

· 肾移植影像学专题 ·

BOLD MRI 对早期移植肾急性排异反应鉴别价值的初步研究

任涛, 李琼, 陈丽华, 黄黎香, 沈文

【摘要】 目的:探讨血氧水平依赖成像(BOLD)MRI 对肾移植术后早期移植肾急性排异反应(AR)和急性肾小管坏死(ATN)的鉴别诊断价值。**方法:**选取 2012 年 5 月—2014 年 12 月于我院行异体肾移植术后 2~4 周的患者 64 例,所有受试者均行常规 MRI 及斜冠状面 BOLD 检查。根据病理穿刺结果,将患者分为三组,即移植肾功能正常组、AR 组及 ATN 组。分别测量并计算各组移植肾皮质、髓质 $R2^*$ 值,采用配对样本 t 检验比较各组皮髓质间 $R2^*$ 值的差异,采用单因素方差分析比较各组间移植肾皮质、髓质 $R2^*$ 值的差异。采用 ROC 曲线比较髓质 $R2^*$ 值对移植肾功能正常组、AR 组以及 ATN 组的鉴别诊断效能。**结果:**移植肾功能正常组、AR 组和 ATN 组髓质 $R2^*$ 值均明显大于皮质($P<0.05$);移植肾功能正常组、AR 组与 ATN 组间皮质 $R2^*$ 值两两比较差异无统计学意义($P>0.05$);AR 组髓质 $R2^*$ 值小于移植肾功能正常组($P=0.002$)及 ATN 组($P=0.004$);移植肾功能正常组与 ATN 组间髓质 $R2^*$ 值差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC 曲线分析显示髓质 $R2^*$ 值可作为 AR 的辅助诊断指标,其诊断阈值为 21.4/s。**结论:**BOLD MRI 能无创、有效鉴别功能正常移植肾与 AR、AR 与 ATN,其中髓质 $R2^*$ 值可作为鉴别诊断指标。

【关键词】 血氧水平依赖成像;磁共振成像;肾移植;肾小管坏死,急性

【中图分类号】 R692.9; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)05-0525-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.05.006

The value of BOLD MRI in differentiating acute rejection at the early stage after renal transplantation: initial experience REN Tao, LI Qiong, CHEN Li-hua, et al. Department of Radiology, Tianjin Medical University First Central Hospital, Tianjin 300192, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the value of blood oxygen level dependent (BOLD) MRI in differentiating acute rejection (AR) and acute tubular necrosis (ATN) at the early stage after renal transplantation. **Methods:** Between May 2012 and December 2014, 64 renal allograft recipients 2~4 weeks after transplantation were included in this study, and examined using a routine MR sequence and a GRE BOLD sequence in oblique coronal orientation at a 3.0 Tesla MR scanner. According to the pathological results after renal puncture biopsy, patients were divided into three groups: normal renal function group, AR group and ATN group. $R2^*$ values were determined separately for the cortex and the medulla and compared among the 3 groups. Differences in $R2^*$ values between the cortex and medulla in each group were compared using paired sample t -test. Differences in $R2^*$ values of the cortex and medulla between each group were compared using one-way analysis of variance (ANOVA) test with least significant difference (LSD). Meanwhile, the receiver operating characteristic (ROC) curves was used to analyze the differential diagnostic efficacies of medullary $R2^*$ for renal allografts with different renal functions. $P<0.05$ indicated a statistically significant difference. **Results:** Mean medullary $R2^*$ values were higher than cortical $R2^*$ values in all three groups ($P<0.05$). There were no significant differences of mean cortical $R2^*$ values among all groups ($P>0.05$). Mean medullary $R2^*$ values in AR group were lower than in the normal renal function group ($P=0.002$) and ATN group ($P=0.004$), but there were no significant differences between normal renal function group and ATN group ($P>0.05$). ROC curve analyses suggested that medullary $R2^*$ values could accurately identify AR at the early stage after renal transplantation. The diagnosis threshold was 21.4/s. **Conclusion:** BOLD MRI could differentiate between allograft kidney with normal function and AR, also between AR and ATN noninvasively. Medullary $R2^*$ values could be used as indicators of differential diagnosis.

【Key words】 Blood oxygen level-dependent imaging; Magnetic resonance imaging; Kidney transplantation; Kidney tubular necrosis, acute

目前,肾移植已经成为治疗终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)最为有效的方式,它能提高患者

的存活率,并且改善生活质量。然而,肾移植术后仍然存在移植肾功能不同程度损伤甚至完全失去功能的风险。急性排异反应(acute rejection, AR)和急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)是肾移植术后早期移植肾功能受损的最主要原因^[1],两者临床表现不具有特异性,但治疗方案的选择和愈后明显不同。

作者单位: 300192 天津,天津医科大学一中心临床学院(任涛、李琼);300192 天津,天津市第一中心医院放射科(陈丽华、黄黎香、沈文);300052 天津市中心妇产科医院超声科(李琼)

作者简介: 任涛(1989—),女,山西大同人,硕士研究生,主要从事腹盆部影像诊断工作。

通讯作者: 沈文, E-mail: shenwen66happy@163.com

肾活检病理仍然是诊断及鉴别诊断这两种疾病的金标准,但肾活检有引发出血、感染、动静脉瘘、移植肾失去功能的风险^[2,3]。因此,寻找无创、敏感地对 AR 和 ATN 进行鉴别的检查方法一直是国内外研究的热点。

血氧水平依赖的功能磁共振成像(blood oxygen level-dependent magnetic resonance Imaging, BOLD MRI)能够无创性评价活体组织氧合状态^[4]。脱氧血红蛋白为顺磁性物质,而氧合血红蛋白为反磁性物质。BOLD MRI 应用氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的磁性不同导致血液的磁性发生改变的特性对组织器官的氧含量进行研究,其定量指标表现自旋弛豫率($R2^* = 1/T2^*$)直接与组织内脱氧血红蛋白浓度呈正比,是评价组织内氧分压变化的敏感指标^[5]。肾移植术后发生 AR、ATN 时,肾小球滤过率及肾脏血流动力学均受到影响,进而影响移植肾皮髓质的氧含量,使得脱氧血红蛋白含量发生变化,本文结合相应的病理穿刺结果,探讨 BOLD MRI 对肾移植术后早期 AR 和 ATN 的鉴别诊断价值,以期探寻无创、敏感的鉴别方法。

材料与方法

1. 研究对象

本研究经医院伦理委员会批准,所有受试者检查前均签署了知情同意书。

选取 2012 年 5 月—2014 年 12 月于我院行异体肾移植术后 2~4 周的患者 64 例,其中尸体供肾受者 49 例,活体供肾受者 15 例,所有肾移植患者中男 35 例,女 29 例,年龄范围 16~64 岁,平均年龄(38.7 ± 10.2)岁,均于术后接受骁悉/米芙+他克莫司/环孢素 A+强的松常规三联抗排斥治疗。30 例移植肾功能正常患者和 34 例移植肾功能不良患者纳入本组研究,其中移植肾功能不良患者均经病理穿刺证实,诊断依据 Banff 标准^[8],包括 AR 患者 21 例,ATN 患者 13 例。所有患者均于 MRI 检查前 2~3 天行超声检查,排除移植肾发生出血、梗死、肾动脉狭窄、肾静脉血栓等外科并发症。AR 及 ATN 患者 MRI 检查时间均于病理穿刺前或后 2 天内。患者的一般临床资料如表 1。

表 1 患者的一般临床资料

指标	移植肾功能正常组 (n=30)	AR 组 (n=21)	ATN 组 (n=13)
年龄(岁)	38±10	37±11	39±13
男/女	13:17	13:8	5:8
尸肾/活体肾	16/14	21/0	12/1
移植术后行 BOLD MRI 检查时间间隔(d)	17.0±2.8	19.8±2.0	18.8±2.9
血肌酐(μmol/L)	123.4±28.7	198.8.3±30.4 [*]	188.3±26.9 [#]

注: * 与移植肾功能正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);
与移植肾功能正常组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2. 移植肾穿刺活检及病理学检查

由移植外科医师在 B 超引导下移植肾穿刺活

检,活检时采用负压抽吸穿刺法,18 号穿刺针,肾组织取材标本分为三部分:第一部分,经 10% 福尔马林固定,石蜡包埋,切片,行常规苏木素-伊红染色(hematoxylin and eosin stain, HE)、糖原染色(periodic acid-shiffs reaction, PAS)以及过碘酸六胺银染色(periodic acid-silver methetramine, PASM),经光学显微镜观察;第二部分,直接行免疫荧光检查;第三部分,2.5% 戊二醛固定,包埋,超薄切片行电镜观察。依据 Banff 2005 移植肾脏 AR 诊断原则分别观察肾小球、肾小管、血管及间质改变。

3. 检查方法

MRI 检查:采用 Siemens Magnetom Trio Tim 3.0T 超导磁共振扫描仪,最大梯度场强 40 mT/m,最大梯度转换率 200 mT/(m·s)。扫描时受试者仰卧于 MR 检查床上,自然呼吸。采用 8 通道体部相控矩阵线圈,线圈中心置于移植肾所在体表区域。

扫描序列及参数:①常规 MRI 扫描采用横轴面 T_1 WI 自旋回波(SE)序列、冠状面 T_2 WI 快速自旋回波(FSE)序列;② BOLD MRI 检查采用梯度回波(GRE)序列,斜冠状面扫描,TR 75 ms,采用 8 个不同 TE 时间(2.5、6.8、11.1、15.4、19.6、23.9、28.2、32.5 ms),层厚 3 mm,层间距 0 mm,激励次数 1,矩阵 320×320 ,视野 $230 \text{ mm} \times 100 \text{ mm}$,带宽 540 Hz。

4. 图像处理及分析

BOLD 图像扫描完成后自动生成 $T2^*$ 原始图像及 $T2^*$ 伪彩图,将 $T2^*$ 原始数据传送至 ImageJ 1.43b 后处理软件,得到 $R2^*$ 图像。

由一位具有 3 年以上工作经验的影像专业医师对兴趣区(region of interest, ROI)进行选取。选取 $T2^*$ 伪彩图靠近肾门中心层面的 3 层图像,避开肾脏边缘、血管及集合系统,分别于每层图像肾脏皮髓质上、中、下极各放置 3 个圆形 ROI,每个 ROI 大小均为 8~12 个体素,记录 $T2^*$ 伪彩图上相应的 $T2^*$ 值,计算其平均值。同时根据公式 $R2^* = 1/T2^*$ 得到皮髓质 $R2^*$ 值。

5. 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对各组皮髓质 $R2^*$ 值进行正态分布检验,经证实数据满足正态分布后,采用配对样本 t 检验比较不同组别皮髓质间 $R2^*$ 值的差异;采用单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA)比较不同组别间皮髓质 $R2^*$ 值差异,各组间两两比较采用最小显著差值法(least significant difference, LSD)。采用 Medcalc 12.4.0 统计软件对移植肾各组髓质 $R2^*$ 值进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线对比评

估。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同组别肾脏皮髓质间 $R2^*$ 值对比

移植肾功能正常组、AR 组、ATN 组皮髓质间 $R2^*$ 值对比显示,髓质 $R2^*$ 值均高于皮质 $R2^*$ 值(图 1),且各组差异均有统计学意义(表 2)。

表 2 不同组别皮髓质间 $R2^*$ 值对比

组别	皮质 $R2^*$	髓质 $R2^*$	t 值	P 值
移植肾功能正常组	18.32 ± 1.54	22.54 ± 3.03	-8.281	<0.001
AR 组	17.51 ± 1.43	19.68 ± 3.04	-3.342	0.003
ATN 组	17.55 ± 0.86	22.92 ± 3.10	-5.139	<0.001

2. 不同组别间肾皮质、髓质 $R2^*$ 值对比

移植肾功能正常组、AR 组与 ATN 组间皮质 $R2^*$ 值两两比较差异均无明显统计学意义($P>0.05$);移植肾功能正常组与 ATN 组间髓质 $R2^*$ 值差异无统计学意义($P=0.712$),AR 组髓质 $R2^*$ 值小于移植肾功能正常组($P=0.002$)及 ATN 组($P=0.004$),差异均有统计学意义(图 2)。移植肾功能正常组 $R2^*$ 值髓质高于皮质,皮髓质间有明显的分界;AR 组髓质 $R2^*$ 值降低,皮髓质分界不清;ATN 组皮髓质分界欠清晰(图 3)。

3. ROC 曲线分析

以特异度为横坐标,敏感度为纵坐标,绘制髓质 $R2^*$ ROC 曲线图。对于移植肾功能正常组与 AR 组,髓质 $R2^*$ 值的 ROC 曲线下面积为 0.779,标准误差为 0.0670,95%CI 为 0.640~0.883,最佳临界点为 21.4,诊断敏感度为 90.5%,特异度为 63.3%(图 4a)。对于 AR 组与 ATN 组,髓质 $R2^*$ 值的 ROC 曲线下面积为 0.786,标准误差为 0.0891,95%CI 为 0.612~0.907,最佳临界点为 21.4,诊断敏感度、特异度分别

为 90.5%、69.2%(图 4b)。

讨 论

1. 基本原理

肾脏是一个富血供器官,血流量占心输出量的 25%,但其血供分布特殊,约占 94% 的血液分布于肾皮质,仅 5%~6% 的血液分布于外髓质,以利于肾小球的滤过和肾小管对溶质、水的重吸收,因此皮质成为高血流量、高含氧区,而髓质成为低血流量、低含氧区。肾皮质的氧分压 PaO_2 为 50 mmHg,而髓质的氧分压 PaO_2 仅为 10~20 mmHg^[7]。因此,生理状态下髓质即在低氧环境下起作用,其氧含量的轻微改变会导致氧合血红蛋白与脱氧血红蛋白浓度比例改变,对血流的降低和氧消耗的增加非常敏感。当发生 AR 时,肾间质水肿、炎性细胞浸润甚至肾小动脉管壁发生纤维样坏死,血栓形成并堵塞小动脉;而 ATN 发生时,肾小管上皮细胞变性、基底膜断裂以及肾间质水肿压迫肾小动脉,均会影响肾脏血氧代谢情况。

BOLD MRI 是一种功能成像,是基于血红蛋白氧饱和水平的改变而成像的。当局部氧合血红蛋白浓度增加、氧合/脱氧血红蛋白比值增加,或者脱氧血红蛋白含量减少时,T2 缩短效应减弱,MR 信号增强,T2* 值升高, $R2^*$ 降低;反之随着脱氧血红蛋白含量增加,T2* 值降低, $R2^*$ 值会逐渐升高。由于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的比值与氧分压相关,高的 $R2^*$ 值代表组织氧含量较低,而低的 $R2^*$ 值则代表组织氧含量较高,因此,脱氧血红蛋白可以作为一种内源性对比剂,间接反应局部组织氧浓度。

2. 不同组别皮髓质间 $R2^*$ 值对比

本研究中移植肾功能正常组、AR 组及 ATN 组髓

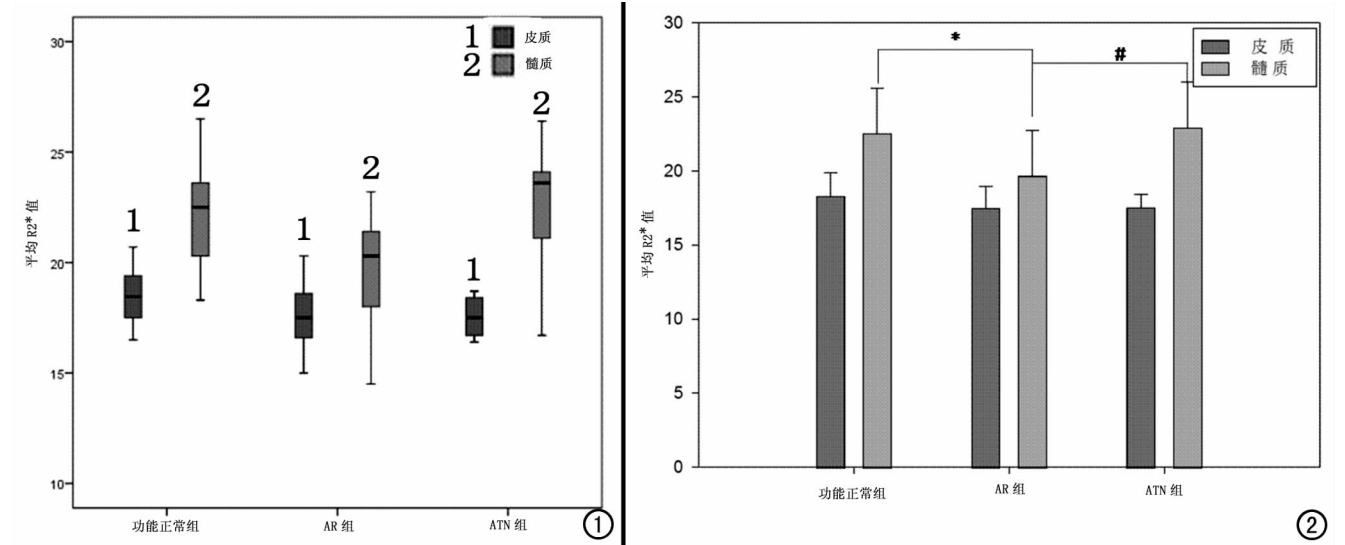


图 1 不同组别皮髓质间 $R2^*$ 值对比箱图。图 2 不同组别间皮质、髓质 $R2^*$ 值对比直方图。与移植肾功能正常组相比,AR 组髓质 $R2^*$ 值降低,* $P=0.002$;与 ATN 组相比,AR 组髓质 $R2^*$ 值降低,* $P=0.004$ 。

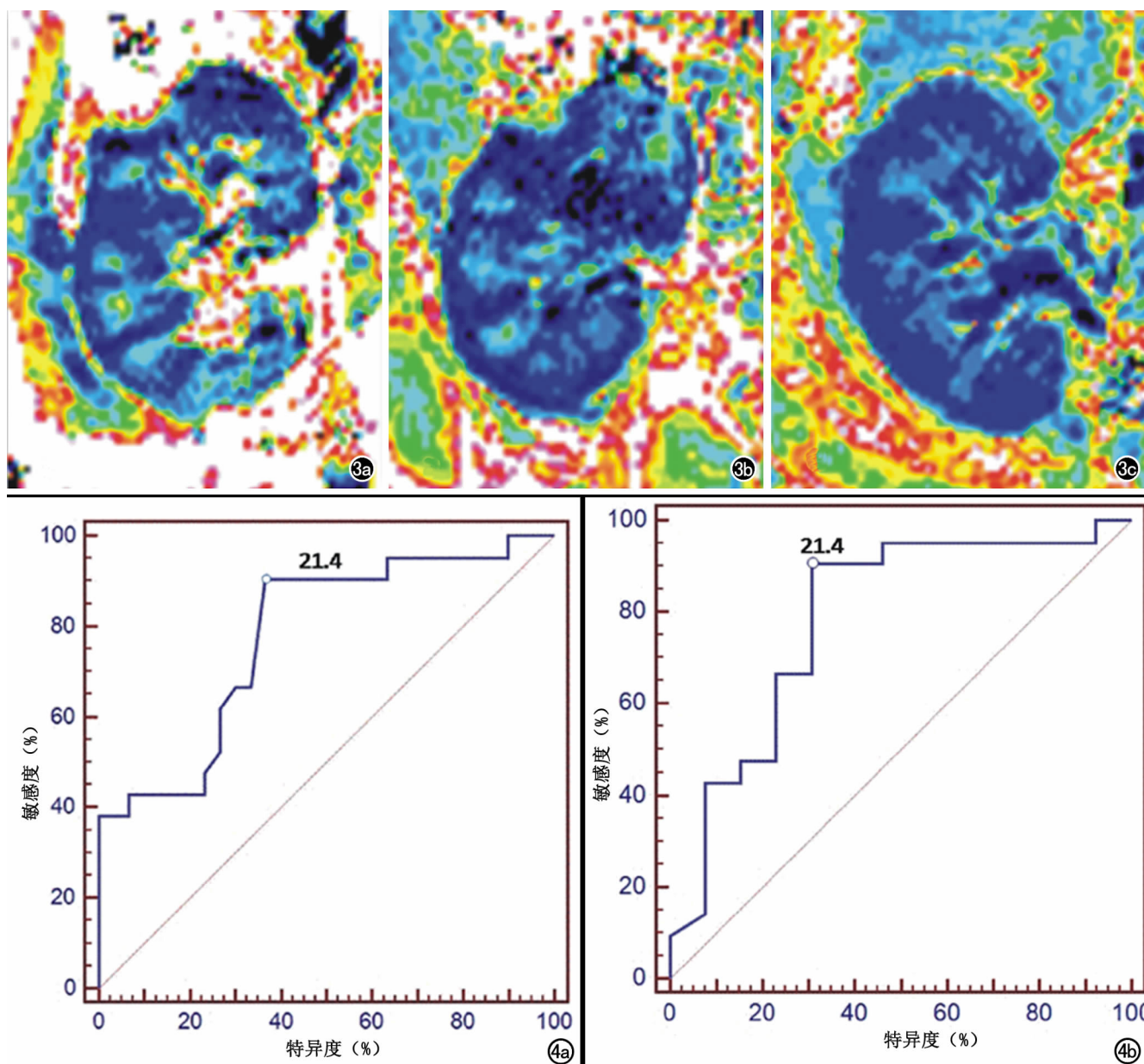


图 3 不同组别移植肾 $R2^*$ 图。a) 移植肾功能正常组 $R2^*$ 伪彩图显示皮髓质对比明显, 皮质呈蓝色, 代表较低的 $R2^*$ 值, 即脱氧血红蛋白浓度较低, 髓质呈绿色, 代表较高的 $R2^*$ 值, 即脱氧血红蛋白浓度较高, 氧合水平降低; b) AR 组 $R2^*$ 伪彩图显示皮髓质对比度减低, 皮质呈蓝色, 代表较低的 $R2^*$ 值, 髓质绿色区域减少, 代之以较多的蓝色区域, 提示 $R2^*$ 值减小, 即脱氧血红蛋白浓度下降; c) ATN 组 $R2^*$ 伪彩图显示皮髓质分辨欠清晰, 皮质蓝色区域分布不均匀, 其间有绿色区域, 髓质绿色区域增多, 提示脱氧血红蛋白浓度增高。图 4 髓质 $R2^*$ 的 ROC 曲线图。a) 移植肾功能正常组与 AR 组; b) AR 组与 ATN 组。

质 $R2^*$ 值均明显大于皮质, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与以往研究是一致的^[8-11]; 原因如下: 病生理状态下, 肾髓质直小血管均为髓质的肾小管提供营养物质和氧气, 带走肾小管重吸收的物质, 通过逆流交换维持髓质间质的渗透梯度。肾髓质直小血管的逆流交换、高效率的溶质转运以及维持髓袢升支粗段渗透梯度均需消耗大量的氧, 从而导致髓质处于低氧状态, 其脱氧血红蛋白含量较高。

3. 不同组别间肾皮质、髓质 $R2^*$ 值对比

不同组别间皮质 $R2^*$ 值对比结果显示, 移植肾各

组间皮质 $R2^*$ 值差异均无统计学意义, 表明移植肾功能出现不同程度损伤时, 皮质肾单位内肾小球及小管结构出现不同程度损伤, 但是脱氧血红蛋白含量却无明显差异, 可能是由于皮质为高含氧区, 对氧含量轻微变化不敏感; 另一方面, 移植肾通常位于右髂窝, 临近盲肠、升结肠、回肠, 肠管内含有大量气体, 可能会产生磁敏感伪影, 导致皮质 $R2^*$ 的测量误差; 相反, 由于髓质位于相对深部, 受磁敏感伪影影响较小。但是本研究与 Han 等^[12] 采用 1.5T MR 扫描仪研究 BOLD 对肾移植术后 6 个月内 AR 与 ATN 的鉴别诊断价值的

结果相矛盾,其认为 ATN 组皮质 $R2^*$ 较移植肾功能正常组、AR 组高,AR 组皮质 $R2^*$ 也较移植肾功能正常组高,且差异均有统计学意义($P < 0.05$);可能因为本研究采用 3.0T MR 扫描仪,场强高,图像信噪比高,但是磁敏感伪影重,而为了有效降低磁敏感伪影,本研究使用短 TE 值来减少局部体素内相位分散的时间。TE 值越短,图像信噪比越高,在一般情况下,TE 值接近组织的 T2 或 $T2^*$ 时间时灵敏度最佳,而且由于弛豫效应所致的信号丢失最少,故而是最佳时间。本研究采用 8 个 TE(2.5~32.5 ms)能有效抑制血液流动增强效应,最大的 TE 值接近肾组织 T2 及 $T2^*$ 时间,从而使肾皮、髓质都能较好地显示出来。

不同组别间髓质 $R2^*$ 值对比结果显示,AR 组髓质 $R2^*$ 值明显小于移植肾功能正常组及 ATN 组,提示 AR 时髓质脱氧血红蛋白含量减低。正常生理状态下,肾内髓质处于相对缺氧状态,而 AR 发生时,肾小球滤过率降低,导致原尿产生减少,肾小管重吸收的降低,进而导致耗氧量下降;另一方面,局部炎症反应、氧化应激以及细胞因子释放等因素使皮髓质血流动力学发生改变,具有调节功能的皮质血流的一部分向髓质分流,使得移植肾髓质内血流相对增加。以上两种原因可能共同导致髓质脱氧血红蛋白含量下降,表现为 $R2^*$ 值显著下降。然而,Sadowski 等^[13]应用增强 MRI 测量肾脏血流灌注的研究指出,AR 时肾脏皮髓质的血流灌注比功能正常移植肾明显降低。所以,笔者认为 AR 时耗氧量减少是髓质脱氧血红蛋白含量下降的主要原因,而血流灌注是否发生变化,我们下一步将应用动脉自选标记(arterial spin labeling, ASL)MRI 做进一步研究。

本研究与 Djamali 等^[14]和 Liu 等^[15]的研究结果一致,均发现移植肾 AR 时髓质 $R2^*$ 显著低于 ATN 和功能正常移植肾,并具有诊断意义。但是 Djamali 等发现移植肾 ATN 时,髓质 $R2^*$ 值较移植肾功能正常时显著下降,而本研究发现移植肾 ATN 时髓质 $R2^*$ 值与移植肾功能正常组差异无统计学意义,这种差异可能与行 BOLD MRI 成像时间距肾移植手术时间间隔不一致有关。本研究 ATN 组进行 BOLD MRI 的时间为移植术后(18.8 ± 2.9)天,而 Djamali 等的研究为(29 ± 25.5)天,这种时间差异可导致 ATN 处于不同的病理阶段,在早期可能以组织缺血、肿胀为主要改变,导致血供下降,组织氧浓度下降;而进入 ATN 恢复期后,存在血供下降的同时还有肾小球滤过率的减少以及远端肾小管转运和重吸收率的降低,从而共同造成局部氧消耗减少,氧合状态得到改善,导致氧浓度升高。相关文献通过对 4 例移植肾 ATN 患者在术后早期与肾功能恢复后的 2 次成像结果比较,发现随

着移植肾功能恢复,所有患者的髓质 $R2^*$ 值均明显下降。

Sadowski 等^[11]通过对 6 例移植肾功能正常患者和 8 例 AR 患者进行 BOLD MRI 扫描,得出 $R2^*$ 值为 $18s^{-1}$ 时可鉴别两者,小于本研究结果,可能原因是患者接受 BOLD 检查时间跨度大,从 2 周至 3 个月,研究结果受不同病理过程中血管损伤及激素调节因素影响;其次为其 MR 扫描仪为 1.5T,图像信噪比较低,所测数值相对较小。

4. 不足

本研究尚存在一定不足,一方面本研究未对检查前受试者的水化状态进行标准化,所有受试者在行 MRI 扫描前均未进行禁食水、利尿准备,有研究表明肾脏皮髓质 $R2^*$ 值在不同水化状态(禁食水 12h、禁食水 4h、正常饮食水)下的差异无统计学意义;另一方面,本研究 AR 及 ATN 患者例数较少,还需要大样本研究对 AR 及 ATN 进行鉴别,提高诊断符合率。

综上所述,BOLD MRI 能够对肾移植术后早期 AR、ATN 进行鉴别,AR 时髓质 $R2^*$ 值降低,表明髓质内脱氧血红蛋白含量减少,组织氧的生物利用度发生改变。

参考文献:

- [1] Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996[J]. N Engl J Med, 2000, 342(9): 605-612.
- [2] Preda A, Van Dijk LC, Van Oostaijen JA, et al. Complication rate and diagnostic yield of 515 consecutive ultrasound-guided biopsies of renal allografts and native kidneys using a 14-gauge Biopsy gun[J]. Eur Radiol, 2003, 13(3): 527-530.
- [3] Nyman RS, Cappelen-Smith J, Al SH, et al. Yield and complications in percutaneous renal biopsy. A comparison between ultrasound-guided gun-biopsy and manual techniques in native and transplant kidneys[J]. Acta Radiol, 1997, 38(3): 431-436.
- [4] Prasad PV, Edelman RR, Epstein FH. Noninvasive evaluation of intrarenal oxygenation with BOLD MRI[J]. Circulation, 1996, 94(12): 3271-3275.
- [5] Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, et al. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field[J]. Biochim Biophys Acta, 1982, 714(2): 265-270.
- [6] Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN') [J]. Am J Transplant, 2007, 7(3): 518-526.
- [7] Prasad PV. Functional MRI of the kidney: tools for translational studies of pathophysiology of renal disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(5): 958-974.
- [8] Park SY, Kim CK, Park BK, et al. Assessment of early renal allograft dysfunction with blood oxygenation level-dependent MRI and diffusion-weighted imaging[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(12):