

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.14.043

· 专论与综述 ·

多核磁共振 ^{19}F -MRI 在分子影像学中的应用*刘朝曦 王 凯[△] 吴丽娜[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MRI 中心 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要:随着杂核氟、钠、磷等探针和成像技术的发展以及磁共振成像设备和序列的优化,多核磁共振迅速崛起,尤其是其在分子影像方面的研究与应用使包括心血管、肿瘤等众多疾病从传统的形态学影像诊断模式转向早期分子影像精准诊治模式。其中, ^{19}F -MRI 多核磁共振分子成像近年来备受瞩目。虽然 ^{19}F -MRI 的成像敏感度是 ^1H -MRI 的 82%,但人体只有牙齿中含有少量的氟,因此无背景噪声的干扰。 ^{19}F -MRI 应用氟类探针, ^{19}F 自然丰度 100%,且无放射性。本文简述了多核磁共振在分子影像学中的应用,并重点介绍 ^{19}F -MRI 分子影像及其应用探针在精准诊治方面的应用。

关键词: ^{19}F -MRI; PFC; 分子成像; 细胞示踪; 氧分压测定

中图分类号: R445.2 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2020)14-2795-06

Applications of Multinuclear Magnetic Resonance ^{19}F -MRI
in Molecular Imaging*LIU Zhao-xi, WANG Kai[△], WU Li-na[△]

(TOF-PET/CT/MR center, The Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: With the development of imaging probes and technologies such as heteronuclear fluorine, sodium and phosphorus, and the optimization of magnetic resonance imaging equipment and sequences, multi-nuclear magnetic resonance has rapidly emerged. Especially, its research and application in molecular imaging has made the diagnosis of many diseases such as cardiovascular disease, tumors, et al shift from traditional diagnostic patterns with morphological imaging to early precise diagnosis and treatment patterns with molecular imaging. Among them, multi-nuclear magnetic resonance molecular imaging ^{19}F -MRI has attracted much attention in recent years. Although the imaging sensitivity of ^{19}F -MRI is 82% of ^1H -MRI, the human body only contains a small amount of fluorine in the teeth, so there is no interference from the background noise. The ^{19}F -MRI applies fluorine-based probes. ^{19}F has a natural abundance of 100% and is non-radioactive. This article briefly describes the application of multi-nuclear magnetic resonance in molecular imaging, and focuses on the application of ^{19}F -MRI molecular imaging and related probes in the field of precise diagnosis and treatment.

Key words: ^{19}F -MRI; PFC; Molecular imaging; Cell tracing; Partial oxygen pressure measurement

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

Article ID: 1673-6273(2020)14-2795-06

前言

^{19}F -MRI 医学成像是一种通过向体内引入含氟探针进而采用 MRI 设备检测体内 ^{19}F 信号分布及强度的影像学手段。与传统的 ^1H -MRI 相比,虽然 ^{19}F -MRI 的敏感度是 ^1H -MRI 的 82%,但 ^{19}F 自然界丰度为 100%,并且因为体内几乎无氟元素存在,所以 ^{19}F -MRI 是一种无背景干扰、特异性极高的成像方法,此外, ^{19}F -MRI 所采集的信号强度与体内分布的含氟探针的 ^{19}F 含量成线性正比关系,因此 ^{19}F -MRI 还可以作为一种定量成像方法。全氟化碳(perfluorocarbon PFC)是所有氢原子都被氟原子取

代的一类有机化合物,因含氟量高、稳定性强、安全性好而成为 ^{19}F -MRI 理想的成像探针,基于全氟化碳探针的 ^{19}F -MRI 被广泛研究与应用于医学各种领域,包括分子成像、细胞示踪、药物递送与定量、氧分压测定、肺功成像等多方面。其中 ^{19}F -MRI 分子成像成为近年来磁共振医学影像的研究热点,随着分子成像探针的研究进展, ^{19}F -MRI 分子成像用于越来越多的疾病的精准诊断与治疗研究,这为众多疾病的早期临床精准诊治带来希望。

1 ^{19}F -MRI 成像概述1.1 ^{19}F -MRI 成像全氟化碳类探针

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81771903;81627901);国家重大科学研究计划项目纳米专项(2015CB931800)

作者简介:刘朝曦(1992-),女,硕士研究生,主要研究方向:影像医学与核医学,电话:18246157638,E-mail: m18246157638_1@163.com

[△] 通讯作者:王凯(1976-),电话:13796601005,E-mail: wangkai@hrbmu.edu.cn;

吴丽娜(1982-),电话:15765587133,E-mail: LinaWuHMu@hotmail.com

(收稿日期:2019-12-06 接受日期:2019-12-30)

全氟化碳(perfluorocarbon PFC)是所有氢原子都被氟原子取代的一类有机化合物,因其高氟含量,应用于 ^{19}F -MRI示踪具有独特的优势。并且由于C-F键长短,氟具有高电负性,PFC具有良好的热稳定性、化学稳定性、氧化稳定性、低极性和弱分子间相互作用力,生物应用安全性好。此外,全氟化碳具有强溶解及运输 O_2 、 CO_2 等重要生理气体的能力。综上优势,PFC已被广泛研究与应用于医学多方面领域,近年来PFC用于 ^{19}F -MRI分子成像及细胞示踪的研究发展迅速,这为众多疾病的早期精准诊断及治疗带来了希望。目前没有关于PFC在体内的毒性、致癌性、致畸性及致突变性的报道,其在体内经单核巨噬系统摄取,最后经肺呼出体外,不在体内代谢,具有高度安全性,甚至被用作血液替代品。Mitsuno等报道186例急性失血病人在经过输注PFC乳剂后,血压及心率稳定,中心静脉压上升,且均未出现严重不良反应^[1]。欧洲多中心大型前瞻性临床2期以及3期研究对共计639名患者进行了全氟溴烷PFOB乳剂的功效和安全性的评估^[2],研究发现PFOB乳剂在减少异体输血需求、逆转生理性输血触发及改善器官功能方面非常成功,且未发现重大安全问题。

1.2 ^{19}F -MRI 成像设备及序列优化

与体内富含的组织水分子相比,体内PFC积聚浓度较低,因此 ^{19}F -MRI成像的信噪比SNR较 ^1H -MRI也相对低,尤其在临床场强下(1.5T或3T)。想要提高该条件下的SNR,可通过以下几种主要方式:1)向PFC粒子表面加入钆等镧系元素,它们可通过改变弛豫时间来提高检测到的 ^{19}F 信号强度^[3]。2)改善射频线圈及频谱发射仪和软件的设计。目前实时 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ 双频线圈双谱采集技术可显著提高SNR,该技术通过串联的电容匹配网路实现对 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ 同时成像。频谱发射仪的改善通过增加 ^{19}F 的独立射频信号发生器和接收设备实现了 ^1H 和 ^{19}F 同时激发以及信号同时读取,该技术避免了图像配准导致的移位伪影等误差问题^[4]。3)优化序列及k空间填充方式。通过优化快速自旋回波FSE/RARE的参数可部分解决 ^{19}F T2弛豫时间因化学位移

引起的各 ^{19}F 频率不一致的问题。但是对像PFOB这样具有不同波谱 ^{19}F 的全氟化碳来说,采用该方法只能检测到较窄频率范围内CF3的 ^{19}F 信号,由于其他频率的 ^{19}F 信号被压制掉而导致最终SNR较低。研究发现采用超短回波时间UTE在氟原子核去相位之前就采集信号可增强 ^{19}F 的SNR^[5]。同时采用平衡稳态自由进动bSSFP序列通过在每个重复时间TR内采用相反极性的脉冲使梯度磁场脉冲得到补偿,产生聚时相磁化矢量,从而得到具有高SNR的稳态MR信号。此外,结合UTE-bSSFP序列和同步双核采集技术以及3D放射状k空间填充方式可校正 ^{19}F 长时间采样形成的运动伪影,使SNR进一步提高^[6]。

2 ^{19}F -MRI 在疾病诊疗中的研究应用

富含氟原子的PFC在 ^{19}F -MRI中有其独特的优势。 ^{19}F 的天然丰度为100%,自旋量子数为1/2,旋磁比为40.08 MHz·T⁻¹(比 ^1H 的42.58 MHz·T⁻¹稍低),其敏感性是 ^1H 的82%,因此氟原子可用于 ^{19}F -MRI成像,且与 ^1H -MRI相比前者具有以下优势:1)具有高度特异性。这是因为氟几乎不存在于软组织中,只存在于骨骼及牙齿中,但这些 ^{19}F 因具有很短的自旋-自旋弛豫时间T2而在传统的磁共振技术条件下几乎不可显现,因此 ^{19}F -MRI成像不受背景信号干扰,具有高度特异性。2)信号强度与 ^{19}F 密度呈线性关系,因此 ^{19}F -MRI可做定量分析。3)不需连续采集图像及对比注射造影剂前后的图像,而这是在使用顺磁性和超顺磁性金属等传统对比剂进行分子影像中所必须的。4)常用于 ^{19}F -MRI的含氟对比剂PFC无毒性,而常用于 ^1H -MRI的多数对比剂为金属螯合物具有肾毒性,这限制了其用量。综合上述优势,再结合PFC乳剂可做纳米载体提供诊疗平台的优点,PFC乳剂表面经特异性配体、抗体或螯合物及荧光染料剂等修饰后可形成直径100-250纳米的多模态的分子靶向纳米探针^[7](图1)应用于靶向炎症、心血管及肿瘤中某些特定分子的诊断及治疗的临床前及临床研究。

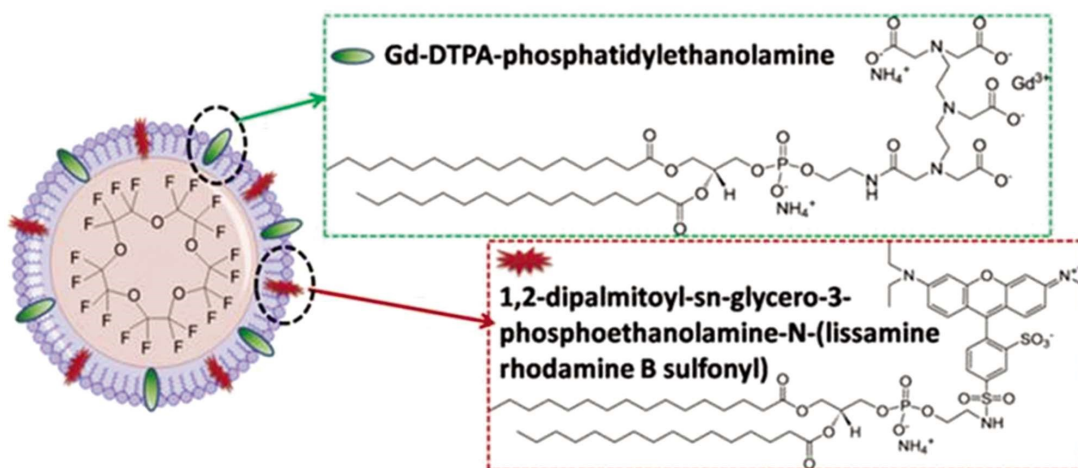


图1 多功能顺磁性PFC纳米乳剂结构示意图(来源:参考文献^[7])

Fig.1 Schematic diagram of multifunctional paramagnetic PFC nanoemulsion(Source: Reference^[7])

2.1 ^{19}F -MRI 用于分子成像

2.1.1 靶向纤维蛋白fibrin诊断不稳定斑块

血栓不稳定斑块的破裂是导致急性冠脉综合征及中风的主要原因,因此早期诊

断尤为重要。而大量纤维蛋白fibrin积聚是不稳定斑块的特点。利用PFC纳米粒子的 ^{19}F -MRI分子成像技术可进行早期血栓靶向诊断。2000年,Yu X等^[8]报道了表面携带Gd³⁺-DT-

PA-BOA 的超顺磁性 PFC 纳米粒子在 4.7T 场强下可行靶向纤维蛋白的分子成像,证明了此探针既可做 ^1H 的 T1 加权造影剂,又能实现相应的 ^{19}F 成像早期发现不稳定斑块。随后 Morawski 等^[9]报道了靶向纤维蛋白的全氟化碳纳米粒子与人

颈动脉内膜剥脱标本的体外结合成像(图 2),进而验证了纤维蛋白分子靶向 PFC 纳米探针结合 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 技术可用于血栓不稳定斑块的诊断。

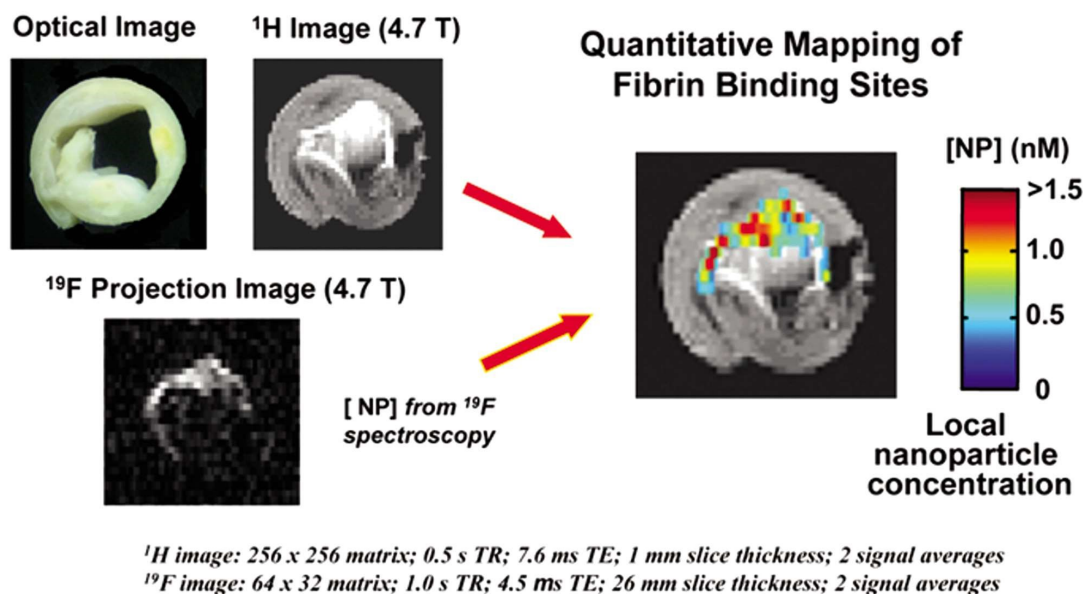


图 2 靶向纤维蛋白的全氟化碳纳米探针与人颈动脉内膜剥脱标本的体外结合成像图。(来源:参考文献^[9])

Fig.2 Fibrin targeted in vitro ^{19}F -MR imaging with perfluorocarbon nanoprobes in carotid endarterectomy model of human (Source: Reference^[9])

2.1.2 靶向新生血管整合素 $\alpha v\beta_3$ 血管生成是许多疾病的病理过程的重要早期特征,如糖尿病视网膜病变,风湿病、关节炎、动脉粥样硬化、肿瘤等。整合素 $\alpha v\beta_3$ 在血管组织生成中起着至关重要的作用。它只在活化的内皮细胞的腔面表达,而在成熟的静止细胞上不表达。因此靶向 $\alpha v\beta_3$ 的分子成像可以反应血管生成情况,进而进一步了解疾病的发展。Waters EA 等^[10]首次用靶向 $\alpha v\beta_3$ 的 PFC 纳米探针针对兔主动脉瓣病变模型的新生血管进行了高分辨率 ^{19}F 成像检测并量化,证实了 $\alpha v\beta_3$ 对于以新生血管为特征的疾病来说可能是一个重要的诊断和治疗靶点。此外用靶向 $\alpha v\beta_3$ 的 PFC 纳米探针可用于以新生血管为特征的肺部疾病的显像并可定量新生血管,这克服了传统的 ^1H -MRI 因肺呼吸运动及肺内缺少 ^1H 质子而难进行肺显像的困难。为了验证 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 对肺显像的有效性, Schmieler, A.H 等^[11]建立了大鼠左肺动脉结扎(LPAL)模型。LPAL 诱导支气管动脉血管增生,形成急性炎症肺损伤区,肺动脉结扎后 3 天,注射靶向 $\alpha v\beta_3$ 的 PFC 纳米探针,3T 下行 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 检查结果显示大鼠的损伤左肺和支气管显示强的 ^{19}F 信号(图 3),在对照右肺中几乎没有发现有靶向或非靶向 PFC 纳米颗粒的 ^{19}F 信号,证明了靶向 $\alpha v\beta_3$ 的 PFC 纳米探针的 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 成像可对肺损伤新生血管进行分子靶向成像。此外,我们也成功合成靶向 $\alpha v\beta_3$ 全氟化碳纳米探针并研究了其对原位肺癌模型的 ^{19}F -MRI 分子成像^[12]。

2.1.3 靶向其他分子靶点 本实验室合成并研究了靶向叶酸受体分子的 PFC 纳米探针用于小鼠肺癌模型的 ^{19}F -MRI 成像^[13],另有研究报道了靶向心血管血管内皮生长因子受体 2 分子的 PFC 纳米探针的 ^{19}F -MRI 成像^[14]等。综上,PFC 分子靶向纳米探针用于 ^{19}F -MRI 成像可进行高特异性分子成像并定量,结

合 ^1H -MRI 可进行解剖定位。因此,PFC $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 分子靶向成像对某些疾病的早期诊断具有重要应用前景。

2.2 ^{19}F -MRI 用于细胞示踪

以 PFC 为基础的 ^{19}F 体内细胞示踪技术对标记细胞具有高特异性,具有定量积聚细胞的能力,并且 PFC 有良好的生物相容性,因此被广泛用于炎症、细胞再生医学及免疫治疗的研究^[15-17]。巨噬细胞、树突状细胞(DC)、干细胞(SCs)和 T 细胞在细胞示踪研究中得到广泛的应用^[18-20]。巨噬细胞的特点是参与炎症反应,DC 的特点是它们能够很容易地将多种药物内化并启动免疫反应,SCs 在再生治疗中起着重要作用,T 细胞与自身免疫性疾病直接相关。这些细胞的异常趋化及聚集与众多疾病直接相关,因此对这些细胞示踪成像将非常有助于对这些疾病的理解。早在 1983 年就有对 PFC 标记的巨噬细胞在鼠肿瘤和脓肿的 ^{19}F -MR 检测研究。随后 Ahrens, E.T 等^[21]首次对标记 PFC 的 DC 细胞进行 ^{19}F -MRI 小鼠体内示踪及定量计数(图 4a)。Mangala Srinivas 等^[22]研究了 PFC 标记的 T 细胞在小鼠一型糖尿病模型中的 ^{19}F -MRI 示踪,发现标记的 T 细胞早期聚集在胰腺部位(图 4b)。RICHARD 等^[13]研究了 PFC 标记人胶质限制祖细胞 HGRP(Q 细胞)移植入小鼠纹状体的 ^{19}F -MRI 示踪成像(图 4c),发现 PFC 标记人胶质限制祖细胞后不影响该细胞分化成星形胶质细胞的能力,这有助于临床应用 ^{19}F -MRI 评估 ALS 患者脑和脊髓的 Q 细胞移植情况。综上,PFC 的 ^{19}F -MRI 可广泛用于多种细胞类型的细胞示踪及定量研究,这将有助于对疾病发展的观察、精确诊断及治疗。

2.3 ^{19}F -MRI 用于药物递送及定量

表面经特异性配体、抗体及多肽等修饰后的 PFC 靶向纳米乳剂可作为药物递送载体将药物靶向性的输送到体内病变

位置,而避免了对周围正常组织的药物副作用,同时提高了局部药物聚集浓度。这相对于传统的非靶向性给药明显提高了药物的有效利用率。同时结合 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 及 MRS 成像可使药物输送过程实现可视化,同时可对药物定量分析,进而对决定给药剂量提供参考,能够实现检测、治疗及治疗监测一体化的应用。虽然用 ^{19}F 造影剂 PFC 纳米乳剂靶向给药还未应用于临床^[23,24],但体外研究报道了利用 PFOB 纳米乳剂包裹抗增殖剂药物阿霉素和紫杉醇,通过 ^{19}F -MRI 成功地对药物递送进行了监测和

定量分析。类似的研究报道了将一种环氧化酶 2 (COX-2) 抑制剂加入到 PFC 纳米乳剂中,成功地用于药物传递和监测巨噬细胞与肿瘤的相互作用。PFC 纳米靶向药物递送是通过一种称为 "接触辅助药物传递" 的过程^[25](图 5),特异性传递药物。纳米粒子表面活性剂中的磷脂和药物通过对流过程与靶细胞膜的脂质交换,而不是扩散(这在其他靶向系统中是常见的)在该过程中不需要声穿透和细胞膜破裂,这对细胞活力几乎没有影响。

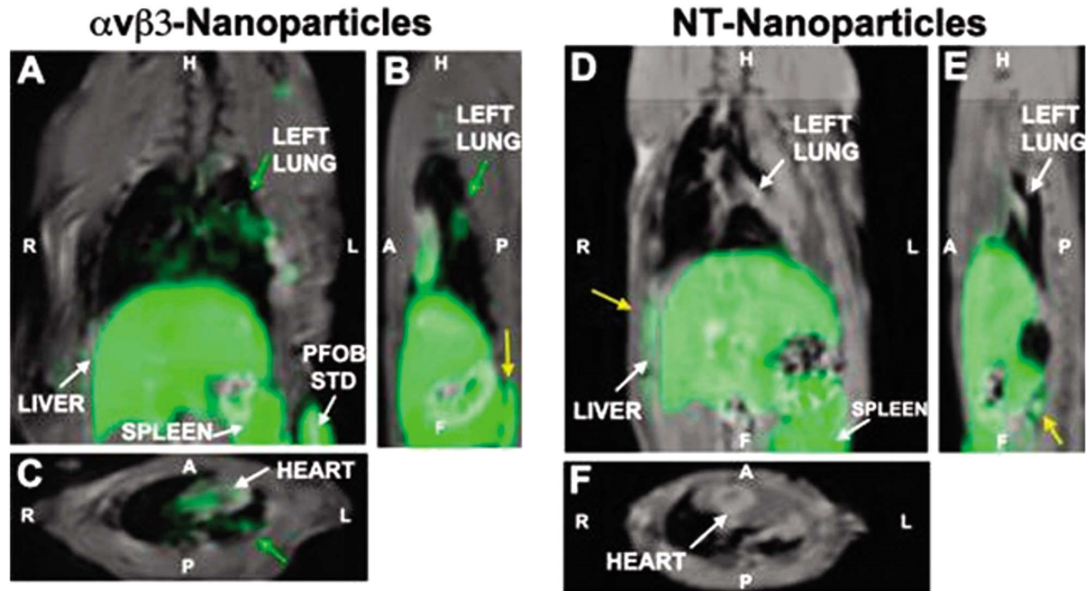


图 3 大鼠左肺动脉结扎(LPAL)模型注射 $\alpha_v \beta_3$ 靶向或非靶向 PFC 纳米探针后 2 小时的 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 图像。(来源:参考文献^[11])

Fig.3 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI image of the rat left pulmonary artery ligation (LPAL) model 2 hours after injection of $\alpha_v \beta_3$ targeted or non-targeted PFC nanoprobes (Source: Reference^[11])

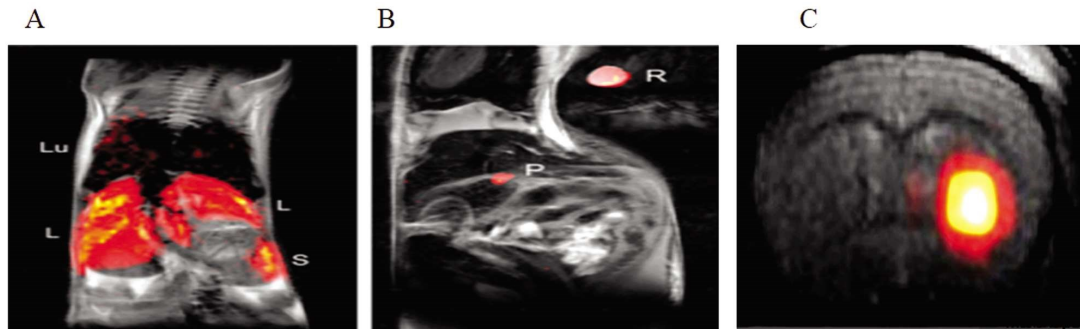


图 4 体外 PFC 标记细胞在啮齿动物模型中的体内细胞示踪。标记细胞的 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI 图像。A: DC 细胞追踪;B: T 细胞追踪;C: 干细胞追踪。

(来源:参考文献^[17,21,22])

Fig.4 In vivo $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRI of cells labeled with PFC in vitro in a rodent model. A: DC cell tracking; B: T cell tracking; C: Stem cell tracking.

(Source: Reference^[17,21,22])

2.4 ^{19}F -MRI/MRS 用于氧分压(pO_2)测定

^{19}F -MRI/MRS 可对组织局部氧分压进行定量。因而可用于评估肿瘤组织的局部氧分压。PFC 具有高溶解 O_2 能力,当向体内引入 PFC 乳剂后,其中的 O_2 可与周围组织迅速进行自由扩散以达到平衡^[26]。因此通过测定组织中不同区域 PFC 的 pO_2 即可得知组织相应的 pO_2 。其原理是 O_2 是顺磁性物质,会影响 PFC 的纵向弛豫率 $R_1(1/T_1)$,且在任何特定温度下 R_1 与 pO_2 之间存在着线性关系,即 $R_1=A+B \cdot \text{pO}_2$ 因而不同氧分压 pO_2 对应不同的 R_1 ,从而对应不同的纵向弛豫时间 $T_1(1/R_1)$,因此,

通过测定不同部位 ^{19}F 的 T_1 值,即 T_1 map 根据 R_1 值和提前校准的 $R_1\text{-pO}_2$ 曲线^[27],我们可以得到组织不同部位的局部氧分压 pO_2 ^[26,27]。这种无创性测量组织氧分压对肿瘤的治疗和监测起着很关键的作用。除了肿瘤组织局部氧分压外,PFC ^{19}F -MRI 还可用于脑组织、血管及网状内皮系统、细胞内的 pO_2 的测定。虽然 ^1H MRI 方法如血氧水平依赖性 (BOLD)MRI 也可测量氧分压。但其原理是利用顺磁性脱氧血红蛋白和逆磁氧血红蛋白之间的 T_2^* 差值,所检测到的血氧变化不一定反映组织氧分压情况。因此,相比于 BOLD 成像及电极测氧法,PFC 的 ^{19}F -MRI

方法具有无创、精确、可测较深组织氧分压的优势。虽然,目前此方法还只是在动物实验研究中,但相信随着磁共振磁场、线

圈、序列等的优化及 PFC 的发展会加快其临床转换的进程。

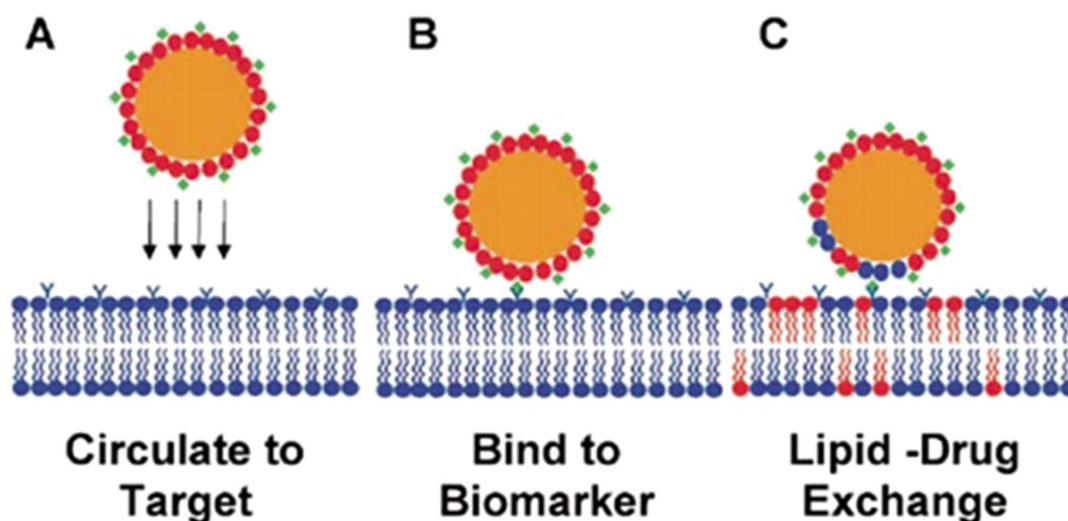


图5 "接触辅助药物传递"示意图。(来源:参考文献^[25])

Fig.5 Schematic diagram of "contact facilitated drug delivery"(Source: Reference^[25])

2.5 ¹⁹F-MRI 用于肺功能成像及其他应用

Rinck, P.A 等在 1984 年首次报道了含氟物质的 ¹⁹F-MRI 肺通气与灌注显像。之后随着惰性超极化气体的出现,肺 ¹⁹F-MRI 成像使测量某些肺功能成为可能,如空域大小(通过表观扩散系数)、区域氧分压、通气分布、通气/灌注比、气体交换,包括氧摄取^[28,29]。处于热平衡极化的氟化气体,如六氟乙烷(C₂F₆)、四氟甲烷(CF₄)和氟丙烷(C₃F₈),近来已作为超极化气体的替代物,用于肺 ¹⁹F-MRI 成像。这种气体可以与 20%的氧气混合进行连续呼吸,而不需要超极化装置,因此在成本和精力方面具有相当大的优势。研究发现氟乙烷(C₂F₆)和氟丙烷(C₃F₈)气体很适合应用于 ¹⁹F MRI 肺通气及扩散的成像。

除了以上应用外,PFC 还可应用于支气管肺泡灌洗、肿瘤辅助治疗^[30-32]、眼科手术、器官和组织灌流及保存^[33,34]、肺缺血再灌注损伤的预防及控制等^[35-37]多个领域其中一些已经应用于临床。

3 小结

综上所述,PFC 探针独特的物理、化学及生物学特性和 ¹⁹F-MRI 成像设备、序列等的优化使基于 PFC 的 ¹⁹F-MRI 成像近年来发展迅速,在分子成像、细胞示踪、药物递送定量、氧分压测定、肺功显像以及肿瘤辅助放疗及光热治疗等领域都得到了广泛研究,尤其是 ¹⁹F-MRI 用于分子靶向成像的研究使包括心血管及肿瘤等众多疾病的早期精准、定量诊治成为可能。相信随着研究的进展及技术的进步基于 ¹⁹F-MRI 的多核磁共振分子影像用途会不断扩大并使患者在临床诊治中受益。

参考文献(References)

- [1] Mitsuno T, Ohyanagi H, and Naito R. Clinical studies of a perfluorochemical whole blood substitute (Fluosol-DA) Summary of 186 cases [J]. Ann Surg, 1982, 195(1): 60-69
- [2] Spahn D R, Waschke K F, Standl T, et al. Use of perflubron emulsion to decrease allogeneic blood transfusion in high-blood-loss non-cardiac surgery: results of a European phase 3 study [J]. Anesthesiology, 2002, 97(6): 1338-1349
- [3] de Vries A, Moonen R, Yildirim M, et al. Relaxometric studies of gadolinium-functionalized perfluorocarbon nanoparticles for MR imaging[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2014, 9(1): 83-91
- [4] Otake Y, Soutome Y, Hirata K, et al. Double-tuned radiofrequency coil for (19)F and (1)H imaging[J]. Magn Reson Med Sci, 2014, 13 (3): 199-205
- [5] Goette M J, Keupp J, Rahmer J, et al. Balanced UTE-SSFP for 19F MR imaging of complex spectra [J]. Magn Reson Med, 2015, 74(2): 537-543
- [6] Keupp J, Rahmer J, Grasslin I, et al. Simultaneous dual-nuclei imaging for motion corrected detection and quantification of ¹⁹F imaging agents [J]. Magn Reson Med, 2011, 66(4): 1116-22
- [7] Wu L, Wen X, Wang X, et al. Local Intratracheal Delivery of Perfluorocarbon Nanoparticles to Lung Cancer Demonstrated with Magnetic Resonance Multimodal Imaging[J]. Theranostics, 2018, 8(2): 563-574
- [8] Yu X, Song S K, Chen J, et al. High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent [J]. Magn Reson Med, 2000, 44 (6): 867-872
- [9] Morawski A M, Winter P M, Yu X, et al. Quantitative "magnetic resonance immunohistochemistry" with ligand-targeted (19)F nanoparticles[J]. Magn Reson Med, 2004, 52(6): 1255-1262
- [10] Waters E A, Chen J, Allen J S, et al. Detection and quantification of angiogenesis in experimental valve disease with integrin-targeted nanoparticles and 19-fluorine MRI/MRS [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2008, 10: 43
- [11] Schmieder A H, Wang K, Zhang H, et al. Characterization of early neovascular response to acute lung ischemia using simultaneous (19) F/ (1)H MR molecular imaging[J]. Angiogenesis, 2014, 17(1): 51-60
- [12] Xu X, Zhang R, Liu F, et al. (19)F MRI in orthotopic cancer model via intratracheal administration of alphanubeta3-targeted perfluorocarbon nanoparticles [J]. Nanomedicine (Lond), 2018, 13 (20): 201800000

- 2551-2562
- [13] Xu X, Yan Y, Liu F, et al. Folate receptor-targeted (19) F MR molecular imaging and proliferation evaluation of lung cancer [J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 48(6): 1617-1625
- [14] Chen H, Chen L, Liang R, et al. Ultrasound and magnetic resonance molecular imaging of atherosclerotic neovasculature with perfluorocarbon magnetic nanocapsules targeted against vascular endothelial growth factor receptor 2 in rats [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (5): 5986-5996
- [15] Fink C, Gaudet J M, Fox M S, et al. (19)F-perfluorocarbon-labeled human peripheral blood mononuclear cells can be detected in vivo using clinical MRI parameters in a therapeutic cell setting [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 590
- [16] Swider E, Daoudi K, Staal A H J, et al. Clinically-Applicable Perfluorocarbon-Loaded Nanoparticles For In vivo Photoacoustic, (19)F Magnetic Resonance And Fluorescent Imaging [J]. Nanotheranostics, 2018, 2(3): 258-268
- [17] Richard J P, Hussain U, Gross S, et al. Perfluorocarbon Labeling of Human Glial-Restricted Progenitors for (19) F Magnetic Resonance Imaging[J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(4): 355-365
- [18] Khurana A, Chapelin F, Xu H, et al. Visualization of macrophage recruitment in head and neck carcinoma model using fluorine-19 magnetic resonance imaging [J]. Magn Reson Med, 2018, 79 (4): 1972-1980
- [19] Shin S H, Kadayakkara D K, Bulte J W. In Vivo (19)F MR Imaging Cell Tracking of Inflammatory Macrophages and Site-specific Development of Colitis-associated Dysplasia [J]. Radiology, 2017, 282(1): 194-201
- [20] Makela A V Foster P J. Imaging macrophage distribution and density in mammary tumors and lung metastases using fluorine-19 MRI cell tracking[J]. Magn Reson Med, 2018, 80(3): 1138-1147
- [21] Ahrens E T, Flores R, Xu H, et al. In vivo imaging platform for tracking immunotherapeutic cells[J]. Nat Biotechnol, 2005, 23(8): 983-987
- [22] Srinivas M, Morel P A, Ernst L A, 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
- [23] Chen S, Huang Q, Liu J, et al. A targeted IL-15 fusion protein with potent anti-tumor activity [J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16 (9): 1415-1421
- [24] Orizondo R A, Nelson D L, Fabiilli M L, et al. Effects of Fluorosurfactant Structure and Concentration on Drug Availability and Biocompatibility in Water-in-Perfluorocarbon Emulsions for Pulmonary Drug Delivery[J]. Colloid Polym Sci, 2017, 295(12): 2413-2422
- [25] Lanza G M, Winter P M, Caruthers S D, et al. Magnetic resonance molecular imaging with nanoparticles[J]. J Nucl Cardiol, 2004, 11(6): 733-743
- [26] Chen J, Lanza G M, Wickline S A. Quantitative magnetic resonance fluorine imaging: today and tomorrow [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2010, 2(4): 431-440
- [27] Kodibagkar V D, Wang X, Mason R P. Physical principles of quantitative nuclear magnetic resonance oximetry [J]. Front Biosci, 2008, 13: 1371-1384
- [28] Gutberlet M, Kaireit T F, Voskrebenezv A, et al. Free-breathing Dynamic (19)F Gas MR Imaging for Mapping of Regional Lung Ventilation in Patients with COPD[J]. Radiology, 2018, 286(3): 1040-1051
- [29] Couch M J, Fox M S, Viel C, et al. Fractional ventilation mapping using inert fluorinated gas MRI in rat models of inflammation and fibrosis[J]. NMR Biomed, 2016, 29(5): 545-552
- [30] Okamoto Y, Okamoto F, Oshika T. Perfluorocarbon liquid-assisted membrane staining and peeling technique for macular diseases[J]. Jpn J Ophthalmol, 2018, 62(5): 592-597
- [31] Sheng D, Liu T, Deng L, et al. Perfluorooctyl bromide & indocyanine green co-loaded nanoliposomes for enhanced multimodal imaging-guided phototherapy[J]. Biomaterials, 2018, 165: 1-13
- [32] Song X, Feng L, Liang C, et al. Ultrasound Triggered Tumor Oxygenation with Oxygen-Shuttle Nanoperfluorocarbon to Overcome Hypoxia-Associated Resistance in Cancer Therapies[J]. Nano Lett, 2016, 16(10): 6145-6153
- [33] Song G, Liang C, Yi X, et al. Perfluorocarbon-Loaded Hollow Bi2Se3 Nanoparticles for Timely Supply of Oxygen under Near-Infrared Light to Enhance the Radiotherapy of Cancer [J]. Adv Mater, 2016, 28(14): 2716-2723
- [34] Okumura S, Uemura T, Zhao X, et al. Liver graft preservation using perfluorocarbon improves the outcomes of simulated donation after cardiac death liver transplantation in rats [J]. Liver Transpl, 2017, 23 (9): 1171-1185
- [35] Church J T, Perkins E M, Coughlin M A, et al. Perfluorocarbons Prevent Lung Injury and Promote Development during Artificial Placenta Support in Extremely Premature Lambs [J]. Neonatology, 2018, 113 (4): 313-321
- [36] Andre Dias S, Planus E, Angely C, et al. Perfluorocarbon induces alveolar epithelial cell response through structural and mechanical remodeling[J]. Biomech Model Mechanobiol, 2018, 17(4): 961-973
- [37] Abutarboush R, Mullah S H, Saha B K, et al. Brain oxygenation with a non-vasoactive perfluorocarbon emulsion in a rat model of traumatic brain injury[J]. Microcirculation, 2018, 25(3): e12441