

## 精神分裂症患者伏隔核化学交换饱和转移谷氨酸成像研究

魏小轩, 刘悦, 冯思同, 黄圣翔, 黄朋举, 王皓楠, 黄凯音, 黄熙菀, 李岚枫, 于爱红

**【摘要】** 目的:利用磁共振化学交换饱和转移谷氨酸(GluCEST)成像技术,定量分析精神分裂症(SCZ)患者伏隔核谷氨酸水平,评估其与临床症状及伏隔核与全脑功能连接的相关性,旨在明确精神分裂症的影像学评价机制并为临床靶向干预提供依据。方法:纳入28例符合DSM-5诊断标准的SCZ患者,以及19例年龄、性别相匹配的健康对照者(HC)。采用精神分裂症阳性和阴性症状评估量表(PANSS)对每例SCZ患者的严重程度进行评估。全部受试者MR扫描方案相同,扫描序列包括高分辨率T<sub>1</sub>WI、GluCEST及静息态功能MRI。基于GluCEST技术获得磁化转移率不对称性(MTR<sub>asym</sub>)、归一化CEST比(CESTR<sup>nr</sup>)和基于倒Z谱分析的磁化转移率(MTR<sub>Relax</sub>)三个定量参数来定量评估伏隔核谷氨酸水平,并采用Spearman秩相关分析评估伏隔核GluCEST指标与伏隔核-全脑功能连接中在SCZ与HC组间显示显著差异的小脑、基底节及扣带回等脑区的功能连接及临床量表评分之间的相关性。结果:与HC组相比,SCZ组左侧伏隔核的MTR<sub>Relax</sub>显著降低( $P=0.03$ );左侧伏隔核与小脑、右侧尾状核和右侧中扣带回的功能连接,以及右侧伏隔核与双侧小脑第Ⅷ叶、中脑、右侧小脑第Ⅳ、Ⅴ叶和左侧中扣带回的功能连接均显著减弱(FWE校正后 $P<0.05$ )。SCZ组的MTR<sub>Relax</sub>与PANSS中一般精神病理学评分呈负相关( $r=-0.43, P=0.021$ ),左侧伏隔核与右侧小脑的功能连接强度与MTR<sub>asym</sub>呈正相关( $r=0.38, P=0.0487$ )。结论:SCZ患者伏隔核谷氨酸含量下降且其与伏隔核与其它脑区的功能连接异常显著相关,提示其可能导致情绪及认知功能障碍。GluCEST技术能有效揭示伏隔核谷氨酸含量的变化,为深入理解SCZ的病理机制及靶向治疗提供了依据。

**【关键词】** 精神分裂症;化学交换饱和转移成像;谷氨酸;伏隔核

**【中图分类号】** R445.2;R 749.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2026)04-0355-07

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2026.04.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Glutamate chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging in the nucleus accumbens of patients with schizophrenia** WEI Xiao-xuan, LIU Yue, FENG Si-tong, et al. Department of Radiology, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China

**【Abstract】 Objective:** This study was aimed to utilize glutamate chemical exchange saturation transfer (GluCEST) imaging technique to quantitatively analyze glutamate changes of the nucleus accumbens in patients with schizophrenia (SCZ), and to explore the correlation between these changes with clinical symptoms and the functional connectivity of the nucleus accumbens (NAc) and the whole brain, thus to provide evidence for constructing objective imaging markers and potential targeted. **Methods:** Twenty-eight patients diagnosed with SCZ according to DSM-5 were recruited, along with a healthy control (HC) group of nineteen age- and sex-matched individuals. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia was used to evaluate symptom severity in all patients. All subjects underwent 3.0T MR scanning with high-resolution T<sub>1</sub>WI, GluCEST, and resting-state fMRI sequence. Magnetization transfer ratio asymmetry (MTR<sub>asym</sub>), normalized CEST ratio (CESTR<sup>nr</sup>), and magnetization transfer ratio relaxation (MTR<sub>Relax</sub>) were measured to quantitatively assess the glutamate level of NAc. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the associations between NAc GluCEST metrics, clinical scores, and FC between the NAc and brain regions showing significant difference (including cerebellum, basal ganglia, and cingulate gyrus). **Results:** Compared with the HCs group, the GluCEST based on the magnetization transfer ratio relaxation due to exchange (MTR<sub>Relax</sub>) analysis in the left nucleus accumbens were reduced in SCZ group ( $P=0.03$ ). Furthermore, the functional connectivity of the left nucleus accumbens with the cerebellum, right caudate, and right middle cingulate was weakened, as was the connectivity of the right nucleus accumbens with the cerebellar Ⅷ lobe, midbrain, right cerebellar Ⅳ and Ⅴ lobes, and left middle cingulate (all  $P_{FWE}<0.05$ ). MTR<sub>Relax</sub> in SCZ patients showed a significant negative correlation ( $r=-0.43, P=0.021$ ) with the general psychopathology scores in PANSS. The connectivity strength between the left nucleus accumbens and right cerebellum was positively correlated with MTR<sub>asym</sub> ( $r=0.38, P=$

作者单位:100088 北京,首都医科大学附属北京安定医院影像放射科(魏小轩、刘悦、黄朋举、王皓楠、黄凯音、黄熙菀、李岚枫、于爱红);100088 北京,首都医科大学附属北京安定医院国家精神疾病医学中心/精神心理疾病国家临床医学研究中心/精神疾病创新药智能研发北京市重点实验室(魏小轩、刘悦、黄朋举、王皓楠、黄凯音、黄熙菀、李岚枫、于爱红);100069 北京,首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(冯思同);310000 杭州,浙江大学生物医学工程系生物医学工程与仪器科学学院(黄圣翔)

作者简介:魏小轩(2001-),女,山东日照人,硕士研究生,主要从事精神疾病脑功能影像学研究。

通讯作者:于爱红, E-mail: yuaihong@mail.ccmu.edu.cn

基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(No. BJZYB-2023-66)

0.0487)。**Conclusion:** There is a decrease in glutamate in the nucleus accumbens of SCZ patients, which is significantly associated with altered functional connectivity, potentially leading to emotional and cognitive dysfunction. The GluCEST technique effectively reveals the changes in glutamate, providing a basis for a deeper understanding of the pathological mechanisms of SCZ and guiding targeted treatments.

**【Key words】** Schizophrenia; Chemical exchange saturation transfer imaging; Glutamate; Nucleus accumbens

精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 是一种可致残的综合征, 主要临床特点包括功能障碍、社会隔离和患者预期寿命降低等<sup>[1]</sup>。其临床表现可大致分为阳性症状、阴性症状和认知症状三类。阳性症状以幻觉和妄想为特征, 患者常常会经历不真实的感知或思维; 阴性症状则表现为反社会行为、缺乏动机和快感缺失, 导致患者在人际关系和日常生活中出现明显的困难<sup>[2]</sup>; 而认知症状则涉及记忆和执行功能的障碍, 并进一步影响患者的日常生活和社会适应能力。2019 年我国首次全国性精神障碍流行病学调查显示 SCZ 的终身发病率为 0.6%<sup>[3]</sup>。

神经递质谷氨酸 (glutamate, Glu) 异常是 SCZ 的致病因素之一<sup>[4]</sup>, SCZ 患者多个脑区存在 Glu 的异常。伏隔核是腹侧纹状体的主要组成部分, 是奖励网络的核心节点, 在人类认知、情感和精神运动功能等方面起着重要作用<sup>[5]</sup>。目前认为大脑奖励系统的紊乱是 SCZ 患者出现阴性症状的基础<sup>[6]</sup>, 伏隔核在 SCZ 的病理生理进程中起着重要作用<sup>[7]</sup>。有研究发现, SCZ 患者的囊泡谷氨酸转运蛋白 2 (vesicular glutamate transporter 2, vGLUT2) 水平显著升高, 提示患者的伏隔核接受的谷氨酸能输入增加<sup>[8]</sup>。伏隔核密集接收来自丘脑、海马、前额叶皮层和杏仁核的兴奋性输入<sup>[9]</sup>, 而 SCZ 患者在这些脑区存在谷氨酸浓度或谷氨酸能神经元功能的改变<sup>[10-13]</sup>。这些证据提示伏隔核中的谷氨酸能神经传递的变化可能是 SCZ 的主要病理改变。

谷氨酸化学交换饱和转移技术 (glutamate chemical exchange saturation transfer, GluCEST) 是一种可定量反映谷氨酸相对浓度和空间分布的无创性技术, 与传统的 MRS 技术相比, 具有更高的准确性和敏感度<sup>[14-15]</sup>, 能够在海马亚区有效检测谷氨酸信号, 提供更详细的信息<sup>[16]</sup>。有研究中利用 GluCEST 技术发现 SCZ 患者额叶谷氨酸浓度升高<sup>[17]</sup>, 但目前对 SCZ 患者伏隔核内谷氨酸情况进行监测和评估的研究还较少。

SCZ 患者脑区功能连接存在异常<sup>[18]</sup>, 且部分功能连接异常与特定脑区的神经递质功能障碍有关。已有研究发现, SCZ 患者前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 谷氨酸水平与 ACC-右侧岛叶和 ACC-中扣带回的功能连接呈正相关, 而健康人群中则显示出相反的结果<sup>[19]</sup>。对于作为信号整合节点的伏隔核, 探索

其与其它脑区的功能连接是否与谷氨酸水平有关将有助于更深入地理解 SCZ 的发病机制。

基于上述背景和研究目标, 本研究初期提出以下假设: ① SCZ 患者伏隔核中谷氨酸信号相较于健康对照组存在异常; ② SCZ 患者伏隔核与其它相关脑区之间的功能连接强度与伏隔核中谷氨酸浓度具有显著相关性。本探索性研究旨在阐明以下几点内容: ① 使用 GluCEST 技术, 以健康人群作为对照, 探究 SCZ 患者伏隔核内谷氨酸信号是否发生了改变; ② 分析 SCZ 患者伏隔核与其它脑区的功能连接情况, 并探究其是否与伏隔核内谷氨酸信号存在相关性; ③ 分析 SCZ 患者伏隔核内谷氨酸浓度与临床症状评分之间的关系。

## 材料与方法

### 1. 研究对象

纳入 2022—2024 年就诊于本院门诊的 SCZ 患者。纳入标准: ① 符合《美国精神障碍诊断与统计手册 (第 5 版)》(DSM-5) 中 SCZ 的诊断标准; ② 汉族, 右利手; ③ 年龄 16~60 岁, 性别不限; ④ 小学以上学历, 能理解量表内容; ⑤ 同意签署知情同意书。此外, 同期在附近社区居民中招募年龄和性别相匹配的健康对照者 (healthy controls, HC)。两组的排除标准: ① 有其它精神类疾病; ② 有意识障碍史, 或酒精、药物等依赖史, 或有心境障碍、人格改变等精神病史; ③ 有家族遗传性疾病史; ④ 患有严重躯体疾病、内分泌系统疾病或中枢神经系统疾病; ⑤ 有磁共振扫描禁忌证, 如有电子或金属器械植入物等。

搜集每例被试的一般人口学信息, 包括姓名、性别和年龄等。本研究的主要目的是探索群体水平的差异, 且临床实践中难以控制患者的用药情况, 因此我们未对药物类型和剂量进行统一控制或作为分组依据。对 SCZ 患者使用阳性和阴性症状评定量表 (positive and negative syndrome scale, PANSS) 评估入组时的临床症状严重程度, 记录相应的 PANSS 阳性症状评分、PANSS 阴性症状评分、一般精神病理症状评分和 PANSS 总分。对于配合不佳的患者, 采用均值插值的方法弥补缺失值。

本研究获得本院医学伦理委员会的批准, 所有受试签署了知情同意书。

### 2. MRI 扫描方法

使用 Siemens Prisma 3.0T 磁共振扫描仪和 64 通道头线圈进行扫描,受试者在扫描过程中保持安静和头部静止。

对于结构像数据,使用三维磁化强度预备梯度回波序列采集矢状面三维高分辨率  $T_1$  WI 图像,扫描参数:TR 2530.00 ms,TE 1.85 ms,翻转角  $9^\circ$ ,体素大小  $1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm} \times 1.0\text{ mm}$ ,视野  $256\text{ mm} \times 256\text{ mm}$ ,层厚 1.0 mm,层数 192。

对于 GluCEST 数据,使用三维可变翻转角快速自旋回波化学交换饱和转移 (sampling perfection with application optimized contrast using different flip angle evolution-chemical exchange saturation transfer, SPACE-CEST) 序列,基本扫描参数:饱和功率  $3\ \mu\text{T}$ ,时间间隔为 10 ms 的 100 ms 高斯饱和脉冲 10 个;B1 场扫描参数:TR 3500 ms,TE 17 ms,体素大小  $1.4\text{ mm} \times 1.4\text{ mm} \times 2.8\text{ mm}$ ,视野  $212\text{ mm} \times 212\text{ mm}$ ,层厚 2.79 mm,层数 648;使用双回波 GRE 序列进行 B0 场映射,扫描参数:TR 30.00 ms,TE 4.92 mm,体素大小  $1.4\text{ mm} \times 1.4\text{ mm} \times 2.8\text{ mm}$ ,视野  $212\text{ mm} \times 212\text{ mm}$ ,层厚 2.79 mm,层数 288。共设置了 9 个 CEST 饱和偏移量,包括 1 个无射频饱和和参考点和 8 个对称分布的饱和频率偏移量,饱和频率偏移量分别为  $\pm 2.5$ 、 $\pm 3.0$ 、 $\pm 4.0$  和  $\pm 4.5\text{ ppm}$ 。

静息态功能 MRI 扫描参数:TR 2000 ms,TE 30 ms,翻转角  $90^\circ$ ,视野  $200\text{ mm} \times 200\text{ mm}$ ,层厚 3.5 mm,层数 33,矩阵  $64 \times 64$ 。

### 3. MRI 数据分析

本研究在 Matlab 环境中使用内置脚本或工具箱对 GluCEST 数据进行分析,使用 Freesurfer 6.0 软件对结构像进行分割以获取伏隔核模板。

首先在 MATLAB 环境中,使用牛津大学脑功能磁共振成像中心 (functional magnetic resonance imaging of the brain, FMRIB) 研发的软件库 (FMRIB Software Library, FSL 6.0) 内的 FLIRT 模块工具,将 GluCEST 数据配准至 3.0 ppm 图像空间以校正运动伪影;用编写的脚本对 GluCEST 数据与结构像进行空间一致性配准重建和全脑量化指标图的计算。量化指标包括磁化转移率不对称性 (magnetization transfer ratio asymmetry,  $\text{MTR}_{\text{asym}}$ )、归一化 CEST 比率 (CEST ratio normalized with the reference value,  $\text{CESTR}^{\text{nr}}$ ) 和基于倒 Z 谱分析的磁化转移率 (magnetization transfer ratio relaxation due to exchange,  $\text{MTR}_{\text{Rex}}$ ),其计算方法可参考 Heo 等<sup>[15]</sup>和 Zhou 等<sup>[20]</sup>的研究,计算  $\text{MTR}_{\text{asym}}$  时需要两个质子池之间的固有频率差值  $\Delta\omega$  来区分不同加权物质,计算谷氨酸加权的  $\text{MTR}_{\text{asym}}$  时,  $\Delta\omega = 3.0\text{ ppm}$ 。

随后,采用 Freesurfer 软件执行 recon-all 指令,进行头动校正、非均匀强度标准化、Talairach 变换、去头颅处理及非线性体积配准等 31 个步骤,对结构像进行系统性分割。将分割后的结果与结构像进行空间一致性配准,确保分割后的结果、GluCEST 量化指标图与结构像维度一致。参考 Freesurfer 脑区索引 (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/AnatomicalROI/FreeSurferColorLUT>),分割出左侧和右侧伏隔核模板,通过计算左、右侧伏隔核区域内量化指标的平均值,获取伏隔核区域谷氨酸平均水平。

使用静息态脑成像数据处理和分析工具 (data processing and analysis for resting-state brain imaging, DPABI)v5.2 对功能 MRI 数据进行后处理。

功能像的预处理步骤包括去除每位受试者功能像的前 10 帧图像以避免开始扫描时候磁场不稳定带来的影响;进行时间和头动校正以减轻隔层扫描和受试者头动带来的误差;使用 Friston 24 参数模型将白质、脑脊液等无关信号回归去除,以消除它们对 BOLD 信号的干扰;将功能像与标准模板进行空间配准,配准后图像的体素大小为  $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ ;使用半峰全宽为 4 mm 的高斯核进行高斯平滑;采用  $0.01 \sim 0.10\text{ Hz}$  的滤波器进行带通滤波以去除低频漂移和高频噪声。

以哈佛-牛津皮层下图谱 (Harvard-Oxford subcortical atlas) 中左侧和右侧伏隔核区域作为种子点进行功能连接的计算 (图 1),使用 Fisher Z 变换将功能连接值转换为 Z 值,并提取功能连接有显著差异脑区的相关信息,以进行后续分析。

### 4. 统计分析

本研究使用 GPower 3.1.9.7 软件 (<https://www.gpower.hhu.de/>) 进行敏感度分析,以确定样本量可以检出的最小效应量。采用独立样本  $t$  检验 (双尾),参数设置:  $\alpha = 0.05$ ,样本量  $n_{\text{SCZ}} = 28$ 、 $n_{\text{HC}} = 19$ ,计算统计检验力  $1 - \beta = 0.80$ 。

使用 SPSS 25.0 对临床资料和 MRI 定量指标进行统计分析。采用 K-S 检验分析样本数据的正态性,对符合正态分布的人口学和临床变量采用均值  $\pm$  标准差的形式进行描述,组间比较采用双样本  $t$  检验,并采用 Pearson 相关系数评估变量之间的相关性;对数据不符合正态分布的变量则采用中位数 (第 1、第 3 四分位数) 进行描述,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验,并采用 Spearman 偏相关分析评估变量之间的相关性。采用  $\chi^2$  检验分析两组间性别构成的差异。以  $P < 0.05$  (双侧检验) 为差异有统计学意义。

使用 SPM 12.0 软件对功能连接数据进行统计分

析。体素水平上阈值设置为  $P < 0.001$ , 采用家族误差率 (family-wise error, FWE) 校正方法对结果进行多重比较校正, 校正后簇水平的阈值设置为  $P < 0.05$ 。

## 结果

### 1. 人口统计学和临床信息

本研究中共纳入 28 例 SCZ 患者和 19 例健康对照者, 效应量检验结果显示 Cohen's  $d = 0.85$ , 为大效应量, 此样本量能满足检出主要效应量的需要。

SCZ 组和 HC 组的年龄分别为  $(24.5 \pm 7.2)$  和  $(25.1 \pm 3.2)$  岁, 组间差异无统计学意义 ( $t = 0.34, P = 0.73$ ); SCZ 组中男 10 例、女 18 例, HC 组中男 9 例、女 10 例, 两组间性别构成的差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.64, P = 0.42$ )。SCZ 组 PANSS 阳性症状评分为 19 (17, 21), PANSS 阴性症状评分为 18 (15, 19), 一般精神病理症状评分维 31 (24, 35), PANSS 总分为 65 (58, 72)。

### 2. 伏隔核 GluCEST 定量参数

两组间双侧伏隔核 GluCEST 定量参数的比较结果见表 1。SCZ 组双侧伏隔核 GluCEST 定量参数相较于 HC 组都有所降低, 但是仅左侧伏隔核的  $MTR_{\text{Rex}}$  值在两组之间的差异有统计学意义 ( $P = 0.03$ )。

### 3. 伏隔核功能连接

相较于 HC 组, SCZ 组左侧伏隔核与大脑 3 个团

簇的功能连接减弱, 其中较大的团簇 (1) 主要位于右小脑第 VIII 叶并扩展至左侧小脑第 VIII 叶、双侧小脑第 IX 叶和小脑后叶, 其它 2 个团簇分别位于右侧尾状核和右侧中扣带回, 3 个团簇的详细信息见表 2、图 1; SCZ 组右侧伏隔核与大脑 4 个团簇 (4~7) 的功能连接减弱, 分别为双侧小脑第 VIII 叶、中脑、右侧小脑第 IV + V 叶和左侧中扣带回, 4 个团簇的详细信息见表 3、图 2。

表 2 SCZ 组与左侧伏隔核功能连接减弱的脑区特征

异常脑区	顶点的 MNI 坐标			PFWE-corr	$t$ 值	体素个数
	X	Y	Z			
团簇 1	8	-62	-48	<0.001	7.10	5691
团簇 2	10	20	2	0.044	5.24	129
团簇 3	12	18	38	0.006	4.80	196

表 3 精神分裂症患者右侧伏隔核功能连接减弱的脑区

异常脑区	顶点的 MNI 坐标			PFWE-corr	$t$ 值	体素个数
	X	Y	Z			
团簇 4	22	-56	-46	<0.001	6.37	4251
团簇 5	6	-34	20	0.003	5.13	226
团簇 6	14	-44	-18	0.034	4.76	137
团簇 7	-6	20	32	0.042	4.11	131

### 4. GluCEST 指标与差异脑区功能连接的相关性

相关性分析结果显示, SCZ 组中仅左侧伏隔核  $MTR_{\text{asym}}$  值与左侧伏隔核与团簇 1 之间的功能连接值呈正相关 ( $r = 0.38, P = 0.049$ ), 而 HC 组中两者之间无显著相关性 ( $r = -0.10, P = 0.694$ ), 详见图 3; 其它

表 1 两组间双侧伏隔核谷氨酸水平的比较

指标	SCZ 组	HC 组	Z 值	P 值
左侧				
$MTR_{\text{asym}}$	2.49 (1.93, 4.30)	2.97 (2.22, 5.93)	-1.76	0.08
$MTR_{\text{Rex}}$	25.84 (20.57, 50.50)	36.81 (26.35, 81.27)	-2.23	0.03
$CESTR^{\text{nr}}$	7.41 (6.58, 8.30)	7.79 (5.38, 10.79)	-0.89	0.37
右侧				
$MTR_{\text{asym}}$	2.19 (1.87, 2.47)	2.47 (1.95, 5.30)	-1.21	0.23
$MTR_{\text{Rex}}$	27.54 (20.40, 33.78)	31.21 (21.83, 73.63)	-1.28	0.20
$CESTR^{\text{nr}}$	7.35 (5.81, 8.62)	7.56 (6.46, 9.44)	-0.82	0.41

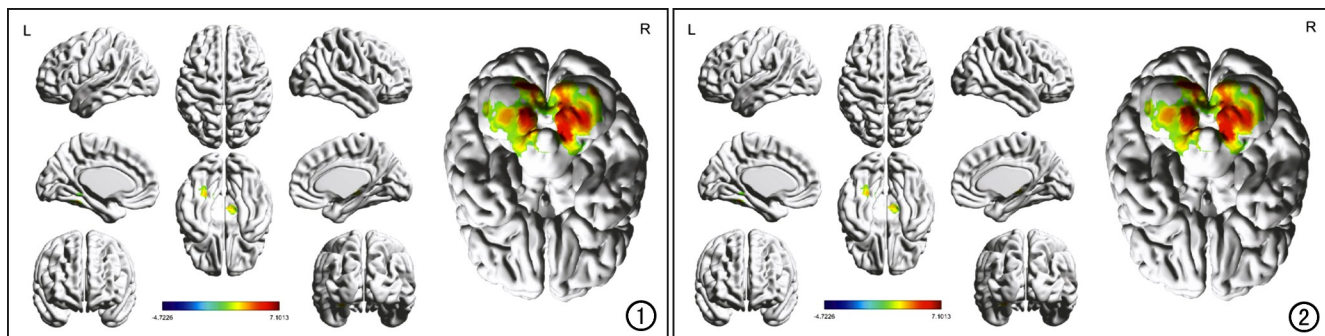


图 1 与 HC 组比较, SCZ 组中与左侧伏隔核功能连接显著减弱 [Clusters:  $P < 0.05$ , voxel-wise:  $P < 0.001$  (FWE-corrected)] 的脑区主要包括小脑后叶、双侧小脑第 VIII 叶、双侧小脑第 IX 叶、右侧尾状核和右侧中扣带回 (呈黄~红色)。图 2 与 HC 组比较, SCZ 组中与右侧伏隔核功能连接显著减弱 [Clusters:  $P < 0.05$ , voxel-wise:  $P < 0.001$  (FWE-corrected)] 的脑区主要包括双侧小脑第 VIII 叶、中脑、右侧小脑第 IV、V 叶和左侧中扣带回 (呈黄~红色)。

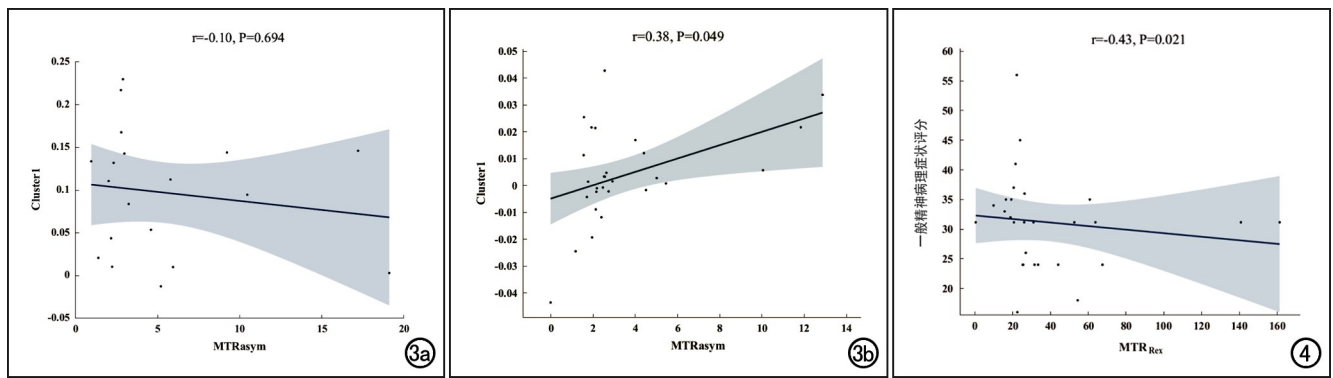


图3 左侧伏隔核 MTR<sub>asym</sub> 值与团簇1功能连接值的相关性散点图。a)在HC组中两者之间无显著相关性;b)在SCZ组中两者呈显著正相关。图4 SCZ组左侧伏隔核 MTR<sub>Res</sub> 值与PANSS一般精神病理症状评分的相关性散点图,显示二者呈显著负相关( $r = -0.43, P = 0.021$ )。

GluCEST 指标与差异脑区的功能连接值之间均无显著相关性( $P > 0.05$ )。

#### 5. SCZ 患者 GluCEST 指标与 PANSS 评分的相关性

SCZ 组中仅左侧伏隔核的 MTR<sub>Res</sub> 值与其一般精神病理症状评分之间呈显著负相关( $r = -0.43, P = 0.021$ ),详见图4;其余 GluCEST 指标与 PANSS 评分之间均无显著相关性( $P > 0.05$ )。

### 讨论

动机缺乏是 SCZ 患者普遍存在的症状<sup>[21]</sup>。本研究初步测量并比较了 SCZ 患者和健康对照者双侧伏隔核谷氨酸含量和功能连接情况,发现 SCZ 组左侧伏隔核 GluCEST 定量参数值较 HC 组降低,且 MTR<sub>Res</sub> 值与一般精神病理症状评分呈负相关,提示该指标所反映的谷氨酸水平下降或与精神病理症状的严重程度有关。伏隔核是大脑动机和奖赏环路中的关键结构,接收来自多个大脑区域的谷氨酸能传入<sup>[9]</sup>。伏隔核与小脑、中扣带回区域的功能连接减弱,这与之前的研究得出的结果相似<sup>[5]</sup>,GluCEST 与功能连接值呈正相关,提示精神分裂症患者伏隔核谷氨酸水平改变与情绪和认知处理方面的功能损伤有关。

中扣带回是背外侧前额叶皮层的一部分,与伏隔核同样与奖赏和动机处理有关,该皮层参与工作记忆和执行认知功能,有研究显示 SCZ 患者患病早期存在此区域功能的不足<sup>[22]</sup>,伏隔核与中扣带回的功能连接减弱可能是精神分裂症患者情绪和认知失调的原因,这一发现为 SCZ 或存在奖赏缺陷及认知-动机解耦提供了新的环路证据<sup>[23]</sup>。伏隔核作为奖赏环路的枢纽,其与中扣带回的连接减弱,可能直接导致认知-动机解耦<sup>[24]</sup>,即患者虽能认知到奖赏的存在,却无法将这种认知转化为驱动行为的动机信号,从而解释了动机缺乏和快感缺失等核心症状。

小脑是一个具有多种功能的中枢脑结构,既往多认为小脑主要与运动能力有关,但近年来发现小脑也是重要的认知和情感调节器,参与认知和情绪控制<sup>[25]</sup>,小脑功能障碍是 SCZ 患者最一致的病理生理特征之一<sup>[26-27]</sup>。研究显示,小脑第 VIII 叶是小脑中参与运动的协调和平衡的关键区域,是调节运动功能的重要部位<sup>[28]</sup>。在运动任务中,相较于健康人群,SCZ 患者小脑第 VIII 叶激活消失<sup>[26]</sup>。小脑第 IX 叶被归类为默认模式网络的一部分,参与静息态及认知自发活动<sup>[29]</sup>。本研究结果显示 SCZ 患者伏隔核与小脑这些区域的功能连接相较于 HC 组减弱,提示小脑或许无法为伏隔核提供关于“奖赏何时发生”或“情境价值”的精确预测信号,这可能加剧了奖赏系统的功能紊乱,使得患者难以在动态环境中习得并维持有效的动机,导致其在进行自我反省、理解他人情感以及运动控制等方面的能力下降。

本研究中观察到的 SCZ 患者部分 GluCEST 定量参数与差异脑区与伏隔核功能连接值呈正相关关系,进一步支持了“谷氨酸能功能障碍可能是上述环路异常的化学基础”这一理论。这种相关性仅在精神分裂症患者中存在,在健康人群中,GluCEST 指标与功能连接之间缺乏显著相关性。我们推测该结果可能反映了健康大脑神经调节系统的特性,有研究发现,在健康人群的神经系统中,神经回路必须在突触数量和强度变化等诸多可塑性挑战面前保持功能稳定,这些不稳定的影响会被平衡可塑性机制所抵消,从而稳定神经元和神经回路的活动<sup>[30]</sup>。因此,大脑固有的稳态机制可能使得局部化学环境的波动不至于引起全脑网络连接的显著改变,不存在相关性或许是健康的神经系统具备良好弹性与调节能力的表现。其次,与之相对的,在精神分裂症患者组中观察到了显著相关性,这种差异或许提示精分患者谷氨酸能系统的失调与脑网络功能的紊乱之间存在特定的和强化的病理生理关联<sup>[19]</sup>,

而这种关联在系统完好的健康大脑中可能被其它机制所缓冲或掩盖。

可以认为 GluCEST 信号是反映谷氨酸水平的一种加权信号<sup>[31]</sup>, 相关量化指标包括  $MTR_{asym}$ 、 $CESTR^{nr}$  和  $MTR_{Rex}$ 。这些指标均依赖于基于射频饱和下的信号强度的变化, 并通过比较参考图像和标签图像来评估谷氨酸浓度的差异。其中,  $CESTR^{nr}$  提供一种相对浓度测量, 进行归一化以消除不同条件下样本的误差, 但其本质上仍是基于信号强度的相对测量值, 对微观化学环境变化的敏感度有限;  $MTR_{asym}$  更直接地反映了酰胺质子信号的不对称性变化, 通过消除水直接饱和和半固体大分子磁化转移效应的对称部分, 能更准确地评估谷氨酸含量及其浓度变化<sup>[20]</sup>。但水共振附近的 Z 谱的固有不对称性和核 Overhauser 效应可能会影响此算法的结果<sup>[32]</sup>, 这些混杂因素会降低其对目标溶质谷氨酸检测的特异性和敏感性; 而  $MTR_{Rex}$  为基于逆 Z 谱的分析, 是一种更先进的量化方法, 不仅关注信号的相对变化, 还考虑了信号强度的反转特性, 对微环境化学变化更为敏感, 且能进一步校正来自水饱和度和半固体大分子磁化转移对信号的影响<sup>[15]</sup>。 $MTR_{Rex}$  信号强度随射频饱和功率增加而持续增强, 表明其对 CEST 效应具有高响应度, 以往研究也指出  $MTR_{Rex}$  在肿瘤中呈现出三种 CEST 指标中最高的信号强度<sup>[33]</sup>。本研究中, 仅有  $MTR_{Rex}$  指标的结果有统计学意义, 推测与其固有的、更高的敏感性和对混杂因素更好的校正能力, 使其成为在本研究条件下捕捉到这一细微变化的更优工具。

本研究存在一定的局限性: 样本量较小, 对结果的稳定性有一定的影响; 同时, 本研究中未对 SCZ 患者基于临床发展情况、症状分型和控制用药情况进行分组, 而这些临床因素可能对结果产生一定的影响<sup>[34-35]</sup>, 但本研究旨在利用 GluCEST 技术, 聚焦于探测 SCZ 与健康对照在伏隔核谷氨酸浓度上的整体差异, 在未来, 明确这些临床变量对 SCZ 患者伏隔核谷氨酸浓度的具体影响, 是一个关键方向; 第三, 作为横断面研究, 未能探究随着病程的改变, 患者伏隔核谷氨酸浓度和其与其它脑区的功能连接情况是否也会改变。

总之, 本研究初步证实了 SCZ 患者左侧伏隔核存在谷氨酸水平的异常, 且其与小脑、中扣带回、尾状核等脑区的功能连接发生了改变, 为伏隔核在 SCZ 致病机制中发挥的作用提供了一定证据支撑。在今后的研究中, 应该在控制用药和症状等相关因素的情况下进一步研究伏隔核的功能连接情况和谷氨酸含量, 或许可以进一步了解 SCZ 的病理生理机制, 为寻找靶向药物提供方向。

#### 参考文献:

- [1] Faden J, Citrome L. Schizophrenia: one name, many different manifestations[J]. *Med Clin North Am*, 2023, 107(1): 61-72.
- [2] Barch DM, Dowd EC. Goal representations and motivational drive in schizophrenia: the role of prefrontal-striatal interactions[J]. *Schizophr Bull*, 2010, 36(5): 919-934.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatr*, 2019, 6(3): 211-224.
- [4] Harrison PJ, West VA. Six degrees of separation: on the prior probability that schizophrenia susceptibility genes converge on synapses, glutamate and NMDA receptors[J]. *Mol Psychiatr*, 2006, 11(11): 981-983.
- [5] Zhou C, Xue C, Chen J, et al. Altered functional connectivity of the nucleus accumbens network between deficit and non-deficit schizophrenia[J/OL]. *Front Psychiatr*, 2021, 12: e704631 [2021-09-30]. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.704631.
- [6] Nielsen M, Rostrup E, Broberg B V, et al. Negative symptoms and reward disturbances in schizophrenia before and after antipsychotic monotherapy[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2018, 49(1): 36-45.
- [7] Lum JS, Millard SJ, Huang XF, et al. A postmortem analysis of NMDA ionotropic and group 1 metabotropic glutamate receptors in the nucleus accumbens in schizophrenia[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2018, 43(2): 102-110.
- [8] Mccollum LA, Roberts RC. Uncovering the role of the nucleus accumbens in schizophrenia: A postmortem analysis of tyrosine hydroxylase and vesicular glutamate transporters[J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1-3): 369-373.
- [9] Britt JP, Benaliouad F, Mcdevitt RA, et al. Synaptic and behavioral profile of multiple glutamatergic inputs to the nucleus accumbens[J]. *Neuron*, 2012, 76(4): 790-803.
- [10] Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, et al. Nature of glutamate alterations in schizophrenia: a meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies[J]. *JAMA psychiatry*, 2016, 73(7): 665-674.
- [11] Stan AD, Ghose S, Zhao C, et al. Magnetic resonance spectroscopy and tissue protein concentrations together suggest lower glutamate signaling in dentate gyrus in schizophrenia[J]. *Mol Psychiatr*, 2015, 20(4): 433-439.
- [12] Gallinat J, McMahon K, Kühn S, et al. Cross-sectional study of glutamate in the anterior cingulate and hippocampus in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(2): 425-433.
- [13] Reynolds LM, Reynolds GP. Differential regional N-acetylaspartate deficits in postmortem brain in schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(1): 54-59.
- [14] Cai K, Haris M, Singh A, et al. Magnetic resonance imaging of glutamate[J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 302-306.
- [15] Heo HY, Lee DH, Zhang Y, et al. Insight into the quantitative metrics of chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2017, 77(5): 1853-1865.
- [16] Soni ND, Swain A, Juul H, et al. Detection of sex-specific glutamate changes in subregions of hippocampus in an early-stage Alzheimer's disease mouse model using GluCEST MRI[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(10): 7124-7137.

- [17] 刘悦,董麟瑞,黄圣翔,等.磁共振化学交换饱和和转移谷氨酸成像在精神分裂症中的应用[J].放射学实践,2023,38(7):830-834.
- [18] Mccollum LA, Walker CK, Roche JK, et al. Elevated excitatory input to the nucleus accumbens in schizophrenia; a postmortem ultrastructural study[J].Schizophr Bull,2015,41(5):1123-1132.
- [19] Cai XL, Pu CC, Zhou SZ, et al. Anterior cingulate glutamate levels associate with functional activation and connectivity during sensory integration in schizophrenia; a multimodal <sup>1</sup>H-MRS and fMRI study[J].Psychol Med,2023,53(11):4904-4914.
- [20] Zhou J, Payen JF, Wilson DA, 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.
- [21] Pessiglione M, Vinckier F, Bouret S, et al. Why not try harder? Computational approach to motivation deficits in neuro-psychiatric diseases[J].Brain,2018,141(3):629-650.
- [22] van Veelen NM, Vink M, Ramsey NF, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in medication-naive schizophrenia[J].Schizophr Res,2010,123(1):22-29.
- [23] Gondré-Lewis MC, Bassey R, Blum K. Pre-clinical models of reward deficiency syndrome: a behavioral octopus[J/OL].Neurosci Biobehav Rev,2020,115:e164-e188[2020-04-28].DOI:10.1016/j.neubiorev.2020.04.021.
- [24] Gold JM, Strauss GP, Waltz JA, et al. Negative symptoms of schizophrenia are associated with abnormal effort-cost computations[J].Biol Psychiatry,2013,74(2):130-136.
- [25] Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition[J].Cerebellum,2014,13(1):151-177.
- [26] Cao H, Cannon TD. Cerebellar dysfunction and schizophrenia; from "cognitive dysmetria" to a potential therapeutic target[J].Am J Psychiatry,2019,176(7):498-500.
- [27] Bernard JA, Mittal VA. Dysfunctional activation of the cerebellum in schizophrenia; a functional neuroimaging meta-analysis[J].Clin Psychol Sci,2015,3(4):545-566.
- [28] Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks; an fMRI study[J].Neuroimage,2012,59(2):1560-1570.
- [29] Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, et al. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity[J].J Neurophysiol,2011,106(5):2322-2345.
- [30] Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function[J/OL].Cold Spring Harb Perspect Biol,2012,4(1):e005736[2012-01-01].DOI:10.1101/cshperspect.a005736.
- [31] Wen Q, Wang K, Hsu YC, et al. Chemical exchange saturation transfer imaging for epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex at 3T: optimization and analysis[J/OL].NMR Biomed,2021,34(9):e4563[2021-05-06].DOI:10.1002/nbm.4563.
- [32] Ling W, Regatte RR, Navon G, et al. Assessment of glycosaminoglycan concentration in vivo by chemical exchange-dependent saturation transfer (gagCEST)[J].Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(7):2266-2270.
- [33] Xu J, Zaiss M, Zu Z, et al. On the origins of chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast in tumors at 9.4T[J].NMR Biomed,2014,27(4):406-416.
- [34] Wang Q, Ren H, Li C, et al. Metabolite differences in the medial prefrontal cortex in schizophrenia patients with and without persistent auditory verbal hallucinations; a <sup>1</sup>H-MRS study[J/OL].Transl Psychiatry,2022,12(1):e116[2022-03-22].DOI:10.1038/s41398-022-01866-5.
- [35] Mcqueen G, Sendt KV, Gillespie A, et al. Changes in brain glutamate on switching to clozapine in treatment-resistant schizophrenia[J].Schizophr Bull,2021,47(3):662-671.

(收稿日期:2025-07-03 修回日期:2025-11-18)