

3.0T MRI 水通道蛋白分子成像在胰腺癌的应用价值

马婉玲, 魏梦绮, 任静, 潘奇, 文娣娣, 宦怡

【摘要】 目的:探讨 3.0T MRI 水通道蛋白分子成像定量参数(ADC_{AQP_s})在胰腺癌的应用价值。**方法:**采用 GE Discovery MR750 3.0T 磁共振扫描仪对临床或手术病理证实的 37 例胰腺癌患者行胰腺多 b 值 DWI。应用水通道蛋白 AQP_s 模型、非高斯 IVIM 双指数模型和拉伸指数模型分析多 b 值 DWI, 测量胰腺癌和非癌胰腺组织的水通道蛋白扩散系数(ADC_{AQP_s})、纯扩散系数(ADC_{slow})和分布扩散系数(DDC), 采用独立样本 *t* 检验进行统计学分析。**结果:**胰腺癌的 ADC_{AQP_s} 值和 ADC_{slow} 值明显高于非癌胰腺组织(0.346 vs. $0.202 \mu m^2/ms$, $P < 0.001$; 0.611 vs $0.521 \times 10^{-3} mm^2/s$, $P = 0.037$), 胰腺癌的 DDC 值明显低于非癌胰腺组织(1.244 vs $1.679 \times 10^{-3} mm^2/s$, $P = 0.013$), 差异均有统计学意义。与 ADC_{slow} 和 DDC 相比, ADC_{AQP_s} 鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织时的诊断效能更高($0.890 > 0.699 > 0.640$)。胰腺癌的 ADC_{AQP_s} 值和 ADC_{slow} 值呈正相关($r = 0.414$, $P = 0.015$)。**结论:**水通道蛋白扩散系数 ADC_{AQP_s} 和非高斯模型 DWI 扩散系数(ADC_{slow} 、DDC)可以有效鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织, ADC_{AQP_s} 是鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织的最佳参数, 3.0T MRI 水通道蛋白分子成像是无创性早期诊断和鉴别胰腺癌与非癌胰腺组织的理想方法之一。

【关键词】 胰腺肿瘤; 水通道蛋白; 纯扩散系数; 分布扩散系数

【中图分类号】 R445.2; R735.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)11-1165-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.11.014

The application value of 3.0T MRI molecular imaging of aquaporins in pancreatic cancer MA Wan-ling, WEI Meng-yi, REN Jing, et al. Department of Radiology, Xijing Hospital, the fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective: To explore the application value of quantitative parameters derived from 3.0T MRI molecular imaging of aquaporins in pancreatic cancer. **Methods:** Subjects that comprised of 37 patients with pancreatic cancer confirmed by clinical or surgery were included. Pancreas multiple b-value diffusion-weighted imaging (DWI) was performed using GE Discovery MR750 3.0T scanner. ADC_{AQP_s} were calculated using AQP_s diffusion model. Pure diffusion constant (ADC_{slow}) were calculated using non-Gaussian IVIM diffusion model. Distribute diffusion constant (DDC) were calculated using non-Gaussian stretched exponential diffusion model. Parameters of pancreatic cancers and non-tumorous pancreas were compared using Independent Samples *t* Test. The *P* value < 0.05 was considered significant. **Results:** Mean ADC_{AQP_s} and ADC_{slow} value of pancreatic cancer was significantly higher than that of non-tumorous pancreas (0.346 vs $0.202 \mu m^2/ms$, $P < 0.001$; 0.611 vs $0.521 \times 10^{-3} mm^2/s$, $P = 0.037$; respectively). Mean DDC values of pancreatic cancer were significantly lower than those of non-tumorous pancreas (1.244 vs $1.679 \times 10^{-3} mm^2/s$, $P = 0.013$). The diagnostic performance of ADC_{AQP_s} in differentiating pancreatic cancer from non-tumorous pancreas was the highest compared with ADC_{slow} and DDC ($0.890 > 0.699 > 0.640$). ADC_{AQP_s} of pancreatic cancer was positively correlated to ADC_{slow} ($r = 0.414$, $P = 0.015$). **Conclusions:** Diffusion coefficients derived from AQP_s molecular imaging (ADC_{AQP_s}) and non-Gaussian model DWI (ADC_{slow} , DDC) can distinguish pancreatic cancer from non-tumorous pancreas. ADC_{AQP_s} value is the optimal parameter. 3.0T MRI molecular imaging of aquaporins may be a promising and non-invasive tool for early diagnosing and differentiating pancreatic carcinoma.

【Key words】 Pancreatic neoplasms; Aquaporins; Pure diffusion coefficient; Distribute diffusion coefficient

恶性肿瘤中胰腺癌预后最差, 5 年生存率仅 1%~3%^[1], 早期诊断和鉴别胰腺癌对于判断能否手术切除、提高生存率至关重要。绝大部分胰腺癌确诊时已发生转移或周围血管侵犯, 不足 10% 的胰腺癌确诊时能进行手术治疗^[2], 对于无症状的早期胰腺癌, 尚无有效的筛查工具^[3]。本研究应用水通道蛋白 AQP_s 模

型、非高斯 IVIM 双指数模型和拉伸指数模型分析多 b 值 DWI, 探讨水通道蛋白扩散系数 ADC_{AQP_s} 和非高斯模型 DWI 扩散系数(ADC_{slow} 、DDC)在胰腺癌诊断中的应用价值。

材料与方法

1. 研究对象

2014 年 5 月—2016 年 1 月, 搜集临床疑诊并经 B 超和/或 CT 筛查可见胰腺实性肿块的患者, 最终将手术或临床证实的 37 例胰腺癌患者纳入本研究。其中

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学西京医院放射科

作者简介: 马婉玲(1974—), 女, 陕西渭南人, 博士, 副主任医师, 主要从事腹部影像诊断及功能成像工作。

通讯作者: 宦怡, E-mail: huanyiyi3000@163.com

基金项目: 国家自然科学基金重大国际(地区)合作与交流项目(81220108011); 国家自然科学基金青年面上连续项目(81370039)

手术或穿刺证实 25 例均为胰腺导管腺癌,其余 12 例经临床随访证实,有 2 例行姑息性支架减黄术,10 例行放化疗等保守治疗。37 例胰腺癌患者中女 14 例,男 23 例,年龄 20~76 岁,平均年龄 58.32 岁。临床主要表现为腹胀,腹痛,消瘦,厌食,消化不良,体重下降,其中 18 例出现黄疸。

2. 检查方法

所有患者检查前一日晚口服番泻叶清洁肠道,检查前禁食、禁水 4 h。

所有患者采用 GE Discovery MR750 3.0T 磁共振扫描仪,32 通道腹部相控阵线圈,进行胰腺常规 MRI 扫描,包括横轴面 T_1 WI、 T_2 WI 扫描。横轴面 T_1 WI 采用 LAVA-Flex(liver acquisition with volume acceleration flex)序列,扫描参数:TR 4.3 ms,TE 1.6 ms,层厚 4.0 mm,层间距 0 mm,矩阵 260×210 ,视野 $360 \text{ mm} \times 324 \text{ mm}$,激励次数 1,翻转角 14° ,扫描时间 11 s,带宽 200 Hz/pixel,范围包含整个胰腺。 T_2 WI 采用快速自旋回波(fast spin echo,FSE)序列,应用呼吸门控和脂肪抑制技术,扫描参数如下:TR 10000 ms,TE 70 ms,层厚 4.0 mm,层间距 0.5 mm,矩阵 320×320 ,视野 $360 \text{ mm} \times 360 \text{ mm}$,激励次数 1.5,翻转角 110° ,扫描时间 2~4 min,带宽 62.5 Hz/pixel,扫描范围包含整个胰腺。

多 b 值 DWI 序列采用呼吸触发技术,应用平面回波序列(echo plane imaging,EPI)进行横轴面 DWI 扫描,b 值采用 0,10(4),20(2),40(1),60(1),80(1),100(1),150(2),200(2),400(4),800(4),1000(6),1200(6),1500(6),2000(8),3000(8),4000(8) s/ mm^2 (注:括号内为 NEX)。扫描参数:TR 6600 ms,TE 最小,层厚 4.0 mm,层间距 1.0 mm,矩阵 128×128 ,视野 $380 \text{ mm} \times 304 \text{ mm}$,激励次数 1~8,翻转角 90° ,扫描时间 10~14 min,带宽 250 Hz/pixel,范围包含整个胰腺。

3. 数据后处理及 ROI 的选取

将所采集的多 b 值 DWI 原始数据导入本研究所用磁共振扫描仪自带的工作站上 GE Advantage Windows 4.6,利用其自带的 MADC 软件,应用水通道蛋白 AQP_s 模型、非高斯 IVIM 双指数模型和拉伸指数模型。计算公式: $S_b/S_0 = f \cdot \exp[-b \cdot (ADC_{\text{fast}} + ADC_{\text{slow}})] + (1-f) \cdot \exp(-b \cdot ADC_{\text{slow}})$, $S_b/S_0 = \exp[(b \cdot DDC)\alpha]$ 对包含 17 个 b 值信息的 DWI 数据

进行处理,得到水通道蛋白扩散系数(ADC_{AQP_s})、纯扩散系数(ADC_{slow})和分布扩散系数(DDC)的参数图。

参照横轴面 T_1 WI、 T_2 WI 图,在显示胰腺癌灶和癌周胰腺组织对比最清晰的 b 值序列 DWI 图上(图 1),采用手绘法在显示胰腺癌灶和癌周胰腺组织最大的连续 3 个层面(小病灶至少选定显示病灶清晰的连续 2 个层面),沿着距离病灶边缘 1 mm 处勾画出 3 个不同的兴趣区(region of interest,ROI),相同部位的形状和大小一致的 ROI 会自动生成匹配在相同层面的 ADC_{AQP_s} 、 ADC_{slow} 和 DDC 值参数图上。胰腺癌灶的 ROI 为不规则形,测量中需尽量避开坏死、囊变、出血、血管和扩张的胰胆管区域。非癌胰腺组织的 ROI 为圆形或椭圆形。分别记录胰腺癌和非癌胰腺组织的测量面积及各参数值,取两人三次的测量结果平均值作为最终结果。

4. 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计学软件(version 17.0,SPSS Inc.,Chicago,IL)进行分析。经过单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验,每组数据均呈正态分布。对胰腺癌灶和非癌胰腺组织的 ADC_{AQP_s} 、 ADC_{slow} 和 DDC 值的比较应用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。并应用非参数 Spearman's rho 检验分析胰腺癌的 ADC_{AQP_s} 和 ADC_{slow} 、DDC 值之间的相关性。

采用 MedCalc version 12.3 软件的 ROC 曲线进行分析,评估 ADC_{AQP_s} 、 ADC_{slow} 和 DDC 值鉴别胰腺癌和癌周胰腺组织的诊断效能。

结 果

1. 各参数值测量结果

胰腺癌的 ADC_{AQP_s} 和 ADC_{slow} 值明显高于非癌胰腺组织的 ADC_{AQP_s} 和 ADC_{slow} 值,DDC 值明显低于非癌胰腺组织的 DDC 值,差异均具有统计学意义(表 1,图 2)。

2. 各参数值鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织的 ROC 曲线分析结果

与 ADC_{slow} 和 DDC 值相比, ADC_{AQP_s} 鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织时诊断效能最高,当 ADC_{AQP_s} 值 $> 0.253 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ 时,鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织胰腺癌的敏感度、特异度和符合率均最高(表 2,图 3)。

3. ADC_{AQP_s} 、 ADC_{slow} 和 DDC 值的相关性

胰腺癌的 ADC_{AQP_s} 值和 ADC_{slow} 值呈正相关($r =$

表 1 胰腺癌及非癌胰腺组织的各参数值比较表

参数	胰腺癌	非癌胰腺组织	t 值	P 值
$ADC_{\text{AQP}_s} (\mu\text{m}^2/\text{ms})$	0.346 ± 0.050	0.202 ± 0.086	8.396	0.000
$ADC_{\text{slow}} (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$	0.611 ± 0.157	0.521 ± 0.204	2.122	0.037
$DDC (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$	1.244 ± 0.424	1.679 ± 0.949	2.542	0.013

表 2 各参数值鉴别胰腺癌和癌周胰腺组织的 ROC 曲线分析结果

参数	AUC	最佳界值	敏感度 (%)	特异度 (%)	符合率 (%)	P 值
ADC _{AQPs}	0.890	$\geq 0.253 \mu\text{m}^2/\text{ms}$	97.06	82.35	90.54	0.005 *
ADC _{slow}	0.699	$\geq 0.502 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	91.89	51.35	71.62	0.527 **
DDC	0.640	$\leq 1.79 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$	94.59	45.95	70.27	<0.001 ***

注：* ADC_{AQPs} vs ADC_{slow}；** ADC_{slow} vs DDC；*** DDC vs ADC_{AQPs}
0.414, $P=0.015$, 图 4)。ADC_{AQPs} 值和 DDC 值呈负相关趋势, 但差异无统计学意义 ($r=-0.213$, $P=0.243$)。

讨 论

非高斯 IVIM 双指数扩散模型和拉伸指数扩散模型的理论基础是基于水分子经过细胞膜的跨膜转运通过简单自由扩散完成, 实际上活体组织内水分子的扩散包括被动扩散和通过细胞膜上水通道蛋白(aquaporins, AQPs)介导的主动转运两个部分^[4-6], 基于 AQPs 基础上的 DWI 不同于传统概念上的单纯水扩散成像, 将 DWI 称为水分子加权成像(water molecular weighted imaging, WMWI)更加准确一些^[4]。哺乳动物体内已经发现 13 个 AQPs 的亚型, 广泛分布于全身各组织器官的细胞膜上, 介导着水和小分子物质的主动跨膜转运, 对维持活体组织内渗透压的平衡以及保持内环境的稳定具有重大意义。在很多疾病的发生、发展过程中, AQPs 的分布和表达发生了不同程度的改变^[7-10]。AQPs 是全身多种疾病治疗和预防的关键分子靶点, 对其数量、分布和功能的调控对预防和治疗疾病具有十分重要的意义。

胰腺组织细胞膜上分布 AQP1、AQP3、AQP5、AQP8 和 AQP 12 等亚型^[7,11-12]。AQP1 在肿瘤毛细血管内皮细胞高表达, 会促进肿瘤血管的新生, 加速肿瘤的生长^[7,9], AQP1 在软骨细胞的粘附和迁移过程中发挥着重要的作用^[13-14]。AQP3 的表达在皮肤的再生和修复、基底细胞癌和结肠癌等肿瘤的进展过程中发挥重要作用^[7,15-17], AQP8 在肝癌细胞低表达会引起肿瘤细胞凋亡^[14]。AQP5 基因敲除小鼠的唾液分泌会明显减少^[18]; AQP12 的表达与胰腺的外分泌活动密切相关, AQP12 基因敲除小鼠会发生严重的急性胰腺炎^[19]。调节 AQP1、AQP3、AQP5、AQP8 和 AQP12 的表达水平可以在基因和分子层面预防和治疗多种胰腺疾病, 为临床治疗方案的制定提供重要信息。

李加慧等^[20]通过对离体红细胞进行多 b 值 DWI 成像显示, b 值>1700 s/mm² 后水分子扩散的信号主要来自水分子通过细胞膜 AQPs 主动跨膜转运的信息, 基本可以忽略水分子自由扩散的信号。李秋菊等^[21]研究显示高 b 值(1700~4500 s/mm²)下 ADC 值的变化与肝细胞膜 AQPs 的表达相关, 高 b 值 DWI 成像能够反映细胞膜上 AQPs 的分布信息, AQP MRI 可以反映水分子经细胞膜 AQPs 主动跨膜转运的特

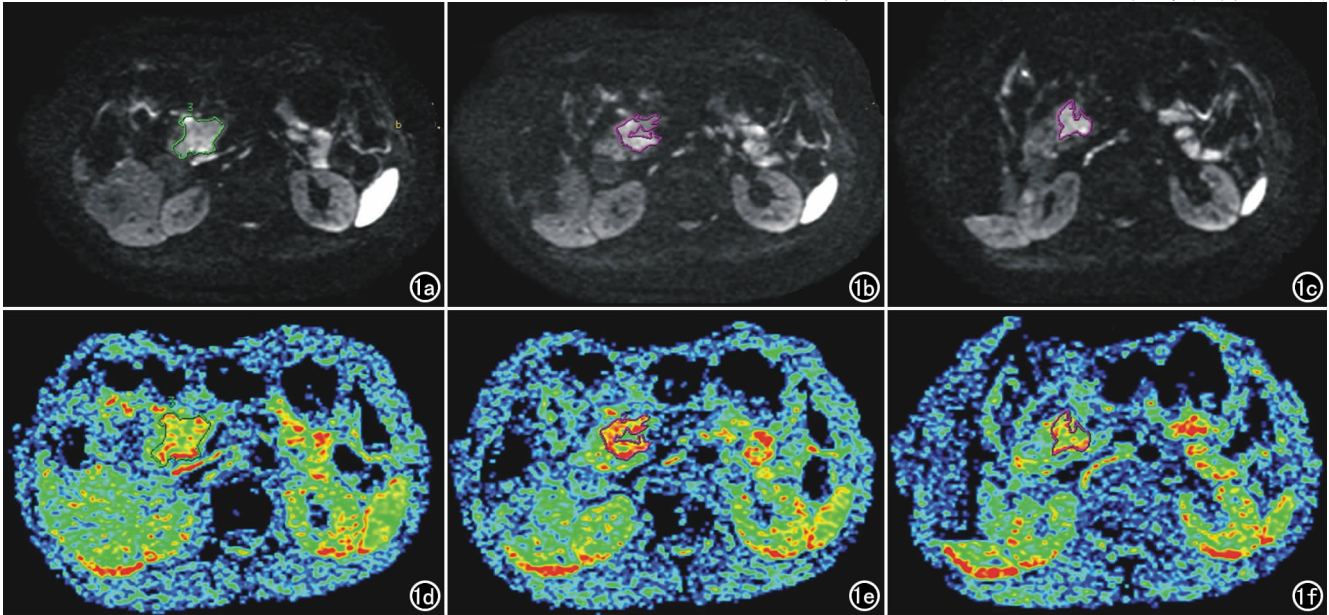


图 1 a) DWI 图($b=1500\text{s}/\text{mm}^2$), 胰头癌灶呈不均匀高信号, 沿癌灶边缘 1mm 勾画不规则形 ROI; b) 图 a 下方相邻层面 DWI 图($b=1500\text{s}/\text{mm}^2$), 胰头癌灶呈不均匀高信号, 沿癌灶边缘 1mm 勾画不规则形 ROI; c) 图 b 下方相邻层面 DWI 图($b=1500\text{s}/\text{mm}^2$), 胰头癌灶呈不均匀高信号, 沿癌灶边缘 1mm 勾画不规则形 ROI; d) 图 a 相同层面 ADC_{AQPs} 参数图, 相同位置、形状、大小的 ROI 自动匹配生成在胰头癌灶区; e) 图 b 相同层面 ADC_{AQPs} 参数图; f) 图 c 相同层面 ADC_{AQPs} 参数图。

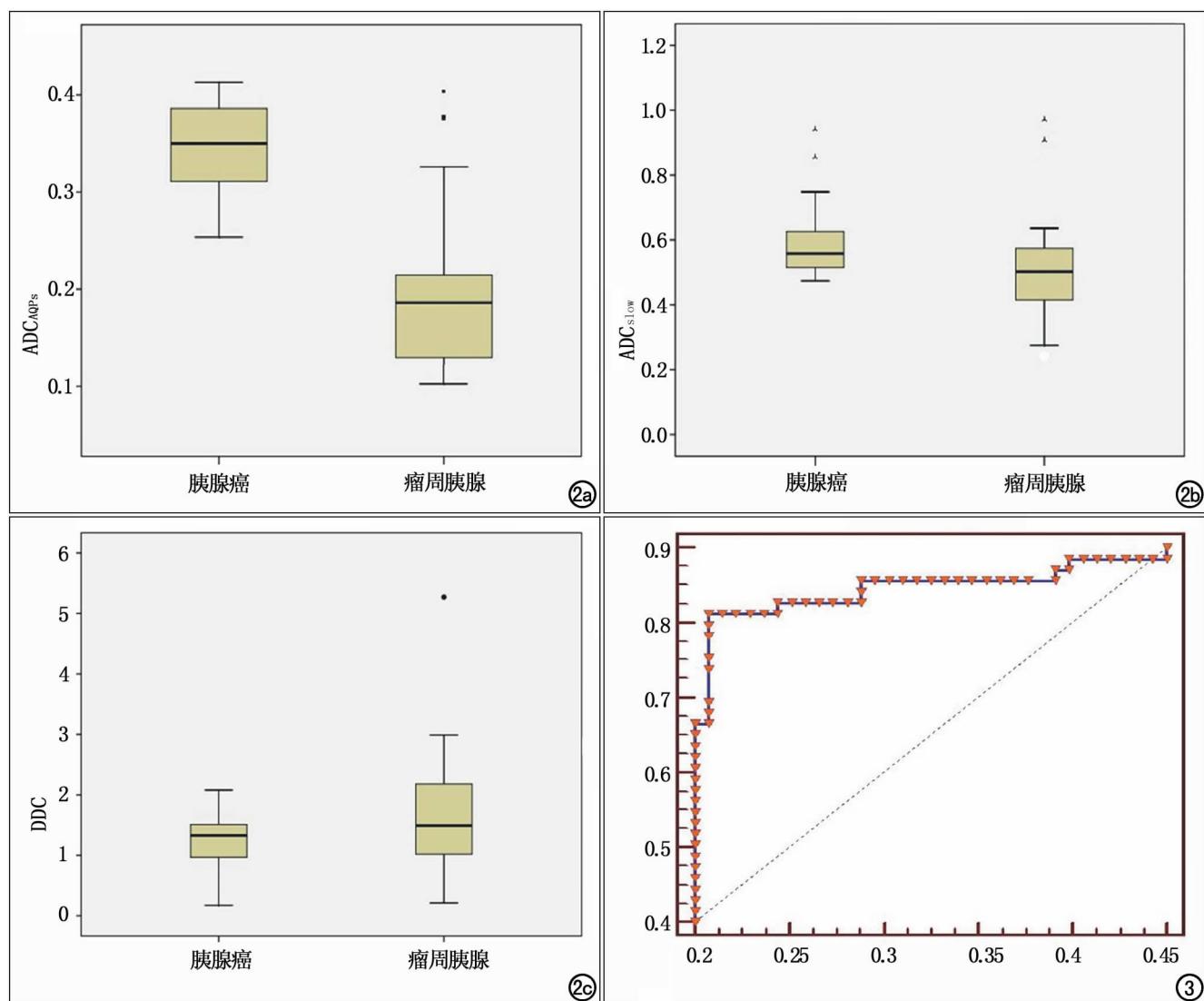


图 2 a) 胰腺癌及非癌胰腺组织组织的 ADC_{AQPs} 值比较箱图; b) 胰腺癌及非癌胰腺组织组织的 ADC_{slow} 值比较箱图; c) 胰腺癌及非癌胰腺组织组织的 DDC 值比较箱图。图 3 ADC_{AQPs} 鉴别胰腺癌和瘤周胰腺组织组织的 ROC 曲线。

征信息。本实验结果表明胰腺癌的 ADC_{AQPs} 值明显高于非癌胰腺组织的 ADC_{AQPs} 值,且从胰腺癌及非癌胰腺组织的 ADC_{AQPs} 值比较箱图来看,两者 ADC_{AQPs} 值几乎没有重叠,差异有统计学意义,AQP MRI 能够鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织。与非高斯双指数和拉伸指数模型所得扩散系数(ADC_{slow} 、DDC)相比, ADC_{AQPs} 值鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织时的曲线下面积最大 ($0.890 > 0.699 > 0.640$),具有最高的诊断效能。Anderson 等^[22] 研究证实,多 b 值 DWI 时采用的 b 值范围越高,组织内水分子非高斯扩散的特征性信息反映病变的潜力越好,本实验结果与之结论一致。胰腺癌的 ADC_{AQPs} 值和 ADC_{slow} 值呈正相关, ADC_{AQPs} 值能够间接反映水分子通过细胞膜水通道蛋白主动转运的信息。

本实验有以下几方面的不足:①纳入实验的病例数较少,有病理结果并且取得大体标本的病例数仅 16

例,因此并未对胰腺癌组织进行 AQP 分子病理染色。笔者将继续搜集胰腺癌病例,进行大样本的胰腺癌多 b 值 DWI 成像研究以及多 b 值 DWI 影像参数与病理参数(AQP1 和 AQP3 表达水平、MVD、CD34、CD44、S100、VEGF、纤维化含量)的相关性研究。②未考虑肿瘤相关性胰腺炎、胰腺组织萎缩及脂肪变性等因素对非癌胰腺组织 ADC_{AQPs} 、 ADC_{slow} 和 DDC 值的影响。③虽然 DWI 扫描时应用的呼吸触发 EPI 序列,但呼吸运动伪影不可避免对 DWI 图像造成一定的影响,EPI 序列产生的一些伪影,也造成了测量的误差。

总之,胰腺癌的 ADC_{AQPs} 值明显高于非癌胰腺组织,两者 ADC_{AQPs} 值几乎没有重叠,差异具有统计学意义,AQP MRI 可以鉴别胰腺癌和非癌胰腺组织,在分子层面早期诊断胰腺癌。胰腺癌的 ADC_{AQPs} 值和 ADC_{slow} 值呈正相关,高 b 值 ($> 1500 \text{ s/mm}^2$) DWI 时的扩散系数 ADC_{AQPs} 值能够间接反映水分子通过细胞

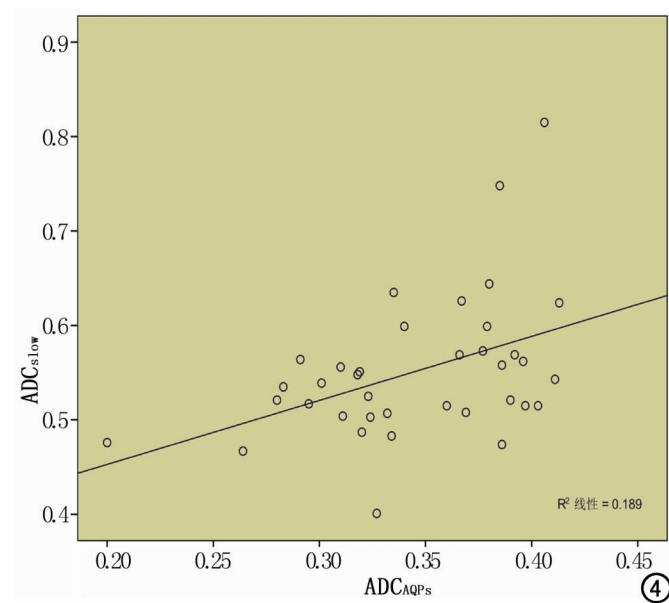


图 4 胰腺癌 ADC_{AQP5} 与 ADC_{slow} 值相关散点图。

膜水通道蛋白主动转运的信息。

参考文献:

- [1] Wiggermann P, Grützmann R, Weissenböck A, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the pancreas, pancreas carcinoma, and mass-forming focal pancreatitis[J]. Acta Radiol, 2012, 53(2):135-139.
- [2] De Robertis R, Tinazzi Martini P, Demozzi E, et al. Diffusion-weighted imaging of pancreatic cancer[J]. World J Radiol, 2015, 7(10):319-28.
- [3] Gemmel C, Eickhoff A, Helmstadter L, et al. Pancreatic cancer screening: state of the art[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2009, 3(1):89-96.
- [4] 郭启勇, 辛军, 张新, 等. MRI 水扩散加权成像分子机理研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(7):496-500.
- [5] Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins a family of water channel proteins[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 1993, 265(3):F461.
- [6] Benga G. Birth of water channel proteins-the aquaporins[J]. Cell Bio Int, 2003, 9(27):701-709.
- [7] Verkman AS, Hara-Chikuma M, Papadopoulos MC. Aquaporins-new players in cancer biology[J]. J Mol Med (Berl), 2008, 86(5):523-529.
- [8] 潘雪阳. 水通道蛋白与肿瘤血管新生[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(4):302-305.
- [9] Nico B, Ribatti D. Aquaporins in tumor growth and angiogenesis[J]. Cancer Lett, 2010, 294(2):135-138.
- [10] Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(4):259-277.
- [11] Burghardt B, Elkaer ML, Kwon TH, et al. Distribution of aquaporin water channels AQP1 and AQP5 in the ductal system of the human pancreas[J]. Gut, 2003, 52(7):1008-1016.
- [12] Hurley PT, Ferguson CJ, Kwon TH, et al. Expression and immunolocalization of aquaporin water channels in rat exocrine pancreas[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(4):G701-G709.
- [13] Liang HT, Feng XC, Ma TH. Water channel activity of plasma membrane affects chondrocyte migration and adhesion[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(1):7-10.
- [14] Mobasheri A, Trujillo E, Bell S, et al. Aquaporin water channels AQP1 and AQP3, are expressed in equine articular chondrocytes[J]. Vet J, 2004, 168(2):143-150.
- [15] Hara-Chikuma M, Verkman AS. Prevention of skin tumorigenesis and impairment of epidermal cell proliferation by targeted aquaporin-3 gene disruption[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(1):326-332.
- [16] Verkman AS. A cautionary note on cosmetics containing ingredients that increase aquaporin-3 expression[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(10):871-872.
- [17] Thiagarajah JR, Zhao D, Verkman AS. Impaired enterocyte proliferation in aquaporin-3 deficiency in mouse models of colitis[J]. Gut, 2007, 56(11):1529-1535.
- [18] Jablonski EM, Mattocks MA, Sokolov E, et al. Decreased aquaporin expression leads to increased resistance to apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2007, 250(1):36-46.
- [19] Ohta E, Itoh T, Nemoto T, et al. Pancreas-specific aquaporin 12 null mice showed increased susceptibility to caerulein-induced acute pancreatitis[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2009, 297(6):C1368-C1378.
- [20] 李加慧, 李秋菊, 于兵, 等. DWI-MRI 多 b 值水通道蛋白分子成像机理和方法学研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(3):186-189.
- [21] 李秋菊, 李加慧, 赵周社, 等. DWI 多 b 值水通道蛋白分子成像在肝纤维化早期诊断的价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2014, 25(10):719-723.
- [22] Anderson SW, Barry B, Soto J, et al. Characterizing non-gaussian, high b-Value diffusion in liver fibrosis; Stretched exponential and diffusion kurtosis modeling[J]. J Magn Reson Imaging, 2014, 39(4):827-834.

(收稿日期:2016-12-07)