Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0785

·综　述·

空间组学应用于肺纤维化机制解析和治疗研究进展

彭云鹏，谢云云，杨　帆，乔　欣，田燕歌

河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心，河南 郑州 450003

［**摘　要**］ 肺纤维化作为一类以肺间质慢性炎症、纤维结缔组织异常增生为核心病理特征的慢性间质性疾病，特发性肺纤维化是其中最具代表性的类型。空间组学通过整合空间代谢组学、空间转录组学、空间蛋白质组学，能有效保留生物空间信息，并实现对基因、蛋白质及代谢物的高通量检测和可视化分析。空间代谢组学推动肺纤维化代谢可视化和智能注释鉴定，空间转录组学解析肺纤维化区域异质性并重构早期机制认知，空间蛋白质组学阐释肺纤维化蛋白质互作网络及耐药新靶点。空间组学为肺纤维化的机制解析、精准诊疗及药物研发提供了全新视角。本文综述了近年来空间组学在肺纤维化研究中的应用进展，以期为肺纤维化的治疗提供更精准有效的技术支撑。

［**关键词**］ 肺纤维化；空间代谢组学；空间转录组学；空间蛋白质组学；质谱成像；综述
［**中图分类号**］ R563　［**文献标志码**］ A

Spatial omics in pulmonary fibrosis: advancing mechanistic insights and therapeutic strategies

PENG Yunpeng, XIE Yunyun, YANG Fan, QIAO Xin, TIAN Yange (*Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan Province & Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China*)
Corresponding author: TIAN Yange, E-mail: yange0910@126.com, ORCID: 0000-0002-5849-4504

［**Abstract**］ Pulmonary fibrosis, a group of chronic interstitial lung diseases charac-

收稿日期（Received）：2025-10-14　修改返回日期（Revised）：2025-12-16　接受日期（Accepted）：2026-01-13　网络预发表日期（Online）：2026-02-02
基金项目（Funding）：国家科技重大专项（2024ZD0522905）；河南省科技发展计划（232301420020）
第一作者（First author）：彭云鹏，硕士研究生，主要从事中医药防治呼吸系统疾病研究；E-mail：17596533146@163.com；ORCID：0009-0000-0355-041X
通信作者（Corresponding author）：田燕歌，副教授，博士生导师，主要从事中医药防治呼吸系统疾病研究；E-mail：yange0910@126.com；ORCID：0000-0002-5849-4504

terized by persistent inflammation and aberrant deposition of fibrous connective tissue, poses a significant therapeutic challenge, with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) being its most representative and severe form. Spatially resolved omics technologies—encompassing spatial metabolomics, transcriptomics, and proteomics—have emerged as transformative tools that preserve the architectural context of tissues while enabling high-throughput, visualization-capable analysis of metabolites, genes, and proteins. Spatial metabolomics facilitates the visualization and intelligent annotation of metabolic landscapes; spatial transcriptomics deciphers regional heterogeneity and refines the molecular timeline of early disease events; and spatial proteomics elucidates protein interaction networks and uncovers novel drug-resistance mechanisms. Collectively, spatial omics provides unprecedented insights into disease pathogenesis, offering a powerful framework for advancing precision diagnosis, identifying therapeutic targets, and guiding drug development. This article synthesizes recent progress in applying spatial omics to pulmonary fibrosis research, underscoring its potential to translate into more effective clinical strategies.

[**Key words**] Pulmonary fibrosis; Spatial metabolomics; Spatial transcriptomics; Spatial proteomics; Mass spectrometry imaging; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(2): 154-162.]

[**缩略语**] 特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis,IPF);质谱成像(mass spectrometry imaging,MSI);基质辅助激光解吸电离(matrix-assisted laser desorption ionization,MALDI);次级离子质谱(secondary ion mass spectrometry,SIMS);解吸电喷雾电离(desorption electrospray ionization,DESI);实时直接分析质谱(direct analysis in real time mass spectrometry,DART-MS);气流辅助解吸电喷雾离子化(air-flow-assisted desorption electrospray ionization,AFADESI);真核起始因子2(eukaryotic initiation factor 2,EIF2);角蛋白(keratin,KRT);转化生长因子β(transforming growth factor-β,TGF-β);成簇规律间隔短回文重复(clustered regularly interspaced short palindromic repeat,CRISPR);分泌卷曲相关蛋白1(secreted frizzled-related proteins 1,SFRP1);赖氨酰氧化酶样蛋白2(lysyl oxidase-like protein 2,LOXL2);P糖蛋白(P-glycoprotein,P-gp);转谷氨酰胺酶2(transglutaminase 2,TG2)

肺纤维化是一组慢性进展性肺部疾病的总称[1]。IPF作为其中一类病因不明的慢性纤维化性间质性肺炎,好发于老年人群,以呼吸困难和肺功能进行性恶化为特征,且患者预后较差,中位生存时间仅3~5年[2-3]。IPF病理机制复杂,涉及肺泡上皮细胞损伤、肌成纤维细胞异常活化等多种病理生理过程[4]。目前指南推荐的抗纤维化药物吡非尼酮、尼达尼布可在一定程度上延缓IPF患者的肺功能下降[5],但无法逆转纤维化进程,且患者普遍存在胃肠道反应、肝功能损伤等不良反应[6]。肺康复和氧疗的效果存在一定局限,肺移植则面临供体短缺的问题,限制其在临床的广泛应用[7]。因此,亟须针对肺纤维化特别是IPF的复杂病理网络探索新的治疗策略和作用靶点,建立从基础研究到临床应用的明确转化路径。

空间组学涵盖空间代谢组学、空间转录组学和空间蛋白质组学,其通过质谱、测序、成像等方式确定代谢物的种类分布,在组织和细胞层面构建基因空间表达图谱,推测蛋白质的空间运输途径[8-10]。空间组学突破了传统组学数据均质化和空间原位信息缺失的局限,使样本三维结构更加清晰[11-12]。空间代谢组学是一种能够在组织原位上实现代谢物可视化和空间定位的分析技术。

随着MSI技术不断完善,空间代谢组学已成为当下分析化学等领域的研究热点[13-15]。空间蛋白质组学同样得益于MSI技术的发展[16]。早期MSI技术虽能实现无标记的蛋白空间分布检测,但存在分子定位偏差及难以定量等局限[17]。随后发展起来的nanoPOTS(nanodroplet processing in one pot for trace samples)利用微流控芯片将单细胞水平的可鉴定蛋白种类提升至3000种[18]。空间蛋白质组学能通过多技术整合实现对蛋白质空间分布高分辨率解析[19]。早期基因分析同样受限于空间信息缺乏和低通量等问题[20-21]。2016年,Ståhl等[22]提出空间转录组学概念,通过载玻片将带有空间条形码的探针对信使RNA进行原位捕获,在保留基因空间信息的同时实现高通量测序。随后美国10x Genomics公司收购了该项技术,构建Visium、Xenium技术平台,进一步推动其商业化发展[23]。但Visium技术平台的空间分辨率仍旧有限,难以实现单细胞水平的精准解析。近年来,多重原位杂交技术利用循环杂交成像推动了空间转录组学向更高精度发展[24]。

"空间定位+分子解析"的双重能力使空间组学在基础和临床研究中不断推动对生命系统时空规律的认知,有效揭示了疾病异质性和微环境之间的互作关系,为疾病机制探索及潜在靶点发现提供了全新的视角[25]。目前空间组学在肺纤维化机制领域已进入深层研究,但其临床转化尚有不足。本文系统归纳了空间组学在肺纤维化特别是IPF机制探讨和治疗策略研究中的应用进展,以期为后续更深入的研究提供参考。

1 空间代谢组学推动肺纤维化代谢可视化及智能注释鉴定

空间代谢组学通过整合多种MSI及代谢分析方法,实现了从亚细胞到组织层面的代谢物空间成像[26]。其中MALDI-MSI、SIMS-MSI、DESI-MSI和DART-MS等主流技术凭借不同的空间分辨率、工作环境及适用对象优势,形成了覆盖宏观组织到微观亚细胞尺度的肺纤维化代谢研究技术体系,见表1[9,27-31]。

在肺纤维化代谢可视化的应用实践中,空间代谢组学在分析中药活性成分、组织分布、代谢累积及合成方面具有独特优势[32]。Jiang等[33]鉴定出黄根乙酸乙酯提取物的有效成分,结合AFADESI-MSI使肺组织内源性代谢物的空间分布及该提取物对肺纤维化整体代谢网络的调节得以可视化,发现其调控机制与谷氨酸代谢、甘油磷脂代谢及花生四烯酸代谢等途径密切相关。该研究为进一步确定黄根中抗纤维化成分及其临床转化提供了核心证据和良好起点。Conroy等[34]通过MALDI-MSI对人肺组织标本的病理区域进行分析,利用纤维化区域内富含糖原的表型及动态线性变化过程,证实了岩藻糖基化参与纤维化疾病进展,揭示了糖原与*N*-连接聚糖的空间异质性,同时确认其作为肺纤维化的代谢标志及潜在治疗靶点,并提出溶酶体途径的糖原利用是纤维化进展的关键,为靶向糖原代谢小分子抑制剂的开发提供了全新思路。秦善博等[35-36]利用AFADESI-MSI原位检测大鼠肺组织标本,结合苏木精-伊红、Masson染色对肺纤维化区域精准定位,提出

表1 空间代谢组学常用技术一览

Table 1 The overview of commonly used technologies in spatial metabolomics

技术名称	工作环境	电离原理	空间分辨率	适用对象	技术特点	参考文献
MALDI-MSI	真空环境	激光解吸电离	20~30 μm	蛋白、多肽、核酸等生物大分子,极性代谢物	抗基质干扰能力强	[27]
SIMS-MSI	真空环境	高能离子束轰击样品电离	50~100 nm	亚细胞级代谢物	分辨率高,适用于微观尺度代谢物定位	[9]
DESI-MSI	常压敞开式	电喷雾离子化	50~200 μm	组织切片中内源性小分子代谢物	无需真空及复杂前处理,可直接喷雾离子化	[28]
DART-MS	常压敞开式	大气压下中性粒子电离	数百微米	内源性小分子代谢物	避免基质依赖性,鉴定流程简化	[29]
UPLC-Q-TOF MS/DESI-MS	真空-常压联用	色谱分离结合电喷雾离子化	—	生物体内源性小分子代谢物	实现定性和定量协同分析,可表征空间动态变化	[30-31]

MALDI:基质辅助激光解吸电离;MSI:质谱成像;SIMS:次级离子质谱;DESI:解吸电喷雾电离;DART-MS:实时直接分析质谱;UPLC-Q-TOF MS:超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱.

川贝母抗肺纤维化的机制可能与调控炎症和氧化应激相关途径有关,为阐明川贝母治疗肺纤维化的物质类别及临床潜在通路提供了空间代谢证据,为后续完善川贝母粉的质量控制标准、推动抗肺纤维化辅助治疗药物的临床应用奠定了基础。

代谢物的精准鉴定是空间代谢组学发挥效能的核心前提,也是制约其在抗肺纤维化研究中深度应用的瓶颈。随着MSI灵敏度和分辨率不断提升,代谢物检测数据在数量和多样性上大大增加,单纯依赖质谱识别化合物已难以满足需要。因此,代谢物的识别、注释及功能可视化须朝智能化和自动化方向发展。Larson等[37]利用METASPACE平台对衍生化的MSI组织数据进行注释,减少手动操作处理时间的同时消除了5%~25%的错误衍生化注释率。Zhou等[38]提出一种知识引导的多层网络系统,通过与已知代谢物进行关联使得未知代谢物的正确识别率相比于人工鉴定提升了26.3%,可为后续肺纤维化代谢标志物的快速筛选及验证提供有力的工具支撑。在生物标志物发现及功能可视化方面,Janβen等[39]引入一种用于多模态肺癌亚型分析的全自动系统,通过在全切片组织图像和MALDI-MSI采用深度学习神经网络,对病变区域进行精确检测和分割,后续若应用于肺纤维化领域,可加强代谢物空间分布与肺纤维化病理特征的关联可视化。

总之,空间代谢组学的出现填补了传统代谢组学空间信息丢失的空白,为肺纤维化的代谢基础及机制验证提供了全新视角。

2 空间转录组学解析肺纤维化区域异质性并重构早期机制认知

空间转录组学能够将病理区域与基因表达紧密串联,为早期肺纤维化特别是IPF分子异常的发现提供关键技术支持。其通过将基因锚定到特定组织微环境实现空间信息的在体表达,弥补了传统单细胞测序组织空间缺失的不足[40]。IPF患者的肺组织天然存在着正常肺实质、活动性纤维化、致密纤维化等多类型区域共存的病理特征,传统转录组测序技术无法满足其空间异质性解析的需求。Blumhagen等[41]利用GeoMx DSP数字空间平台发现,IPF患者正常外观的肺实质区域存在涉及调控信使RNA翻译的EIF2信号、上皮黏附连接信号、缺氧响应低氧诱导因子1α信号等多条通路的254个差异表达基因,其中EIF2通路基因表达上调;而在病理组织成纤维细胞灶的过渡区域和致密纤维化区域与正常肺实质间分别存在173和198个差异表达基因,均涉及内质网应激激活和伤口愈合。该研究表明,IPF患者外观正常的肺组织区域在转录水平上已经与健康者肺组织存在显著差异,颠覆了IPF肺组织中基因表达异常仅伴随或晚于纤维化表现的传统认知。基于此,可设计关于EIF2通路基因的小干扰RNA,以雾化给药的方式靶向肺泡上皮细胞,临床也可通过肺外观正常区域的EIF2通路基因检测确定纤维化进程,为IPF的早期诊断提供潜在标志物。IPF进展是不同细胞在特定空间微环境中协同作用的结果。Vannan等[42]利用Xenium空间原位检测平台对45例IPF患者肺组织标本的细胞组成及空间分布进行分析发现,疾病相关细胞如SCGB3A2$^+$上皮细胞、KRT5$^-$/KRT17$^+$异常基底样细胞在重塑区域富集[43],且与活化的成纤维细胞在空间上邻近,这与IPF发病机制中肺KRT17$^+$过渡细胞分泌结缔组织生长因子并激活TGF-β形成正反馈环路,协同促进成纤维细胞活化和基质沉积,最终驱动肺纤维化的理论相符[44]。基于这种空间异质性分析,IPF肺组织标本中“轻度重塑”区域的分子特征更接近“重度重塑”区域而非健康肺组织区域,这对传统关于肺纤维化“早期病变”的假设提出了挑战,为IPF临床干预时期的选择提供了依据。后续可利用CRISPR技术敲除*KRT17*基因,在IPF小鼠模型中验证其对肺纤维化进展的抑制作用。

在成纤维细胞动态转化这一IPF核心机制的解析中,Mayr等[45]采用靶向空间转录组学、多重荧光原位杂交、单细胞测序等技术探究肺损伤后成纤维细胞的动态变化,发现在IPF患者肺组织早期病变区域富集SFRP1的过渡态成纤维细胞不具备侵袭特性,但在肺纤维化后期会随着体内TGF-β1水平升高逐渐抑制SFRP1表达,促进过渡态成纤维细胞转变为具有侵袭性的CTHRC1$^+$肌成纤维细胞,最终促进肺纤维化进程。这为临床TGF-β1抑制剂与SFRP1激动剂联用阻断成纤维细胞活化进程的治疗策略提供了新思路。Bell等[46]基于能模拟肺纤维化细胞外基质刚度、组成

和结构的仿生三维球体模型,结合空间转录组学和蛋白质组学分析肺纤维化细胞转录谱,发现其与人成纤维细胞灶具有高度相似性。基于该模型模拟的病理微环境,对LOXL2靶向治疗进行重新评估发现,LOXL2抗体AB0023具有抗血管生成作用,但对LOXL2的催化活性、胶原蛋白交联或组织硬化无抑制作用,这解释了临床试验靶向LOXL2抗体AB0023治疗IPF无效的原因[46]。

空间转录组学对细胞互作与肺纤维化区域异质性的解析能力离不开算法和数据处理技术的协同赋能。k均值聚类结合GraphSAGE算法的双重生态位分析方法通过平衡细胞注释及原始转录本的空间关系,借助气腔单元整合的伪时序分析,成功捕捉到从局部健康到广泛肺纤维化的连续分子事件,实现了肺泡分子时间线的重塑[42]。Cell2location、NicheCompass等工具则通过机器学习强化了细胞类型注释、空间轨迹推断及细胞间通信分析的准确性[47]。这些技术让空间转录组学能够从"离散区域分析"升级为"连续动态机制解析",为后续肺纤维化区域异质性的深度挖掘提供了关键技术保障。

3 空间蛋白质组学阐释肺纤维化蛋白质互作网络及耐药新靶点

空间蛋白质组学的核心优势在于整合高分辨率成像技术和蛋白质检测手段,突破传统蛋白质组学空间背景信息缺失这一瓶颈,精准揭示蛋白质在亚细胞、细胞、组织微环境中的功能和定位,明确蛋白质互作网络与细胞异质性之间的关联[48]。肺纤维化的病理过程往往涉及细胞组成及空间分布动态变化。Ciccimarra等[49]借助多重抗体染色结合空间蛋白质组学技术,对正常和肺纤维化小鼠的肺组织分别进行单细胞分类,从空间维度证明P-gp表达与抗纤维化药物耐药性的因果关系,为临床研究P-gp抑制剂、逆转肺纤维化药物耐药性提供新靶点。Takeuchi等[50]采用组织切片荧光标记原位检测结合高分辨率质谱在肺纤维化TG2底物鉴定中发现,基于*TG2*敲除小鼠模型筛选出的126个TG2依赖底物涉及脂质代谢、蛋白质转运和细胞黏附等途径,揭示了TG2可能通过交联雌激素受体蛋白、免疫分子和脂质代谢等共同驱动肺纤维化进展,为后续针对TG2与雌激素受体的交联位点设计特异性抑制剂提供了依据,也为肺纤维化的机制解析提供了新视角。在数据解析的创新优化方面,宋渝杰等[51]提出用于分析空间蛋白质组学和转录组学数据中细胞类型丰度的SpatialDec反卷积模型,该模型能够将低分辨率的空间数据分解至单细胞水平。因此,组织空间图谱揭示了细胞互作模式和组织微环境特征,通过结合模型中蛋白质的底物及其活性建立转录组与下游蛋白质功能的关联,可在将来适配纤维化肺组织中不规则形态细胞的分割需求,提升细胞类型注释准确率,为实现肺纤维化发病机制从基因到蛋白的全链条功能阐释提供重要支持。

4 展 望

空间组学技术通过在组织原位直接揭示疾病相关分子的空间分布、细胞互作网络和微环境异质性,打破了传统组学的局限,为疾病机制解析、精准诊疗及药物研发提供了全新视角[52]。目前,空间组学已在肺纤维化研究领域展现出巨大潜力(表2),但在以下几个方面仍亟待提升。

(1)技术局限性。当前空间转录组学和代谢组学平台多依赖预设探针或靶点,在半靶向检测中易遗漏新型分子标志物[42]。肺组织中成纤维细胞、肺泡上皮细胞等不规则形态导致现有算法难以精准界定细胞边界并进行分割,对空间分辨率有较高要求[53]。此外,空间数据易受到来自邻近细胞的噪声干扰,造成分析区域信号的污染[54]。因此,开发覆盖范围更广的全靶向空间组学技术,结合多重抗体染色标记细胞边界辅助精准分割,利用物理模型约束或图神经网络构建空间邻域关系概率模型,区分真实表达与外源干扰,构建全谱覆盖–精准分割–抗干扰的技术体系,这是未来空间组学的重要发展方向。

(2)数据整合和分析复杂性。空间组学数据量庞大,对计算资源和存储要求极高。在高通量测序数据的规模化处理中,空间分辨率、灵敏度、质量分辨率与通量之间往往存在相互约束[55-56],如何实现不同组学数据之间的跨层整合并保留空间信息,目前仍缺乏统一框架和分析工具。因此,建立统一的数据格式和质量控制标准,在人工智能驱动的多组学整合平台下构建标准化模拟数据集,从标准化和智能化维度进行突破,优

表2 近年空间组学在肺纤维化领域的关键研究进展

Table 2 Key advances in spatial omics in pulmonary fibrosis in recent years

技术名称	标本来源	关键发现	参考文献
AFADESI-MSI和UPLC-Q-TOF MS/MS	C57BL/6N小鼠	黄根乙酸乙酯提取物通过抑制TGF-β1/Smad通路能改善小鼠肺纤维化	[33]
MALDI-MSI	C57BL/6J小鼠	糖原在小鼠肺纤维化进展中的动态变化进程及潜在靶点作用,证明溶酶体途径的糖原利用是肺纤维化进展的关键	[34]
AFADESI-MSI	SD大鼠	川贝母粉通过调控炎症、氧化应激等途径改善大鼠肺纤维化	[35-36]
GeoMx DSP	人	人IPF肺组织(外观正常区域)与正常组织在转录水平上存在差异,过渡区和致密纤维化区表现出内质网应激激活和伤口愈合通路失活	[41]
Xenium空间原位检测平台	人	人IPF肺微环境中相关分子生态位失调,在肺纤维化早期相对正常肺微环境存在广泛的分子病理变化	[42]
高通量液滴测序和SCRINSHOT	人、C57BL/6小鼠	SFRP1是调节TGF-β1诱导的成纤维细胞侵袭行为的重要因子;TGF-β1可下调SFRP1,驱动肺损伤早期SFRP1高表达的非侵袭性过渡性成纤维细胞向侵袭性肌成纤维细胞转化	[45]
GeoMx癌症转录组图谱	人	利用三维肺纤维化模型发现抗LOXL2抗体AB0023不能抑制LOXL2催化活性或胶原交联,但具有抗血管生成作用	[46]
MILAN	C57BL/6小鼠	获得正常和纤维化小鼠肺的原位空间表征并定量分析肺纤维化进程中的细胞组成及多药转运蛋白P-gp的动态变化	[49]
荧光标记原位检测	C57BL/6J小鼠	鉴定TG2底物,揭示TG2介导的蛋白质交联所驱动的新型病理分子网络	[50]

AFADESI:气流辅助解吸电喷雾离子化;MSI:质谱成像;UPLC-Q-TOF MS:超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱;MS:质谱;MALDI:基质辅助激光解吸电离;MILAN:多重抗体沉积迭代标记;TGF-β1:转化生长因子β1;IPF:特发性肺纤维化;SFRP1:分泌卷曲相关蛋白1;LOXL2:赖氨酰氧化酶样蛋白2;P-gp:P糖蛋白;TG2:转谷氨酰胺酶2.

化大模型数据框架并开发高效去批次效应算法,是应对未来指数级增长的时空数据存储和计算需求的有效方案[57]。

(3)标本和临床转化限制。目前,实验研究多使用动物或有限的人源标本,存在种族多样性不足及病程异质性匮乏等问题。另外,肺纤维化进程动态监测较为困难,疾病早期病理变化与动态时空异质性难以捕捉,实验结果普遍依赖终末期标本数据。因此,未来应扩大标本规模和种类,结合纵向标本采集解析疾病异质性,通过在疾病不同时期对同一模型或患者进行多次组织采样,联合空间组学技术构建动态分子图谱,突破对终末期标本数据的依赖;同时推动从标志物到试剂盒、靶点到药物之间的转化,构建临床标本–动态图谱–转化应用的闭环,最终实现针对肺纤维化从静态分析到动态监测、从基础研究到临床应用的跨越。

综上,空间组学为肺纤维化机制探索和靶点解析提供了重要技术支撑,但其在肺纤维化中的研究尚较薄弱。未来随着空间组学分辨率和解析能力的提升、空间多组学图谱和临床评价体系不断完善,空间组学有望成为肺纤维化患者诊疗过程中的有力辅助工具。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到国家科技重大专项(2024ZD0522905)和河南省科技发展计划(232301420020)支持.文章修改过程中《浙江大学学报(医学版)》编辑部沈敏编审和余方编辑给予建议和帮助

Acknowledgements This study was supported by National Science and Technology Major Project of China (2024ZD0522905) and Henan Provincial Science and Technology Development Plan (232301420020). Senior editor SHEN Min and editor YU Fang from the Editorial Department of the *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)* provided suggestions and assistance during the article revision

作者贡献 彭云鹏、谢云云、杨帆、乔欣和田燕歌参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions PENG Yunping, XIE Yunyun, YANG Fan, QIAO Xin and TIAN Yange participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the

integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] KOUDSTAAL T, FUNKE-CHAMBOUR M, KREUTER M, et al. Pulmonary fibrosis: from pathogenesis to clinical decision-making[J]. **Trends Mol Med**, 2023, 29(12): 1076-1087.

[2] RAGHU G, REMY-JARDIN M, RICHELDI L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline[J/OL]. **Am J Respir Crit Care Med**, 2022, 205(9): e18-e47.

[3] PODOLANCZUK A J, THOMSON C C, REMY-JARDIN M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: state of the art for 2023[J]. **Eur Respir J**, 2023, 61(4): 2200957.

[4] MOSS B J, RYTER S W, ROSAS I O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis[J]. **Annu Rev Pathol Mech Dis**, 2022, 17: 515-546.

[5] BONELLA F, SPAGNOLO P, RYERSON C. Current and future treatment landscape for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. **Drugs**, 2023, 83(17): 1581-1593.

[6] SELVARAJAH B, PLATÉ M, CHAMBERS R C. Pulmonary fibrosis: emerging diagnostic and therapeutic strategies[J]. **Mol Aspects Med**, 2023, 94: 101227.

[7] MAHER T M. Interstitial lung disease: a review[J]. **JAMA**, 2024, 331(19): 1655.

[8] LIU X, PENG T, XU M, et al. Spatial multi-omics: deciphering technological landscape of integration of multi-omics and its applications[J]. **J Hematol Oncol**, 2024, 17(1): 72.

[9] MIN X, ZHAO Y, YU M, et al. Spatially resolved metabolomics: from metabolite mapping to function visualising [J/OL]. **Clin Transl Med**, 2024, 14(11): e70031.

[10] ORRE L M, VESTERLUND M, PAN Y, et al. SubCellBarCode: proteome-wide mapping of protein localization and relocalization[J]. **Mol Cell**, 2019, 73(1): 166-182.e7.

[11] 文科涵, 陈叶青, 范欣生. 组学及多组学联用于方剂研究应用的进展[J]. **时珍国医国药**, 2025, 36(12): 2326-2331.
WEN Kehan, CHEN Yeqing, FAN Xinsheng. Progress on the application of omics and multi-omics in the prescription studies[J]. **Journal of Li-shizhen Traditional Chinese Medicine**, 2025, 36(12): 2326-2331. (in Chinese)

[12] 梅 曼, 王晨璨, 蔺宏霞, 等. 空间转录组技术在植物研究中的应用及前景[J]. **植物研究**, 2025, 45(1): 3-14.
MEI Man, WANG Chencan, LIN Hongxia, et al. Application and prospect of spatial transcriptome technology in plant research[J]. **Bulletin of Botanical Research**, 2025, 45(1): 3-14. (in Chinese)

[13] CHEN W, GAO Y, XIE W, et al. Genome-wide association analyses provide genetic and biochemical insights into natural variation in rice metabolism[J]. **Nat Genet**, 2014, 46(7): 714-721.

[14] 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.
ZHAO Jie, FENG Suxiang. Application of spatial metabolomics in traditional Chinese medicine research[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2023, 54(20): 6569-6579. (in Chinese)

[15] 何诗瑜, 曾仲大, 李博岩. 空间分辨代谢组学在疾病诊断研究中的应用进展[J]. **生物技术通报**, 2024, 40(1): 145-159.
HE Shiyu, ZENG Zhongda, LI Boyan. Application progress of spatially resolved metabolomics in disease diagnosis research[J]. **Biotechnology Bulletin**, 2024, 40(1): 145-159. (in Chinese)

[16] 贺映云, 袁辉明, 梁 振, 等. 单细胞蛋白质组学分析技术研究进展[J]. **分析试验室**, 2022, 41(12): 1365-1378.
HE Yingyun, YUAN Huiming, LIANG Zhen, et al. Progress in technologies for single-cell proteome analysis [J]. **Chinese Journal of Analysis Laboratory**, 2022, 41(12): 1365-1378. (in Chinese)

[17] SANTOS A A, DELGADO T C, MARQUES V, et al. Spatial metabolomics and its application in the liver [J]. **Hepatology**, 2024, 79(5): 1158-1179.

[18] ZHU Y, PIEHOWSKI P D, ZHAO R, et al. Nanodroplet processing platform for deep and quantitative proteome profiling of 10–100 mammalian cells[J]. **Nat Commun**, 2018, 9(1): 882.

[19] Method of the year 2024: Spatial proteomics[J]. **Nature Methods**, 2024, 21(12): 2195-2196.

[20] 危 莹, 张小丹, 胡苗苗, 等. 空间转录组技术研究进展[J]. **生物化学与生物物理进展**, 2022, 49(3): 561-571.

WEI Ying, ZHANG Xiaodan, HU Miaomiao, et al. Advances in spatial transcriptome technologies[J]. **Progress in Biochemistry and Biophysics**, 2022, 49(3): 561-571. (in Chinese)

[21] 陈永孜, 王　化, 王维轩. 空间转录组学的发展及其应用进展[J]. **中国农业科技导报**, 2024, 26(11): 23-31.
CHEN Yongzi, WANG Hua, WANG Weixuan. Development of spatial transcriptomics and its applications[J]. **Journal of Agricultural Science and Technology**, 2024, 26(11): 23-31. (in Chinese)

[22] STÅHL P L, SALMÉN F, VICKOVIC S, et al. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics[J]. **Science**, 2016, 353(6294): 78-82.

[23] CAO J, LI C, CUI Z, et al. Spatial transcriptomics: a powerful tool in disease understanding and drug discovery[J]. **Theranostics**, 2024, 14(7): 2946-2968.

[24] 项　铮, 苏存锦, 潘　杰. 空间转录物组学技术进展及其在神经科学领域中的应用[J]. **中国生物化学与分子生物学报**, 2022, 38(11): 1486-1492.
XIANG Zheng, SU Cunjin, PAN Jie. Advance in spatial transcriptomics and its application in neuroscience[J]. **Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, 2022, 38(11): 1486-1492. (in Chinese)

[25] 邱辛瑶, 杨　帅, 周　涛, 等. 多组学助力肿瘤诊疗靶点发现[J]. **中国科学基金**, 2025, 39(1): 99-110.
QIU Xinyao, YANG Shuai, ZHOU Tao, et al. Multi-omics empowering target discovery in cancer diagnosis and therapy[J]. **Bulletin of National Natural Science Foundation of China**, 2025, 39(1): 99-110. (in Chinese)

[26] WANG Z, ZHU H, XIONG W. Advances in mass spectrometry-based multi-scale metabolomic methodologies and their applications in biological and clinical investigations[J]. **Sci Bull**, 2023, 68(19): 2268-2284.

[27] 黄烈岩, 聂黎行, 董　静, 等. 质谱成像技术在中药研究中的应用现状[J]. **药物分析杂志**, 2022, 42(10): 1675-1689.
HUANG Lieyan, NIE Lixing, DONG Jing, et al. Recent application of mass spectrometry imaging in traditional Chinese medicine[J]. **Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2022, 42(10): 1675-1689. (in Chinese)

[28] 申　夺, 闵建新, 陈　杰, 等. 质谱成像技术在中药分析领域中的研究与应用[J]. **中国科学: 化学**, 2025, 55(3): 661-677.
SHEN Duo, MIN Jianxin, CHEN Jie, et al. Research and application of mass spectrometry imaging technology in traditional Chinese medicine analysis[J]. **Scientia Sinica Chimica**, 2025, 55(3): 661-677. (in Chinese)

[29] 谢旻臻, 王雪瑜, 王　琦. 质谱成像技术在中药代谢领域的应用[J]. **中国现代应用药学**, 2022, 39(10): 1382-1388.
XIE Minzhen, WANG Xueyu, WANG Qi. Application of mass spectrometry imaging in metabolism of traditional Chinese medicine[J]. **Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy**, 2022, 39(10): 1382-1388. (in Chinese)

[30] 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.
LI Mengjiao, BI Chenghao, ZHANG Mengyue, et al. Changes of key saponin components in *Panacis Quinquefolii Radix* before and after high-temperature treatment based on metabolomics and mass spectrometry imaging techniques[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2025, 56(6): 1916-1925. (in Chinese)

[31] 程　怡, 兰　群, 吴冰雨, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS和DESI-MSI分析天元芷通方入脑成分及其脑内分布[J]. **中国实验方剂学杂志**, 2024, 30(12): 166-172.
CHENG Yi, LAN Qun, WU Bingyu, et al. Analysis of brain absorption components and their distribution of Tianyuan Zhitong prescription based on UPLC-Q-TOF-MS and DESI-MSI[J]. **Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae**, 2024, 30(12): 166-172. (in Chinese)

[32] 中华中医药学会. 2023年度中医药十大学术进展[J]. **中国实验方剂学杂志**, 2024, 30(16): 200-217.
China Association of Chinese Medicine. Top 10 academic progress of traditional Chinese medicine in 2023[J]. **Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae**, 2024, 30(16): 200-217. (in Chinese)

[33] JIANG H, ZHENG B, 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.

[34] CONROY L R, CLARKE H A, ALLISON D B, et al. Spatial metabolomics reveals glycogen as an actionable target for pulmonary fibrosis[J]. **Nat Commun**, 2023, 14(1): 2759.

[35] 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[J]. **中国实验方剂学杂志**, 2024, 30(13): 150-159.
QIN Shanbo, TAN Peng, HAO Lu, et al. Investigating mechanism of fritillariae cirrhosae bulbus against pulmonary fibrosis based on spatial metabolomics[J]. **Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae**, 2024, 30(13): 150-159. (in Chinese)

[36] 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.
QIN Shanbo, TAN Peng, HAO Lu, et al. Mechanism of *Fritillariae Cirrhosae Bulbus* against pulmonary fibrosis based on spatial metabolomics (Ⅱ)[J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2024, 55(2): 479-488. (in Chinese)

[37] LARSON E A, FORSMAN T T, STUART L, et al. Rapid and automatic annotation of multiple on-tissue chemical modifications in mass spectrometry imaging with metaspace[J]. **Anal Chem**, 2022, 94(25): 8983-8991.

[38] ZHOU Z, LUO M, ZHANG H, et al. Metabolite annotation from knowns to unknowns through knowledge-guided multi-layer metabolic networking[J]. **Nat Commun**, 2022, 13(1): 6656.

[39] JANβEN C, BOSKAMP T, LE'CLERC ARRASTIA J, et al. Multimodal lung cancer subtyping using deep learning neural networks on whole slide tissue images and MALDI MSI[J]. **Cancers**, 2022, 14(24): 6181.

[40] 肖宇彬, 张子旭, 王玉珠, 等. 时空转录组研究进展[J]. **植物学报**, 2023, 58(2): 214-232.
XIAO Yubin, ZHANG Zixu, WANG Yuzhu, et al. Research progress of spatiotemporal transcriptomes[J]. **Bulletin of Botany**, 2023, 58(2): 214-232. (in Chinese)

[41] BLUMHAGEN R Z, KURCHE J S, COOL C D, et al. Spatially distinct molecular patterns of gene expression in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. **Respir Res**, 2023, 24(1): 287.

[42] VANNAN A, LYU R, WILLIAMS A L, et al. Spatial transcriptomics identifies molecular niche dysregulation associated with distal lung remodeling in pulmonary fibrosis[J]. **Nat Genet**, 2025, 57(3): 647-658.

[43] FRANZÉN L, OLSSON LINDVALL M, HÜHN M, et al. Mapping spatially resolved transcriptomes in human and mouse pulmonary fibrosis[J]. **Nat Genet**, 2024, 56(8): 1725-1736.

[44] LIU G Y, SCOTT BUDINGER G R, DEMATTE J E. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis[J/OL]. **BMJ**, 2022, 377: e066354.

[45] MAYR C H, SENGUPTA A, ASGHARPOUR S, et al. Sfrp1 inhibits lung fibroblast invasion during transition to injury-induced myofibroblasts[J]. **Eur Respir J**, 2024, 63(2): 2301326.

[46] BELL J A, DAVIES E R, BRERETON C J, et al. Spatial transcriptomic validation of a biomimetic model of fibrosis enables re-evaluation of a therapeutic antibody targeting LOXL2[J]. **Cell Rep Med**, 2024, 5(9): 101695.

[47] MEGAS S, WILBREY-CLARK A, MAARTENS A, et al. Spatial transcriptomics of the respiratory system[J]. **Annu Rev Physiol**, 2025, 87(1): 447-470.

[48] 徐晨阳, 王 寅, 魏东敏, 等. 空间组学技术在头颈部肿瘤个体化诊疗中的研究进展[J]. **临床耳鼻咽喉头颈外科杂志**, 2023, 37(9): 729-733, 739.
XU Chenyang, WANG Yin, WEI Dongmin, et al. Advances of spatial omics in the individualized diagnosis and treatment of head and neck cancer[J]. **Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery**, 2023, 37(9): 729-733, 739. (in Chinese)

[49] CICCIMARRA R, BOLOGNESI M M, ZOBOLI M, et al. The normal and fibrotic mouse lung classified by spatial proteomic analysis[J]. **Sci Rep**, 2022, 12(1): 8742.

[50] TAKEUCHI T, TATSUKAWA H, SHINODA Y, et al. Spatially resolved identification of transglutaminase substrates by proteomics in pulmonary fibrosis[J]. **Am J Respir Cell Mol Biol**, 2021, 65(3): 319-330.

[51] 宋渝杰, 曾远松, 杨跃东, 等. 用于精准预测空间蛋白组与转录组细胞丰度的智能方法[J]. **计算机工程与应用**, 2025, 61(13): 176-184.
SONG Yujie, ZENG Yuansong, YANG Yuedong, et al. Smart method for precise prediction of cell abundance in spatial proteomics and transcriptomics[J]. **Computer Engineering and Applications**, 2025, 61(13): 176-184. (in Chinese)

[52] 连妮妮, 骆亚莉, 阮琳峰, 等. 组学技术在中医药防治肺纤维化研究中的应用现状[J]. **中国临床药理学杂志**, 2025, 41(4): 570-575.
LIAN Nini, LUO Yali, RUAN Linfeng, et al. Research status of omics technology in the research of prevention and treatment of pulmonary fibrosis with traditional Chinese medicine[J]. **The Chinese Journal of Clinical Pharmacology**, 2025, 41(4): 570-575. (in Chinese)

[53] MAYR C H, SANTACRUZ D, JAROSCH S, et al. Spatial transcriptomic characterization of pathologic niches in IPF[J]. **Sci Adv**, 2024, 10(32): eadl5473.

[54] 李润泽, 陈 旭, 杨雪瑞. 空间转录组的解读与探究: 数据分析方法学研究现状与展望[J]. **科学通报**, 2024, 69(30): 4415-4431.
LI Runze, CHEN Xu, YANG Xuerui. Decoding spatial transcriptomics: current trends and future prospects in data analysis methodologies[J]. **Chinese Science Bulletin**, 2024, 69(30): 4415-4431. (in Chinese)

[55] 许 醒, 蔡林峰, 张倩楠, 等. 单细胞与空间转录组分析研究进展[J]. **分析测试学报**, 2022, 41(9): 1322-1334.
XU Xing, CAI Linfeng, ZHANG Qiannan, et al. Progress on single-cell and spatial transcriptome analysis[J]. **Journal of Instrumental Analysis**, 2022, 41(9): 1322-1334. (in Chinese)

[56] 乔凯琳, 袁双虎. 空间转录组学及其在肿瘤研究中的应用[J]. **中华肿瘤防治杂志**, 2022, 29(17): 1243-1248, 1263.
QIAO Kailin, YUAN Shuanghu. Spatial transcriptomics and its application in tumor research[J]. **Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment**, 2022, 29(17): 1243-1248, 1263. (in Chinese)

[57] 姜宇佳, 荆泽华, 冯 静, 等. 时空组学技术新进展[J]. **中国生物工程杂志**, 2024, 44(1): 19-31.
JIANG Yujia, JING Zehua, FENG Jing, et al. Recent advances in spatiotemporal omics technology[J]. **China Biotechnology**, 2024, 44(1): 19-31. (in Chinese)

[本文编辑 余 方 刘丽娜]