

Research Progress of Hydrogen Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Different Brain Diseases

Rui Zhang^{1,2,3*}, Shaojing Xie^{3*}, Lianxiang Zhang^{1,2#}, Lu Hai^{4#}

¹Ningxia Key Laboratory of Craniocerebral Diseases, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Department of Anatomy and Histology, School of Basic Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

³Clinical Medical School, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

⁴Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Email: 2845529336@qq.com, [#]zhlianxiang@163.com

Received: Oct. 28th, 2018; accepted: Nov. 19th, 2018; published: Nov. 26th, 2018

Abstract

For cerebral diseases such as epilepsy, brain tumors, cerebral ischemia, cerebral infarction, Alzheimer's and Parkinson's disease, hydrogen proton magnetic resonance spectrum is of great significance for the early clinical diagnosis and identification, treatment and prognosis. The article reviews the progress of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy in different brain diseases.

Keywords

Hydrogen Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, Craniocerebral Disease

¹H-MRS在不同颅脑疾病中的研究进展

张 瑞^{1,2,3*}, 谢少晶^{3*}, 张莲香^{1,2#}, 海 录^{4#}

¹宁夏医科大学颅脑疾病重点实验室, 宁夏 银川

²宁夏医科大学基础医学院人体解剖与组织胚胎学系, 宁夏 银川

³宁夏医科大学临床医学院, 宁夏 银川

⁴宁夏医科大学总医院心脑血管病医院放射科, 宁夏 银川

Email: 2845529336@qq.com, [#]zhlianxiang@163.com

*共同第一作者。

#共同通讯作者。

收稿日期：2018年10月28日；录用日期：2018年11月19日；发布日期：2018年11月26日

摘要

氢质子磁共振波谱对癫痫、脑肿瘤、脑缺血和脑梗死、阿尔兹海默症、帕金森氏病等颅脑疾病的早期临床诊断与鉴别、治疗及预后具有重要意义。文章就氢质子磁共振波谱在不同颅脑疾病中的研究进展进行综述。

关键词

氢质子磁共振波谱，颅脑疾病

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

氢质子磁共振波谱(hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H -MRS)是医学影像学近年来新的临床检查手段，是目前唯一可以实时检测人体生化代谢、定量分析代谢物，从组织细胞代谢水平反映疾病病理改变的无创技术[1]，在中枢神经系统的应用具有无可比拟的优点。本文通过对近年来不同颅脑疾病代谢物含量变化的特征进行总结，为应用 ^1H -MRS 诊断、鉴别诊断、治疗以及研究颅脑相关疾病提供参考。

2. ^1H -MRS 基本原理

^1H -MRS 是以磁共振(MRI)原理为基础，通过磁共振仪记录氢原子在不同化学环境中相关信号绘制的图谱。在磁共振氢谱中，特征峰的数量就是有机化合物中氢原子化学环境的种类，而特征峰的峰值，就是处在某种化学环境中氢原子的数量。 ^1H -MRS 与 MRI 不同的是 ^1H -MRS 的形成包括化学位移和自旋耦合两种物理现象，化学位移是在不同化学环境中 ^1H 原子周围的电子云密度不同，产生不同的磁共振频率，导致 ^1H 共振吸收峰出现在不同的位置上。自旋耦合由相邻 ^1H 之间的相互作用产生，这是因为 ^1H 外的电子会对 ^1H 的共振吸收产生影响，邻近 ^1H 之间也会因为相互之间的作用影响对方的磁共振吸收，引起不同化学环境中的吸收峰发生分裂，数量的增多。这两种物理现象使不同化学环境中的 ^1H ，或同一化学环境中的不同分子氢原子团在共振频率轴上区分开来。

3. 脑氢谱中代谢物种类及意义

^1H -MRS 检测脑内代谢物，目前研究主要集中在 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱类化合物(Choline-containing compounds, Cho)、肌酸(Creatine and phosphocreatine, Cr-PCr)上[2]。

3.1. 氮 - 乙酰天门冬氨酸

NAA 是神经元的标志物，由线粒体产生，分布于神经元及轴索中，反映神经元的功能状态，在 ^1H -MRS 中波峰位于 2.0 ppm 处，正常人其峰值最高，正常浓度为 6.5~9.7 mmol，平均 7.8 mmol [3] [4]。

NAA 含量降低提示神经元或突触损伤和功能异常[5]，提示中枢神经系统相关疾病，含量升高则多见于 Canavan's 病。

3.2. 胆碱类化合物

Cho 反映细胞膜的更新情况，主要存在于细胞膜，与磷脂的合成分解和髓鞘的形成有关，可反映记忆、认知和精神状况[6]。在 ^1H -MRS 中波峰位于 3.2 ppm 位移处，正常浓度为 0.8~1.6 mmol，平均 1.3 mmol。峰值下降代表细胞密度下降[7]，常见于脑卒中、肝型脑病等[8]。Cho 峰值升高多见于脱髓鞘疾病和脑肿瘤，在髓鞘减少的患者中发现 Cho 减低。

3.3. 肌酸

Cr-PCr 是能量代谢的标志物，包括肌酸和磷酸肌酸，神经元和胶质细胞中的含量最高，维持脑内的能量代谢平衡状态。在 ^1H -MRS 中波峰位于 3.0 ppm 位移处，正常浓度为 3.4~3.5 mmol，平均 4.5 mmol。其浓度变化反映能量代谢的增减[9]。因为脑内 Cr 值一般不会随病理变化而变化，所以常用 Cr 浓度作为对照来比较变化较大的 NAA 和 Cho 值[10]，即通常计算 NAA/Cr、Cho/Cr 等。但是在高度恶性肿瘤时，Cr 浓度不能作为对照值。

^1H -MRS 可以定量分析代谢物，有三种分析方法：绝对定量、半定量、相对定量。虽然国外有绝对值定量研究的报道，但测量过程存在设备及生物等复杂因素给测量带来了困难。实际工作中常计算代谢物的相对含量，即用代谢物浓度比值来对比研究[11]。

4. 脑内代谢物浓度的正常范围

脑内代谢物浓度与解剖部位、年龄、性别具有相关性。Nicola 等[12]对脑内不同部位进行测量：灰质 NAA/Cr 为 2.5 ± 0.14 ，Cho/Cr 为 1.0 ± 0.10 ；额叶白质 NAA/Cr 为 3.1 ± 0.23 ，Cho/Cr 为 1.6 ± 0.18 ；脑室周围白质 NAA/Cr 为 3.6 ± 0.39 ，Cho/Cr 为 1.6 ± 0.16 ；枕叶白质 NAA/Cr 为 3.0 ± 0.21 ，Cho/Cr 为 1.3 ± 0.15 。Angelie 等[13]在 1.5 T 磁共振行波谱检查：在较大年龄组(40~61 岁)灰质 NAA/Cr 2.71 ± 0.29 ，Cho/Cr 1.20 ± 0.13 ，半卵圆中心白质 NAA/Cr 2.96 ± 0.37 ，Cho/Cr 1.54 ± 0.23 ；在较小年龄组(21~39 岁)灰质 NAA/Cr 3.08 ± 0.38 ，Cho/Cr 1.19 ± 0.11 ，半卵圆中心白质 NAA/Cr 3.46 ± 0.40 ，Cho/Cr 1.50 ± 0.19 。NAA 含量随年龄的增长减少，与神经元减少、神经元功能减退等有关；Cho 的含量在白质高于灰质，并随年龄增长而增加，与细胞膜的更新、鞘磷脂的合成增加有关；Cr 的含量在灰质高于白质，并随年龄增长而增加，与胶质细胞数量增加有关。Tsuyoshi 等[14]发现 NAA/Cho 与年龄具有相关性，20 岁以前持续增长，30 岁以后稳定下降；NAA/Cho 的峰值男性提前女性 1~3 年，男性 NAA/Cho 具有偏侧性，而女性 NAA/Cho 无明显相关性。

5. ^1H -MRS 在不同颅脑疾病中的研究进展

5.1. 癫痫(Epilepsy)

癫痫是一种大脑运作突然紊乱的疾病，主要因为脑神经元异常增强同步化所致。好发于儿童和青少年，病灶常见于大脑颞叶，临床表现以暂时的意识障碍、肢体抽搐、行为异常等为特征。手术切除颞叶病灶是目前治疗癫痫的有效措施，而 ^1H -MRS 是近年来研究癫痫疾病以及术前定位癫痫病灶的新方法[15]。目前国内研究都通过检测患者病灶两侧及正常对照组的代谢物比值的差异来衡量，研究发现海马硬化性颞叶癫痫患者脑组织代谢物含量变化，表现为 NAA 值下降，Cho 值升高，同时 NAA/Cr 降低[16][17]；樊子健等人[18]研究显示非海马硬化型颞叶癫痫患者的患侧海马 NAA/Cho 值显著降低，而 Cho/Cr

值无明显差异，以此推测非海马硬化型颞叶癫痫患者处于早期癫痫阶段。另肖翔等[19]通过¹H-MRS及PET/CT对颞叶癫痫进行定位诊断，发现异常海马部分的NAA/Cr比值和发病年龄呈正比，其它代谢物的比值和发病年龄没有相关性。

5.2. 脑肿瘤(Brain Tumor)

5.2.1. 胶质瘤(Glioma)

胶质瘤是最常见的颅内原发肿瘤[20]。主要特点为胶质细胞弥漫性瘤样增生，常为侵袭性生长，多见胼胝体受累。研究表明氢谱峰值变化常常早于其解剖形态的改变，因此¹H-MRS在胶质瘤早期诊断中具有重要意义，是目前确诊胶质瘤的首选影像学方式[21]。陈世林等[22][23]认为胶质瘤细胞的增生影响了本身存在的神经元细胞，所以常表现为NAA峰下降，Cho峰上升，导致NAA/Cr比值下降，Cho/Cr与Cho/NAA比值都升高，故检测出来的¹H-MRS比较典型。Zonari等[24]研究发现：胶质瘤级别越高，NAA/Cr比值越低。另外，Foutas等[25]提出星形细胞瘤I~II级Cho/Cr比值为(2.15±0.26)，III级的比值为(2.78±0.99)，IV级的比值为(5.40±0.16)，表明通过Cho/Cr比值可判断星形细胞瘤的分级。

5.2.2. 脑膜瘤(Meningioma)

脑膜瘤是一种原发肿瘤，主要起源于蛛网膜帽细胞[26]。其好发于40~60岁年龄层的人群，多数为良性肿瘤，以膨胀性生长为主，临幊上多以头疼和癫痫为首发症状。在¹H-MRS中表现为Cho/Cr比值上升[27]，NAA/Cho和NAA/Cr比值均下降，在1.47 ppm处出现脑膜瘤的特征峰丙氨酸(Alanine, Ala)[28]。一般来说波谱线上无NAA峰，如果出现则是因为一些容积效应的影响以及肿瘤的侵犯性有关。Cr值比正常值低可能与肿瘤的增殖和消耗相关，Cho值上升表明有恶性肿瘤侵犯。Azany等[29]研究发现Ala可以被乳酸峰(Lactate, Lac)遮盖，通过谷氨酸(Glutamate, Glu)/肌酸比值联合Ala可以鉴别脑膜瘤与其它脑肿瘤。

5.2.3. 脑转移瘤(Brain Metastases)

脑转移瘤是常见的颅内恶性肿瘤，多由脑外组织转移而来，肺癌转移最多见。目前多数研究利用¹H-MRS对脑转移瘤和脑胶质瘤进行鉴别，发现前者表现为Cho峰明显上升，Cr峰下降，一般无NAA峰，可出现Lac峰和Lip峰。秦健等[30]通过比较脑转移瘤与胶质瘤的¹H-MRS发现80%的脑转移瘤存在Lip峰，80%的胶质瘤表现为Cho/NAA、Cho/Cr比值上升。郭琪[31]等通过¹H-MRS检测脑转移瘤伽玛刀治疗前后的代谢物浓度的变化，认为磁共振波谱可以评价脑转移瘤术后疗效。

5.3. 脑缺血和脑梗死(Cerebral Ischemia and Cerebral Infarction)

脑梗死是因为脑血液供应不足而导致脑组织坏死，临幊常以偏瘫、偏盲、语言不利等为主要特点。脑梗死后，血管供应区域发生变化，导致与之相关的代谢物含量也出现变化，因此通过¹H-MRS可以了解缺血和梗死的程度。缺血后首先观察到Lac水平上升[32]，认为与无氧代谢有关[33]，因此Lac被认为是初期脑梗死的敏感指标。此外，Lac水平随疾病的进展呈动态改变，有研究发现Lac水平在急性期快速增长，之后随疾病的发展逐渐下降，直至消失。相关代谢物含量也随脑梗死发展出现下降，NAA下降幅度最大[34]。

5.4. 阿尔兹海默病(Alzheimer's Disease, AD)

阿尔兹海默病是一种退行性病变，主要累及海马结构，临幊上主要有记忆丧失、思维模糊和计算能力受损、人格和行为改变等特征，病因迄今未明。轻度认知功能损害(Mild cognitive impairment, MCI)是

指认知功能的减退，介于正常老化和痴呆之间，对于 AD 的早期预测、治疗或者延缓发病有重要意义。在 MCI 中 MI/Cr 比值升高，NAA/Cr、NAA/Cho 比值下降，因此，¹H-MRS 检查有利于 AD 的早期诊断。有研究显示[35]，MI/Cr 比值升高与血 - 脑屏障通透性增加有关，可能直接导致神经元损伤和最终认知功能下降。

5.5. 帕金森氏病(Parkinson's Disease, PD)

帕金森氏病是以运动障碍为主要特征的疾病，中老年人最常见，病因不明。其病理特点为中脑黑质致密带、蓝斑区色素细胞丧失，同时伴有神经胶质增生。¹H-MRS 检查可以反映有关区域的神经细胞病理变化，还可以为 PD 前期患者的临床诊断提供信息。但是目前国内外学者在对 ¹H-MRS 对 PD 诊断意义的研究结果还很不统一，比如：Choe 等和王大力等[36] [37]发现 PD 病人患侧 NAA/Cr 在黑质、豆状核和苍白球区低于对侧，Cho/Cr 比值无差异；而 Taylor 等[38]研究发现 PD 患者病灶区 Cho/Cr 比值比正常人低，认为是功能障碍的表现。因此还有待进一步的研究。

6. 结语

¹H-MRS 较于常规影像学检查技术具有定量分析、早期诊断、评估预后等优势，不仅广泛应用于基础研究，更是在临床疾病的诊断中意义重大，尤其在癫痫、脑肿瘤、脑缺血和脑梗死、阿尔兹海默症、帕金森氏病等颅脑疾病的早期诊断、治疗、预后方面具有重要意义。但是目前 ¹H-MRS 仍然具有一定的限制性，如正常人不同脑区 ¹H-MRS 参考值范围的确定及其在脑不同部位、不同类型、不同发展时期的疾病的诊断、鉴别诊断和预后评判方面的研究有待进一步深入。

基金项目

宁夏脑计划(2016BZ07)，宁夏回族自治区卫健委重点研究课题(2017-NW-021)，宁夏回族自治区大学生创新项目(NXCX2017119)。

参考文献

- [1] Gerez, M., Sada, A. and Tello, A. (2011) Amygdalar Hyperactivity, a Fear-Related Link between Panic Disorder and Mesiotemporal Epilepsy. *Clinical EEG and Neuroscience*, **42**, 29-39. <https://doi.org/10.1177/155005941104200108>
- [2] Anselimi, M., Catalucci, A., Felli, V., et al. (2017) Diagnostic Accuracy of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Perfusion-Weighted Imaging in Brain Gliomas Follow-Up: A Single Institutional Experience. *The Neuroradiology Journal*, **30**, 240-252. <https://doi.org/10.1177/1971400916688354>
- [3] 江明祥. 氢质子磁共振波谱成像在脑肿瘤中的应用价值[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(12): 1036-1039.
- [4] Chernov, M.F., Kawamata, T., Amano, K., et al. (2009) Possible Role of Single-Vorel ¹H-MRS in Differential Diagnosis of Suprasellar Tumors. *Journal of Neuro-Oncology*, **91**, 191-198. <https://doi.org/10.1007/s11060-008-9698-y>
- [5] Podell, M., Hadjiconstantinou, M., Smith, M.A., et al. (2003) Proton Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Identify Metabolic Changes in the Striatum in the MPTP Feline Model of Parkinsonism. *Experimental Neurology*, **179**, 159-166. [https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(02\)00015-8](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(02)00015-8)
- [6] Bertolino, A., Frye, M., Callicott, J.H., et al. (2003) Neuronal Pathology in the Hippocampal Area of Patients with Bipolar Disorder: A Study with Proton Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging. *Biological Psychiatry*, **53**, 906-913. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01911-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01911-X)
- [7] 陈若伟, 张海都, 孔令梅. 急性脑梗死代谢物变化的磁共振波谱定量分析及其与预后的相关性研究[J]. 医学综述, 2013, 19(22): 4165-4167.
- [8] Sabatier, J., Gilard, V., Malet-Martino, M., et al. (1999) Characterization of Choline Compounds with *in Vitro* ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy for the Discrimination of Primary Brain Tumors. *Investigative Radiology*, **34**, 230-235. <https://doi.org/10.1097/00004424-199903000-00013>
- [9] 黄刚, 高幼奇, 李明智, 等. 急性脑梗死患者脑组织磁共振波谱研究[J]. 临床神经病学杂志, 2012, 25(1): 8-10.

- [10] Bertholdo, D., Watcharakorn, A. and Castillo, M. (2013) Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy: Introduction and Overview. *Neuroimaging Clinics of North America*, **23**, 359-380. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.10.002>
- [11] 曾文兵, 杨染, 高才良, 等. ¹H-MRS 在颞叶癫痫中的应用进展[J]. 磁共振成像, 2014, 5(3): 218-221.
- [12] Stefano, N.D., Bafestr, P. and Dotti, M.T. (2001) Severe Metabolic Abnormalities in the White Matter of Patients with Vacuolating Megalencephalic Leukoencephalopathy with Subcortical Cyst: A Proton MR Spectroscopic Imaging Study. *Neural*, **248**, 403-409.
- [13] Angelie, E., Bonmartin, A., Boudraa, A., et al. (2001) Regional Differences and Metabolic Changes in Normal Aging of the Human Brain: MR Spectroscopic Imaging Study. *AJNR*, **22**, 119-127.
- [14] Kadota, T., Horinouchi, T. and Kuroda, C. (2001) Development and Aging of the Cerebrum: Assessment with Proton MR Spectroscopy. *AJNR*, **22**, 128-135.
- [15] Riederer, F., Bitsansky, M., Schmidt, C., et al. (2006) ¹H Magnetic Resonance Spectroscopy at 3T in Cryptogenic and Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *NMR in Biomedicine*, **19**, 544-553. <https://doi.org/10.1002/nbm.1029>
- [16] Schoene-bake, J.C., Keller, S.S., Niehusmann, P., et al. (2014) In Vivo Mapping of Hippocampal Subfields in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Relation to Histopathology. *Human Brain Mapping*, **35**, 4718-4728. <https://doi.org/10.1002/hbm.22506>
- [17] Keller, S.S., Richardson, M.P., Schoene-bake, J.C., et al. (2015) Thalamotemporal Alteration and Postoperative Seizures in Temporal Lobe Epilepsy. *Annals of Neurology*, **77**, 760-774. <https://doi.org/10.1002/ana.24376>
- [18] 樊子健, 张永波, 鞠文萍, 等. MRS 在非海马硬化颞叶癫痫患者中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(9): 1326-1330.
- [19] 肖翔, 许乙凯, 马立超, 廖书坤, 陈斌, 吴元魁. ¹H-MRS 及 PET/CT 在颞叶癫痫术前定位中的应用[J]. 实用医学杂志, 2015, 22: 3741-3744.
- [20] Sibai, M., Fisher, C., Veilleux, I., et al. (2017) Preclinical Evaluation of Spatial Frequency Domain-Enabled Wild-Field Quantitative Imagong for Enhanced Glioma Resection. *Journal of Biomedical Optics*, **22**, 760-767. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.7.076007>
- [21] 张玉琴, 徐海东, 董海波, 等. 3.0T 氢质子磁共振波谱成像在胶质瘤术前分级及术后随访中的应用[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(2): 359-380.
- [22] 陈世林, 罗明月, 陈少琼, 等. MRI 及 MRS 对大脑胶质瘤病的诊断及鉴别诊断价值[J]. 实用放射学杂志, 2007, 23(9): 1158-1160.
- [23] Yu, A., Li, K., Li, H., et al. (2006) Value of Diagnosis and Differential Diagnosis of MRI and MR Spectroscopy in Gliomatosis Cerebri. *European Journal of Radiology*, **59**, 216-221. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2006.03.001>
- [24] Zonari, P., Baraldi, P. and Crisi, G. (2007) Multimodal MRI in the Characterization of Glial Neoplasms: The Combined Role of Single-Voxel MR Spectroscopy, Diffusion Imaging and Echo-Planar Perfusion Imaging. *Neuroradiology*, **49**, 795-803. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0253-x>
- [25] Tyrina, Y.Y., Tyurin, V.A., Kaynar, A.M., et al. (2010) Oxidative Lipidomics of Hyperoxic Acute Lung Injury: Mass Spectrometric Characterization of Cardiolipin and Phosphatidylserine Peroxidation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **299**, L73-L85. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00035.2010>
- [26] 苗长海, 张焱. 磁共振灌注成像在脑膜瘤诊治中的应用价值[J]. 中华脑科疾病与康复杂志, 2015, 5(5): 294-297.
- [27] Harting, I., Hartmann, M., et al. (2004) Characterization of Necrotic Meningioma Using Diffusion MRI, Perfusion MRI, and MR Spectroscopy Case Report and Review of the Literature. *Neuroradiology*, **46**, 189-193. <https://doi.org/10.1007/s00234-003-1144-4>
- [28] Cho, Y.D., Choi, G.H., Lee, S.P., et al. (2003) ¹H-MRS Metabolic Patterns for Distinguishing between Meningiomas and Other Brain Tumors. *Magnetic Resonance Imaging*, **21**, 663-672. [https://doi.org/10.1016/S0730-725X\(03\)00097-3](https://doi.org/10.1016/S0730-725X(03)00097-3)
- [29] Terakawa, H., Nakamura, M., Nakamori, M., et al. (2000) Metabolic Changes in the Basal Ganglia in Patients with Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, **42**, 467-472.
- [30] 秦健, 朱连忠, 何艳丽, 等. 脑内环形强化病变的 MRI 诊断[J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(1): 11-14.
- [31] 郭琪, 张雪宁, 吴梦琳, 等. 基于 MRS 的脑转移瘤伽玛刀疗效分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(1): 9-13.
- [32] Rucci, P.E. and Proton, M.R. (1998) Spectroscopy in Ischemic Stroke and Other Vascular Disorder. *Neuroimaging Clinics of North America*, **8**, 881-900.
- [33] Igarashi, H., Kwee, I.L., Qkubo, S., et al. (1998) Predicting the Pathological Fate of Focal Cerebral Ische Mia Using ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging and Quantitative Diffusion NMR Imaging. *MRM*, **39**, 878-888.

-
- [34] 王丽红, 穆耀强, 陈清威, 等. ^1H -磁共振波谱在脑梗死进展中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2007, 5: 98-100.
 - [35] Rupingh, R., Borrie, M., Smith, M., Wells, J.L. and Bartha, R. (2011) Reduced Hippocampal Glutamate in Alzheimer Disease. *Neurobiology of Aging*, **32**, 802-810. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.05.002>
 - [36] Choe, B.Y., Park, J.W., Lee, K.S., et al. (1998) Neuronal Larerality in Parkinson's with Unilateral Symptom by *in Vivo* ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Investigative Radiology*, **33**, 450. <https://doi.org/10.1097/00004424-199808000-00005>
 - [37] 王大力, 刘昊, 王坚, 等. 质子磁共振波谱对帕金森病的诊断价值[J]. 临床神经病学杂志, 2002, 15(4): 213-214.
 - [38] Taylor-Robinson, S.D., Turjanski, N., Bhattacharya, S., et al. (1999) A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study of the Striatum and Cerebral Cortex in Parkinson's Disease. *Metabolic Brain Disease*, **14**, 45-55. <https://doi.org/10.1023/A:1020609530444>

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: acm@hanspub.org