

综 述

化学交换饱和转移技术
在中枢神经系统疾病的
研究进展*

刘 悦 刘歆怡 于爱红*

首都医科大学附属北京安定医院影像放射科 (北京 100088)

【摘要】化学交换饱和转移 (chemical exchange saturation transfer, CEST)成像是MRI分子成像领域的一种创新工具, 利用分子的特定MR频率(化学位移), 在分子间化学交换基础上, 通过检测水信号间接反映代谢物浓度的信息。目前CEST的成像方法已经在中枢神经系统疾病的早期诊断及疗效评估方面得到探索。

【关键词】化学交换饱和转移; 磁共振成像; 中枢神经系统

【中图分类号】R

【文献标识码】A

【基金项目】首都医科大学附属北京安定医院人才启动基金项目 (2021-pt46-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.06.060

Advances in Chemical Exchange Saturation Transfer Techniques in Central Nervous System Diseases*

LIU Yue, LIU Xin-yi, YU Ai-hong*

Department of Imaging and Radiology, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

ABSTRACT

Chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging is an innovative tool in the field of MRI molecular imaging, which uses the specific MR frequency of molecules (chemical shift) to indirectly reflect metabolite concentration information by detecting water signals on the basis of intermolecular chemical exchange. The CEST technique has been explored for early diagnosis and efficacy assessment of central nervous system diseases.

Keywords: Chemical Exchange Saturation Transfer; Magnetic Resonance Imaging; Central Nervous System

化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)成像是磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)质子交换机制基础上克服了磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)对一些物质浓度的限制, 而研究开发的一种新的可以间接检测代谢物分子的磁共振技术。这种技术能够反映细胞代谢和神经元活动的生化特征, 在研究神经和精神疾病的脑代谢方面有良好的发展前景。本文回顾了CEST成像在中枢神经系统疾病中的现状和应用。

1 CEST的基本原理

CEST技术是基于观察两个质子池之间的饱和信号转移, 自由水的质子池和可交换的不稳定质子池。可交换不稳定质子池被施加一个饱和射频脉冲, 通过化学交换将这种饱和传递给水质子引起水信号的下降, 然后通过磁共振信号, 间接检测到了可交换的质子、分子与自由水之间的化学交换^[1]。CEST MRI可以使用非对称磁传递率(magnetization transfer asymmetry, MT_{asym})来定量结果^[2]。由于饱和化合物中低浓度的溶质的质子, 单一的饱和转移不产生充分的对比效应, 需要通过重复交换饱和实现对比放大效应。CEST技术一般通过生成Z谱图(横坐标为不同质子相对于自由水质子的共振频率, 纵坐标为施加对应的饱和脉冲后的残留水信号)来更直观地体现溶质的化学交换特性。实现CEST技术需要两个交换池之间的谱线要互相分开, 不会相互影响。CEST技术的检测与交换率、相对于水的共振频率、pH值、温度和磁场强度有关。CEST对比的空间分辨率和灵敏度高于MRS。然而大多数代谢物具有重叠的MR频率, 准确的浓度受影响, 学者们据此进行研究, 进一步优化受干扰的因素, 精准CEST数据^[3]。CEST对改变拉莫尔频率的B₀场不均匀性非常敏感, Kim等人^[1]为了纠正这一问题提出了通过对水信号周围的饱和脉冲进行更精细的采样。

2 内源性CEST对比剂成像

内源性对比的CEST成像在临床前和临床研究中得到了广泛的探索^[4]。中枢神经系统疾病的代谢或功能活动, 以及神经递质的分布可以通过酰胺CEST成像(amid proton transfer, APT)^[5]、葡萄糖CEST成像^[6]、谷氨酸CEST成像^[7]。内源性对比剂无需任何注射, 而且克服了穿越血脑屏障的问题^[8], 因而这些成像技术也是本文综述的重点。

近年来, 内源性CEST成像通过检测酰胺(-NH)、葡萄糖(Glucose)、谷氨酸(Glutamate)和肌酸(Creatine)等质子, 它是一种中枢神经系统疾病在早期神经生物学方面的一种检测方法, 提高疾病的早期诊断率。

2.1 APT成像 APT成像是PH敏感的成像技术, 也是CEST一种成像技术, 通过测量组织中酰胺质子浓度的高低, 评估检测组织内蛋白质含量的多少^[5]。

2.1.1 缺血性脑卒中 研究表明, 脑组织在急性脑缺血时pH值降低, 通过APT监测pH值可以检测到脑缺血, 并有可能成为临床影像学的一种诊断工具^[9]。缺血性脑卒中再灌注治疗的主要目的是恢复可抢救的脑组织, 最大限度地减少梗死的面积。缺血半暗带是指可以及时恢复局部组织的血流和改善组织代谢以避免形成坏死的组织^[10]。目前临床评估缺血半暗带的方法是通过磁共振成像和造影剂的应用^[11]。然而, 这种评估方法往往导致缺血半暗带范围评估的不准确性, 会出现高估良性低灌注区^[12]或缺血区^[13-14]。CEST方法通过PH加权成像显示了在缺血治疗中区分这一关键区域的可能性^[15-16]。Zhou等人^[9]报道了缺血半暗带的特征, 表明了APT成像在显示缺血损伤区域的潜力, 包括良性低灌注区、可挽救的半暗带和不可逆的缺血核心。在此基础上, 近年来发表了许多关于APT成像在脑卒中的诊断^[17-19]、疾病进展^[20]和治疗监测^[21]方面的潜在应用价值。虽然APT成像

【第一作者】刘 悦, 女, 主治医师, 主要研究方向: 中枢神经系统影像诊断。E-mail: liuyue2013613@sina.com

【通讯作者】于爱红, 女, 主任医师, 主要研究方向: 中枢神经系统影像诊断, 骨骼及肌肉系统影像诊断。E-mail: imaging2008@sina.com

在这些应用中显示了一些前景,但仍需要进一步的开发和更多的研究来验证将APT成像转化为临床的实践应用。

2.1.2 脑肿瘤 APT成像的技术不仅用于诊断、监测和治疗脑缺血,而且是一种研究脑肿瘤的方法。酰胺质子的浓度越低,脑肿瘤恶性程度越低,APT图像的肿瘤信号强度也越低,反之越高。APT成像可以区分高、低级别肿瘤^[22], Zhou等人^[23]首次研究了APT成像在3TMRI评估胶质瘤级别中的可行性。结果表明,在经病理组织学证实为高级别的脑肿瘤中,实性部分的APT信号明显高于水肿或坏死区。而在低级别脑肿瘤中,APT成像与周围组织信号相当。基于这些评估效果,APT成像也被广泛应用于不同级别脑肿瘤的评估,包括将恶性肿瘤组织与其他病理成分相区别,如水肿、放射性坏死、转移,并监测临床治疗后恶性胶质瘤的病变进展情况^[24]。APT成像也可以更好地区别脑肿瘤性肿块与感染性肿块^[25]。Debnath等人对APT成像的研究结合4型归一化和病变感兴趣区参数直方图的方法鉴别肿瘤性和感染性肿块以及颅内不同肿块的区别。

2.1.3 神经系统退行性疾病 APT成像技术在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中,可以检测不同大脑区域的神经元减少和蛋白质积累^[26], PD患者苍白球、壳核和尾状核在3.5ppm的APT信号显著增加。研究发现^[27] PD患者临床症状进展程度越快,患者黑质APT信号下降程度越明显,这与多巴胺神经元的缺失可能有关。由此,APT成像具有整体评估PD疾病发展程度的潜力。在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中,海马MT_{Rasym} (3.5ppm)值不仅可以区分AD患者与对照组,而且与AD的病情严重程度有良好的相关性,这将有助于监测AD患者的病情。研究表明,APT成像可能为AD的无创分子诊断提供潜在的影像生物学标志物^[28]。

2.2 谷氨酸CEST成像(GluCEST) 谷氨酸是大脑中浓度最高的兴奋性神经递质,参与控制许多中枢神经系统的功能,因此与一些神经系统疾病有关。如阿尔茨海默病或多发性硬化症^[29-30],过量的谷氨酸可以引起神经细胞的损害或死亡。有研究表明情绪障碍患者大脑不同区域谷氨酸水平有变化^[31],精神分裂症患者谷氨酸水平也有异常^[32]。因此大脑中谷氨酸可能成为中枢神经系统疾病和精神障碍疾病诊断的风险标记物。7T GluCEST的使用有望进一步阐明精神病的进展,可能提供一种检测神经精神疾病的方法,并可能增强药物治疗靶向性^[33]。Cai等人^[34]发现GluCEST能在无创的情况下得到准确的量化,与传统的氢质子MRS相比,GluCEST成像具有更好的空间分辨率,而且不受谷氨酰胺干扰,可以更精准地观察到谷氨酸浓度的分布改变。

γ -氨基丁酸(GABA)在大脑抑制中起着重要的作用,是最主要的抑制性神经递质, γ -氨基丁酸和谷氨酸失衡可能在精神疾病中起关键作用。GABACEST成像可能作为一种有用的工具,用于测量精神疾病中的GABA神经元的活动^[35]。目前,GABACEST成像技术还在持续迭代研究中。

2.3 肌酸CEST成像(CrCEST) 肌酸是细胞能量的主要来源^[36]。2012年,CEST技术开发了一种高分辨率肌酸成像,可以获得更好的空间分辨率,而不会受到磷酸肌酸信号影响^[37]。CrCEST为测定不同病理条件下体内肌酸的变化提供了一种新的方法。肌酸是肿瘤代谢的生物能量标志物,研究发现^[38] CrCEST技术可用于研究脑肿瘤中肌酸的分布,确定肿瘤分级以及监测疗效。CrCEST也被用于研究癫痫发作。一项研究表明,在小鼠诱发癫痫发作后,在受影响区域肌酸信号会增加^[39]。

3 外源性CEST对比剂成像

除了作为内源性物质存在于组织中外,具有可交换质子的化合物也可以通过静脉内给药产生外源性CEST对比剂成像。CEST外源性对比剂主要有两类。(1)反磁性对比剂(diamagnetic CEST, DiaCEST):在其化学结构中大多有可交换的质子,属于胺(N-H)、酸或醇(O-H)功能。DiaCEST被广泛应用于基因跟踪、细胞标记^[40]。(2)顺磁性对比剂(paramagnetic CEST, ParaCEST):大部分外源性对比剂属于ParaCEST,主要由镧族元素合成,可使水中的质子发生显著的化学位移,可以有效地提高CEST效应^[41]。ParaCEST仍未在临床应用,主要因为所含金属离子的潜在毒性

^[42]。然而,随着技术的快速发展,可以提高ParaCEST的稳定性和热力学水平^[43],不久的将来可以实现这一技术应用。

3.1 葡萄糖CEST成像(GlucoCEST) 肿瘤组织的生长和增殖需要葡萄糖供给能量。GlucoCEST在2012年首次开发,D-葡萄糖作为外源性CEST对比剂进行成像,Chan KW等人提出D-葡萄糖可以作为肿瘤检测试剂,且这种试剂可被降解^[44]。注射D-葡萄糖不仅可以检测肿瘤,而且还可以显示两种不同肿瘤细胞系(MDA-MB-231和MCF-7)之间的差异。GlucoCEST也可进行脑肿瘤的动态灌注研究^[45],这种技术可探讨血脑屏障的完整性,并可测试动态葡萄糖增强(dynamic glucose enhancement, DGE)成像的可行性。在肿瘤中注射D-葡萄糖后,与其他脑组织相比,肿瘤组织的GlucoCEST信号都有所增加。此外,Wang等人^[46]使用DGE成像并将其与PET进行比较,结果显示这两种技术在头颈部肿瘤患者中具有良好的相关性。应用DGE成像替代PET,可避免患者的检查辐射。

4 CEST技术的总结及展望

CEST技术是MRI分子成像领域的一种创新工具,是一种潜在的非侵入性检查工具。与其他MRI造影剂(如钆基造影剂和铁基造影剂)相比,CEST技术仅由一种特定的射频脉冲激活,不仅不需要注射任何造影剂,还可以利用人体内的物质作为天然对比剂等优势。目前CEST成像在中枢神经系统疾病及精神病学研究中得到广泛的应用。但是,CEST成像仍受多种限制条件的影响。这一技术的实现需要较高的场强,图像空间分辨率和顺磁剂的稳定性等都有待提高。CEST成像技术仍需要进一步的开发,并进行更深入的研究才能应用到临床的实践中。

参考文献

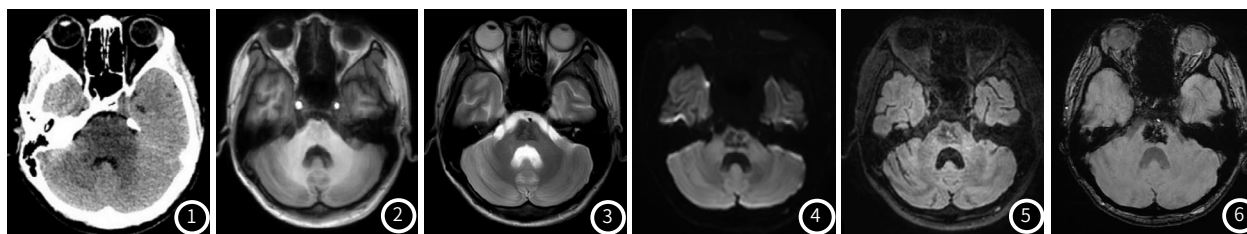
- [1] Kim M, Gillen J, Landman B A, et al. Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfer (CEST) experiments [J]. Magn Reson Med, 2009, 61 (6): 1441-1450.
- [2] Todd D J, Kay J. Gadolinium-Induced Fibrosis [J]. Annu Rev Med, 2016, 67: 273-291.
- [3] Debnath A, Hariharan H, Nanga R P R, et al. Glutamate-Weighted CEST Contrast After Removal of Magnetization Transfer Effect in Human Brain and Rat Brain with Tumor [J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22 (4): 1087-1101.
- [4] Kogan F, Hariharan H, Reddy R. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Imaging: Description of Technique and Potential Clinical Applications [J]. Curr Radiol Rep, 2013, 1 (2): 102-114.
- [5] Zhou J, Hong X, Zhao X, et al. APT-weighted and NOE-weighted image contrasts in glioma with different RF saturation powers based on magnetization transfer ratio asymmetry analyses [J]. Magn Reson Med, 2013, 70 (2): 320-327.
- [6] Sehgal A A, Li Y, Lal B, et al. CEST MRI of 3-O-methyl-D-glucose uptake and accumulation in brain tumors [J]. Magn Reson Med, 2019, 81 (3): 1993-2000.
- [7] Davis K A, Nanga R P, Das S, et al. Glutamate imaging (GluCEST) lateralizes epileptic foci in nonlesional temporal lobe epilepsy [J]. Sci Transl Med, 2015, 7 (309): 309ra161.
- [8] 徐亮, 陈源峰, 贾岩龙, 等. 基于MRI的美林巴系统研究进展 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19 (2): 7-11.
- [9] Zhou J, Payen J F, Wilson D A, et al. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect pH effects in MRI [J]. Nat Med, 2003, 9 (8): 1085-1090.
- [10] Astrup J, Siesjö B K, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia - the ischemic penumbra [J]. Stroke, 1981, 12 (6): 723-725.
- [11] Demeestere J, Wouters A, Christensen S, et al. Review of Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke: From Time to Tissue [J]. Stroke, 2020, 51 (3): 1017-1024.
- [12] Leigh R, Knutsson L, Zhou J, et al. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38 (9): 1500-1516.
- [13] Guadagno J V, Warburton E A, Jones P S, et al. The diffusion-weighted lesion in acute stroke: heterogeneous patterns of flow/metabolism uncoupling as assessed by quantitative positron emission tomography [J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 19 (4): 239-246.
- [14] Martins N, Aires A, Mendez B, et al. Ghost Infarct Core and Admission Computed Tomography Perfusion: Redefining the Role of Neuroimaging in Acute Ischemic Stroke [J]. Interv Neurol, 2018, 7 (6): 513-521.
- [15] Harston G W, Tee Y K, Blockley N, et al. Identifying the ischaemic penumbra using pH-weighted magnetic resonance imaging [J]. Brain, 2015, 138 (Pt 1): 36-42.
- [16] Sun P Z, Zhou J, Sun W, et al. Detection of the ischemic penumbra using pH-weighted MRI [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27 (6): 1129-1136.
- [17] Tee Y K, Harston G W, Blockley N, et al. Comparing different analysis methods for quantifying the MRI amide proton transfer (APT) effect in hyperacute stroke patients [J]. NMR Biomed, 2014, 27 (9): 1019-1029.
- [18] Guo Y, Zhou I Y, Chan S T, et al. pH-sensitive MRI demarcates graded tissue acidification during acute stroke-pH specificity enhancement with magnetization transfer and relaxation-normalized amide proton transfer (APT) MRI [J]. Neuroimage, 2016, 141: 242-249.

(下转第188页)

量的超氧离子自由基,进一步引起大量ROS释放,而GSH等保护性物质则难以承受大量ROS的氧化,失去保护作用,从而引起细胞的氧化应激损伤^[8],导致细胞的凋亡、死亡、自噬等反应的产生,尤其是自噬反应。据报道敌草快可以通过MAPK, ERK, JNK, mTOR通路来调节自噬^[12]。细胞自噬被报道在神经脱髓鞘性病变中存在着重要作用^[13],这可能解释本例的病变位置酷似脑桥中央髓鞘溶解症。本例另一影像学特征——出血,也与先前报道中脑

桥中央髓鞘溶解症可存在出血病变相符合^[14]。另一方面,敌草快会显著降低多巴胺能神经元的活性^[15],而脑多巴胺神经元分布主要在中脑,这也可能解释为什么损伤发生在脑干。

作为和百草枯同类的季铵类化合物,敌草快中毒在我国的认识尚不深入,敌草快中毒后各器官的损伤与百草枯等有明显的区别,这也提示我们需要关注其神经毒性和全身多脏器的状况。本病例的分析为诊疗提供了新的思路,具有一定的指导性意义。



患者,女,16岁,敌草快中毒性脑损伤。图1 为头颅CT,提示脑干弥漫性密度减低。图2~图5 分别为T₁WI、T₂WI、DWI及FLAIR,提示脑干及小脑萎缩,脑桥呈稍长T₁短T₂信号,DWI、FLAIR呈低信号。图6 为SWI,提示脑干上述异常信号区呈低信号。

参考文献

- [1] Fortenberry GZ, Beckman J, Schwartz A, et al. Magnitude and characteristics of acute paraquat-and diquat-related illnesses in the US: 1998-2013[J]. Environ Res, 2016, 146: 191-199.
- [2] Gummin DD, Mowry JB, Spyker DA, et al. 2018 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 36th Annual Report[J]. Clin Toxicol (Phila), 2019, 57(12): 1220-1413.
- [3] 吴雨璇, 张劲松, 乔莉, 等. 43例成份标注为敌草快的除草剂急性中毒临床观察[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(10): 1287-1291.
- [4] 彭亮, 陆元兰, 潘万福, 等. 急性敌草快中毒12例诊治分析[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2018, 11(1): 49-51.
- [5] 张彬娜, 胡泽锦, 夏敏. 敌草快中毒七例救治[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(9): 705-706.
- [6] 急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识组. 急性敌草快中毒诊断与治疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(10): 1282-1289.
- [7] Jeffrey M, Mohamed B, Daniel B. Absorption of paraquat and diquat from the airways of the perfused rat lung[J]. Toxicology, 1978, 9: 59-67.
- [8] Magalhaes N, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Human and experimental toxicology of diquat poisoning: Toxicokinetics, mechanisms of toxicity, clinical features, and treatment[J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(11): 1131-1160.
- [9] Powell D, Pond SM, Allen TB, et al. Hemoperfusion in a child who ingested diquat and died from pontine infarction and hemorrhage[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1983, 20(5): 405-420.
- [10] Raymond Vanholder FC, Jacques De Reuck, Marleen Praet, et al. Diquat Intoxication: Report of Two Cases and Review of the Literature[J]. 1981, 70: 1267-1271.
- [11] Xing J, Chu Z, Han D, et al. Lethal diquat poisoning manifesting as central pontine myelinolysis and acute kidney injury: A case report and literature review[J]. J Int Med Res, Jul 2020; 48(7): 1-6.
- [12] Park A, Koh HC. NF- κ B/mTOR-mediated autophagy can regulate diquat-induced apoptosis[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(5): 1239-1253.
- [13] Ebrahimi-Fakhari D, Wahlster L, Hoffmann GF, et al. Emerging role of autophagy in pediatric neurodegenerative and neurometabolic diseases[J]. Pediatr Res, Jan 2014, 75(1-2): 217-226.
- [14] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Alvarez-Palazuelos LE, et al. Atypical forms of the osmotic demyelination syndrome[J]. Acta Neurol Belg, 2013, 113(1): 19-23.
- [15] Kanthasamy A, Jin H, Anantharam V, et al. Emerging neurotoxic mechanisms in environmental factors-induced neurodegeneration[J]. Neurotoxicology, Aug 2012, 33(4): 833-837.

(收稿日期: 2020-04-25)

(校对编辑: 孙晓晴)

(上接第178页)

- [19] Sun P Z. Fast correction of B(0) field inhomogeneity for pH-specific magnetization transfer and relaxation normalized amide proton transfer imaging of acute ischemic stroke without Z-spectrum[J]. Magn Reson Med, 2020, 83(5): 1688-1697.
- [20] Lin G, Zhuang C, Shen Z, et al. APT Weighted MRI as an Effective Imaging Protocol to Predict Clinical Outcome After Acute Ischemic Stroke[J]. Front Neurol, 2018, 9: 901.
- [21] Yu L, Chen Y, Chen M, et al. Amide Proton Transfer MRI Signal as a Surrogate Biomarker of Ischemic Stroke Recovery in Patients With Supportive Treatment[J]. Front Neurol, 2019, 10: 104.
- [22] Togao O, Yoshiura T, Keupp J, et al. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades[J]. Neuro Oncol, 2014, 16(3): 441-448.
- [23] Zhou J, Lal B, Wilson D A, et al. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors[J]. Magn Reson Med, 2003, 50(6): 1120-1126.
- [24] Jiang S, Eberhart C G, Lim M, et al. Identifying Recurrent Malignant Glioma after Treatment Using Amide Proton Transfer-Weighted MR Imaging: A Validation Study with Image-Guided Stereotactic Biopsy[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(2): 552-561.
- [25] Debnath A, Gupta R K, Singh A. Evaluating the Role of Amide Proton Transfer (APT)-Weighted Contrast, Optimized for Normalization and Region of Interest Selection, in Differentiation of Neoplastic and Infective Mass Lesions on 3T MRI[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(2): 384-396.
- [26] Li C, Peng S, Wang R, et al. Chemical exchange saturation transfer MR imaging of Parkinson's disease at 3 Tesla[J]. Eur Radiol, 2014, 24(10): 2631-2639.
- [27] Li C, Chen M, Zhao X, et al. Chemical Exchange Saturation Transfer MRI Signal Loss of the Substantia Nigra as an Imaging Biomarker to Evaluate the Diagnosis and Severity of Parkinson's Disease[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 489.
- [28] Wang R, Li S Y, Chen M, et al. Amide proton transfer magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease at 3.0 Tesla: a preliminary study[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(5): 615-619.
- [29] Kostic M, Zivkovic N, Stojanovic I. Multiple sclerosis and glutamate excitotoxicity[J]. Rev Neurosci, 2013, 24(1): 71-88.
- [30] Revett T J, Baker G B, Jhamandas J, et al. Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology[J]. J Psychiatry Neurosci, 2013, 38(1): 6-23.
- [31] Hasler G, Van Der Veen J W, Tuminis T, et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(2): 193-200.
- [32] Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century[J]. J Psychopharmacol, 2015, 29(2): 97-115.
- [33] Roalf D R, Nanga R P R, Rupert P E, et al. Glutamate imaging (GluCEST) reveals lower brain GluCEST contrast in patients on the psychosis spectrum[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(9): 1298-1305.
- [34] Cai K, Harris M, Singh A, et al. Magnetic resonance imaging of glutamate[J]. Nat Med, 2012, 18(2): 302-306.
- [35] Shaffer J J, Jr., Mani M, Schmitz S L, et al. Proton Exchange Magnetic Resonance Imaging: Current and Future Applications in Psychiatric Research[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 532606.
- [36] Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu P M, Fontaine M, et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease[J]. Biochimie, 2015, 119: 146-165.
- [37] Harris M, Nath K, Cai K, et al. Imaging of glutamate neurotransmitter alterations in Alzheimer's disease[J]. NMR Biomed, 2013, 26(4): 386-391.
- [38] Cai K, Tain R W, Zhou X J, et al. Creatine CEST MRI for Differentiating Gliomas with Different Degrees of Aggressiveness[J]. Mol Imaging Biol, 2017, 19(2): 225-232.
- [39] Lee D H, Lee D W, Kwon J I, et al. In Vivo Mapping and Quantification of Creatine Using Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging in Rat Models of Epileptic Seizure[J]. Mol Imaging Biol, 2019, 21(2): 232-239.
- [40] Woods M, Woessner D E, Sherry A D. Paramagnetic lanthanide complexes as PARACEST agents for medical imaging[J]. Chem Soc Rev, 2006, 35(6): 500-511.
- [41] Angelovski G, Chauvin T, Pohlmann R, et al. Calcium-responsive paramagnetic CEST agents[J]. Bioorg Med Chem, 2011, 19(3): 1097-1105.
- [42] Jones K M, Pollard A C, Pagel M D. Clinical applications of chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(1): 11-27.
- [43] Van Zijl P C, Yadav N N. Chemical exchange saturation transfer (CEST): what is in a name and what isn't? [J]. Magn Reson Med, 2011, 65(4): 927-948.
- [44] Chan K W, McMahon T, Kato Y, et al. Natural D-glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer[J]. Magn Reson Med, 2012, 68(6): 1764-1773.
- [45] Xu X, Chan K W, Knutsson L, et al. Dynamic glucose enhanced (DGE) MRI for combined imaging of blood-brain barrier break down and increased blood volume in brain cancer[J]. Magn Reson Med, 2015, 74(6): 1556-1563.
- [46] Wang J, Weygand J, Hwang K P, et al. Magnetic Resonance Imaging of Glucose Uptake and Metabolism in Patients with Head and Neck Cancer[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30618.

(收稿日期: 2022-06-25)

(校对编辑: 孙晓晴)