

质谱成像技术在肝癌诊断与分子机制研究中的应用

俞千雪, 胡永胜, 黄艳秋, 陈啸飞, 李镐, 刘悦

Application of mass spectrometry imaging in the diagnosis and molecular mechanism of liver cancer

YU Qianxue, HU Yongsheng, HUANG Yanqiu, CHEN Xiaofei, LI Gao, LIU Yue

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202411006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

代谢相关脂肪性肝病的无创诊断与药物治疗

Noninvasive diagnosis and pharmacotherapy of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

药学实践与服务. 2024, 42(10): 411-418 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202403049

消胀通便膏在晚期肝癌患者阿片类药物相关性便秘中的应用研究

Application of eliminating flatulence and laxative cream in advanced hepatocellular carcinoma patients with opioid-associated constipation

药学实践与服务. 2024, 42(12): 520-523 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309009

基于网络药理学探讨参苓白术散治疗肿瘤恶病质的作用机制

Molecular mechanism of Shenling Baizhu powder in treatment of cancer cachexia based on network pharmacology

药学实践与服务. 2025, 43(5): 242-250 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202208115

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202401073

基于网络药理学和分子对接技术研究金芪清疏颗粒治疗社区获得性肺炎的潜在机制

Study on the potential mechanism of JQSG for the treatment of CAP based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 471-478 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202312014



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

质谱成像技术在肝癌诊断与分子机制研究中的应用

俞千雪¹, 胡永胜², 黄艳秋³, 陈啸飞⁴, 李 镐¹, 刘 悦⁴ (1. 长白山天然药物研究教育部重点实验室, 延边大学药学院, 吉林 延吉 133002; 2. 联勤保障部队第九〇六医院, 浙江 温州 325000; 3. 广西医科大学药学院, 广西 南宁 530021; 4. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

【摘要】 质谱成像(MSI)是一种新兴的分子成像技术,兼具高空间分辨率和分子信息获取能力。该技术能够直接获取肿瘤组织内代谢物、蛋白质、脂质等分子的空间分布图谱,揭示肝癌发生发展过程中的分子异常变化,弥补了传统影像学(如CT、MRI)在分子层面信息的不足。在肝癌研究中,MSI在早期诊断与筛查、精确分型、肿瘤异质性分析及分子机制探索中展现出独特优势和应用潜力。本文综述了MSI技术的原理特点及其在肝癌早期诊断、分型、分子机制研究中的最新进展,并探讨了当前面临的挑战及未来发展方向,旨在为深入理解肝癌病理机制及推动其精准诊疗提供新的视角和理论依据。

【关键词】 质谱成像;肝癌;早期诊断;精准医学

【文章编号】 2097-2024(2026)07-0329-06

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202411006

Application of mass spectrometry imaging in the diagnosis and molecular mechanism of liver cancer

YU Qianxue¹, HU Yongsheng², HUANG Yanqiu³, CHEN Xiaofei⁴, LI Gao¹, LIU Yue⁴ (1. School of Pharmacy, Key Laboratory of Natural Medicines of the Changbai Mountain, Ministry of Education, Yanbian University, Yanji 133002, China; 2. No. 906 Hospital, Joint Logistic Support Force, Wenzhou 325000, China; 3. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Mass spectrometry imaging (MSI) is an emerging molecular imaging technique that combines high spatial resolution and the ability to acquire molecular information. This technology can directly obtain spatial distribution maps of metabolites, proteins, lipids and other molecules in tumor tissues, reveal the abnormal molecular changes during the occurrence and development of liver cancer, and make up for the deficiency of information at the molecular level in traditional imaging (such as CT, MRI). In liver cancer research, MSI has demonstrated unique advantages and application potential in early diagnosis and screening, precise classification, tumor heterogeneity analysis, and exploration of molecular mechanisms. The principle characteristics of MSI technology and its latest progress in the early diagnosis, classification and molecular mechanism research of liver cancer were reviewed, and the current challenges and future development directions were discussed, which aimed to provide a new perspective and theoretical basis for an in-depth understanding of the pathological mechanism of liver cancer and promoted its precise diagnosis and treatment.

【Key words】 mass spectrometry imaging; liver cancer; early diagnosis; precision medicine

肝癌是全球常见且致命的恶性肿瘤,尤其在东亚、东南亚和撒哈拉以南非洲等地区发病率较高。据2020年全球癌症统计,全球每年约有90.57万例肝癌新发病例,使其成为全球第六大常见癌症,占癌症总数的4.7%;同年,肝癌相关死亡人数达83.02万,位列癌症致死原因的第3位^[1]。肝癌

类型主要分为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)和混合型肝癌(mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma, cHCC-CCA)。不同类型肝癌的临床表现和病理特征差异显著,尤其是ICC侵袭性更强、诊断更为困难^[2]。

目前,肝癌的诊断依赖多种影像学技术,包括计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)和超声成像(ultrasonography, US)。CT对肝脏结构显像清晰,但无法提供分子信息^[3];MRI在软组

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82473885)

【作者简介】 俞千雪,硕士研究生,研究方向:药物分析研究, Email: 2022010907@ybu.edu.cn

【通信作者】 李 镐,博士,博士生导师,研究方向:天然药物活性成分及作用机理, Email: gli@ybu.edu.cn; 刘 悦,博士,硕士生导师,研究方向:药物分析研究, Email: lyue2015@163.com

组织分辨率上优于 CT,但成本高且检查时间较长^[4];PET 能追踪放射性标记物的代谢活动,但灵敏度较低,尤其对早期肝癌检测不理想^[5];超声因操作简便、无创,广泛用于筛查,但早期肝癌的检测效果有限^[6]。总体而言,这些传统技术在捕捉肝癌早期分子变化和分型上存在显著局限,导致诊断延迟,错过最佳治疗时机。此外,肝癌具有高度异质性,5 年内复发率高达 70% 至 80%,亟需开发新的药物及监测其代谢机制^[7-9]。

质谱成像(mass spectrometry imaging, MSI)是一种新兴技术,能够将组织的空间分辨率和分子信息相结合,不仅提供组织的解剖信息,还揭示分子特征和代谢途径^[10]。相比传统影像技术,MSI 能更全面展示肝癌组织的分子异质性、分型及代谢变化。如果将 MSI 应用于肝癌的早期诊断和分子机制研究,将有助于提高早期发现率,并为个性化治疗提供有力支持。本文综述了 MSI 在肝癌的早期诊断、分型、分子机制研究及药物疗效评价中的最

新进展。

1 质谱成像技术概述

MSI 是一种结合分子量信息和空间分辨率的分子成像技术,能够直接分析生物样本中的化学成分,并以成像形式展示这些成分在样本中的空间分布。MSI 的工作原理基于将生物样本表面的分子电离,并通过质谱仪对这些电离的分子进行质量分析,最终生成分子分布图谱^[1]。根据不同的离子化方式,MSI 可分为几种主要技术类型,包括次级离子质谱(secondary ion mass spectrometry, SIMS)、基质辅助激光解吸电离质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry, MALDI-MS)和解吸电喷雾电离质谱(desorption electrospray ionization mass spectrometry, DESI-MS),这些技术各自的电离方式不同(图 1)^[11],具备不同的优势,适用于多样化的研究场景,比较了 SIMS、MALDI 和 DESI 离子化技术(表 1)。

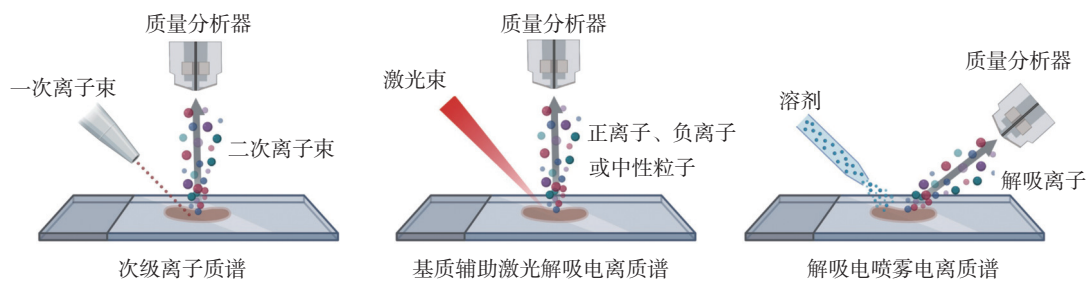


图 1 MSI 技术的 3 种电离方式^[11]

表 1 MSI 技术的 3 种电离方式的比较

项目	次级离子质谱	基质辅助激光解吸电离质谱	解吸电喷雾电离质谱
环境条件	真空	真空	常温常压
空间分辨率	一般 1 ~ 100 μm	一般 10 ~ 100 μm	一般 40 ~ 200 μm
样品处理	冷冻切片	冷冻切片,需借助基质离子化	冷冻切片
检测对象	分子量小于 1 000 的疏水性化合物	不受样本与分子量限制	分子量小于 2 000 的化合物
优势	高空间分辨率、高灵敏、免标记、多组分分析	高空间分辨率、高质量分辨率	高通量、最小样本量、高效率
局限性	无法进行实时原位分析、测试易产生碎片离子	上机前处理时间长、激光器维护费用高	空间分辨率有待提高、难对大分子量的化合物进行分析

SIMS 适用于小分子和元素分布检测。通过高能离子束轰击样品表面,诱发次级离子的产生。SIMS 的空间分辨率极高,可达到纳米级别,适合分析细胞内的分子分布,但对大分子的检测灵敏度较低^[12]。

MALDI-MS 是目前应用最为广泛的 MSI 技术,尤其适合分析大分子如蛋白质、多肽以及某些大分子代谢物^[13]。MALDI-MS 适合大分子物质(如蛋白质和多肽)的分析,其原理是通过激光照射

基质使样本电离,能高效检测大分子,且对样本破坏小,已广泛用于发现疾病标志物和肿瘤分析^[12]。

DESI-MS 是一种非侵入性的大气压下 MSI 技术,其原理是通过带电微滴喷射样品表面,引发表面分子解吸并电离进入质谱仪进行分析^[14]。这一技术能够在不破坏样品的前提下进行分析,且样品准备简单,特别适合用于组织切片的实时分析^[13]。DESI-MS 在肿瘤研究中显示出广泛的应用潜力,尤其在代谢物和脂质的分析方面。

MSI 技术的核心优势在于其结合了空间分辨率和分子信息的获取能力。特别是在肝癌研究中, MSI 通过无标记检测, 揭示肿瘤微环境中的代谢物、脂质和蛋白质分布, 为分子分型和亚型区分提供重要依据。MSI 还能揭示肿瘤中的脂质代谢和糖代谢异常, 为早期诊断和个性化治疗提供关键分子信息^[15]。

2 质谱成像在肝癌中的应用

2.1 肝癌分型的早期诊断

肝癌通常在晚期才被发现, 且容易与其他肝脏病变混淆^[16]。传统的影像学技术如 CT 和 MRI 能够提供肿瘤的解剖结构信息, 但对于分子水平上的病变识别仍存在局限性^[17]。肿瘤标志物如甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)和癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)虽然能为肝癌的诊断提供一定帮助, 但灵敏度和特异性仍不足, 尤

其在 ICC 和 cHCC-CCA 的早期诊断中效果有限^[18]。因此, 准确的早期诊断和肿瘤分型对于提高肝癌的治疗效果具有重要意义。MSI 作为一种高分辨率分子成像工具, 通过对代谢物、脂质、蛋白质等分子信息进行直接检测, 并展示其在肿瘤组织中的空间分布, 为肝癌的精准分型和早期检测提供了新方法, 并为研究肝癌的分子机制提供了新的视角^[19], 在肝癌分型和早期诊断中展现出显著优势。

在肝内胆管癌的研究中, MSI 已被广泛应用于早期检测与分型。Bollwein 等^[20]通过 MALDI-MS 成像技术对 41 例胰管腺癌和 41 例胆管癌样本进行了分析, 以明确其癌组织中蛋白质与代谢物的空间分布, 发现了用于区分不同癌症亚型的生物标志物, 成功区分了胰腺癌和胆管癌, 揭示了这些癌症之间的代谢差异。为现有的诊断工具(如免疫组织化学)提供了一种补充或替代方法, 为不同类型肿瘤的分型提供了新的思路(图 2A)。

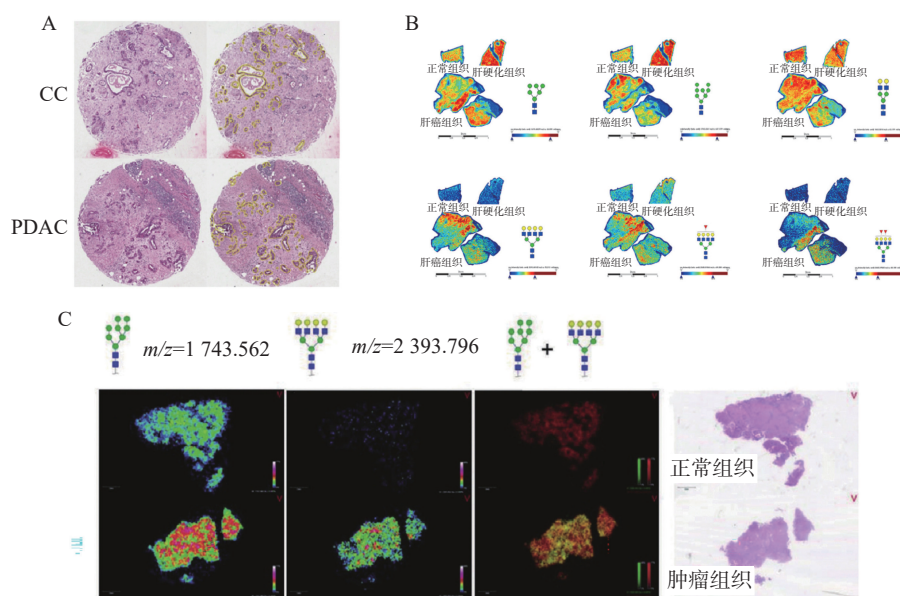


图 2 质谱成像在肝癌分型早期诊断中的应用

A. 胆管癌(CC)和胰腺导管腺癌(PDAC)示例; B. 正常、肝硬化和 HCC 组织中各种 N-聚糖的检测;
C. N-聚糖可以在匹配的 HCC 组织样本中区分肿瘤和正常组织

West 等^[21]基于 MSI 技术开发了一种基于原位组织的 N-聚糖成像方法分析了 138 个 HCC 组织样本, 并将癌组织中的 N-聚糖与邻近未转化的或来自肝硬化但无癌患者的组织进行了比较。与肝硬化或邻近组织相比, HCC 组织中有 10 种聚糖显著升高。这项工作支持了 HCC 血清中的 N-聚糖水平增加是直接 from 癌组织产生的假设, 显示其在 HCC 早期诊断和治疗中的潜在价值(图 2B)。

Powers 等^[22]利用 MALDI-IMS 技术对 n-糖苷

酶 F 在冷冻或福尔马林固定组织中释放的多种 N-聚糖的位置和分布进行了空间分析, 结果检测到 30 多个 N-聚糖。证明了该方法在分析多种 N-聚糖方面的实用性, 显示出其在识别全身性疾病标志物和阐明疾病病因的潜力(图 2C)。

MSI 技术能够精准揭示不同肝癌类型的分子特征, 尤其在 ICC 和 cHCC-CCA 的早期发现与精确分型方面展现出独特优势。这不仅为肝癌的临床诊断提供了强有力的支持, 更为深入探究其潜在的分子病理机制提供了关键线索。

2.2 肝癌的分子机制研究

肝癌的发生和发展是一个复杂的多因素过程,涉及代谢异常、蛋白质修饰、信号传导通路改变及肿瘤微环境的变化^[7]。MSI 技术作为一种高分辨率分子成像工具,能够揭示肿瘤组织中代谢物、脂质和蛋白质的空间分布,为理解肝癌的分子机制提供了全新的视角^[23]。

陈静等^[24]研究三氯生暴露对肝癌肿瘤细胞球生长的影响,基于 MALDI-MS 技术拟建立肝癌肿瘤细胞球模型,分析并比较了脂质小分子在肿瘤细胞球内丰度和分布的差异,发现三氯生暴露可以显

著促进肝癌肿瘤细胞球的生长,并引起脂质代谢的变化(图 3A)。

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是影响肝癌发展的关键因素,Sheng 等^[7]通过利用成像质谱流式技术(imaging mass cytometry, IMC)解析了肝癌肿瘤微环境中细胞邻近关系的拓扑结构,发现了不同谱系的巨噬细胞对肿瘤发展的反向调节作用。揭示了 3 种主要类型 TME 和瘤内区域,表现出肝细胞去分化,间质细胞和免疫细胞区域特异性分布,为理解免疫细胞在肝癌发展中的作用提供了新的视角(图 3B)。

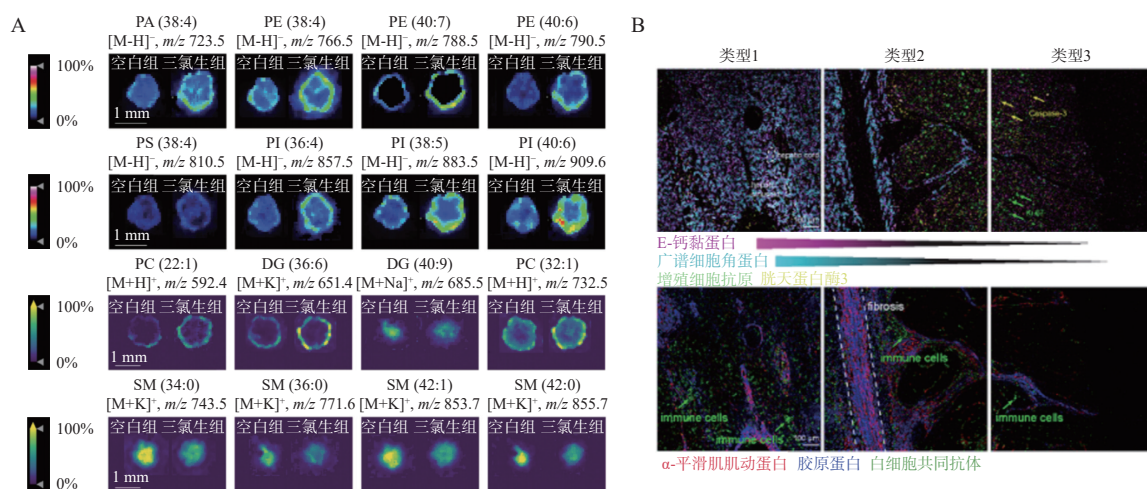


图 3 质谱成像在肝癌分子机制研究中的应用

A. 三氯生对照组和暴露组的 16 种差异性变化的脂质离子图; B. 3 种主要类型肿瘤内区域的 IMC 图像

在孙菲等^[25]的研究中,串联质谱成像技术(MALDI-TOF-MS)被应用于肝细胞肝癌组织的空间脂质组学分析,通过对磷脂中 C=C 位置异构体的精细结构质谱成像,揭示了肝脏癌变区域及癌旁区域的显著性差异,为癌症和癌旁边界的鉴定提供了新的视角。

陈兵等^[26]应用 MALDI-TOF-MS 检测原发性肝癌骨转移患者血清的多肽差异谱,筛选得到的血清多肽有望成为诊断 HCC 骨转移的潜在生物标志物。这一发现不仅为未来利用该技术挖掘更多早期分子标志物提供了思路,也为构建高效预测模型、精准识别 HCC 骨转移高危患者奠定了坚实基础。

质谱成像技术深入探究了肿瘤微环境及其相关代谢物的变化,不仅有助于阐明肝癌的分子病理机制,也为靶向治疗提供了关键线索。此外,该技术为解析肝癌的分子机制提供了前所未有的机会。这些发现不仅推动了肝癌基础研究的发展,还为临床诊断和个性化治疗提供了潜在的应用价值。

3 质谱成像技术的发展与前景

尽管 MSI 技术在肝癌及其他疾病的诊断、治疗和研究中展现出巨大潜力,但它的广泛应用仍面临着诸多技术挑战。当前,MSI 的主要瓶颈包括高昂的成本、复杂的样品制备流程以及海量数据的处理和分析^[10]。然而,随着人工智能(AI)和大数据分析技术的发展,MSI 技术有望在未来克服这些限制,并在医学领域发挥更大的作用。

3.1 技术瓶颈

尽管 MSI 技术在医学研究和临床应用中展现出巨大的潜力,但其技术瓶颈限制了在更大范围内的推广。MSI 技术的高成本是制约其广泛应用的首要原因。MSI 设备的采购和维护费用昂贵,且操作需要专业技能和培训,进一步增加了其使用门槛。例如, MALDI-MS 和 SIMS 等技术都依赖昂贵的高精度仪器,这些仪器在小型研究机构和资源有限的临床环境中难以普及。除此之外,MSI 的样品制备也需要特殊的化学试剂和耗材,加剧了其应用成本^[27]。

不同的 MSI 技术对样品处理有不同的要求。以 MALDI-MS 为例,它需要将样品均匀覆盖一层基质,而基质的选择和涂覆方式会直接影响成像的质量和准确性。样品制备过程复杂,且对技术操作有很高要求^[27]。

此外,对质谱采集的高通量数据快速分析仍存在一定的技术局限^[28]。MSI 技术产生的多维数据量巨大,包括空间分布信息、分子质量、信号强度等多维数据。处理和分析这些数据需要高度复杂的计算能力。传统的分析方法难以快速有效地处理这些海量数据,特别是当面对复杂的生物样本时,现有的算法和工具常常难以提取出关键的生物标志物^[10]。这使得 MSI 在临床诊断中的实时应用变得困难。随着 MSI 数据量的增加,如何利用先进的算法和人工智能技术更好地解析数据,成为亟待解决的课题。

总之,MSI 技术在成本、样品制备及数据分析方面仍然面临许多技术瓶颈。未来的研究应聚焦于如何通过降低成本、简化样品制备流程以及开发更高效的算法来提升 MSI 技术的临床应用性和普及度。

3.2 技术前景

尽管 MSI 技术目前面临诸多挑战,随着 AI 和大数据分析技术的发展,未来 MSI 的应用前景逐渐清晰。AI 和机器学习的引入将极大提升 MSI 数据处理的效率和准确性,通过大数据技术的帮助,MSI 能够从海量数据中迅速识别与疾病相关的特征和生物标志物。

Zhang 等^[29]的研究结合了 AI 与 MSI 数据,通过模式识别从肝癌质谱数据中提取代谢物和蛋白质特征,通过大数据分析提高了对药物代谢路径的解析能力。此外,机器学习算法通过大规模数据训练,提高了 MSI 在癌症分子标志物识别中的诊断能力。这种结合将进一步提升药物代谢监测的准确性,为药物开发和临床优化提供更加精确的数据支持。

赵敏^[28]指出,随着硬件技术的进步,MSI 设备成本将大幅降低,这将推动该技术在更多医疗机构中的应用。特别是在精准医学领域,MSI 能够通过分子成像数据为医生提供个性化的治疗方案支持。

随着纳米技术的发展,研究人员能够更加精细地追踪药物在纳米级别的分布,尤其是在肝癌等异质性较高的肿瘤中,MSI 的空间分辨率和灵敏度将得到提升。李欣昕等^[27]通过 MALDI-MS 和 SIMS 技术研究药物在肝癌模型中的分布,揭示了

药物在肿瘤组织中的时间依赖性累积情况,并识别了与疗效相关的关键代谢物。指出新型 MSI 设备可提供更高精度的分子和代谢物分布信息,有助于细胞和亚细胞水平的动态研究。

AI 和大数据技术的成熟,MSI 有望从“实验室工具”逐步转变为“常规临床手段”。通过 AI 算法的深度学习和模式识别,MSI 生成的数据将能够为医生提供实时的诊断信息,为更准确的个性化治疗提供了重要支持,其在肝癌精准医学中的应用将进一步得到拓展^[30]。未来,随着 MSI 技术与人工智能和大数据分析的结合,MSI 有望在肝癌等复杂疾病的治疗中帮助预测疗效、监控药物代谢,并提高整体治疗效果。

4 总结

MSI 技术在肝癌研究中展现出显著的应用潜力,通过高空间分辨率和分子信息结合,弥补了传统影像技术在分子层面上的不足,精准检测肿瘤中的代谢物和蛋白质分布,为肝癌的分子机制研究、分型及诊断分析提供了全新视角。

在早期诊断方面,MSI 通过分析代谢物和脂质的空间分布,帮助发现肝癌的分子标志物,提高早期检测率,减少患者病死率,并为个性化治疗提供了有力支持。此外,MSI 技术在肝癌分型中能够精准区分肝细胞癌、肝内胆管癌及混合型肝癌,帮助医生制定更具针对性的治疗策略。在治疗方面,MSI 技术通过追踪药物在体内的分布和代谢路径,评估药物在肿瘤中的作用效果,优化治疗方案,助力个性化治疗。

MSI 将进一步加速质谱数据的处理,提升其在个性化治疗中的应用效率。随着设备成本的降低和数据处理技术的进步,MSI 有望成为常规的临床诊断工具,不仅在肝癌的早期诊断和治疗中发挥重要作用,还将在其他复杂疾病的研究中带来革命性突破,推动精准医学的进一步发展。

【参考文献】

- [1] RUMGAY H, ARNOLD M, FERLAY J, et al. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1598-1606.
- [2] GUO D Z, HUANG A, WANG Y C, et al. Early detection and prognosis evaluation for hepatocellular carcinoma by circulating tumour DNA methylation: a multicentre cohort study[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(5): e1652.
- [3] SCHWAMBORN K, KRIEGSMANN M, WEICHERT W. MALDI imaging mass spectrometry: From bench to bedside[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Proteins Proteom*, 2017, 1865(7):

- 776-783.
- [4] LIU C J, ZHANG L, SUN Y, et al. Application of CT and MRI images based on an artificial intelligence algorithm for predicting lymph node metastasis in breast cancer patients: a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1134.
- [5] OLTHOF E P, BERGINK-VOORTHUIS B J, WENZEL H H B, et al. Diagnostic accuracy of MRI, CT, and [^{18}F] FDG-PET-CT in detecting lymph node metastases in clinically early-stage cervical cancer - a nationwide Dutch cohort study[J]. *Insights Imaging*, 2024, 15(1): 36.
- [6] 高婧媛.《影像学》: 医学影像学近现代发展历史及当代发展[J]. *磁共振成像*, 2024, 15(8): 236.
- [7] SHENG J P, ZHANG J L, WANG L, et al. Topological analysis of hepatocellular carcinoma tumour microenvironment based on imaging mass cytometry reveals cellular neighbourhood regulated reversely by macrophages with different ontogeny[J]. *Gut*, 2022, 71(6): 1176-1191.
- [8] LIU Y L, WANG B, MO X, et al. A deep learning workflow for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma classification based on MRI[J]. *Curr Oncol*, 2022, 30(1): 529-544.
- [9] FAN H S, WANG B, SHI L H, et al. Monitoring minimal residual disease in patients with multiple myeloma by targeted tracking serum M-protein using mass spectrometry(EasyM)[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(6): 1131-1142.
- [10] 冯鲍盛, 白玉, 刘虎威. 常压敞开式质谱成像技术及其应用[J]. *大学化学*, 2013, 28(4): 1-8.
- [11] PANG H H, HU Z P. Metabolomics in drug research and development: The recent advances in technologies and applications[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(8): 3238-3251.
- [12] 张莹, 陈岗, 陆豪杰, 等. MALDI 质谱成像技术在非小细胞肺癌中的应用研究[J]. *质谱学报*, 2007, 28(4): 209-213.
- [13] 蔡乐斯, 夏梦婵, 李展平, 等. 二次离子质谱生物成像[J]. *化学进展*, 2021, 33(1): 97-110.
- [14] 罗志刚. 免标记、便捷的新型常压敞开式质谱分子成像技术与方法研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [15] YANG S, QIAN L, LI Z X, et al. Integrated multi-omics landscape of liver metastases[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(3): 407-423.
- [16] SALEH M, VIRARKAR M, BURA V, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings[J]. *Abdom Radiol*, 2020, 45(11): 3662-3680.
- [17] 卞直鹏, 孙富海, 余霞客. 新形势下医学影像技术专业面临的挑战与对策[J]. *影像技术*, 2015, 27(5): 3-4.
- [18] SUN D W, XU Z G, CAO S Y, et al. Imaging features based on CT and MRI for predicting prognosis of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a single-center study and meta-analysis[J]. *Cancer Imaging*, 2023, 23(1): 56.
- [19] 李志豪, 王蔚昕, 石高军, 等. 解吸电喷雾电离质谱成像技术及其在文件/文物检验中的应用[J]. *刑事技术*, 2022, 47(4): 342-346.
- [20] BOLLWEIN C, GON\U04ABALVES J P L, UTPATEL K, et al. MALDI mass spectrometry imaging for the distinction of adenocarcinomas of the pancreas and biliary tree[J]. *Molecules*, 2022, 27(11): 3464.
- [21] WEST C A, WANG M J, HERRERA H, et al. N-linked glycan branching and fucosylation are increased directly in hcc tissue As determined through *in situ* glycan imaging[J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(10): 3454-3462.
- [22] POWERS T W, HOLST S, WUHRER M, et al. Two-dimensional N-glycan distribution mapping of hepatocellular carcinoma tissues by MALDI-imaging mass spectrometry[J]. *Biomolecules*, 2015, 5(4): 2554-2572.
- [23] 盛奕琪. 股骨头坏死的质谱成像研究[D]. 北京: 中国石油大学(北京), 2023.
- [24] 陈静, 谢佩斯, 蔡宗苇. 脂质质谱成像揭示三氯生促进三维肝癌肿瘤细胞球增长的相关机理[J]. *质谱学报*, 2023, 44(2): 213-222.
- [25] 孙菲, 王刚, 张金仿, 等. MALDI-TOF-MS 在 HBV 相关肝癌蛋白质组学中的应用价值[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2019, 33(1): 95-98.
- [26] 陈兵, 何健, 曾昭冲, 等. 应用 MALDI-TOF-MS 检测原发性肝癌骨转移患者血清的多肽差异谱[J]. *肿瘤*, 2012, 32(8): 643-649.
- [27] 李欣昕, 吴欢, 王晨, 等. 质谱成像技术及其在药学领域的应用[J]. *中国药科大学学报*, 2014, 45(1): 17-25.
- [28] 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.
- [29] ZHANG H R, ZHANG J Y, YUAN C X, et al. Recent advances in mass spectrometry imaging combined with artificial intelligence for spatially clarifying molecular profiles: Toward biomedical applications[J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2024, 178: 117834.
- [30] 王子璇. 脑卒中功能代谢特征的识别、空间定位和注释新方法研究及其在候选药物 CZ-7 体内分析中的应用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [收稿日期] 2024-11-08 [修回日期] 2025-06-13
[本文编辑] 李睿旻