

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.15.008

文章编号 : 1005-8982 (2025) 15-0052-06

综述

空间代谢组学在肾脏疾病中的研究进展*

梁梦雨, 万凤, 张煊, 朱勤

(浙江中医药大学附属杭州市中医院 肾内科, 浙江 杭州 310007)

摘要: 肾脏疾病的发病率和病死率较高, 但早期一般没有明显的临床症状, 通常发现时, 肾脏已遭受严重损害。目前, 对肾脏疾病早期诊断标志物的研究主要依赖于基因组学、蛋白质组学、转录组学和其他方法, 但这些方法都不能保留时间和空间信息。代谢组学在识别潜在疾病机制、促进临床诊断和开发肾脏疾病药物治疗方面显示出越来越大的潜力。作为组学工具包的最新成员, 空间代谢组学脱颖而出。该方法对新鲜组织标本进行原位质谱分析, 同时能有效保存其时空信息。该文全面综述了空间代谢组学在肾脏疾病研究中的进展, 包括对糖尿病肾病发生、发展的理解, 对肾细胞癌和正常组织的鉴别诊断等。

关键词: 肾脏疾病; 糖尿病肾病; 空间代谢组学; 质谱成像

中图分类号: R692

文献标识码: A

Research progress of spatial metabolomics in kidney diseases*

Liang Meng-yu, Wan Feng, Zhang Xuan, Zhu qin

(Department of Nephrology, Hangzhou Hospital of TCM Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

Abstract: Kidney diseases pose a major global health burden with high incidence and mortality. Early stages often lack symptoms, leading to significant damage before detection. Current research on early diagnostic biomarkers relies on genomics, proteomics, and transcriptomics, but these methods lack spatial and temporal information. Metabolomics shows increasing potential for identifying disease mechanisms, aiding diagnosis, and developing treatments for kidney diseases. Spatial metabolomics, the latest addition to the omics toolkit, enables *in situ* mass spectrometry analysis of fresh tissue, preserving spatial and temporal information. This review summarizes the progress of spatial metabolomics in kidney disease research, including understanding diabetic nephropathy pathogenesis and differentiating renal cell carcinoma from normal tissue.

Keywords: kidney diseases; diabetic nephropathy; spatial metabolomics; mass spectrometry imaging

肾脏疾病是一种常见的非传染性疾病, 其全球患病率已超过了目前世界卫生组织(WHO)统计的其他非传染性疾病, 如: 慢性呼吸系统疾病、心血管疾病、癌症等, 且患病率及病死率仍持续上升^[1]。这说明目前对肾脏疾病的诊断和治疗仍缺乏针对性措施。肾脏作为一个代谢器官, 很容易受到全身性代谢紊乱的影响, 导致肾功能不全。

肾脏病学研究中的代谢组学旨在确定肾脏疾病及其并发症发病机制的新标志物。而空间代谢组学(spatial metabolomics)的进步极大地增强了研究者对肾脏内代谢过程及肾脏疾病进展和治疗的理解。空间代谢组学不仅描述了人类肾脏发育过程中的代谢轨迹, 对肾脏不同区域的代谢物变化进行差异分析, 在疾病的治疗方面也做出了一定的

收稿日期: 2025-03-09

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82205008); 浙江省卫生厅项目(No: 2023RC242)

[通信作者] 朱勤, E-mail: zhuqinfifei@126.com; Tel: 13777877613

贡献^[2]。本文拟综述空间代谢组学在肾脏疾病中的研究进展。

1 空间代谢组学及技术

代谢物是由细胞、组织和器官内的化学反应产生的中间终产物。代谢组学则可以对尿液和血液等生物样本中的小分子或代谢物进行全面分析^[3], 以深入了解肾脏疾病发生、发展中的代谢变化, 并作为与不同病因肾脏疾病相关的生物标志物。然而, 传统的代谢组学技术缺乏空间分辨率和捕获特定肾脏区域和细胞类型内代谢物分布的能力^[4]。空间代谢组学作为一门新兴技术, 即整合质谱成像(mass spectrometry imaging, MSI)和代谢组学手段, MSI 可准确识别并定位多种代谢物在组织、甚至细胞间的差异性分布, 代谢组学可对目标微区域组织进行深度代谢组学分析, 获得代谢物种类和含量^[5]。MSI 是一种强大的分子成像技术, 无需特定的化学标记或复杂的样品预处理即可同时检测和绘制生物组织切片中的内源性或外源性分子, 从而获得定性、定量和定位, 具有高灵敏度、特异性和亚细胞空间分辨率, 为代谢组学提供了一种新的研究手段^[6]。空间代谢组学保留了代谢物的空间信息, 进一步推动了 MSI 技术向高空间分辨率的发展及其在空间代谢组学中的应用前景。

MSI 主要包括 3 种技术, 基质辅助激光解吸电离质谱成像(matrix-assisted laser desorption/ionization MSI, MALDI-MSI)、二次离子质谱成像(secondary ion mass spectrometry MSI, SIMS-MSI) 和解吸电喷雾电离质谱成像(desorption electrospray ionization MSI, DESI-MSI)^[7]。其中 MALDI-MSI 和 DESI-MSI 技术在肾脏疾病中应用较为广泛。

1.1 MALDI-MSI

MALDI-MSI 是一种强大的成像方法, 可以对生物样品中的肽、蛋白质、脂质和代谢物等分子进行空间定位, 而在定量方面还存在一些挑战。另外, MALDI-MSI 能够对组织切片上的单个分子进行可视化, 无需抗体、染色等复杂的预处理步骤。对于 MSI, 空间分辨率的改进至关重要, 而空间分辨率的提高与样品制备、灵敏度等关系密切。MALDI-MSI 在样品制备和灵敏度方面有着较好的平衡。已开发的 MALDI-2 为小分子检测提供更高

的灵敏度, 激光辅助化学转移(laser-assisted chemical transfer, LACT) 提供了一项高效的样品制备技术^[8]。WANG 等^[9]通过一种由氧化石墨烯和咖啡酸组成的新型二元基质, 使用 MALDI-MSI 方法, 提高了代谢物的检测效率和灵敏度。与 DESI-MSI 相比, MALDI-MSI 具有高空间分辨率的特点, 通常为 5~20 μm, 现在已经实现了 1 μm 的分辨率^[10]。最近, 凝胶辅助质谱成像(gel-assisted mass spectrometry imaging, GAMSI) 技术的出现, 克服了现代质谱仪空间分辨率的限制, 将 MALDI-MSI 的空间分辨率提高 3~6 倍, 从而达到 0.88 μm^[11]。

1.2 DESI-MSI

DESI 于 2004 年首次提出, 是一种环境电离技术, 通过将气动辅助电喷雾在样品表面产生的带电液滴来进行检测的^[12]。不需要特殊的样品预处理, 就可以从样品表面获取信息, 已广泛应用于脂质和蛋白质成像。与 MALDI-MSI 相比, DESI-MSI 操作更简单, 可以快速分析较大的样本, 从而实现实时诊断。DESI-MSI 通过将试剂添加到溶剂喷雾中, 可以使样品中的某些化合物或官能团产生靶向化学反应^[13]。一项研究表明, 在纳米 DESI 溶剂中加入银离子, 可以有效提高 DESI-MSI 的特异性和敏感性^[14]。DESI-MSI 还可以对单个组织切片进行重复分析, 从而降低数据采集所需程序的复杂性。COSTA 等^[15]报道了一种新型的 DESI 电喷雾溶剂系统(MeOH:EtOH), 该系统能够在同一组织切片上连续绘制元素图谱。DESI-MSI 的空间分辨率通常为 50~200 μm, 而纳喷雾解吸电喷雾电离(nanospray desorption electrospray ionization, nano-DESI) 可以提供更精确的分辨率, 甚至到达 10 μm^[16]。DESI-MSI 是通过涉及样品表面的非均相机制发生电离过程的, 样品表面的性质会影响电离的效率, 因此, DESI 未来的研究需要解决组织在不同表面上的分子印迹。

2 空间代谢组学在肾脏疾病中的应用

基于质谱成像 MSI 的空间代谢组学已越来越多地应用于多个生物医学领域, 如肝癌^[17]等。肾脏精准医学项目已通过纳入其技术使 KPMP 图谱得到进一步增强^[18]。但 MSI 数据分析和代谢组学聚类的自动化管道仍然缺乏, 这限制了其在人类

肾脏研究中的大规模应用。

2.1 肾脏生理学

应用空间代谢组学,目前在人体肾脏组织中发现了>40种低分子量代谢物,例如精氨酸、乙酰肉碱和胆碱,它们分别定位于皮质、髓质和肾盂^[19]。LI等^[20]使用MALDI-MSI技术生成了人肾组织不同解剖区域的空间代谢组学数据。WANG等^[21]将MALDI-MSI技术与同位素示踪方法相结合对肾缺血-再灌注损伤模型进行研究,解释了细胞类型特异性的代谢动力学。这些研究有助于了解代谢物与人肾脏不同解剖区域之间的关系,未来也可探索肾脏代谢组学特征是否与年龄、性别等有关。

2.2 药物肾脏代谢监测

ISLAM等^[22]收集用丙咪嗪或氯喹治疗的小鼠肾脏组织,然后进行大气压基质辅助激光解吸电离质谱成像(atmospheric pressure MALDI-MSI, AP-MALDI-MSI)。研究发现,丙咪嗪及其代谢物主要分布在雄性小鼠的肾脏皮质中,雄性和雌性小鼠的肾髓质中均有积累,但雄性小鼠肾脏中的分布高于雌性小鼠肾脏;另一方面,氯喹及其代谢物主要分布在雄性和雌性小鼠肾脏的肾盂中,在雌性小鼠肾脏的髓质中分布明显,而在雄性小鼠肾脏的相应区域几乎没有发现。此研究首次揭示了丙咪嗪、氯喹及其代谢物在雄性和雌性小鼠肾脏中的分布不同。另外,JUNG等^[23]采用MALDI-MSI技术分析呋塞米处理后的大鼠肾脏,结果显示,在大鼠肾脏皮质、外髓质和内髓质中代谢物的变化具有差异性,这表明肾脏不同区域代谢组学特征有所不同。江海燕等^[24]对小鼠静脉注射5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF),采用气流辅助解吸电喷雾电离质谱成像(air flow-assisted desorption electrospray ionization, AFADESI-MSI)技术分析小鼠肾脏代谢物的时空变化发现,与对照组相比,次黄嘌呤、脂肪酸(FA-22:6)、溶血磷脂酰甘油(LPG-22:6)在给药后明显上升。这可作为早期肾毒性指标预测的标志物。

2.3 空间代谢组学在糖尿病肾病中的应用

糖尿病肾病是糖尿病最常见的合并症之一,也是终末期肾病的主要原因,发病率和病死率较高。目前对糖尿病肾病中肾组织代谢物空间分布

的信息了解有限,采用空间代谢组学技术可以揭示糖尿病肾病的发病机制。ZHANG等^[25]采用DESI-MSI技术成功地根据脂质谱的相对丰度改变来区分健康和糖尿病小鼠的皮质近端小管,他们发现,与对照组相比,糖尿病小鼠皮质近端小管中的假尿苷相对丰度增加,而心磷脂的相对丰度降低。HARKIN等^[26]对小鼠糖尿病肾组织中β不饱和醛标志物的进行空间定位,结果显示,活性醛的分布分散在整个肾脏切片中,4-羟基己烯醛的信号强度主要在皮层,而4-氧代-2-壬烯醛和4-羟基壬烯醛则在髓质周围观察到;其中,4-氧代-2-壬烯醛和4-羟基壬烯醛水平随实验时间发生变化,这表明这两者可作为糖尿病肾病的潜在生物标志物。另外,SHARMA等^[27]使用空间代谢组学对腺嘌呤进行定位,结果显示腺嘌呤在健康对照肾的肾小球和血管中表达较低,而在糖尿病肾中整个肾活检部分的腺嘌呤总体增加,并通过动物模型进行了验证。因此,此研究认为内源性腺嘌呤可能是糖尿病肾病的致病因素。

MALDI-MSI等空间代谢组学方法的应用有助于理解肾脏组织中的代谢分布以及与生理病理过程相关的代谢物空间分布变化。WANG等^[28]提出了一种基于AFADESI和MALDI-MSI的空间代谢分析方法,以绘制并鉴别代谢物在肾脏中的精确位置,例如,与对照组相比,在糖尿病肾病大鼠的肾皮质中,葡萄糖浓度、油酸浓度显著增加;在肾外髓质中,糖尿病肾病大鼠的琥珀酸水平较高,腺苷一磷酸和尿苷一磷酸水平较低。此外,ZHANG等^[29]使用AFADESI-MSI技术比较了HFD/STZ诱导的糖尿病肾病大鼠模型和db/db糖尿病肾病小鼠模型中的肾脏代谢紊乱。证实不同方式诱导的糖尿病肾病模型,代谢物会存在区域性差异。这些研究为解释糖尿病肾病进展的复杂代谢提供了新的见解。

2.4 空间代谢组学在肾肿瘤中的应用

在过去的几十年里,肾肿瘤的发病率在全球范围内逐渐上升。区分良性和恶行肾肿瘤是一个关键临床问题。最常见的良性肾肿瘤肾嗜酸细胞瘤,术前诊断方法有限,无法准确确定是否为良性疾病,基本是通过手术进行确诊。肾细胞癌占所有肾肿瘤的80%以上,其亚型有透明细胞肾细胞

癌、乳头状肾细胞癌和肾嫌色细胞癌。而空间代谢组学的出现可有效的区分肾肿瘤与正常肾组织。ZHANG 等^[30]使用 DESI-MSI 研究肾嗜酸细胞瘤与肾细胞癌和正常肾脏组织样本中脂质和其他小代谢物的空间分布, 根据单胚甘油脂 (monoradylglycerolipids, MG)、神经酰胺、心磷脂、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇丰度的不同可以将其进行区分。在区分肾细胞癌的亚型中, ERLMEIER 等^[31]通过 MALDI-MSI 分析了 782 份患者组织样本, 确定了亚型特异性预后代谢物: 肾嫌色细胞癌具有特异性代谢物, 包括丙烯酰氨基糖、磷酸戊糖以及脂质和脂肪酸的数量等; 透明细胞肾细胞癌特异性的代谢物有核苷酸、谷胱甘肽二硫化物和溶血磷脂酸; 乳头状肾细胞癌特异性代谢物包括氨基葡萄糖和来自半胱氨酸和蛋氨酸代谢的 2-碘丙氨酸。另外, PRADE 等^[32]使用空间代谢组学和形态测量学技术区分透明细胞肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、肾嫌色细胞癌和肾嗜酸细胞瘤。这些结果可以有效地区分癌性肾组织和正常肾组织。

肾细胞癌的早期诊断和治疗需要新的生物标志物, 可以预测疾病进展或预后的生物标志物有助于改善临床结果。TAMURA 等^[33]对透明细胞肾细胞癌患者的癌变区域和正常肾皮质区域的组织样本进行了 DESI-MSI, 选出了 8 种候选脂质生物标志物, 油酸离子 m/z 389.2 和 391.3 可能是预测疾病进展的新型脂质生物标志物。在肾上腺皮质癌方面, WANG 等^[34]通过 MALDI-MSI 分析正常肾上腺皮质样本和肾上腺皮质癌肿瘤样本的代谢区别。这不仅识别了正常皮质和肾上腺皮质癌中的独特亚群, 而且还能够识别正常皮质和肿瘤的共享亚群。

2.5 空间代谢组学在梗阻性肾病中的应用

LIU 等^[35]采用 MALDI-MSI 技术应用于单侧输尿管梗阻大鼠模型, 可可视化了肾纤维化过程中代谢物的空间分布和改变。结果表明, 在已鉴定的内源性化合物中, 参与糖酵解、三羧酸循环、腺苷三磷酸代谢和脂肪酸代谢等代谢网络的 21 种代谢物在单侧输尿管梗阻 1 周和 3 周后发生了明显变化, 并获取了代谢物的独特分布。这有助于阐明肾纤维化的发病机制, 并探索有效的治疗方法。VEEREN 等^[36]使用 DESI-MSI 技术研究了波旁安蒂

茜属 (*Antirhea borbonica*) 干预的单侧输尿管梗阻小鼠, 并可视化了肾皮质中的咖啡酸和阿魏酸 (ferulic acid, FA)。通过 DESI 技术首次证明了来自 *Antirhea borbonica* 的富含多酚的提取物和咖啡酸具有改善单侧输尿管梗阻小鼠模型中的肾小管间质纤维化的作用。

2.6 空间代谢组学在急性肾损伤中的应用

XU 等^[37]通过空间代谢组学技术, 可可视化急性肾损伤小鼠肾组织中代谢物的分布, 结果显示, 在急性肾损伤小鼠的肾脏中, 大多数差异表达的氨基酸样代谢物分布在皮质区域, 肉碱代谢物在皮质中显著上调, 在髓质中下调; 有机酸主要在内皮层积累, 且水平升高; 脂肪酸主要分布在外皮层且水平降低; 脂质在急性肾损伤小鼠肾脏的皮质和髓质中上调或下调。此研究进一步揭示了急性肾损伤中具有组织异质性的代谢重编程。此外, RAO^[38]等评估了小鼠早期缺血再灌注相关急性肾损伤的脂质变化, 发现两种丰富的醚连接磷脂显著增加, 并利用 MALDI-MSI 技术将磷脂酰胆碱 (PC O-38:1) 定位于肾脏近端小管, 表明其可能作为潜在的急性肾损伤生物标志物。

2.7 空间代谢组学在中药学中的应用

中医已经传承了数千年, 且在全球范围内广泛用于治疗各种疾病。而中药作为一种多组分、多靶点的药物, 也普遍用于肾脏疾病的治疗。如丹参、三七等都具有保护肾脏的作用^[39]。空间代谢组学的发展也促进了对中药成分的空间分布及药理机制的了解。黄芩素是由黄芩中提取出的一种化合物, WANG 等^[40]使用 MALDI-MSI 技术定位黄芩素及其代谢物在肾组织中的空间分布, 结果显示, 黄芩素和黄芩苷均位于肾脏的皮质和髓质区域, 浓度相对较高, 而其余代谢物则在皮质区域, 丰度较低。此研究揭示了黄芩在肾脏中的代谢, 有助于了解中药治疗肾脏疾病的机制。另外, SUN 等^[40]研究了三七根蒸过程中代谢物的空间变化, 并筛选出一系列随之变化的代谢物。这些研究有助于了解中药的代谢途径, 阐明中药治疗肾脏疾病的可能机制。

3 总结与展望

近年来, 空间代谢组学在肾脏疾病方面的研

究也取得了一定的进展。一方面,精准定位肾脏组织内的代谢物可有效区分病变组织和正常组织,同时,也可用于不同疾病之间的鉴别。另一方面,相关代谢物的鉴定有助于及时诊断疾病,了解疾病的发展机制,从而能够及时进行治疗干预和控制疾病进展。然而,尽管空间代谢组学具有巨大的前景,但它在临幊上应用仍有缺乏,且面临着高成本、复杂的程序和严格的技术要求等带来的挑战。作为一个新兴领域,空间代谢组学必须克服这些障碍,以确保其在诊断和治疗领域的广泛应用。

参考文献:

- [1] Anon. Kidney disease: a global health priority[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(7): 421-423.
- [2] WANG X Q, HU Y Y, ZHU W T, et al. Investigation of metabolite alterations in the kidneys of methionine-choline-deficient mouse by mass spectrometry imaging[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416(4): 1011-1022.
- [3] 李宗霖, 卢强, 李远伟. 尿液代谢组学在前列腺癌中的应用研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(8): 40-44.
- [4] RAGI N, SHARMA K. Deliverables from metabolomics in kidney disease: adenine, new insights, and implication for clinical decision-making[J]. *Am J Nephrol*, 2024, 55(4): 421-438.
- [5] 殷志斌, 黄文洁, 伍欣宙, 等. 空间分辨代谢组学进展和挑战[J]. 生物技术通报, 2021, 37(1): 32-51.
- [6] UNSIHUAY D, MESA SANCHEZ D, LASKIN J. Quantitative mass spectrometry imaging of biological systems[J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2021, 72: 307-329.
- [7] 黄彦昌, 边澈, 杨燕云, 等. 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[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(5): 124-128.
- [8] GUO S, LI K N, CHEN Y W, et al. Unraveling the drug distribution in brain enabled by MALDI MS imaging with laser-assisted chemical transfer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 2120-2126.
- [9] WANG T, LEE H K, YUE G G L, et al. A novel binary matrix consisting of graphene oxide and caffeic acid for the analysis of scutellarin and its metabolites in mouse kidney by MALDI imaging[J]. *Analyst*, 2021, 146(1): 289-295.
- [10] 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.
- [11] CHAN Y H, PATHMASIRI K C, PIERRE-JACQUES D, et al. Gel-assisted mass spectrometry imaging enables sub-micrometer spatial lipidomics[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5036.
- [12] WISEMAN J M, IFA D R, VENTER A, et al. Ambient molecular imaging by desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Nat Protoc*, 2008, 3(3): 517-524.
- [13] EBERLIN L S, FERREIRA C R, DILL A L, et al. Desorption electrospray ionization mass spectrometry for lipid characterization and biological tissue imaging[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1811(11): 946-960.
- [14] LILLJA J, LANEKOFF I. Silver-doped nano-DESI MSI for increased specificity and sensitivity of alkenes[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2437: 241-249.
- [15] 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[J]. *Metabolites*, 2023, 13(2): 262.
- [16] YIN R C, BURNUM-JOHNSON K E, SUN X F, et al. High spatial resolution imaging of biological tissues using nanospray desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(12): 3445-3470.
- [17] CHEN H, DURAND S, BAWA O, et al. Biomarker identification in liver cancers using desorption electrospray ionization mass spectrometry (DESI-MS) imaging: an approach for spatially resolved metabolomics[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2769: 199-209.
- [18] EL-ACHKAR T M, EADON M T, KRETZLER M, et al. Precision medicine in nephrology: an integrative framework of multidimensional data in the kidney precision medicine project[J]. *Am J Kidney Dis*, 2024, 83(3): 402-410.
- [19] NEUMANN E K, MIGAS L G, ALLEN J L, et al. Spatial metabolomics of the human kidney using MALDI trapped ion mobility imaging mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(19): 13084-13091.
- [20] LI H K, HUMPHREYS B D. Spatially resolved metabolomic dataset of distinct human kidney anatomic regions[J]. *Data Brief*, 2024, 54: 110431.
- [21] WANG G Q, HEIJS B, KOSTIDIS S, et al. Analyzing cell-type-specific dynamics of metabolism in kidney repair[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(9): 1109-1118.
- [22] ISLAM M M, RAHMAN M F, ISLAM A, et al. Elucidating Gender-Specific distribution of imipramine, chloroquine, and their metabolites in mice kidney tissues through AP-MALDI-MSI[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4840.
- [23] JUNG J W, LEE M S, CHOI H J, et al. Mass spectrometric imaging of metabolites in kidney tissues from rats treated with furosemide[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 310(11): F1317-F1327.
- [24] 江海燕, 高杉杉, 李婕, 等. 基于质谱成像技术探究5-羟甲基糠醛肾毒性作用机制[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 142-147.
- [25] ZHANG G S, ZHANG J L, DEHOOG R J, et al. DESI-MSI and METASPACE indicates lipid abnormalities and altered mitochondrial membrane components in diabetic renal proximal tubules[J]. *Metabolomics*, 2020, 16(1): 11.
- [26] HARKIN C, SMITH K W, MACKAY C L, et al. Spatial localization of β -unsaturated aldehyde markers in murine diabetic kidney tissue by mass spectrometry imaging[J]. *Anal*

- Bioanal Chem, 2022, 414(22): 6657-6670.
- [27] SHARMA K, ZHANG G S, HANSEN J, et al. Endogenous adenine mediates kidney injury in diabetic models and predicts diabetic kidney disease in patients[J]. J Clin Invest, 2023, 133(20): e170341.
- [28] WANG Z H, FU W Q, HUO M L, et al. Spatial-resolved metabolomics reveals tissue-specific metabolic reprogramming in diabetic nephropathy by using mass spectrometry imaging[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3665-3677.
- [29] ZHANG X, LIU Y H, YANG S, et al. Comparison of local metabolic changes in diabetic rodent kidneys using mass spectrometry imaging[J]. Metabolites, 2023, 13(3): 324.
- [30] ZHANG J L, LI S Q, LIN J Q, et al. Mass spectrometry imaging enables discrimination of renal oncocyroma from renal cell cancer subtypes and normal kidney tissues[J]. Cancer Res, 2020, 80(4): 689-698.
- [31] ERLMEIER F, SUN N, SHEN J, et al. MALDI mass spectrometry imaging-prognostic pathways and metabolites for renal cell carcinomas[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(7): 1763.
- [32] PRADE V M, SUN N, SHEN J, et al. The synergism of spatial metabolomics and morphometry improves machine learning-based renal tumour subtype classification[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(2): e666.
- [33] TAMURA K, HORIKAWA M, SATO S, et al. Discovery of lipid biomarkers correlated with disease progression in clear cell renal cell carcinoma using desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry[J]. Oncotarget, 2019, 10(18): 1688-1703.
- [34] WANG Q, SUN N, MEIXNER R, et al. Metabolic heterogeneity in adrenocortical carcinoma impacts patient outcomes[J]. JCI Insight, 2023, 8(16): e167007.
- [35] LIU H H, LI W, HE Q, et al. Mass spectrometry imaging of kidney tissue sections of rat subjected to unilateral ureteral obstruction[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41954.
- [36] VEEREN B, BRINGART M, TURPIN C, et al. Caffeic acid, one of the major phenolic acids of the medicinal plant antirheal borbonica, reduces renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 358.
- [37] XU B, LI W Y, ZHANG Y M, et al. Untargeted and spatial-resolved metabolomics characterize serum and tissue-specific metabolic reprogramming in acute kidney injury[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21171.
- [38] RAO S, WALTERS K B, WILSON L, et al. Early lipid changes in acute kidney injury using SWATH lipidomics coupled with MALDI tissue imaging[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 310(10): F1136-F1147.
- [39] 李丹丹, 韦春冕, 谢准, 等. 三七根茎对缺血再灌注诱发的急性肾损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(8): 1814-1817.
- [40] SUN C L, MA S S, LI L L, et al. Visualizing the distributions and spatiotemporal changes of metabolites in *Panax notoginseng* by MALDI mass spectrometry imaging[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(6): 726-733.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 梁梦雨, 万凤, 张煊, 等. 空间代谢组学在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(15): 52-57.

Cite this article as: LIANG M Y, WAN F, ZHANG X, et al. Research progress of spatial metabolomics in kidney diseases[J]. China Journal of Modern Medicine, 2025, 35(15): 52-57.