

· 综述 ·

磁共振质子波谱分析首发精神分裂症患者脑内谷氨酸能水平的研究进展

袁念 袁廉 王碧馨 吕笑丽 李哲 杜向东
215008 苏州市广济医院 苏州大学附属广济医院
通信作者: 杜向东, Email: xiangdong-du@163.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.05.017

【摘要】 随着神经影像学在精神分裂症中的研究不断发展, 对精神分裂症的病因假说相关的神经生化递质也不断深入, 谷氨酸作为精神分裂症病因学假说的重要补充, 在精神分裂症病理生理机制中有着至关重要的地位。现对磁共振质子波谱的基本原理及其分析首发精神分裂症患者脑中谷氨酸能水平的研究进展作一综述。

【关键词】 精神分裂症; 磁共振质子波谱; 谷氨酸; 神经生化代谢物; 综述

基金项目: 苏州市精神疾病临床医学中心(SZZX201509); 苏州市生物精神病学研究重点实验室(SZS201722); 苏州市科教兴卫青年科技项目(kjxw2015032)

Research progress of magnetic resonance proton spectroscopic analysis of glutamate level in first episode schizophrenia Yuan Nian, Yuan Lian, Wang Bixin, Lyu Xiaoli, Li Zhe, Du Xiangdong
Suzhou Psychiatric Hospital, the Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou 215008, China
Corresponding author: Du Xiangdong, Email: xiangdong-du@163.com

【Abstract】 With the continuous development of neuroimaging research in schizophrenia, the neurotransmitters related to the etiology of schizophrenia are also deepening. As an important complement to the etiology of schizophrenia, glutamate plays a crucial role in the pathophysiology of schizophrenia. This article mainly introduces the basic principles of magnetic resonance proton spectroscopy and the research progress on

- [40] 张玉, 董毅, 朱道民, 等. 精神分裂症患者述情障碍与自尊水平相关性[J]. 中国健康心理学杂志, 2015, 23(4): 488-491. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2015.04.003.
Zhang Y, Dong Y, Zhu DM, et al. The Relationship between Alexithymia and Self-esteem in Patients with Schizophrenia[J]. China Journal of Health Psychology, 2015, 23(4): 488-491.
- [41] 杨雪莉, 梁宗保. 述情障碍的研究现状及干预[J]. 心理研究, 2016, 9(1): 9-14.
- [42] 刘军军, 张向荣, 吴兵, 等. 氯氮平和氯丙嗪维持治疗期精神分裂症认知功能与述情障碍比较[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(10): 618-623. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2015.10.008.
Liu JJ, Zhang XR, Wu B, et al. The comparative study of cognitive functions and alexithymia between schizophrenic patients treated with clozapine and those treated with chlorpromazine[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2015, 41(10): 618-623.
- [43] 邱甜甜. 中学生述情障碍的类型及干预研究[D]. 南昌: 江西师范大学, 2015.
- [44] 董香丽. 家庭治疗对躯体化障碍的临床心理干预研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [45] 谭利娜, 张海玲, 张耀东. 心理干预对首发精神分裂症患者述情障碍的影响[J]. 广东医学, 2008, 29(12): 2032-2033. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2008.12.039.
- [46] 李梁, 潘丽妹. 社交技能训练对恢复期精神分裂症患者述情障碍的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 9(8): 54-55. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2005.08.028.
Li L, Pan LM. Influence of social skill training on alexithymia of convalescent schizophrenic patients[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(8): 54-55.
- [47] 覃玉娟, 韦俏莹. 情感技能训练对精神分裂症患者述情障碍的影响[J]. 右江医学, 2017, 45(3): 347-350. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2017.03.022.
Qin YJ, Wei QY. Effect of emotional skill training on alexithymia of patients with schizophrenia[J]. Youjiang Medical Journal, 2017, 45(3): 347-350.
- [48] 高亚丽, 吕建周, 杨根学. 综合康复训练改善恢复期精神分裂症患者述情障碍的效果[J]. 中国临床康复, 2002, 6(15): 2212-2213. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2002.15.013.
Gao YL, Lyu JZ, Yang GX. Effect of comprehensive rehabilitation training on alexithymia with schizophrenia patients in recovered stage[J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2002, 6(15): 2212-2213.

(收稿日期: 2018-02-27)

(本文编辑: 赵静妹)

analyzing glutamatergic levels in the brain of first-episode schizophrenic patients.

【Key words】 Schizophrenia; Proton magnetic resonance spectroscopy; Glutamic acid; Neurobiochemical metabolites; Review

Fund programs: Suzhou Clinical Medical Center of Psychiatric Disease (Szzx201509); Key Laboratory of Biological Psychiatry in Suzhou (SZS201722); Science and education promoting health project of Suzhou (kjsx2015032)

精神分裂症是一组病因未明的精神疾病,具有思维、情感、行为等多方面的障碍,以精神活动和环境不协调为特征。精神分裂症的现代神经科学研究范围包括分子神经病理学、分子遗传学、神经生理学、活体脑成像及精神药理学,但迄今为止我们对其病理生理学机制的认识仍非常有限。目前越来越多的研究关注到精神分裂症患者脑内代谢物的异常。磁共振质子波谱(proton magnetic resonance spectroscopy, $^1\text{H-MRS}$)可无创检测活体脑组织的生化代谢,为研究精神分裂症的病理生理学机制研究提供了新的手段,随着过去10年磁共振硬件和软件的发展,特别是空间分辨力和代谢物分辨率的提高,代谢物定量法更准确的应用,为精神分裂症病理生理学研究提供了有价值的信息^[1]。相关脑区的谷氨酸能水平变化的研究,主要集中在大脑额叶、海马(或内侧颞叶),现就 $^1\text{H-MRS}$ 分析首发精神分裂症患者脑内谷氨酸能水平的研究进展进行综述。

一、 $^1\text{H-MRS}$

$^1\text{H-MRS}$ 是目前能够进行活体组织内化学物质无创性检测的唯一方法。普通MRI提供的是组织的形态信息,而MRS则可提供组织的代谢信息。

1. MRS的原理:含相同原子(如氢原子 ^1H)的不同生化物质,由于分子结构不同,在磁共振时具有不同的共振频率。人体在置于强磁场中,通过一定的设备可将单位体积活体组织中含同一原子的不同生化物质的各自共振频率以波峰的形式记录下来。不同的生化物质,由于共振频率不同,MRS表现为波峰(被称为共振峰)在横轴上的位置不同。目前主要以相对定量法来测量生化物质的浓度,即用所测生化物质的波峰下面积与已知含量或含量恒定的生化物质波峰下面积的比值所表达的物质浓度,称为相对定量。相对定量则操作简单、易于计算。

2. MRS的临床应用:目前在MRS研究中应用较多的是 ^1H 、 ^{31}P 、 ^{12}C 、 ^{23}Na 及 ^{19}F 等,但用于临床的MRS主要是 ^1H 、 ^{31}P 的波谱,其中以 ^1H 较 ^{31}P 更敏感,临床应用也最为广泛。脑 $^1\text{H-MRS}$ 分析的主要代谢产物有:乙酰门冬氨酸(NAA);肌酸(Cr);胆碱(Cho);肌醇(MI);谷氨酸类化合物(Glx),Glx中Glu与Gln常

难以分开,Glu为兴奋性神经递质,Gln为抑制性神经递质^[2]。而精神分裂症的谷氨酸假说由来已久,早在20世纪50年代人们通过谷氨酸受体阻滞剂—苯环己哌啶和氯胺酮的药物研究,发现其可使正常人出现精神症状,也可使精神分裂症患者的精神症状加重。

二、谷氨酸受体

谷氨酸受体分为两类:一类为离子型受体,包括:N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)、海人藻酸受体(KAR)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(AMPA),它们与离子通道耦联,形成受体通道复合物,介导快信号传递;另一类属于代谢型受体(mGluRs),它与膜内G-蛋白耦联,这些受体被激活后通过G-蛋白效应酶、脑内第二信使等组成的信号转导系统起作用,产生较缓慢的生理反应。精神分裂症的谷氨酸假说认为,脑内的谷氨酸能途径紊乱和谷氨酸受体信号传导障碍与精神分裂症的发病有关,是精神分裂症的病理生理机制多巴胺假说的补充理论^[3]。MRS可无创测量精神分裂症个体脑内谷氨酸能水平,并以此来研究NMDAR的功能,为研究者探索精神分裂症的病理生理学研究提供了新的途径。

三、首发精神分裂症不同脑区的谷氨酸能水平

1. 背外侧前额叶皮层(DLPFC):多数研究报告表明,首发精神分裂症患者与健康对照相比,DLPFC及相邻白质中的Glu、Gln或Glx水平差异均无统计学意义^[4-5]。一项双生子研究显示,患者组和健康对照组DLPFC中的Glu水平比较,差异亦无统计学意义^[6]。Huang等^[7]在一项治疗首发分裂症的研究中表明,无论是首发患者组或与高危患者组的Gln或Glx,与健康对照组比较差异均无统计学意义。此外,该研究探索了抗精神病药物对DLPFC区域谷氨酸能水平的影响,测量了同一组患者治疗前后的谷氨酸能水平,结果发现治疗前后Glx浓度差异无统计学意义。上述结果提示,首发未经治疗精神分裂症患者DLPFC脑区的谷氨酸能水平与健康对照之间无明显差异,少量研究结果提示,经过治疗后其谷氨酸能水平是有变化的。

Bustillo等^[8]研究提示,首发精神分裂症患者在经抗精神病药物治疗14周后,其Gln水平下降;治疗6个月后,其Glx水平也降低。Kirtaş等^[9]在基线期和经抗精神病药物治疗后的第40天分别进行¹H-MRS扫描,发现首发精神分裂症患者组治疗前后的Glx水平差异无统计学意义。该研究根据PANSS临床症状量表减分率进一步将患者分为治疗有效组和疗效欠佳组,发现治疗有效组基线期与治疗40 d后比较,DLPFC脑区的Glx的水平下降,且差异有统计学意义。但是仍有研究报告指出首发精神分裂症患者与慢性精神分裂症患者相比,其Glu和Gln的水平升高^[10]。也有研究报告指出,药物治疗老年慢性精神分裂症患者的左前额白质中Glx水平较健康对照者升高^[11]。上述差异提示,谷氨酸能水平的变化可能在疾病的不同阶段而不同。

在谷氨酸水平和临床量表的相关性分析中,常用的临床量表为PANSS、简明精神评估量表(BPRS)、阴性症状评估量表(SANS)和阳性症状评估量表(SAPS)。通过这些量表来寻找DLPFC脑区中谷氨酸能水平与临床症状之间是否存在潜在的相关性。大多数研究未能找到Glx与上述症状量表之间的相关性。然而Matsuzawa等^[11]的一项研究中发现,首发精神分裂症患者与慢性精神分裂症患者DLPFC脑区中的Glx水平与BPRS和SANS的评分存在相关性,该研究还观察到慢性患者组中的Glx水平和PANSS量表总评分之间存在负相关。Szulc等^[12]发现慢性精神分裂症患者中的Glx水平和PANSS阴性评分呈正相关。该研究提示,不论首发还是慢性患者DLPFC脑区的谷氨酸能水平的下降可能和精神症状存在一定的关联。

总之,在首发精神分裂症患者的脑DLPFC中似乎没有明显的谷氨酸能异常,且未经治疗的精神分裂症患者组和健康对照组之间的谷氨酸能水平一致。临床相关性研究也是提示阴性居多,但仍有少量文献结果不一致,或许是由于药物治疗降低了该脑区的谷氨酸能水平。这些不同的结果仍然需要进一步研究来明确。

2. 内侧前额皮质(MPFC)及前扣带皮层(ACC): 在¹H-MRS扫描中,因MPFC和ACC通常有重叠。故在结果分析中常常将两个脑区的结果汇总在一起。

在多项研究中观察到首发未治精神分裂症患者MPFC和ACC脑区的谷氨酸能水平升高,且相邻脑区白质的GABA和Glu的水平也升高^[11, 13]。亦有

研究指出,首发未治精神分裂症患者和健康对照之间的Glu或Gln水平比较差异无统计学意义^[9]。但大量的研究提示,慢性药物治疗的患者与健康对照组相比,Glu、Gln或Glx水平差异无统计学意义^[14]。Kegeles等^[15]研究了药物治疗对MPFC脑区Glx水平的影响,研究发现首发未治精神分裂症患者的Glx水平较健康对照升高,但经治疗后,两组间Glx水平差异无统计学意义。还有两项研究报告发现,在高危患者组和首发未治精神分裂症患者组中,Gln的水平和Glu/Gln比值均升高^[16-17]。但也有研究未发现高危患者与健康对照之间Glu或Gln的水平差异^[18-19]。

抗精神病药物的使用对MPFC和ACC中的Glx水平影响的研究结果并不一致。Xu等^[20]研究指出,首发精神分裂症患者在使用利培酮药物治疗4周后,与基线期进行比较,未发现Glx水平有变化。该研究还进行了30或80个月的随访研究,仍未发现患者组中的Glx水平有变化。然而,Moore等^[21]在用抗精神病药物治疗至少1个月后,检测了患者MPFC脑区的Glu水平。该研究依据PANSS减分率将患者分为症状缓解组和症状持续组,发现症状持续组较症状缓解组Glu水平高。Egerton等^[22]的研究报告指出,在慢性患者使用典型或非典型抗精神病药物治疗4周~6个月后,其GABA和Glu的水平均有下降。

在相关性分析中,一些研究探讨了MPFC脑区谷氨酸能水平与临床症状(如PANSS, SANS和SAPS, BPRS)和认知功能(如N-back工作记忆测试等)之间的潜在关系。Aydin等^[23]的研究发现该脑区的Glx水平与PANSS中的阳性和阴性症状之间呈正相关,而该脑区的Glx水平与功能大体评定量表(GAF)之间存在负相关。提示该脑区的Glx水平的下降可能和临床症状存在一定的相关性。但仍有部分研究未发现MPFC脑区谷氨酸能水平与临床症状之间的相关性。

总之,大部分的研究报告指出,首发未治精神分裂症患者与健康对照相比较,MPFC中的Glx水平升高。在该区域的Glx水平有可能成为首发精神分裂症重要的检测指标。但药物治疗后,这部分患者MPFC脑区的Glx水平是否有变化仍有争议,尽管大多数研究表明,药物有可能降低患者MPFC脑区中的Glx水平,经药物治疗后患者的Glx水平与健康对照相当。即经过药物治疗后高水平的谷氨酸能有可能恢复到正常水平。然而,对首发未治精神分裂症

患者进行纵向研究的数量很少,且仅有的少量研究结果也不一致。因此仍需进一步的重复性研究来探索 MPFC 脑区的谷氨酸能水平的变化。

3. 海马/内侧颞叶: 有研究对海马区(或内侧颞叶的海马区)以及颞叶区域的 Glx 水平进行了检测。Strzelecki 等^[24]的研究报告指出,首发精神分裂症患者经药物治疗前后、药物治疗的慢性分裂症患者、高危人群和健康对照者之间,其 Glu 或 Gln 差异均无统计学意义。Galińska 等^[25]检测了海马和颞皮质的 Glx 水平,也指出首发未治精神分裂症患者组与健康对照组之间的 Glx 水平差异无统计学意义。一项双生子研究表明,首发精神分裂症患者组和健康对照组之间的海马区的 Glu 水平也无差异^[6]。但最近的一项研究报道指出,首发未治精神分裂症患者海马区和颞叶的 Glx 水平升高,该研究还推测了其 Glx 水平可能和海马体积呈负相关^[18]。Poels 等^[26]研究了慢性精神分裂症患者海马区 Glx 与 Cho 比值的变化指数,发现患者组的左侧海马中 Glx/Cho 比值较右侧高。

另有研究调查了药物是否对海马和颞叶 Glx 水平有影响。Szulc 等^[27]观察到首发精神分裂症患者经利培酮治疗 4 周后,治疗前后 Glx 水平没有变化。但 Emsley 等^[28]的研究中,对首发精神分裂症患者使用非抗精神病药物(乙基二十碳五烯酸(E-EPA)和一种 ω -3 脂肪酸)治疗 12 周后患者左侧海马和颞叶中的 Glx 水平较治疗前升高。

此外,也有几项研究分析了海马区 Glx 水平与认知功能及临床症状的关系。Olbrich 等^[29]报道了首发未治精神分裂症患者组的海马区 Glx 水平与威斯康星卡片分类测验(WCST)中的完成分类数呈负相关,其 Glx 水平和 WCST 中的持续性错误数存在正相关。该研究中 Glx 水平和 PANSS 中的阴性症状呈正相关,而 Glx 水平与 SAPS 评分存在负相关。然而, Glx 水平与 BPRS 或 SANS 评分之间则没有相关性。

总而言之,海马区 Glx 水平的研究大多是阴性的,尽管最近的一项研究显示,首发未治精神分裂症患者的 Glx 的升高与海马体积呈负相关。但另一项纵向研究报告并未发现首发精神分裂症患者经药物治疗后海马体积有相关改变。仅少数研究提示,经药物治疗的慢性精神分裂症患者中海马区的 Glx 水平升高。此外,一些研究还表明,该脑区的 Glx 水平与执行功能和 GAF 存在正相关^[23]。提示,该脑区的 Glx 水平的降低可能和认知功能存在一定的相

关性,但相关研究仍较少,因此需要进一步的重复研究来明确。

四、小结与展望

随着 ¹H-MRS 在临床上的广泛应用,对精神分裂症患者脑内代谢产物的研究也日益增多。目前精神分裂症的病因尚未明确,且疾病的诊断主要依靠症状学,缺乏客观的生物学诊断指标, ¹H-MRS 作为一种无创性的非侵入性检查,为探索精神分裂症的病理学机制及临床的实验室指标提供了新的方法。谷氨酸假说在精神分裂症的病理生理学中的理论角色至关重要。通过本文的上述总结,发现在疾病的不同阶段,相同脑区的谷氨酸含量有一定的差异,这些差异可能与药物的干预有一定的相关性,也有可能疾病本身的发展会使谷氨酸的含量降低。然后,相关 ¹H-MRS 研究中的结果差异明显,我们依然处在谷氨酸能 ¹H-MRS 研究的初步阶段,将来进一步统一磁共振仪器的参数及扩大样本含量等控制相关混杂因素,将提高研究的可靠性,为精神分裂症的病因探索、诊断提供更有价值的信息。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章总设计为杜向东,论文撰写为袁念,论文修订为杜向东、袁廉、王碧馨、吕笑丽、李哲

参 考 文 献

- [1] Egerton A, Modinos G, Ferrera D, et al. Neuroimaging studies of GABA in schizophrenia: a systematic review with meta-analysis [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(6): e1147. DOI: 10.1038/tp.2017.124.
- [2] Kruguljac NV, Reid M, White D, et al. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder- a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 203(2/3): 111-125. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.02.003.
- [3] Schür RR, Draisma LW, Wijnen JP, et al. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1)H-MRS studies [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(9): 3337-3352. DOI: 10.1002/hbm.23244.
- [4] Čurčić-Blake B, Bais L, Sibeijn-Kuiper A, et al. Glutamate in dorsolateral prefrontal cortex and auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia: A (1)H MRS study [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 78: 132-139. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.020.
- [5] Egerton A, Bhachu A, Merritt K, et al. Effects of Antipsychotic Administration on Brain Glutamate in Schizophrenia: A Systematic Review of Longitudinal (1)H-MRS Studies [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 66. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00066.
- [6] Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA, et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(3): 308-318. DOI: 10.1038/mp.2008.87.
- [7] Huang ML, Khoh TT, Lu SJ, et al. Relationships between dorsolateral prefrontal cortex metabolic change and cognitive

- impairment in first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25): e7228. DOI: 10.1097/MD.00000000000007228.
- [8] Bustillo JR, Jones T, Chen H, et al. Glutamatergic and Neuronal Dysfunction in Gray and White Matter: A Spectroscopic Imaging Study in a Large Schizophrenia Sample [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43(3): 611-619. DOI: 10.1093/schbul/sbw122.
- [9] Kirtaş D, Karadağ RF, Balci ŞMC, et al. ¹H-magnetic resonance spectroscopy in first episode and chronic schizophrenia patients [J]. *Turk J Med Sci*, 2016, 46(3): 862-871. DOI: 10.3906/sag-1502-9.
- [10] Stanley JA, Pettegrew JW, Keshavan MS. Magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia: methodological issues and findings-part 1 [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(5): 357-368.
- [11] Matsuzawa D, Obata T, Shirayama Y, et al. Negative correlation between brain glutathione level and negative symptoms in schizophrenia: a 3T 1H-MRS study [J]. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1944. DOI: 10.1371/journal.pone.0001944.
- [12] Szulc A, Galińska-Skok B, Tarasów E, et al. Clinical and cognitive correlates of the proton magnetic resonance spectroscopy measures in chronic schizophrenia [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(6): CR390-398.
- [13] Squarcina L, Stanley JA, Bellani M, et al. A review of altered biochemistry in the anterior cingulate cortex of first-episode psychosis [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2017, 26(2): 122-128. DOI: 10.1017/S2045796016000895.
- [14] Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia Patients Show Elevated Anterior Cingulate Cortex Glutamate Compared to Treatment-Responsive [J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(3): 744-752. DOI: 10.1093/schbul/sbv151.
- [15] Kegeles LS, Mao X, Stanford AD, et al. Elevated prefrontal cortex γ -aminobutyric acid and glutamate-glutamine levels in schizophrenia measured in vivo with proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(5): 449-459. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1519.
- [16] Stanley JA, Williamson PC, Drost DJ, et al. An in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study of schizophrenia patients [J]. *Schizophr Bull*, 1996, 22(4): 597-609.
- [17] 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. DOI: 10.1093/schbul/sbv124.
- [18] Rowland LM, Kontson K, West J, et al. In vivo measurements of glutamate, GABA, and NAAG in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(5): 1096-1104. DOI: 10.1093/schbul/sbs092.
- [19] Napolitano A, Shah K, Schubert MI, et al. In vivo neurometabolic profiling to characterize the effects of social isolation and ketamine-induced NMDA antagonism: a rodent study at 7.0 T [J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(3): 566-574. DOI: 10.1093/schbul/sbt067.
- [20] Xu S, Gullapalli RP, Frost DO. Olanzapine antipsychotic treatment of adolescent rats causes long term changes in glutamate and GABA levels in the nucleus accumbens [J]. *Schizophr Res*, 2015, 161(2/3): 452-457. DOI: 10.1016/j.schres.2014.10.034.
- [21] Moore CM, Biederman J, Wozniak J, et al. Mania, glutamate/glutamine and risperidone in pediatric bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study of the anterior cingulate cortex [J]. *J Affect Disord*, 2007, 99(1/3): 19-25. DOI: 10.1016/j.jad.2006.08.023.
- [22] Egerton A, Brugger S, Raffin M, et al. Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(11): 2515-2521. DOI: 10.1038/npp.2012.113.
- [23] Aydin K, Ucok A, Guler J. Altered metabolic integrity of corpus callosum among individuals at ultra high risk of schizophrenia and first-episode patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(9): 750-757. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.04.007.
- [24] Strzelecki D, Grzelak P, Podgórski M, et al. Comparison of Metabolite Concentrations in the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex, the Left Frontal White Matter, and the Left Hippocampus in Patients in Stable Schizophrenia Treated with Antipsychotics with or without Antidepressants. ¹H-NMR Spectroscopy Study [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 24387-24402. DOI: 10.3390/ijms161024387.
- [25] Galińska B, Szulc A, Tarasów E, et al. Duration of untreated psychosis and proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings in first-episode schizophrenia [J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15(2): CR82-CR88.
- [26] Poels EM, Kegeles LS, Kantrowitz JT, et al. Glutamatergic abnormalities in schizophrenia: a review of proton MRS findings [J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(2/3): 325-332. DOI: 10.1016/j.schres.2013.12.013.
- [27] Szulc A, Galińska B, Tarasów E, et al. N-acetylaspartate (NAA) levels in selected areas of the brain in patients with chronic schizophrenia treated with typical and atypical neuroleptics: a proton magnetic resonance spectroscopy (¹H MRS) study [J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13 Suppl 1: 17-22.
- [28] Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P, et al. Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(9): 1596-1598. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.9.1596.
- [29] Olbrich HM, Valerius G, Rüscher N, et al. Frontolimbic glutamate alterations in first episode schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2008, 9(1): 59-63. DOI: 10.1080/15622970701227811.

(收稿日期: 2017-12-14)

(本文编辑: 赵静姝)