

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.05.044

多核 ^{19}F 磁共振成像研究进展 *

王楚南 申宝忠[△] 吴丽娜 孙夕林 王 凯 王颖奕

(哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像中心 & 哈尔滨医科大学分子影像研究中心 黑龙江 哈尔滨 150028)

摘要: ^{19}F 的磁共振成像(MRI)研究可追溯到 35 年以上。在这段时间里, ^1H 磁共振成像的蓬勃发展使磁共振成为影像医学的支柱,但 ^{19}F 磁共振成像研究的进展却较为缓慢。然而最近几年, ^{19}F 磁共振成像的研究受到了广泛的关注。在某种程度上,这是由于 MR 成像中软件与硬件的发展,更因为分子影像学的概念的提出与发展。本文将对 ^{19}F 多核磁共振成像的应用,特别是使用全氟化碳纳米成像探针的 ^{19}F 多核磁共振成像进行综述。

关键词: 氟;磁共振;全氟化碳

中图分类号: R445.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)05-993-03

Advances in Multi - core ^{19}F Magnetic Resonance Imaging*

WANG Chu-nan, SHEN Bao-zhong[△], WU Li-na, SUN Xi-lin, WANG Kai, WANG Ying-yi,

(Medical Imaging Center, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University & Molecular Imaging Research Center, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150028, China)

ABSTRACT: The research roots of ^{19}F magnetic resonance imaging (MRI) date back over 35 years. Over that time span, ^1H imaging flourished and become the pillars of imaging medicine, but ^{19}F magnetic resonance imaging research progress is relatively slow. Recent years, ^{19}F Magnetic resonance imaging research has received extensive attention. This is due to MR imaging software and hardware development, but also because the concept of molecular imaging proposed and development. This paper reviewed applications of ^{19}F multi-nuclear magnetic resonance imaging, particularly focused on perfluorocarbon nanoparticles of ^{19}F multinuclear magnetic resonance imaging.

Key words: Fluorine; Magnetic resonance imaging (MRI); Perfluorocarbon

Chinese Library Classification(CLC): R445.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)05-993-03

前言

当前非侵入性的医学影像学检查方法大体上可分为解剖形态学成像与分子成像两种,形态学成像包括磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 计算机断层扫描成像(computed tomography, CT)等成像技术。其中 MR 成像技术已经从单纯获取高质量解剖图像,发展到可以进行多核成像,对组织中的 ^{19}F 、 ^{31}P 、 ^{23}Na 等一些生理或病理的指标进行量化^[1]。现在, MR 多核成像技术已被广泛的应用于临床医学与临床前医学研究当中,本文就目前 ^{19}F MR 成像,尤其是在分子影像学方面的研究进展进行综述。

1 ^{19}F -MR 成像对比剂

全氟化碳物质是安全高效的 ^{19}F 多核磁共振成像对比剂,尽管 ^1H 质子的磁敏感率很高(42.58 MHz/T),大量存在于生物体内组织中的自由水之中,因此 ^1H 质子适宜于 MR 成像。但同时,也使得 ^1H -MR 成像会受到明显的背景噪声干扰。 ^{19}F 原

子是一种自旋量子数为 1/2,拥有 100%自然丰度的原子,磁敏感率为 40.08 MHz/T,约为 ^1H 质子磁敏感率的 83%^[2],在可以进行 MR 成像的原子中仅次于 ^1H ,而且由于 ^{19}F 原子在组织中的含量很少,绝大部分存在于骨骼与牙齿之中。因此, ^{19}F -MR 成像几乎不会受到背景噪声影响,这种特性使得 ^{19}F 原子十分适合应用于 MR 成像。

全氟化碳,氟化气体等含氟物质都可以做为 ^{19}F -MR 成像的对比剂。其中当属全氟化碳最为高效,安全。全氟化碳是一类 ^1H 质子完全被 ^{19}F 原子替换掉的烃类化合物,安全无毒且生物性质稳定,在临床医学领域早已得到广泛应用^[3]。全氟化碳进入体内后,不参与组织的新陈代谢,因此全氟化碳不会对体内的组织器官产生毒性。最重要的是相较于其他含氟化合物,全氟化碳具有较高的 ^{19}F 原子含量,因此具有更高的观测敏感性,使全氟化碳成为目前最常被用于 ^{19}F -MR 成像的含氟化合物。

全氟化碳是一类生物惰性极强的有机物。它们不溶于水,与细胞膜不相容,使用时必须配制成为纳米乳液方法,使其分散在水相溶液中以进行静脉注射^[4]。全氟化碳纳米颗粒进入血液

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(2015CB931800);国家自然科学基金项目(81130028;31210103913);

黑龙江省高校分子影像重点实验室基金资助

作者简介:王楚南(1989-),硕士研究生,主要研究方向:分子影像学,电话:18345002056, E-mail: 18345002056@163.com

[△] 通讯作者:申宝忠(1961-),博士生导师,教授,主要研究方向:分子影像学, E-mail: shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2018-03-23 接受日期:2018-04-18)

后,主要通过网状内皮系统和巨噬细胞的吞噬作用清除,最终通过肺部的气体交换从体内彻底清除^[5]。现在,全氟化碳的纳米乳剂已经广泛应用于医学领域,包括超声成像对比剂^[6]、药物递送^[7]及 MR 胃肠造影^[8]等方面。

2 全氟化碳纳米成像探针在 ¹⁹F-MRI 中的应用

全氟化碳纳米颗粒在进行表面改造后,可以使非靶向的全氟化碳纳米探针能够通过共价或非共价键与包括单克隆抗体和片段、肽、多糖及药物在内的多种配体结合,从而获得靶向性,成为分子成像探针应用于分子影像当中。靶向的全氟化碳纳米成像探针可以通过与病变部位某些特异性靶点的特异性结合,将特定的病变组织与周围的正常组织区分开^[9]。在国际上,¹⁹F-MR 靶向分子成像首先被 Wickline 和 Lanza 等人所证实^[10]。现在,全氟化碳 MR 成像研究广泛应用于细胞标记^[11,12],分子影像学^[10]和血池功能成像^[13,14]等领域。

2.1 ¹⁹F-MR 成像在细胞示踪中的应用

干细胞再生疗法是把来源于自己或他人的生物细胞通过实验室培养扩增到足够数量和质量,采取血管输注或局部注射等方式注入人体,使生物细胞在人体内发挥再生和修复病变的组织细胞的治疗作用,恢复组织细胞的正常功能,达到治疗疾病的目的。而对治疗中使用的干细胞进行可以定量的成像已经成为无创评价干细胞再生疗法效果的关键^[15]。

MR 成像因为其图像拥有优异的软组织对比度且其对比剂(如 Gd-DTPA)在临床中得到了广泛应用,因此成为了实现干细胞示踪技术的首选方法^[16]。在进行干细胞示踪成像之前,需要将干细胞进行体外培养并与 MR 探针共孵育,使细胞摄取探针,应用这些被标记的干细胞进行活体成像可实现在体干细胞示踪。但使用 ¹H-MR 进行干细胞定量会受到背景噪声的影响,难以对干细胞进行准确定量。而 ¹⁹F-MR 成像的信号强度与相应部位所累积的 ¹⁹F 原子数量成正比,所以 ¹⁹F-MR 可以对内化了全氟化碳纳米探针的干细胞进行定量示踪,从而克服传统 MR 成像在此领域研究的缺点^[17]。2005 年 Ahrens 等人发现在阳离子转染剂的帮助下,树突干细胞能够有效的内化全氟化碳纳米探针。被全氟化碳纳米探针标记的树突干细胞安全且稳定,在局部或全身递送之后,进行 ¹⁹F-MR 成像,可以对这些细胞进行示踪并进行定量^[18]。Partlow KC 等人在此基础上进行了更进一步的实验,发现某些全氟化碳纳米探针可以在不使用转染剂的情况下对细胞进行标记,提高了使用该项技术的易用性与细胞活性^[19]。Srinivas M^[20]等将经全氟化碳标记的人类流产胎儿神经干细胞注入 CD1 小鼠的纹状体,然后通过 ¹⁹F-MR 成像对这些细胞进行了示踪并对信号强度进行了定量,直至第六天,这些细胞一直保持着恒定的信号强度,表明此项技术有极高的稳定性与安全性。

炎症反应的产生常伴随着巨噬细胞的聚集等一系列反应^[21]。全氟化碳纳米乳液进入血液后,被聚集在炎症部位的巨噬细胞大量吞噬,导致 ¹⁹F 原子在炎症部位的聚集。更重要的是体内 ¹⁹F-MR 信号强度 ¹⁹F 原子数成正比,因此对炎症部位 ¹⁹F-MR 信号进行量化,可直接反映巨噬细胞的数目,有助于对早期炎症的可视化^[22-24]。且炎症反应参与了组织缺血或缺血再灌注损伤等过程^[25,26],所以此项技术已经广泛应用于组织缺血病变的成

像当中。如 Ulrich Flögel^[27]等人对心肌梗塞小鼠模型的缺血心肌进行了 ¹⁹F-MR 成像。图像显示 ¹⁹F 信号呈现与左心室侧壁相近的一种图形,定位于左心室的前壁、侧壁与后壁,与所结扎冠状动脉的供血部位基本相符。最终的结果显示全氟化碳纳米探针可以随着时间的延长不断聚集在缺血心肌所在的区域,使目标区域的 ¹⁹F 信号不断增强,清晰地显示出心肌梗塞病变的累及范围。

此外,¹⁹F 原位标记细胞技术还广泛应用于炎症肠病^[28]、细菌感染^[29]、心肌梗死、神经系统炎症^[30]及移植器官排斥反应^[31]等疾病。

2.2 ¹⁹F-MR 成像在分子影像学中的应用

靶向性 ¹⁹F-MR 分子成像探针的开发及在医学领域,特别是分子影像学中的应用已受到广泛重视^[32]。功能化的 PFC 纳米分子成像探针可以靶向聚集于感兴趣区,使 ¹⁹F 原子的区域累积超过 ¹⁹F-MR 成像所需的最低浓度。

首先进行的是 ¹⁹F-MR 的体外成像与定量研究。Waters 等人对主动脉瓣粥样硬化新生血管生成的兔模型进行了 ¹⁹F-MR 成像,发现在感兴趣区内,使用了 $\alpha_3\beta_3$ 整合素靶向的全氟化碳纳米分子成像探针的 ¹⁹F 信号强度为使用非靶向探针的三倍,显示 $\alpha_3\beta_3$ 整合素靶向全氟化碳纳米分子成像探针与瓣膜新生血管特异性的结合。Southworth 等人载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠上进一步验证了使用靶向全氟化碳纳米分子成像探针进行 ¹⁹F-MR 分子成像研究的可行性。在本项试验中,使用血管细胞粘附分子-1 靶向全氟化碳纳米分子成像探针的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的肾脏部位 ¹⁹F 信号明显高于使用非靶向探针的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠,也明显高于使用血管细胞粘附分子-1 靶向或非靶向探针的 C57BL/6 小鼠。表明血管细胞粘附分子-1 在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的肾脏中过量表达。

由于受到血流中未结合的 ¹⁹F-MR 探针的背景噪声的影响,在体 ¹⁹F-MR 信号的定量研究在近几年才得以展开,并已血管与肿瘤类疾病中得到比较广泛的应用。Anne H. Schmieder 等人使用全氟化碳(全氟溴辛烷)纳米探针小鼠肺动脉缺血模型进行了新生血管靶向分子成像。建模后通过尾静脉分别给两组动物模型注射 $\alpha_3\beta_3$ 整合素靶向与非靶向的全氟化碳纳米分子成像探针并进行 ¹⁹F-MR 成像。研究发现,两组动物模型的右肺中都没有 ¹⁹F 信号,但在左肺内都可以发现 ¹⁹F 信号且实验组动物模型左肺缺血灶的信号强度约为对照组的 2.5 倍。Ce'line Giraudeau 等人利用全氟化碳纳米分子成像探针小鼠模型进行了靶向分子成像。研究者分别通过尾静脉注射 $\alpha_3\beta_3$ 整合素靶向与非靶向的全氟化碳纳米分子成像探针,并进行 MR 成像。结果显示,两种全氟化碳纳米分子成像探针均聚集在小鼠脑部的肿瘤区域,而在对侧的大脑半球中却几乎没有 ¹⁹F 信号。研究者对 ¹⁹F-MR 信号强度进行定量,发现使用靶向探针的小鼠病灶处的信号强度要比使用非靶向探针的小鼠高出 50%以上。Pan Kee Bae 等人将 KB 细胞(人口腔表皮样癌细胞)接种在裸鼠身体右侧建立皮下移植瘤的动物模型。将叶酸受体靶向或非靶向全氟化碳纳米探针通过尾静脉注射进两组小鼠体内,进行活体 ¹⁹F-MR 成像研究,结果显示,经静脉注射的叶酸靶向纳米探针主要聚集在肿瘤与肝脏,而非靶向探针则几乎全部聚集在肝脏之中。

可见,使用具有靶向性的全氟化碳纳米分子成像探针有助于在病灶区域聚集,从而实现血管疾病与肿瘤的早期发现。同时,利用 ^{19}F -MR 信号无背景噪声的特点,还可对信号强度进行准确的定量分析,指导病变治疗并对预后进行判断。

2.3 ^{19}F -MR 成像的其他应用

此外,全氟化碳纳米成像探针还应用于肿瘤区域氧分压、阿尔兹海默病^[40]及粥样硬化斑块等的成像,而随着纳米技术的发展智能化的 ^{19}F -MR 纳米分子成像探针已被开发并应用于临床前实践,已成功实现了对斑马鱼体内的 Casp3 进行响应性成像;Shizhen Chen 等人使用 pH 敏感 ^{19}F -MR 纳米分子成像探针,通过肿瘤微环境的改变对肿瘤细胞进行了成像。

3 小结与展望

^{19}F -MR 成像是一种可以有效地用于评估结构、功能和各种疾病的分子显示及定量的医学成像方法。其可以不受背景噪声干扰,对递送到体内的 ^{19}F 对比剂进行高灵敏度检测与定量研究,相较于其他 MR 成像方式具有独特优势。但感兴趣区内 ^{19}F 原子浓度较低,使得 ^{19}F -MR 成像的灵敏性相对较低。因此,需要开发高场强的临床用 MR 与靶向性更好的 ^{19}F -MR 分子成像探针增加 ^{19}F -MR 成像的灵敏性并改善图像质量。

总之, ^{19}F -MR 成像已经被应用到肿瘤分子成像、血管疾病成像以及监测细胞的迁移等领域的临床前研究。而随着 MR 硬件和软件技术的不断提高以及新的 ^{19}F -MR 分子成像探针的不断开发, ^{19}F -MR 成像将在医学成像、分子成像领域发挥重要作用。

参考文献(References)

- [1] Chen J, Lanza GM, Wickline SA. Quantitative magnetic resonance fluorine imaging: today and tomorrow [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2010, 2(4): 431-440
- [2] Kaneda MM, Caruthers S, Lanza GM, et al. Perfluorocarbon nanoemulsions for quantitative molecular imaging and targeted therapeutics[J]. Ann Biomed Eng, 2009, 37(10): 1922-1933
- [3] Spiess BD. Perfluorocarbon emulsions as a promising technology: a review of tissue and vascular gas dynamics[J]. J Appl Physiol (1985), 2009, 106(4): 1444-1452
- [4] Srinivas M, Boehm-Sturm P, Aswendt M, et al. In vivo ^{19}F MRI for cell tracking[J]. J Vis Exp, 2013(81): e50802
- [5] Fan X, River JN, Muresan AS, et al. MRI of perfluorocarbon emulsion kinetics in rodent mammary tumours[J]. Phys Med Biol, 2006, 51(2): 211-220
- [6] Sheeran PS, Rojas JD, Puett C, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging and in vivo circulatory kinetics with low-boiling-point nanoscale phase-change perfluorocarbon agents [J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(3): 814-831
- [7] Ninomiya K, Yamashita T, Tanabe Y, et al. Targeted and ultrasound-triggered cancer cell injury using perfluorocarbon emulsion-loaded liposomes endowed with cancer cell-targeting and fusogenic capabilities[J]. Ultrason Sonochem, 2016, 28: 54-61
- [8] Bisset GS 3rd, Emery KH, Meza MP, et al. Perflubron as a gastrointestinal MR imaging contrast agent in the pediatric population[J]. Pediatr Radiol, 1996, 26(6): 409-415
- [9] Palekar RU, Jallouk AP, Lanza GM, et al. Molecular imaging of atherosclerosis with nanoparticle-based fluorinated MRI contrast agents[J]. Nanomedicine (Lond), 2015, 10(11): 1817-1832
- [10] Lanza GM, Winter PM, Neubauer AM, et al. $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ magnetic resonance molecular imaging with perfluorocarbon nanoparticles[J]. Curr Top Dev Biol, 2005, 70: 57-76
- [11] Ahrens ET, Bulte JW. Tracking immune cells in vivo using magnetic resonance imaging[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 755-763
- [12] Ahrens ET, Zhong J. In vivo MRI cell tracking using perfluorocarbon probes and fluorine-19 detection [J]. NMR Biomed, 2013, 26 (7): 860-871
- [13] Hu L, Chen J, Yang X et al. Rapid quantification of oxygen tension in blood flow with a fluorine nanoparticle reporter and a novel blood flow-enhanced-saturation-recovery sequence [J]. Magn Reson Med, 2013, 70(1): 176-183
- [14] van Heeswijk RB, Pilloud Y, Fogel U, et al. Fluorine-19 magnetic resonance angiography of the mouse [J]. PLoS One, 2012, 7 (7): e42236
- [15] Bulte JW, Walczak P, Janowski M, et al. Quantitative "Hot Spot" Imaging of Transplanted Stem Cells using Superparamagnetic Tracers and Magnetic Particle Imaging (MPI)[J]. Tomography, 2015, 1(2): 91-97
- [16] Budde MD, Frank JA. Magnetic tagging of therapeutic cells for MRI [J]. J Nucl Med, 2009, 50(2): 171-174
- [17] Gaudet JM, Ribot EJ, Chen Y, et al. Tracking the fate of stem cell implants with fluorine-19 MRI[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118544
- [18] Ahrens ET, Flores R, Xu H, et al. In vivo imaging platform for tracking immunotherapeutic cells[J]. Nat Biotechnol, 2005, 23(8): 983-987
- [19] Partlow KC, Chen J, Brant JA, et al. ^{19}F magnetic resonance imaging for stem/progenitor cell tracking with multiple unique perfluorocarbon nanobeacons[J]. FASEB J, 2007, 21(8): 1647-1654
- [20] Srinivas M, Morel PA, Ernst LA, et al. Fluorine-19 MRI for visualization and quantification of cell migration in a diabetes model[J]. Magn Reson Med, 2007, 58(4): 725-734
- [21] Conway EM, Pikor LA, Kung SH, et al. Macrophages, Inflammation, and Lung Cancer [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (2): 116-130
- [22] Jacoby C, Temme S, Mayenfels F, et al. Probing different perfluorocarbons for in vivo inflammation imaging by ^{19}F MRI: image reconstruction, biological half-lives and sensitivity[J]. NMR Biomed, 2014, 27(3): 261-271
- [23] Jacoby C, Borg N, Heusch P, et al. Visualization of immune cell infiltration in experimental viral myocarditis by ^{19}F MRI in vivo [J]. MAGMA, 2014, 27(1): 101-106
- [24] Balducci A, Helfer BM, Ahrens ET, et al. Visualizing arthritic inflammation and therapeutic response by fluorine-19 magnetic resonance imaging (^{19}F MRI)[J]. J Inflamm (Lond), 2012, 9(1): 24
- [25] Szigeti K, Horvath I, Veres DS, et al. A novel SPECT-based approach reveals early mechanisms of central and peripheral inflammation after cerebral ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35 (12): 1921-1929
- [26] Murray KN, Girard S, Holmes WM, et al. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia[J]. Stroke, 2014, 45(11): 3412-3419

(下转第 964 页)

- [19] Cao J, Chen L, Wang M, et al. A Parallel Adaboost-Backpropagation Neural Network for Massive Image Dataset Classification[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 3820-3821
- [20] Lin Y C, Chen D D, Chen M S, et al. A precise BP neural network-based online model predictive control strategy for die forging hydraulic press machine[J]. Neural Computing & Applications, 2016: 1-12
- [21] Zhang S, Lv J, Yuan X, et al. BP Neural Network with Genetic Algorithm Optimization for Prediction of Geo-Stress State from Wellbore Pressures [J]. International Journal of Computational Intelligence & Applications, 2016, 15(03): 80-85
- [22] Zhao Z, Xu Q, Jia M. Improved shuffled frog leaping algorithm-based BP neural network and its application in bearing early fault diagnosis [J]. Neural Computing & Applications, 2016, 27(2): 375-385
- [23] Wang R, Zha B. A Research on the Optimal Design of BP Neural Network based on Improved GEP [J]. International Journal of Pattern Recognition & Artificial Intelligence, 2018: S0218001419590079
- [24] Xie F, Fan H, Li Y, et al. Melanoma Classification on Dermoscopy Images Using a Neural Network Ensemble Model [J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2017, 36(3): 849-858
- [25] Aburomman A A, Reaz M B I. A novel SVM-kNN-PSO ensemble method for intrusion detection system [J]. Applied Soft Computing, 2016, 38(C): 360-372
- [26] Ou X, Yan P, Wei H, et al. Adaptive GMM and BP Neural Network Hybrid Method for Moving Objects Detection in Complex Scenes[J]. International Journal of Pattern Recognition & Artificial Intelligence, 2018, 32(5): 1102-1108
- [27] Singh B K, Verma K, Thoke A S. Fuzzy cluster based neural network classifier for classifying breast tumors in ultrasound images[J]. Expert Systems with Applications, 2016, 66: 114-123
- [28] Novizon, Abdul-Malek Z. Neutral Networks for Fault Classification: Comparison between Feed-Forward Back-Propagation, RBF and LVQ Neural Network[J]. Applied Mechanics & Materials, 2016, 818: 96-100
- [29] Fan Y, Li F W B. Study on student performance estimation, student progress analysis, and student potential prediction based on data mining[J]. Computers & Education, 2018, 123: 97-108
- [30] Khatami A, Mirghasemi S, Khosravi A, et al. A new PSO-based approach to fire flame detection using K-Medoids clustering [J]. Expert Systems with Applications, 2017, 68(3): 69-80
- [31] Li Z, Wang F, Bing X, et al. Prediction of stock prices based on LM-BP neural network and the estimation of overfitting point by RDCI [J]. Neural Computing & Applications, 2017(9): 1-20

(上接第 995 页)

- [27] Fogel U, Ding Z, Hardung H, et al. In vivo monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by fluorine magnetic resonance imaging[J]. Circulation, 2008, 118(2): 140-148
- [28] Shin SH, Kadayakkara DK, et al. In Vivo ¹⁹F MR Imaging Cell Tracking of Inflammatory Macrophages and Site-specific Development of Colitis-associated Dysplasia[J]. Radiology, 2016: 152387
- [29] Hertlein T, Sturm V, Lorenz U, et al. Bioluminescence and ¹⁹F magnetic resonance imaging visualize the efficacy of lysostaphin alone and in combination with oxacillin against Staphylococcus aureus in murine thigh and catheter-associated infection models[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(3): 1630-1638
- [30] Zhong J, Narsinh K, Morel PA, et al. In Vivo Quantification of Inflammation in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Rats Using Fluorine-19 Magnetic Resonance Imaging Reveals Immune Cell Recruitment outside the Nervous System[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140238
- [31] Bonner F, Merx MW, Klingel K, et al. Monocyte imaging after myocardial infarction with ¹⁹F MRI at 3 T: a pilot study in explanted porcine hearts [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(6): 612-620
- [32] Temme S, Grapentin C, Quast C, et al. Noninvasive Imaging of Early Venous Thrombosis by ¹⁹F Magnetic Resonance Imaging with Targeted Perfluorocarbon Nanoemulsions[J]. Circulation, 2015, 131(16): 1405-1414