

◁综述▷

谷氨酸化学交换饱和和转移成像在中枢神经系统中的研究进展

赵思嘉, 郑 阳

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 谷氨酸化学交换饱和和转移作为一种新型的磁共振分子成像技术, 基于胺基质子与自由水质子之间的化学饱和和交换, 能够定量分析谷氨酸含量的分布及变化。本文主要阐述谷氨酸化学交换饱和和转移成像的原理及其在神经系统中的应用现状。

[关键词] 谷氨酸; 中枢神经系统; 磁共振成像

[中图分类号] R338.2; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-1062(2024)07-0508-05

DOI:10.12117/jccmi.2024.07.012

Progress of glutamate chemical exchange saturation transfer imaging in the central nervous system

ZHAO Si-jia, ZHENG Yang

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

Abstract: Glutamate chemical exchange saturation transfer, as a novel magnetic resonance molecular imaging technique, can quantitatively analyze the distribution and change of glutamate content based on the chemical saturation exchange between amine protons and free water protons. This paper focuses on the glutamate chemical exchange saturation transfer imaging principle and its current application in the nervous system.

Key words: Glutamic Acid; Central Nervous System; Magnetic Resonance Imaging

谷氨酸 (Glutamate, Glu) 是哺乳动物中枢系统中重要的兴奋性神经递质, 谷氨酸能神经递质负责许多重要的认知、运动、感觉以及自主活动的功能^[1]。Glu 与谷氨酰胺在谷氨酸能神经元和星形胶质细胞之间的转化及传递过程, 称为谷氨酸-谷氨酰胺循环^[2]。Glu 合成和代谢通过三羧酸循环与神经元和星形胶质细胞的能量代谢密切相关^[3-4], 即 Glu 突触代谢的“三室模型”^[5], 其中 Glu 的摄取主要由星形胶质细胞完成, 以保护神经元免受过度兴奋和随后的兴奋性毒性损伤^[6]。细胞外过量的 Glu 可能会引起神经系统因其急性或慢性兴奋毒性而受到损害, Glu 兴奋性毒性与许多神经系统疾病有关, 如缺血性中风、癫痫、亨廷顿病、阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 等^[7-9]。

1 Glu 化学交换饱和和转移成像基本原理

化学交换饱和和转移成像 (Chemical exchange saturation transfer, CEST) 是近年来新兴起的磁共振分子成像技术, 通过射频脉冲选择性饱和可进行交换的质子或分子, 经饱和后与自由水进行交换, 从而间接探测降低的水信号^[10], 获取相应化学物在组织内的信息。

Glu 其胺基质子与自由水之间的化学交换饱和和转移效应, 称为谷氨酸化学交换饱和和转移成像 (Glutamate-weighted chemical exchange saturation transfer, GluCEST), 即在远离水质子峰的 $\Delta\omega$ 施加饱和和脉冲后, 受到射频激发后不稳定的胺基质子选择性饱和, 与自由水中的质子进行交换, 纯水的信号减低, 通过探测降低的水信号, 间接反映 Glu 分子在组织中的含量。

Z 谱是一种用于描述化学交换饱和和转移效应的曲线图谱, 能显示出不同共振频率下自由水的信号强度。在 7.0T MR 下, 10 mM Glu 在不同 pH 下的 Z 谱表明, Glu 的 CEST 峰集中在 +3.00 ppm 处^[11]。通过磁化转移率的不对称性定量分析 CEST 的对比度^[12], 利用非对称分析方程式能计算得出 GluCEST 的量化参数图: $CEST_{asym}(\Delta\omega) = (Msat(-\Delta\omega) - Msat(\Delta\omega)) / Msat(\Delta\omega)$ ^[11]。Msat(- $\Delta\omega$) 与 Msat($\Delta\omega$) 指分别向偏离水质子峰 -3.00 ppm 及 +3.00 ppm 处施加饱和和脉冲后所获取的磁化率, Msat($\Delta\omega$) 则指不施加饱和和脉冲扫描所获取的图像。

考虑到 CEST、直接饱和和磁化转移效应并非线性相加, 为了将量化参数进行归一化, Zaiss 等^[13]创建了磁化转移不对称校正的基于倒 Z 谱分析磁化率, Cui 等^[14]在此基础上将表观交换弛豫与不对称分析相结合, 消除了直接饱和效应并创建了磁化转移不对称校正的非对称性表观交换依赖弛豫。

Cai 等^[15]在体外 37°C 的条件下首次证明了 GluCEST 的 pH 和浓度依赖性, 并且展示了在健康大鼠与中动脉闭塞模型大鼠脑中体内测量 GluCEST 的可行性。同时比较了大鼠脑肿瘤模型中外源注射 Glu 后 GluCEST 成像与 ¹H-MRS 成像的变化。结果表明 GluCEST 相比 ¹H-MRS 具有更好的空间分辨率及时间分辨率, 且相比 ¹H-MRS 谷氨酰胺对 GluCEST 的 CEST 效应贡献很小, 可以忽略不计, CEST 的独特机制为其提供了由于交换而实现扩增的优势, 估计 Glu 的扩增约为 700 倍^[11]。

Cai 等^[15]及 Lee 等^[16]采用 7.0T MR 分别绘制了人脑皮层下结构以及大鼠多个脑区的 Glu 信号分布图谱, 也证明了 GluCEST 有助于提供更精确以及更全面的 Glu 分布信息。

[收稿日期] 2024-03-20

[作者简介] 赵思嘉 (1998-), 女, 四川宜宾人, 硕士研究生。E-mail: zsj928966389@gmail.com

[通信作者] 郑阳, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。E-mail: zhengyang19871114@163.com

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金 (81801658)。

2 GluCEST 在中枢神经系统疾病中的应用

2.1 缺血缺氧脑病

缺血缺氧脑病是新生儿脑病的重要原因之一,也是儿童发育障碍的主要原因^[7]。缺氧缺血后 Glu 稳态的维持对于突

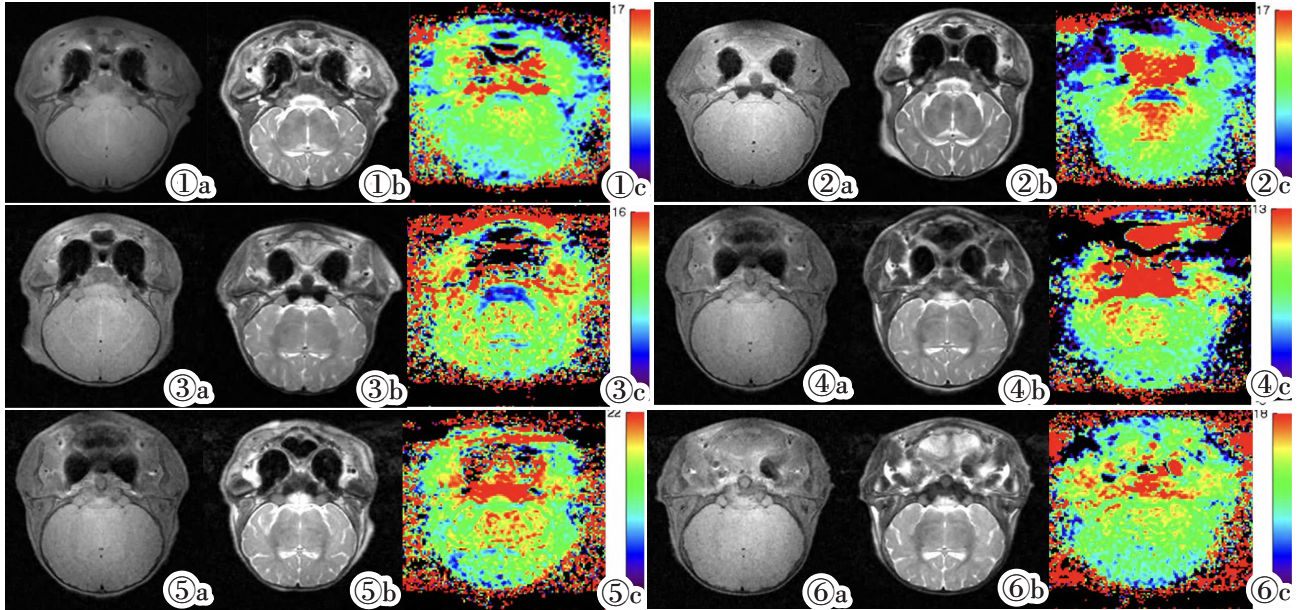


图 1-6 对照组与缺血缺氧模型组的 T_1 WI、 T_2 WI、GluCEST 图像。假手术对照组与缺血缺氧损伤后不同时间点(图 1-6:对照组,0~6 h、6~12 h、12~24 h、24~48 h、48~72 h)模型猪基底节区 MR 图像,从左到右: T_1 WI、 T_2 WI、GluCEST 图像。提示相比对照组,实验组的 GluCEST 信号明显升高。

Figure 1-6. T_1 WI, T_2 WI, GluCEST images at the basal ganglia area in control group and hypoxic ischemic group. MR images of the basal ganglia region of the sham surgery control group and hypoxic ischemic group (Figure 1-6: control group, 0~6 h, 6~12 h, 12~24 h, 24~48 h, 48~72 h), images from left to right: T_1 WI, T_2 WI, GluCEST images. It is suggested that compared with the control group, the GluCEST signal of the experimental group was significantly elevated.

2.2 AD

AD 是最常见的痴呆症,从认知障碍到全面 AD,星形胶质细胞的代谢衰竭可能会导致 Glu/GABA-谷氨酰胺循环受损^[9],星形胶质细胞谷氨酸/谷氨酰胺的从头合成受阻、代谢障碍被认为是 AD 病理过程中突触兴奋抑制失衡的根本原因^[9]。此前 $^1\text{H-MRS}$ 已广泛用于探测 AD 中 Glu 水平的变化,始终受限于空间分辨率差及采集时间长等问题。Haris 等^[21]最初采用 APP-PS1 转基因 AD 模型小鼠大脑进行 GluCEST 成像,结果表明与 WT 小鼠相比,模型组小鼠大脑 GluCEST 对比度显著降低,且海马区域平均对比度下降 31%,同时 $^1\text{H-MRS}$ 上 Glu/tCr 的变化验证了该结果,由于认知障碍阶段的代谢物水平及比率通常位于老年对照组和 AD 患者的中间水平^[22],且 GluCEST 和 $^1\text{H-MRS}$ 测量的 Glu/tCr 浓度之间呈明显相关,以高空间分辨率对 AD 整个发展过程进行浓度变化成像是可行的。

AD 作为神经退行性 Tau 蛋白病的一种相关疾病, Crescenzi 等^[23]和 Igarashi 等^[24]使用 GluCEST 探测 Tau 蛋白病模型小鼠大脑 Glu 水平,与单体素光谱相比,GluCEST 体现了卓越的“绘图”能力,能提供之前未知的区域差异信息,该研究发现海马各亚区中,背侧海马在健康及患病小鼠一生中维持较高的 GluCEST 信号,而相比 WT 小鼠,PS19 小鼠腹侧 GluCEST 信号下降明显,病程发展过程中海马亚区的突触损失程度、星形胶质细胞的活跃程度与 GluCEST 的对比度趋势密切相关。GluCEST 水平可以作为 AD 发展过程突触密度和

触功能和神经细胞活性非常重要^[25]。我们对 4 只假手术对照组与 28 只根据术后不同恢复时间的缺氧缺血模型新生猪分组,并对其基底节区域进行 7.0T MR GluCEST 成像(图 1-6),结果显示模型猪的 GluCEST 值相比对照组升高,并随着时间的推移,最后 GluCEST 的值逐渐恢复至对照组水平的趋势。

神经胶质细胞增殖的综合趋势的临床前生物标志,即“前驱 AD 的病理标志”^[21]。因此,GluCEST 成像在临床提供初步诊断、早期干预 AD、监测患者进展状况有着很大的潜力空间。

2.3 创伤性脑损伤

Glu 转运系统的功能障碍可能在与创伤性脑损伤相关的持续认知症状中发挥重要作用^[25]。Shutter 等^[26]发现创伤性脑损伤长期预后不良(6~12 月)的患者损伤后的早期,枕叶灰质和顶叶白质中的谷氨酸/谷氨酰胺和胆碱显著升高,也许是早期兴奋性毒性损伤的反映。微透析测定研究证明^[27],Glu 水平与创伤性脑损伤后 6 月内死亡率及功能恢复结果密切相关。

Mao 等^[28]对 32 名轻至中度创伤性脑损伤患者和 15 名健康对照在 3.0T MR 中进行 GluCEST 与 $^1\text{H-MRS}$ 的扫描,并将创伤性脑损伤患者分为认知结果良好和认知结果较差两个组别,比较了不同组别之间 Glu 水平的差异。研究结果显示,与健康对照组相比创伤性脑损伤患者感兴趣区的 GluCEST 信号显著增加($P<0.05$),且 GluCEST 对创伤性脑损伤患者认知功能的预测优于 $^1\text{H-MRS}$ ($P<0.05$)。另一项研究显示^[29],在创伤性脑损伤前以及创伤性脑损伤后 1、3、7、14 天对大鼠进行连续 GluCEST 成像扫描,与对照组相比,受损皮质核心病灶区 GluCEST 信号增加,并在创伤性脑损伤后第一天达到峰值,同侧海马的 GluCEST 值在第 3 天达到峰值,创伤性脑损伤后第 14 天,GluCEST 信号值逐渐降至基线。同时发现核心病灶区中的 IL-6 和 TNF- α 在创伤性脑损伤后第 1 天达到峰值,而同侧海马中的 IL-6 和 TNF- α 在第 3 天达到

峰值,以上免疫指标在第 14 天逐渐恢复至假手术水平,反映了炎症进展的过程。证实了 GluCEST 能成为有助于提高创伤性脑损伤后患者认知结果等预后预测的准确性,并能更好地了解创伤性脑损伤后神经炎症的新型神经影像方法。

2.4 抑郁症

多项研究表明,Glu 稳态和受体运输的变化可能对抑郁症的发展至关重要^[30]。近年来用于确定抑郁症后大脑各区域氨基酸水平的影像学研究不断增多^[31-33]。Luo 等^[34]研究发现抑郁模型大鼠海马区的 GluCEST 值是显著下降的,GluCEST 值与 ALFF 值呈显著正相关,Glu 有望成为诊断抑郁症的影像生物标志物。Li 等^[35]用 GluCEST 成像评估速效抗抑郁药物氯胺酮对大鼠抑郁模型的实验显示,抑郁状态的大鼠双侧海马 GluCEST 信号低于对照组,注射氯胺酮 30 分钟后,双侧海马的 GluCEST 信号明显高于注射生理盐水组,其 HPLC 测定结果与 GluCEST 类似,然而 ¹H-MRS 数据显示与生理盐水组相比,氯胺酮组仅左侧海马的 Glu 浓度呈大幅上升,结果表明,¹H-MRS 的灵敏度和单体素 MRS 的分辨率低于 GluCEST 成像。进一步证明 GluCEST 成像在探测抑郁症及其治疗中的可行性,同时也对指导评估海马和大脑其他部位的神经递质对抑郁症或其他神经系统疾病治疗的反映具有一定意义^[36]。

2.5 癫痫

传统的影像学方法在探测非病理性颞叶癫痫等疾病上存在许多局限性,传统的 3.0T MR 对于没有明显病变的患者,其敏感性有限^[37]。在一项针对 5 名偏侧海马癫痫的临床研究中,4.0T 时的 ¹H-MRS 显示海马中的 Glu 水平下降^[38],鉴于 MRS 通常仅从相对较大的体素获取数据,硬化海马的体积损失可能会混淆这类研究的结果^[39]。

Davis 等^[39]在 4 名非病理性颞叶癫痫的患者中发现,GluCEST 测得致癫痫海马中的 Glu 水平平均高于对侧海马,对采用 GluCEST 成像识别癫痫患者双侧海马中不对称 Glu 水平有所启示。

Neal 等^[40]采用 7.0T MR 对 10 名病理(n=9)或影像学(n=1)上被诊断为 II~III 级弥漫性胶质瘤的患者进行评估,研究发现肿瘤周围 GluCEST 值增加与近期癫痫发作($P=0.038$)和药物难治性癫痫($P=0.029$)相关,进一步表明肿瘤周围 Glu 含量的升高与癫痫的发生有关,提高了患者选择 7.0T MR 进行 GluCEST 成像针对 Glu 途径个性化治疗的前景。此外该研究还显示钆剂增强的肿瘤区域与 GluCEST 成像的区域有重叠,但 GluCEST 成像区域延伸超出钆剂增强的区域,进入肿瘤周围区域,提示 GluCEST 也许在提供肿瘤代谢和侵袭性等信息方面更加灵敏。

Lucas 等^[41]提出方向性不对称指数以量化癫痫发作区同侧和对侧海马的 GluCEST 对比度之间的相对差异,该指数与海马体积损失的程度相关,能区分硬化及非硬化海马区域。该研究揭示 GluCEST 成像技术可以为术前癫痫评估提供有价值的非侵入性信息,有助于确定癫痫亚型、侧化以及硬化分布情况,为手术计划的制定及药物治疗方向具有重要意义。

2.6 其他

此外 GluCEST 成像在其他中枢神经系统疾病中也逐渐展开研究。O'Grady 等^[42]研究显示与健康对照组相比,GluCEST 探测到多发性硬化症患者的前额叶皮层中的 Glu 水平有所

增加,另外 GluCEST 成像与认知功能下降之间存在相关性,表明 GluCEST 结果可作为灰质病理和认知障碍的成像标记物。近年来 GluCEST 在新生儿急性胆红素脑病^[43]、脓毒症^[44]、急性一氧化碳中毒^[29]等疾病中亦有临床或动物实验的研究,揭示了 GluCEST 在由 Glu 引起的兴奋毒性疾病的早期探测与可视化评估中具有较高的价值。

3 局限与展望

在过去十多年,GluCEST 成像已从单纯的模体成像概念验证实验发展成日渐复杂的磁共振技术^[45],然而 GluCEST 基于 CEST 技术的特性,仍然存在许多挑战。例如高要求的 B_0 匀场、高场强(7.0T 或以上)、高 B_1 功率、以及后处理中 B_0 与 B_1 不均匀性的校正,这点在人体扫描中尤其重要。与酰胺质子相比,胺基质子与自由水中的质子表现出更快的交换速率^[46],因此在 3.0T MR 条件下采用 GluCEST 成像的临床实验结果,对于其采集信号是否来自 Glu 仍然存疑,主要是因为 3.0T 磁场下的 CEST 信号主要来自水、蛋白质和脂质等物质,将 7.0T MR 进行的模体实验参数直接转换为 3.0T 的情况是需要警惕的。Cember 等^[47]通过理论模型及实验数据,提出了改进的 B_1 校正方法,不过在低饱和 B_1 区域仍然存在其局限性。此外由于对 B_0 场不均匀性的敏感性,以及在多个饱和和偏移频率下重复图像采集,会延长总采集时间,目前基于深度学习算法的 GluCEST 成像已逐步开展,有研究显示深度学习的新方法可将 GluCEST 成像时间缩短 50%,且能产生更高的信噪比^[48]。

GluCEST 作为映射神经代谢的成像技术,仍具有非常广阔的未来发展方向。除了大脑,已有研究将 GluCEST 成像技术用于脊髓中^[49],这对多发性硬化症等脊髓疾病的研究和诊断具有重要意义,目前,GluCEST 主要应用于动物模型和早期的人体研究,未来随着技术的进一步发展,该技术有望在临床中得到广泛应用,在神经科学领域中发挥越来越重要的作用。

[参考文献]

- [1]Iovino L, Tremblay ME, Civiero L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: The role of glial cells[J]. J Pharmacol Sci, 2020, 144(3): 151-164.
- [2]Hertz L. The Glutamate-Glutamine (GABA) Cycle: Importance of Late Postnatal Development and Potential Reciprocal Interactions between Biosynthesis and Degradation [J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2013, 4: 59.
- [3]Popoli M, Yan Z, McEwen BS, et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission[J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(1): 22-37.
- [4]Andersen JV, Markussen KH, Jakobsen E, et al. Glutamate metabolism and recycling at the excitatory synapse in health and neurodegeneration[J]. Neuropharmacology, 2021, 196: 108719.
- [5]Tamminga CA, Southcott S, Sacco C, et al. Glutamate Dysfunction in Hippocampus: Relevance of Dentate Gyrus and CA3 Signaling[J]. Schizophr Bull, 2012, 38(5): 927-935.
- [6]Rose CR, Ziemens D, Untiet V, et al. Molecular and cellular physiology of sodium-dependent glutamate transporters [J]. Brain Res Bull, 2018, 136: 3-16.

- [7]Lewerenz J, Maher P. Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 469.
- [8]Pajarillo E, Rizor A, Lee J, et al. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: Potential targets for neurotherapeutics [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 161: 107559.
- [9]Pérot JB, Célestine M, Palombo M, et al. Longitudinal multimodal MRI characterization of a knock-in mouse model of Huntington's disease reveals early gray and white matter alterations [J]. *Hum Molecul Genet*, 2022, 31(21): 3581–3596.
- [10]van Zijl PCM, Yadav NN. Chemical Exchange Saturation Transfer(CEST): what is in a name and what isn't? [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65(4): 927–948.
- [11]Cai K, Haris M, Singh A, et al. Magnetic resonance imaging of glutamate [J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 302–306.
- [12]Liu G, Gilad AA, Bulte JW, et al. High-Throughput Screening of Chemical Exchange Saturation Transfer MR Contrast Agents [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2010, 5(3): 162–170.
- [13]Zaiss M, Xu J, Goerke S, et al. Inverse Z-spectrum analysis for spillover-, MT-, and T₁-corrected steady-state pulsed CEST-MRI—application to pH-weighted MRI of acute stroke [J]. *NMR Biomed*, 2014, 27(3): 240–252.
- [14]Cui J, Zu Z. Towards the molecular origin of glutamate CEST (GluCEST) imaging in rat brain [J]. *Magn Reson Med*, 2020, 83(4): 1405–1417.
- [15]Cai K, Singh A, Roalf DR, et al. Mapping glutamate in subcortical brain structures using high-resolution GluCEST MRI [J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(10): 1278–1284.
- [16]Lee DW, Woo CW, Woo DC, et al. Regional Mapping of Brain Glutamate Distributions Using Glutamate-Weighted Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(8): 571.
- [17]Li Y, Wisnowski JL, Chalak L, et al. Mild hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): timing and pattern of MRI brain injury [J]. *Pediatr Res*, 2022, 92(6): 1731–1736.
- [18]Li KX, Lu M, Cui MX, et al. Astrocyte-neuron communication mediated by the Notch signaling pathway: focusing on glutamate transport and synaptic plasticity [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(10): 2285–2290.
- [19]Andersen JV, Schousboe A, Verkhratsky A. Astrocyte energy and neurotransmitter metabolism in Alzheimer's disease: Integration of the glutamate/GABA-glutamine cycle [J]. *Prog Neurobiol*, 2022, 217: 102331.
- [20]Andersen JV, Christensen SK, Westi EW, et al. Deficient astrocyte metabolism impairs glutamine synthesis and neurotransmitter homeostasis in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 148: 105198.
- [21]Haris M, Nath K, Cai K, et al. Imaging of Glutamate Neurotransmitter Alterations in Alzheimer's Disease [J]. *NMR Biomed*, 2013, 26(4): 386–391.
- [22]Rupsingh R, Borrie M, Smith M, et al. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(5): 802–810.
- [23]Crescenzi R, Debrosse C, Nanga RPR, et al. In vivo measurement of glutamate loss is associated with synapse loss in a mouse model of tauopathy [J]. *Neuroimage*, 2014, 101: 185–192.
- [24]Igarashi H, Ueki S, Kitaura H, et al. Longitudinal GluCEST MRI Changes and Cerebral Blood Flow in 5xFAD Mice [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2020, 2020: 8831936.
- [25]Dorsett CR, Mcguire JL, DePasquale EA, et al. Glutamate Neurotransmission in Rodent Models of Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(2): 263–272.
- [26]Shutter L, Tong KA, Holshouser BA. Proton MRS in acute traumatic brain injury: role for glutamate/glutamine and choline for outcome prediction [J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(12): 1693–1705.
- [27]Chamoun R, Suki D, Gopinath SP, et al. Role of extracellular glutamate measured by cerebral microdialysis in severe traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(3): 564–570.
- [28]Mao Y, Zhuang Z, Chen Y, et al. Imaging of glutamate in acute traumatic brain injury using chemical exchange saturation transfer [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2019, 9(10): 1652–1663.
- [29]Zhuang Z, Shen Z, Chen Y, et al. Mapping the Changes of Glutamate Using Glutamate Chemical Exchange Saturation Transfer(GluCEST) Technique in a Traumatic Brain Injury Model: A Longitudinal Pilot Study [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(1): 649–657.
- [30]Sarawagi A, Soni ND, Patel AB. Glutamate and GABA Homeostasis and Neurometabolism in Major Depressive Disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 637863.
- [31]Yang XR, Langevin LM, Jaworska N, et al. Proton spectroscopy study of the dorsolateral prefrontal cortex in youth with familial depression [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 70(7): 269–277.
- [32]Zhang X, Tang Y, Maletic-Savatic M, et al. Altered neuronal spontaneous activity correlates with glutamate concentration in medial prefrontal cortex of major depressed females: An fMRI-MRS study [J]. *J Affect Disord*, 2016, 201: 153–161.
- [33]Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies [J]. *Mole Psychiatry*, 2019, 24(7): 952–964.
- [34]Luo X, Ren Q, Luo M, et al. Glutamate Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging and Functional Alterations of Hippocampus in Rat Depression Model: A Pilot Study [J]. *J Magn Res Imaging*, 2021, 54(6): 1967–1976.
- [35]Li H, Luo X, Qi K, et al. Glutamate Chemical Exchange Saturation Transfer (GluCEST) MRI to Evaluate the Rapid Antidepressant Effects of Ketamine in the Hippocampus of Rat Depression Model [J]. *J Magn Res Imaging*, 2024, 59(4): 1373–1381.
- [36]GökcE E. Editorial for “Glutamate Chemical Exchange Saturation Transfer(GluCEST) MRI to Evaluate the Rapid Antidepressant Effects of Ketamine in the Hippocampus of Rat Depression Model” [J]. *J Magn Res Imaging*, 2024 59(4): 1382–1383.
- [37]Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Epilepsy Res*, 2010, 89(2–3): 310–318.
- [38]Pan JW, Venkatraman T, Vives K, et al. Quantitative glutamate spectroscopic imaging of the human hippocampus [J]. *NMR Biomed*, 2006, 19(2): 209–216.
- [39]Davis KA, Nanga RP, Das S, et al. Glutamate Imaging (GluCEST) Lateralizes Epileptic Foci in Non-Lesional Temporal Lobe Epilepsy [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(309): 309ra161.

- [40]Neal A, Moffat BA, Stein JM, et al. Glutamate weighted imaging contrast in gliomas with 7 Tesla magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101694.
- [41]Lucas A, Nanga RPR, Hadar P, et al. Mapping hippocampal glutamate in mesial temporal lobe epilepsy with glutamate weighted CEST (GluCEST) imaging [J]. Hum Brain Mapp, 2023, 44(2): 549–558.
- [42]O'Grady KP, Dula AN, Lytle BD, et al. Glutamate Sensitive Imaging and Evaluation of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis[J]. Mult Scler, 2019, 25(12): 1580–1592.
- [43]Lin Q, Chen L, Zheng H, et al. Imaging of nerve injury in neonatal acute bilirubin encephalopathy using ¹H-MRS and Glu-CEST techniques[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1110349.
- [44]Lee DW, Kwon JI, Heo H, et al. Cerebral Glutamate Alterations Using Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging in a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Sepsis [J]. Metabolites, 2023, 13(5): 636.
- [45]Cember ATJ, Nanga RPR, Reddy R. Glutamate-weighted CEST (gluCEST) imaging for mapping neurometabolism: An update on the state of the art and emerging findings from in vivo applications[J]. NMR Biomed, 2023, 36(6): e4780.
- [46]Dou W, Lin CYE, Ding H, et al. Chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging and its main and potential applications in pre-clinical and clinical studies[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(10): 1747–1766.
- [47]Cember ATJ, Hariharan H, Kumar D, et al. Improved method for post-processing correction of B1 inhomogeneity in glutamate-weighted CEST images of the human brain [J]. NMR Biomed, 2021, 34(6): e4503.
- [48]Li Y, Xie D, Cember A, et al. Accelerating GluCEST imaging using deep learning for B0 correction [J]. Magn Res Med, 2020, 84(4): 1724–1733.
- [49]Kogan F, Singh A, Debrosse C, et al. Imaging of glutamate in the spinal cord using GluCEST [J]. NeuroImage, 2013, 77: 262–267.

阿尔茨海默病的影像微生物组学研究进展

刘聪聪¹, 王 琰¹, 宋 莉¹, 宋氏芳¹, 李红芳¹, 丁贝贝², 盛 灿¹

(1. 济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272000; 2. 梁山县中医院脑病科, 山东 济宁 272699)

【摘要】 肠道菌群失调与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的发病密切相关。研究发现, AD连续疾病谱的肠道微生物组成及多样性已发生特征性的改变。然而, 有关肠道微生物调控 AD 患者高级皮层功能的机制仍不清楚。近年来, 随着神经影像技术的迅速发展, 联合肠道微生物组学与多模态神经影像技术可为深入探索“肠-脑轴”的互动机制提供有效途径。本文就 AD 的影像微生物组学研究进行综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 胃肠道微生物组; 磁共振成像

【中图分类号】 R749.16; R445.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1008-1062(2024)07-0512-04

DOI:10.12117/jccmi.2024.07.013

Progress of research on Alzheimer's disease based on radiomicrobiomics

LIU Cong-cong¹, WANG Yan¹, SONG Li¹, SONG Min-fang¹, LI Hong-fang¹, DING Bei-bei², SHENG Can¹

(1. The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong 272000, China;

2. Department of Neurology, the Hospital of Liangshan Traditional Chinese Medicine, Jining Shandong 272699, China)

Abstract: Gut dysbiosis is closely associated with the development of Alzheimer's disease (AD). Accumulating evidence has revealed the specific changes of the gut microbial compositions and diversity in the whole spectrum of AD. However, the regulatory mechanisms of the gut microbiota on cognitive function remain unclear. Recently, with the rapid advances of neuroimaging techniques, the combination of the gut microbiota and multi-modal neuroimaging techniques may provide an effective approach for substantially exploring the interactions of the “gut-brain axis”. In this review, we aim to summarize the progress of radiomicrobiomics in AD.

Key words: Alzheimer Disease; Gastrointestinal Microbiome; Magnetic Resonance Imaging

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是引起老年痴呆的最常见病因, 主要表现为进行性的认知功能下降。流行

病学调查显示, 中国 60 岁及以上的 AD 痴呆患者约为 983 万^[1]。AD 严重危害老年人的身体健康, 造成了沉重的社会经济负

【收稿日期】 2024-03-20

【作者简介】 刘聪聪(1999-), 男, 山东聊城人, 医师。E-mail: Lcc000902@163.com

【通信作者】 盛灿, 济宁医学院附属医院神经内科, 272000。E-mail: canyeweiwu2013@163.com

【基金项目】 国家自然科学基金(81801052); 山东省自然科学基金(ZR2023MH170); 泰山学者青年专家项目资助; 山东省医药卫生科技发展计划(202203070774); 济宁重点研发计划(2022YXNS051)。