

# Research progresses of smart responsive $^{19}\text{F}$ magnetic resonance nanomolecular imaging probes in diagnosis of tumors

LIU Shuang<sup>1,2</sup>, SUN Xilin<sup>1,2</sup>, WANG Kai<sup>1,2</sup>, WU Lina<sup>1,2\*</sup>

(1. TOF-PET/CT/MR Center, the Fourth Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150028, China;

2. Molecular Imaging Research Center [MIRC], Harbin Medical University, Harbin 150028, China)

**[Abstract]** Using smart responsive nanomolecular probes can realize tumor targeted imaging with rapid response, sensitive diagnosis and precise treatment under the guidance of imaging on detection of probe distributions and localization of tumors. MRI, especially  $^{19}\text{F}$ -MRI, has high sensitivity and low background noise. In recent years, smart responsive  $^{19}\text{F}$ -MR nanomolecular imaging probes had been applied for detecting changes of pH, enzyme activity, reducing microenvironment, hypoxia, light and thermo-responsive aspects. The research progresses of smart responsive  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance nanomolecular imaging probes in diagnosis of tumors were reviewed in this article.

**[Keywords]** magnetic resonance imaging; molecular imaging; molecular probe techniques; smart response

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.06.000

## 智能响应性 $^{19}\text{F}$ 磁共振纳米分子成像探针诊断 肿瘤研究进展

刘爽<sup>1,2</sup>, 孙夕林<sup>1,2</sup>, 王凯<sup>1,2</sup>, 吴丽娜<sup>1,2\*</sup>

(1. 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心, 黑龙江 哈尔滨 150028;

2. 哈尔滨医科大学分子影像研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150028)

**[摘要]** 利用智能响应性纳米分子探针可在精确成像监测探针分布并定位肿瘤的前提下实现肿瘤靶向成像、快速响应、灵敏诊断及精确治疗。MRI、特别是 $^{19}\text{F}$ -MRI 具有高灵敏度和低背景噪声, 近年来采用智能响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针检测 pH 变化以及酶活性、还原微环境、乏氧和光热等方面的研究不断深入。本文围绕智能响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针诊断肿瘤的研究进展进行综述。

**[关键词]** 磁共振成像; 分子成像; 分子探针技术; 智能响应

**[中图分类号]** R73; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)06-0000-00

智能响应探针能在病变部位实现响应性应答, 达到精准诊断和治疗, 提高活体应用安全性, 在肿瘤多模态成像、诊断和治疗(光动力/光热、化疗)等<sup>[1-3]</sup>方面

具有潜在临床转化前景。近年来, 随着多核氟、钠、磷等探针和成像技术的发展以及 MR 设备和序列的优化, 多核 MR 迅速崛起,  $^{19}\text{F}$ -MRI 在分子影像与临床研

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81771903、81627901)、国家重点基础研究发展计划(2015CB931800)、黑龙江省自然科学基金委留学归国科学基金(LC2016034)、哈尔滨医科大学附属第四医院杰出青年基金(HYDSYJQ201601)。

**[第一作者]** 刘爽(1993—), 女, 黑龙江齐齐哈尔人, 在读硕士。研究方向: 分子影像学。E-mail: 15636149632@163.com

**[通信作者]** 吴丽娜, 哈尔滨医科大学附属第四医院 TOF-PET/CT/MR 中心, 150028; 哈尔滨医科大学分子影像研究中心, 150028。E-mail: LinaWuHmu@hotmail.com

**[收稿日期]** 2020-03-26 **[修回日期]** 2020-05-27

究中的应用更是引起广泛关注。智能响应性 MRI 探针具有刺激响应能力,病变微环境可作为其突释的智能响应条件,使纳米分子成像探针累计释放率激增,提高在体成像效率和药物利用度,改善病变位点与正常组织的示踪信噪比。

## 1 $^{19}\text{F}$ -MRI

MRI 具有高灵敏度、空间分辨率和软组织分辨率,临床应用前景广阔<sup>[4]</sup>。近年来,随着多核 MR 的崛起,对于心血管、肿瘤等多种疾病,已从传统影像学形态学诊断模式转向早期分子影像精准诊治模式。 $^{19}\text{F}$  是  $^1\text{H}$  后最适于 MRI 的原子核,自然丰度 100%<sup>[5]</sup>,无放射性,旋磁比和灵敏度分别为  $^1\text{H}$  的 94% 和 83%。人体内含氟量很少,使  $^{19}\text{F}$ -MRI 用于活体研究几乎不受本底信号干扰<sup>[6]</sup>,免于灵敏度低、背景信号复杂等给  $^1\text{H}$ -MRI 造成的困境,在药物递送<sup>[7]</sup>、原位氧分压测定<sup>[8]</sup> 以及肿瘤靶向<sup>[9]</sup> 等方面显示出巨大优势。开发多模态、多重刺激智能响应性  $^{19}\text{F}$ -MRI 纳米分子成像探针,对促进分子影像和诊疗一体化的发展具有重要作用。

## 2 智能响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针诊断肿瘤

智能响应性探针可在外界环境作用下针对肿瘤细胞或正常细胞内外环境之间的生物学差异及肿瘤特征<sup>[10]</sup> 而特异地靶向目的细胞。外界刺激包括生物分子(酶、谷胱甘肽和抗体)、化学物质(pH 值、氧气)和外部条件(光、热、磁性)<sup>[11-12]</sup> 等。采用各种智能响应性  $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针观察药物在组织内的分布代谢和肿瘤可视化成像正逐步成为功能性纳米医药材料的发展趋势之一。基于  $^{19}\text{F}$ -MRI,智能响应性纳米探针可为精确诊断和治疗肿瘤提供技术平台。

2.1 pH 响应性  $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针 基于肿瘤细胞快速生长导致糖酵解增强和乳酸过度积累,肿瘤细胞外 pH 值(6.5~7.2)略低于正常组织和血液 pH 值(7.4 左右)<sup>[13]</sup>,现已开发 pH 响应性肿瘤探针。

酸性 pH 值是肿瘤微环境的重要特征。GUO 等<sup>[14]</sup> 设计的响应性探针 FNP-PEG 由金属有机框架(metal organic framework, MOF)和 4-三氟甲基咪唑组成,将氟原子引入纳米颗粒内部,以增强肿瘤成像效果。根据 MOF 的 pH 响应特性,在 pH 值 > 7.4 的溶液中探针的氟原子流动性差,  $T_2$  较短,无  $^{19}\text{F}$  信号;随着 pH 值降低,探针分解,氟原子流动性增强,  $T_2$  逐渐延长,  $^{19}\text{F}$  信号增强,表现出明显 pH 值依赖的  $^{19}\text{F}$  信号变化特性。体外和活体肿瘤  $^{19}\text{F}$ -MRI 结果表明,基于 MOF 的纳米探针用于  $^{19}\text{F}$ -MRI 具有高度潜力。

肿瘤细胞与循环血液内的 pH 值差异也可作为开关调节  $^{19}\text{F}$ -MRI 信号。CHEN 等<sup>[15]</sup> 报道一种 pH 响应  $^{19}\text{F}$  纳米探针,以介孔二氧化硅纳米颗粒包裹  $^{19}\text{F}$  对比剂,  $^{19}\text{F}$  信号在 pH 值为中性的细胞内被关闭,而在酸性(pH 值 < 6.0)细胞内对比剂被释放,  $^{19}\text{F}$  信号“打开”。该探针作为肿瘤高灵敏度 MRI 和荧光多模态生物传感器拥有巨大潜力。

HUANG 等<sup>[16]</sup> 开发的探针对特定 pH 值转变存在双(开/关)响应。每个 pH 值转换均有特定  $^{19}\text{F}$  编码,通过激活条形码即可读出 pH 值。pH > pKa 时,疏水段自组装成胶束,运动受限导致  $^{19}\text{F}$  信号被抑制;而 pH < pKa 时,氨基质子化,使胶束水解,  $^{19}\text{F}$  信号恢复。这种高灵敏度 pH 响应性  $^{19}\text{F}$ -MR 纳米探针可响应 2 个相邻 pKa 值,可通过直接读取 pH 值而识别细微差异。

2.2 酶响应性  $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针 特异性酶(如蛋白酶或糖苷酶)表达变化是病理状态的另一特征。高灵敏度组织酶活性成像可为研究哺乳动物生物学功能提供有用信息。

MRI 可用于可视化体内酶活性。GUO 等<sup>[17]</sup> 合成了一种可检测磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2)活性的壳核结构纳米探针,由磷脂包裹全氟 15-冠-5-乙醚(perfluoro-15-crown-5-ether, PFCE)疏水核心和掺钆( $\text{Gd}^{3+}$ )的  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  上转换发光纳米颗粒组成。高自旋顺磁金属离子( $\text{Gd}^{3+}$ )在顺磁弛豫增强(paramagnetic relaxation enhancement, PRE)效应下缩短  $^{19}\text{F}$  横向弛豫时间( $T_2$ ),抑制 PFCE 的  $^{19}\text{F}$  信号,在 PLA2 作用下水解释放  $\text{Gd}^{3+}$  而“打开”信号。该探针由此通过  $^{19}\text{F}$ -MR 检测肿瘤 PLA2 活性(图 1)。

Caspase-1、-3 和 -7 是细胞凋亡标志物, MRI 检测活体 caspase-1、-3/7 活性可为肿瘤靶向和治疗提供重要信息。AKAZAWA 等<sup>[18-19]</sup> 制备了具有酶响应性调节  $^{19}\text{F}$ -MR 信号的探针,以二氧化硅为外壳包裹 PFCE 核心,重复酶底物肽 DEVD 序列在 caspase-1、caspase-3/7 作用下水解释放  $\text{Gd}^{3+}$ , 基于 PRE 效应增强探针的“开”效应,通过  $^{19}\text{F}$ -MRI 检测小鼠体内 caspase-1、caspase-3/7 活性,高灵敏度检测 IL-6 介导的免疫应答。 $^{19}\text{F}$ -MRI 也可通过注射高剂量探针来提高灵敏度,因此需要聚集低剂量  $^{19}\text{F}$  探针,同时延长其  $T_2$ 。DING 等<sup>[20]</sup> 设计出一种双模态探针,在胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)和弗林蛋白酶作用下发生点击缩合反应而聚集,启动  $^{19}\text{F}$ -MRI 并增强  $T_2$   $^1\text{H}$ -MR 信

号,检测弗林蛋白酶活性;在 14.1 T 场强下对斑马鱼肿瘤的成像结果表明,该探针有望用于早期肿瘤精准 $^1\text{H}$ 和 $^{19}\text{F}$ 双模态 MRI。

酶响应性探针对检测基因表达和酶活性具有重要意义。编码 $\beta$ -半乳糖苷酶( $\beta$ -galactosidase,  $\beta$ -gal)的 lac Z 基因可作为报告基因用于评估或定量基因表达<sup>[21]</sup>。Yu<sup>[22]</sup>等开发了 $\beta$ -gal 活化探针,瘤内注射后, $\beta$ -gal 诱导探针裂解,可采用 $^{19}\text{F}$ 化学位移成像技术和 NMR 检测体内 $\beta$ -gal 活性。

2.3 还原响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针 另一种还原响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 探针也可用于检测肿瘤细胞。乏氧和还原性生物分子(如还原酶和 GSH)的过量产生可改变肿瘤微环境的氧化还原电位<sup>[23]</sup>,可将 GSH 水平的显著差异用作氧化还原响应性 MR 的触发点。

天冬酰胺内切酶(legumain, Lgmn)可作为诊断癌症的重要指标。DING 等<sup>[24]</sup>合成了一种检测 GSH 和 Lgmn 酶活性的探针,其内的双硫键被细胞内 GSH 还原而发生点击缩合反应,通过分子间相互作用而自组装,导致 $^{19}\text{F}$ 信号“关闭”;在 Lgmn 酶作用下,探针解开成为游离单体, $^{19}\text{F}$ 信号“打开”,由此实现 14.1 T 高场强下的斑马鱼肿瘤成像,并有望成为新的肿瘤靶向试剂而用于临床。FU 等<sup>[25]</sup>设计了一种新型支链氟化糖聚合物作为 $^{19}\text{F}$ -MR 对比剂,可对还原环境产生反应,用于肿瘤靶向成像;交联单体中的二硫键使聚合物在二硫苏糖醇下发生裂解,从支链向线性结构转变,导致 $^{19}\text{F}$ -MR 信号增强。这些含氟共聚物对还原性环境高度敏感,对肿瘤细胞亲和力高,有望成为肿瘤靶向成像的候选分子。

HUANG 等<sup>[26]</sup>制备的细胞内还原微环境诱导的氨基活化 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米探针可用于体内无创生物硫醇成像,氟化片段被紧密包裹在纳米探针的疏水核心中,流动受限使 $^{19}\text{F}$ 信号沉默;遇到巯基时探针水解, $^{19}\text{F}$ 信号打开。该探针能对内源性硫醇成像,且不受内源性背景信号的干扰。

2.4 乏氧响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针 乏氧可由实体肿瘤和其他病理状态引起,与肿瘤细胞增殖相关<sup>[27]</sup>;检测细胞乏氧是制定治疗计划的关键。现已

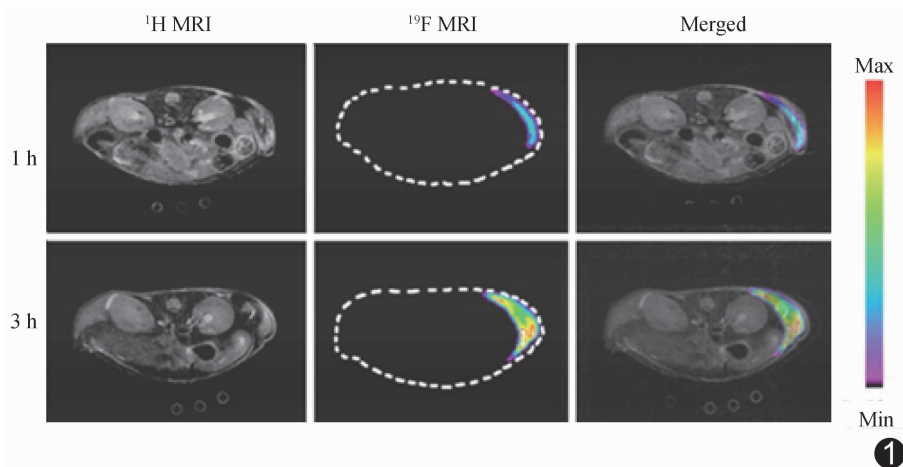


图 1 荷瘤鼠 $^1\text{H}$ 、 $^{19}\text{F}$ -MRI 及融合图像<sup>[17]</sup>

开发出基于 $\text{Cu}^{2+}$ 的 $^{19}\text{F}$ -MR 探针用于检测乏氧。 $\text{Cu}^{2+}$ 能被生物还原剂还原,可作为 $^{19}\text{F}$ 信号的开关。不同氧化状态下的 Cu 磁性不同, $\text{Cu}^{2+}$ 为顺磁性, $\text{Cu}^{+}$ 则为抗磁性。 $\text{Cu}^{2+}$ 氧化状态下,顺磁中心通过 PRE 效应抑制氟信号。改变配体环境后, $\text{Cu}^{2+}$ 被还原为 $\text{Cu}^{+}$ ,同时 $^{19}\text{F}$  T1 和 T2 延长和 $^{19}\text{F}$ 信号再现<sup>[28]</sup>。

DU 等<sup>[29]</sup>合成了一种乏氧响应的 $^{19}\text{F}$ -MR 探针,氟原子接近顺磁 $\text{Cu}^{2+}$ 时, $^{19}\text{F}$ 信号被关闭; $\text{Cu}^{2+}$ 被乏氧细胞摄取后还原为抗磁 $\text{Cu}^{+}$ ,启动 $^{19}\text{F}$ -MR 信号,使 $^{19}\text{F}$ -MRI 可在还原环境中区分乏氧细胞与常氧细胞。ENRIQUEZ 等<sup>[28]</sup>应用乏氧响应性探针监测半胱氨酸活性;半胱氨酸还原 $\text{Cu}^{2+}$ 配合物后,氟化大环铜配合物即启动 $^{19}\text{F}$ -MRI。也有 $^{19}\text{F}$ -MRI 和荧光成像探针<sup>[30]</sup>被开发作为生物传感器调节 $^{19}\text{F}$ 和荧光信号:含 $\text{Cu}^{2+}$ 探针显示无 $^{19}\text{F}$ -MRI 信号与荧光信号减弱; $\text{Cu}^{2+}$ 被还原后信号开启,可在乏氧细胞中观察到 $^{19}\text{F}$ 信号,铜离子和配体解离后,其中的 $^{19}\text{F}$ 和荧光信号增加。这种含氟荧光衍生物可为检测乏氧细胞环境提供成像信息,并区分乏氧肿瘤细胞和常氧肿瘤细胞。

2.5 光/热响应性 $^{19}\text{F}$ -MR 纳米分子成像探针

TANG 等<sup>[31]</sup>合成一种水溶性智能多重响应性自组装 $^{19}\text{F}$ 纳米探针,含吡啶菁绿和 $^{19}\text{F}$ ,可对氧化还原和近红外光产生响应,激活还原性肿瘤微环境中的 $^{19}\text{F}$ 信号,有效提高 $^{19}\text{F}$ -NMR/MRI 成像灵敏度;还可通过光热效应使肿瘤表明温度迅速增加,从而实现精确成像和治疗肿瘤。KOLOUCHOVA 等<sup>[32]</sup>开发了一种具有生物相容性、温度响应性的新型聚合物纳米探针,具有热响应特性,可控制其在加热水溶液中经自组装形成不同大小的共聚物,由此适用于肿瘤和炎症成像;体外

实验显示探针具有良好的成像敏感性,对多种细胞系无毒性作用。鉴于肿瘤组织温度(42℃)高于正常组织温度(37℃),IIMA 等<sup>[33]</sup>合成一种可对温差变化做出响应的<sup>19</sup>F-MRI 探针,通过模拟温度变化进行成像,随温度升高(37~42℃),从固态到液态相变引起的分子运动可致<sup>19</sup>F-MRI 信号和 T2 值变化,有利于<sup>19</sup>F-MRI 诊断肿瘤。

### 3 小结与展望

针对生理和疾病特异性分子调节信号开发各种智能响应性 MR 纳米分子<sup>19</sup>F 成像探针作为智能成像工具,对检测肿瘤和研发新药具有重要意义。从成像角度来看,实现刺激响应性探针的临床转化需要提高 MRI 灵敏度,为此目前的策略是以较长扫描时间来获得良好信噪比。未来通过改进材料设计,如加入金属离子合成新型 MR 纳米分子成像探针等来提高灵敏度将成为重要研究方向。

### 【参考文献】

- [1] CUI D, LI P, ZHEN X, et al. Thermoresponsive semiconducting polymer nanoparticles for contrast-enhanced photoacoustic imaging[J]. *Adv Funct Mater*, 2019,29(38):1903461.
- [2] LI Y, WU Q, KANG M, et al. Boosting the photodynamic therapy efficiency by using stimuli-responsive and AIE-featured nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2020,232:119749.
- [3] ZHUANG J, YING M, SPIEKERMANN K, et al. Biomimetic nanoemulsions for oxygen delivery in vivo[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(49):e1804693.
- [4] AHRENS E T, HELFER B M, OHANLON C F, et al. Clinical cell therapy imaging using a perfluorocarbon tracer and fluorine - <sup>19</sup>F MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2014,72(6):1696-1701.
- [5] REID D G, MURPHY P S. Fluorine magnetic resonance in vivo: A powerful tool in the study of drug distribution and metabolism [J]. *Drug Discovery Today*, 2008,13(11-12):473-480.
- [6] TIROTTA I, DICHIARANTE V, PIGLIACELLI C, et al. <sup>19</sup>F magnetic resonance imaging (MRI): From design of materials to clinical applications[J]. *Chem Rev*, 2015,115(2):1106-1129.
- [7] VU-QUANG H, VINDING M S, NIELSEN T, et al. Theranostic tumor targeted nanoparticles combining drug delivery with dual near infrared and (<sup>19</sup>)F magnetic resonance imaging modalities[J]. *Nanomedicine*, 2016,12(7):1873-1884.
- [8] GULYAEV M V, KUZNETSOVA A V, SILACHEV D N, et al. Realization of <sup>19</sup>F MRI oximetry method using perfluorodecalin[J]. *MAGMA*, 2019,32(3):307-315.
- [9] ZHANG C, MOONSHI S S, WANG W, et al. High F-content perfluoropolyether-based nanoparticles for targeted detection of breast cancer by (<sup>19</sup>)F magnetic resonance and optical imaging

- [J]. *ACS Nano*, 2018,12(9):9162-9176.
- [10] ZHU J, HE K, DAI Z, et al. Self-assembly of luminescent gold nanoparticles with sensitive ph-stimulated structure transformation and emission response toward lysosome escape and intracellular imaging [J]. *Anal Chem*, 2019, 91 (13): 8237-8243.
- [11] LI X, HAN J, QIN J, et al. Mesoporous silica nanobeads dual-functionalized with AIEgens and leaning pillar [6] arene-based supramolecular switches for imaging and stimuli-responsive drug release[J]. *Chem Commun*, 2019,55(94):14099-14102.
- [12] LIU W, PAN Y, XIAO W, et al. Recent developments on zinc (ii) metal - organic framework nanocarriers for physiological pH-responsive drug delivery [J]. *Med Chem Comm*, 2019, 10 (12):2038-2051.
- [13] OISHI M, SUMITANI S, NAGASAKI Y. On ■ Off regulation of <sup>19</sup>F magnetic resonance signals based on pH-sensitive PEGylated nanogels for potential tumor-specific smart <sup>19</sup>F MRI probes[J]. *Bioconjugate Chem*, 2007,18(5):1379-1382.
- [14] GUO C, XU S, ARSHAD A, et al. A pH-responsive nanoprobe for turn-on <sup>19</sup>F-magnetic resonance imaging[J]. *Chem Commun*, 2018,54(70):9853-9856.
- [15] CHEN S, YANG Y, LI H, et al. pH-triggered Au-fluorescent mesoporous silica nanoparticles for <sup>19</sup>F MR/fluorescent multimodal cancer cellular imaging [J]. *Chem Commun*, 2014, 50(3):283-285.
- [16] HUANG X, HUANG G, ZHANG S, et al. Multi-chromatic pH - Activatable <sup>19</sup>F - MRI nanoprobe with binary ON/OFF pH transitions and chemical-shift barcodes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013,52(31):8074-8078.
- [17] GUO C, ZHANG Y, LI Y, et al. <sup>19</sup>F MRI Nanoprobes for the turn-on detection of phospholipase A2 with a low background [J]. *Anal Chem*, 2019,91(13):8147-8153.
- [18] AKAZAWA K, SUGIHARA F, NAKAMURA T, et al. Highly sensitive detection of caspase-3/7 activity in living mice using enzyme-responsive <sup>19</sup>F MRI nanoprobe [J]. *Bioconjug Chem*, 2018,29(5):1720-1728.
- [19] AKAZAWA K, SUGIHARA F, MINOSHIMA M, et al. Sensing caspase-1 activity using activatable <sup>19</sup>F MRI nanoprobe with improved turn-on kinetics [J]. *Chem Commun*, 2018, 54 (83):11785-11788.
- [20] DING Z, SUN H, GE S, et al. Furin-controlled Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticle aggregation and <sup>19</sup>F signal “Turn - On” for precise MR imaging of tumors [J]. *Advanced Functional Materials*, 2019,29(43):1903860.
- [21] MERKWITZ C, BLASCHUK O, WINKLER J, et al. Advantages and limitations of salmon-gal/tetrazolium salt histochemistry for the detection of LacZ reporter gene activity in murine epithelial tissue [J]. *J Histochem Cytochem*, 2017, 65 (4):197-206.
- [22] YU J-X, KODIBAGGAR V D, HALLAC R R, et al. Dual <sup>19</sup>F/<sup>1</sup>H MR gene reporter molecules for in vivo detection of β-

- galactosidase[J]. *Bioconjugate Chem*, 2012, 23(3):596-603.
- [23] BANSAL A, SIMON M C. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(7):2291-2298.
- [24] YUAN Y, GE S, SUN H, et al. Intracellular self-assembly and disassembly of  $^{19}\text{F}$  nanoparticles confer respective “off” and “on”  $^{19}\text{F}$  NMR/MRI signals for legumain activity detection in zebrafish[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(5):5117-5124.
- [25] FU C, TANG J, PYE A, et al. Fluorinated glycopolymers as reduction-responsive  $^{19}\text{F}$  MRI agents for targeted imaging of cancer[J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(5):2043-2050.
- [26] HUANG P, GUO W, YANG G, et al. Fluorine meets amine: Reducing microenvironment-induced amino-activatable nanoprobe for  $^{19}\text{F}$ -magnetic resonance imaging of biothiols[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(22):18532-18542.
- [27] SONG D, BERINGHS A O R, ZHUANG Z, et al. Overcoming hypoxia-induced chemoresistance to cisplatin through tumor oxygenation monitored by optical imaging [J]. *Nanotheranostics*, 2019, 3(2):223.
- [28] ENRIQUEZ J S, YU M, BOULEY B S, et al. Copper (ii) complexes for cysteine detection using  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance [J]. *Dalton Transactions*, 2018, 47(42):15024-15030.
- [29] DU Z, ZHANG X, GUO Z, et al. X-ray-controlled generation of peroxyxynitrite based on nanosized  $\text{LiLuF}_4: \text{Ce} (3+)$  scintillators and their applications for radiosensitization[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(43):e1804046.
- [30] KADAKIA R T, XIE D, MARTINEZ D, et al. A dual-responsive probe for detecting cellular hypoxia using  $^{19}\text{F}$  magnetic resonance and fluorescence[J]. *Chem Commun*, 2019, 55(60):8860-8863.
- [31] TANG X, GONG X, LI A, et al. Cascaded multiresponsive self-assembled (19) F MRI nanoprobe with redox-triggered activation and NIR-induced amplification[J]. *Nano Lett*, 2020, 20(1):363-371.
- [32] KOLOUCHOVA K, SEDLACEK O, JIRAK D, et al. Self-assembled thermoresponsive polymeric nanogels for (19) F MR imaging[J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(8):3515-3524.
- [33] IIMA R, TAKEGAMI S, KONISHI A, et al. Thermal behavior of (19)F nuclear magnetic resonance signal of (19)F-containing compound in lipid nano-emulsion for potential tumor diagnosis[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(6):2679-2686.