



质谱成像技术在中药分析领域中的研究与应用

申夺^{1,2}, 闵建新¹, 陈杰¹, 颜冬梅¹, 刘会会², 李斌^{1*}, 聂宗秀^{2*}

1. 江西中医药大学院士工作站, 南昌 330004

2. 中国科学院化学研究所活体分析化学重点实验室; 北京分子科学国家实验室, 北京 100190

*通讯作者, E-mail: 20010260@jxutcm.edu.cn; znie@iccas.ac.cn

收稿日期: 2024-09-25; 接受日期: 2024-12-09; 网络版发表日期: 2025-01-20

国家自然科学基金(编号: 82260761, 81760708), 中央重大增减支项目(编号: 2060302-2101-11, 2060302-2101-10)和院士工作站项目(编号: YSGZZ201801)资助

摘要 中药的化学成分复杂且存在多成分、多途径、多靶点协同作用的机制, 解析中药是一个很大的挑战. 质谱成像是一种将质谱与离子成像相结合的技术, 无需复杂的样品预处理过程, 效率高、特异性强, 且保留了物质的空间分布特征. 作为一种原位可视化代谢物分布的工具, 质谱成像技术被广泛用于中药研究. 本文概述了在中药分析领域常用的质谱成像技术的原理与适用类型, 总结其在中药活性成分的合成途径研究、中药质量控制研究、中药药理毒理机制研究等方面的应用, 同时指出其存在的问题, 以期质谱成像技术在中药分析领域中的进一步应用.

关键词 质谱成像, 中药分析, 活性成分, 质量控制, 药理机制

1 引言

中药品种繁多, 天然药源丰富, 在我国有着悠久的历史, 并且由于其疗效好、副作用小的特点, 近几十年来西方国家对中药的认可度显著提高^[1]. 为了与国际接轨, 保证中药用药的安全、可靠、合理、有效, 鉴定中药的真伪优劣、控制中药的质量、阐述其有效成分与作用机制是至关重要的^[2]. 中药分析技术是中药药理药效研究的基础, 是中药质量控制的保障, 在支撑中药研发、质量控制、临床监测等过程中发挥着日益重要的作用^[3]. 但由于中药化学成分复杂, 又存在多成分、多途径、多靶点协同作用的机制^[4], 如何快速、高效地阐明中药药效物质基础及作用机制已成为

近10年国内外学者的研究热点.

传统的中药分析技术包括薄层色谱(TLC)^[5]、液相色谱-质谱(LC-MS)^[6]、气相色谱-质谱(GC-MS)^[7]、近红外光谱(NIR)^[8]与核磁共振(NMR)^[9]等. 这些技术虽然具有较高的灵敏度和准确度, 但会破坏组织的形态, 也不能提供生物样品中代谢物的空间分布信息. 然而, 药物在组织中的分布信息对于理解和推断药物的作用和机制至关重要.

质谱成像(MSI)作为一种新型分子成像技术, 可以对组织样本表面的多种分子进行逐点电离, 根据质谱获得的电离分子的质荷比(m/z)、强度、位置等空间多维数据, 进行质谱分析和图像可视化, 灵敏度高、覆盖范围广、识别能力强. 相较于传统的中药分析技术,

引用格式: Shen D, Min J, Chen J, Yan D, Liu H, Li B, Nie Z. Research and application of mass spectrometry imaging technology in traditional Chinese medicine analysis. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 661–677, doi: 10.1360/SSC-2024-0226

MSI能够直接对样品进行无标记、无损的分析,这减少了样品的处理步骤,也避免了标记物可能带来的干扰,并且MSI所需的样品量非常少,尤其适用于稀有珍贵的中药材料的分析^[10,11]。另外,MSI能够同时检测中药样品中的多种化学成分,从小分子(如代谢物)到大分子(如蛋白质)都可以检测到,还可以提供关于成分的空间分布特征与定量信息^[12]。这对于中药这样复杂的化学混合物来说至关重要,而传统的中药分析方法通常需要针对不同类型的化合物选择不同的分析手段,效率较低且过程繁琐^[6,7]。因此,MSI可用于预测中药活性成分可能的合成与代谢途径,分析其代谢产物在组织或器官微区的分布,确定靶器官和毒性,从而快速、高效地阐明中药药效物质基础及作用机制^[13~15]。

2 质谱成像技术的原理与适用类型

2.1 质谱成像技术的原理

用于中药分析领域的常用的质谱成像技术有解吸电喷雾电离(DESI-MSI)、基质辅助激光解吸电离

(MALDI-MSI)以及二次离子质谱成像技术(SIMS-MSI)。

这三者最大的区别在于离子源的不同。如图1所示,DESI源的工作原理是在常压环境下,喷雾溶剂被施加电压后从雾化器内套管中喷出,而 N_2 作为雾化气体从雾化器的外套管中喷出后,迅速将喷雾溶剂雾化并加速,令形成的带电液滴撞击到待分析样品的表面,带电液滴提取其中的有机小分子和生物大分子,将它们通过电荷转移电离后进入气相,同时由于雾化气体的吹扫和干燥作用,含有样品的带电液滴发生去溶剂化,并沿离子传输管迁移,进入质谱仪进行检测^[16]。

MALDI源需要借助基质,基质与分析物在样品靶上共结晶,基质具有较高的光吸收效率,在脉冲激光的照射下形成“卷流”,完成分析物的解吸附,分析物通过电荷转移而带电检测^[17]。

SIMS源是将高能一次离子束轰击在样品表面,撞击后产生二次离子,然后二次离子被质谱仪捕获以完成表面分析^[18]。

此外,三者在空间分辨率、可检测的质量范围、检测的条件方面还存在一些差异,三者各有优缺点,

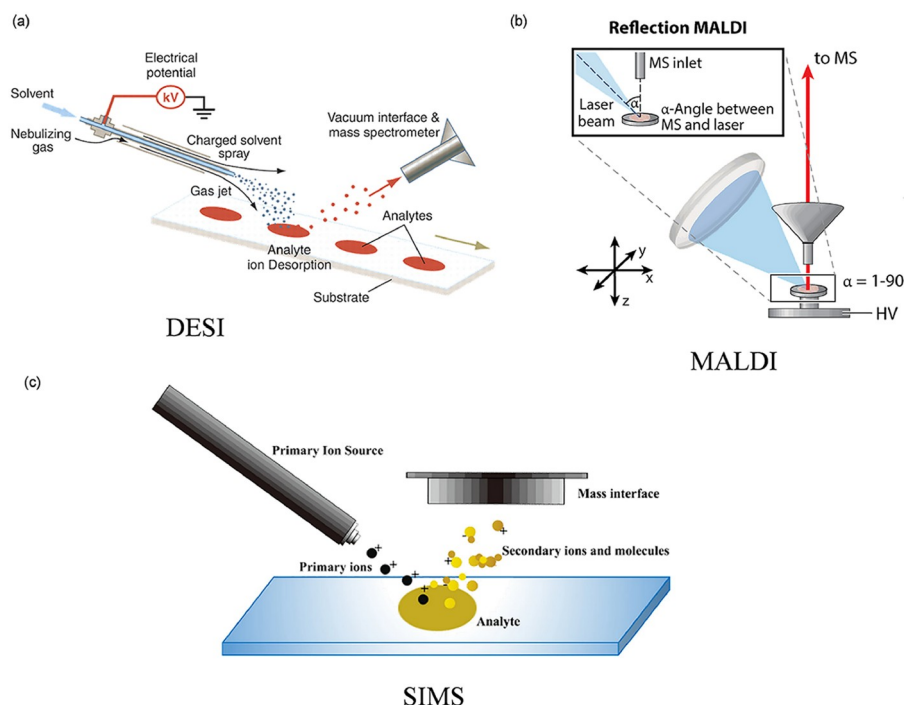


图1 (网络版彩图)质谱成像技术的原理示意图。(a) DESI^[16], (b) MALDI^[17], (c) SIMS^[18]

Figure 1 (Color online) Schematic illustration of the principles of mass spectrometry imaging techniques. (a) DESI^[16]; (b) MALDI^[17]; (c) SIMS^[18].

如表1所示.

图像的空间分辨率与图像的清晰度和辨识度密切相关. SIMS-MSI的分辨率可达到50 nm, 在高分辨率代谢物成像方面表现出色^[24]. MALDI-MSI的分辨率一般在20~30 μm ^[19], 但在最新的研究中, Dreisewerd等^[20]将透射式基质辅助激光解吸电离质谱成像(t-MALDI-MSI)与激光诱导后电离(MALDI-2)技术相结合, 实现了空间分辨率在600 nm的亚细胞分辨水平上的组织与细胞的质谱成像分析. DESI-MSI分辨率较低, 通常为50~200 μm ^[16], 纳喷雾解吸电喷雾电离(Nano-DESI)质谱成像技术的开发将其分辨率提高至10 μm 左右, 同样已经能够实现单细胞分辨率水平上的生物样品分析^[22]. 尽管SIMS-MSI和MALDI-MSI的空间分辨率更高, 但二者的分析过程依赖于高真空环境. 因此, 它们并不适用于组织样本的实时、在线分析, 也不适用于检测真空下不稳定的化学成分. 此外, SIMS-MSI可检测质量范围有限, 只能检测3000 Da以内的小分子, 且产生的碎片离子较多, 不利于代谢物鉴定^[25]. MALDI-MSI在基质的帮助下可检测高达200 kDa的蛋白质, 可检测质量范围更宽^[21], 且一般产生分子离子峰, 碎片离子较少, 简化了代谢物的鉴定过程. DESI-MSI具有更柔和的电离作用, 无需基质辅助和样品预处理过程, 适合检测质量范围在50~2000 Da的各种小分子, 且DESI-MSI可在常压环境下工作, 能够实现生物样品的实时在线/离线分析^[23].

2.2 质谱成像技术的适用类型

质谱成像技术适用于各种类型的中药材分析(根、茎、叶、花、果实、种子), 但通常一次检测无法覆盖到某一中药中的所有类型的化合物. MALDI-MSI的检测范围最为广泛, 其可通过调整基质的使用来增加代谢物覆盖率. 例如, 正离子模式常用的基质2,5-二羟基苯甲酸(DHB)、2-巯基苯并噻唑(2-MBT)和 α -氰基-4-羟基肉桂酸(CHCA), 适合检测萜类^[26]、氨基

酸^[27]、香豆素^[28]、生物碱^[29]、没食子单宁^[30]、芳香族化合物、黄酮类化合物^[31], 糖苷类化合物和脂类化合物; 负离子模式常用的基质1,5-萘二胺(1,5-DAN)、9-氨基吡啶(9-AA)和*N*-(1-萘基)乙二醇二盐酸盐(NEDC), 常用于检测蒽醌、有机酸、酚酸, 苯丙素类化合物和黄酮类化合物^[30,32]. DESI-MSI常用的喷雾溶剂是甲醇-水的不同比例混合物, 通过调整二者的比例也可改善代谢物的覆盖范围, 适用于检测生物碱、含硫化合物、苯丙素、氨基酸、有机酸、黄酮类、酚类、萜类化合物^[33]. SIMS-MSI常用于元素分析, 对中药代谢小分子的研究较少, 主要用于植物中生物碱的分析^[34,35]. 表2总结了各质谱成像技术适用于检测的中药化合物类型.

3 质谱成像技术在中药分析中的应用

3.1 用于中药活性成分的生物合成途径研究

中药的活性成分通常是植物次生代谢产物, 植物次生代谢产物是由植物初级代谢产物, 如氨基酸、碳水化合物、脂质多胺和甘氨酸甜菜碱, 在一系列酶的共同作用下产生的独特的化学物质, 包括生物碱、类黄酮、萜类化合物、有机酸和木质素^[49,50]. 人类一直在利用药用植物来获取各种次生代谢产物, 以促进医药和健康, 但由于对次生代谢物的生物合成途径、调控机制的了解不足, 这些药物的生产与可持续自然资源的保护之间产生冲突, 导致药用植物的开发和利用受到阻碍^[50,51]. 质谱成像作为一种原位可视化代谢物分布的工具, 将进一步加深我们对药用植物中特定代谢物的精确定位和体内生物合成的理解, 为中药合理用药提供依据^[52].

例如, 单宁是中药中一类重要的活性成分, Li等^[30]利用MALDI-MSI技术研究没食子单宁在牡丹和芍药中的生物合成途径, 揭示从没食子酸到复合没食子单宁的生物合成序列中所涉及的13种中间体的空间分

表1 三种质谱成像技术的优缺点比较

Table 1 Comparative advantages and disadvantages of three mass spectrometry imaging techniques

类型	空间分辨率	质量范围	检测条件	文献
MALDI-MSI	600 nm	较宽, 可检测质量高达200 kDa的蛋白质	真空	[19–21]
DESI-MSI	10 μm	50~2000 Da	常压	[16,22,23]
SIMS-MSI	50 nm	3000 Da内	真空	[24,25]

表 2 各质谱成像技术适用于检测的中药化合物类型

Table 2 Types of compounds in traditional Chinese medicine suitable for detection by different mass spectrometry imaging techniques

仪器	中药名称	部位	基质/溶剂	离子模式	化合物类型	文献
MALDI-MSI	板蓝根	根	2,5-DHAP	正离子	氨基酸、生物碱、苯丙素	[27]
			1,5-DAN	负离子	有机酸、黄酮类化合物	
	三七	根与根茎	1,5-DAN	负离子	三七皂苷、脂肪酸	[36]
	丹参	根、茎、叶	DHB	正离子	丹参酮	[37]
	牡丹、芍药	根	DHB	正离子	糖苷、没食子单宁	[30]
			NEDC	负离子	有机酸、黄酮类化合物	
	薤白	鳞茎	DHB	正离子	甾体皂苷	[38]
	白芷	根	CHCA	正离子	香豆素	[28]
	槟榔	果实	DMCA	正离子	生物碱	[29]
	石斛	茎	2-MBT	正离子	生物碱、倍半萜	[10]
	枸杞	果实	DHB	正离子	己糖	[32]
			9-AA	负离子	有机酸、黄酮类、酚酸类化合物	
	冬虫夏草	全身	DHB	正离子	生物碱、糖、香豆素	[11]
	红豆杉	叶	DHB	正离子	甾体、酚类、萜类、糖苷类、紫杉类化合物	[26]
	枳实	果实	DHB	正离子	双黄酮、黄酮苷	[31]
	酸枣仁	种子	2-MBT	正离子	萜烯、黄酮、生物碱、氨基酸	[39]
	黄芩	根、茎、叶	1,5-DAN	负离子	黄酮、苷类化合物	[40]
DESI-MSI	板蓝根	根	MeOH:H ₂ O (95:5)	正离子	生物碱、含硫化合物、苯丙素、氨基酸、有机酸、黄酮类、酚类、萜类、生物碱	[33]
	乌头	根	MeOH:H ₂ O (7:3)	正离子	生物碱	[41]
	人参	根	MeOH:H ₂ O (9:1)	负离子	人参皂苷	[42]
	丹参	根、茎、叶、花	MeOH	正离子	丹参酮	[43]
			MeOH:H ₂ O (98:2)	负离子	酚酸、黄酮类化合物	
	灵芝	子实体	MeOH:H ₂ O (6:4)	负离子	三萜、脂肪酸、甾醇类化合物	[44]
	甘草	根茎	MeOH:H ₂ O (95:5)	负离子	寡糖、三萜、黄酮类化合物	[45]
	钩吻	根、茎、叶	MeOH:H ₂ O (98:2)	正离子	生物碱	[46]
SIMS-MSI	黄连	根茎	—	—	生物碱	[47]
	罂粟	根、茎、叶、花、果实	—	—	阿片类生物碱	[34]
	冬虫夏草	全身	—	—	氨基酸、核苷、甘露醇、麦角甾醇	[48]
	黄柏	茎	—	—	生物碱	[35]

a) 2,5-DHAP: 2',5'-二羟基苯乙酮; DMCA: 3,4-二甲氧基肉桂酸

布, 观察到没食子单宁在牡丹和芍药根的木质部和软木区域的积累以及复合单宁在木质区域中积累. 参与没食子单宁生物合成途径的主要代谢产物首次可视化, 证明质谱成像技术在植物代谢产物生物合成途径研究中的潜力. Zhou等^[40]使用基于MALDI的空间成像分析方法, 阐明了黄芩地上和地下两条黄酮类化合物生物合成途径中关键代谢产物的空间分布. 该研究有助于我们进一步了解黄芩的结构变化过程和黄酮

类化合物的积累规律, 为黄芩的综合利用与开发提供科学依据. Sun等^[53]不仅成功定位黄芩中的黄酮类化合物生物合成位点, 而且对与黄酮类化合物合成密切相关的4种关键代谢酶的区域特异性活性进行表征, 为理解黄酮的空间合成和代谢提供新的见解(图2). Tong等^[43]结合DESI-MSI和LC-MS探索参与丹参花中黄酮类化合物生物合成的关键反应, 从而确定丹参素是丹参中酚酸类物质特异性生物合成的关键

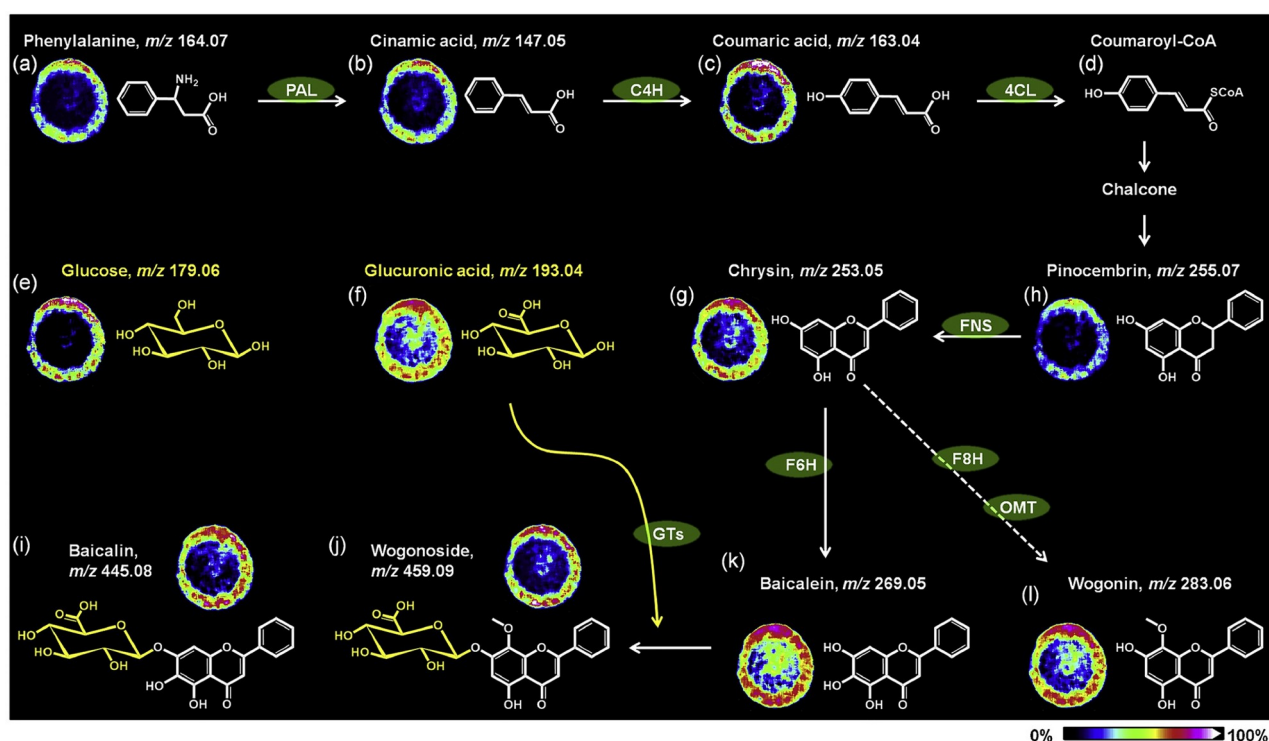


图 2 (网络版彩图)黄酮和黄酮苷生物合成途径中相关代谢物的MALDI-MSI图像^[53]. (a) 苯丙氨酸([M-H]⁻, m/z 164.07); (b) 肉桂酸([M-H]⁻, m/z 147.05); (c) 香豆酸([M-H]⁻, m/z 163.04); (d) 香豆酰辅酶A; (e) 葡萄糖([M-H]⁻, m/z 179.06); (f) 葡萄糖醛酸([M-H]⁻, m/z 193.04); (g) 白杨素([M-H]⁻, m/z 253.05); (h) 松属素([M-H]⁻, m/z 255.07); (i) 黄芩苷([M-H]⁻, m/z 445.08); (j) 汉黄芩苷([M-H]⁻, m/z 459.09); (k) 黄芩素([M-H]⁻, m/z 269.05); (l) 汉黄芩素([M-H]⁻, m/z 283.06). PAL, L-苯丙氨酸解氨酶; C4H, 肉桂酸4-羟化酶; 4CL, 4-香豆酰辅酶A连接酶; FNS, 藜芦酮合酶; F6H, 藜芦酮6-羟化酶; F8H, 藜芦酮8-羟化酶; OMT, *O*-甲基转移酶; GT, 糖基转移酶

Figure 2 (Color online) MALDI-MSI images of pathway-related metabolites in the biosynthesis of flavones and flavone glycosides ^[53]. (a) Phenylalanine ([M-H]⁻, m/z 164.07); (b) Cinamic acid ([M-H]⁻, m/z 147.05); (c) Coumaric acid ([M-H]⁻, m/z 163.04); (d) Coumaroyl-CoA; (e) Glucose ([M-H]⁻, m/z 179.06); (f) Glucuronic acid ([M-H]⁻, m/z 193.04); (g) Chrysin ([M-H]⁻, m/z 253.05); (h) Pinocembrin ([M-H]⁻, m/z 255.07); (i) Baicalin ([M-H]⁻, m/z 445.08); (j) Wogonoside ([M-H]⁻, m/z 459.09); (k) Baicalein ([M-H]⁻, m/z 269.05); (l) Wogonin ([M-H]⁻, m/z 283.06). PAL: L-phenylalanine ammonia-lyase; C4H: Cinnamate 4-hydroxylase; 4CL: 4-Coumaroyl-CoA ligase; FNS: Flavone synthase; F6H: Flavanone 6-hydroxylase; F8H: Flavanone 8-hydroxylase; OMT: *O*-methyltransferase; GT: Glycosyltransferase.

前体。

理解贵重药材中活性成分的合成途径, 不仅能够揭示其在植物体内的生物合成机制, 还可以为人工合成这些成分提供重要指导。这一过程对于保障稀缺药材的持续供应和提高生产效率具有重要价值。此外, 通过深入研究活性成分的合成途径, 还可以优化合成工艺, 开发新的药物制备方法, 从而更有效地利用自然资源, 减少对野生药材的依赖。Liu等^[10]结合LC-MS和MALDI-MSI对金钗石斛成熟茎中倍半萜生物碱石斛碱的积累模式和生物合成途径进行研究。结果表明, 金钗石斛茎发育过程中生物碱的生物合成和积累以石斛碱型为主, 生物碱主要分布在薄壁组织和维管束中, 说明石斛碱的生物合成可能发生在这里, 而倍半萜类

化合物是参与石斛碱型生物碱生物合成的前体或中间体, 主要积累在表皮和角质层区域, 说明在茎成熟过程中石斛碱逐渐转移到表皮积累。其研究成果为金钗石斛中生物活性代谢物的生物合成提供了一种有效的策略。Zhan等^[26]结合MSI和单细胞转录组学揭示红豆杉中与紫杉醇、酚酸和类黄酮, 萜类和甾体生物合成相关的基因的特异表达, 鉴定出一系列参与次生代谢物生物合成的新型细胞特异性转录因子(图3), 提供细胞类型特异性调节次生代谢的研究新视角。Xia等^[34]使用SIMS-MSI成功定位罂粟中阿片生物碱(吗啡、可待因、蒂巴因, 罂粟碱和诺斯卡品)的位置, 其研究对于全面阐明阿片类生物碱的生物合成途径和代谢调控具有重要意义。

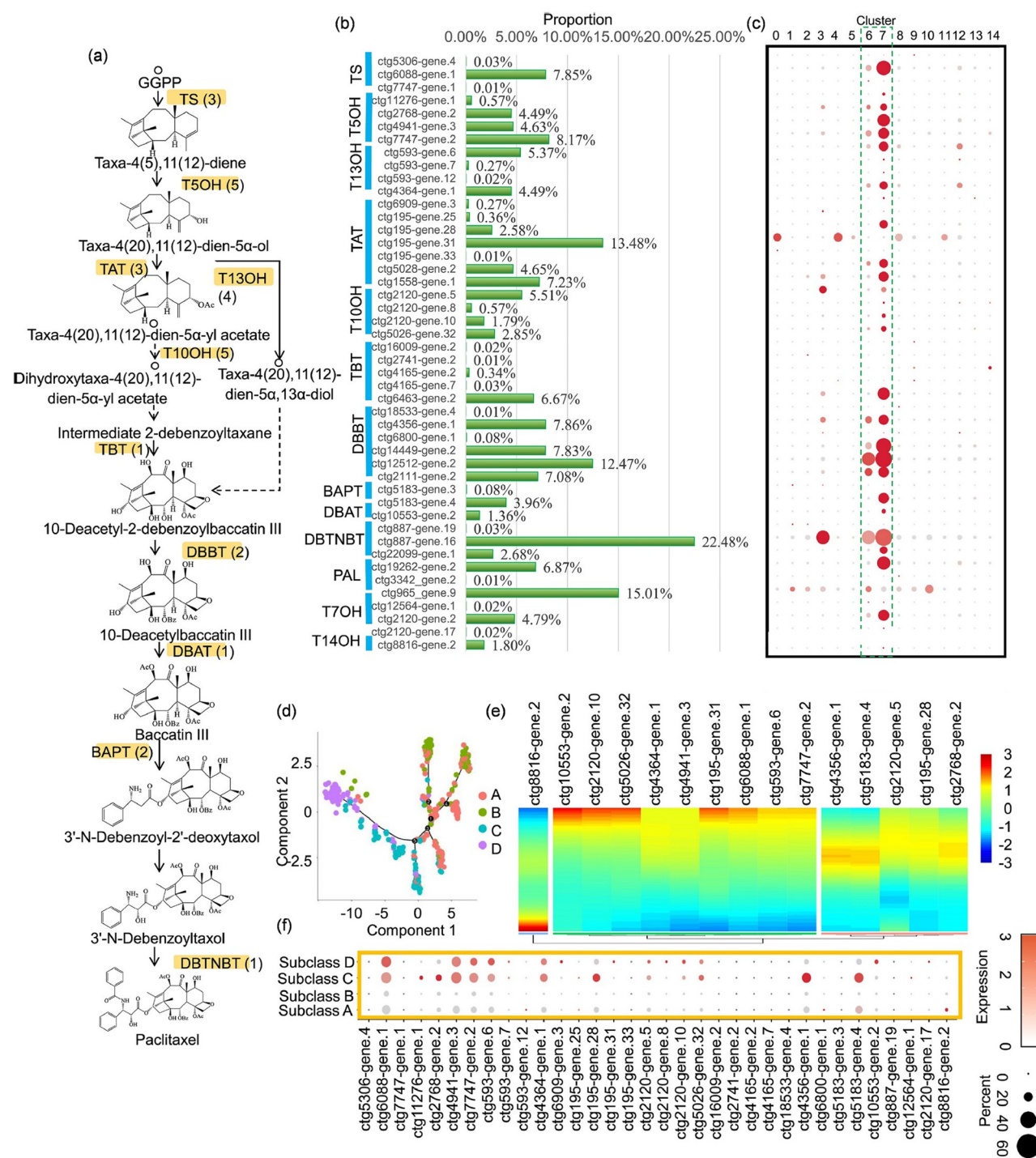


图 3 (网络版彩图)红豆杉叶片中紫杉醇生物合成的细胞类型特异性^[26]。(a) 紫杉醇生物合成途径过程涉及的酶和代谢物; (b) 编码紫杉醇生物合成途径中关键酶的相关基因; (c) 紫杉醇生物合成相关基因的细胞特异性表达分析; (d) 叶肉组织发育过程中的分化轨迹; (e) 热图, 展示叶肉组织发育过程中紫杉醇相关基因的表达水平; (f) 所有叶肉细胞分为成四个亚类

Figure 3 (Color online) Cell-type specificity in Taxol biosynthesis within yew leaves^[26]. (a) Enzymes and metabolites involved in the Taxol biosynthetic pathway; (b) genes encoding key enzymes in the Taxol biosynthetic pathway; (c) analysis of cell-specific expression of genes related to Taxol biosynthesis; (d) differentiation trajectory during the development of mesophyll tissue; (e) heatmap showing expression levels of Taxol-related genes during mesophyll tissue development; (f) classification of all mesophyll cells into four distinct subtypes.

3.2 用于中药质量控制研究

中药质量是中药有效性和安全性的体现,而中药活性成分的类型、含量和相对比例是决定中药质量的关键^[54].评价中药质量的传统方法主要是通过对药材的形态特征,包括色、香、形、质等特征来判断,该方法简单、快速,但具有主观性和经验性^[55].目前中药质量评价借鉴的是化学药品的质量控制方案,应用色谱法、质谱法或二者相结合的方式,采用活性或主要化学成分作为定性和定量分析的标志物^[56].然而,这些方法不能准确地定位化学成分,并且缺乏成分在组织和细胞中的空间分布信息.MSI适用于检测各种植物结构(根、茎、叶、种子)中化学成分的含量与分布,可以保留其原位信息,特别适合分析中药不同组织部位间的物质差异以及多种成分在组织中的分布特征^[57,58].

首先,不同年限、不同部位的中药活性成分含量存在显著差异^[29,32].质谱成像技术能够直观显示中药活性成分的空间分布情况,为药用部位的选择提供依据^[31,59].如图4所示,He等^[47]使用SIMS-MSI研究黄连中化合物的分布,成功观察到小檗碱、表小檗碱、黄连碱、氧化小檗碱、巴马汀和药根碱等9种生物碱在黄连中的分布特征,其中巴马汀在髓部的分布多于其他部位,氧化小檗碱主要集中在木栓和木质射线中.这些化合物的含量随着生长年限的增加而显著增加,其研究为中药材质量控制提供了新的检测方法.Yang等^[42]结合LC-MS和DESI-MSI对人参进行鉴别,研究

结果显示,人参的主根和分支具有不同的活性成分且含量取决于其年龄.他们发现了用于确认人参部位的15个标记物,包括5个原人参三醇、4个原人参二醇和6个其他类型;以及18个用于确定人参年限的标记物,其中,丙二酰人参皂苷Rb1、Rb2、Rc和Rd主要分布在木栓中,中性皂苷Rg1和竹节参皂苷主要分布在木栓和韧皮部中.由此成功区分出3年生和7年生的人参主根和分支.Xia等^[44]利用该技术研究灵芝子实体在四个不同时期(现蕾期、开放期、成熟期和收获期)的活性成分含量变化,共鉴定出132个代谢产物,包含115种三萜类化合物、11种脂肪酸及其他成分.其研究结果显示,菌盖中活性成分灵芝酸含量显著高于菌柄,且菌盖的灵芝酸主要分布在中层下缘,菌柄中的灵芝酸主要分布在壳层和内皮层.随着灵芝生长发育,菌柄的灵芝酸逐渐由壳层向内皮层转移,而菌盖不同组织间的变化不明显.此外,灵芝中脂肪酸主要积累在菌盖开放期与成熟期.其研究为灵芝药用部位的合理利用提供了依据.Gao等^[28]使用MALDI-MSI共检测到白芷主根中37种以及侧根中36种香豆素类化合物,结果表明,主根中香豆素含量高于侧根,且主根的香豆素主要分布在周皮、皮层和韧皮部,而侧根的香豆素主要分布在韧皮部,该研究为进一步评价白芷的质量和用药提供了依据.

其次,近年来,为了提高中药的一致性和质量控制,Liu等^[60]引入了质量标志物(Q-maker)的概念.中药质量标志物是指中药原料中或炮制过程中能够定性、

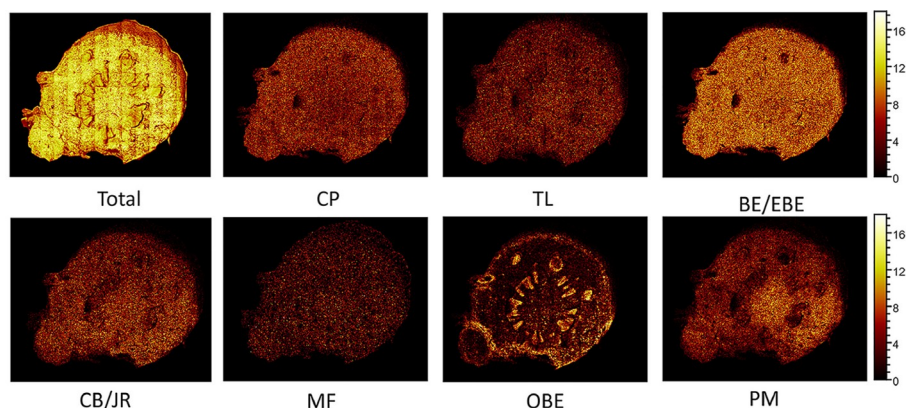


图4 (网络版彩图)黄连横切面各生物碱的分布^[47]. Total: 总生物碱, CP: 黄连碱, TL: 四氢小檗碱, BE: 小檗碱, EBE: 表小檗碱, JR: 药根碱, MF: 木兰花碱, OBE: 羟小檗碱, PM: 巴马汀(图中颜色深浅表示各生物碱相对含量高低)

Figure 4 (Color online) Distribution of alkaloids in cross-section of *Coptis chinensis* ^[47]. Total: total alkaloids, CP: Coptisine, TL: Tetrahydroberberine, BE: Berberine, EBE: Epiberberine, JR: Jatrorrhizine, MF: Magnoliaflorine, OBE: Oxyberberine, PM: Palmatine (color intensity in the figure indicates the relative abundance of each alkaloid).

定量表征,与中药功能密切相关的物质.质量标志物在中药的真伪鉴别和质量评价具有重要作用.质谱成像技术有助于筛选中药质量标志物,从而更好地进行中药质量控制^[39,61,62].Nie等^[27,33]使用DESI-MSI研究板蓝根代谢产物的空间分布特征,使用统计学方法正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)对4个产地以及6种不同品质性状的板蓝根样品进行区分,确定了与板蓝根品质相关的11个成分为板蓝根潜在的质量标志物.其成果将化学成分与形态特征联系起来,为中药质量评价提供科学依据.Liu等^[41]使用同样的方法对不同蒸制时间生附子和炮制附子的生物碱变化进行研究.结果显示,二者之间存在明显的差异,共鉴定出22个差异的质量标志物,可用于区分生附子和蒸4和8 h的附子.此外,其指出二酯型二萜生物碱经水解转化为单酯型二萜生物碱,再转化为非酯化型二萜生物碱,是蒸制过程中毒性衰减的主要原因.MSI与代谢组学相结合,为揭示附子蒸制过程中生物碱的变化规律和筛选质量标志物提供了有效的方法,为附子等毒性中药的质量控制提供了一种简便有效的方法,保证了附子等毒性中药的安全性.Fan等^[63]对三七中的136个皂苷进行鉴

定和表征,明确了三七中的皂苷在加工过程中的转化途径,并使用OPLS-DA确定了19个质量标志物.其研究结果显示,三七中主要皂苷(人参皂苷)在木质部中的含量较高,而随着蒸制时间的延长,含量较高的人参皂苷(M-Rb 1、Rg1、Rd/Re、R1和Rb 1)逐渐减少,并且在蒸制过程中,外部组织中的人参皂苷会首先降解,然后逐渐向内降解.人参皂苷Rg 3的含量升高,可能与加热过程中水蒸气的转移有关(图5).此研究全面揭示三七皂苷在加工过程中的化学多样性和动态转化规律,并描述三七皂苷在加工过程中的空间变化,为天然产物加工过程的质量评价和控制提供参考.

最后,农药的不规范使用以及中药错误的储存方式是导致中药有毒次生代谢产物产生的原因,农药残留及毒性成分产生严重影响中药的质量,对人体健康和生态环境造成严重损害^[64].因此,迫切需要高灵敏度、高通量以及可视化测定农药种类和中药毒性成分的分析技术.Ma等^[65]合成制备了一种新型的材料TMN,并将其作为MALDI-MSI的基质在正离子模式下对中药中不同种类的农药残留进行分析,成功观察到残留农药和各种次生代谢产物在西洋参的根的组织

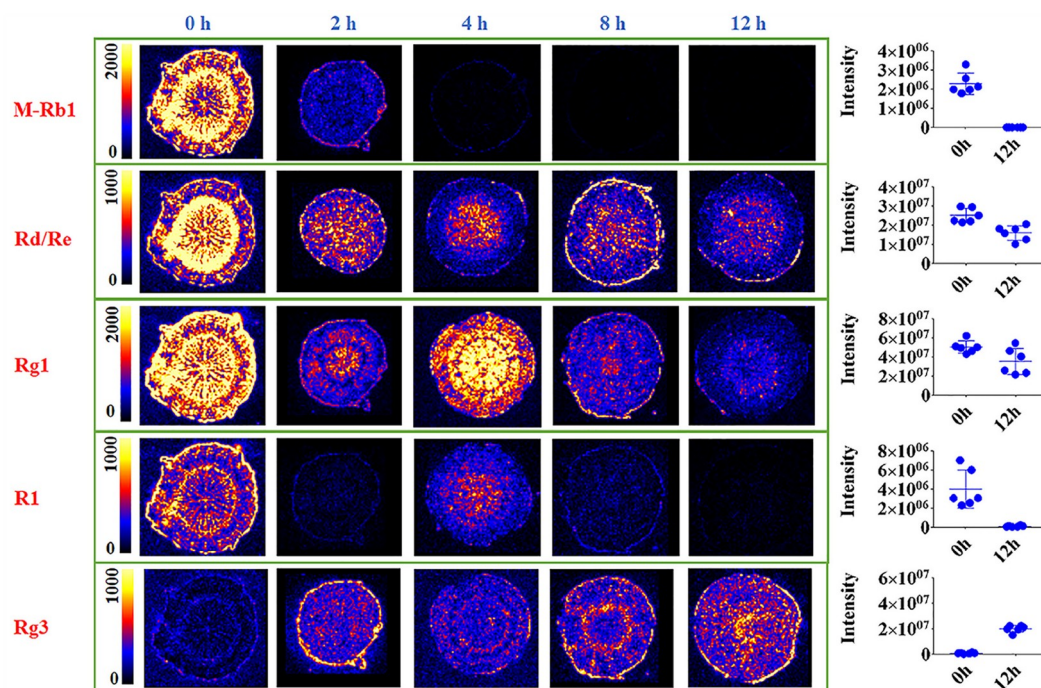


图5 (网络版彩图)三七根中各人参皂苷(M-Rb1、Rd/Re、Rg1、R1、Rg3)在不同蒸制时间下(0、2、4、8、12 h)相对含量变化的MSI图像^[63]

Figure 5 (Color online) MSI images showing changes in relative abundance of Ginsenosides (M-Rb1, Rd/Re, Rg1, R1, Rg3) in *Panax notoginseng* roots at different steaming times (0, 2, 4, 8, and 12 h) [63].

特异性分布. Wang等^[66]使用MALDI-MSI对胡萝卜中的农药邻苯二甲酸酯(DEHP)分析, 成像结果表明, 邻苯二甲酸酯广泛分布在皮层, 韧皮部和后生木质部, 而在形成层和原生木质部几乎检测不到. DEHP的原位分布表明, DEHP可以通过根系吸收和被动扩散被吸收至皮层, 之后通过分布在后生木质部中的导管和分布在韧皮部中的筛管随水分、养分和有机物运输(图6). 该方法更直观地展示了有机污染物在土壤-植物系统中的迁移转化规律. 糖苷生物碱是马铃薯中的有毒次生代谢产物, 对人体有一定的危害. Deng等^[67]利用成像质量显微镜(iMScope)研究了不同贮藏时间下马铃薯块茎中糖苷生物碱的分布和变化, 为马铃薯的代谢规律及食品安全性监测提供依据.

3.3 用于中药代谢产物分布和药理机制研究

药物代谢组学是代谢组学的一个专门的分支, 主要通过分析内源性和外源性代谢物的变化来研究药物作用, 确定其潜在的作用机制以及评估潜在的副作用, 以评价生物标志物开发的可行性和药物的治疗价值^[13~15]. 这种方法可以有效阐明传统中药的治疗潜力, 推动中药的现代化^[68]. 质谱成像是一种用于生物组织中分子可视化的强大技术, 利用该技术, 可以特异性地获得靶器官中药物小分子及其代谢物分布的原位信息, 且无需标记. 因此, MSI可用于预测中药可能的代

谢途径, 分析其活性成分及其代谢物在组织或器官微区的分布, 并确定靶器官和毒性, 对其开发利用具有重要意义和价值^[69].

中药活性成分在靶器官的积累与消除可以帮助预测其疗效和潜在毒性, 也能够反映其在体内的分布、代谢和排泄特征, 这对于评估药物的生物利用度、半衰期和排泄途径等药代动力学参数非常重要. Wang等^[70]在对小鼠静脉注射灯盏乙素60 min后, 使用MALDI-MSI原位生成灯盏乙素及其代谢产物在肾脏切片中的空间分布图谱. 其研究结果显示, 灯盏乙素在血液中吸收迅速, 并在很短的时间内转化为不同的代谢产物. 其中, 灯盏乙素主要位于肾脏的皮质和髓质区域, 而其代谢产物主要出现在皮质中, 药物在肾脏内达到有效水平的积累突出了其预防和治疗肾脏肿瘤的潜力. Abliz等^[71]使用同样的方法, 研究红景天苷在肾、肝、脾、心、肺、脑的分布, 结果表明, 红景天苷在肾脏和心脏的分布不均匀, 给药后5 min即可被肾脏迅速消除. Gao等^[72]采用DESI-MSI系统地研究了七种钩藤生物碱在大鼠脑内的定量分布特征(图7). 结果显示, 静脉给药5 min后, 不同钩藤生物碱在大鼠脑内的分布趋势为: 单萜吲哚生物碱>单萜羟吲哚生物碱, *R*-构型差向异构体>*S*-构型差向异构体. 该研究首次在松果体中直接检测到钩藤生物碱, 其在该区域的富集现象对今后的药效学研究具有指导意义. Wei等^[73]使用

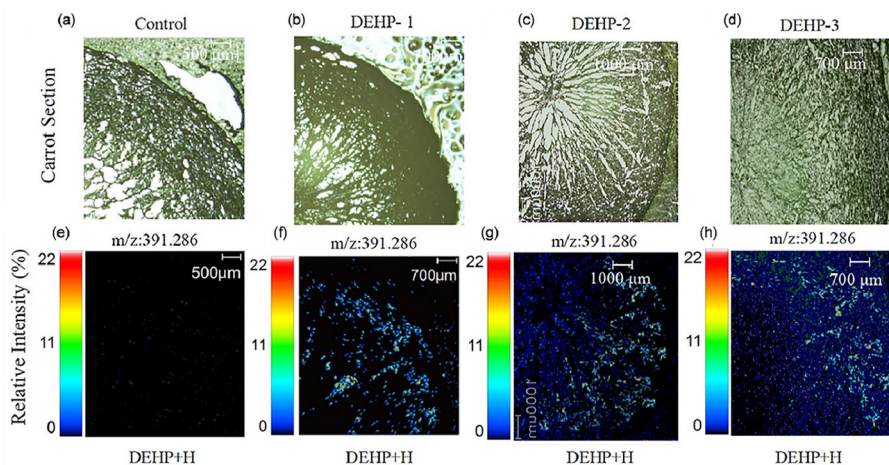


图6 (网络版彩图) DEHP在胡萝卜根横截面中的分布^[66]. (a) 不暴露(作为对照)的光学图像; (b~d) 暴露于DEHP 45天后的皮层、韧皮部和后生木质部、原生木质部和形成层区域的光学图像; (e~h) 与光学图像对应的DEHP在胡萝卜根横截面中分布的MSI图像

Figure 6 (Color online) Distribution of DEHP in cross-sections of carrot roots ^[66]. (a) Optical image of a control (unexposed) carrot root; (b~d) optical images of cortex, phloem, secondary xylem, primary xylem, and cambium regions after 45 days of DEHP exposure; (e~h) MSI images showing the distribution of DEHP corresponding to the optical images of carrot root cross-sections.

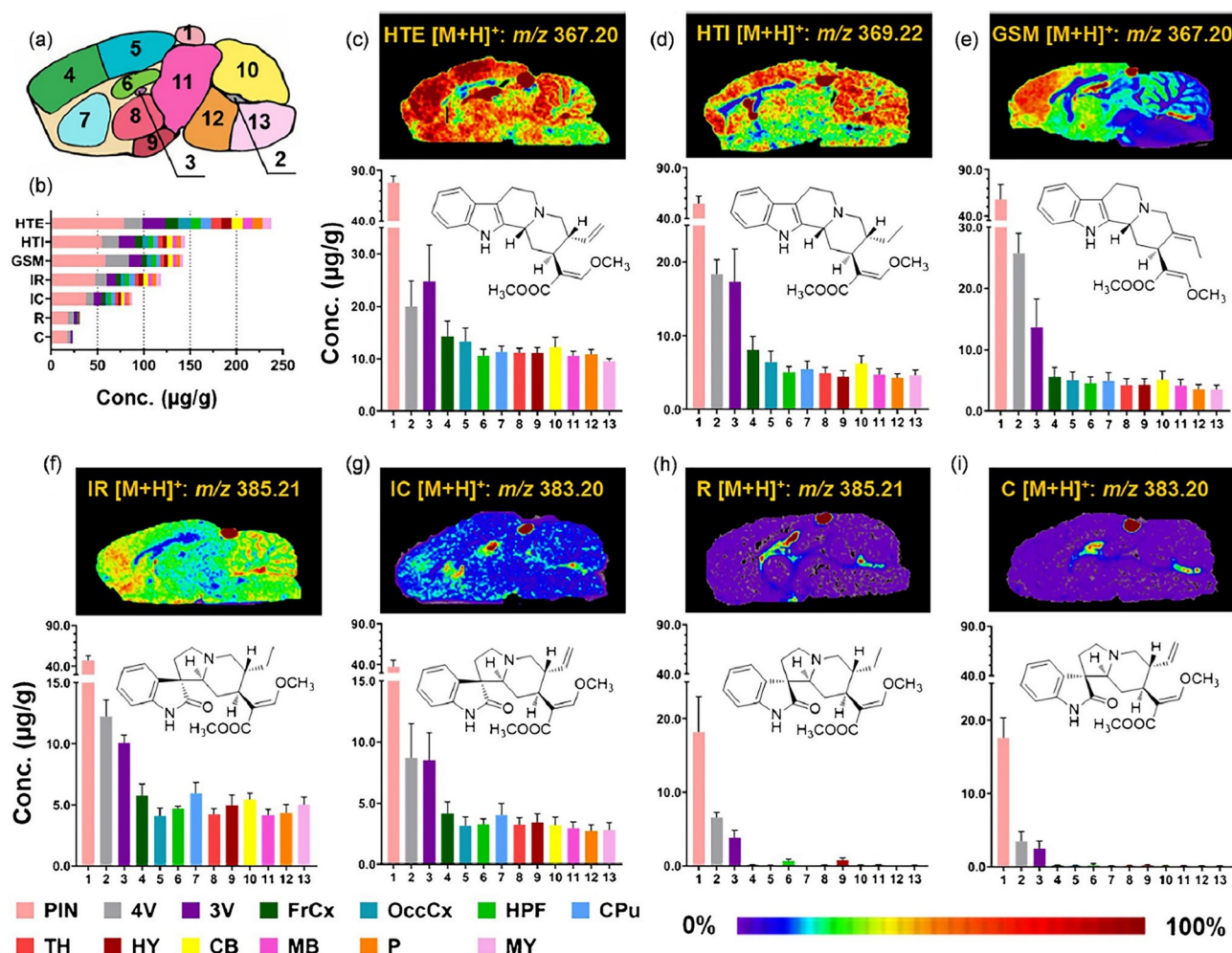


图 7 (网络版彩图) 十三个脑区中七种钩藤生物碱的分布特征^[72]. (a) 大鼠脑矢状面的13个区域; (b) 七种钩藤生物碱在十三个脑区中的定量结果; (c~i) 大鼠脑中七种钩藤生物碱的MSI分布图像和定量结果的直方图. HTE: 去氢毛钩藤碱; HTI: 毛钩藤碱; GSM: 缝籽木嗉甲醚; IR: 异钩藤碱; IC: 异去氢钩藤碱; R: 钩藤碱; C: 去氢钩藤碱. CB: 小脑; CPu: 尾壳核; FrCx: 额叶皮质; HPF: 海马结构; HY: 下丘脑; MB: 中脑; MY: 延髓; OccCx: 枕叶皮质; P: 脑桥; PIN: 松果体; TH: 丘脑; 3V: 第三脑室; 4V: 第四脑室

Figure 7 (Color online) Distribution patterns of seven *Uncaria* alkaloids across thirteen brain regions ^[72]. (a) Thirteen regions in the sagittal section of the rat brain. (b) Quantitative results for the distribution of seven *Uncaria* alkaloids across these brain regions. (c~i) MSI distribution images and corresponding histograms for the quantitative results of the seven *Uncaria* alkaloids in the rat brain. HTE: Dehydrocorynoxine; HTI: Corynoxine; GSM: Geissoschizine Methyl Ether; IR: Isorhynchophylline; IC: Iso-dehydrocorynoxine; R: Rhynchophylline; C: Dehydrorhynchophylline. CB: Cerebellum; CPu: Caudate Putamen; FrCx: Frontal Cortex; HPF: Hippocampus; HY: Hypothalamus; MB: Midbrain; MY: Medulla; OccCx: Occipital Cortex; P: Pons; PIN: Pineal Gland; TH: Thalamus; 3V: Third Ventricle; 4V: Fourth Ventricle.

LC-MS结合Nano-DESI研究大鼠静脉注射人参皂苷Rg1后不同时间点的组织分布情况. 结果表明, 其在肾脏浓度最高, 且主要集中在肾盂区, 其次是肝脏、肺、脾脏、心脏和脑, Rg1在1 h内被迅速消除. 同时, 脑显像结果提示, 静脉注射Rg1 15 min后, Rg1可能分布于脑桥和延髓区, Rg1的组织分布数据可为进一步研究其疗效和药物开发提供参考.

中药治疗后所引起的内源性代谢物的变化有助于阐明其潜在的作用机制. Chen等^[74]从脂质代谢角度探讨杠板归对慢性酒精性肝损伤的保护作用机制. 结合LC-MS和MALDI-MSI分析小鼠脂质代谢, 研究结果显示, 经不同剂量(25~100 mg/kg)的杠板归提取物干预后, 慢性酒精性肝损伤引起的10种脂质代谢紊乱均明显恢复到正常水平. 通路分析显示, 杠板归提取物的

作用机制可能与调节亚油酸和 α -亚麻酸有关. 人参和西洋参是性味相反的两味中药, Huang等^[75]应用DESI-MSI研究人参和西洋参对大鼠脑内神经化学物质及其代谢产物分布的影响, 筛选出与人和西洋参温凉性相关的25种神经化学物质, 其中17种温性标记物, 8种凉性标记物, 成功对温性和凉性的神经调节机制进行阐述. Fan等^[76]使用质谱成像结合网络药理学的方法, 从理论和实践两个角度全面阐述人参-五味子复方制剂治疗老年痴呆的药效学和作用机制. 通过质谱成像分析确定了28种与老年痴呆相关的生物标志物, 复方制剂提取物可以影响这些生物标志物中的22种, 结合网络药理学构建了11个关键生物标志物、8个活性成分和12个关键靶标之间的关系, 揭示了中药复方的作用靶点和作用机制. Zhu等^[77]使用MALDI-MSI探讨三七皂苷R1对缺血性脑卒中分子代谢调节的可能机制. 研究显示, 与假手术组相比, MCAO/R模型组中的葡萄糖和柠檬酸的含量在7天后显著增加, 而与MCAO/R模型组相比, NG-R1治疗组中纹状体和海马区的葡萄糖和柠檬酸含量显著降低, 这与阳性药NBP

的治疗效果几乎一致(图8). 该研究表明, 三七皂苷R1通过调节ATP代谢、三羧酸(TCA)循环、抗氧化活性以及铁和磷脂在纹状体和海马体中的稳态来保护脑免受缺血/再灌注损伤, 为治疗脑血管疾病缺血/再灌注损伤的机制提供了新的见解. Tian等^[78]使用同样的方法研究百里酊在缺血再灌注损伤模型中的作用. MALDI-MSI结果显示, 百里酊减少葡萄糖、柠檬酸、琥珀酸和钾离子的异常积累, 增加了脑缺血再灌注损伤后大脑受损区域中的能量相关分子(如ADP、AMP、GMP和肌酸)、抗氧化剂(如谷胱甘肽、抗坏血酸和牛磺酸)和其他代谢相关分子(如谷氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、*N*-乙酰基-L-天冬氨酸和钠离子)的量.

结合内源性和外源性代谢物的变化可以进一步阐明中药的治疗潜力. Li等^[79]采用MALDI-MSI技术研究靶向药物在心肌组织中的单体成分以及与心肌能量代谢相关分子和磷脂的分布, 探讨双参宁心方对心肌缺血再灌注损伤的保护机制. 结果在双参宁心方组的心肌中找到18种双参宁心方中的活性化合物, 其引起的内源性代谢物的变化表明, 双参宁心方通过纠正异常

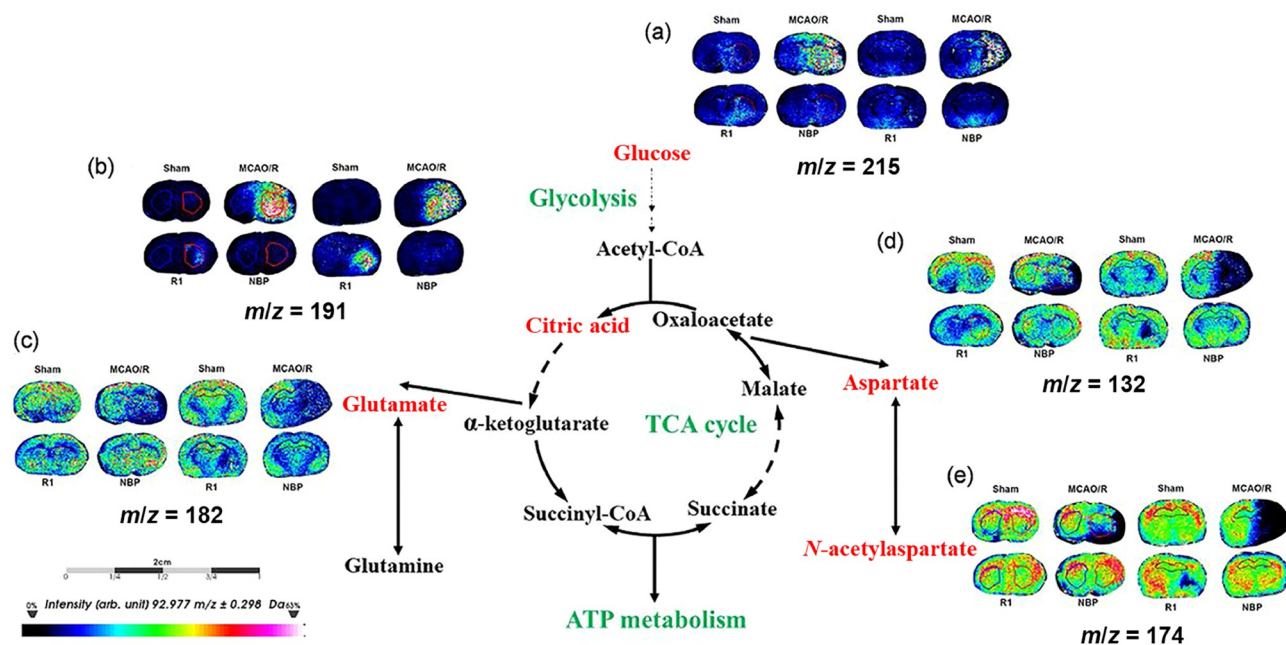


图8 (网络版彩图)三七皂苷R1治疗所引起的大鼠脑中代谢分子的变化^[77]. (a) 葡萄糖; (b) 柠檬酸; (c) 谷氨酸; (d) 天冬氨酸; (e) *N*-乙酰天冬氨酸. MCAO/R: 脑动脉闭塞/再灌注模型; NBP: 阳性组dl-3-正丁基苯酞; Sham: 假手术组; R1: 三七皂苷R1治疗组

Figure 8 (Color online) Changes in metabolites in the rat brain induced by Ginsenoside R1 treatment^[77]. (a) Glucose; (b) Citrate; (c) Glutamate; (d) Aspartate; (e) *N*-Acetylaspartate. MCAO/R: middle cerebral artery occlusion/reperfusion model; NBP: positive control group, dl-3-*n*-butylphthalide; Sham: Sham surgery group; R1: Ginsenoside R1 treatment group.

的心肌能量代谢, 改变磷脂的水平和分布模式, 并稳定心肌细胞膜的结构来保护心肌缺血-再灌注损伤。Abliz等^[80]通过高分辨率质谱(HRMS)鉴定渗透到血浆和脑组织中的远志提取物组分, 采用网络药理学技术预测潜在的镇静催眠药物作用靶点, MSI结果显示松果体和脑干中的代谢物有显著变化。研究发现远志提取物通过色氨酸-5-羟色胺-褪黑激素和酪氨酸-去甲肾上腺素-肾上腺素两条代谢途径发挥镇静催眠作用, 确定了远志提取物发挥镇静催眠作用的潜在药理学基础。他们课题组还全面研究了氯化两面针碱的肾毒性和潜在的机制, 结果显示在单次和重复给药后, 氯化两面针碱在肾脏的肾小管区域内显示出特异性积累。此外, 他们观察到70多种氯化两面针碱引起的内源性代谢物的变化, 这些发现表明肾小管是氯化两面针碱毒性的主要靶点, 对氯化两面针碱引起的肾损伤研究提供了新的见解^[81]。Ban等^[82]研究缺血大鼠脑内紫檀芪的分布及相关小分子代谢途径的变化, 进一步探讨紫檀芪抗脑缺血再灌注损伤的可能机制。研究发现, 紫檀芪在恢复能量供应, 重新平衡神经递质, 减少异常的多胺积累和磷脂代谢方面具有治疗作用。并且, 紫檀芪在缺血脑组织中分布广泛、丰富, 这为脑缺血再灌注损伤的抢救奠定了坚实的基础。

4 总结与展望

质谱成像技术无需复杂的样品预处理过程即可对植物中的化学物质进行高通量检测并提供化合物的空间分布特征。目前, 质谱成像技术已广泛应用于中药活性成分分析、中药质量控制、中药代谢研究等多个中药分析领域。表3总结了文中提到的主要中药活性成分的结构信息。中药活性成分在植物中的定位与可视化对中药合理用药部位以及生物合成途径研究具有重要的指导意义。在中药材生产过程中, 质谱成像技术可用于建立药材的“化学指纹图谱”, 帮助追溯药材的来源, 防止伪劣品流入市场, 还可以用于检测中药材加工与储存过程中的成分变化, 确保药材质量稳定。毒性成分和农药残留的追踪同样为药物安全性研究提供了新的方法。质谱成像技术原位可视化代谢物空间分布与相对含量变化的特点为中药药效物质基础与作用机制研究做出重要贡献。通过质谱成像分析中药复方中不同成分的空间分布和代谢途径, 可以更深入地理解其

协同作用的原理, 这对优化中药复方配伍比例、探索复方的多靶点治疗机制以及提高疗效具有重要意义。同时, 揭示中药成分如何在体内靶向特定的器官或细胞, 解释其药理作用, 也为新药开发、药物评价和临床疗效评估提供了新的思路。

然而, 中药的活性成分如黄酮类化合物和萜类化合物中包含许多异构体, 这些异构体虽然具有相似的结构和相同的质量但功效可能存在较大差异, 而质谱成像技术缺少分离的过程, 对同分异构体的分析依然是一个难点。离子迁移谱(IMS)是一种区分异构体的强大技术^[83], 捕获离子迁移谱(TIMS)是最新的IMS方法之一, 其可根据不同的碰撞截面积(CCS)或迁移率对同分异构体进行分离^[84]。质谱成像结合TIMS解决了部分同分异构体难以区分的问题。然而, 对于小分子的异构体, 特别是位置异构体或手性化合物, 迁移率差异有时非常小, 导致TIMS分离效果较差, 而检测低分子量异构体时又存在严重的基质干扰, 也限制了TIMS的使用^[85]。此外, 由于缺少相应的数据库和分析软件, 质谱成像技术对化合物的定性分析更多地依赖于与液质联用共同完成, 但因为电离方式的不同, 所产生的结果并不能完全对应, 分析软件的缺乏也使鉴定过程变得更为低效繁琐。而目前的MALDI质谱成像相关数据库构建仍处于初级阶段, 并不完善。

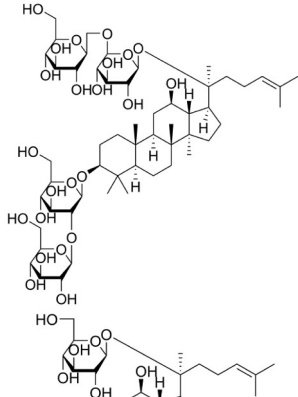
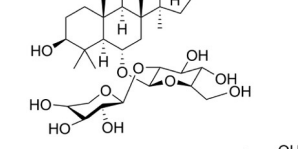
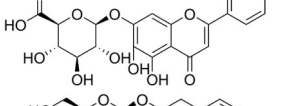
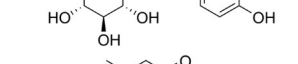
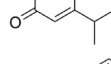
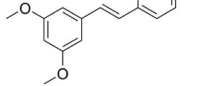
另外, 质谱成像技术对许多分析物的电离效率较低, 因此许多分子无法通过质谱法检测到。化学衍生化技术是解决此问题的重要手段之一, 化学衍生化试剂能够靶向性地与组织中电离效率较差的特定分子结合, 从而引入带电基团或改变样品的分子结构、极性等理化性质, 实现生物组织中难电离分子的高效原位分析, 适用性好、靶向性强、选择性高。然而, 化学衍生化方法有时可能会缺乏针对某些特定分子的衍生化试剂, 同时有些衍生化反应的产率较低。此外, 现有的衍生化方法难以对多种生物分子进行同时分析, 这在一定程度上限制了衍生化技术在MSI中的广泛应用^[86]。最新开发的MALDI-2二次离子化技术, 在MALDI离子化基础上用激光照射分子进行二次离子化, 提高了离子化效率并降低离子抑制效应, 增加了可分析化合物的类型如甾醇、激素、维生素、聚糖等, 为MALDI-MSI研究带来了更高的灵敏度和更广的代谢物覆盖范围^[87,88]。此外, 常压基质辅助激光解吸电离(AP/MALDI)质谱成像技术的出现解决了MALDI-MSI

表 3 文中提到的主要中药活性成分的结构信息

Table 3 Structural information of key traditional chinese medicine active components mentioned in the text

名称	分类	分子式	<i>m/z</i>	化学结构式
没食子酸	酚酸类	C ₇ H ₆ O ₅	170.02	
丹参素	酚酸类	C ₉ H ₁₀ O ₅	198.05	
石斛碱	生物碱类	C ₁₆ H ₂₅ NO ₂	263.19	
紫杉醇	萜类	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄	853.33	
吗啡	生物碱类	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	285.14	
可待因	生物碱类	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	299.15	
蒂巴因	生物碱类	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃	311.15	
罂粟碱	生物碱类	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	339.15	
诺斯卡品	生物碱类	C ₂₂ H ₂₃ NO ₇	413.15	
小檗碱	生物碱类	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	336.12	
黄连碱	生物碱类	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄ ⁺	320.09	
巴马汀	生物碱类	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄ ⁺	352.15	
灵芝酸A	萜类	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	516.31	

(续表3)

名称	分类	分子式	<i>m/z</i>	化学结构式
人参皂苷Rb1	皂苷类	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	1108.60	
三七皂苷R1	皂苷类	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	932.53	
灯盏乙素	黄酮类	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	462.08	
红景天苷	酚苷类	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	300.12	
百里醌	醌类	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.08	
紫檀芪	多酚类	C ₁₆ H ₁₆ O ₃	256.11	

无法检测在真空中不稳定化合物的问题. 因此, 相信随着科学技术的不断发展, 具有更高分辨率和更低基质效应的质谱成像技术将会出现, 细微的结构差异将被更精确地识别出来, 同分异构体区分困难的问题会被解决. 机器学习(ML)和人工智能(AI)的引入为数据分析、成分识别、定量研究以及复杂化合物的解读提供了新的可能性. 质谱成像生成的海量数据将通过ML和AI进行自动化处理与分析, 数据处理过程将更加快速,

分析将更加高效和精确. 未来, 随着AI算法的不断优化, 质谱成像在药物研究、药物开发、临床诊断等领域的应用潜力将进一步释放. 此外, 相信随着研究的不断深入, MALDI质谱成像相关数据库将逐步完善, 新型高效的衍生化试剂将被不断开发, 具有更低干扰背景和适合更多化合物检测的基质将出现, 化合物的定性困难问题以及质谱成像技术代谢物覆盖范围有限的问题将被逐步攻克.

参考文献

1 Wu S, Wang C, Bai D, Chen N, Hu J, Zhang J. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1195364
2 Li SP, Zhao J, Yang B. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55: 802–809
3 Jiang Y, David B, Tu P, Barbin Y. *Anal Chim Acta*, 2010, 657: 9–18

- 4 Xie PS, Leung AY. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 1933–1940
- 5 Chen Y, Li L, Xu R, Li F, Gu L, Liu H, Wang Z, Yang L. *J Chromatogr A*, 2021, 1654: 462461
- 6 Li M, Hou XF, Zhang J, Wang SC, Fu Q, He LC. *J Pharm Anal*, 2011, 1: 81–91
- 7 Ye J. *Chem Papers*, 2009, 63: 506–511
- 8 Yin L, Zhou J, Chen D, Han T, Zheng B, Younis A, Shao Q. *Spectrochim Acta Part A-Mol Biomol Spectr*, 2019, 221: 117208
- 9 Li AP, Li ZY, Qu TL, Qin XM, Du GH. *Chin J Nat Meds*, 2017, 15: 363–374
- 10 Liu Q, Huang Y, Linghu C, Xiao J, Gu R. *Front Plant Sci*, 2023, 13: 1125872
- 11 Tang X, Zhao M, Chen Z, Huang J, Chen Y, Wang F, Wan K. *Phytochemistry*, 2021, 192: 112930
- 12 Liu H, Pan Y, Xiong C, Han J, Wang X, Chen J, Nie Z. *TrAC Trends Anal Chem*, 2022, 157: 116809
- 13 Grover S, Kasudhan KS, Murali N, Patil AN, Pattanaik S, Chakrabarti S, Avasthi A. *Asian J Psychiatry*, 2022, 67: 102939
- 14 Zhang J, Hong Y, Xie P, Chen Y, Jiang L, Yang Z, Cao G, Chen Z, Liu X, Chen Y, Wu Y, Cai Z. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 593815
- 15 Wang Z, Fu W, Huo M, He B, Liu Y, Tian L, Li W, Zhou Z, Wang B, Xia J, Chen Y, Wei J, Abliz Z. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 3665–3677
- 16 Cooks RG, Ouyang Z, Takats Z, Wiseman JM. *Science*, 2006, 311: 1566–1570
- 17 Gilmore IS, Heiles S, Pieterse CL. *Annu Rev Anal Chem*, 2019, 12: 201–224
- 18 Benninghoven A, Loebach E. *Rev Sci Instrum*, 1971, 42: 49–52
- 19 Ogrinc Potočnik N, Porta T, Becker M, Heeren RMA, Ellis SR. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2015, 29: 2195–2203
- 20 Niehaus M, Soltwisch J, Belov ME, Dreisewerd K. *Nat Methods*, 2019, 16: 925–931
- 21 Liu H, Han M, Li J, Qin L, Chen L, Hao Q, Jiang D, Chen D, Ji Y, Han H, Long C, Zhou Y, Feng J, Wang X. *Anal Chem*, 2021, 93: 11920–11928
- 22 Iqfath M, Wali SN, Amer S, Hernly E, Laskin J. *ACS Meas Sci Au*, 2024, 4: 475–487
- 23 Paine MRL, Kooijman PC, Fisher GL, Heeren RMA, Fernández FM, Ellis SR. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 7444–7460
- 24 Gao D, Huang X, Tao Y. *Crit Rev Biotechnol*, 2016, 36: 884–890
- 25 Vickerman JC. *Analyst*, 2011, 136: 2199–2217
- 26 Zhan X, Qiu T, Zhang H, Hou K, Liang X, Chen C, Wang Z, Wu Q, Wang X, Li X, Wang M, Feng S, Zeng H, Yu C, Wang H, Shen C. *Plant Commun*, 2023, 4: 100630
- 27 Nie LX, Dong J, Huang LY, Qian XY, Lian CJ, Kang S, Dai Z, Ma SC. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 685575
- 28 Gao H, Li Q. *Phytochem Anal*, 2023, 34: 139–148
- 29 Wu J, Cui C, Zhao H, Zhou G, Qin L, Li X, Chen L, Wang X, Wan Y. *Ind Crops Prod*, 2022, 188: 115533
- 30 Li B, Ge J, Liu W, Hu D, Li P. *New Phytol*, 2021, 231: 892–902
- 31 Cai W, Zhang S, Wang Y, Liu C, Luo R. *Fitoterapia*, 2024, 177: 106067
- 32 Zhao WH, Zhang YD, Shi YP. *Talanta*, 2021, 234: 122687
- 33 Nie LX, Huang LY, Wang XP, Lv LF, Yang XX, Jia XF, Kang S, Yao LW, Dai Z, Ma SC. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 897528
- 34 Xia MC, He P, Ma J, Yan X, Li D, Guo C, Zeng Q, Cai L, Tan S, Li Z. *Microchem J*, 2024, 199: 110243
- 35 Gong Q, Aoki D, Matsushita Y, Yoshida M, Taniguchi T, Endoh K, Fukushima K. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1203768
- 36 Sun C, Ma S, Li L, Wang D, Liu W, Liu F, Guo L, Wang X. *J Ginseng Res*, 2021, 45: 726–733
- 37 Li S, Zhu N, Tang C, Duan H, Wang Y, Zhao G, Liu J, Ye Y. *Fitoterapia*, 2020, 146: 104679
- 38 Duan S, Li X, Yao Z, Zhang X, Yao X, Yang J, Qin Z. *Arabian J Chem*, 2022, 15: 104138
- 39 Ma D, Zhao M, Guo H, Wang L, Li Y, Yuan S, Yan Y, Zheng Y, Gu X, Song Y, Han X, Sun H. *Sci Rep*, 2024, 14: 15263
- 40 Zhou P, Zuo L, Liu C, Xiong B, Li Z, Zhou X, Yue H, Jia Q, Zheng T, Zou J, Du S, Chen D, Sun Z. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155259
- 41 Liu Y, Yang X, Zhou C, Wang Z, Kuang T, Sun J, Xu B, Meng X, Zhang Y, Tang C. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 842890
- 42 Yang Y, Yang Y, Qiu H, Ju Z, Shi Y, Wang Z, Yang L. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 193: 113722
- 43 Tong Q, Zhang C, Tu Y, Chen J, Li Q, Zeng Z, Wang F, Sun L, Huang D, Li M, Qiu S, Chen W. *Talanta*, 2022, 238: 123045
- 44 Xia J, He X, Yang W, Song H, Yang J, Zhang G, Yang Z, Chen H, Liang Z, Kollie L, Abozeid A, Zhang X, Li Z, Yang D. *Food Chem*, 2024, 436: 137737
- 45 Zhao Y, Jiang M, Liu M, Wang H, Wang W, Zhang T, Tian X, Hong L, Yang F, Wang Y, Zou Y, Yu H, Li Z, Yang W. *J Agric Food Chem*, 2023, 71: 20372–20385
- 46 Wu ZH, Wang RZ, Sun ZL, Su Y, Xiao LT. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 1051756

- 47 He F, Huang YF, Dai W, Qu XY, Lu JG, Lao CC, Luo WH, Sun DM, Wei M, Xiao SY, Xie Y, Liu L, Zhou H. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 1092643
- 48 Xia MC, Zhan Q, Cai L, Wu J, Yang L, Sun S, Liang H, Li Z. *Microchem J*, 2021, 164: 106026
- 49 Salam U, Ullah S, Tang ZH, Elateeq AA, Khan Y, Khan J, Khan A, Ali S. *Life*, 2023, 13: 706
- 50 Li Z, Wang Y, Xu M, Liu H, Li L, Xu D. *Plant Physiol Biochem*, 2023, 204: 108125
- 51 Chigumba DN, Mydy LS, de Waal F, Li W, Shafiq K, Wotring JW, Mohamed OG, Mladenovic T, Tripathi A, Sexton JZ, Kautsar S, Medema MH, Kersten RD. *Nat Chem Biol*, 2022, 18: 18–28
- 52 Xi H, Xu W, He F, Liu Z, Wang Y, Xie J. *Food Chem*, 2024, 443: 138519
- 53 Sun C, Zhang M, Dong H, Liu W, Guo L, Wang X. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 179: 113014
- 54 Zhang T, Bai G, Han Y, Xu J, Gong S, Li Y, Zhang H, Liu C. *Phytomedicine*, 2018, 44: 204–211
- 55 Wei N, Wang M, Adams SJ, Yu P, Avula B, Wang YH, Pan K, Wang Y, Khan IA. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 194: 113801
- 56 Zhao H, Jiang M, Xie C, Song S, Wang J, Bai G, Luo G. *Anal Lett*, 2012, 45: 1786–1798
- 57 Hemalatha RG, Pradeep T. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 7477–7487
- 58 Qin L, Zhang Y, Liu Y, He H, Han M, Li Y, Zeng M, Wang X. *Phytochem Anal*, 2018, 29: 351–364
- 59 Zhao Y, Chu S, Gui S, Qin Y, Xu R, Shan T, Peng H. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 200: 114070
- 60 Liu C, Cheng Y, Guo D, Zhang T, Li Y, Hou W, Huang L, Xu H. *Chin Herbal Meds*, 2017, 9: 3–13
- 61 Liu C, Chen J, Lao J, Qin Y, Wang ZL, Xie ZN, He W, Zhong C, Zhang SH, Jin J. *Food Sci Hum Wellness*, 2024, 14: 9250090
- 62 Liu QB, Lu JG, Jiang ZH, Zhang W, Li WJ, Qian ZM, Bai LP. *Front Chem*, 2022, 10: 862007
- 63 Fan W, Yang Y, Li L, Fan L, Wang Z, Yang L. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154223
- 64 Li Z, Zhang Y, Zhao Q, Wang C, Cui Y, Li J, Chen A, Liang G, Jiao B. *Chemosphere*, 2020, 258: 127381
- 65 Ma C, Wang X, Zhang H, Liu W, Wang D, Liu F, Lu H, Huang L. *Chemosphere*, 2022, 286: 131826
- 66 Xiang L, Wang F, Bian Y, Harindintwali JD, Wang Z, Wang Y, Dong J, Chen H, Schaeffer A, Jiang X, Cai Z. *J Agric Food Chem*, 2022, 70: 15311–15320
- 67 Deng Y, He M, Feng F, Feng X, Zhang Y, Zhang F. *Talanta*, 2021, 221: 121453
- 68 Wang T, Liu J, Luo X, Hu L, Lu H. *Pharmacol Ther*, 2021, 224: 107824
- 69 Liu Y, Zhang X, Yang S, Zhou Z, Tian L, Li W, Wei J, Abliz Z, Wang Z. *J Pharm Anal*, 2023, 13: 1496–1509
- 70 Wang T, Lee HK, Yue GGL, Chung ACK, Lau CBS, Cai Z. *Analyst*, 2021, 146: 289–295
- 71 Meng X, Fu W, Huo M, Liu Y, Zhang Z, Wei J, Wang Z, Abliz Z. *Int J Mass Spectrometry*, 2020, 453: 116347
- 72 Gao L, Zhang Z, Wu W, Deng Y, Zhi H, Long H, Lei M, Hou J, Wu W, Guo D. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414: 4999–5007
- 73 Wei W, Li Z, Li H, An Y, Qu H, Yao C, Zhang J, Li J, Zhang G, Shi Y, Guo D. *J Pharm BioMed Anal*, 2021, 198: 113999
- 74 Chen H, Peng L, Zhao C, Cai Z, Zhou X. *Foods*, 2022, 11: 1583
- 75 Huang X, Wang R, Wang Y, Chen C, Liu S. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 116006
- 76 Fan Y, Wang A, Liu Z, Xing J, Zheng Z, Song F, Hou Z, Liu S. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416: 4275–4288
- 77 Zhu T, Wang L, Tian F, Zhao X, Pu XP, Sun GB, Sun XB. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110470
- 78 Tian F, Liu R, Fan C, Sun Y, Huang X, Nie Z, Zhao X, Pu X. *Metabolites*, 2020, 10: 27
- 79 Li L, Li L, Cao C, Guo F, Wang A, Lin L, Liu Z, Meng H, Zhang P, Xin G, Liu J, Ren J, Fu J. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155184
- 80 Li Q, Bai J, Ma Y, Sun Y, Zhou W, Wang Z, Zhou Z, Wang Z, Chen Y, Abliz Z. *J Pharm Anal*, 2024, 14: 100973
- 81 Yang S, Wang Z, Liu Y, Zhang X, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Abliz Z. *J Pharm Anal*, 2024, 14: 100944
- 82 Ban W, Jiang X, Lv L, Jiao Y, Huang J, Yang Z, You Y. *Talanta*, 2024, 266: 125060
- 83 May JC, McLean JA. *Anal Chem*, 2015, 87: 1422–1436
- 84 Mannion JM, Shick, Jr. CR, Fugate GA, Wellons MS, Powell BA, Husson SM. *Talanta*, 2017, 168: 183–187
- 85 Wu Q, Wang JY, Han DQ, Yao ZP. *TrAC Trends Anal Chem*, 2020, 124: 115801
- 86 Li J, Qin L, Jiang D, Liu H, Xu H, Yang C, Chen D, Wu R, Hu H, Li Y, Zhou Y, Feng J, Wang X. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1041–1073 (in Chinese) [李金融, 秦亮, 蒋东旭, 刘海强, 许华磊, 杨晨钰, 陈涤凡, 吴冉, 胡浩, 李艳艳, 周宜君, 冯金朝, 王晓东. 中国科学: 化学, 2022, 52: 1041–1073]
- 87 Soltwisch J, Kettling H, Vens-Cappell S, Wiegmann M, Mütthling J, Dreisewerd K. *Science*, 2015, 348: 211–215

88 Barré FPY, Paine MRL, Flinders B, Trevitt AJ, Kelly PD, Ait-Belkacem R, Garcia JP, Creemers LB, Stauber J, Vreeken RJ, Cillero-Pastor B, Ellis SR, Heeren RMA. *Anal Chem*, 2019, 91: 10840–10848

Research and application of mass spectrometry imaging technology in traditional Chinese medicine analysis

Duo Shen^{1,2}, Jianxin Min¹, Jie Chen¹, Dongmei Yan¹, Huihui Liu², Bin Li^{1*}, Zongxiu Nie^{2*}

¹Academician Workstation, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

²Key Laboratory of Analytical Chemistry for Living Biosystems, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences; Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Beijing 100190, China

*Corresponding authors (email: 20010260@jxutcm.edu.cn; znie@iccas.ac.cn)

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) contains complex chemical components that are difficult to separate, making the analysis of TCM a significant challenge. Mass spectrometry imaging (MSI) is a technology that combines mass spectrometry with ion imaging, requiring no complex sample pretreatment, and is highly efficient and specific while preserving the spatial distribution characteristics of the substances. As a non-destructive tool for *in situ* visualization of metabolite distribution, MSI has been widely used in TCM research in recent years. This review outlines the principles of commonly used MSI techniques in the field of TCM analysis, summarizes its applications in studying the synthesis pathways of active components, quality control of TCM, and the pharmacological and toxicological mechanisms of TCM, and points out existing problems, aiming to the further application of MSI technology in TCM analysis.

Keywords: mass spectrometry imaging, traditional Chinese medicine analysis, active components, quality control, pharmacological mechanisms

doi: 10.1360/SSC-2024-0226