



空间代谢组学技术在神经退行性疾病中的应用发展*

徐路涛^{1,2)} 李 乾^{1,2)} 韩书磊^{1,2)} 陈 欢^{1,2)**} 侯宏卫^{1,2)**} 胡清源^{1,2)}⁽¹⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 烟草生物学效应重点实验室, 郑州 450006; ⁽²⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200

摘要 神经退行性疾病 (NDDs) 的发病机制涉及脑区复杂的代谢网络改变, 并呈现显著的空间异质性。传统的代谢组学因缺乏空间维度, 难以揭示特定脑区和细胞微环境中的关键代谢变化, 限制了对 NDDs 核心病理机制的深入理解。以质谱成像 (MSI) 为核心的空间代谢组学技术, 通过在组织原位对成百上千种内源性代谢物、脂质、神经递质、肽段及金属离子等进行高分辨率的同步检测与定位, 克服了传统方法的局限, 为 NDDs 发病机制的研究提供了新的空间视角。本综述讨论了主流空间代谢组学技术平台 (基质辅助激光解吸电离质谱成像 (MALDI-MSI)、二次离子质谱成像 (SIMS-MSI)、解吸电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI) 和新兴技术等) 的特性、适用场景和当前技术限制, 重点阐述空间代谢组学技术在 NDDs 病理微环境 (A β 斑块、tau 蛋白、路易小体等) 化学异质性解析、脑区和细胞代谢脆弱性图谱描绘等方面的应用发展, 并结合类器官模型、多器官轴、单细胞及亚细胞等当下前沿 NDDs 研究方法, 对该技术在早期诊断、药物筛选和精准治疗等领域进行了总结和展望。

关键词 空间代谢组学, 质谱成像, 神经退行性疾病, 阿尔茨海默病, 帕金森病

中图分类号 R741.05, Q75

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0060

CSTR: 32369.14.pibb.20250060

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDDs) 是一类以进行性神经元丢失和功能损失为核心病理特征的慢性中枢神经系统慢性退行性病变, 其不断加剧的疾病负担正成为全球公共卫生安全的重大挑战^[1]。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 最为常见, 其次是亨廷顿舞蹈病 (Huntington's disease, HD) 和肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等^[2]。这些疾病病理复杂, 发病机制尚不完全清楚。

代谢组学是系统生物学的重要组成部分, 致力于全面鉴定和定量生物体系内所有小分子代谢物, 从而揭示生物体的代谢状态和调控机制^[3]。相较于基因组和蛋白质组, 代谢组位于生命活动的下游, 能够更直接地反映细胞的生理状态和功能变化, 并整合基因、蛋白质及环境因素的影响, 为理解疾病发生发展机制提供了新的视角^[4]。近年来, 随着高分辨质谱 (high-resolution mass spectrometry, HRMS) 和数据分析技术的快速发展, 代谢组学在神经科学领域的应用日益广泛, 有

助于揭示 NDDs 中的代谢异常^[5]。

基于液质色谱-质谱法 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 的代谢组学研究通常需要对组织样品进行均质化处理, 虽然能够获得整体代谢谱信息, 但却丢失了代谢物关键的空间分布信息^[6]。然而, 在结构复杂且功能区隔化的神经系统中, 代谢物的空间分布与局部微环境、神经元与神经胶质细胞之间的相互作用以及病理进程密切相关。质谱成像 (mass spectrometry imaging, MSI) 技术的出现, 使得在保留组织固有形态和空间信息的同时, 实现对多种代谢物进行原位分析成为可能^[7-8]。早期的研究表明, MSI 技术揭示了 AD 模型小鼠中与 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块相关的脂质代谢异常^[9], 以及 PD 患者脑

* 北京生命科技研究院 (2023000CA0040, 2023000CB0030) 资助项目。

** 通讯联系人。

陈欢 Tel: 0371-67672597, E-mail: hunny_ch@163.com

侯宏卫 Tel: 0371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

收稿日期: 2025-02-09, 接受日期: 2025-07-10

组织中特定代谢物在黑质区域的特异性变化^[10],证实了空间代谢组学在NDDs研究中的应用潜力。利用空间代谢组学技术,绘制NDDs进程中的代谢图谱,能够在组织原位更精细地解析疾病发生发展的微环境代谢变化,识别潜在的疾病生物标志物和治疗靶点。

本文旨在系统性地评述空间代谢组学在NDDs研究领域的应用现状、关键贡献与未来方向。重点评估其在解析NDDs病理机制方面的优势和限制,探讨其在揭示病理微环境复杂性、细胞异质性及区域选择性脆弱性等重要科学问题中的作用。同时,结合最新进展,审视该领域面临的技术瓶颈与转化挑战,并展望其未来发展趋势及其对NDDs基础研

究和临床实践的潜在影响。

1 空间代谢组学技术平台

1.1 主要技术概述

MSI能够在保留生物样品空间信息的同时分析其分子化学组成^[11]。其基本原理是通过对样品表面进行逐点质谱分析,获取每个空间坐标的质谱数据,进而构建目标分子在样品中的二维或三维分布图^[12]。其中以基质辅助激光解吸电离质谱成像(matrix-assisted laser desorption ionization-mass spectrometry imaging, MALDI-MSI)应用最广泛,MALDI-MSI的一般工作流程如图1所示。

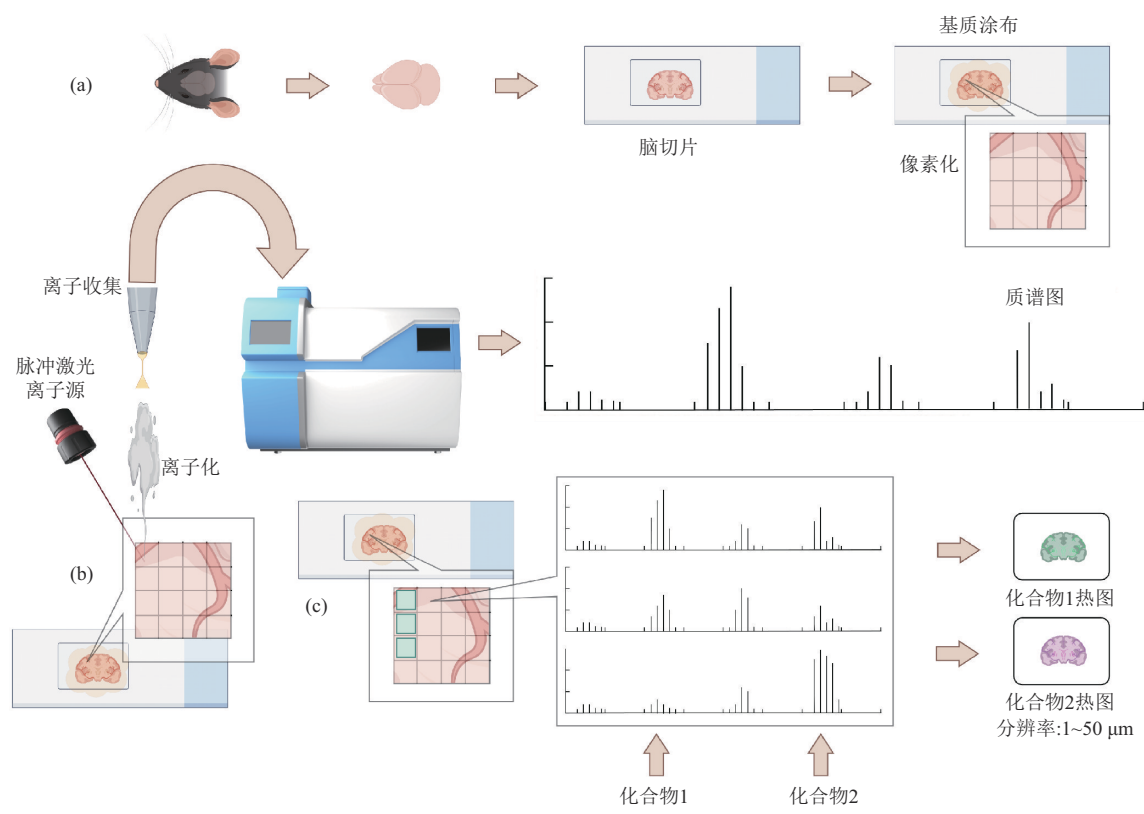


Fig. 1 Process flow diagram for MALDI-MSI technology (created with Figdraw)

图1 MALDI-MSI技术简要原理流程图(本图由Figdraw绘制)

(a) 样品的取材及冷冻切片, (b) 设置扫描区域及离子化, (c) 扫描及成像分析。

当前用于NDDs空间代谢组学研究的技术平台多样。目前常用的质谱成像技术主要包括MALDI-MSI、二次离子质谱(secondary ion mass spectrometry, SIMS)成像和解吸电喷雾电离质谱成像(desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging, DESI-MSI)等。MALDI-

MSI应用最为广泛,对脂质、肽段和部分小分子具有良好覆盖度和灵敏度^[13]。SIMS以其亚微米至纳米级的超高分辨率,适用于元素和部分小分子的亚细胞定位^[14-15]。DESI-MSI在常压下操作,样品前处理简单,适合快速筛查表面脂质^[15-16]。激光剥蚀电感耦合等离子体质谱成像(laser ablation

inductively coupled plasma mass spectrometry 成像^[17-19]。表1对这些技术的关键特性进行了详细比较。LA-ICP-MSI) 则专注于高灵敏度的元素

Table 1 Comparative analysis of major spatial metabolomics technology platforms and their application assessment in NDDs research

表1 主要空间代谢组学技术平台的比较及其在NDDs研究中的应用评估

技术平台	离子化原理&空间分辨率	优点	局限性&NDDs研究考量	NDDs研究适切性述评	参考文献
基质辅助激光解吸电离质谱成像 (MALDI-MSI)	激光激发共结晶基质, 能量转移使分析物解吸/离子化 (可达~1 μm)	灵敏度较高, 质量范围宽 (小分子到蛋白质), 技术成熟, 应用广泛; 对脂质、肽段、部分神经递质、糖类覆盖较好	依赖基质 (引入干扰、影响定量、分布均匀性是挑战); 真空环境; 常规应用下亚细胞分辨率困难; 可能对易氧化/不饱和脂质分析有挑战; 离子抑制效应	常用技术之一, 适用于绘制脑区/细胞层级的脂质、肽段、糖类及部分代谢物的空间图谱; 研究病灶 (如Aβ斑块) 周围较大范围的化学特征变化。结合离子迁移分离 (ion mobility separation, IMS) 可显著提高异构体分辨能力。需关注定量准确性和对低丰度、不稳定分子的检测局限	[13, 20, 20-26]
二次离子质谱 (SIMS) 成像	高能初级离子束 (如 Bi ⁺ 、Au ⁺ 、C ₆₀ ⁺ 、Cs ⁺) 轰击表面, 溅射产生二次离子 <1 μm 至纳米级	高空间分辨率 (亚细胞/细胞器级); 元素和同位素分析能力强; 可用于小分子 (如胆固醇) 亚细胞定位; 无需基质	分子碎裂严重 (鉴定复杂有机分子困难); 离子产率低, 灵敏度相对较低 (对大分子); 通常需超高真空; 有机分子定量困难	实现高分辨定位的有效工具, 特别适用于研究NDDs中金属离子 (Fe ²⁺ 、Cu ²⁺ 、Zn ²⁺ 、Hg ²⁺) 的亚细胞分布及其与病理结构 (斑块、Lewy小体) 的关联; 分析同位素标记代谢物的亚细胞动态; 分析特定小分子或脂质 (如胆固醇) 的膜结构。但在提供复杂脂质组或肽段组信息方面存在局限	[4, 10-11, 17-18, 27-30]
解吸电喷雾电离质谱成像 (DESI-MSI)	带电溶剂微滴喷射至样品表面, 萃取并电离分析物, 常压操作 30~200 μm	无需基质, 样品前处理简单, 常压快速分析, 对组织损伤小, 适合快速筛查和表面分析 (尤其脂质)	空间分辨率相对较低, 通常难以解析细胞异质性或精细病理结构; 主要探测表面信息; 对极性/水溶性或深层分子检测能力有限; 溶剂可能引起侧向扩散; 存在离子抑制效应	适用于快速筛查大尺度脂质分布模式、组织表型区分、药物分布研究; 因其便捷性在术中诊断等领域有潜力。但对于需细胞级分辨率或解析组织内部结构的NDDs机制研究, 其应用受到一定限制。结合元素成像的多模态工作流程可拓展其应用	[31-33]
激光剥蚀电感耦合等离子体质谱成像 (LA-ICP-MSI)	激光烧蚀样品产生气溶胶, 导入ICP进行元素电离和质谱分析 μm 级 (取决于激光光斑)	高灵敏度、高精度的元素定量成像; 可分析多种元素; 与组织形态兼容性较好	仅提供元素信息, 无法检测有机分子; 激光烧蚀是破坏性分析	是元素成像的有效方法, 是研究NDDs中金属离子 (Fe, Cu, Zn等) 失衡、定量其空间分布、并与核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等其他成像关联的重要技术。可结合金属标记抗体进行间接蛋白质成像	[17-18, 23, 34-36]

续表1					
技术平台	离子化原理&空间分辨率	优点	局限性&NDDs研究考量	NDDs研究适切性述评	参考文献
新兴技术及改进技术	多样化 (如气流辅助解吸电喷雾电离 (airflow-assisted desorption electrospray ionization, AFADESI)、纳米解吸电喷雾电离 (nanospray desorption electrospray ionization, mass spectrometry Nano-DESI)、高分辨 MALDI/SIMS 源、衍生化MSI等) Nano-DESI: ≤10 μm; 高分辨 MALDI/SIMS: ≤1 μm或亚微米)	针对特定瓶颈进行改进: 提高速度学特异性/分离异构体例如离子迁移质谱成像 (ion mobility spectrometry-imaging, IMS-MSI)、提高分辨率 (高分辨平台)、优化特定分子检测 (衍生化MSI)	通常仍面临一些原有技术的挑战, 或引入新的复杂性 (如仪器成本、操作难度、数据量处理)	具有应用潜力, 有望通过克服现有技术瓶颈, 推动NDDs空间代谢组学研究向更深、精细的层次发展。例如, IMS-MSI对理解脂质异构体在斑块病理中的作用至关重要。高分辨率技术是解析细胞和亚细胞代谢异质性的关键	[20, 37-40]

1.2 针对NDDs研究需求的评估与权衡

为NDDs研究选择最合适的空间代谢组学技术平台, 需要仔细平衡技术的分析性能与待解决生物学问题的具体需求。NDDs研究往往需要在细胞乃至亚细胞尺度上, 对化学性质多样、丰度差异巨大的分子进行精确定位、鉴定和相对定量。以下将从空间分辨率、化学覆盖度以及定性定量能力3个关键维度进行评估。

1.2.1 空间分辨率

解析NDDs微观病理 (如Aβ斑块内部结构、线粒体代谢物、突触脂质^[41]) 对分辨率要求极高。SIMS成像提供较高的亚细胞分辨率^[28-29], 但通常伴随着分子信息完整性和分析通量的降低。优化后的MALDI-MSI可达2~10 μm分辨率^[26, 42], 足以分辨细胞层或大型细胞, 是兼顾分辨率和化学覆盖度的常用选择, 但稳定实现高分辨率同时保持高灵敏度仍具挑战。DESI-MSI分辨率较低, 主要适用于区域级分析^[31]。因此, 研究者需在分辨率、灵敏度、化学信息和分析速度间做出权衡。亚细胞定位优选SIMS/LA-ICP-MS (用于金属离子)^[18, 36, 43-44], 而细胞/组织层面的脂质组/肽段组研究常选MALDI-MSI^[9, 22, 45]。结合高分辨率光学显微镜的关联化学成像 (correlative chemical imaging, CCI) 是弥补MSI分辨率不足、实现精准定位的重要策略^[46-48]。

1.2.2 化学覆盖度

NDDs涉及广泛的分子类别紊乱。MALDI对

主要脂质类别 (磷脂、鞘脂、胆固醇等) 覆盖较好^[21, 49], 但区分关键的脂质异构体常需结合离子迁移质谱成像 (ion mobility spectrometry-mass spectrometry imaging, IMS-MSI)^[20]。小分子代谢物 (如能量代谢中间体、神经递质) 的检测因丰度低、极性高、离子化效率低而具有挑战性, 常需优化基质^[50]或化学衍生化^[39]。肽段组学 (如Aβ肽段^[24]) 是MALDI常应用的领域, 但仍面临灵敏度和覆盖度挑战。糖组学^[23]是新兴方向。元素分析是SIMS^[14]和LA-ICP-MS^[19]的专长。

目前尚无单一MSI技术能全面覆盖NDDs相关的所有分子类别。研究者需根据主要研究目标选择最适合的技术平台 (如研究脂质选MALDI-MSI/DESI-MSI/SIMS, 研究金属选SIMS/LA-ICP-MSI), 并意识到所选技术对其他分子类别的覆盖局限性。多技术联用 (如在连续切片上分别进行脂质和元素成像) 或开发兼容多类分子的优化流程^[51]是提高覆盖度的策略。

1.2.3 定量与鉴定

MSI信号易受基质效应、离子抑制等因素影响, 使得从原始信号推断分子的定量数据具有挑战性, 即便是相对定量也可能因这些效应的空间不均一而产生偏差, 实现可靠的原位定量仍是挑战, 需要有效的校准方法和标准化流程^[52]。整合多维度信息是常用的策略, 这包括利用高分辨率质谱获取精确的元素组成, 通过原位串联质谱解析分子碎片特征, 借助IMS-MSI区分同分异构体并获得碰撞

截面数据,同时结合高质量的空间代谢物数据库、智能注释算法以及与传统LC-MS/MSI等定量技术的交叉验证与比对。这种多技术、多信息源的综合应用,为提升空间代谢组学数据的定量精度和化学注释的置信水平提供了重要途径。

2 空间代谢组学解析NDDs病理生态位

空间代谢组学的一个重要特点在于其提供的空间情境位置信息,使得研究者能够将分子层面的变化与其发生的精确生理或病理位置(如特定的细胞类型、病理结构或解剖区域)紧密联系起来。这一特点有助于研究者在相关性描述基础上,进一步探究潜在的因果机制。本节将围绕NDDs的几个核心病理主题,系统综述空间代谢组学为理解疾病机制提供的新视角。

2.1 解构病理微环境:蛋白质聚集体周围的化学景观

NDDs的核心病理特征之一是特定蛋白质(如A β 、tau蛋白、 α 突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)和路易小体(Lewy body, Lewy小体))的错误折叠与聚集,形成不溶性的包涵体或斑块。这些聚集体并非静态终产物,而是与其周围微环境发生复杂化学相互作用的动态中心。空间代谢组学为解析这些“病理生态位”的化学本质提供了有效的工具。

2.1.1 A β 微环境的解析

在空间代谢组学技术开发之前,基于脑组织匀浆的脂质组学和代谢组学研究已经发现,AD患者大脑整体存在脂质代谢紊乱(如特定鞘脂、磷脂水平变化)和能量代谢障碍的证据^[53]。然而,这些研究无法确定这些代谢改变与核心病理A β 斑块的空间关系。空间代谢组学改变了这一局面,大量的MSI研究^[21, 42, 54]表明,A β 斑块在分子组成上存在显著的空间异质性。这种异质性不仅体现在不同形态(致密核心或弥散)和不同成熟阶段的斑块之间,也存在于单个斑块的内部区域(核心或边缘)。利用高分辨率MSI、IMS-MSI及CCI技术,研究者得以精细描绘。

a. 斑块相关的脂质重塑模式:研究显示,特定脂质,如单唾液神经节苷脂(monosialoganglioside) GM1/GM2/GM3^[22]、胆固醇^[55]、部分磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)和磷脂酸(phosphatidic acid, PA)^[20, 56],特异性地富集在斑块内部或特定亚区^[42, 57],提示它们可能直接参与A β 的成核或稳定化。同时,在空间上

直接观察到髓鞘相关脂质(如硫苷脂^[58])在斑块周缘的耗竭^[49],为A β 诱导局部脱髓鞘提供了原位证据。IMS-MSI更进一步区分了特定脂质异构体与A β 特定构象或斑块结构的空间共定位^[20],揭示了脂质结构在调控A β 病理中的作用,这是传统方法难以实现的。

b. A β 肽段组成的空间变异:MSI能够在单个斑块水平区分不同A β 肽段(1~42、1~40、1~38、修饰形式等)的分布模式^[24, 45, 59],揭示了斑块形成和成熟的动态化学过程,例如A β 1~42在早期核心的富集和A β 1~40在后期成熟过程中的沉积。这为理解不同A β 种类在病理中的作用提供了空间维度信息。

c. 共定位的金属离子与应激标志物:元素成像技术与MSI结合,证实了Fe²⁺、Cu²⁺、Zn²⁺等金属离子在斑块内异常积累^[17, 36]。MSI还能直接定位斑块周围的氧化应激标志物或能量代谢相关分子^[40]的变化。

在空间水平上对脑组织认知的提升,深化了对A β 斑块生物学复杂性的探究,并为开发靶向策略提供了基础。

2.1.2 tau蛋白微环境的探索

与细胞外A β 斑块相比,对细胞内神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)及其微环境的空间代谢组学研究仍面临挑战,相关进展有限。传统生化方法可以从分离的神经元或富集的NFTs组分中分析其蛋白质修饰(如磷酸化)或结合分子,但难以反映其在细胞内原位的代谢状态。细胞水平的代谢组学研究(如基于流式分选或单细胞技术)虽能提供信息,但仍缺乏亚细胞定位能力。高分辨率技术(如NanoSIMS^[28]、高分辨MALDI)或结合细胞标记的策略可以对亚细胞级微环境进行表征,尽管相关研究仍处于早期阶段,但为直接探测NFTs阳性神经元内部的化学变化提供了可能。

初步研究提示,携带NFTs的神经元可能存在磷脂代谢异常,如特定磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)或磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)的组成或分布改变^[31]。这可能影响神经元的膜稳定性和信号转导。也有研究表明,这些神经元可能伴随线粒体功能障碍的代谢标志物改变,如肉碱或三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TAC)中间物的变化^[60-61],但目前尚未有利用空间代谢组学解析亚细胞级NFTs微环境的研究,主要限制在于难以实

现足够高的空间分辨率以清晰分辨细胞内结构, 并同时保持对相关代谢物的高灵敏度检测。

2.1.3 α -Syn和Lewy小体的化学景观解析

对于 α -Syn病理, 传统研究主要集中于其蛋白质组成和结构。虽然已知脂质代谢紊乱(特别是与溶酶体功能相关的葡萄糖脑苷脂酶(*glucocerebrosidase*, *GBA*)基因突变^[62]或鞘脂代谢异常^[63])是PD的重要风险因素和病理特征^[64], 但这些脂质改变与 α -Syn聚集体在空间上的直接关联缺乏直接证据。而空间代谢组学研究聚焦于 α -Syn聚集体(Lewy小体/神经突)周围的脂质代谢紊乱, 特别是与溶酶体功能障碍(如*GBA*突变)或脂质稳态调节因子(如*Prosaposin*)相关的鞘脂(如葡萄糖神经酰胺、神经节苷脂、神经酰胺)积累或丢失^[65]。这些发现表明, 脂质代谢异常可能是 α -Syn聚集和毒性的重要驱动因素或调节者。同时, 元素成像技术(SIMS/LA-ICP-MSI)在PD模型或患者黑质中发现 Fe^{2+} ^[18]或 Hg^{2+} ^[66]等金属离子与 α -Syn病理或易损多巴胺能神经元存在空间共定位, 支持了金属失衡在 α -Syn病理及相关氧化应激中的潜在作用。

2.2 绘制区域和细胞的代谢脆弱性图谱: 理解选择性神经变性

NDDs的一个显著特征是其选择性脆弱性^[67], 即疾病倾向于优先损害特定的神经元群体或大脑区域, 例如AD中的海马和内嗅皮层, 或PD中的黑质多巴胺能神经元。传统研究虽已提出高能量需求、特定受体表达或氧化应激易感性等假说, 但基于整体分析或局部观察难以完全解释脆弱性的复杂性与精确性。空间代谢组学通过提供分子在组织内的精确定位信息, 为从空间依赖性的代谢角度理解选择性脆弱性机制提供了新途径。

空间代谢组学揭示了部分脆弱性源于细胞或区域内在的代谢特征。线粒体功能障碍是NDDs的共同病理通路, MSI技术能够精确定位组织内能量代谢衰竭的“热点区域”, 如AD海马区锥体细胞层1(hippocampal area CA1, 海马CA1区)^[50]和PD黑质致密部^[68], 这些区域正是神经活动密集、能量需求巨大的部位。在这些易损区域, 通过MSI直接观察到三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、磷酸肌酸等高能化合物的耗竭及TAC中间产物的紊乱, 为“局部能量供应不足是选择性神经元死亡的关键驱动因素”提供了具有解剖学定位的分子证据, 表明这些区域可能本身就处于能量代谢的临界

状态。同样, 脂质组成的区域特异性也可能构成脆弱性基础。MSI揭示了NDDs中脂质代谢紊乱的复杂空间模式, 例如, HD纹状体中棘神经元独特的膜脂组成改变^[69-70]可能直接影响其兴奋性和生存能力, AD脑中髓鞘脂质(特别是硫苷脂)的广泛丢失^[49, 58], 不仅局限于斑块周围, 其区域性差异也提示了特定区域髓鞘结构的脆弱性。通过绘制这些空间特异性的脂质脆弱性“地图”, 空间代谢组学将独特的脂质分子谱与特定细胞或区域的易损性关联起来。

空间代谢组学揭示, 局部病理微环境加剧了这种选择脆弱性。传统方法检测体液或匀浆中的神经递质及金属离子水平, 难以反映其在复杂神经网络中的精确作用位点。空间代谢组学则能够可视化特定化学通路的完整空间路径及其破坏。例如, 在AD中精确定位胆碱能通路特定节点的乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)水平下降^[71], 或在PD中直观展示多巴胺信号从黑质到纹状体的空间衰退轨迹^[72], 为理解核心神经化学缺陷如何导致特定环路功能障碍提供了空间维度的证据。元素成像技术(LA-ICP-MSI、SIMS)则描绘了必需金属(Fe、Cu、Zn)和潜在毒性金属(Al、Hg)在NDDs脑内的异常空间分布^[17, 36]。将这些金属的空间分布模式与特定的细胞类型、病理结构或氧化应激标志物进行空间关联分析, 有助于阐明金属失衡在特定位置驱动选择性神经毒性(例如通过催化氧化反应或介导铁死亡)的具体机制。

综上所述, 空间代谢组学提供了整合分析不同分子空间失调信息的能力。通过在特定脆弱区域(如PD黑质)同时评估多种分子(如多巴胺、铁离子、能量代谢物、特定脂质)的空间分布及其相互关系, 揭示它们之间的协同作用的分子网络。这提示选择性脆弱性往往并非由单一因素决定, 而是多种风险因素在特定空间区域耦合作用的结果, 这种整合分析为理解脆弱性复杂成因提供了关键证据。

3 当前挑战与未来展望

尽管空间代谢组学在神经退行性疾病研究中展现出相应的应用潜力, 但要实现其广泛应用并利用其优势, 仍需克服多方面的挑战。

3.1 多模态系统整合与更高分辨率的挑战

为了超越对单一分子类别或层面的观察, 研究者正积极探索将空间代谢组学数据与其他空间分辨信息进行整合的策略, 以期构建更全面、更系统的

NDDs病理模型^[73]。

3.1.1 空间多组学的协同整合

NDDs的病理过程涉及从基因突变、转录调控紊乱、蛋白质错误折叠与聚集，到最终代谢表型改变的复杂级联反应。因此，在同一空间背景下整合多个组学层面的信息具有重要意义^[73]。将空间代谢组学与空间转录组学（spatial transcriptomics, ST）相结合^[74]，可以直接关联特定区域或细胞类型中基因表达（如代谢酶、转运蛋白）的变化与其对应代谢物丰度的改变，从而验证转录调控在代谢重塑中的作用，或揭示转录后、翻译后调控及代谢物运输等更复杂的空间调控逻辑。类似地，与空间蛋白质组学（基于MSI或抗体成像^[75]）的整合，能直接联系酶蛋白水平/定位与其催化的代谢反应，或受体/转运蛋白与其配体/底物代谢物的空间模式，对于理解信号通路的空间激活和代谢流的调控机制具有重要价值。已有研究成功实现了在同一组织切片上同时获取转录组和代谢组，或依次获取脂质、N-聚糖和肽段^[51, 76]的空间信息，展示了空间多组学整合的技术可行性。

3.1.2 多技术成像的深度整合

要将分子信息与具体的生物学结构和功能联系起来，仅靠组学数据是不够的。CCI策略通过将MSI数据与高分辨率光学显微镜（荧光、共聚焦、超分辨）、电子显微镜或拉曼光谱等成像技术进行像素级精确配准和联合分析^[29, 46-48]，实现了化学组分与细胞/亚细胞形态结构的直接对应。这对于解析NDDs中的关键亚细胞病理具有重要意义，例如，研究突触前后膜的脂质组成如何影响突触传递^[77]，观察线粒体内部的能量代谢物分布与其形态结构（如肿胀、碎裂）的关系，或精确描绘A β 斑块内部不同纤维结构区域的特定化学指纹^[9, 20]。CCI为在生物学结构背景下理解分子功能和病理机制提供了有效的工具。

尽管面临挑战，但系统整合是空间组学发展的重要方向。通过融合多层面的空间信息，有望超越对单一分子的关注，构建出能够较全面地反映NDDs病理过程时空动态演化的系统生物学模型，从而为疾病机制的理解和干预策略的制定提供更坚实的基础。图2展示了多模态成像技术在组学研究中的整合应用。

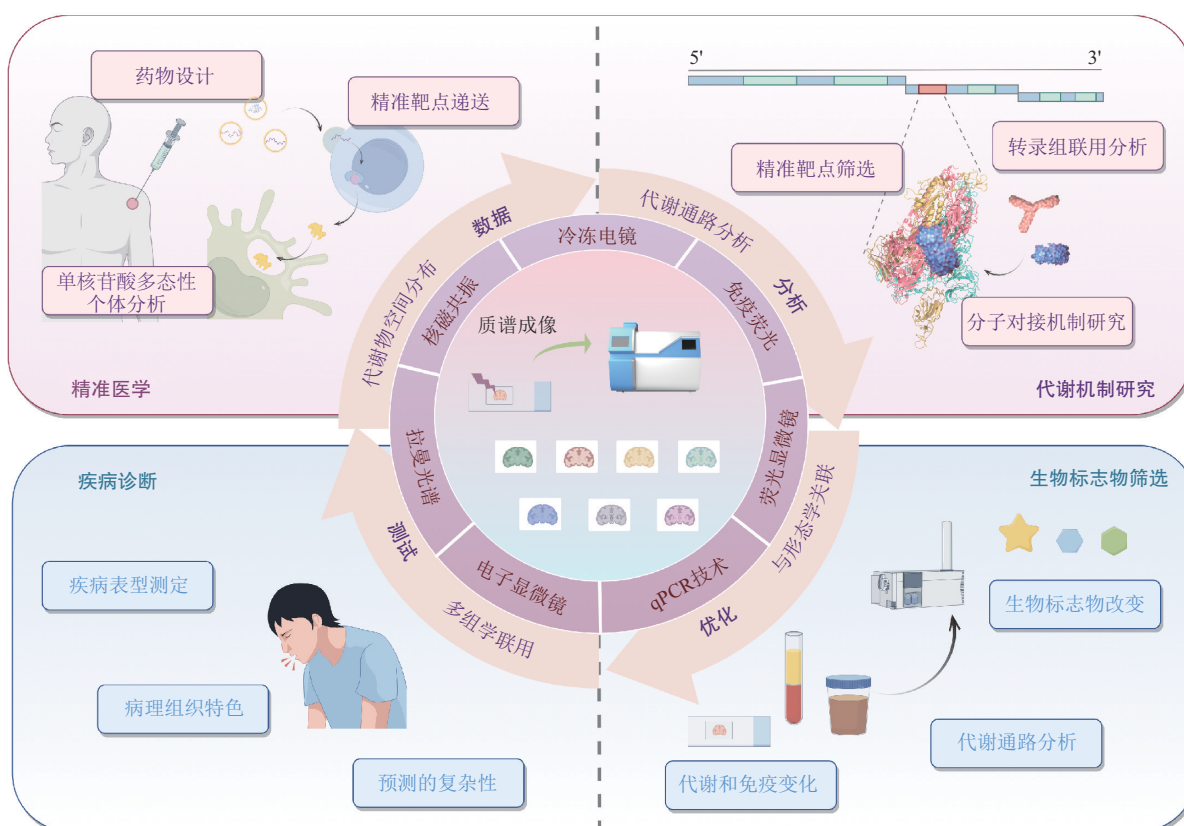


Fig. 2 Applications of multimodal imaging technologies integrated with omics research (created with Figdraw)

图2 多模态成像技术整合在组学研究中的应用（本图由Figdraw绘制）

3.2 空间代谢组学技术在代谢物识别和鉴定方面的挑战

准确注释 MSI 检测到的上千万个 m/z 信号是空间代谢组学应用于 NDDs 机制研究的主要挑战之一。与基于色谱分离的方法不同, MSI 直接分析复杂组织样本, 导致同分异构体和同量异位素的区分具有挑战性, 尤其对于结构多样且功能各异的脑部脂质 (如不同链长、不同不饱和度、不同键位的磷脂和鞘脂^[20, 49])。仅凭精确质量数难以区分这些关键异构体, 限制了对其在 A β 斑块形成或髓鞘病理^[78] 中精细作用的理解。此外, 缺乏色谱分离加剧了离子抑制效应和化学背景噪音, 而基质干扰 (如 MALDI) 或分子碎裂 (如 SIMS)^[44] 进一步增加了低丰度或不稳定代谢物 (如神经递质) 信号的准确归属难度。现有的公共数据库往往缺乏针对 MSI 数据的特异性验证信息 (如原位 MS/MS 谱图、离子迁移率或空间分布先验知识), 使得自动化、高置信度的注释难以实现。这些鉴定上的不确定性直接影响通路分析的准确性和机制推断的可靠性。因此, 发展整合多维信息 (HRMS、MS/MS、IMS^[20, 57]) 的鉴定策略、构建 MSI 专用数据库和智能注释算法^[44, 79], 并对鉴定结果进行严格质控和谨慎解读, 是提升空间代谢组学研究深度和可信度的重要前提。

3.3 未来发展方向: 整合策略与新兴模型驱动 NDDs 空间代谢组学研究

空间代谢组学在 NDDs 领域具有应用潜力, 其未来发展不仅依赖于自身技术的突破, 也受益于其在其他前沿领域的成功应用。这些跨领域的经验将为 NDDs 研究提供新的视角和策略。

3.3.1 类器官与空间代谢组学融合

类器官与器官芯片技术为在体外构建模拟人脑特定区域或细胞组成的微生理系统提供了可能^[80]。将人源诱导多能干细胞 (human induced pluripotent stem cells, hiPSCs) 衍生的 NDDs 类器官模型 (尤其是类脑器官^[81]) 与空间代谢组学 (及其他空间组学) 相结合是一个具有应用前景的研究方向, 目前已有利用家族性 AD 患者衍生的类器官发展疾病病理学的研究^[82]。研究者可在高度可控的条件下, 精准模拟 NDDs 早期病理事件, 解析特定基因突变引发的细胞类型特异性代谢重塑, 阐明病理胁迫下神经元与胶质细胞的代谢相互作用, 并进行高通量药物筛选与空间药效评估。这一整合范式有助于 NDDs 早期机制的揭示和创新疗法的开发。

3.3.2 空间代谢组学解析多器官轴

日益增多的证据表明, NDDs 涉及外周器官与中枢神经系统的复杂对话, 形成了“肠-脑轴”、“肝-脑轴”等多器官病理轴^[83]。空间代谢组学为系统性、空间分辨地研究这些轴提供了有效工具。通过全身成像^[84]或多器官同步分析, 可以描绘外周代谢紊乱 (如肠道菌群失调相关代谢物^[85]) 与大脑特定区域病理 (如蛋白质聚集、神经炎症) 之间的空间关联, 为验证疾病的外周起源假说、理解系统性代谢疾病对 NDDs 风险的影响, 以及识别系统性空间代谢生物标志物提供关键证据。将多器官空间代谢组学与系统生物学模型结合, 有助于揭示 NDDs 作为全身性疾病的复杂代谢网络。

3.3.3 空间代谢组学解析神经环路网络

NDDs 本质上是影响特定神经环路的“网络疾病”, 病理可能沿神经连接扩散。借鉴神经影像学 and 连接组学的网络分析思路, 将 MSI 获得的区域性代谢图谱与大脑结构或功能连接图谱整合, 可以分析代谢异常是否在相互连接的脑区呈现协同变化。结合纵向研究, 追踪关键代谢异常 (如能量代谢障碍) 沿神经投射通路的空间“扩散”轨迹, 则有助于从代谢角度理解环路功能障碍的机制和病理传播的路径, 并可能识别出网络干预的关键代谢节点。

3.3.4 单细胞空间代谢组学的开发

NDDs 病理涉及细胞功能状态的动态变化, 特别是小胶质细胞和星形胶质细胞在神经炎症中的多样激活表型, 这些状态与其独特的代谢特征 (免疫代谢) 紧密耦联^[86]。借鉴单细胞组学和免疫学的研究策略, 结合高分辨率空间成像技术 (如 SIMS 或优化 MALDI) 与多重细胞状态标记, 单细胞或近单细胞空间代谢组学正成为可能。例如, 空间单核代谢组学 (spatial single nuclear metabolomics, SEAM) 方法利用高分辨率 SIMS 和计算算法, 能够直接从组织切片分割单核并提取原位代谢指纹, 无需标记且保留了空间信息^[87]。SEAM 已成功用于区分不同组织中的细胞亚群及其微环境依赖的代谢特征, 在肝纤维化中发现邻近病灶的肝细胞具有与特定转运蛋白基因上调相关的独特代谢谱。将此类技术应用于 NDDs 研究, 有望在单细胞水平精确描绘不同功能状态 (如促炎/抑炎) 的胶质细胞或应激神经元的代谢指纹, 并将其与特定功能 (如吞噬、炎症因子释放) 相关联, 从而深入理解神经炎症的复杂性、细胞异质性及其在疾病中的作用。尽管面临代谢物注释和覆盖度的挑战, 但这种高分辨

率、状态分辨的空间代谢组学策略为揭示NDDs的细胞级机制和开发靶向特定细胞状态代谢的干预方法提供了新的研究途径。

3.3.5 解析亚细胞器的分子景观

线粒体、溶酶体、内质网、突触等亚细胞器功能障碍是驱动NDDs神经元损伤的核心环节。为深入理解这些机制，需要在亚细胞尺度直接观察化学变化。利用超高分辨率CCI技术，将纳米级分辨率MSI^[28, 88]与超高分辨率显微镜或电子显微镜精确关联，有望在单个细胞器或突触结构上同时获取超微结构和化学分子的信息^[77]。这将使研究者能够直接观察线粒体能量代谢物的原位变化、溶酶体聚集物的化学成分、内质网应激相关的脂质重塑或突触膜关键脂质的精细分布，从而在分子层面阐明病理机制。

4 结 论

空间代谢组学，特别是以MSI为核心的技术体系，已经成为探究NDDs病理机制的重要工具。通过在组织原位、以不断提高的空间分辨率和化学特异性分析代谢物，空间代谢组学揭示了NDDs病理微环境中的化学复杂性、区域与细胞的代谢异质性，以及代谢改变与核心病理（如蛋白质聚集、金属失衡）之间紧密的时空耦合关系。研究不再仅仅关注代谢物水平的升降，而是更加注重这些变化发生的精确位置及其功能性后果。从精细解析A β 斑块的化学异质性并关联其结构多态性^[20, 41]，到定位PD黑质中铁积累与多巴胺能神经元的关系^[18]，再到追踪HD模型症状前期的区域性脂质动力学^[70]，空间代谢组学提供了有助于机制解析的关键信息，这些是传统整体分析方法难以实现的。

空间代谢组学与空间转录组学、蛋白质组学以及先进成像技术的整合，正推动对NDDs进行系统性、空间多维度理解的新阶段。尽管在技术标准化、定量准确性、数据解读深度和临床转化等方面仍面临挑战，但空间代谢组学凭借其提供关键空间背景信息的核心优势，有望在持续的技术创新（更高分辨率、灵敏度、化学覆盖度）和多学科智慧（尤其是AI辅助分析）的推动下，为阐明NDDs核心机制、发现创新性生物标志物以及开发精准治疗策略做出重要贡献，为NDDs研究提供新的生物学见解。

参 考 文 献

- [1] Li X, Feng X, Sun X, *et al.* Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 937486
- [2] Ribot C, Soler C, Chartier A, *et al.* Activation of the ubiquitin-proteasome system contributes to oculopharyngeal muscular dystrophy through muscle atrophy. *PLoS Genet*, 2022, **18**(1): e1010015
- [3] Zhu M, Li M, Zhou W, *et al.* Metabolomic analysis identifies glycometabolism pathways as potential targets of Qianggan extract in hyperglycemia rats. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 671
- [4] Zha Y, Punt P J. Exometabolomics approaches in studying the application of lignocellulosic biomass as fermentation feedstock. *Metabolites*, 2013, **3**(1): 119-143
- [5] Hu X, Go Y M, Jones D P. Omics integration for mitochondria systems biology. *Antioxid Redox Signal*, 2020, **32**(12): 853-872
- [6] Havlikova J, Randall E C, Griffiths R L, *et al.* Quantitative imaging of proteins in tissue by stable isotope labeled mimetic liquid extraction surface analysis mass spectrometry. *Anal Chem*, 2019, **91**(22): 14198-14202
- [7] Liu Y, Li G, Gu T J, *et al.* Nanosecond photochemical reaction for enhanced identification, quantification, and visualization of primary amine-containing metabolites by MALDI-mass spectrometry. *Anal Chem*, 2022, **94**(9): 3774-3781
- [8] Li H, Tan Y, Cheng X, *et al.* Untargeted metabolomics analysis of the hippocampus and cerebral cortex identified the neuroprotective mechanisms of Bushen Tiansui formula in an A β ₂₅₋₃₅-induced rat model of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 990307
- [9] Kaya I, Jennische E, Dunevall J, *et al.* Spatial lipidomics reveals region and long chain base specific accumulations of monosialogangliosides in amyloid plaques in familial Alzheimer's disease mice (5xFAD) brain. *ACS Chem Neurosci*, 2020, **11**(1): 14-24
- [10] Bae Y J, Kim J M, Sohn C H, *et al.* Imaging the substantia nigra in parkinson disease and other parkinsonian syndromes. *Radiology*, 2021, **300**(2): 260-278
- [11] Zhang J, Hong Y, Xie P, *et al.* Spatial lipidomics reveals anticancer mechanisms of bufalin in combination with cinobufagin in tumor-bearing mice. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 593815
- [12] Inglese P, Correia G, Pruski P, *et al.* Colocalization features for classification of tumors using desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging. *Anal Chem*, 2019, **91**(10): 6530-6540
- [13] Jha D, Blennow K, Zetterberg H, *et al.* Spatial neurolipidomics-MALDI mass spectrometry imaging of lipids in brain pathologies. *J Mass Spectrom*, 2024, **59**(3): e5008
- [14] Gnaser H, Reuscher B, Brodyanski A. Focused ion beam implantation of Ga in nanocrystalline diamond: fluence-dependent retention and sputtering. *Nucl Instrum Meth Phys Res*

- Sect B Beam Interact Mater At, 2008, **266**(8): 1666-1670
- [15] Lopez-Adams R, Newsome L, Moore K L, *et al.* Dissimilatory Fe (III) reduction controls on arsenic mobilization: a combined biogeochemical and NanoSIMS imaging approach. *Front Microbiol*, 2021, **12**: 640734
- [16] Zhang R, Wu J, Liu S, *et al.* Spatial distribution of (R)-salbutamol in rat brain following nasal and intravenous administration using DESI-MS. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(1): 35
- [17] Bulk M, Abdelmoula W M, Geut H, *et al.* Quantitative MRI and laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry imaging of iron in the frontal cortex of healthy controls and Alzheimer's disease patients. *NeuroImage*, 2020, **215**: 116808
- [18] Li S J, Ren Y D, Li J, *et al.* The role of iron in Parkinson's disease monkeys assessed by susceptibility weighted imaging and inductively coupled plasma mass spectrometry. *Life Sci*, 2020, **240**: 117091
- [19] Folarin O R, Olopade F E, Olopade J O. Essential metals in the brain and the application of laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry for their detection. *Niger J Physiol Sci*, 2021, **36**(2): 123-147
- [20] Michno W, Wehrli P M, Koutarapu S, *et al.* Structural amyloid plaque polymorphism is associated with distinct lipid accumulations revealed by trapped ion mobility mass spectrometry imaging. *J Neurochem*, 2022, **160**(4): 482-498
- [21] Hanrieder J. Lipid imaging of Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem*, 2024, **168**(7): 1175-1178
- [22] Ollen-Bittle N, Pejhan S, Pasternak S H, *et al.* Co-registration of MALDI-MSI and histology demonstrates gangliosides co-localize with amyloid beta plaques in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2024, **147**(1): 105
- [23] Hawkinson T R, Clarke H A, Young L E A, *et al.* *In situ* spatial glycomic imaging of mouse and human Alzheimer's disease brains. *Alzheimers Dement*, 2022, **18**(10): 1721-1735
- [24] Michno W, Stringer K M, Enzlein T, *et al.* Following spatial A β aggregation dynamics in evolving Alzheimer's disease pathology by imaging stable isotope labeling kinetics. *Sci Adv*, 2021, **7**(25): eabg4855
- [25] Sun Z, Wang F, Liu Y, *et al.* Recent strategies for improving MALDI mass spectrometry imaging performance towards low molecular weight compounds. *Trac Trends Anal Chem*, 2024, **175**: 117727
- [26] Bien T, Koerfer K, Schwenzfeier J, *et al.* Mass spectrometry imaging to explore molecular heterogeneity in cell culture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(29): e2114365119
- [27] Le M U T, Park J H, Son J G, *et al.* Monitoring lipid alterations in Drosophila heads in an amyotrophic lateral sclerosis model with time-of-flight secondary ion mass spectrometry. *Analyst*, 2024, **149**(3): 846-858
- [28] Rabasco S, Lork A A, Berlin E, *et al.* Characterization of stress granule protein turnover in neuronal progenitor cells using correlative STED and NanoSIMS imaging. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 2546
- [29] Roudeau S, Carmona A, Ortega R. Multimodal and multiscale correlative elemental imaging: from whole tissues down to organelles. *Curr Opin Chem Biol*, 2023, **76**: 102372
- [30] Moon D W, Park Y H, Lee S Y, *et al.* Multiplex protein imaging with secondary ion mass spectrometry using metal oxide nanoparticle-conjugated antibodies. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(15): 18056-18064
- [31] Zhang X, Wu C, Tan W. Brain lipid dynamics in amyloid precursor protein/presenilin 1 mouse model of early Alzheimer's disease by desorption electrospray ionization and matrix assisted laser desorption ionization-mass spectrometry imaging techniques. *J Proteome Res*, 2021, **20**(5): 2643-2650
- [32] King M E, Lin M, Spradlin M, *et al.* Advances and emerging medical applications of direct mass spectrometry technologies for tissue analysis. *Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif)*, 2023, **16**(1): 1-25
- [33] Costa C, De Jesus J, Nikula C, *et al.* A multimodal desorption electrospray ionisation workflow enabling visualisation of lipids and biologically relevant elements in a single tissue section. *Metabolites*, 2023, **13**(2): 262
- [34] Lores-Padín A, Fernández B, Álvarez L, *et al.* Multiplex bioimaging of proteins-related to neurodegenerative diseases in eye sections by laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry using metal nanoclusters as labels. *Talanta*, 2021, **221**: 121489
- [35] Hale O J, Wells T R, Mead R J, *et al.* Mass spectrometry imaging of SOD1 protein-metal complexes in SOD1G93A transgenic mice implicates demetalation with pathology. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 6518
- [36] Górska A, Markiewicz-Gospodarek A, Markiewicz R, *et al.* Distribution of iron, copper, zinc and cadmium in glia, their influence on glial cells and relationship with neurodegenerative diseases. *Brain Sci*, 2023, **13**(6): 911
- [37] Wang Z, Fu W, Huo M, *et al.* Spatial-resolved metabolomics reveals tissue-specific metabolic reprogramming in diabetic nephropathy by using mass spectrometry imaging. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(11): 3665-3677
- [38] Huang S, Liu X, Liu D, *et al.* Pyrylium-based derivatization for rapid labeling and enhanced detection of cholesterol in mass spectrometry imaging. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2022, **33**(12): 2310-2318
- [39] Chen Y, Xie C, Wang X, *et al.* 3-acetylpyridine on-tissue paterno-Büchi derivatization enabling high coverage lipid C=C location-resolved MS imaging in biological tissues. *Anal Chem*, 2022, **94**(44): 15367-15376
- [40] Lv Y, Yan S, Deng K, *et al.* Unlocking the molecular variations of a micron-scale amyloid plaque in an early stage Alzheimer's disease by a cellular-resolution mass spectrometry imaging platform. *ACS Chem Neurosci*, 2024, **15**(2): 337-345
- [41] Enzlein T, Lashley T, Sammour D A, *et al.* Integrative single-plaque analysis reveals signature A β and lipid profiles in the Alzheimer's brain. *Anal Chem*, 2024, **96**(24): 9799-9807

- [42] Michno W, Bowman A, Jha D, *et al.* Spatial neurolipidomics at the single amyloid- β plaque level in postmortem human Alzheimer's disease brain. *ACS Chem Neurosci*, 2024, **15**(4): 877-888
- [43] Doble P A, de Vega R G, Bishop D P, *et al.* Laser ablation-inductively coupled plasma-mass spectrometry imaging in biology. *Chem Rev*, 2021, **121**(19): 11769-11822
- [44] Lai H, Fan P, Wang H, *et al.* New perspective on central nervous system disorders: focus on mass spectrometry imaging. *Anal Methods*, 2024, **16**(47): 8080-8102
- [45] Michno W, Wehrli P, Meier S R, *et al.* Chemical imaging of evolving amyloid plaque pathology and associated A β peptide aggregation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2020, **152**(5): 602-616
- [46] Barut I, He X, Sener E, *et al.* Correlative cellular mass spectrometry imaging and amperometry show dose dependent changes in lipid composition and exocytosis. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(15): e202217993
- [47] Wehrli P M, Ge J, Michno W, *et al.* Correlative chemical imaging and spatial chemometrics delineate Alzheimer plaque heterogeneity at high spatial resolution. *JACS Au*, 2023, **3**(3): 762-774
- [48] Ge J, Koutarapu S, Jha D, *et al.* Tetramodal chemical imaging delineates the lipid-amyloid peptide interplay at single plaques in transgenic Alzheimer's disease models. *Anal Chem*, 2023, **95**(10): 4692-4702
- [49] Kaya I, Jennische E, Lange S, *et al.* Brain region-specific amyloid plaque-associated myelin lipid loss, APOE deposition and disruption of the myelin sheath in familial Alzheimer's disease mice. *J Neurochem*, 2020, **154**(1): 84-98
- [50] Chen Y, Hu D, Zhao L, *et al.* Unraveling metabolic alterations in transgenic mouse model of Alzheimer's disease using MALDI MS imaging with 4-aminocinnoline-3-carboxamide matrix. *Anal Chim Acta*, 2022, **1192**: 339337
- [51] Lee Y R, Kaya I, Wik E, *et al.* Comprehensive approach for sequential MALDI-MSI analysis of lipids, N-glycans, and peptides in fresh-frozen rodent brain tissues. *Anal Chem*, 2025, **97**(2): 1338-1346
- [52] Unsihuay D, Mesa Sanchez D, Laskin J. Quantitative mass spectrometry imaging of biological systems. *Annu Rev Phys Chem*, 2021, **72**: 307-329
- [53] Kelley A R. Mass spectrometry-based analysis of lipid involvement in Alzheimer's disease pathology-a review. *Metabolites*, 2022, **12**(6): 510
- [54] Ikegawa M, Kakuda N, Miyasaka T, *et al.* Mass spectrometry imaging in Alzheimer's disease. *Brain Connect*, 2023, **13**(6): 319-333
- [55] Zhang Y D, Ma C, Zheng K W, *et al.* Direct and rapid visualization of the spatial distribution of cholesterol in Alzheimer's and cancer tissue *via* MALDI mass spectrometry imaging. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2024, **35**(8): 1756-1767
- [56] Trinklein T, Rubakhin S S, Asadian M, *et al.* Mapping lipids associated with A β plaques in a mouse model of Alzheimer's disease *via* multiscale mass spectrometry imaging. *Alzheimers Dement*, 2025, **20**: e095788
- [57] Huang H X, Inglese P, Tang J, *et al.* Mass spectrometry imaging highlights dynamic patterns of lipid co-expression with A β plaques in mouse and human brains. *J Neurochem*, 2024, **168**(7): 1193-1214
- [58] Zhang Q, Li Y, Sui P, *et al.* MALDI mass spectrometry imaging discloses the decline of sulfoglycosphingolipid and glycerophosphoinositol species in the brain regions related to cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Talanta*, 2024, **266**: 125022
- [59] Koutarapu S, Ge J, Jha D, *et al.* Correlative chemical imaging identifies amyloid peptide signatures of neuritic plaques and dystrophy in human sporadic Alzheimer's disease. *Brain Connect*, 2023, **13**(5): 297-306
- [60] Wang X, Yang X, Hou Z, *et al.* Whole-brain mapping of metabolic alterations in a mouse model of Alzheimer's disease by desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging. *Talanta*, 2023, **253**: 124046
- [61] Fu J, An L. Histone methylation, energy metabolism, and Alzheimer's disease. *Aging Dis*, 2024; **15**(3): 833-853
- [62] Greuel A, Trezzi J P, Glaab E, *et al.* GBA variants in Parkinson's disease: clinical, metabolomic, and multimodal neuroimaging phenotypes. *Mov Disord*, 2020, **35**(12): 2201-2210
- [63] van Kruining D, Luo Q, van Echten-Deckert G, *et al.* Sphingolipids as prognostic biomarkers of neurodegeneration, neuroinflammation, and psychiatric diseases and their emerging role in lipidomic investigation methods. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **159**: 232-244
- [64] Milenkovic I, Blumenreich S, Futerman A H. GBA mutations, glucosylceramide and Parkinson's disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, **72**: 148-154
- [65] He Y, Kaya I, Shariatgorji R, *et al.* Prosaposin maintains lipid homeostasis in dopamine neurons and counteracts experimental Parkinsonism in rodents. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 5804
- [66] Pamphlett R, Bishop D P. Mercury is present in neurons and oligodendrocytes in regions of the brain affected by Parkinson's disease and co-localises with Lewy bodies. *PLoS One*, 2022, **17**(1): e0262464
- [67] Kampmann M. Molecular and cellular mechanisms of selective vulnerability in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci*, 2024, **25**(5): 351-371
- [68] García-Fernández M D, Larrea A, Fernández R, *et al.* Microarrays, enzymatic assays, and MALDI-MS for determining specific alterations to mitochondrial electron transport chain activity, ROS formation, and lipid composition in a monkey model of Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(6): 5470
- [69] Hunter M, Demarais N J, Faull R L M, *et al.* An imaging mass spectrometry atlas of lipids in the human neurologically normal and Huntington's disease caudate nucleus. *J Neurochem*, 2021, **157**(6): 2158-2172
- [70] Farzana F, McConville M J, Renoir T, *et al.* Longitudinal spatial

- mapping of lipid metabolites reveals pre-symptomatic changes in the hippocampi of Huntington's disease transgenic mice. *Neurobiol Dis*, 2023, **176**: 105933
- [71] Vallianatou T, Shariatgorji M, Nilsson A, *et al*. Molecular imaging identifies age-related attenuation of acetylcholine in retrosplenial cortex in response to acetylcholinesterase inhibition. *Neuropsychopharmacology*, 2019, **44**(12): 2091-2098
- [72] Fridjonsdottir E, Shariatgorji R, Nilsson A, *et al*. Mass spectrometry imaging identifies abnormally elevated brain L-DOPA levels and extrastriatal monoaminergic dysregulation in L-DOPA-induced dyskinesia. *Sci Adv*, 2021, **7**(2): eabe5948
- [73] Ruffini N, Klingenberg S, Schweiger S, *et al*. Common factors in neurodegeneration: a meta-study revealing shared patterns on a multi-omics scale. *Cells*, 2020, **9**(12): E2642
- [74] Vicari M, Mirzazadeh R, Nilsson A, *et al*. Spatial multimodal analysis of transcriptomes and metabolomes in tissues. *Nat Biotechnol*, 2024, **42**(7): 1046-1050
- [75] Bhatia H S, Brunner A D, Öztürk F, *et al*. Spatial proteomics in three-dimensional intact specimens. *Cell*, 2022, **185**(26): 5040-5058.e19
- [76] Zhang H, Ding L, Hu A, *et al*. TEMI: tissue-expansion mass-spectrometry imaging. *Nat Methods*, 2025, **22**(5): 1051-1058
- [77] Ahrends R, Ellis S R, Verhelst S H L, *et al*. Synaptoneurolipidomics: lipidomics in the study of synaptic function. *Trends Biochem Sci*, 2025, **50**(2): 156-170
- [78] Qiu S, Palavicini J P, Wang J, *et al*. Adult-onset CNS myelin sulfatide deficiency is sufficient to cause Alzheimer's disease-like neuroinflammation and cognitive impairment. *Mol Neurodegener*, 2021, **16**(1): 64
- [79] Zhang H, Zhang J, Yuan C, *et al*. Recent advances in mass spectrometry imaging combined with artificial intelligence for spatially clarifying molecular profiles: toward biomedical applications. *Trac Trends Anal Chem*, 2024, **178**: 117834
- [80] Unagolla J M, Jayasuriya A C. Recent advances in organoid engineering: a comprehensive review. *Appl Mater Today*, 2022, **29**: 101582
- [81] Chen H, Jin X, Li T, *et al*. Brain organoids: establishment and application. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 1029873
- [82] Park J C, Jang S Y, Lee D, *et al*. A logical network-based drug-screening platform for Alzheimer's disease representing pathological features of human brain organoids. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 280
- [83] Yadav H, Jaldhi, Bhardwaj R, *et al*. Unveiling the role of gut-brain axis in regulating neurodegenerative diseases: a comprehensive review. *Life Sci*, 2023, **330**: 122022
- [84] Liang X, Cao S, Xie P, *et al*. Three-dimensional imaging of whole-body zebrafish revealed lipid disorders associated with niemann-pick disease type C1. *Anal Chem*, 2021, **93**(23): 8178-8187
- [85] Singh Y, Trautwein C, Romani J, *et al*. Overexpression of human alpha-Synuclein leads to dysregulated microbiome/metabolites with ageing in a rat model of Parkinson disease. *Mol Neurodegener*, 2023, **18**(1): 44
- [86] Lee S, Devanney N A, Golden L R, *et al*. APOE modulates microglial immunometabolism in response to age, amyloid pathology, and inflammatory challenge. *Cell Rep*, 2023, **42**(3): 112196
- [87] Yuan Z, Zhou Q, Cai L, *et al*. SEAM is a spatial single nuclear metabolomics method for dissecting tissue microenvironment. *Nat Methods*, 2021, **18**(10): 1223-1232
- [88] Thomen A, Najafinobar N, Penen F, *et al*. Subcellular mass spectrometry imaging and absolute quantitative analysis across organelles. *ACS Nano*, 2020, **14**(4): 4316-4325

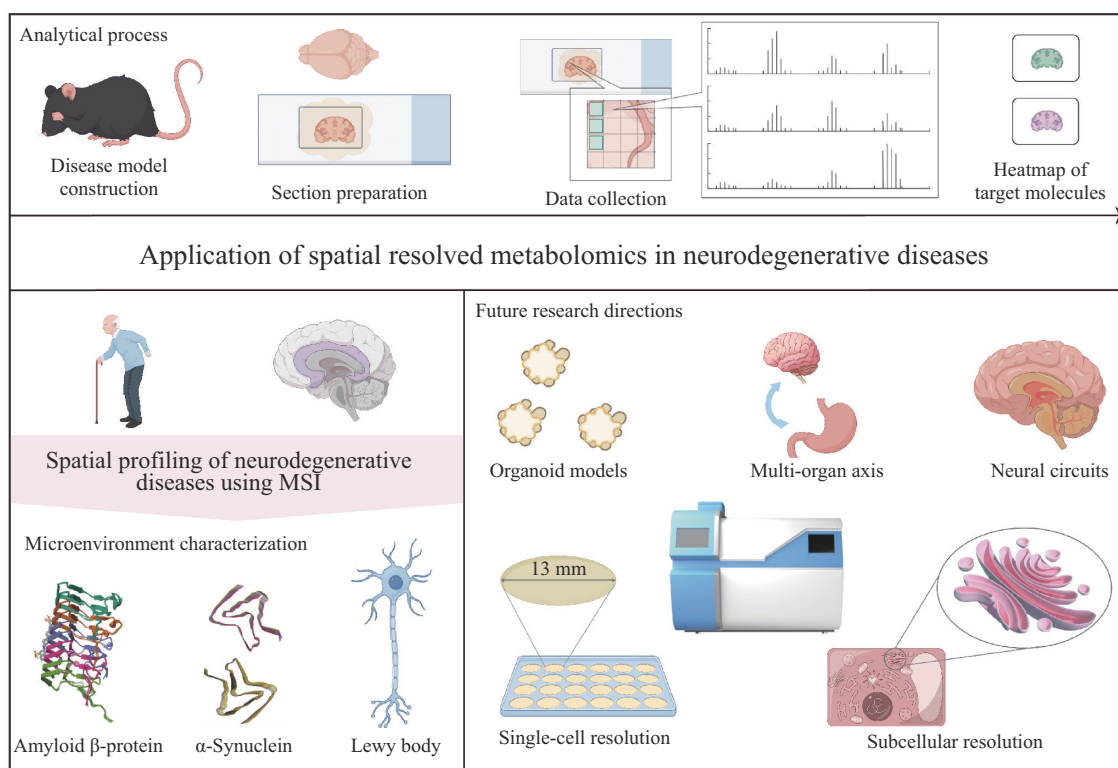
The Application of Spatial Resolved Metabolomics in Neurodegenerative Diseases*

XU Lu-Tao^{1,2)}, LI Qian^{1,2)}, HAN Shu-Lei^{1,2)}, CHEN Huan^{1,2)**}, HOU Hong-Wei^{1,2)**}, HU Qing-Yuan^{1,2)}

(¹⁾Key Laboratory of Tobacco Biological Effects, National Tobacco Quality Supervision and Inspection Center, Zhengzhou 450006, China;

²⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China)

Graphical abstract



Abstract The pathogenesis of neurodegenerative diseases (NDDs) is fundamentally linked to complex and profound alterations in metabolic networks within the brain, which exhibit marked spatial heterogeneity. While conventional bulk metabolomics is powerful for detecting global metabolic shifts, it inherently lacks spatial resolution. This methodological limitation hampers the ability to interrogate critical metabolic dysregulation within discrete anatomical brain regions and specific cellular microenvironments, thereby constraining a deeper

* This work was supported by grants from the Beijing Institute of Life Science and Technology (2023000CA0040, 2023000CB0030).

** Corresponding author.

CHEN Huan. Tel: 86-371-67672597, E-mail: hunny_ch@163.com

HOU Hong-Wei. Tel: 86-371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

Received: February 9, 2025 Accepted: July 10, 2025

understanding of the core pathological mechanisms that initiate and drive NDDs. To address this critical gap, spatial metabolomics, with mass spectrometry imaging (MSI) at its core, has emerged as a transformative approach. It uniquely overcomes the limitations of bulk methods by enabling high-resolution, simultaneous detection and precise localization of hundreds to thousands of endogenous molecules—including primary metabolites, complex lipids, neurotransmitters, neuropeptides, and essential metal ions—directly *in situ* from tissue sections. This powerful capability offers an unprecedented spatial perspective for investigating the intricate and heterogeneous chemical landscape of NDD pathology, opening new avenues for discovery. Accordingly, this review provides a comprehensive overview of the field, beginning with a discussion of the technical features, optimal application scenarios, and current limitations of major MSI platforms. These include the widely adopted matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI)-MSI, the ultra-high-resolution technique of secondary ion mass spectrometry (SIMS)-MSI, and the ambient ionization method of desorption electrospray ionization (DESI)-MSI, along with other emerging technologies. We then highlight the pivotal applications of spatial metabolomics in NDD research, particularly its role in elucidating the profound chemical heterogeneity within distinct pathological microenvironments. These applications include mapping unique molecular signatures around amyloid β -protein (A β) plaques, uncovering the metabolic consequences of neurofibrillary tangles composed of hyperphosphorylated tau protein, and characterizing the lipid and metabolite composition of Lewy bodies. Moreover, we examine how spatial metabolomics contributes to constructing detailed metabolic vulnerability maps across the brain, shedding light on the biochemical factors that render certain neuronal populations and anatomical regions selectively susceptible to degeneration while others remain resilient. Looking beyond current applications, we explore the immense potential of integrating spatial metabolomics with other advanced research methodologies. This includes its combination with three-dimensional brain organoid models to recapitulate disease-relevant metabolic processes, its linkage with multi-organ axis studies to investigate how systemic metabolic health influences neurodegeneration, and its convergence with single-cell and subcellular analyses to achieve unprecedented molecular resolution. In conclusion, this review not only summarizes the current state and critical role of spatial metabolomics in NDD research but also offers a forward-looking perspective on its transformative potential. We envision its continued impact in advancing our fundamental understanding of NDDs and accelerating translation into clinical practice—from the discovery of novel biomarkers for early diagnosis to the development of high-throughput drug screening platforms and the realization of precision medicine for individuals affected by these devastating disorders.

Key words spatially resolved metabolomics, mass spectrometry imaging, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0060

CSTR: 32369.14.pibb.20250060