

文章编号: 1005-0957 (2023) 02-0211-07

· 经 络 腧 穴 ·

应用磁共振波谱研究针刺对健康人前额叶神经递质影响的性别差异

赵彦萍, 方继良, 陈媛媛, 王寅, 李小娇, 孙黎, 史珊, 孙继飞, 马跃, 王智, 郭春蕾, 罗屹, 张国雷, 洪洋, 罗萍
(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

【摘要】 目的 采用磁共振波谱 MEGA-PRESS 序列, 观察针刺合谷穴对不同性别健康人前额叶内神经递质谷氨酸(glutamate, Glu)、谷氨酰胺(glutamine, Glx)及 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)浓度变化的影响。**方法** 分别采集 76 例健康受试者刺激前及刺激(手针和纤毛针)合谷穴时磁共振波谱(MRS)数据, 采用 t 检验及 Pearson 统计, 分析刺激前后 Glu⁺、Glx⁺和 GABA⁺浓度变化的性别差异及相关性。**结果** 手针刺刺激前男性 Glu⁺浓度明显高于女性($P < 0.05$), 手针刺刺激时男性 Glu⁺和 Glx⁺浓度均明显高于女性($P < 0.05$); 纤毛针刺刺激前男性 Glx⁺浓度明显高于女性($P < 0.05$), 纤毛针刺刺激时男性 Glu⁺和 Glx⁺浓度均明显高于女性($P < 0.05$); 但手针和纤毛针刺刺激前和刺激时男性 GABA⁺浓度与女性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。手针刺刺激前和刺激时, 性别与 Glu⁺及 Glx⁺浓度均呈正相关($P < 0.05$); 纤毛针刺刺激前和刺激时, 男性与 Glu⁺及 Glx⁺浓度呈正相关($P < 0.05$); 手针和纤毛针刺刺激前和刺激时, 性别与 GABA⁺浓度均无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** 大脑前额叶内兴奋性神经递质(Glu 和 Glx)浓度可能存在性别差异, 针刺合谷穴对大脑兴奋性神经递质浓度的影响可能存在性别差异。

【关键词】 针刺疗法; 穴, 合谷; 磁共振波谱; 谷氨酸; 谷氨酰胺; γ -氨基丁酸; 性别

【中图分类号】 R245 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2023.02.0211

Magnetic resonance spectroscopy study on gender differences in the effects of acupuncture on prefrontal neurotransmitters in healthy volunteers ZHAO Yanping, FANG Jiliang, CHEN Yuanyuan, Wang Yin, LI Xiaojiao, SUN Li, SHI Shan, SUN Jifei, MA Yue, WANG Zhi, GUO Chunlei, LUO Yi, ZHANG Guolei, Hong Yang, LUO Ping. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

[Abstract] Objective To study the gender differences in the impact of acupuncture at Hegu (LI4) on the concentrations of neurotransmitters glutamate (Glu), glutamine (Glx), and γ -aminobutyric acid (GABA) in the prefrontal cortex using magnetic resonance spectroscopy (MRS) MEGA-PRESS sequence. **Method** MRS data were collected from 76 healthy volunteers before and during stimulating Hegu point (using manual acupuncture or von Frey filament). Gender differences in the concentration changes of Glu⁺, Glx⁺, and GABA⁺ and their interactions were analyzed by t -test and Pearson test. **Result** The concentration of Glu⁺ was significantly higher in males than in females before manual acupuncture stimulation ($P < 0.05$), and the concentrations of both Glu⁺ and Glx⁺ were significantly higher in males than in females during manual acupuncture stimulation ($P < 0.05$). The concentration of Glx⁺ was notably higher in males than in females before von Frey filament stimulation ($P < 0.05$), and the concentrations of both Glu⁺ and Glx⁺ were significantly higher in males than in females during von Frey filament

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273674, 82174282); 科技部重点研发计划(2018YFC1705802); 中国中医科学院广安门医院所级科研基金(2016s355); 中国中医科学院科技创新工程(461092)

作者简介: 赵彦萍(1978—), 女, 主治医师, Email: zhaoy99999@163.com

通信作者: 洪洋(1967—), 男, 主管技师, Email: hongyang671129@126.com

罗萍(1976—), 女, 主治医师, Email: luoping76@163.com

stimulation ($P < 0.05$). There was no significant difference in the concentration of GABA⁺ between the two genders before or during either stimulation ($P > 0.05$). Before and during manual acupuncture stimulation, there was a positive correlation between gender and the concentrations of Glu⁺ and Glx⁺ ($P < 0.05$). Before and during von Frey filament stimulation, there was a positive correlation between the male gender and the concentrations of Glu⁺ and Glx⁺ ($P < 0.05$). There was no significant correlation between gender and the concentration of GABA⁺ before or during either stimulation ($P > 0.05$). **Conclusion** There are potential gender differences in the concentrations of excitatory neurotransmitters (Glu and Glx) in the prefrontal cortex, and the impact of acupuncture at Hegu point on the concentrations of brain excitatory neurotransmitters may also vary between genders.

[Key words] Acupuncture; Point, Hegu (LI4); Magnetic resonance spectroscopy; Glutamate; Glutamine; γ -aminobutyric acid; Gender

“面口合谷收”作为长期积累的针灸医学经验,是循经远道取穴的典型代表,但目前其治疗面部疾病的脑作用机制尚未完全阐明。磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是现在唯一无创性检测脑内代谢物浓度的技术,已用于针灸脑机制研究^[1-3],其中的 Mescher-Garwood point resolved spectroscopy (MEGA-PRESS)序列可检测脑内微含量的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、兴奋性神经递质谷氨酸(glutamate, Glu)及谷氨酰胺(glutamine, Glx),为研究脑内神经递质的变化提供了新的无创方法^[4]。越来越多的研究表明,男女两性大脑存在差别主要与基因、激素的差异相关;GABA及Glu受体在大脑中的表达也受性别差异的影响^[5-7]。近年来随着MRS技术的广泛应用,少数研究也证实健康人特定脑区中GABA、Glx和Glu浓度存在显著的性别差异^[8-10]。O' GORMAN R L等^[8]研究发现男性GABA、Glx和Glu浓度显著高于女性;ENDRES D等^[9]研究发现男、女两性小脑Glx浓度虽无显著的统计学差异,但男性Glx浓度有比女性浓度高的趋势;HÄDEL S等^[10]研究发现女性海马Glu浓度明显高于男性。既往的针灸研究发现,手针诱导了边缘叶-旁边缘叶-新皮层网络及默认网络的负激活^[11],而电针治疗效果存在性别差异^[12],但尚未检索到针刺脑内神经递质浓度是否存在性别差异的报道。故本研究通过对比刺激男女受试者右侧合谷穴前额叶感兴趣区(region of interest, ROI)内Glu、Glx、GABA浓度差异及相关性,从兴奋与抑制性神经递质方面初步探讨不同性别的脑内差异以及针刺刺激的相关效应,现报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本研究于2015年9月至2018年1月共招募健康受试者78例,符合纳入标准76例(按纳入标准排除年龄 >30 岁的2例),其中男23例,女53例;年龄最小20岁,最大30岁,平均 (25 ± 1) 岁。本研究通过中国中医科学院广安门医院伦理委员会审批(EC-AF-055)。

1.2 纳入标准

①年龄20~30岁,性别不限;②右利手;③无功能性磁共振成像禁忌证,如幽闭恐惧症等;④既往无精神、神经异常,无脑部外伤史、手术史等;⑤检查前向所有受试者解释试验过程、目的、潜在不适和危险性,受试者均自愿参加研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①有中枢神经系统疾病者;②有心血管疾病者;③存在药物滥用或乙醇滥用者;④有其他可能影响认知功能的慢性疾病者;⑤有精神疾病或家族史者;⑥体内有金属残留无法进行核磁检查或影响检查质量者。

1.4 剔除标准

①因依从性差而影响结局评估者;②研究期间服用药物或采取其他治疗手段干预研究结果者;③按照LCModel统计软件对结果准确性的判定要求,MRS数据处理后,GABA、Glu或Glx标准差 $\geq 15\%$ 者。

2 仪器与方法

2.1 刺激方法

所有纳入的受试者均接受手针和纤毛针两种刺激方式,时间间隔1周。两种刺激方式的先后顺序采用

SPSS23.0 统计软件进行随机分配,即将样本量及组数 2 输入软件,产生随机数字及分组数,制作随机数字卡并装入密封信封,信封的编号和数字卡序号相一致,按受试者纳入顺序,依次取相同序号的信封,拆封取卡,严格按照卡片上分组数(①为先手针刺刺激,②为先纤毛针刺刺激)进行分配。

手针刺刺激采用一次性无磁不锈钢针(0.40 mm×25 mm,苏州医疗用品厂有限公司),嘱受试者仰卧闭眼,安排 1 名具有 5 年以上工作经验的针灸科医生进入扫描室,消毒受试者右手合谷穴区域皮肤,将针体垂直皮肤进针 10~26 mm,然后依据扫描触发指令,采用平补平泻捻转 30 s,间隔 2 min 后再进行捻转 30 s,共行 3 次捻转刺激。刺激结束后询问并记录受试者酸麻胀痛等针感及程度。

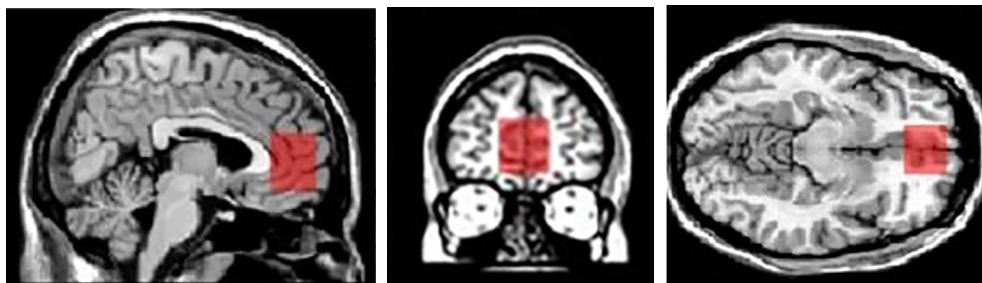
纤毛针刺刺激采用 Patterson Von Frey 纤毛机械刺激针[美国 Patterson, 规格 5.88(60.0 g)],垂直于皮肤刺激,依据扫描触发指令行表面垂直刺激,频率为 60 次·min⁻¹,持续刺激 30 s,间隔 2 min 后再刺激 30 s,反复刺激 3 次。

2.2 仪器和检测方法

采用德国 Siemens Magnetom Skyra 3.0T 超导 MR 仪,20 通道头颈线圈,扫描序列包括全脑解剖像(用于波谱准确定位,在波谱采集前进行)、刺激前 MRS 和刺激时 MRS。

2.3 扫描参数

全脑解剖成像采用磁化准备快速梯度回波(magnetization-prepared rapid gradient-echo, MPRAGE)序列,层厚 1 mm,层数 196 层,视野 256 mm×256 mm,翻转角 15°,重复时间(repetition time, TR)15 ms,回波时间(echo time, TE)6.9 ms; MRS 采用 MEGA-PRESS 序列,采集次数 128,脉冲频率 1.9 ppm,中心频率 4.7 ppm,TR 2000 ms,TE 68 ms,时间 8 min 40 s,半高全宽<30,dd ROI 大小约为 35 mm×30 mm×25 mm,位于双侧前额叶内侧皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)及前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC),垂直于 AC-PC 线的平行线,长方体后壁中点位于胼胝体尖端(详见图 1),避开额骨、额窦及双侧侧脑室前角,并在 ROI 的前、上、下部设置饱和带以减少伪影。

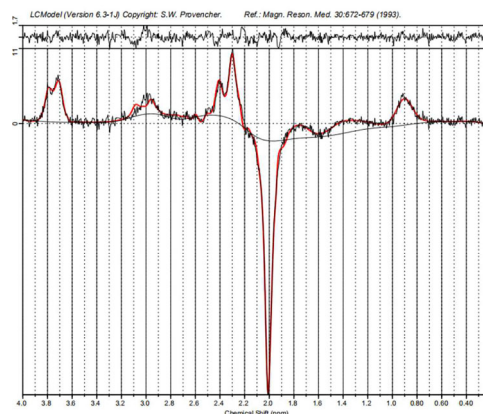


注:方框为ROI。

图1 MRS矢、冠、轴定位图

2.4 数据分析

将 MRS 原始数据转化为*.rda 格式,应用 Linear Combination Model in vitro spectra (LC Model) 软件进行后处理,获得 Glx 及 GABA 浓度定量值及曲线(详见图 2)。采用 Matlab 8.0 及 SPM 12 软件将受试者全脑解剖成像进行分割、配准及标准化,得到脑灰质(gray matter, GM)、白质(white matter, WM)及脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)体积,参照相关文献^[13]方法计算 GM 体积比,得到的矫正 Glu、Glx、GABA 含量以 Glu⁺、Glx⁺、GABA⁺表示。



注:MRS 曲线 3.75 ppm 处为 Glx 的波峰,3.0 ppm 处为 GABA 的波峰。

图2 Glx 及 GABA 浓度曲线图

2.5 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计软件分析相关数据。满足正态分布且方差齐的计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验比较男、女两组间 MRS 定量值差异,配对 t 检验比较男女组内刺激前后 MRS 定量值差异。采用 Pearson 相关性检验分析男女组内刺激前与刺激时 Glu^+ 、 Glx^+ 、 GABA^+ 的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 男女受试者一般资料比较

按照 LCMoel 统计软件对结果准确性的判定要求, MRS 数据处理后,剔除分析结果中 GABA 、 Glu 或 Glx 标准差 $\geq 15\%$ 者的 8 例受试者,最终纳入统计的有 68 例受试者。其中男 19 例;年龄 22~27 岁,平均(24±1)岁;GM 体积比为 50.3%~61.9%,平均(55.4±3.4)%。其余 49 例女性受试者年龄 20~29 岁,平均(25±2)岁;GM 体积比为 51.7%~62.8%,平均(56.9±2.6)%。男性与女性受试者的年龄和 GM 体积比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.2 手针刺刺激前和刺激时男女 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度比较

手针刺刺激前,男性 Glu^+ 浓度明显高于女性($P<0.05$);男性 Glx^+ 浓度略高于女性,仅具有一定趋势,但差异无统计学意义($P=0.07$)。手针刺刺激时,男性 Glu^+ 浓度较刺激前略升高,但差异无统计学意义($P>0.05$);男性 Glx^+ 浓度较刺激前略升高,仅具有一定趋势,但差异无统计学意义($P=0.09$);男性 GABA^+ 浓度较刺激前无明显变化($P>0.05$);女性 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度与刺激前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。手针刺刺激时,男性 Glu^+ 和 Glx^+ 浓度明显高于女性,差异具有统计学意义($P<0.05$);男性 GABA^+ 浓度与女性比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

3.3 纤毛针刺刺激前和刺激时男女 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度比较

纤毛针刺刺激前,男性 Glx^+ 浓度明显高于女性($P<$

0.05);男性 Glu^+ 浓度略高于女性,仅具有一定趋势,但差异无统计学意义($P=0.09$)。纤毛针刺刺激时,男性 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度较刺激前无明显变化($P>0.05$);女性 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度较刺激前无明显变化($P>0.05$)。纤毛针刺刺激时,男性 Glu^+ 和 Glx^+ 浓度明显高于女性,差异均具有统计学意义($P<0.05$);男性 GABA^+ 浓度与女性比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 1 手针刺刺激前和刺激时男女 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	男性(19 例)	女性(49 例)
$\text{Glu}^+ \times 10^{-2}$	刺激前	16.95±2.82	15.75±1.52 ¹⁾
	刺激时	17.24±2.59	15.64±2.69 ¹⁾
$\text{Glx}^+ \times 10^{-2}$	刺激前	17.19±2.89	16.13±1.76
	刺激时	18.03±2.60	16.32±2.02 ¹⁾
$\text{GABA}^+ \times 10^{-2}$	刺激前	3.37±0.66	3.32±0.60
	刺激时	3.34±0.51	3.27±0.66

注:与同期男性比较¹⁾ $P<0.05$ 。

表 2 纤毛针刺刺激前和刺激时男女 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	男性(19 例)	女性(49 例)
$\text{Glu}^+ \times 10^{-2}$	刺激前	16.91±1.99	16.04±1.79 ¹⁾
	刺激时	16.96±1.75	15.81±1.94 ¹⁾
$\text{Glx}^+ \times 10^{-2}$	刺激前	17.37±2.37	16.17±1.78
	刺激时	17.92±2.16	16.09±1.90 ¹⁾
$\text{GABA}^+ \times 10^{-2}$	刺激前	3.35±0.72	3.21±0.53
	刺激时	3.16±0.85	3.28±0.64

注:与同期男性比较¹⁾ $P<0.05$ 。

3.4 手针、纤毛针男女刺激前和刺激时 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度的差值比较

手针刺刺激前和刺激时,性别与 Glu^+ 、 Glx^+ 浓度均呈正相关($P<0.05$),性别与 GABA^+ 浓度均无明显相关性($P>0.05$)。纤毛针刺刺激前和刺激时,男性与 Glu^+ 、 Glx^+ 浓度均呈正相关($P<0.05$),性别与 GABA^+ 浓度均无明显相关性($P>0.05$)。详见表 3 和表 4。

表 3 手针刺刺激前和刺激时性别与 Glu^+ 、 Glx^+ 和 GABA^+ 浓度相关性

性别	例数	与 Glu^+ 浓度相关性		与 Glx^+ 浓度相关性		与 GABA^+ 浓度相关性	
		r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
男	19	0.93	0.000	0.74	0.000	0.24	0.32
女	49	0.50	0.000	0.52	0.000	0.03	0.85

表 4 纤毛针刺刺激前和刺激时性别与 Glu⁺、Glx⁺和 GABA⁺浓度相关性

性别	例数	与 Glu ⁺ 浓度相关性		与 Glx ⁺ 浓度相关性		与 GABA ⁺ 浓度相关性	
		r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
男	19	0.47	0.04	0.70	0.01	0.12	0.63
女	49	0.16	0.27	0.25	0.18	0.01	0.95

4 讨论

近年来,人类大脑结构功能的性别差异受到越来越多的关注和研究。相关研究发现,大脑不仅存在总体积^[14]、灰白质比例^[14-15]等形态方面的性别差异,还可能

存在功能激活区、脑内代谢物浓度及其动态变化等方面的性别差异^[16-17]。随着神经精神病学的研究进展,报道脑内神经递质及其代谢物的性别差异研究越来越多^[18-19]。GABA 是脑内主要的抑制性神经递质,在调节神经网络的反应性、兴奋性以及同步皮层神经元信号活动中起着关键作用,还广泛参与调节认知、记忆和学习等功能^[20]。最近研究发现,GABA 能神经系统存在性别差异^[6,21],这不仅与月经周期、激素水平(雌二醇和孕酮)、情绪、认知和身体症状相关^[22-23],还与脑区相关,如 SANACORA G 等^[24]发现女性背外侧前额叶皮层中的 GABA 浓度比男性低;EPPERSON C N 等^[25]发现女性经期枕叶 GABA 浓度降低;EPPERSON C N 等^[26]还发现产后女性枕叶 GABA 浓度降低。Glu 是人类大脑中主要的兴奋性神经递质,参与运动、情绪和认知等功能,Glu 能神经系统同样存在性别差异^[27],这与固醇性激素能影响大脑谷氨酸-谷氨酰胺代谢^[27]相关,如 O' GORMAN RL 等^[8]发现男性背外侧前额叶皮层中 Glx 和 Glu 浓度明显高于女性。

O' GORMAN R L 等^[8]测量 14 名健康志愿者背外侧前额叶皮层神经递质,排除了年龄、感兴趣区组织成份等其他影响因素,发现男性 GABA、Glx 和 Glu 浓度显著高于女性,而谷氨酰胺、N-乙酰-天冬氨酸(N-acetyl aspartic acid, NAA)、肌酐(creatinine, Cr)、胆碱化合物峰和肌醇浓度无性别差异,认为 GABA 和谷氨酸存在性别差异。SANACORA G 等^[24]发现女性枕叶 GABA 浓度高于男性,GAO F 等^[28]未发现额叶和顶叶脑区 GABA⁺/Cr、GABA⁺/NAA、Glx⁺/Cr 存在性别差异。CHANG L 等^[29]开始报道了 Glu 存在年龄和性别的差异,但随后重新分析结果,发现 Glu 仅有年龄差异,无性别差异。本研究结果显示,手针组和纤毛针组刺激时男性 Glu、Glx 浓度均高于女性($P<0.05$);手针组刺激前男性 Glu 浓度明显高于女性($P<0.05$),且刺激前男性

Glx 浓度有高于女性的趋势($P=0.07$);纤毛针组刺激前男性 Glx 浓度明显高于女性($P<0.05$),且刺激前男性 Glu 浓度有高于女性的趋势($P=0.09$),提示 Glu、Glx 浓度可能存在性别差异,这可能与类固醇性激素影响大脑前额叶 Glu-Glx 代谢有关。

最近研究发现,人类大脑在处理针刺刺激时脑内神经效应存在性别差异,如 QIU W Q 等^[11]发现女性大脑边缘-边缘-新皮层网络/默认模式网络的负激活较男性更广泛;而男性次级躯体感觉皮层的正激活较女性更广泛,前-中扣带的功能连接(BA32/24)比女性更强。LI A 等^[30]研究发现针刺膝关节周围局部穴位,男性右侧额中回、额下回、右侧楔前叶、右侧顶叶上小叶、左侧小脑前叶等部位出现正激活,右脑额叶出现负激活;而女性右额叶、右顶叶和右颞中回出现正激活;左右内侧额叶回出现负激活;YEO S 等^[31]发现针刺阳陵泉女性在右侧中央后回、中央前回、楔前叶、中央后回、顶叶下回、下卧回、枕中回和海马旁回的正激活比男性更明显。但尚未发现针刺后脑内神经递质及其代谢物浓度是否存在性别差异的相关研究,本研究发现针刺组男女两性刺激前后 Glu、Glx 浓度均存在明显相关性;男性刺激时 Glu、Glx 浓度增加较多,但女性刺激时 Glu 浓度较刺激前减少、Glx 浓度较刺激前略增加,提示针刺有可能对大脑兴奋性神经递质影响存在性别差异。

目前神经递质性别差异的神经生理学基础尚不明确,研究表明神经活性类固醇,如雌激素、黄体酮、睾酮,均可影响 Glu 能和 GABA 能神经传递^[32];同时神经递质释放或突触后受体反应的机制较复杂,并因脑区、功能状态以及神经活性类固醇类型而不同,故在今后研究中需进一步深入阐明脑区神经递质浓度与血浆激素水平之间的关系。

本研究的局限性如下。①男女病例数相差较大,年龄较轻且范围较小,可能存在偏差;②本研究未考虑女性月经周期对大脑谷氨酸-谷氨酰胺代谢的影响,故测量时未固定月经周期,使 Glu、Glx 浓度在刺激前存在不稳定性,需固定的月经周期后进一步研究;③未测

量血浆雌孕激素及类固醇激素水平,不能分析血浆激素水平与脑内神经递质的相关性;④未涉及与疾病状态下的对比研究。

总之,本研究结果提示大脑前额叶内兴奋性神经递质(Glu和Glx)浓度可能存在性别差异,抑制性神经递质GABA浓度基本不存在性别差异;针刺对大脑兴奋性神经递质的影响可能存在性别差异,在今后临床研究中应考虑性别差异的影响。

参考文献

- [1] 荣培晶,方继良,俞裕天,等.基于针灸脑科学的神经调控技术研究进展[J].科技导报,2017,35(11):77-84.
- [2] JUST N, SONNAY S. Investigating the role of glutamate and gaba in the modulation of transthalamic activity: a combined fMRI-fMRS study[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:30.
- [3] KÜHN S, SCHUBERT F, MEKLE R, et al. Neurotransmitter changes during interference task in anterior cingulate cortex: evidence from fMRI-guided functional MRS at 3 T[J]. *Brain Structure and Function*, 2016, 221(5):2541-2551.
- [4] 孙黎,陈媛媛,方继良,等.针刺合谷穴激发前额叶BOLD信号与 γ -氨基丁酸含量变化的多模态fMRI研究[J].针刺研究,2019,44(12):878-883.
- [5] LIAO C, HAN Q, MA Y, et al. Age-related gene expression change of GABAergic system in visual cortex of rhesus macaque[J]. *Gene*, 2016, 590(2):227-233.
- [6] PANDYA M, PALPAGAMA T H, TURNER C, et al. Sex- and age-related changes in GABA signaling components in the human cortex[J]. *Biol Sex Differ*, 2019, 10(1):5.
- [7] GIACOMETTI L L, BARKER J M. Sex differences in the glutamate system: Implications for addiction[J]. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 2020, 113:157-168.
- [8] O'GORMAN R L, MICHELS L, EDDEN R A, et al. In vivo detection of GABA and glutamate with MEGA-PRESS: reproducibility and gender effects[J]. *J Magnetic Resonance Imaging*, 2011, 33(5):1262-1267.
- [9] ENDRES D, TEBARTZ VAN ELST L, FEIGE B, et al. On the effect of sex on prefrontal and cerebellar neurometabolites in healthy adults: an MRS study[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016:10.
- [10] HÄDEL S, WIRTH C, RAPP M, et al. Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain[J]. *J Magnetic Resonance Imaging*, 2013, 38(6):1480-1487.
- [11] QIU W Q, CLAUNCH J, KONG J, et al. The effects of acupuncture on the brain networks for emotion and cognition: an observation of gender differences[J]. *Brain Research*, 2010, 1362:56-67.
- [12] SHI X H, WANG Y K, LI T, et al. Gender-related difference in altered fractional amplitude of low-frequency fluctuations after electroacupuncture on primary insomnia patients: a resting-state fMRI study[J]. *Brain and Behavior*, 2021, 11(1):558-564.
- [13] 陈媛媛,赵彦萍,方继良,等.建立BOLD及MRS多模态fMRI针刺脑效应试验方案及其可行性研究[J].中国医学影像技术,2018,34(1):20-24.
- [14] RUIGROK ANV, SALIMI-KHORSHIDI G, LAI M, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure[J]. *Neuroscience Biobehavioral Reviews*, 2014, 39:34-50.
- [15] COSGROVE K P, MAZURE C M, STALEY J K. Evolving knowledge of sex differences in brain structure, function, and chemistry[J]. *Biological Psychiatry*, 2007, 62(8):847-855.
- [16] BERGLUND H, LINDSTRÖM P, DHEJNE-HELMY C, et al. Male-to-female transsexuals show sex-atypical hypothalamus activation when smelling odorous steroids[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(8):1900-1908.
- [17] BASU S K, PRADHAN S, JACOBS M B, et al. Age and sex influences gamma-aminobutyric acid concentrations in the developing brain of very premature infants[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):10549.
- [18] PIGONI A, DELVECCHIO G, SQUARCINA L, et al. Sex differences in brain metabolites in anxiety and mood disorders[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2020, 305:111196.
- [19] COLLET S, BHADURI S, KIYAR M, et al. Characterization of the 1H-MRS metabolite spectra in transgender men with gender dysphoria and cisgender

- people[J]. *J Clinical Medicine*, 2021, 10(12):2623.
- [20] GOVINDPANI K, VINNAKOTA C, WALDVOGEL H, *et al.* Towards a better understanding of gabaergic remodeling in Alzheimer's disease[J]. *International J Molecular Sciences*, 2017, 18(8):1813.
- [21] ETHIRAJ J, PALPAGAMA T H, TURNER C, *et al.* The effect of age and sex on the expression of GABA signaling components in the human hippocampus and entorhinal cortex[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):21470.
- [22] BACKSTROM T, HAAGE D, LOFGREN M, *et al.* Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons[J]. *Neuroscience*, 2011, 191:46-54.
- [23] DE BOND T, DE BELDER F, VANHEVEL F, *et al.* Prefrontal GABA concentration changes in women- Influence of menstrual cycle phase, hormonal contraceptive use, and correlation with premenstrual symptoms[J]. *Brain Research*, 2015, 1597:129-138.
- [24] SANACORA G, MASON GF, ROTHMAN DL, *et al.* Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(11):1043-1047.
- [25] EPPERSON C N, GUEORGUEVA R, CZARKOWSKI K A, *et al.* Preliminary evidence of reduced occipital GABA concentrations in puerperal women: a 1H-MRS study[J]. *Psychopharmacology(Berl)*, 2006, 186(3):425-433.
- [26] EPPERSON C N, HAGA K, MASON G F, *et al.* Cortical gamma-aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59(9):851-858.
- [27] HAGHIGHAT N. Estrogen(17beta-estradiol) enhances glutamine synthetase activity in C6-glioma cells[J]. *Neurochem Res*, 2005, 30(5):661-667.
- [28] GAO F, EDDEN RAE, LI M, *et al.* Edited magnetic resonance spectroscopy detects an age-related decline in brain GABA levels[J]. *NeuroImage*, 2013, 78:75-82.
- [29] CHANG L, JIANG C S, ERNST T. Effects of age and sex on brain glutamate and other metabolites[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2009, 27(1):142-145.
- [30] LI A, WANG Y, ZHANG F, *et al.* Acupuncture for gender differences and similarities in cerebral activity of health volunteers[J]. *Medicine*, 2018, 97(50):E13655.
- [31] YEO S, ROSEN B, BOSCH P, *et al.* Gender differences in the neural response to acupuncture: clinical implications[J]. *Acupuncture in Medicine*, 2016, 34(5):364-372.
- [32] ZHENG P. Neuroactive steroid regulation of neurotransmitter release in the CNS: action, mechanism and possible significance[J]. *Prog Neurobiol*, 2009, 89(2):134-152.

收稿日期2022-07-27