spectrometry imaging in traditional Chinese medicine: A review[J]. Chin Med, 2022, 17(1):35.
- [2] LEI C F, CHEN J X, CHEN Z G, et al. Spatial metabolomics in mental disorders and traditional Chinese medicine: A review[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1449639.
- [3] 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.
- [4] 彭蕾, 陈华国, 周欣. 质谱成像技术及其在药用植物研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1023-1033.
- PENG L, CHEN H G, ZHOU X. Mass spectrometry imaging technology and its application in medicinal plants research[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(5): 1023-1033.
- [5] 葛均悦, 胡德俊, 张颖, 等. MALDI质谱成像技术在药用植物研究中的应用[J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1179-1189.
- GE J Y, HU D J, ZHANG Y, et al. Analytical capabilities of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging (MALDI-MSI) and its potential applications in medicinal plants[J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(7): 1179-1189.
- [6] TUCK M, GRÉLARD F, BLANC L, et al. MALDI-MSI towards multimodal imaging: Challenges and perspectives[J]. Front Chem, 2022, 10: 904688.
- [7] QIN L, ZHANG Y, LIU Y, 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.
- [8] SOUDAH T, ZOABI A, MARGULIS K. Desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging in discovery and development of novel therapies[J]. Mass Spectrom Rev, 2023, 42(2): 751-778.
- [9] XU B, CHEN L, LV F, et al. Visualization of metabolites identified in the spatial metabolome of traditional Chinese medicine using DESI-MSI[J]. J Vis Exp, 2022, doi: 10.3791/64912.
- [10] KUMAR B S. Desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (DESI-MSI) in disease diagnosis: An overview[J]. Anal Methods, 2023, 15(31): 3768-3784.
- [11] GAO L, ZHANG Z, WU W, 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.
- [12] WANG J, ZHU Y, WU C, 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.
- [13] LORENZ M, OVCHINNIKOVA O S, KERTESZ V, et al. Laser microdissection and atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry coupled for multimodal imaging[J]. Rapid Commun Mass Sp, 2013, 27(13): 1429-1436.
- [14] GATES P J. Atmospheric pressure chemical ionisation mass spectrometry for the routine analysis of low molecular weight analytes[J]. Eur J Mass Spectrom, 2021, 27(1): 13-28.
- [15] NOUN M, AKOUMEH R, ABBAS I. Cell and tissue imaging by TOF-SIMS and MALDI-TOF: An overview for biological and pharmaceutical analysis[J]. Microsc Microanal, 2022, 28(1): 1-26.
- [16] 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.
- [17] CHEN Y J, ZENG H S, JIN H L, et al. Applications of mass spectrometry imaging in botanical research[J]. Adv Biotechnol (Singap), 2024, 2(1): 6.
- [18] 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.
- [19] BUCHBERGER A R, DELANEY K, JOHNSON J, et al. Mass spectrometry imaging: A review of emerging advancements and future insights[J]. Anal Chem, 2018, 90(1): 240-265.
- [20] ZHANG J, MAO Z, ZHANG D, et al. Mass spectrometry imaging as a promising analytical technique for herbal medicines: An updated review[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1442870.
- [21] VATS M, CILLERO-PASTOR B, CUYPERS E, et al. Mass spectrometry imaging in plants, microbes, and food: A review[J]. Analyst, 2024, 149(18): 4553-4582.
- [22] NG K M, LIANG Z T, LU W, et al. *In vivo* analysis and spatial profiling of phytochemicals in herbal tissue by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. Anal Chem, 2007, 79(7): 2745-2755.
- [23] JIANG H, ZHANG Y, LIU Z, 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.
- [24] 乔菲, 戴胜云, 连超杰, 等. 基质辅助激光解吸质谱成像可视化分析巴戟天炮制品中化学成分的空间分布[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(8): 1312-1318.
- QIAO F, DAI S Y, LIAN C J, et al. Visualization analysis of spatial distribution of chemical compositions in *Morinda Officinalis* Radix processed product by matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging[J]. Chin J Pharm Anal, 2022, 42(8): 1312-1318.
- [25] REN Z H, ZHANG H X, YANG L, et al. Spatial distribution

- and comparative analysis of alkaloids in Fuzi using DESI-MSI and UHPLC-QTOF-MS [J]. *Analyst*, 2023, 148 (7) : 1603-1610.
- [26] LI M, WANG X, HAN L, et al. Integration of multicomponent characterization, untargeted metabolomics and mass spectrometry imaging to unveil the holistic chemical transformations and key markers associated with wine steaming of *Ligustri Lucidi Fructus* [J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1624:461228.
- [27] KEMPSON I M, PRESTIDGE C A. Mass spectrometry imaging of pharmaceuticals: From tablets to tissues [M]. Springer, 2016.
- [28] 曲缘章, 孙博, 朱广伟, 等. DESI-MSI技术在经典名方芍药甘草汤质量控制中应用研究[J]. *中草药*, 2020, 51(13): 3433-3443.
- QU Y Z, SUN B, ZHU G W, et al. Study on application of DESI-MSI in quality control of classical famous prescription Shaoyao Gancao decoction [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2020, 51(13):3433-3443.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 王中华, 何秉淑, 孙成龙, 等. 基于空气动力辅助离子化-超高分辨质谱成像技术的大鼠肾脏组织中多种类代谢物的分布研究[J]. *分析化学*, 2018, 46(3):406-412.
- WANG Z H, HE B S, SUN C L. Study on the distribution of multi-class metabolites in rat kidney tissues based on aerodynamic assist ionization-high resolution mass spectrometry imaging [J]. *Chin J Anal Chem*, 2018, 46(3) : 406-412.
- [32] 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.
- JI Y X, PENG M Z, NING S Q, et al. Mass spectrometry-based imaging to investigate the distribution of metabolites in the retina of diabetic rats improved by *Panax notoginseng* [J]. *Acta Pharm Sin*, 2025, 60(5) : 1515-1524.
- [33] 范宇婷, 刘志强, 邢俊鹏, 等. 基于空间代谢组学方法研究人参治疗阿尔兹海默症大鼠的药效物质及作用机制[J]. *质谱学报*, 2024, 45(6):723-738.
- FAN Y T, LIU Z Q, XIN J P, et al. Spatial metabolomics approach reveals the pharmacodynamic substances and mechanism of *Panax ginseng* in Alzheimer's disease mice [J]. *Chin Mass Spectrom Soc*, 2024, 45(6):723-738.
- [34] WANG Z, CHANG H, ZHAO Q, et al. Mass spectrometry imaging for unearthing and validating quality markers in traditional Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17 (1):31-40.
- [35] 孙博, 赵一帆, 朱广伟, 等. DESI-MSI在半夏泻心汤质量控制中的应用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(7) : 117-128.
- SUN B, ZHAO Y F, ZHU G W, et al. Application of DESI-MSI in quality control of Banxia Xiexintang [J]. *Chin J Exp Tradit Med*, 2020, 26(7):117-128.
- [36] 黄彦昌, 边澈, 杨燕云, 等. 质谱成像技术在中药材质量鉴定和生成途径研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(5) : 124-128, 286.
- HUANG Y C, BIAN C, YANG Y Y, et al. Research progress of mass spectrometry imaging technology in quality identification and biosynthetic pathways of Chinese medicinal materials [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2025, 43(5) : 124-128, 286.
- [37] 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.
- [38] CHAURAND P, SCHWARTZ S A, REYZER M L, et al. Imaging mass spectrometry: Principles and potentials [J]. *Toxicol Pathol*, 2005, 33(1):92-101.
- [39] UNSIHUAY D, MESA S D, LASKIN J. Quantitative mass spectrometry imaging of biological systems [J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2021, 72:307-329.
- [40] COBICE D F, GOODWIN R J, ANDREN P E, et al. Future technology insight: Mass spectrometry imaging as a tool in drug research and development [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (13):3266-3283.
- [41] ALEXANDROV T. Spatial metabolomics and imaging mass spectrometry in the age of artificial intelligence [J]. *Annu Rev Biomed Data Sci*, 2020, 3:61-87.
- [42] ARETZ I, MEIERHOFER D. Advantages and pitfalls of mass spectrometry based metabolome profiling in systems biology [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5):632.
- [43] RICHARD B B. Role of mass spectrometry in establishing safety and efficacy of botanical dietary supplements [J]. *Clin Mass Spectrom*, 2020, 15:25-28.
- [44] CHEN C Y, LI Y H, LI Z, et al. Characterization of effective phytochemicals in traditional Chinese medicine by mass spectrometry [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2023, 42 (5) : 1808-1827.
- [45] LI X L, ZHANG J Q, SHEN X J, et al. Overview and limitations of database in global traditional medicines: A narrative review [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46 (2) : 235-263.
- [46] 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.

[责任编辑 周冰冰]