

实验动物原发性癫痫的磁共振扩散成像特征及病理学对照研究

赵鹏飞, 马雪英, 孙振婷, 高阳, 乔鹏飞*

(内蒙古医科大学附属医院 影像诊断科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要:目的:观察大鼠癫痫模型分析磁共振扩散成像特征与病理改变的关系,为深入分析磁共振扩散成像特征应用价值提供数据支撑。方法:将80只Wistar大鼠随机分为2组,空白对照组正常饲养,癫痫模型组以海氨酸注射法制备癫痫模型,测定各个脑区的平均峰度(MK)值、各向平均扩散率(MD)值、部分各向异性(FA)值、真性水分子扩散系数(D)、微循环灌注系数(D*)和灌注分数(f),对比分析其磁共振扩散成像参数与脑组织病理改变及神经元凋亡率的相关性。统计分析,计量资料先行正态分布及方差齐性检验,符合正态分布,组间比较行独立样本t检验;多个时间点的组间比较属于重复测量数据,行重复测量的方差分析及事后LSD、SNK检验;非正态分布,组间比较行Mann-Whitney U检验。相关性分析行Spearman相关(秩相关)及Pearson相关(简单线性相关)。结果:癫痫模型组海马区、丘脑及颞叶白质的MK值高于对照组,D值和f值低于对照组;组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。癫痫模型组致病后3天、1、3、5周的神经元凋亡率均高于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。癫痫大鼠海马区、丘脑及颞叶白质的MK值和病理严重程度($\rho = 0.665-0.778$)、神经元凋亡率($r = 0.675-0.705$)呈正相关性,D值及f值与与病理严重程度($\rho = 0.454-0.701$)、神经元凋亡率($r = 0.554-0.714$)呈负相关性(P 均 < 0.001)。结论:磁共振扩散成像能较为准确的反应癫痫患者脑组织病理变化,对其临床诊断和病情评估可能存在重要价值。

关键词:原发性癫痫;神经元凋亡;体素内不相干运动扩散成像;弥散峰度成像

中图分类号: R445.2

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)05-0461-06

COMPARATIVE STUDY ON DIFFUSION IMAGING MAGNETIC RESONANCE CHARACTERISTICS AND PATHOLOGY OF PRIMARY EPILEPSY IN EXPERIMENTAL ANIMALS

ZHAO Peng-fei, MA Xue-ying, BAN Chao, et al.

(Department of Imaging diagnosis, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: Objective: To observe the rat epilepsy model and analyze the relationship between diffusion imaging magnetic resonance characteristics and pathological changes, so as to provide data support for in-depth analysis of the application value of diffusion imaging magnetic resonance characteristics. **Methods:** 80 Wistar rats were randomly divided into two groups. The blank control group was fed normally. The epilepsy model group was prepared with kainic acid injection to prepare the epilepsy model, and the average kurtosis (MK) value and average diffusion rate of each brain area were measured (MD) value, partial anisotropy (FA) value, true water molecule diffusion coefficient (D), microcirculation perfusion coefficient (D*) and perfusion fraction (f), compare and analyze its magnetic resonance diffusion imaging parameters and brain tissue pathological changes and the correlation of neuronal apoptosis rate. In statistical analysis, normal distribution and variance homogeneity test were conducted for measurement data, and independent sample t test was used for inter group comparison; multiple time points of inter group comparison belonged to repeated measurement data, and repeated measurement analysis of variance and post LSD, SNK test were performed; for non-normal distribution, Mann-Whitney was used for inter group comparison U test. Spearman correlation

收稿日期: 2021-07-30; 修回日期: 2021-08-29

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(2019GG110)

作者简介: 赵鹏飞(1988-),男,内蒙古医科大学附属医院影像诊断科主治医师。

通讯作者: 乔鹏飞,主任医师,博士,E-mail:qpff@126.com 内蒙古医科大学附属医院影像诊断科,010050

(rank correlation) and Pearson correlation (simple linear correlation) were used for correlation analysis. **Results:** The MK values of hippocampus, thalamus and temporal lobe white matter in the epilepsy model group were higher than those in the control group, while D and f values were lower than those in the control group. The difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). The apoptosis rate of neurons in the epilepsy model group was higher than that in the blank control group at 3d, 1, 3 and 5 weeks after the disease was caused, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The MK values of hippocampal, thalamus and temporal white matter in epileptic rats were positively correlated with pathological severity ($\rho = 0.665-0.778$) and neuronal apoptosis rate ($r = 0.675-0.705$), while D and f values were negatively correlated with pathological severity ($\rho = 0.454-0.701$) and neuronal apoptosis rate ($r = 0.554-0.714$) (all $P < 0.001$). **Conclusion:** Diffusion magnetic resonance imaging can more accurately reflect the pathological changes of brain tissue in patients with epilepsy, and may have important value in clinical diagnosis and disease evaluation.

Key words: primary epilepsy; neuronal apoptosis; IVIM; DKI

1 引言

原发性癫痫主要发生于儿童和年轻人,患者脑部无明显器质性改变,发作又具有不定时性和短暂性,在临床诊治和病理研究方面均面临较大的挑战^[1]。目前临床上用于癫痫诊断的主要方法有脑电图(electroencephalogram, EEG)、正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等。用于常规检查的EEG在癫痫发作期敏感性较高,但非发作期的诊断价值大打折扣^[2,3],PET与SPECT费用昂贵不宜普及,近年来MRI在方法学方面取得了极大的进展,相继出现的轴位弥散加权成像(diffusion weigh imagin, DWI)、体素内不相干运动扩散成像(intro-voxel incoherent movement, IVIM)及弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)技术,更是实现了从宏观影像学到微观影像学乃至功能评估的跨越^[4-6]。在这些新技术的基础上,我们尝试采用扩散成像MRI评估癫痫的发生与发展,考虑到人类原发性癫痫无法获取病变组织的病理资料,本研究应用大鼠模型分析癫痫磁共振特征与病理改变的关系,为深入分析其应用价值提供数据支撑,并间接为临床诊断、评估、治疗癫痫提供了功能磁共振方面的支撑。

2 材料与方法

2.1 实验动物及分组

实验动物为80只6~8周龄健康清洁级Wistar大鼠,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供(许可证号:SCXK(沪)2019-1106),雌雄各半。所

有动物按照体重由低到高编号,采用随机数字表分为两组,空白对照组和癫痫模型组各40只。

2.2 模型制备与评价

空白对照组正常饲养,癫痫模型组采用腹腔注射海仁酸(10mg/支,购自Sigma官网)的方式制备癫痫模型。本研究在前期预实验中采用梯度剂量法确立了该模型的最佳海仁酸用量为6 mg/kg,以生理盐水配置为1 mg/mL的溶液,根据大鼠体重给药,比如200 g大鼠给药量为(6mg/kg × 0.2kg) 1mg/mL=1.2 mL。在腹腔注射后30 min开始观察大鼠行为,发生前驱症状且脑电图呈现典型癫痫样放电为模型制备成功^[7]。本研究经内蒙古医科大学附属医院附属医院伦理委员会批准(S.2019014)。模型制备成功后根据Racine量表进行评级,由轻至重将癫痫行为评为0~V级,0级:完全正常,I级:咀嚼、眨眼、立须等面部肌肉抽搐,II级:以点头运动为主的颈部肌肉的抽搐,III级:单侧前肢的阵挛、抽搐IV:双侧前肢阵挛、抽搐伴身体立起,V级:双侧后肢强直、身体背曲强直、跌倒。

2.3 大鼠MRI扫描方法

于致病后3天进行MRI检查。主要步骤:10%的水合氯醛(400mg/kg)腹腔注射麻醉,采用美国GE公司的Discovery MR750 3.0T超导型磁共振扫描仪进行MRI检查,将大鼠固定于四通道大鼠脑部核磁共振线圈,检查序列包括矢状面T2WI、FLAIR,冠状面T1WI、T2WI、DWI、DKI、IVIM序列。DKI序列采集0 s/mm²~2500 s/mm²范围内的6个b值,25个扩散敏感梯度方向;IVIM序列采集0 s/mm²~200 s/mm²范围内的11个b值和700 s/mm²~1300 s/mm²范围内的3个b值,层厚2.9mm,层间隔0mm。所得图像数据传输至工作站,运用MRIcro软件勾画ROI并进行测量,ROI包括灰质内12个脑区:双侧基底节区、海马、杏仁核海马区、颞叶皮层、顶叶皮层、额叶

皮层, 白质内5个脑区: 双侧外囊区、双侧前联合区域及胼胝体, 每个脑区ROI测3次, 每个ROI控制在4个体素左右, 取平均值, 分别测量其平均峰度(mean kurtosis, MK)值、各向平均扩散率(mean diffusion rate, MD)值、部分各向异性(fractional anisotropy, FA)值、真性水分子扩散系数(diffusion coefficient, D)、微循环灌注系数(microcirculation perfusion coefficient, D*)和灌注分数(perfusion fraction, f), 然后计算出每个脑区各参数的均值。

2.4 大鼠病理评估方法

本研究中40只用于模型制备的大鼠共获得成功模型28只(成功率70.0%, 癫痫模型组), 于致病后3天、1、3、5周^[8]。随机取7只大鼠, 空白对照组同期随机取10只大鼠, 断头, 取出全脑组织, 生理盐水冲洗干净, 浸泡于4%的多聚甲醛浸泡过夜, 次日进行石蜡包埋制备常规病理切片, HE染色观察病理形态的变化, 并采用Tunel染色实验测定细胞凋亡率, 主要步骤: 磷酸盐(PBS)缓冲液冲洗4次, 每次5min, 避光操作, 先加入封闭液200 μL孵育10min; 再次PBS缓冲液冲洗, 加入透化溶液孵育5min; 再次PBS缓冲液冲洗, 避光配置tunel溶液并滴加在每个切片后, 避光孵育60min。电子显微镜下观察, 死亡细胞被染成棕色或棕黄色, 计算死亡细胞比例。

2.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 22.0分析数据; 先行正态分布及方差齐性检验, FA值、MD值、MK值符合正态分布, 以均数(\bar{x}) ± 标准差(S)表示; 两组间比较行独立样本t检验; 多个时间点的组间比较属于重复测量数据, 行重复测量的方差分析及事后LSD、

SNK检验; D*值、D值、f值均不符合正态分布, 以中位数(M) ± 四分位数间距(Q)表示, 组间比较行Mann-Whitney U检验。FA值、MD值、MK值、D*值、D值、f值与癫痫程度的相关性分析行Spearman相关(秩相关), 与神经元凋亡率的相关性分析采用Pearson相关(简单线性相关); 检验水准为 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 空白对照组与癫痫模型组大鼠的扩散成像MRI参数比较

经观察, 大鼠在致病3周时扩散成像MRI参数变化最为明显, 因此我们主要统计该时间点的MRI参数差异。统计结果显示, 癫痫模型大鼠的MRI参数组间差异最为显著的是海马区、丘脑及颞叶白质的MK值、D值及f值, 癫痫模型组的MK值偏大, D值和f值偏小, 与空白对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。除此以外, 癫痫模型组的海马区和丘脑区D*值也明显低于空白对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1、图1)。

3.2 空白对照组与癫痫模型组大鼠的病理比较

HE染色后观察大鼠脑组织病理形态(见图2), 正常对照组大鼠脑组织细胞排列整齐, 形态正常, 癫痫模型组大鼠脑组织发现明显的神经元坏死, 空泡变性, 核仁消失, 部分可见淋巴细胞浸润。TUNEL染色后观察大鼠脑组织神经元凋亡率(见图3), 癫痫模型组致病后3d、1、3、5周的神元凋亡率均高于空白对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表1 癫痫模型组与空白对照组大鼠的扩散成像MRI参数比较
Tab.1 Comparison of MRI parameters of diffusion imaging between epilepsy model group and blank control group

组别	脑区	FA值	MD值	MK值	D值	D*值	f值
癫痫模型组 (n=40)	海马	0.18 ± 0.05	0.94 ± 0.08	0.48 ± 0.05*	0.621 ± 0.349*	4.524 ± 3.003 *	25.1 ± 17.8*
	尾状核头	0.33 ± 0.07	0.84 ± 0.07	0.50 ± 0.05	0.751 ± 0.606	4.802 ± 0.570 *	28.1 ± 24.2
	丘脑	0.35 ± 0.07	0.75 ± 0.08	0.70 ± 0.07*	0.705 ± 0.652 *	5.008 ± 2.012	29.4 ± 16.1 *
	额叶白质	0.46 ± 0.10	0.71 ± 0.07	0.72 ± 0.08	0.636 ± 0.483	4.005 ± 2.366	24.4 ± 13.7
	颞叶白质	0.19 ± 0.04	0.80 ± 0.09	0.62 ± 0.07	0.766 ± 0.610*	5.005 ± 1.854	30.3 ± 24.9*
	顶叶白质	0.39 ± 0.10	0.93 ± 0.10	0.48 ± 0.11	0.609 ± 0.511	3.441 ± 0.791	33.4 ± 28.0
空白对照组 (n=40)	海马	0.17 ± 0.04	1.03 ± 0.10	0.42 ± 0.08	0.855 ± 0.501	5.065 ± 2.425	29.6 ± 20.7
	尾状核头	0.34 ± 0.09	0.87 ± 0.07	0.52 ± 0.09	0.884 ± 0.771	4.502 ± 1.851	30.2 ± 17.0
	丘脑	0.36 ± 0.09	0.80 ± 0.08	0.61 ± 0.09	0.888 ± 0.077	5.215 ± 3.819	31.8 ± 18.6
	额叶白质	0.48 ± 0.09	0.74 ± 0.08	0.75 ± 0.10	0.625 ± 0.308	4.412 ± 2.104	28.5 ± 14.7
	颞叶白质	0.19 ± 0.03	0.81 ± 0.12	0.53 ± 0.08	0.852 ± 0.831	5.163 ± 3.380	32.5 ± 18.5
	顶叶白质	0.37 ± 0.11	0.96 ± 0.15	0.45 ± 0.14	0.595 ± 0.469	3.665 ± 1.049	33.5 ± 21.0

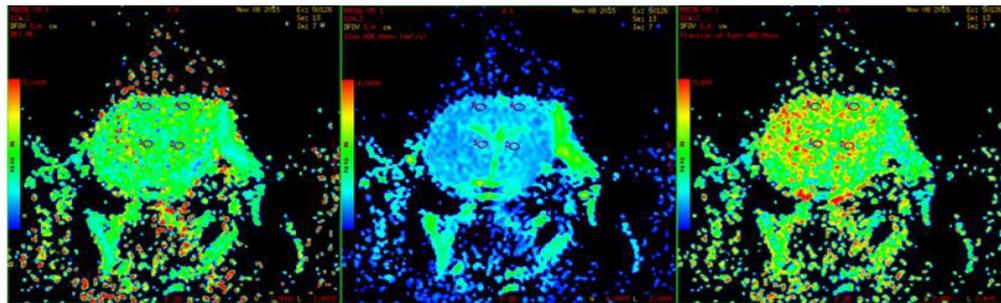


图1 a: 癫痫模型组MK值伪彩图;b: 癫痫模型组D值伪彩图;c: 癫痫模型组f值伪彩图
Fig.1 a: False color map of MK value in epilepsy model group; b: D-value pseudo color map in epilepsy model group; c: F-value pseudo color map of epilepsy model group

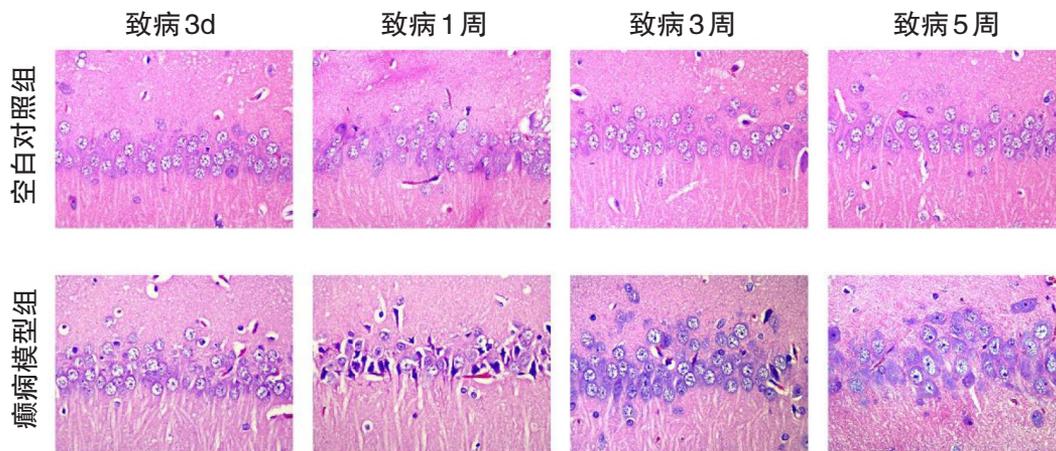


图2 两组大鼠不同时间点脑组织切片HE染色特征比较(10x)
Fig.2 Comparison of HE staining characteristics of brain tissue sections at different time points between the two groups (10x)

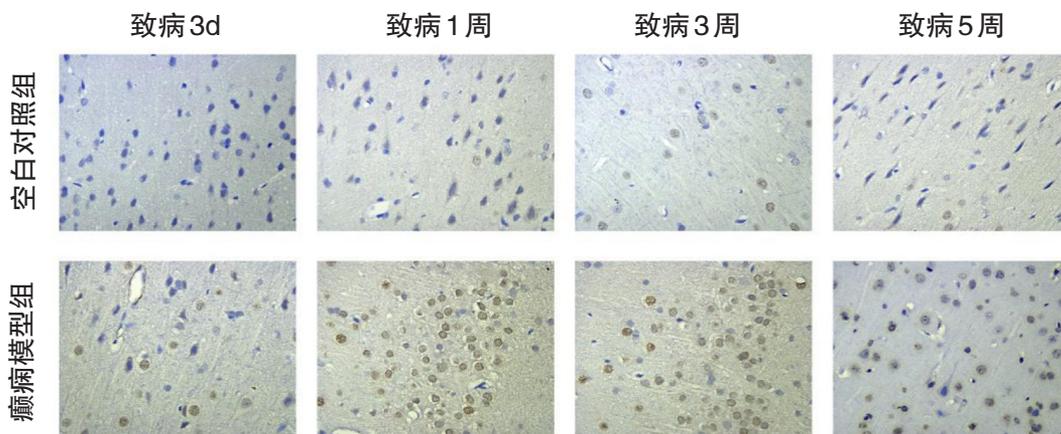


图3 两组大鼠不同时间点脑组织切片TUNEL染色结果比较(10x)
Fig.3 Comparison of tunel staining results of brain tissue sections at different time points between the two groups (10x)

表2 各组大鼠不同时间点神经元凋亡率比较
Tab.2 Comparison of neuronal apoptosis rate at different time points in each group of rats

组别	致病3天	致病1周	致病3周	致病5周
癫痫模型组	25.1 ± 8.6*	23.5 ± 7.5*	24.2 ± 8.8*	26.5 ± 7.2*
空白对照组	5.6 ± 2.1	6.5 ± 1.8	6.2 ± 1.9	5.8 ± 2.2

3.3 扩散成像MRI参数与大鼠病理特征的关系

将病理严重程度分为轻度、中度与重度,采用Spearman检验分析各个参数与大鼠病理严重程度的关系,采用Pearson检验分析各个参数与大鼠神经元凋亡率的关系,结果如表3所示,癫痫大鼠海马区、

丘脑及颞叶白质的MK值和病理严重程度($\rho=0.665-0.778$)、神经元凋亡率($r=0.675-0.705$)呈正相关性(P 均 <0.001),D值及f值与与病理严重程度($\rho=0.454-0.701$)、神经元凋亡率($r=0.554-0.714$)呈负相关性(P 均 <0.001)。

表3 癫痫大鼠病理严重程度及神经元凋亡率与各个MRI参数之间的相关性分析结果

Tab.3 Correlation analysis results between the pathological severity and neuronal apoptosis rate of epileptic rats and various MRI parameters

指标	病理严重程度		神经元凋亡率	
	ρ	P	r	P
海马区				
MK值	0.685	<0.001	0.675	<0.001
D值	0.565	<0.001	0.554	<0.001
f值	0.605	<0.001	0.608	<0.001
D*值	0.454	0.004	0.385	0.085
丘脑区				
MK值	0.665	<0.001	0.702	<0.001
D值	0.635	<0.001	0.714	<0.001
f值	0.701	<0.001	0.755	<0.001
D*值	0.505	<0.001	0.632	<0.001
颞叶白质				
MK值	0.778	<0.001	0.705	<0.001
D值	0.675	<0.001	0.635	<0.001
f值	0.552	<0.001	0.685	<0.001

4 讨论

癫痫的临床诊断主要依靠临床表现、神经电生理学以及影像学检查,原发性癫痫缺乏明显的器质性改变,在病理研究方面受到较大的限制。扩散成像MRI是指将多种MRI方法联合用于疾病诊断与评估,在近几年的技术发展中,MRI通过不同的扫描与影像重建模式,逐渐实现了对组织微观结构改变的观察和对局部功能异常的评估,这对甄别癫痫的病理研究具有重要意义^[9-11]。

本研究借助大鼠癫痫模型对MRI参数与脑组织病理特征做对照研究。模型制备方法选择了海仁酸注射法,该模型相对成熟,具有与人类癫痫相似的行为学表现,和海马区萎缩、硬化等神经病理学改变,且模型对其后癫痫刺激的敏感性长期增强^[12-13]。在3个差异参数中,MK值是DKI技术的主要参数,DKI是在DTI的基础上发展起来的,是目前唯一能在活体内进行非侵袭性探测组织微观结构信息的技术。研究表明,MK值是水分子沿着空间各方向弥散峰度的平均值,主要用于反应局部结构

的复杂程度,对脑白质微结构变化十分敏感,且不受组织结构空间方位的影响,稳定性高^[14]。D值与f值是IVIM技术的主要参数,其中D值主要反应水分子的真实扩散情况,f值主要反应微循环灌注成分所占的比例^[15]。目前,IVIM在肿瘤和骨病的诊断中应用较多,在肿瘤性疾病中,由于高级别肿瘤增殖能力强,细胞密度大,同时新生毛细血管多,血供丰富,故而可能存在D值降低和f值增大的情况^[16]。在某些肿瘤中,虽然新生毛细血管增多,但同时也面临着高核浆比和高细胞密度的情况,微循环灌注成分所占整体的比例并不一定增多,f值也可能下降^[17]。目前,将IVIM用于癫痫诊断的报道尚不多见,本研究发现癫痫大鼠的D值和f值都低于对照组,这与其病理改变是密不可分的。反复癫痫发作可导致脑组织缺血缺氧性损伤,产生大量活性的氧自由基^[18],从而导致了局部灌注不足和f值降低。

本研究进一步采用扩散成像MRI扫描证实了该模型在脑微结构和功能变化方面具有和原发性癫痫相似的特征,即海马、丘脑、颞叶白质的MK值、D值及f值与对照组明显不同,说明(下转第488页)

ysis of the ulnar nerve and ulnar groove plasty for persistent and recurrent cubital tunnel syndrome—A retrospective study of 21 cases[J]. Injury—international Journal of the Care of the Injured, 2020;51(2): 329–333

[2]Alp N B, Akda G. Epineural ganglion causing cubital tunnel syndrome: A case report[J], 2020;31(1):154–158
 [3]焦玉蓉. 神经肌电图检查对肘管综合征与腕尺管综合征鉴别诊断的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2019;3(23):180–181
 [4]贾伟, 闫玉梅, 韩楠等. 高频超声在肘管综合征诊断中的作用研究进展[J]. 大连医科大学学报, 2019;41(05):468–471
 [5]孙柳青, 周志彬, 李剑勇, 等. 肘管综合征 57 例神经电生理分

析[J]. 北京医学, 2019;41(01):15–18

[6]陈欣. 肘管综合征的病因诊断及治疗进展[J]. 现代诊断与治疗, 2018;29(23):3803–3805
 [7]胡玉藏. 高频超声用于上肢神经卡压综合征诊断的临床价值分析[J]. 国际医药卫生导报, 2019(22):3714–3715
 [8]肖锋, 劳杰, 赵新. 影响重度肘管综合征术后疗效的相关因素分析[J]. 中华手外科杂志, 2019(03):206–208
 [9]高金妹, 袁宇. 超声辅助精准治疗尺神经卡压[C]. 中国超声医学工程学会. 中国超声医学工程学会第七届全国肌肉骨骼超声医学学术会议论文汇编. 中国超声医学工程学会: 中国超声医学工程学会, 2019:34

(上接第 465 页)

该模型用于原发性癫痫的病理研究基本可靠。并发现癫痫大鼠海马区、丘脑及颞叶白质的 MK 值和病理严重程度、神经元凋亡率呈正相关性, D 值及 f 值与病理严重程度、神经元凋亡率呈负相关性, 进一步验证了扩散成像 MRI 评估癫痫病理的可靠性。

综上所述, 本研究通过实验动物病理对照研究证实, 扩散成像 MRI 能较为准确的反应癫痫患者脑组织病理变化, 对其临床诊断和病情评估可能存在重要价值。

参考文献

[1]Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults[J]. The Medical Journal of Australia, 2018; 208(5):226–233
 [2]Elwan S, Alexopoulos A, Silveira DC, et al. Lateralizing and localizing value of seizure semiology: Comparison with scalp EEG, MRI and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery[J]. Seizure, 2018;61:203–208
 [3]Hur YJ, Kim AJ, Nordli DR, et al. MRI supersedes ictal EEG when other presurgical data are concordant[J]. Seizure, 2017; 53: 18–22
 [4]杨素君, 高云云, 丁芳芳, 等. 磁共振弥散张量成像诊断小儿颞叶癫痫的价值研究[J]. 河北医药, 2020;42(17): 2640–2643
 [5]李欣, 王正阁, 张冰, 等. fMRI 在颞叶癫痫术前定位和预后评估中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2020;11(08): 691–694
 [6]史洁, 宋宪成, 王易世, 等. 磁共振新序列影像技术在药物难治性眶额癫痫中的应用价值[J]. 中华神经外科杂志, 2020; 36(07): 665–670
 [7]Zhu G, Meng D, Chen Y, et al. Anterior nucleus of thalamus stimulation inhibited abnormal mossy fiber sprouting in kainic acid-induced epileptic rats[J]. Brain Research, 2018; 1701 (8):28–35
 [8]邢桂荣, 牛广明, 曲琳, 等. Wistar 大鼠癫痫模型的多模态功能磁共振成像与病理组织学对照研究[J]. 磁共振成像, 2019;

10(10):768–773

[9]高玉军, 李亚平, 吕丹妮, 等. 扩散成像磁共振结合种子点及纤维追踪法评价颞叶癫痫患者默认网络功能和结构的结果分析[J]. 广西医学, 2017;39(01):1–4
 [10]杨伟明, 孙丹, 刘智胜. 扩散成像磁共振成像在儿童癫痫中的应用[J]. 癫痫杂志, 2018;4(05):406–410
 [11]赵瑞, 周渊峰, 杨皓玮, 等. 基于扩散成像影像的立体定向脑电图在儿童难治性癫痫治疗中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2018;34(09):878–882
 [12]L é vesque M, Avoli M. The kainic acid model of temporal lobe epilepsy [J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013; 37(10):2887–2899
 [13]Huang J, Xu J, Kang L, et al. Identifying Epilepsy Based on Deep Learning Using DKI Images[J]. Frontiers in Human Neuroscience, 2020,14 :590815
 [14]Li W, Wang X, Wei X, et al. Susceptibility-weighted and diffusion kurtosis imaging to evaluate encephalomalacia with epilepsy after traumatic brain injury [J]. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2018;5(5):552–558
 [15]Zhu G, Federau C, Wintermark M, et al. Comparison of MRI IVIM and MR perfusion imaging in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion [J]. International Journal of Stroke, 2020; 15(3):332–342
 [16]Li Y, Wang Z, Chen F, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI in patients with breast cancer: Correlation with tumor stroma characteristics [J]. European Journal of Radiology, 2019;120:108686
 [17]孙满意, 董海波. 体素内不相干运动扩散加权成像评估脑胶质瘤细胞增殖能力的价值[J]. 中华全科医学, 2019;17 (07):1174–1177
 [18]Dutra MRH, Feliciano RDS, Jacinto KR, et al. Protective Role of UCP2 in Oxidative Stress and Apoptosis during the Silent Phase of an Experimental Model of Epilepsy Induced by Pilocarpine[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018;16: 1–12