DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.05.025

质谱成像技术在中药材质量鉴定和生物合成途径研究进展

黄彦昌,边澈,杨燕云,康廷国,许亮
(辽宁中医药大学药学院,辽宁 大连 116600)

摘要:质谱成像技术是质谱法与成像技术的结合,一种将质谱信号通过成像软件转化为具有空间分布特征可视化图像的技术。近年来,质谱成像技术广泛用于植物组织代谢物分析,为中药药用植物研究提供新思路、新方法。从3个部分进行综述,首先对基质辅助激光解吸电离质谱成像(Matrix-assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging,MADLI)技术、二次离子质谱成像(Secondary ion mass spectrometry imaging,SIMS)技术、解吸电喷雾电离质谱成像(Desorption electrospray ionization-mass spectrometry imaging,DESI)技术和纳米结构引发质谱成像(Nanostructure-initiator mass spectrometry imaging,NIMS)技术原理进行概述;其次,综述质谱成像技术在中药药用植物代谢物可视化分析、鉴定及有效成分生物合成路径等方面应用实例;最后,总结质谱成像技术的优势和局限,并进一步展望质谱成像技术在药用植物方面的应用。

关键词:质谱成像;基质辅助激光解吸电离;药用植物;质量鉴定;生物合成途径
中图分类号:R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)05-0124-06

Research Progress of Mass Spectrometry Imaging Technology in Quality Identification and Biosynthesis Pathway of Chinese Medicinal Materials

HUANG Yanchang, BIAN Che, YANG Yanyun, KANG Tingguo, XU Liang
(College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, Liaoning, China)

Abstract: Mass spectrometry imaging technology is a combination of mass spectrometry and imaging technology, which converts mass spectrometry signals into visualized images with spatial distribution characteristics through imaging software. In recent years, mass spectrometry imaging technology has been widely used for the analysis of plant tissue metabolites, providing new ideas and methods for the research of traditional Chinese medicinal plants. This article provided a review in three parts. Firstly, it reviewed matrix assisted laser ionization desorption mass spectrometry imaging(MADLI) technology, secondary ion mass spectrometry imaging(SIMS) technology, Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry Imaging(DESI) technology and the principle of nanostructure induced mass spectrometry imaging technology were summarized. Secondly, the application examples of mass spectrometry imaging technology in the visualization analysis and identification of metabolites in traditional Chinese medicinal plants as well as the biosynthesis pathways of active ingredients were reviewed. Finally, the advantages and limitations of mass spectrometry imaging technology were summarized, and further prospects were made for the application of mass spectrometry imaging technology in traditional Chinese medicinal plants.

Keywords: mass spectrometry imaging; matrix assisted laser ionization desorption adsorption; medicinal plants; quality determination; niosynthetic pathways

中药作为中医药的重要组成部分,其质量优劣直接影响中医临床用药安全性及有效性[1]。目前,大多中药质量的优劣都能以量化的方式呈现,这与现代技术的发展有着必然联系。就中药鉴定而言,鉴定方法从传统性状鉴别[2]如肉眼观察、用手触摸、闻药材气味和口尝药材等,到如今分子鉴定[3]如DNA条形码技术、随机扩增多肽DNA标记和限制性内切酶片段长度多态性等,都与现代技术发展息息相关。质谱联用技术,基因数据库等现代技术的应用分别加速了中药化合物分离,鉴定及代谢组学领域等研究[4-5],但缺乏一种直观的可视化技术。

质谱成像是一门将质谱数据转化为二维图像的技术[6],

基金项目:国家自然科学基金项目(82373999);辽宁省"百千万人才工程"项目(2021921039);辽宁省教育厅面上项目(JYTMS20231834)
作者简介:黄彦昌(1999-),男,贵州贵阳人,硕士在读,研究方向:中药资源与鉴定。
通讯作者:许亮(1978-),男,辽宁大连人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药资源。E-mail:861364054@qq.com。

基本原理是利用质谱法将组织切片上的生物信息转化为质谱数据,再通过配套的成像软件将质谱数据转化为图像(插页ⅩⅩⅢ图 1)。本综述对常见的质谱成像技术进行分类,重点介绍质谱成像技术基本原理并对常见 4 种质谱成像技术进行比较。其次,通过对质谱成像技术在中药领域中的应用进行举例,阐述质谱成像技术在中药领域研究中的意义。最后对常用的质谱成像技术进行优势总结,对中药领域不同研究方向提供技术参考。

将组织切片装在样板上,喷涂基质、不喷涂或“引发剂”覆盖。用激光[基质辅助激光解吸电离质谱成像(Matrix - assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging,MADLI)和纳米结构引发质谱成像(Nanostructure - initiator mass spectrometry imaging,NIMS)]、离子束[二次离子质谱成像(Secondary ion mass spectrometry imaging,SIMS)]或带电溶剂液滴[解吸电喷雾电离质谱成像(Desorption electrospray ionization - mass spectrometry imaging,DESI)],使组织切片上的分子转化为质谱仪可检测的离子。离子通过质谱仪获得质谱信息,将这些信息编译,通过成像软件转化为二维离子图谱。见插页ⅩⅩⅢ图 1。

1 质谱成像技术分类

1.1 基质辅助激光解析电离质谱成像 - 质谱成像技术(Matrix - assisted laser desorption ionization - mass spectrometry imaging,MALDI - MSI) MALDI - MSI 质谱成像技术于 1997 年由 CAPRIOLI[7] 等应用于生物组织,是目前应用最为广泛的技术[8]。应用范围包括但不限于药物评价[9]、环境分析[10]、食品安全检测[11]以及整个生命科学领域[12]。质谱成像检测的范围较广,可从小分子量代谢物的脂质、核苷酸到大分子量的神经肽、聚合糖以及完整的蛋白质等[13-15]。MALDI 成像技术的基本检测步骤可分为组织样品的制备(一般包括包埋、冷冻、切片)、基质覆盖(基质选择、喷涂方法选择)、质谱图像的获得以及质谱图像处理 4 个部分[6]。其中在组织样品制备时需注意,拿到新鲜样品后需立即将样品低温冷却,这是为了保证鲜组织样品中化合物分布位置及含量不变,得到更加准确的数据,若不立即实验也需要立即放入 -80 ℃冰箱中冷冻,以防代谢物质降解。基质辅助激光解吸/电离飞行时间[16](Matrix - assisted laser desorption ionization - time - of - flight mass spectrometry,MALDI - TOP)质谱技术是最常用的一种方法之一,但分辨率相对较低且需要在真空条件下分析;由 KOMPAUER M[17] 等改进的 AP - MALDI(Atmospheric pressure MALDI mass spectrometry imaging)成像技术,不但横向分辨率达到了 1.4 μm,质量分辨率可达到 10^5,精确度低于 2 ppm,同时也克服了真空条件下分析的限制。

1.2 SIMS 质谱成像 SIMS 技术源头可追溯到 1910 年,由物理学家 THOMSON 在进行金属板碰撞实验中首次发现“次级射线”现象[18]。1930 年左右 ARONT 等对二次离子理论进行了进一步的研究,1949 年 HERZOG 和 VIEHBÖCK 在此前的基础上共同研发出了第一台二次离子质谱仪[19]。其基本原理是由高能离子束轰击样品表面,穿过一定深度的样品表面且溅射出二次离子,二次离子经过质量分析器按质荷比的不同,得到质谱数据;同时,利用计算机及专业软件记录不同质荷比的离子信号,再处理生成离子二级图谱[20]。SIMS 技术出现时期较早,最初用于材料学,主要用于半导体行业[21],在医学、植物学方面也用于同位素标记追踪感兴趣的物质[22]。SIMS 技术早在 2011 年就提出 3D 成像的可能性[23],目前成功地在小鼠心脏上实现 3D 成像[24]。

1.3 DESI 质谱成像 DESI 质谱成像技术于 2004 年由 COOKS小组引入,在 2006 年与 MSI 技术合并[25]。基本原理为带电液滴指向研究对象,从表面摄取,使其电离,将其输送到质谱仪中进行检测[26]。DESI 与 MALDI 不同,主要体现在以下几个方面:第一,DESI 质谱成像技术不需要在真空条件下使用,是一种可以在常压环境下使用的 MSI 技术;第二,DESI 的组织切片虽然与 MALDI 同样需要冷冻,但不需要基质覆盖,由此 DESI 克服了在 MALDI 中由于基质引起的空间位移现象[27],使检测对象的空间分布更加精确;第三,但 DESI 成像检测对象的分子量一般不能超过 1000 道尔顿,且对疏水性化合物灵敏度与分辨率更高,因此较为局限,而 MALDI 成像的检测范围更广,不受限于检测对象的分子量影响,适用于各类生物样本;第四,对于检测对象的空间分辨率来说,DESI 的空间分辨率低于 MALDI,这是由于仪器的受限,主要是受到溶剂组成、毛细管尺寸以及气体流速等因素影响[28]。随着 DESI - MSI 技术的出现,它的应用范围同样很广泛,同样适用于各个生命学科,COOKS R G 小组认为 DESI 可作为 MALDI 的补充,因为脂质等物质更容易被 DESI 检测到,而蛋白质与多肽等分子更容易被 MALDI 检测到[26]。大气压快速分析介质阻挡放电电离技术(Air flow - assisted desorption electrospray ionization,AFADESI),由 ABLIZ[29] 团队开发的创新技术,在继承了 DESI 成像技术优势的基础上扩大了对检测物的覆盖率,使其在非靶向的实验中可以同时检测到数千个分子,也可做到全身切片成像。

1.4 NIMS 质谱成像技术 NIMS 技术即纳米结构引发质谱技术,由斯克里普斯质谱中心的 GARY SIUZDAK 博士发明的一种新质谱技术[30],该技术由 DIOS - MS[31] 技术发展而来,类似于 MALDI - MS 技术但不需要基质,可将样品直接放在硅板上进行解析/电离。NIMS 与 DIOS 技术均不需要真空条件,无需基质的优势也让其具有高灵敏度及低化学干扰的特点;NIMS 使用吸附在纳米结构表面的液体“引发剂[30]”或“包合物”中的分子来释放和电离吸附在表面上的完整分子,这使得 NIMS 技术拥有更加优于 DIOS 技术的成像条件。NIMS 硅基表面的制备[32]只有简单的清洁、蚀刻以及引发剂的应用;清洁可以降低化学干扰,30 min 左右蚀刻的硅基板具有最佳性能,引发剂通常不会电离从而引起化学干扰。因此该技术对低质量物质分析有更好的优势,检测样品分子量一般由引发剂的性质决定,分子量越大对引发剂的要求越高。

2 质谱成像技术在中药研究中的应用

2.1 中药次生代谢产物可视化分析 中药天然成分在植物体内的分布非常复杂,单味药中不同部位的各种化学成分含量大小不同,组成成分不同,这对中药成分分析带来考验。在人参、

西洋参和三七[33]药用植物的根中天然化合物的可视化采用 MALDI－MSI 技术，分析了皂苷类化合物的分布和含量；该技术还应用于甘草[34]根茎中黄酮、黄酮苷和三萜皂苷以及白木香[35]茎中色酮的分布。薄荷叶[36]与银杏叶[37]中黄酮类成分的可视化分别使用 DESI 与 MALDI 技术；这两个技术同样应用于贯叶金丝桃花[38]和女贞果实[39]中天然化合物的可视化研究。槟榔[40]种子中天然化合物生物碱类槟榔碱，使用 DESI 技术发现成熟槟榔中槟榔碱主要累积在棕色部分。

2.2 中药质量鉴定 药用植物化合物成分多样，对其药用成分、采收期以及一些野生药材年龄的鉴定难度较大。传统中药鉴定方法对鉴定人员专业要求较高[41]，对中药材性状特征进行鉴别，需眼、耳、口、鼻、手并用，操作简便，但主观能动性较强[42]；现代主流鉴定技术为分子技术鉴定、指纹图谱鉴定、仿生识别技术鉴定等，客观性更强，数据呈现更明确。

MSI 技术近几年来成为了一种快速鉴定的新方法，且取得了较好的成果。白航睿[43]在对人参的研究中建立了 MALDI－TOP MSI 技术对 2 年生、4 年生以及 6 年生人参的鉴定方法，利用 MALDI 技术对西洋参、三七和人参三种人参属植物中主要皂苷含量及分布进行测定，将成像数据进行 PCA 测定，皂苷丰富区域的数据明显将 3 种植物区分开。在混合药材中寻找大麻[44]，为了方便寻找使用胶带将粉末黏住，用镊子采集测定时高离子强度碎片，制片后放在显微镜下观察，寻找大麻特有的囊状毛与毛状体进行鉴定。除物种鉴定外，DUAN S Y 等[45]将 MALDI 技术用于薤白与藠头鳞茎中甾体皂苷可视化鉴定分析，发现甾体皂苷主要分布在薤白外叶鳞片和叶鞘中，藠头则是整个鳞茎叶片中均有甾体皂苷分布；质谱信息为其后续寻找哪种甾体皂苷对血小板集聚作用关系缩小范围。目前 MSI 技术在中药鉴定方面的应用还需要继续开发，药材种源与药材年限鉴定还有很大潜力。

2.3 中药有效成分生物合成途径研究 在药用植物中大部分有效成分都属于植物次生代谢物质，关于次生代谢物质的生物合成研究本草基因组学[46]在对中草药基因方面的研究提供了一个平台，为药用植物次生代谢物质合成途径提供了技术支撑。人参皂苷的合成途径基因检测[47]在 DESI 技术的帮助下，完成了对人参皂苷 Rc1、Ra1/Ra2、Rd/Re 等定位及分布数据，通过转录组数据检测及聚类分析，结果，当人参总皂苷含量被视为加权因子时，其中 3 个模块与人参总皂苷呈正相关，最相关的模块包含 15 762 个基因，表明人参皂苷合成和调节的复杂机制。在丹参和大叶鼠尾草的二萜化合物研究中[48]，在 DESI－MSI 技术检测结果中发现，丹参酮的生物合成途径在大叶鼠尾草中主要含有上游途径的中间代谢产物，在丹参中主要含有下游途径的中间代谢产物，主要分支点在于呋喃－D 环的合成。HESKES A M 等[49]采用 MALDI 技术在穗花牡荆果实和叶片表面的毛状体上定位到了二萜化合物，结合数据库分析确定了 7 个候选基因参与二萜类化合物合成。贯叶金丝桃[50]中氧杂蒽酮（Xanthones）利用 APMALDI 技术定位在其根的外皮层及内皮层，主要集中在成熟区的外皮层，内皮层含量较低，经过多方面的研究结合，得出结论氧杂蒽酮是由内而外合成的，累积在根外皮层作为贯叶连翘的一道防线。在 KUSARI S[38]等研究中，金丝桃属中金丝桃素在 MALDI 技术的可视化下可观察到在黑色腺体中大量累积，金丝桃素前体物质大黄素同样在腺体中大量累积，从而为金丝桃素的合成途径提供了间接证据。

2.4 中药其他方面研究 MSI 技术除了用于中药药用植物代谢产物可视化分析、鉴定及有效成分生物合成途径以外还应用于中药药用植物许多方面研究，例如，在芍药甘草汤质量控制研究中 DESI－MSI 技术与超高效液相色谱－二极管阵列检测器检测法（UHPLC－DAD）相比，取样量少，操作简单，分析时间短，分析结果数据多，可通过单味药的单煎、阴性对照等方法确定单味药在复方中的指标性成分，从而在不需要对照品的情况下完成对复方制剂的质量控制[51]。SOARES M S[52]采用 MALDI－MSI 技术对甜橙被叶缘焦枯病菌感染后叶片成像分析，与健康的叶片相比发现感染病菌后的叶片特定橙皮苷增加且能储存在叶片海绵组织和栏栅组织中（一般储存在液泡中）作为整体防御的一部分。在中药药用植物药用安全性研究中槟榔生物碱在槟榔未成熟时没有棕色区域与白色区域之分，没有大理石状花纹特征，其毒性比成熟槟榔更大，且主要四种生物碱槟榔碱、槟榔次碱、去甲基槟榔碱和去甲基槟榔次碱组成[40]，在槟榔成熟过程中，棕色区域与白色区域逐渐分开，生物碱成分主要集中在棕色区域，白色区域较少，若能将其分开毒性会大大降低，可提高药用安全性。中药药用植物有效成分在动物体内代谢分布对药物代谢动力学有重要意义，YANG S H 等[53]使用 MALDI TOP MS 对小鼠体内（心脏、肝脏、肾脏和脾脏）玛咖提取物咪唑生物碱的作用分布进行探讨，发现该生物碱在肝皮质和肾髓质均匀分布，在心脏组织血管区域并没有发现该物质，该结果不仅可用于咪唑生物碱在生物体内代谢机制研究，也可用于新药研发。

3 总结与展望

3.1 常见 4 种技术的比较 质谱成像技术分类有利于各个学科在自身领域的研究，4 种质谱成像方法无论在检测对象上还是空间分辨率都有自身的优势与局限。如表 1 所示。

3.2 常用 4 种质谱成像技术优点与局限 综上所述质谱成像技术作为一种能原位定量定性且二维甚至三维成像的工具，具有高稳定性、高通量、无标记等特点。上述几种 MSI 技术都有各自的特点，MALDI 适用于各种大小分子物质检测，在各个领域中也是应用最多的技术，但制备过程相对复杂；SIMS 是四种 MSI 技术中唯一一个有过三维成像案例的技术；DESI 对于组织切片中小分子原位定位更为准确，但空间分辨率相对其他几种技术较低，可在常温下进行检测；NISM 不同于以上 3 种，不需要基质制备，正常大气压下使得检测过程更简便，且化学干扰更低结果更精确，也是 4 种技术中唯一一个能将所检测生物分子空间分布信息完整定位的技术，缺点也更为明显，相对更适用于复杂的液体化合物（血液、尿液或含水量高的组织等）检测，对大分子物质检测灵敏度较低。

3.3 MSI 技术为中药研究提供新视野 MSI 技术在中药领域中无疑是一门具有极强潜力的新工具。其功能不局限于中药

表 1 4 种质谱成像技术方法

质谱成像技术	MALDI	SIMS	DESI	NIMS
质谱类型	真空	真空	普通大气压	普通大气压
空间分辨率	一般 10 ~ 100 μm	一般 1 ~ 100 μm	一般 40 ~ 200 μm	可达到 10 μm
样品要求	冷冻切片,基质喷涂	冷冻切片	冷冻切片	“引发剂”或“包合物”
检测对象	不受生物样本与分子量限制	无机元素分析,分子量小于 1000 Da 的有机小分子	分子量小于 2000 Da 的代谢物	适用于复杂混合液体、小分子物质
主要优势	高空间分辨率、高质量分辨率	高空间分辨率、免标记、高灵敏、多组分分析	高通量、正常大气压操作条件、最小样本量以及快速出结果	定位完整生物分子、灵敏度高、操作简单
自身局限	额外基质准备、真空条件	化合物需具疏水性	空间分辨率与灵敏度较低	对大分子物质灵敏度低

代谢物质的定位、鉴定以及生物合成途径分析,在毒性物质追踪[55],植物防御机制研究和中药方剂质量控制等其他中药学方面研究也有一定的成果。与传统技术相比,MSI 技术在药用植物研究中优势更明显,体现在数据多、准确度高、覆盖面广等方面。在中药鉴定方面,药材质量的优劣不仅与药用植物种原鉴定有关,更与药用植物生长年限,次生代谢物质,有效药用成分积累有关,MSI 技术在药用植物生长年限、次生代谢物质及有效成分积累方面能提供更有力的数据分析,也为中药研究提供了新视野。

3.4 MSI 技术的展望 MSI 技术最大的局限在于成本,主要集中于仪器和耗材两部分,尽管有报道在开发低成本 MSI 软件及技术,但其分辨率远低于常用 MSI 技术,灵敏度较低且没有突破性的进展。若低成本 MSI 技术开发成功,其应用范围会变得更加广泛。随着目前质谱仪的改进与相关技术的完善,更好的电离方式、更新的软件及算法使得质谱成像技术可实现高特异性、三维立体质谱成像及结构信息确认等,将成为新兴技术开发领域。在药用植物研究中能更好地成像出次生代谢物质合成途径、方式,能提供更有力的证据证明药用植物中有效成分合成部位及路径,为代谢组学提供更新颖,更简便,更准确的技术。

参考文献

[1] 李海洋, 桂新景, 侯富国, 等. 中药材和中药饮片快速鉴定技术研究进展[J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 1026 - 1038.
[2] 王艳霓. 传统中药鉴定技术的发展及应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(2): 60 - 63.
[3] 杜金洋, 芦春雪, 韩金, 等. 中药现代化分子鉴定技术研究进展[J]. 山东化工, 2022, 51(11): 71 - 73, 76.
[4] 熊晓莉, 万书源, 龚来觐, 等. 现代化中药质量控制中液质联用技术的应用与展望[J]. 现代盐化工, 2022, 49(3): 73 - 75.
[5] 黄政凯, 林志健, 王雨, 等. 大黄素致结肠黑变病的机制研究与风险预警[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 753 - 759.
[6] 杨芃原, 刘颖超, 赵和玉, 等. 质谱分子成像的研究进展[J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(11): 1237 - 1255.
[7] 再帕尔·阿不力孜. 质谱分子成像技术与应用进展[J]. 分析测试学报, 2022, 41(9): 1335 - 1344.
[8] 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.
[9] 江欢. 基于 MALDI - TOF MS 的药物小分子检测与分析应用研究[D]. 重庆: 西南大学, 2021.
[10] 韩亮亮, 赵佳焱, 李梦媛, 等. 饮用水中高分子量消毒副产物的检测识别方法[J]. 环境化学, 2024, 43(1): 160 - 173.
[11] 崔洁,林吉恒,孙瑛,等. MALDI - TOF MS 法快速鉴定散装即食食品中 3 种食源性致病菌[J]. 食品工业科技,2024,45(5): 253 - 270.
[12] 周丰丰,于涛,范雨思. 基于质谱数据的生成对抗自编码器整合投票算法[J]. 吉林大学学报(工学版), 2024, 54(10): 2969 - 2977.
[13] OUYANG C Z, LIANG Z D, LI L J. Mass spectrometric analysis of spatio - temporal dynamics of crustacean neuropeptides[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1854(7): 798 - 811.
[14] HEIJS B, HOLST S, BRIAIRE - DE BRUIJN I H, et al. Multimodal mass spectrometry imaging of N - glycans and proteins from the same tissue section[J]. Anal Chem, 2016, 88(15): 7745 - 7753.
[15] WANG X D, HAN J, HARDIE D B, et al. The use of matrix coating assisted by an electric field (MCAEF) to enhance mass spectrometric imaging of human prostate cancer biomarkers[J]. J Mass Spectrom, 2016, 51(1): 86 - 95.
[16] TSUCHIDA S, UMEMURA H, NAKAYAMA T. Current status of matrix - assisted laser desorption/ionization - time - of - flight mass spectrometry (MALDI - TOF MS) in clinical diagnostic microbiology[J]. Molecules, 2020, 25(20): 4775.
[17] KOMPAUER M, HEILES S, SPENGLER B. Atmospheric pressure MALDI mass spectrometry imaging of tissues and cells at 1.4 - μm lateral resolution[J]. Nat Methods, 2017, 14(1): 90 - 96.
[18] 蔡乐斯, 夏梦蝉, 李展平, 等. 二次离子质谱生物成像[J]. 化学进展, 2021, 33(1): 97 - 110.
[19] 祝兆文, 侯杰, 郑涛, 等. 二次离子质谱进展[J]. 中南民族大学学报(自然科学版), 2011, 30(3): 67 - 70.
[20] 张建东. 利用飞行时间 - 二次离子质谱研究钨材料中的氢行为与 ISG 玻璃腐蚀层中的元素分布[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
[21] 邵长芳, 赵耀, 吴魁, 等. 二次离子质谱 - 激光扫描共聚焦显微镜联用对单细胞显微成像 - 原理及应用[J]. 分析化学, 2018, 46(7): 1005 - 1016.
[22] MCRAE R, BAGCHI P, SUMALEKSHMY S, et al. *In situ* imaging of metals in cells and tissues[J]. Chem Rev, 2009, 109(10): 4780 - 4827.
[23] FLETCHER J S, VICKERMAN J C, WINOGRAD N. Label free biochemical 2D and 3D imaging using secondary ion mass spectrometry[J]. Curr Opin Chem Biol, 2011, 15(5): 733 - 740.
[24] FLETCHER J S. Latest applications of 3D ToF - SIMS bio - imaging[J]. Biointerphases, 2015, 10(1): 018902.
[25] WISEMAN J M, IFA D R, SONG Q Y, et al. Tissue imaging at atmospheric pressure using desorption electrospray ionization (DESI) mass spectrometry[J]. Angew Chem Int Ed, 2006, 45(43):

7188 – 7192.

[26] COOKS R G, OUYANG Z, TAKATS Z, et al. Detection technologies. ambient mass spectrometry[J]. Science, 2006, 311(5767): 1566 – 1570.

[27] 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.

[28] QI K K, WU L T, LIU C Y, et al. Recent advances of ambient mass spectrometry imaging and its applications in lipid and metabolite analysis[J]. Metabolites, 2021, 11(11): 780.

[29] HE M J, PU W J, WANG X, et al. Comparing DESI – MSI and MALDI – MSI mediated spatial metabolomics and their applications in cancer studies[J]. Front Oncol, 2022, 12: 891018.

[30] NORTHEN T R, YANES O, NORTHEN M T, et al. Clathrate nanostructures for mass spectrometry[J]. Nature, 2007, 449(7165): 1033 – 1036.

[31] WOO H K, NORTHEN T R, YANES O, et al. Nanostructure – initiator mass spectrometry: a protocol for preparing and applying NIMS surfaces for high – sensitivity mass analysis[J]. Nat Protoc, 2008, 3(8): 1341 – 1349.

[32] GREVING M P, PATTI G J, SIUZDAK G. Nanostructure – initiator mass spectrometry metabolite analysis and imaging[J]. Anal Chem, 2011, 83(1): 2 – 7.

[33] WANG S J, BAI H R, CAI Z W, et al. MALDI imaging for the localization of saponins in root tissues and rapid differentiation of three *Panax* herbs[J]. Electrophoresis, 2016, 37(13): 1956 – 1966.

[34] LI B, BHANDARI D R, JANFELT C, et al. Natural products in *Glycyrrhiza glabra* (licorice) rhizome imaged at the cellular level by atmospheric pressure matrix – assisted laser desorption/ionization tandem mass spectrometry imaging[J]. Plant J, 2014, 80(1): 161 – 171.

[35] KUO T H, HUANG H C, HSU C C. Mass spectrometry imaging guided molecular networking to expedite discovery and structural analysis of agarwood natural products[J]. Anal Chim Acta, 2019, 1080: 95 – 103.

[36] FREITAS J E E, VENDRAMINI P, MELO J, et al. Assessing the spatial distribution of key flavonoids in *Mentha* × piperita leaves: an application of desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (DESI – MSI)[J]. J Braz Chem Soc, 2019, 30(7): 1437 – 1446.

[37] 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.

[38] KUSARI S, SEZGIN S, NIGUTOVA K, et al. Spatial chemo – profiling of hypericin and related phytochemicals in *Hypericum* species using MALDI – HRMS imaging[J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407(16): 4779 – 4791.

[39] LI M R, WANG X Y, HAN L F, 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.

[40] SRIMANY A, GEORGE C, NAIK H R, et al. Developmental patterning and segregation of alkaloids in *Areca* nut (seed of *Areca catechu*) revealed by magnetic resonance and mass spectrometry imaging[J]. Phytochemistry, 2016, 125: 35 – 42.

[41] 张宗良. 浅析中药材鉴定在中药库房管理中的作用[J]. 中国民康医学, 2019, 31(9): 136 – 137.

[42] 万新军. 中药鉴定新技术新方法研究进展[J]. 光明中医, 2022, 37(18): 3456 – 3458.

[43] 白航睿. 人参属植物切片中皂苷的 MALDI – TOF 质谱成像分析[D]. 北京: 清华大学, 2016.

[44] KUWAYAMA K, YAMAMURO T, TSUJIKAWA K, et al. Utilization of matrix – assisted laser desorption/ionization imaging mass spectrometry to search for *Cannabis* in herb mixtures[J]. Anal Bioanal Chem, 2014, 406(19): 4789 – 4794.

[45] DUAN S Y, LI X Q, YAO Z H, et al. Visual authentication of steroidal saponins in *Allium macrostemon* Bge. and *Allium chinense* G. Don using MALDI – TOF imaging mass spectrometry and their structure activity relationship[J]. Arab J Chem, 2022, 15(10): 104138.

[46] 陈士林, 宋经元. 本草基因组学[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3881 – 3889.

[47] XU J, CHU Y, LIAO B S, et al. *Panax ginseng* genome examination for ginsenoside biosynthesis[J]. Gigascience, 2017, 6(11): 1 – 15.

[48] XIA J, LOU G G, ZHANG L, et al. Unveiling the spatial distribution and molecular mechanisms of terpenoid biosynthesis in *Salvia miltiorrhiza* and *S. grandifolia* using multi – omics and DESI – MSI[J]. Hortic Res, 2023, 10(7): uhad109.

[49] HESKES A M, SUNDRAM T C M, BOUGHTON B A, et al. Biosynthesis of bioactive diterpenoids in the medicinal plant *Vitex agnus* – castus[J]. Plant J, 2018, 93(5): 943 – 958.

[50] TOCCI N, GAID M, KAFTAN F, et al. Exodermis and endodermis are the sites of xanthone biosynthesis in *Hypericum perforatum* roots[J]. New Phytol, 2018, 217(3): 1099 – 1112.

[51] 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.

[52] SOARES M S, DA SILVA D F, FORIM M R, et al. Quantification and localization of hesperidin and rutin in *Citrus sinensis* grafted on C. *Limonia* after *Xylella fastidiosa* infection by HPLC – UV and MALDI imaging mass spectrometry[J]. Phytochemistry, 2015, 115: 161 – 170.

[53] YANG S H, LIU H H, HUANG X, et al. The metabolism and distribution of imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii* (Maca) in mouse by matrix – assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging[J]. Int J Mass Spectrom, 2018, 434: 93 – 99.

[54] SEAMAN C, FLINDERS B, EIJKEL G, et al. "Afterlife experiment": use of MALDI – MS and SIMS imaging for the study of the nitrogen cycle within plants[J]. Anal Chem, 2014, 86(20): 10071 – 10077.

中药单体皂苷类调控线粒体凋亡抗肿瘤作用机制的研究进展

（正文见 119－123 页）

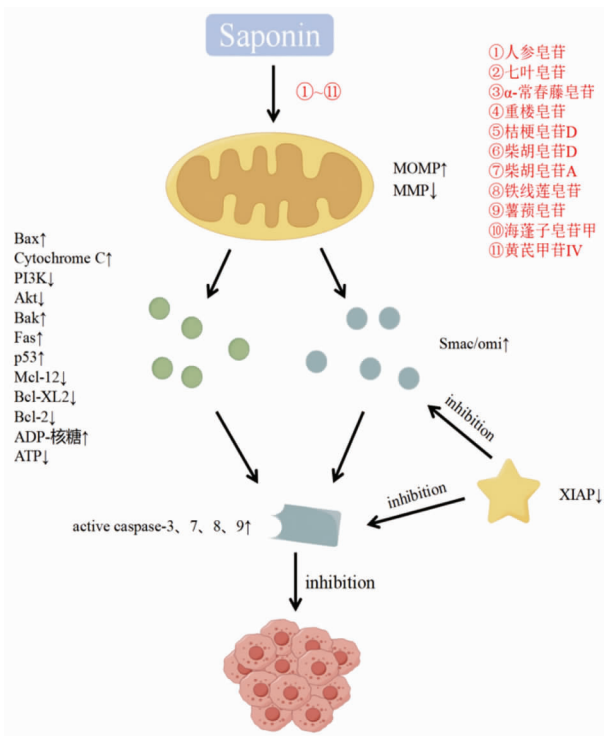


图 1　皂苷类调控线粒体凋亡的作用机制

质谱成像技术在中药材质量鉴定和生物合成途径研究进展

（正文见 124－128 页）

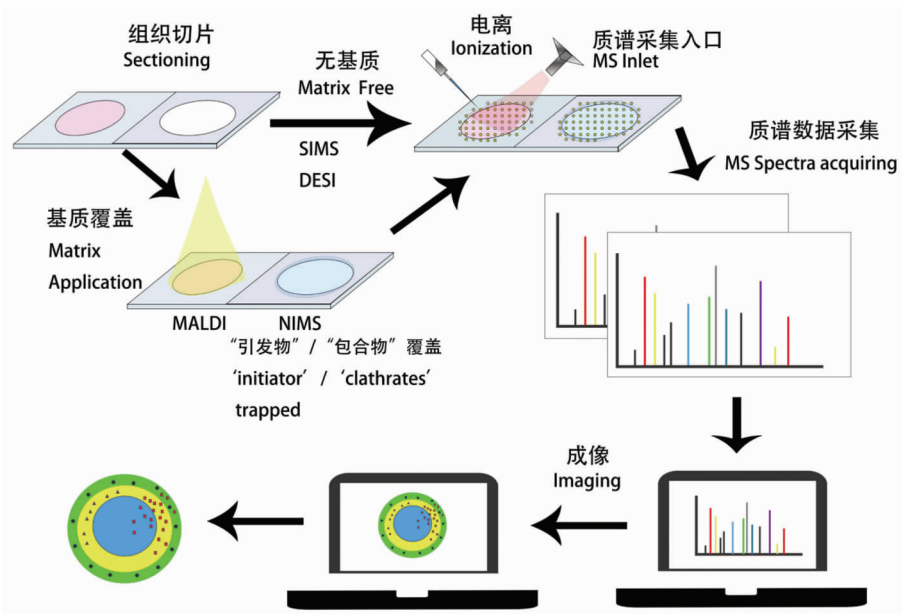


图 1　MSI 基本原理示意图