

❖ 实验研究

Dynamic and quantitative diffusion kurtosis imaging of rabbit mild traumatic brain injury models in early phase and the relationship with positive expression of β -amyloid precursor protein

XIONG Jingtong¹, WU Jianlin^{2*}, ZHANG Qing², SHEN Jing²

(1. Department of Radiology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, China; 2. Department of Radiology, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of diffusion kurtosis imaging (DKI) in rabbit models of mild traumatic brain injury (mTBI) in early phase, and to observe the relationship with positive expression of β -amyloid precursor protein (β -APP). **Methods** Totally 15 rabbits were randomly divided into injured group (according to injury duration time divided into 6 h, 24 h, 48 h, 72 h subgroups, each $n=3$) and control group ($n=3$). MR scanning was performed. And the mean kurtosis (MK), axial kurtosis ($K_{//}$) and radial kurtosis ($K_{\perp}$) values were measured. Then the rabbits were scarified, HE and β -APP staining of the brains were performed. The general variations of DKI values in measured brain areas were analyzed among different timepoints before and after model establishment with *Kruskal-Wallis* test, and the paired comparisons were performed with two independent samples rank sum test. One-way ANOVA was applied in comparison to the number of β -APP positive axons by time, and the correlation with DKI measured values were analyzed with *Spearman* correlation analysis. **Results** Trends of MK, $K_{//}$ and $K_{\perp}$ values in each brain areas were different. The numbers of β -APP positive axons mainly manifested as the trends of increasing before decreasing, and then rising again. MK values in subcortical white matter, pons and medulla were positively correlated with number of β -APP positive axons. $K_{//}$ and $K_{\perp}$ values in almost all measured brainstem areas showed positive relationship with the number of β -APP positive axons. **Conclusion** DKI was effective in quantitatively assessing micro-structure injuries in mTBI rabbit models in the early phase. Most of DKI values showed positive relationship with positive expression of β -APP.

[Key words] Mild traumatic brain injury; Animal model; Diffusion kurtosis imaging; β -amyloid precursor protein

DOI:10.13929/j.1003-3289.201708089

扩散峰度成像动态定量检测兔轻度脑外伤模型早期变化及其与 β -淀粉样前体蛋白阳性表达的相关性

熊婧彤¹, 伍建林^{2*}, 张清², 沈晶²

(1. 大连医科大学附属第二医院放射科, 辽宁 大连 116023; 2. 大连大学附属中山医院放射科, 辽宁 大连 116001)

[摘要] **目的** 观察兔轻度脑外伤(mTBI)模型损伤早期扩散峰度成像(DKI)测量值动态变化, 分析其与 β -淀粉样前体蛋白(β -APP)阳性表达的相关性。 **方法** 将 15 只兔随机分为损伤组(12 只, 按建模后损伤时间分为伤后 6 h、24 h、48 h、

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30870699)。

[第一作者] 熊婧彤(1988—), 女, 辽宁沈阳人, 硕士, 医师。研究方向: 神经系统影像诊断学。E-mail: jingtongxiong@163.com

[通信作者] 伍建林, 大连大学附属中山医院放射科, 116001。E-mail: cjr_wujianlin@vip.163.com

[收稿日期] 2017-08-20 **[修回日期]** 2018-03-12

72 h 亚组,每亚组 3 只)及对照组(建模前,3 只),进行 MR 检查并测量平均扩散峰度(MK)、轴向扩散峰度($K_{//}$)与径向扩散峰度($K_{\perp}$)值。之后处死动物,取脑行 HE、 β -APP 染色观察。采用多个独立样本秩和检验比较 DKI 指标在建模前后各时间点间的总体变化,以两独立样本秩和检验比较建模前与建模后各时间点的差异;采用单因素方差分析比较 β -APP 染色阳性轴突数在各时间点之间的变化,以 Spearman 相关分析观察其与 DKI 测量值的相关性。**结果** 各测量脑区 MK、 $K_{//}$ 及 $K_{\perp}$ 值随时间变化趋势不同。建模后 β -APP 阳性轴突数总体呈增加后减少又增加趋势。皮层下白质、中脑、桥脑及延髓 MK 值与 β -APP 阳性轴突数呈正相关,脑干区 $K_{//}$ 及 $K_{\perp}$ 值多与 β -APP 阳性轴突数呈正相关。**结论** DKI 技术可早期定量评估 mTBI 脑组织微结构损伤;DKI 测量值多与 β -APP 阳性表达呈正相关。

[关键词] 轻度脑外伤;动物模型;扩散峰度成像; β -淀粉样前体蛋白

[中图分类号] R3; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)09-1312-06

轻度脑外伤(mild traumatic brain injury, mTBI)约占创伤性脑损伤的 75%,WHO 将其定义为脑外伤致短暂意识丧失小于 30 min,短时记忆障碍或定向障碍小于 24 h,或二者同时存在^[1-2]。MR 扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)是基于 DTI 的非独立成分多 b 值扩散加权成像,可进行水分子非高斯分布组织异质性分析,弥补 DTI 对脑灰质结构扩散不敏感等缺陷^[3]。本研究旨在建立兔脑 mTBI 模型,观察损伤早期 DKI 定量指标动态变化,并探讨其与 β -淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, β -APP)阳性表达的相关性。

1 材料与方法

1.1 实验对象与分组 健康 6 月龄新西兰白兔 15 只[SPF 级,由大连医科大学标准动物实验中心提供,实验动物许可证号:SCXK(辽)2013-0003],雌雄不限,体质量 2.25~2.90 kg,平均(2.52±0.34)kg,采用随机数字表法分成损伤组 12 只(包括伤后 6 h、24 h、48 h、72 h 共 4 个亚组,每亚组 3 只)和对照组 3 只。本实验通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 模型建立与兔行为学观察 参阅既往文献^[4],采用自制快速旋转致动物脑损伤装置建模,实验装置由本课题组与大连现代高科技发展公司共同研制。将清醒兔保定于兔笼内,快速旋转 90°,使千斤顶压缩弹簧于储能状态瞬间释放(相当于承受损伤角速度 248.50~282.58 rad/s)产生的剪应力致兔脑损伤。装置模式图及实物图见图 1。建模后置实验兔于空旷处,从运动、姿势、意识、眼功能、呼吸等进行行为学观察与记录。常规 MR 检查(T1W、T2W 及 Flair 序列)呈阴性表现而实验兔出现神经功能方面症状为建模成功。对照组兔直接观察其行为,之后进行 MR 检查。

1.3 MR 检查 对损伤组兔分别在建模后超急性期(6 h)、急性期(24 h、48 h)、亚急性早期(72 h)采用 3%戊巴比妥钠 50 mg/kg 体质量腹腔麻醉后行 MR 检查;对照组兔观察行为学后即刻麻醉,行 MR 检查。

应用 Siemens 3.0T Magnetom Verio 超导型 MR 扫描仪,8 通道膝关节线圈。扫描序列包括 T1W、T2W、T2 FLAIR 及 DKI 序列,主要参数见表 1。其中 DKI 序列 b 值为 0、1 000、2 000 s/mm²,在 30 个方向上施加梯度磁场。

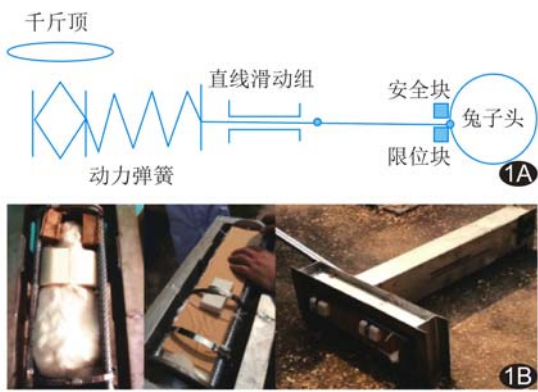


图 1 自制快速旋转致兔脑损伤装置示意图(A)及实物图(B)

表 1 扫描序列及主要参数

参数	T1W	T2W	T2 FLAIR	DKI
TR(ms)	1 710	4 300	4 300	6 800
TE(ms)	2.39	118	109	120
层厚(mm)	1.5	2.0	2.0	2.0
扫描层数	25	25	25	25
FOV(mm×mm)	150×150	128×128	128×128	128×128
带宽(kHz)	170	260	260	752
NEX	2	5	3	4

1.4 数据处理与测量 利用基于 MatLab 平台的扩散峰度测量器(diffusion kurtosis estimator, DKE)软件处理 DKI 数据^[3],解读平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)、轴向扩散峰度(axial kurtosis, $K_{//}$)与径向扩散峰度(radial kurtosis, $K_{\perp}$)数据信息,生成相应图像,见图 2。应用 Image J 软件对 ROI 数据进行读取与测量。参照兔脑解剖^[5],于脑白质、丘脑、中脑、桥脑及延髓皮层下选取 ROI,双侧对称性、多层面放置

ROI, 每个 ROI 大小约 1~3 个像素; 皮层下白质 ROI 包括双侧额、顶、颞、枕叶白质, 每侧各脑叶不少于 3 个, 取其平均值; 避开脑室/池系统、大血管、骨骼等。所有 ROI 放置及测量均由同一熟练实验者完成。

1.5 病理学检查及观察 MR 扫描后即刻处死实验兔, 并迅速取脑组织, 固定、包埋, 行 HE 染色和 β -APP 免疫组化染色, 计数 ROI 区每 5 个高倍视野 ($\times 400$) 下 β -APP 染色阳性轴突数, 以轴突出现棕黄色颗粒状沉积为阳性表达, 取其平均值。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计分析软件。计量资料为非正态分布时以中位数(上下四分位数)表示, 符合正态分布则以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用多个独立样本秩和检验比较损伤组与对照组间 MK、 $K_{//}$ 及 $K_{\perp}$ 值的总体差异, 并以两独立样本秩和检验两两比较损伤组各亚组与对照组间的差异。采用单因素方差分析比较损伤组与对照组间各测量脑区 β -APP 染色阳性轴突数的总体差异, 并以 LSD- t 检验两两比较损伤组各亚组与对照组间的差异。MK、 $K_{//}$ 及 $K_{\perp}$ 值与 β -APP 染色阳性轴突数的相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 兔 mTBI 建模及 DKI 定量检测动态演变 建模

后损伤组出现精神不振、蹲坐、活动减少、短暂性四肢行走拖曳、闭目、呼吸紊乱急促等神经功能损伤症状, 未见昏睡、昏迷, 提示建模成功; 其中 1 只兔因建模意外致颅颈分离死亡, 后补充建模成功, 建模成功率为 92.31%(12/13)。对照组未见行为异常。损伤组 MK 值于皮层下白质随损伤时间呈一过性升高后持续减低趋势, 丘脑一过性减低后持续性升高, 脑干区 MK 值始终高于对照组 ($P < 0.05$)。 $K_{//}$ 与 $K_{\perp}$ 值于皮层下白质、丘脑及中脑均表现为伤后 24 h 内持续升高, 至 48 h 一过性减低后再次升高趋势, 桥脑及延髓 $K_{//}$ 与 $K_{\perp}$ 值均较对照组持续性升高 (P 均 < 0.05)。见图 2、表 2~4。

2.2 mTBI 兔脑病理学观察 损伤组及对照组实验兔脑大体标本无明显肉眼可见脑挫裂伤、脑实质损伤或血肿等改变(图 3A)。损伤组伤后 6 h 亚组兔见受损轴突增粗、呈红色深染, 神经元轻度水肿, 部分轴突 β -APP 染色见棕黄色颗粒沉积; 伤后 24 h 亚组神经元肿胀显著, 胞体增大、胞质淡染; 伤后 48 h 亚组轴突内棕黄色颗粒沉积减少, 大多轴突蓝染呈阴性表现; 伤后 72 h 亚组可见较多深染增粗轴突, 散在固缩神经元, 胞质呈深红色, 部分细胞核溶解(图 3)。兔脑损伤后 β -APP 阳性轴突数总体上始终高于伤前, 呈逐渐增加后一过性减少又增加趋势。见表 5。

表 2 各组实验兔不同脑区 MK 值比较[中位数(上下四分位数)]

组别	皮层下白质	丘脑	中脑	桥脑及延髓
损伤组($n=12$)				
伤后 6 h 亚组	1.03(0.93, 1.14)*	0.95(0.91, 1.01)	1.00(0.94, 1.09)*	1.02(0.97, 1.11)*
伤后 24 h 亚组	0.97(0.87, 1.30)*	1.01(0.95, 1.32)* $\triangle$	1.14(0.95, 1.41)* $\triangle$	1.04(0.95, 1.12)*
伤后 48 h 亚组	0.90(0.85, 0.97) $\triangle\blacktriangle$	1.02(0.97, 1.06)* $\triangle$	1.03(0.98, 1.12)* $\triangle\blacktriangle$	1.07(0.97, 1.14)* $\triangle\blacktriangle$
伤后 72 h 亚组	0.83(0.74, 1.33)* $\blacktriangle$	1.30(0.90, 1.46)* $\triangle$	1.31(0.96, 1.38)* $\triangle\Diamond$	1.24(1.06, 1.39)* $\triangle\blacktriangle\Diamond$
对照组($n=3$)	0.91(0.86, 1.05)	0.96(0.87, 1.04)	0.94(0.86, 1.03)	0.95(0.88, 0.98)
H 值	32.98	50.37	173.53	129.21
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: * : 与对照组比较, $P < 0.05$; $\triangle$: 与损伤组伤后 6 h 亚组比较, $P < 0.05$; $\blacktriangle$: 与损伤组伤后 24 h 亚组比较, $P < 0.05$; $\Diamond$: 与损伤组伤后 48 h 亚组比较, $P < 0.05$

表 3 各组实验兔不同脑区 $K_{//}$ 值比较[中位数(上下四分位数)]

组别	皮层下白质	丘脑	中脑	桥脑及延髓
损伤组($n=12$)				
伤后 6 h 亚组	0.89(0.85, 1.03)*	1.00(0.95, 1.03)*	0.98(0.93, 1.13)*	0.97(0.90, 1.02)*
伤后 24 h 亚组	1.19(0.82, 1.30)*	1.08(0.94, 1.20)* $\triangle$	0.99(0.90, 1.38)*	0.99(0.89, 1.33)*
伤后 48 h 亚组	0.91(0.88, 0.94)* $\blacktriangle$	1.01(0.97, 1.04)* $\blacktriangle$	0.96(0.93, 1.01)*	1.00(0.91, 1.07)* $\blacktriangle$
伤后 72 h 亚组	1.20(0.77, 1.31)*	1.42(0.93, 1.48)* $\triangle\Diamond$	1.29(0.93, 1.36)* $\triangle\Diamond$	1.23(1.01, 1.29)* $\triangle\blacktriangle\Diamond$
对照组($n=3$)	0.86(0.82, 0.90)	0.93(0.84, 0.98)	0.90(0.86, 0.95)	0.93(0.86, 1.01)
H 值	24.91	60.59	68.51	69.46
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: * : 与对照组比较, $P < 0.05$; $\triangle$: 与损伤组伤后 6 h 亚组比较, $P < 0.05$; $\blacktriangle$: 与损伤组伤后 24 h 亚组比较, $P < 0.05$; $\Diamond$: 与损伤组伤后 48 h 亚组比较, $P < 0.05$

2.3 β -APP 阳性轴突表达与 DKI 测量值相关分析
除丘脑外,各测量脑区 MK 值均与 β -APP 阳性轴突数呈正相关;中脑 $K_{//}$ 值与 β -APP 阳性轴突数呈正相关;中脑、桥脑及延髓 $K_{\perp}$ 值均与 β -APP 阳性轴突数均呈正相关。见表 6。

3 讨论

3.1 兔脑 mTBI 建模与测量脑区选择 既往研究^[6]

发现,旋转性致脑损伤模型可较好模拟临床上脑剪切力作用产生的 TBI。本研究损伤组实验兔均出现不同程度神经功能损伤症状,但未见明显昏睡、昏迷,符合 mTBI 定义,且病理观察发现兔脑组织内存在神经轴突微结构损伤,进一步验证建模有效,建模成功率高(12/13,92.31%)。本研究选取 TBI 易受累的大脑皮层、丘脑、脑干进行观察。目前国内外对脑干区 TBI

表 4 各组实验兔不同脑区 $K_{\perp}$ 值比较[中位数(上下四分位数)]

组别	皮层下白质	丘脑	中脑	桥脑及延髓
损伤组(n=12)				
伤后 6 h 亚组	0.92(0.80,1.19)*	0.92(0.83,1.05)*	1.08(0.95,1.24)*	1.12(1.05,1.23)*
伤后 24 h 亚组	0.93(0.85,1.32)*	1.03(0.99,1.40)*△	1.43(1.07,1.47)*△	1.28(1.10,1.35)*△
伤后 48 h 亚组	0.86(0.77,0.91)*△▲	1.00(0.93,1.11)*△▲	1.05(0.93,1.16)*▲	1.30(1.07,1.44)*△
伤后 72 h 亚组	0.95(0.83,1.30)*◇	1.39(0.83,1.46)*△◇	1.21(1.03,1.43)*△▲◇	1.32(1.02,1.51)*
对照组(n=3)	0.91(0.85,0.96)	0.85(0.75,0.93)	0.96(0.89,1.00)	1.08(0.98,1.18)
H 值	18.37	103.60	118.02	44.33
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: *:与对照组比较, $P<0.05$; △:与损伤组伤后 6 h 亚组比较, $P<0.05$; ▲:与损伤组伤后 24 h 亚组比较, $P<0.05$; ◇:与损伤组伤后 48 h 亚组比较, $P<0.05$

表 5 各组实验兔不同脑区 β -APP 阳性轴突数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	皮层下白质	丘脑	中脑	桥脑及延髓
损伤组(n=12)				
伤后 6 h 亚组	4.83±1.47*	6.71±2.87*	13.80±3.19*	14.20±3.27*
伤后 24 h 亚组	4.67±1.86*	9.00±4.30*	7.33±1.37*△	11.33±3.67*
伤后 48 h 亚组	3.17±1.17*	7.60±2.70*	6.40±2.41*△▲	5.67±0.52△▲
伤后 72 h 亚组	6.40±2.79*△	11.33±3.39*△	10.50±1.05*△▲◇	11.00±3.54*◇
对照组(n=3)	1.00±0.89	1.67±1.21	1.43±1.13	2.83±1.17
F 值	8.01	8.42	35.82	16.43
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:每一脑区观察 5 个视野($\times 400$),取平均值; *:与对照组比较, $P<0.05$; △:与损伤组伤后 6 h 亚组比较, $P<0.05$; ▲:与损伤组伤后 24 h 亚组比较, $P<0.05$; ◇:与损伤组伤后 48 h 亚组比较, $P<0.05$

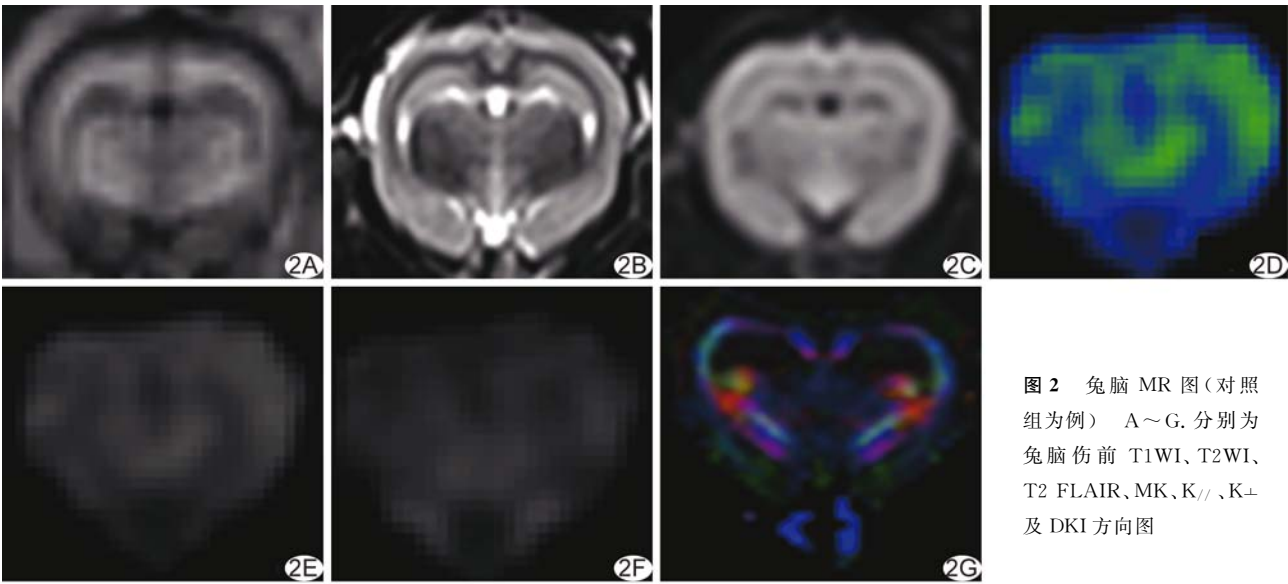


图 2 兔脑 MR 图(对照组为例) A~G, 分别为兔脑伤前 T1WI、T2WI、T2 FLAIR、MK、 $K_{//}$ 、 $K_{\perp}$ 及 DKI 方向图

表 6 mTBI 模型兔各测量脑区 MK、 $K_{//}$ 、及 $K_{\perp}$ 值与 β -APP 阳性轴突数的相关性分析

测量脑区	β -APP 阳性轴突数	
	r_s 值	P 值
皮层下白质		
MK	0.39	0.04
$K_{//}$	0.26	0.18
$K_{\perp}$	0.20	0.35
丘脑		
MK	0.03	0.89
$K_{//}$	0.06	0.78
$K_{\perp}$	-0.18	0.42
中脑		
MK	0.59	0.02
$K_{//}$	0.72	<0.01
$K_{\perp}$	0.62	0.01
桥脑及延髓		
MK	0.75	<0.01
$K_{//}$	0.22	0.27
$K_{\perp}$	0.78	<0.01

研究较为宽泛,本研究将其细分为中脑、桥脑及延髓,

分别进行观察,结果证实其 DKI 测量值与病理学动态变化均有不同,表明此分区观察和研究具有意义。

3.2 DKI 测量值动态演变及其病理学机制 MK 值可反映水分子各向平均扩散峰度,其增高提示组织结构复杂性增加,呈非正态分布的水分子扩散受限显著,其降低则与组织微结构破坏、缺血缺氧性改变致脑血流量减少有关^[3,7]。根据 $K_{//}$ 与 $K_{\perp}$ 值可对组织微结构不同方向弥散扩散受限情况进行分析,二者数值越大,提示非高斯分布水分子扩散受限越显著^[8]。 β -APP 正常情况下在神经元内表达水平低,发生脑机械性损伤、缺血、缺氧等情况时可被诱导聚集^[9]。本研究中伤后 6 h 亚组多数测量脑区 MK、 $K_{//}$ 与 $K_{\perp}$ 值均较对照组增高,系瞬间剪应力致离子泵功能障碍,造成细胞毒性水肿,扩散受限,病理表现为轴突及神经元轻度肿胀;同时激活半胱氨酸蛋白酶降解轴突骨架结构,轴突断裂、运输中断, β -APP 异常聚集,故阳性轴突数增多 ($P<0.05$)^[10]。部分脑区伤后 48 h DKI 测量值出现一过性减低的“拐点”, β -APP 阳性轴突数减少,系轴突断

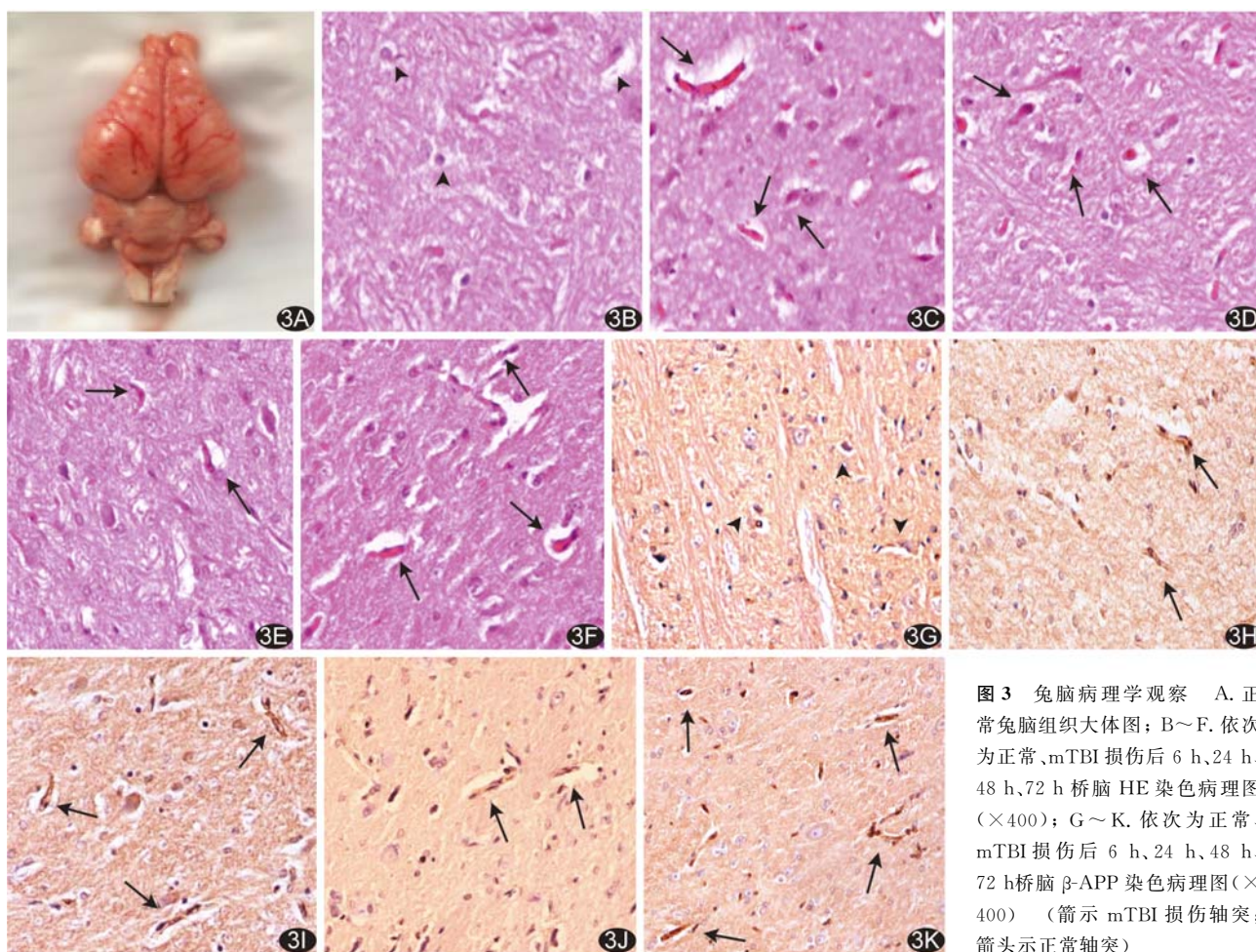


图 3 兔脑病理学观察 A. 正常兔脑组织大体图; B~F. 依次为正常、mTBI 损伤后 6 h、24 h、48 h、72 h 桥脑 HE 染色病理图 ($\times 400$); G~K. 依次为正常、mTBI 损伤后 6 h、24 h、48 h、72 h 桥脑 β -APP 染色病理图 ($\times 400$) (箭示 mTBI 损伤轴突; 箭头示正常轴突)

裂处轴浆外溢、代偿性自发修复减轻轴突肿胀,组织微结构扩散受限情况好转;另一方面此阶段激活 β -分泌酶限制 β -APP 生成,间接加速其清除^[11]。至伤后 72 h 可见较多阳性表达的形态多样受损轴突及神经元,组织微结构复杂性增加,扩散受限显著,导致 DKI 测量升高。

3.3 DKI 测量值与 β -APP 阳性表达的相关性 本研究中各脑区 DKI 测量值大多与 β -APP 阳性轴突数呈正相关,表明其可较好反映组织结构微损伤情况,同时提示脑干对 mTBI 损伤敏感,与既往研究结果^[12]一致。这是由于脑干白质含量丰富、结构复杂,在灰质与白质间存在大面积网状纤维结构交织,包含重要生命中枢,其临床意义在于可通过检测脑干区功能 MR 测量值变化评估 mTBI 组织微结构损伤情况。此外,本研究发现中脑、桥脑及延髓 DKI 测量值变化趋势及其与病理学相关性存在差异,推测与其解剖微结构差异有关。中脑含有红核、黑质等重要神经核团,通过错综复杂的白质纤维与其他中枢神经系统相联系,而桥脑及延髓白质纤维走行相对一致,故承受垂直于脑干长轴方向的剪切力作用后微结构损伤有所差异。

本研究局限性在于:TBI 模型不能完全涵盖人 TBI 时所承受的加速、减速、过负荷等作用,损伤动物存活时间相对较短、数量有限,难以评估 TBI 远期后遗症。

总之,DKI 技术可作为早期定量评估 mTBI 组织微结构病理损伤的有效检查方式。

[参考文献]

- [1] Fu TS, Jing R, Fu WW, et al. Epidemiological trends of traumatic brain injury identified in the emergency department in a publicly-insured population, 2002-2010. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145469.
- [2] Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: Results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. *Rehabil Med*, 2004, (43 Suppl): 28-60.
- [3] Tabesh A, Jensen JH, Ardekani BA, et al. Estimation of tensors and tensor-derived measures in diffusional kurtosis imaging. *Magn Reson Med*, 2011, 65(3): 823-836.
- [4] Hernandez F, Shull PB, Camarillo DB. Evaluation of a laboratory model of human head impact biomechanics. *J Biomech*, 2015, 48(12): 3469-3477.
- [5] Muñoz-Moreno E, Arbat-Plana A, Batalle D, et al. A magnetic resonance image based atlas of the rabbit brain for automatic parcellation. *Plos One*, 2013, 8(7): e67418.
- [6] Li XY, Li J, Feng DF, et al. Diffuse axonal injury induced by simultaneous moderate linear and angular head acceleration in rats. *Neuroscience*, 2010, 169(1): 357-369.
- [7] Grossman EJ, Jensen JH, Babb JS, et al. Cognitive impairment in mild traumatic brain injury: A longitudinal diffusional kurtosis and perfusion imaging study. *AJNR Am Neuroradiol*, 2013, 34(5): 951-957.
- [8] Hui ES, Cheung MM, Qi L, et al. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis. *Neuroimage*, 2008, 42(1): 122-134.
- [9] Wei XE, Li YH, Zhao H, et al. Quantitative evaluation of hyperbaric oxygen efficacy in experimental traumatic brain injury: An MRI study. *Neurol Sci*, 2014, 35(2): 295-302.
- [10] Kishimoto Y, Shishido H, Sawanishi M, et al. Data on amyloid precursor protein accumulation, spontaneous physical activity, and motor learning after traumatic brain injury in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Data Brief*, 2016, 9: 62-67.
- [11] Morais DF, Spotti AR, Tognola WA, et al. Clinical application of magnetic resonance in acute traumatic brain injury. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(1): 53-58.
- [12] Stemper BD, Shah AS, Pintar FA, et al. Head rotational acceleration characteristics influence behavioral and diffusion tensor imaging outcomes following concussion. *Ann Biomed Eng*, 2015, 43(5): 1071-1088.