

人脑内谷氨酸水平活体磁共振波谱定量分析及其在精神疾病中的应用

刘希堃, 李龙

广州医科大学附属武警广东省总队医院放射科, 广东 广州 510507

【摘要】大量研究表明精神疾病患者脑内谷氨酸水平异常,磁共振波谱技术是一种在活体上无创定量检测组织内代谢物浓度的方法。谷氨酸在中枢神经系统内是最主要的兴奋性神经递质,但其浓度较低并与其它代谢产物相重叠,所以谷氨酸检测通常需要波谱编辑法来完成。本文对检测谷氨酸的磁共振波谱编辑方法及其在精神疾病中的应用进行综述。

【关键词】谷氨酸;神经递质;磁共振波谱;精神疾病;综述

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)04-0393-06

Quantitative detection of glutamate in human brain by magnetic resonance spectroscopy *in vivo* and its application in mental disorders

LIU Xi-long, LI Long

Department of Radiology, Guangdong Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510507, China

Abstract: Considerable evidences in the study of mental disorders have shown the level of glutamate (Glu) in patient's brain is abnormal. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) allows the directly non-invasive quantitative detection *in vivo* for endogenous metabolites in human brain. Although Glu is the most abundant excitatory neurotransmitter in the central nervous system, its detection is usually achieved by spectral editing methods because of the low concentration and overlapping with other metabolites. The MRS spectral-editing methods proposed for detecting Glu and its application in mental disorders were summarized in the paper.

Key words: glutamate; neurotransmitter; magnetic resonance spectroscopy; mental disorders; review

前言

神经递质是指在神经末梢合成并释放的特殊化学物质,它能识别和结合相应的受体,通过一系列信号转导途径,最终产生生物学效应。兴奋性神经递质谷氨酸(Glutamate, Glu)在脑内含量最高且分布广泛,其含量的测定对神经生物学研究、疾病诊断与控制、药物开发与研究都具有重要意义。磁共振波谱(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)技术的发展使在活体上进行无创精确定量Glu成为可能。本文简要综述了人脑内Glu的活体MRS定量分析方法及其在精神疾病中的研究进展。

【收稿日期】2016-01-10

【基金项目】广东省医学科研基金(A2013457)

【作者简介】刘希堃(1988-),硕士在读,医师,研究方向:神经影像学,
Tel: 15626208502, E-mail: xilongl@sina.com。

【通信作者】李龙, E-mail: radiolilong@hotmail.com。

1 Glu的生理功能

Glu是人脑内最主要的兴奋性神经递质,由突触前膜释放,经突触间隙与突触后膜上的受体结合产生活化作用。Glu在大脑中的分布很广泛,各脑区的含量差别也不大,其中大脑皮质中Glu含量最高,其次为小脑、纹状体、脑干,约85%的突触是Glu能的^[1]。Glu是以谷氨酰胺(Glutamine, Gln)形式存储于神经胶质细胞中,Glu与Gln的循环平衡在维持脑细胞的正常功能中起着至关重要的作用。而Glu位于神经元中,所以Glu与Gln之间的相互转化也反映了神经元与神经胶质细胞之间的代谢变化。人脑中Glu与Gln的浓度分别为6~13 mmol/kg湿重、3~6 mmol/kg湿重。

活体内研究已经揭示了Glu通过神经元及其周围星形胶质细胞之间的Glu-Gln循环参与Glu能神经传递。Glu能神经元释放的Glu通过兴奋性氨基酸转

移体被周围的星形胶质细胞从突触间隙中吸收,在星形胶质细胞内通过Gln合成酶将Glu转化为Gln。神经胶质细胞通过Glu转运蛋白摄取大部分细胞外Glu来阻止兴奋毒性,同时保留低细胞外Glu浓度以维持适当的受体介导功能。随后星形胶质细胞释放Gln,转运入神经元,被磷酸激活的Gln酶转换回Glu,完成Glu-Gln循环。

大多数使用Glu作为神经递质的神经元为投射神经元(如位于大脑皮层内投射到各种皮层下区和其它皮层区的锥体神经元;从视网膜投射到外侧膝状体的视网膜节神经元)和躯体感觉初级传入神经元。Glu和各种Glu能通路在脑内突触连接的正常发育和记忆中发挥着重要作用。除了神经递质作用之外,Glu还作为中间代谢的一个关键组成部分,是许多细胞成分的前体,以及许多其它代谢物和神经递质[如 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric Acid, GABA)和N-乙酰天冬氨酰谷氨酸]的来源。

2 Glu的MRS波谱编辑方法

Glu和Gln的分子结构非常相似,在高场磁共振下的质子谱图中,Glu的 ^2CH 三重峰、 $^3\text{CH}_2$ 多重峰及 $^4\text{CH}_2$ 多重峰分别位于 $\delta 3.75$ 、 $\delta 2.10$ 、 $\delta 2.35$;Gln的 ^2CH 三重峰、 $^3\text{CH}_2$ 多重峰及 $^4\text{CH}_2$ 多重峰分别位于 $\delta 3.76$ 、 $\delta 2.14$ 、 $\delta 2.45$,故Glu与Gln在MRS上的谱线也极其相似。即使Glu在大脑中具有相对高的浓度,但其谱峰通常包含Gln($\delta 3.76$ 、 $\delta 2.14$ 、 $\delta 2.45$)、GABA($\delta 2.28$ 、 $\delta 1.89$ 、 $\delta 3.01$)、谷胱甘肽($\delta 2.93$ 、 $\delta 2.98$)和N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)($\delta 2.02$)。为了避免Glu和Gln的波谱发生混乱,习惯上用Glx来反映Glu和Gln浓度,即: $\text{Glx} = \text{Glu} + \text{Gln}$ 。然而这种方法不能用于Gln和Glu的浓度在相反方向变化时的评估,也不能分别评价Gln和Glu浓度^[2]。随着对Glu/Gln系统重要性的认识加深,人们更加希望能够分别量化Glu与Gln。因此本文对实现Glu波谱分离的不同波谱编辑技术进行了简单的阐述。

2.1 最佳回波时间法(Time of Echo, TE)

通过改变TE使Gln信号在Glx混合物中的影响最小,从而更好地分离Glu和Gln。Schubert等^[3]在3T MRI上使用点分辨波谱技术(Point Resolved Spectroscopy, PRESS),在TE=80 ms时可选择性地检测Glu的C4质子波谱,并利用已知的时间和频率域从体模波谱中分析数据,使用这种方法得到的体内Glu波谱与体外Glu波谱是相似的,Glu信号能够从主要的干扰谱峰(如Gln、NAA)中分离出来。同样地,Jang等^[4]在体内外利用1.5T PRESS序列,在TE分别

为30、35、40和144 ms时采集Glu波谱,并通过LC-Model进行定量分析结果。当TE=40 ms时,体内外获得的Glu波谱在定量分析中具有最低的Cramér-Rao下界(Cramér-Rao Lower Bound, CRLB)。此外,Mullins等^[5]利用3T MRI在体内外比较了TE平均法、TE=40 ms和TE=30 ms时的PRESS序列,发现TE=40 ms时的PRESS序列能够获得最低的CRLB,这与Jang等^[4]的研究结果是一致的。Yang等^[6]利用激励回波采样定域技术(Stimulated Echo Acquisition, STEAM)也证明了最佳TE可分离Glu与Gln,最佳TE和混合时间能使Glu(2.35 ppm)与Gln(2.45 ppm)的C4质子谱线分离。由于最佳TE易于采集和加工,在扫描界面也能较容易地选择合适的参数时间,所以该方法引起了人们广泛的兴趣。此外波谱结果可在模拟一个适当的基础集后通过扫描软件或市售软件(如:LCModel、jMRUI)进行分析。

2.2 超短TE法

Glu是强耦合系统,短TE采集通常要优于长TE采集,因为短TE能限制峰值相位调制。在这样的耦合系统中,采用短TE方法获得的波谱绝大多数是同向性的,而在长TE中由于J调制将减少信号量,这将导致更加强健的信号量。Wijtenburg等^[7]在3T MRI下定量Glu/tCr,通过短TE STEAM(6.5 ms)相位旋转在人脑中检测Glu。通过LCModel软件包比较TE=40 ms时的PRESS方法、TE=72 ms时的STEAM方法和TE平均法这3种方法,结果发现短TE相位旋转-STEAM方法对定量Glu/tCr最为精确。但是,超短TE的实现需要供应商提供标准的定位序列来进行大量修正。这类波谱通常比较复杂,它通过宽基线在整个波谱中延伸,通过 T_1 差异来消除所需代谢物信号对基线的作用时要特别小心^[8]。在某些情况下,需使用第三方波谱分析软件来采集和模拟代谢基础集来提高结果的准确性。

2.3 TE平均法

TE平均法通过不同的TE值获得若干个一维PRESS波谱,并实时叠加平均以产生单一的一维TE平均波谱。把这些时域的自由感应衰减整理在二维矩阵并应用二维傅立叶变换可以得到同样的TE平均波谱。F1轴线($F1=0$ Hz)的中点所获得的一维波谱相当于上述的TE平均波谱^[9]。这种一维波谱相当于提供了C4质子在2.35 ppm处的Glu谱峰以及C2质子在3.75 ppm处的Glx谱峰^[10]。因此通过128次2.5 ms的增量时间,在初始TE=35 ms上每增加2个平均值后,可以在2.35和3.75 ppm处分别获得Glu和Glx的TE平均波谱。而Gln的水平可以通过Glx与Glu

之间的差来估计。

虽然TE平均法用于测量Glu和Gln简单、可靠的方法,但它牺牲了其它代谢物因J-演化而产生的波谱信息。在这种方法中,每个个体的TE值可引起不同的 T_2 加权,可通过模拟或实验获得类似的基础集来纠正。主要的MRI厂商通常不提供TE平均法序列,但该序列可通过标准的PRESS序列源代码的修改而获得。

2.4 TE平均法二维质子磁共振波谱成像(TE-averaged 2D Proton MRS Imaging, TE-averaged MRSI)

TE-averaged MRSI类似于TE平均单体素MRS,但它应用于多体素MRSI模型^[11]。Srinivasan等^[11]在MRSI的研究中,利用快速编码轨迹可获得较好的谱宽(997 Hz)和分辨力(约2 Hz)。在3T MRI, 10×16 体素矩阵下扫描时间约21 min。在这项研究中,笔者发现在二维代谢谱中获得的Glu水平具有良好的信噪比和分辨力,Glu在灰质中的含量(9.4 ± 1.0 mmol/L)比在白质中的含量(4.5 ± 0.6 mmol/L)要高。虽然这种方法能够覆盖整个大脑,但是序列的安装购买和数据分析缺乏标准的软件包和供应商支持。

2.5 Glu氨基-水化学交换饱和转移法(Glu Amine Group-Water Chemical Exchange Saturation Transfer, GluCEST)

化学交换饱和转移法(CEST)是一种灵敏度增强技术,基于其相关的交换特性,因而能间接地检测出代谢物的含量。CEST利用溶质代谢物交换质子与自由水的饱和磁化强度交换而使产生的自由水磁化强度降低,这种磁化强度减低的表现可通过代谢物的图像对比度来反映。最近Cai等^[12-13]在自由水和Glu中应用CEST检测Glu,在CEST实验中,Glu中胺基的质子是不稳定的,在与自由水的质子交换中是恒定的,同时实验也表明Glu的 $-NH_2$ 与本体质子间存在浓度依赖性CEST效应。Glu的 $-NH_2$ 质子与水大约在3.0 ppm处有一个交换点,而且在生理pH范围内,Glu的CEST效应与Glu浓度成正比。这种成像技术在颜色编码图像上可反映出大脑中不同的Glu浓度。

2.6 质子回波平面波谱成像(Proton Echo-planar Spectroscopic Imaging, PEPSI)

PEPSI技术是通过在回波平面成像下选择梯度采集MRSI数据,因此在相对短的周期内具有覆盖大视野的能力^[14]。这项技术可与类似的成像技术如敏感编码技术或全局自动校准部分并行采集结合使用,能够在测量时间内获得更多信息^[15]。最近Posse等^[14]采用这种方法为感兴趣内代谢物提供了单独的代谢物图,研究发现灰质比白质具有更高的Glu浓

度。此外Glu和Glx浓度的平均CRLB值小于18%。Gln的检测在4T MRI时比3T MRI更敏感,但是由于信噪比的限制而产生高CRLB值(38%)。在3T MRI时,Glu在灰质与白质中的浓度分别为(12.8 ± 1.5)、(7.0 ± 1.1) mmol/L;而在4T MRI时,Glu在灰质和白质中的浓度分别为(11.9 ± 1.9)、(5.01 ± 1.2) mmol/L。PEPSI的大采集范围和可靠性等优势引起了人们的广泛兴趣,但这种采集方法具有一定的挑战性,因为它需要特殊的采集、加工和分析。

2.7 双量子滤波法

双量子滤波法已经有报道用于检测Glu,其序列简述为 $90^\circ ss-180^\circ ss-90^\circ hd-90^\circ ss-180^\circ ss$ -采集。在3T MRI进行的人脑研究发现Glu峰位于2.3 ppm处,但是理论上双量子滤波的实现具有伪影^[2]。虽然在标准的一维波谱中Glu与Gln之间具有频率分离,但还不足以单独检测Glu,通过滤波可以检测出2.3 ppm处含有最小Gln浓度的Glu峰。目前利用这种方法在活体内定量Glu值尚未见报道。

另一种基于双量子的方法是通过水抑制J重聚相干转移来实现Glu的波谱成像。在这种方法中,多量子相干转移J重聚从强耦合自旋系统如Glu中抑制水和重聚信号^[2]。这种Glu检测方法依赖于检测Glu分子中与 $-COOH$ 基团相邻的C4亚甲基质子(在2.36 ppm处发生共振)。这种方法依赖于高磁场来降低强耦合效应,同时受高B1磁场均匀性和良好的相位相干性的影响。

2.8 二维MRS

从Gln中分离Glu的另一种方法是二维化学位移。1976年,Aue等^[16]所介绍的二维MRS采用一个简单双脉冲序列,由被一个可变时滞 t_1 分隔开的两个 90° 脉冲组成的一种双脉冲序列,在第2个 90° 脉冲后立即进行信号采集,即 $90x-t_1-90x$ -采集(t_2),经过二维傅里叶转换生成二维相关波谱(Correlation Spectroscopy, COSY)用于确认化学结构。另外也介绍了另一种双脉冲序列:J-分辨谱,即 $90x-t_1/2-180x-t_1/2$ -采集,它最初是用于同核的去耦合。在二维COSY谱中,分子中质子间的标量耦合能够明确识别不同代谢物产生的交叉峰^[17-18]。这一技术已经用于临床MR扫描和活体内研究,用于检测GABA、Glu、Gln、谷胱甘肽和其它代谢物^[19-20]。

2.9 碳-13(^{13}C)MRS

碳-13(^{13}C)MRS是目前在人脑中非侵入性测量神经能量学和神经递质循环的唯一方法。结合 ^{13}C 标记的底物, ^{13}C MRS可检测出从 ^{13}C 标记的前体成代谢物的各个碳位,如三羧酸循环的中间体以及神经

元和神经胶质之间的 Glu-Gln 循环和 GABA-Gln 循环^[21]。它能在不同的生理或病理条件下连续性、非侵入性地监测代谢通量。此外宽谱窗(>200 ppm)使 ¹³C MRS 非常适合实时获得脑内丰富的底物及其中间体的半定量信息。

¹³C MRS 采集由几个不同的步骤组成,可以提供多种方法来测量 Glu,包括底物的选择(葡萄糖、醋酸盐、标记位点)、摄取方法(口服、静脉注射、葡萄糖钳夹试验)、数据采集(直接检测、间接检测)和分析方法(动态差异波谱、同位素异位分析)。但值得注意的是 ¹³C 的天然丰度约为 1.1%,这意味着有固有的 Glu ¹³C 背景信号很少。因此标记的 ¹³C 进入三羧酸循环中和随后的 α -酮戊二酸到 Glu-Gln 循环的氨基转移中具有很好的信噪比。

3 脑内 Glu 的 MRS 定量分析在精神疾病中的应用

3.1 精神分裂症

精神分裂症是一种常见的精神疾病,具有感知、思维、情感、意志和行为等方面的障碍,以精神活动的不协调或脱离现实为特征。人们认为精神分裂症与 Glu 受体的主要亚型 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic Acid, NMDA)受体的功能失常有关。有研究显示 NMDA 受体激动剂(如苯环己哌啶、氯胺酮)能够降低 Glu 水平,这与精神分裂患者中观察到的精神症状是一致的^[22]。最近的一篇 meta 分析(检索到 28 篇论文,总计 647 例精神分裂患者与 608 例健康对照)研究发现也支持这一假说,证明了精神分裂患者中 Glu 水平降低^[23]。然而对于内侧额叶区、海马、丘脑等不同脑区的研究发现,其中只有内侧额叶区 Glu 水平的下降有显著差异。与年龄相关联的研究显示精神分裂患者的 Glu 下降率要比对照组快。而在使用 MRS 对 Glu 做纵向研究时,有文献显示在精神分裂症的早期,其 Glu 水平是升高的,而在疾病的慢性期, Glu 水平是下降的^[24]。这就给精神分裂的第二假说 Glu 的兴奋毒性提供了基础。支持者认为最初 Glu 水平增加导致兴奋毒性,从而导致神经元的死亡,其中 NAA 水平的降低也支持这一点。在疾病的慢性阶段,由于神经元的缺失导致了 Glu 水平的下降。

3.2 焦虑症

焦虑症是以广泛而持续的焦虑或反复的惊恐不安为主要特征的一类神经症性障碍。在对一些焦虑患者的研究中发现,与健康对照组相比,普通焦虑障碍^[25]和社交焦虑障碍^[26]患者的前扣带回中 Glu 水平

增加。在焦虑患者中不仅发现过量的 Glu,还发现其与焦虑程度相关。但是也有研究显示在社会焦虑障碍患者中其 Glu 水平是降低的^[27]。一项研究表明使用缩胆囊素四肽能诱导焦虑症,并且在 2~10 min 内前扣带回中的 Glu 水平显著增加^[28]。此外,当焦虑患者服用左乙拉西坦等药物时,作为治疗的结果,其 Glu 水平出现降低。

3.3 抑郁症

抑郁症是一种常见的精神病理状态,是指不愉快的心境或一定的躯体功能紊乱,其程度从轻度忧郁到重度绝望不等。最近的 meta 分析评价了 16 篇使用 MRS 研究重度抑郁症中 Glu 水平,总计有 281 例重度抑郁患者和 301 例健康受试者,大部分是研究前扣带回和前额皮层这两个主要脑区^[29]。其 meta 分析结果表明重度抑郁患者的前扣带回内 Glu 和 Glx 水平显著下降。但是仍有许多文献报道的结果是相互矛盾的。例如,二维 COSY 常用于研究老年性重度抑郁患者的背外侧前额白质区代谢物的水平,其结果显示抑郁患者中 NAA 水平降低, Glu/Gln、MI 和乙醇胺水平升高。也许是因为使用 MRS 在重度抑郁症中测量 Glu 的最强证据是来源于神经药理学文献, MRS 已被广泛用于测量药物对脑代谢物的影响。最近的研究结果显示重度抑郁症受试者的 Glx 水平最初是下降的,但经治疗后(如电休克治疗和重复经颅磁刺激)其 Glx 水平升高,从而提出了 Glu 具有神经可塑性作用的假说^[30],同时也清楚地表明 Glx 是重度抑郁症的一个重要组成部分,而 MRS 是一种可以监测治疗干预的有效手段。

3.4 双相障碍

考虑到 Glu 在精神疾病和抑郁症中的作用,因此也有机构使用 MRS 来探索双相障碍。类似地,也有学者提出 Glu 神经毒性和神经可塑性假说,用于讨论双相障碍的 Glu MRS^[31]。在大多数研究中,额叶是 MRS 的重点研究区域,如前扣带皮层和背外侧前额叶皮层。有研究分析显示双相障碍中的 Glx 水平升高^[32]。特别有趣的是,无论病人是否用药,这种情况依然存在,这与重度抑郁症研究中 Glx 水平下降和治疗后缓解大不相同。

3.5 精神活性物质依赖

精神活性物质依赖是一种慢性复发性脑病,作为冲动性与强迫性间的紊乱已经被概念化,其成瘾周期被定义为 3 种状态:狂欢/中毒、撤退/负面影响、渴望/预期。动物和人类影像研究表明,精神活性物质依赖周期的 3 种状态分布由不同的区域来调控。腹侧被盖区和腹侧纹状体是中毒状态的聚焦点;负

面影响状态的关键区域在延伸的杏仁核;而预期状态的关键点是一个广泛分布的网络,包括眶额皮层-背侧纹状体、前额皮层、底外侧杏仁核、海马、岛叶、扣带回等^[33]。

近年来通过MRS技术对不同精神活性物质依赖者脑内代谢物水平的分析发现,不同的精神活性物质所引起的脑内代谢物水平变化不一^[34]。不同的精神活性物质所作用的脑区位点不同,引起不同的神经系统结构和功能的改变。因此不同的精神活性物质,如甲基苯丙胺、大麻、可卡因、酒精、烟草等,所引起的脑内神经递质变化不一^[35-38]。MRS是一种有效的方法,可以在活体上非侵入性地无创检测脑内代谢物的变化,对不同精神活性物质依赖的机制研究提供理论基础。

4 结 论

随着对精神疾病发病机制的深入研究,人们对Glu的作用产生越来越广泛的兴趣。这就需要一种有效的工具实时无创检测活体内神经递质的变化。MRS是一种有效的方法,可以非侵入性地实时监控体内相关的代谢变化。尽管在早期对于Glu和Gln的研究主要采用Glx来表示。Glu在脑内的浓度比较低,在MRS上Glu与其它代谢物产生的共振峰重叠,一般的波谱编辑序列不能清晰地识别它的特征峰,但是随着高磁场扫描器的出现,以及波谱编辑技术的发展,已经允许对Glu进行评价,这使得人们对Glu在精神疾病发病机制中的作用认识不断加深。一维和二维¹H MRS是神经递质采集和定量的重要工具。这些技术具有较高的信噪比,并且在体内测量时不需要输注任何外源性材料,然而在日常临床研究中仍需对其采集速度、可重复性和全脑覆盖等技术进行改进和加强。

【参考文献】

- [1] AGARWAL N, RENSHAW P F. Proton MR spectroscopy-detectable major neurotransmitters of the brain: biology and possible clinical applications[J]. Am J Neuroradiol, 2012, 33(4): 595-602.
- [2] RAMADAN S, LIN A, STANWELL P. Glutamate and glutamine: a review of *in vivo* MRS in the human brain[J]. NMR Biomed, 2013, 26(12): 1630-1646.
- [3] SCHUBERT F, GALLINAT J, SEIFERT F, et al. Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla[J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1762-1771.
- [4] JANG D P, LEE J M, LEE E, et al. Interindividual reproducibility of glutamate quantification using 1.5-T proton magnetic resonance spectroscopy[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(3): 708-712.
- [5] MULLINS P G, CHEN H, XU J, et al. Comparative reliability of proton spectroscopy techniques designed to improve detection of J-coupled metabolites[J]. Magn Reson Med, 2008, 60(4): 964-969.
- [6] YANG S, HU J, KOU Z, et al. Spectral simplification for resolved glutamate and glutamine measurement using a standard STEAM sequence with optimized timing parameters at 3, 4, 4.7, 7, and 9.4T[J]. Magn Reson Med, 2008, 59(2): 236-244.
- [7] WIJTENBURG S A, KNIGHT-SCOTT J. Very short echo time improves the precision of glutamate detection at 3T in 1H magnetic resonance spectroscopy[J]. J Magn Reson Imaging, 2011, 34(3): 645-652.
- [8] KIROV I I, TAL A, BABB J S, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a 3D multivoxel proton MR spectroscopy study[J]. J Neurol, 2013, 260(1): 242-252.
- [9] ZHANG Q, BAI Z, GONG Y, et al. Monitoring glutamate levels in the posterior cingulate cortex of thyroid dysfunction patients with TE-averaged PRESS at 3T[J]. J Magn Reson Imaging, 2015, 33(6): 774-778.
- [10] HURD R, SAILASUTA N, SRINIVASAN R, et al. Measurement of brain glutamate using TE-averaged PRESS at 3T[J]. Magn Reson Med, 2004, 51(3): 435-440.
- [11] SRINIVASAN R, CUNNINGHAM C, CHEN A, et al. TE-averaged two-dimensional proton spectroscopic imaging of glutamate at 3T[J]. Neuroimage, 2006, 30(4): 1171-1178.
- [12] CAI K, HARIS M, SINGH A, et al. Magnetic resonance imaging of glutamate[J]. Nat Med, 2012, 18(2): 302-306.
- [13] CAI K, SINGH A, ROALF D R, et al. Mapping glutamate in subcortical brain structures using high-resolution GluCEST MRI[J]. NMR Biomed, 2013, 26(10): 1278-1284.
- [14] POSSE S, OTAZO R, CAPRIHAN A, et al. Proton echo-planar spectroscopic imaging of J-coupled resonances in human brain at 3 and 4 Tesla[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(2): 236-244.
- [15] TSAI S Y, OTAZO R, POSSE S, et al. Accelerated proton echo planar spectroscopic imaging (PEPSI) using GRAPPA with a 32-channel phased-array coil[J]. Magn Reson Med, 2008, 59(5): 989-998.
- [16] AUE W P, BARTHOLDI E, ERNST R R. Two-dimensional spectroscopy: application to nuclear magnetic resonance[J]. Chem Phys, 1976, 64(5): 2229-2246.
- [17] COCUZZO D, LIN A, RAMADAN S, et al. Algorithms for characterizing brain metabolites in two-dimensional *in vivo* MR correlation spectroscopy[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011, 2011(4): 4929-4934.
- [18] RAMADAN S, ANDRONESI O C, STANWELL P, et al. Use of *in vivo* two-dimensional MR spectroscopy to compare the biochemistry of the human brain to that of glioblastoma[J]. Radiology, 2011, 259(2): 540-549.
- [19] PRESCOT A P, RENSHAW P F. Two-dimensional J-resolved proton MR spectroscopy and prior knowledge fitting (ProFit) in the frontal and parietal lobes of healthy volunteers: assessment of metabolite discrimination and general reproducibility[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(3): 642-651.
- [20] WATANABE H, TAKAYA N, MITSUMORI F. A Post-processing framework for localized 2D MR spectroscopy *in vivo*[J]. Magn Reson Med Sci, 2013, 12(3): 215-221.
- [21] DE GRAAF R A, ROTHMAN D L, BEHAR K L. State of the art direct ¹³C and indirect 1H- [¹³C] NMR spectroscopy *in vivo*: a practical guide[J]. NMR Biomed, 2011, 24(8): 958-972.
- [22] HUGDAHL K, CRAVEN A R, NYGARD M, et al. Glutamate as a mediating transmitter for auditory hallucinations in schizophrenia: a (1)H MRS study[J]. Schizophr Res, 2015, 161(2-3): 252-260.
- [23] MARSMAN A, VAN DEN HEUVEL M P, KLOMP D W, et al.

- Glutamate in schizophrenia: a focused review and meta-analysis of (1)H-MRS studies[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(1): 120-129.
- [24] PORT J D, AGARWAL N. MR spectroscopy in schizophrenia[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(6): 1251-1261.
- [25] STRAWN J R, CHU W J, WHITSEL R M, et al. A pilot study of anterior cingulate cortex neurochemistry in adolescents with generalized anxiety disorder [J]. *Neuropsychobiology*, 2013, 67(4): 224-229.
- [26] POLLACK M H, JENSEN J E, SIMON N M, et al. High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(3): 739-743.
- [27] HOWELLS F M, HATTINGH C J, SYAL S, et al. (1)H-magnetic resonance spectroscopy in social anxiety disorder [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 58(4): 97-104.
- [28] ZWANZGER P, ZAVOROTNYI M, GENCHEVA E, et al. Acute shift in glutamate concentrations following experimentally induced panic with cholecystinin tetrapeptide-a 3T-MRS study in healthy subjects[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(9): 1648-1654.
- [29] LUYKX J J, LABAN K G, VAN DEN HEUVEL M P, et al. Region and state specific glutamate downregulation in major depressive disorder: a meta-analysis of (1)H-MRS findings [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(1): 198-205.
- [30] SANACORA G, TRECCANI G, POPOLI M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 63-77.
- [31] GIGANTE A D, BOND D J, LAFER B, et al. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis[J]. *Bipolar Disord*, 2012, 14(5): 478-487.
- [32] CHITTY K M, LAGOPOULOS J, HICKIE I B, et al. Hippocampal glutamatergic/NMDA receptor functioning in bipolar disorder: a study combining mismatch negativity and proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 233(2): 88-94.
- [33] KOOB G F, VOLKOW N D. Neurocircuitry of addiction [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 217-238.
- [34] LICATA S C, RENSHAW P F. Neurochemistry of drug action: insights from proton magnetic resonance spectroscopic imaging and their relevance to addiction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1187(1): 148-171.
- [35] GREENWALD M K, WOODCOCK E A, KHATIB D, et al. Methadone maintenance dose modulates anterior cingulate glutamate levels in heroin-dependent individuals: a preliminary *in vivo* 1H MRS study[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 233(2): 218-224.
- [36] BAGGA D, KHUSHU S, MODI S, et al. Impaired visual information processing in alcohol-dependent subjects: a proton magnetic resonance spectroscopy study of the primary visual cortex[J]. *J Stud Alcohol Drugs*, 2014, 75(5): 817-826.
- [37] PRESCOT A P, LOCATELLI A E, RENSHAW P F, et al. Neurochemical alterations in adolescent chronic marijuana smokers: a proton MRS study[J]. *Neuroimage*, 2011, 57(1): 69-75.
- [38] CROCKER C E, BERNIER D C, HANSTOCK C C, et al. Prefrontal glutamate levels differentiate early phase schizophrenia and methamphetamine addiction: a (1)H MRS study at 3 Tesla[J]. *Schizophr Res*, 2014, 157(1-3): 231-237.

(编辑:陈丽霞)