

基于解吸附电喷雾成像技术分析中药制剂质量

张相宜 张少军 郑东升
浙江大学医学院附属第一医院
DOI:10.12238/bmtr.v7i5.16524

[摘要] 目的: 解吸附电喷雾电离质谱成像技术(DESI-MSI)在中药制剂研究中的应用范围日益广泛和深入,本文综述了DESI-MSI技术的基本原理、特点及其在中药制剂、中药饮片和药用植物质量控制中的应用。方法: DESI-MSI无需复杂样品预处理即可实现中药制剂内源性成分的原位、实时、可视化分析,为优化中药制剂工艺、阐明药效物质基础等提供了强有力的技术支撑。结果: 本文系统综述了DESI-MSI技术的基本原理、技术特征及其在中药制剂研究中的最新进展,重点探讨了该技术在中药制剂生产工艺优化,如成分分布可视化引导工艺参数调控,与质量控制如饮片掺伪鉴别、非法添加筛查中的创新应用,同时对其在中药复杂体系研究中的未来发展方向进行了展望。结论: 解吸附电喷雾电离质谱成像技术(DESI-MSI)作为一种新兴的分子成像技术,不仅能够从空间分子分布层面解析中药药效物质的作用机制,还可为建立基于化学成分可视化的中药质量控制新范式提供直接科学依据,对实现中药制剂生产精准化与标准化具有重要意义。

[关键词] 质谱成像(MSI); 解吸附电喷雾电离(DESI); 中药制剂; 质量控制; 工艺优化

中图分类号: R28 文献标识码: A

Analysis of quality of Chinese medicine preparations based on desorption electrospray imaging technology

Xiangyi Zhang Shaojun Zhang Dongsheng Zheng

The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

[Abstract] Objective: The application of Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry Imaging (DESI-MSI) in traditional Chinese medicine (TCM) formulation research has become increasingly extensive and profound. This paper reviews the fundamental principles, characteristics, and applications of DESI-MSI technology in TCM formulations, herbal decoction pieces, and quality control of medicinal plants. Methods: DESI-MSI enables in-situ, real-time, and visual analysis of endogenous components in TCM formulations without complex sample pretreatment, providing robust technical support for optimizing production processes and elucidating the pharmacological basis of active ingredients. Results: This study systematically reviews the basic principles, technical features, and latest advancements of DESI-MSI technology in TCM research. It focuses on innovative applications in production process optimization (e.g., visualizing component distribution to guide process parameter adjustments) and quality control (e.g., identifying adulteration in decoction pieces and screening illegal additives). The paper also explores future development directions for studying complex TCM systems. Conclusion: As an emerging molecular imaging technology, DESI-MSI not only helps decipher the mechanisms of pharmacological substances in TCM through spatial molecular distribution analysis but also provides direct scientific evidence for establishing a new paradigm of TCM quality control based on chemical component visualization. This technology holds significant implications for achieving precision and standardization in TCM formulation production.

[Key words] mass spectrometry imaging (MSI); desorption electrospray ionization (DESI); traditional Chinese medicine preparations; quality control; process optimization

引言

中药制剂作为中医药防治疾病的物质载体,其药效物质基

础与作用机制的解析是中药现代化研究的关键科学问题。然而,中药化学成分具有多组分、多靶点、整体协同作用的特点,复杂

体系下的成分辨识与机制研究面临严峻挑战。传统分析方法受限于繁琐的样品预处理流程,难以满足中药制剂化学成分原位实时分析的技术需求。

质谱成像技术(Mass Spectrometry Imaging, MSI)是质谱技术的重要衍生方向,通过无标记检测直接获取样品表面分子的空间分布信息,可同步解析生物组织或细胞中化学成分的原位表达特征。解吸附电喷雾电离质谱成像(DESI-MSI)作为典型常压敞开式离子化技术,凭借其高通量、免标记、高灵敏度等优势,在中药制剂复杂成分空间分布可视化研究中展现出独特价值。该技术通过规避样品预处理步骤,实现了中药内源性成分的原位实时成像分析,为提升制剂质量控制水平(如工艺参数优化)、系统阐明药效物质空间分布规律及其作用机制提供了突破性技术手段^[1]。

1 解吸附电喷雾电离质谱成像(DESI-MSI)技术

1.1 基本原理

DESI-MSI技术基于电喷雾电离原理,利用高速带电溶剂喷雾轰击样品表面,使样品表面的分子发生解吸和电离,然后通过质谱检测器对离子进行检测和分析,最终获得样品表面化学成分的空间分布信息^[2,3]。

DESI-MSI可检测到样品中含量极低的化学成分,灵敏度高。同时,该技术能够直接应用于固体、液体以及凝胶等多种形态的样品分析。在相对较低的温度条件下,用羧甲基纤维素钠、福尔马林石蜡包埋的组织切片或冰冻组织切片放置于载玻片上,选择合适的基质将其封片形成结晶复合体,进而通过激光束扫描样本,使其获得离子化的能量,然后检测器收集包括离子坐标、 m/z 和离子丰度的质谱数据,利用相应的数据分析软件分析所收集的样品信息,进而获得目标分析物的原位特征,省去了繁琐的样品预处理步骤,从而有效规避了样品制备环节中可能产生的误差。

1.2 技术特点

1.2.1 多组分检测与定性定量分析

DESI-MSI技术能够对中药制剂中的多种成分进行同时检测,包括萜类、黄酮类、生物碱类、苯丙素类、糖及糖苷类等多种类别,实现高通量分析。该技术不仅能检测到主要指标成分,还能检测到次要成分和共有峰成分,并对其相对含量进行直观呈现,定性分析能力远强于传统方法。

1.2.2 空间分布可视化

DESI-MSI可实现微米级空间分辨率的成像,能够清晰地展示化学成分在样品中的分布情况,以图像形式直观展示各成分在制剂中的分布情况。这种可视化能力有助于发现制剂中成分的不均匀分布或异常聚集,从而指导制剂工艺的改进和优化。

1.2.3 快速质量控制

DESI-MSI可实现样品的高通量快速检测,仅需要简单的或无需样品预处理,即可直接对样本的冰冻切片进行检测,适用于中药复方的快速质量控制。相比传统方法,DESI-MSI无需使用

同位素或荧光标记,可以同时对所有已知或未知代谢物进行成像,能够显著缩短检测周期,提高检测效率。

2 DESI-MSI技术在中药制剂研究中的应用

2.1 中药制剂质量控制

DESI-MSI无需对中药制剂进行复杂前处理,可直接分析固态或半固态制剂表面,保留空间信息。通过可视化分析中药制剂(如丸剂、片剂、膏剂)中化学成分分布均匀性,确保中药制剂生产工艺的稳定性。通过化学成像对比不同批次制剂的成分分布差异,辅助评估中药制剂质量的均一性。

有学者制备不同产地15批次半夏泻心汤物质基准及对应实物,分别应用超高效液相色谱-二极管阵列检测器检测法(UHPLC-DAD)与解吸电喷雾电离-敞开式离子化质谱成像技术(DESI-MSI技术)对不同产地15批次半夏泻心汤对应实物进行分析,DESI-MSI技术无需进行复杂的样品处理过程,且灵敏度高、分析能力强,可以在无对照品情况下进行复杂样品的定性和相对含量分析,可作为经典名方物质基准、对应实物及配方颗粒样品的质控手段^[4]。另一个实验对15批芍药甘草汤(SGD)物质基准和对应实物进行分析,DESI-MSI法能检测到SGD指标成分芍药苷、甘草苷、甘草酸以及共有峰成分芍药内酯苷等。同时,DESI-MSI法还能检测到来自甘草、白芍的甘草皂苷G2等11种成分,并对其相对含量进行直观呈现,定性分析能力远强于UHPLC-DAD法,考察了DESI-MSI在经典名方SGD质量控制中的优势^[5]。研究人员通过DESI-MSI与UPLC-Q-TOF-MS技术、高光谱成像技术的结合,确定了天元芷通方在治疗头痛时入脑的药物成分及其在脑组织中的具体分布,为复方质量标准研究中指标成分的选择以及药效作用机制的深入探究提供了重要参考^[6]。由这些实验可以看出,DESI-MSI能够在对照品缺失的情况下快速完成对中药复方制剂的质量控制,可被开发为经典名方物质基准、对应实物及配方颗粒样品的新型质控手段。

2.2 中药饮片质量控制

DESI-MSI技术可用于中药饮片的质量控制,包括通过特征性成分(如生物碱、黄酮类)的质谱成像区分正品与伪品、分析炮制前后饮片中化学成分转化优化炮制工艺、识别饮片表面残留的农药霉菌或硫磺熏蒸痕迹来检测污染等。

对于需要炮制的中药材,DESI-MSI可用于实时监测炮制过程中毒效成分的动态变化规律。例如,有学者团队结合DESI-MSI和代谢组学技术方法,揭示不同蒸制时间点附子的化学成分变化,以及附子在炮制过程中毒效成分的动态变化规律,尝试开发绿色无胆矾的附子炮制工艺,对推动有毒药材炮制规范化、标准化的进程具有重要意义^[7]。采用DESI-MSI对甘草饮片进行分析,提供了甘草黄酮类和皂苷类化合物的生物合成途径重要信息,将空间分辨的化学信息与微观层面的形态细节相结合^[8]。DESI-MSI对不同温度黄连样品的断面成分分布进行整体定性分析,这是DESI-MSI在中药饮片领域研究的一大应用,是对不同部位成分定量分布的定性补充,将黄连“温度-成分-分布”进行关联分析^[9,10]。以历代本草所总结的传统品质评价方法为依据,采

用现代科技手段从性状、显微结构、化学成分3个层面对移栽和仿野生2种规格黄芪药材进行系统比较。解吸电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI) 对移栽及仿野生黄芪木质部与韧皮部所含次生代谢物及其空间分布进行对比分析,旨在指导黄芪的高品质生产。在板蓝根的质量控制中,研究人员利用DESI-Q-TOF/MS技术,结合多元统计分析方法,成功揭示了板蓝根代谢物的空间分布,并确定了潜在的质量标志物,为板蓝根的质量评价提供了科学依据。

2.3 药用植物活性成分质量控制

药用植物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。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。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靶向成分定位和体内生物合成的理解,为关联药效部位和中药合理用药提供依据。

有研究首次可视化了不同产地番红花球茎中不同物质在不同部位的分布特征,通过优化切片厚度,利用DESI-MSI对不同产地番红花球茎内源性代谢物的分布特征进行了可视化研究,实现了黄酮、类胡萝卜素、氨基酸和有机酸的原位表征,为探究番红花全生命周期内的生长过程和开展番红花球茎物质筛选提供了新的技术支持。Tong等结合DESI-MSI和LC-MS探索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前体。杨等人利用UHPLC-QTOF-MS结合DESI-MSI技术探究人参不同生长年限和不同部位差异标志物并对其空间分布进行可视化定位。有学者系统分析和研究了西洋参和三七根组织中基因的转录,通过DESI-MSI和UHPLC-QTOF-MS联用,同时实现对西洋参、三七中皂苷成分空间分布的可视化分析和质量标志物的鉴定,通过皂苷的分布和含量以及对应基因谱描述了介于西洋参和三七之间的差异,为人参属植物的基因改良和育种培育提供了良好的依据。有研究采用解吸电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI) 技术结合非靶向代谢组学分析,探究了灵芝子实体在四个不同成熟阶段(原基期、开伞期、成熟期和采收期)的代谢物分布特征。阐明了灵芝酸在四个发育阶段子实体中的时空动态分布规律,为灵芝药用部位的合理利用提供了依据。Wu等分析了钩吻不同生长阶段各器官/组织切片中药理活性生物碱的分布特征。值得注意的是,随着植株发育成熟,多种生物碱在组织间呈现明显的扩散与转移现象。

3 总结与展望

随着国家“加大中医药振兴发展支持力度,推进中医药综合

改革”战略的不断改进实施,我国中医药产业进入了发展的黄金时代。近年来,随着中药需求的不断增加及人们用药安全意识的不断提升,中药质量控制显得尤为重要,DESI-MSI在中药制剂中的应用涵盖了成分分析与质量控制、炮制工艺监测与优化等多个方面。该技术具有高通量检测能力、空间分布可视化、相对含量分析等优势,为中药制剂的研发、生产和质量控制提供了有力支持。

未来,DESI-MSI技术在中药制剂研究中的应用将主要集中在以下几个方面:一是开发更高效的DESI-MSI分析方法,提高检测灵敏度和空间分辨率。二是结合其他分析技术,如色谱技术、核磁共振技术等,实现对中药制剂中化学成分的全面分析。三是利用DESI-MSI技术构建中药化学成分数据库,为中药质量控制和新药研发提供数据支持。随着DESI-MSI技术的不断发展和专家学者的深入研究,其在中药制剂研究中的应用将更加广泛和深入,为确保临床用药安全有效,建立健全科学、可行的质量评价体系,为完善中药现代化研究提供强有力的技术支撑。

【参考文献】

- [1]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.
- [2]杨迎晨,陈企发,夏炎.更深度的“照相”技术——质谱成像的发展与应用[J].大学化学,2020,35(3):47.
- [3]刘龙婵,李依璠,张方丽.解吸电喷雾电离质谱技术在天然药物分析中的应用进展[J].药学学报,2021,56(8):2204-2206.
- [4]孙博,赵一帆,朱广伟,等. DESI-MSI在半夏泻心汤质量控制中的应用[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(07):117-128.
- [5]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.中草药,2020,51(13):3433-3443.
- [6]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.
- [7]侯寓森,裴照卿,徐彬杰,等.基于UPLC-Q-TOF-MS、DESI-MSI法实时监测附子生长过程中不同部位多效唑变化[J].中成药,2023,45(08):2603-2608.
- [8]熊田田,罗世英,裴照卿,等.基于质谱成像可视化表征甘草饮片主要化学成分组织分布[J].亚太传统医药,2023,19(5):54-58.
- [9]王丹,戚苗,赵禾笛,等. HPLC及DESI-MSI法对不同生长年限黄连次生代谢产物的动态积累及分布规律的研究[J].北京中医药大学学报,2022,45(06):612-620.
- [10]王丹,基于不同温度影响的黄连整体质量评价研究[D].北京:北京中医药大学,2022.

作者简介:

张相宜(1983--),女,汉族,浙江杭州人,主管药师,硕士研究生,研究方向: 中药制剂质量控制。