

分子显像在糖尿病及其并发症中的应用研究进展

Application research progress of molecular imaging in diabetes mellitus and diabetic complications

Li Jun, Liu Xingdang

引用本文:

李军, 刘兴党. 分子显像在糖尿病及其并发症中的应用研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(3): 174-179. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159

Li Jun, Liu Xingdang. Application research progress of molecular imaging in diabetes mellitus and diabetic complications[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(3): 174-179. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

正电子放射性核素显像在肾癌诊断中的研究进展

Research progress of positron radionuclide imaging in the diagnosis of renal cell carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 575-581 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201905013-00067>

液体试餐核素胃排空显像对糖尿病患者胃排空功能的研究

Research on gastric emptying in diabetic patients using radionuclide-labeled liquid test meal

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(3): 178-183 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.03.004>

放射性核素显像探针在细胞凋亡中的研究进展

Research progress of radionuclide imaging probes in apoptosis

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(6): 559-564, 576 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.015>

核素显像在原发性醛固酮增多症患者中的应用

Application of radionuclide imaging in patients with primary aldosteronism

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(5): 456-461 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.05.013>

放射性核素标记的金纳米颗粒在肿瘤诊疗中的研究进展

Research progress of radionuclide-labeled gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 383-390 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006007-00051>

正电子核素心肌代谢显像剂的研究进展

Research progress of positron radionuclide myocardial metabolism imaging agents

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(3): 192-197 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202002041-00021>

分子显像在糖尿病及其并发症中的应用研究进展

李军¹ 刘兴党²

¹北京大学深圳医院核医学科, 深圳 518036; ²复旦大学附属华山医院核医学科, 上海市核医学质量控制中心, 上海 200040

通信作者: 刘兴党, Email: xingdliu@yahoo.com

【摘要】 糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 全球有超过4亿的糖尿病患者。1型糖尿病和2型糖尿病的发病机制与胰岛 β 细胞的减少和功能受损相关。糖尿病患者若长时间高血糖, 则会导致心血管疾病、神经病变、糖尿病足及其他并发症。笔者就不同种类的PET或SPECT分子显像在糖尿病患者的胰岛 β 细胞的功能监测以及冠状动脉病变、心肌病、自主神经病变、大脑异常和糖尿病足的早期精准诊断中的应用研究进展进行综述。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病并发症; 分子显像; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159)

Application research progress of molecular imaging in diabetes mellitus and diabetic complications

Li Jun¹, Liu Xingdang²

¹Department of Nuclear Medicine, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China;

²Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai Nuclear Medicine Quality Control Center, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Liu Xingdang, Email: xingdliu@yahoo.com

【Abstract】 Diabetes mellitus is a chronic and metabolic disease affecting more than 400 million people in the world. The pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus is associated with the decrease or functional impairment of pancreatic β cells. With long-term hyperglycemia, diabetic patients will develop cardiovascular disease, neuropathy, diabetic foot and other complications. This paper reviews the application research progress of different types of PET and SPECT molecular imaging in the function monitoring of pancreatic β cells, and early diagnosis of diabetic complications such as coronary artery disease, cardiomyopathy, autonomic neuropathy, brain abnormalities and diabetic foot in diabetic patients.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetes complications; Molecular imaging; Positron-emission tomography; Tomography, emission-computed, single-photon

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007026-00159)

糖尿病是因胰岛素分泌不足或对胰岛素作用抵抗或不敏感而引起的血糖升高的代谢性疾病。2017年, 全球糖尿病的发病人数约为4.25亿, 预计到2045年, 这一数字将增加到6.29亿^[1]。根据国际糖尿病联合会2015年收集的糖尿病流行病学数据和世界卫生组织的一般卫生支出数据, 糖尿病给全世界带来了沉重的经济和医疗负担^[2]。糖尿病主要分为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖

尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。T1DM是由免疫介导的胰岛 β 细胞破坏导致的胰岛素绝对缺乏的自身免疫性疾病, 其占糖尿病的5%~10%; T2DM是以胰岛素抵抗或胰岛 β 细胞功能失调为特征的慢性代谢性疾病, 其占糖尿病的90%以上^[1]。大量研究结果显示, 遗传易感性和环境因素在T1DM和T2DM的发病机制中起着重要作用。T1DM和T2DM的发病机制与胰岛 β 细胞功能受损或数量减少有

关。目前,对糖尿病的预防和治疗都集中在维持胰岛 β 细胞的数量及功能上。因此,对胰岛 β 细胞进行显像有助于明确和监测糖尿病的进展,评估糖尿病治疗的疗效,并对患者进行个体化治疗^[3]。

糖尿病患者可能发生许多并发症,其中最具破坏性的并发症是血管并发症。血管并发症分为微血管病变(小血管损伤)和大血管病变(动脉损伤),微血管病变包括视网膜病变、肾脏血管病变和神经病变,而大血管病变包括会导致心肌梗死的心血管疾病和以卒中为表现的脑血管疾病^[4]。糖尿病还会增加阿尔茨海默病和帕金森病等慢性神经退行性疾病发病的风险^[5]。

糖尿病及其并发症严重影响患者的健康,给患者及其家庭和社会带来沉重的负担。因此,需要更加有效的技术对糖尿病的发病机制进行研究,并提供精准的早期诊断。分子显像技术如PET和SPECT等与提供解剖学信息的传统诊断成像技术相比,可以利用特殊的分子探针或显像剂来检测疾病。这些显像技术已被广泛研究,并在临床前和临床研究中用于糖尿病的诊断和治疗监测^[3]。我们对分子显像在糖尿病患者胰岛 β 细胞的功能监测和并发症的早期诊断中的应用研究进展进行综述。

1 胰岛 β 细胞的分子显像

目前,T1DM和T2DM的标准诊断只能通过分析患者的血糖或糖化血红蛋白水平来间接地确定其是否持续高血糖。然而,只有在超过80%的胰岛 β 细胞功能丧失时,血糖和糖化血红蛋白水平才会发生明显改变^[6],因此,监测胰岛 β 细胞功能和数量的变化尤为重要。胰岛 β 细胞非侵入性显像将在糖尿病的发病机制、疾病进展和胰岛 β 细胞的数量监测等方面提供重要信息^[7]。显像结果将会给临床医师提供有效的信息,进而帮助其制定更加合理的治疗方案。

囊泡单胺转运蛋白2(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)是一种转运神经递质的膜蛋白,其广泛表达于中枢和外周神经系统、造血系统及神经内分泌系统。胰岛 β 细胞作为神经内分泌系统的组成部分,也表达VMAT2^[8]。现有的研究均是利用二氢丁苯那嗪(dihydrotrabenazine, DTBZ)的衍生物与VMAT2结合,¹¹C-DTBZ、¹⁸F-氟乙基-二氢丁苯那嗪(¹⁸F-fluoroethyl-DTBZ, ¹⁸F-FE-DTBZ)及其代谢更稳定的类似物¹⁸F-FE-DTBZ-d4均已用于胰岛 β 细胞的显像^[9]。然而,这些显像剂在胰岛 β 细胞显像中的应用还存在争议。Fagerholm等^[10]的研究结果表明,在人体和大鼠中注射¹¹C-DTBZ后,胰腺均呈现最高信号,大多数信号并未在胰岛中,而是显像剂与外分泌胰腺组织非特异性结合。在使用¹⁸F-FE-DTBZ进行的研究中也有类似的发现,且由于¹⁸F-FE-DTBZ有很高的脱氟作用,导致显像剂浓聚于骨骼

中^[9]。这些争议的原因可能如下:首先,由于糖尿病引起患者多种组织器官发生炎症反应,导致显像剂的非特异性结合更高;其次,外分泌胰腺组织也表达VMAT2,导致胰腺信号增强^[11]。总之,VMAT2可作为胰岛 β 细胞PET显像的靶蛋白。目前的VMAT2显像剂均显示出较高的非特异性摄取(主要在外分泌胰腺组织),有待进一步优化。此外,由于啮齿类动物的胰岛不表达VMAT2,因此选择合适的体内模型十分重要。

胰高血糖素样肽1受体(glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R)也在胰岛 β 细胞上表达,其能刺激胰岛素的合成和分泌,并促进胰岛 β 细胞增殖。因为GLP-1R只表达在胰岛 β 细胞上,所以其适用于分子显像。Selvaraju等^[12]使用⁶⁸Ga-三乙酸-艾塞那肽(⁶⁸Ga-DO3A-exendin-4)在大鼠和非人类灵长类动物模型中进行了一项研究,相比于正常大鼠,链脲霉素诱导破坏胰岛 β 细胞的糖尿病大鼠的胰腺对⁶⁸Ga-三乙酸-艾塞那肽的摄取下降超过80%,这表明非侵入性地定量GLP-1R是可行的,GLP-1R是一种非常有前景的评估胰岛 β 细胞的靶蛋白。迄今为止,研究者们已经测试了多种不同的艾塞那肽衍生物,结果均证明艾塞那肽及其衍生物可以靶向结合GLP-1R^[13]。

磺酰脲类受体(sulfonylurea receptor, SUR)1与ATP敏感性钾(KATP)通道相耦连,其与配体结合后可促使该通道关闭,引起细胞膜去极化,使电压依赖性钙通道开放,Ca²⁺内流以促使胰岛素释放。SUR分为不同的亚型,SUR1仅在胰岛 β 细胞和大脑中表达。磺酰脲类药物(如甲苯磺丁脲、格列本脲和格列吡嗪)是治疗T2DM的常用药物。目前,已有一些放射性核素标记的SUR1衍生物成为胰岛 β 细胞显像的潜在候选药物。Schneider等^[14]研究了多种¹⁸F和⁹⁹Tc^m标记的格列本脲衍生物,尽管这些药物与受体有良好的亲和力及药理作用,但尚未成功用于人体研究。原因是其虽然在胰腺中有稳定的放射性信号,但由于背景信号太强,所以影响了靶器官的定量可靠性^[15]。目前没有有效的显像剂来探测胰岛 β 细胞中的SUR1,尚需进一步的研究。

2 糖尿病性冠状动脉病变的分子显像

心血管疾病是糖尿病患者最常见的病死原因,约占糖尿病相关性病死原因的三分之二,其中约40%源于缺血性心脏病,15%源于其他形式的心脏病(主要是充血性心力衰竭),10%源于卒中^[16]。动脉粥样硬化的PET和SPECT分子显像技术已被广泛研究,动脉粥样硬化相关的生物标志物(如冠状动脉钙化和炎症)的分子显像亦被广泛应用。

冠状动脉钙化是一种公认的动脉粥样硬化的生物标志物,且其作为一种筛查指标,已被证明在无症状人群中具有明显的预后价值^[17]。¹⁸F-NaF因对钙磷灰石晶体具有高亲

和力而最初被用作检测肿瘤骨转移的 PET 示踪剂。除了骨显像, $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ 也可用于冠状动脉钙化的筛查。 $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ 可用于斑块形成早期分子钙沉积的显像, 并有可能在新生动脉粥样硬化灶内检出 CT 不可见的微钙化^[18]。冠状动脉的 $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ 摄取也与总斑块负荷和冠状动脉事件史有关。因此, $^{18}\text{F}\text{-NaF}$ PET 可能成为一种新的诊断高危患者及冠状动脉粥样硬化斑块的分子显像方法^[19]。

$^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 是临床上最常用的 PET 显像剂, 已广泛应用于动脉粥样硬化斑块相关炎症的诊断。 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET 信号可反映动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞的代谢活性、局部缺氧和微循环显像剂的传递效率。Kim 等^[20]应用 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET 分析了 90 例不同糖耐量的受试者发现, 糖耐量受损患者和 T2DM 患者心肌中 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 的摄取均明显高于血糖正常的受试者。以上结果表明, $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET 具有早期检出易损斑块和确定糖代谢异常患者危险分层的能力。

3 糖尿病性心肌病的分子显像

糖尿病性心肌病是在患者没有冠心病、瓣膜病或高血压性心脏病的情况下, 由糖尿病引起的心脏结构和(或)功能的改变, 进而增加心力衰竭的风险^[21]。糖尿病性心肌病被认为是由糖尿病患者的高血糖、血脂异常和炎症引起的心肌组织损伤。

门控 SPECT(gated SPECT, G-SPECT)通过一次测试即可同时评估左心室功能和心肌灌注的异常程度, 从而得到关于心肌功能的信息, 这使得 G-SPECT 在鉴别缺血性与非缺血性心肌病方面有很高的灵敏度。然而, 尚未明确哪些糖尿病患者需要通过 G-SPECT 评估心肌功能^[22]。

与 G-SPECT 相比, PET 可以定量评估患者的心肌血流量和冠状动脉血流储备分数。糖尿病性心肌病患者的冠状动脉微循环明显受损, PET 可以对不同程度胰岛素抵抗的心肌变化进行评估。 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET 可用于心肌功能障碍与心肌基质代谢的相关性研究。然而, $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET 的主要局限性是其易受糖尿病患者代谢障碍的影响。与 $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ 相比, $^{13}\text{N}\text{-NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 是心肌灌注显像中使用最早的正电子显像剂, 但其物理半衰期仅为 9.96 min, 必须配备医用回旋加速器才能用于临床, 且不适用于运动负荷显像。 $^{82}\text{RbCl}$ 不会受到异常葡萄糖代谢的影响, 故更适用于糖尿病患者心肌血流量的 PET 显像。Byrne 等^[23]的研究结果表明, $^{82}\text{RbCl}$ PET 显像提示 T2DM 合并收缩期心力衰竭的患者的的心肌血流量低于血糖正常而发生收缩期心力衰竭的患者。

4 糖尿病性自主神经病变的分子显像

心脏自主神经病变是一种常见但容易被忽视的糖尿病并发症, 其会增加糖尿病患者的病死风险。T1DM 患者心

脏自主神经病变的发病率为 1%~90%, T2DM 患者为 20%~73%^[24]。目前可直接用于评估心脏交感神经受损的方法只有 PET 和 SPECT, 临床主要应用的分子显像方法为 ^{123}I -间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG) SPECT 和 ^{11}C -左旋间羟基麻黄素(hydroxyephedrine, HED) PET^[25]。

尽管 ^{123}I -MIBG 在心肌中可被迅速摄取, 但其摄取受患者体重和舒张压的影响, 故 ^{123}I -MIBG 不能精准检测自主神经病变^[26]。 ^{11}C -HED PET 可通过评估心肌显像剂滞留和洗脱的区域来反映糖尿病患者左心室交感神经的状况。去甲肾上腺素转运蛋白介导的交感神经可以特异性摄取 ^{11}C -HED。因此, ^{11}C -HED 可用于监测 T1DM 患者的交感神经群并评估其中的自主神经功能缺损^[27]。 ^{18}F -氟溴苄胍(N-[3-bromo-4-(3-fluoro-propoxy)-benzyl]-guanidine, LMI1195) 是一种新型 PET 显像剂, 可用于心脏神经显像, 其被设计为苄胍类似物。 ^{18}F -LMI1195 作为去甲肾上腺素转运蛋白的底物, 可通过动物模型 PET 显像评估心脏交感神经的功能; 首次人体研究结果显示, ^{18}F -LMI1195 具有良好的耐受性, 其辐射剂量可与其他常用的 PET 显像剂相媲美; 心肌和邻近器官的动力学研究结果表明, 常规剂量的 ^{18}F -LMI1195 可用于心脏显像, 这也表明其可能有助于评估糖尿病患者心脏交感神经的功能^[28]。

以上研究结果表明, PET 和 SPECT 可对心脏自主神经功能进行无创、实时的评估, 并可能成为诊断显像的常规方法, 同时可监测晚期糖尿病患者心脏自主神经病变的进展情况, 以预防心肌梗死和心脏性猝死。

5 糖尿病性大脑异常的分子显像

T2DM 与阿尔茨海默病的发生明显相关, 但其机制尚不完全清楚^[29]。因此, 对糖尿病患者或糖尿病前期患者的大脑进行分子显像有助于寻找糖尿病性大脑异常的病因。分子显像还可以确定患者的危险因素, 明确疾病进展的早期阶段, 达到更好地管理糖尿病患者的目的。

葡萄糖是大脑神经细胞活动的主要能量物质。虽然葡萄糖的摄取主要受大脑能量需求的影响, 但全身葡萄糖水平和神经退行性变也是影响葡萄糖摄取的主要因素。在禁食状态下, 大脑是主要的葡萄糖消耗器官。餐后, 胰岛素促进胰岛素依赖的器官和组织(如肌肉、心肌和脂肪)对葡萄糖的摄取和利用, 同时还抑制肝脏内源性葡萄糖的产生, 有利于葡萄糖在肝脏储存。胰岛素受体在脑内高度表达, 作为生长因子, 胰岛素可通过血脑屏障发挥抑制食欲和抗神经退行性的作用^[30], 但胰岛素是否能增强大脑葡萄糖摄取仍未完全确定。在 Eastman 等^[31]的研究中, $^{18}\text{F}\text{-FDG}$ PET 结果显示, T2DM 患者在受到胰岛素刺激时, 尽管大脑中葡萄糖的流失更严重, 但仍有正常的葡萄糖净滞留,

这表明糖尿病患者对葡萄糖的单向摄取可能高于非糖尿病患者。Waqas 等^[32]的一项回顾性分析结果表明, T2DM 患者的全脑¹⁸F-FDG 摄取显著低于非糖尿病患者, 这证实了糖尿病可对人体大脑造成损伤。

Takenoshita 等^[33]通过放射性标记的淀粉样蛋白和 Tau 蛋白 PET 显像鉴别出了糖尿病患者中有阿尔茨海默病病变的患者, 并分析了亚组间临床特征和脑显像结果的差异, 结果显示, 大脑 Tau 蛋白病变与糖尿病的关系更加密切。

6 糖尿病足的分子显像

T1DM 或 T2DM 患者发生足部并发症的终生风险高达 25%, 溃疡是糖尿病最常见的足部并发症, 其与糖尿病引起的周围神经和自主神经病变以及周围动脉疾病有关^[34]。因此, 管理糖尿病足部感染的关键挑战之一是监测抗菌素治疗的反应以及把握停药时机^[35]。

目前, ¹⁸F-FDG PET 鉴别神经性骨关节病、骨髓炎和足部溃疡的准确率高于 MRI。¹⁸F-FDG 在炎症部位有较高的摄取, ¹⁸F-FDG PET/CT 对疑似糖尿病足骨髓炎患者的诊断灵敏度为 74%、特异度为 91%^[36]。⁹⁹Tc^m-六甲基丙二基胺胍 (HMPAO) 可用于放射性标记白细胞, 从而进行糖尿病足骨髓炎的 SPECT 显像。示踪白细胞的 SPECT 显像对糖尿病足骨髓炎的诊断具有很高的特异度, 可用于预测和指导抗菌素治疗。

近年来, 多种细菌特异性的 PET 显像剂被用于监测临床前模型中的抗菌治疗效果。Weinstein 等^[37]通过¹⁸F-氟山梨醇 (fluorosorbitol, FDS) PET 显像对糖尿病足部感染患者的抗生素治疗效果以及病原体的抗生素敏感性进行了快速评估, 结果表明, ¹⁸F-FDS PET 能检出糖尿病足部感染患者多个部位的感染病灶(包括肌肉骨骼感染)。¹⁸F-FDS 是首个针对不同细菌类别的细菌特异性 PET 显像剂, 可鉴别糖尿病足部感染的病原体^[36]。¹⁸F-FDS PET 也能够监测抗生素治疗的反应, PET 信号的降低与患者的临床改善相关^[38]。

早期发现足部感染以及将复杂的糖尿病足情况与神经性骨关节病相鉴别仍然具有挑战性。分子显像技术的进步有望在准确诊断或排除感染以及评估感染的程度方面发挥重要作用, 从而实现糖尿病足患者的个体化治疗。

7 小结与展望

开发和改进显像技术、早期诊断糖尿病及其并发症、监测病情发展和治疗疗效能够加强对糖尿病患者的管理、改善糖尿病患者的预后, 并降低并发症导致的感染率和病死率。因此, 靶向结合生物标志物以对糖尿病及其并发症进行示踪的分子显像在糖尿病患者的早期诊断、危险分层和疗效评估方面具有重要作用。

在过去的十年中, ¹⁸F-FDG PET 提供了各种组织中葡萄糖代谢的实时动态图像, 大大扩展了我们对糖尿病的发病机制及其并发症的认识。PET 在研究糖尿病及其并发症发生、发展的机制(如血流、葡萄糖转运蛋白移位、下丘脑和棕色脂肪的变化)上具有独特的优势。因此, 将分子影像学技术与传统的糖尿病研究方法相结合, 对糖尿病及其并发症的早期诊断和治疗具有重要意义。

我们对评估引起糖尿病患者胰岛 β 细胞的功能变化及糖尿病并发症的分子显像进行了综述。先进的分子显像技术不仅可以帮助临床医师深入了解糖尿病患者胰岛 β 细胞及并发症的病理生理学变化, 还可以早期鉴别出有糖尿病并发症发展风险的患者。但是, 每种方法在诊断灵敏度、空间分辨率和所提供的信息等方面各有优缺点。我们必须结合各种方法的优点, 从而更全面地了解糖尿病的特点。因此, 整合分子、解剖学和功能方面的信息以及提高对糖尿病及其并发症显像的灵敏度、特异度和准确率有益于糖尿病及其并发症的精准诊疗。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 李军负责文献的收集与整理、综述的撰写; 刘兴党负责综述的构思与修订

参 考 文 献

- [1] Sobczak AIS, Stewart AJ. Coagulatory defects in type-1 and type-2 diabetes[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6345[2020-07-15]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/24/6345>. DOI: 10.3390/ijms20246345.
- [2] Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(6): 423–430. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
- [3] Yang JC, Zhang LJ, Wang F, et al. Molecular imaging of diabetes and diabetic complications: beyond pancreatic β -cell targeting[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 139: 32–50. DOI: 10.1016/j.addr.2018.11.007.
- [4] Afroz A, Zhang W, Loh AJW, et al. Macro- and micro-vascular complications and their determinants among people with type 2 diabetes in Bangladesh[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(5): 2939–2946. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.07.046.
- [5] Hölscher C. Novel dual GLP-1/GIP receptor agonists show neuroprotective effects in Alzheimer's and Parkinson's disease models[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 136(Pt B): 251–259. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.040.
- [6] Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(8): 676–686. DOI: 10.1080/00325481.2020.1771047.

- [7] Jodal A, Schibli R, Béhé M. Targets and probes for non-invasive imaging of β -cells[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(4): 712–727. DOI: [10.1007/s00259-016-3592-1](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3592-1).
- [8] Jiang DL, Kong YY, Ren SH, et al. Decreased striatal vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) expression in a type 1 diabetic rat model: a longitudinal study using micro-PET/CT[J]. *Nucl Med Biol*, 2020, 82/83: 89–95. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2020.02.011](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2020.02.011).
- [9] Jahan M, Eriksson O, Johnström P, et al. Decreased defluorination using the novel beta-cell imaging agent [^{18}F]FE-DTBZ-d4 in pigs examined by PET[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2011, 1(1): 33[2020-07-15]. <https://ejnmires.springeropen.com/article/s/10.1186/2191-219X-1-33>. DOI: [10.1186/2191-219X-1-33](https://doi.org/10.1186/2191-219X-1-33).
- [10] Fagerholm V, Mikkola KK, Ishizu T, et al. Assessment of islet specificity of dihydrotetabenazine radiotracer binding in rat pancreas and human pancreas[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(9): 1439–1446. DOI: [10.2967/jnumed.109.074492](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.074492).
- [11] Harris PE, Farwell MD, Ichise M. PET quantification of pancreatic VMAT 2 binding using (+) and (–) enantiomers of [^{18}F]FP-DTBZ in baboons[J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(1): 60–64. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2012.09.003](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2012.09.003).
- [12] Selvaraju RK, Veliky I, Johansson L, et al. *In vivo* imaging of the glucagonlike peptide 1 receptor in the pancreas with ^{68}Ga -labeled DO3A-exendin-4[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1458–1463. DOI: [10.2967/jnumed.112.114066](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114066).
- [13] Pattison DA, Hicks RJ. Molecular imaging in the investigation of hypoglycaemic syndromes and their management[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(6): R203–R221. DOI: [10.1530/ERC-17-0005](https://doi.org/10.1530/ERC-17-0005).
- [14] Schneider S, Feilen PJ, Schreckenberger M, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of novel glibenclamide derivatives as imaging agents for the non-invasive assessment of the pancreatic islet cell mass in animals and humans[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, 113(7): 388–395. DOI: [10.1055/s-2005-865711](https://doi.org/10.1055/s-2005-865711).
- [15] Wu ZH, Todorov I, Li L, et al. *In vivo* imaging of transplanted islets with ^{64}Cu -DO3A-VS-Cys 40 -exendin-4 by targeting GLP-1 receptor[J]. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22(8): 1587–1594. DOI: [10.1021/bc200132t](https://doi.org/10.1021/bc200132t).
- [16] De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, et al. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 2[2020-7-15]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00002/full>. DOI: [10.3389/fendo.2018.00002](https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00002).
- [17] Raggi P. Atherosclerosis imaging to refine cardiovascular risk assessment in diabetic patients: computed tomography and positron emission tomography applications[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 77–83. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.021](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.021).
- [18] Fiz F, Morbelli S, Piccardo A, et al. ^{18}F -NaF uptake by atherosclerotic plaque on PET/CT imaging: inverse correlation between calcification density and mineral metabolic activity[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(7): 1019–1023. DOI: [10.2967/jnumed.115.154229](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.154229).
- [19] Kitagawa T, Yamamoto H, Toshimitsu S, et al. ^{18}F -sodium fluoride positron emission tomography for molecular imaging of coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 385–392. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.024](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.024).
- [20] Kim TN, Kim S, Yang SJ, et al. Vascular inflammation in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: analysis with ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(2): 142–148. DOI: [10.1161/CIRCIMAGING.109.888909](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.888909).
- [21] Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, et al. Diabetic cardiomyopathy—a comprehensive updated review[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 315–326. DOI: [10.1016/j.pcad.2019.03.003](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.03.003).
- [22] Sasso FC, Rambaldi PF, Carbonara O, et al. Perspectives of nuclear diagnostic imaging in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nutr, Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(3): 208–216. DOI: [10.1016/j.numeecd.2009.08.013](https://doi.org/10.1016/j.numeecd.2009.08.013).
- [23] Byrne C, Hasbak P, Kjaer A, et al. Myocardial perfusion in patients with non-ischaemic systolic heart failure and type 2 diabetes: a cross-sectional study using rubidium-82 PET/CT[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(6): 993–1001. DOI: [10.1007/s10554-017-1295-8](https://doi.org/10.1007/s10554-017-1295-8).
- [24] Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*, 2018, 14(4): 251–256. DOI: [10.14797/mdcj-14-4-251](https://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-251).
- [25] Tokuda Y, Sakakibara M, Yoshinaga K, et al. Early therapeutic effects of adaptive servo-ventilation on cardiac sympathetic nervous function in patients with heart failure evaluated using a combination of ^{11}C -HED PET and ^{123}I -MIBG SPECT[J]. *J Nucl Cardiol*, 2019, 26(4): 1079–1089. DOI: [10.1007/s12350-017-1132-4](https://doi.org/10.1007/s12350-017-1132-4).
- [26] Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7): 654–664. DOI: [10.1002/dmrr.1224](https://doi.org/10.1002/dmrr.1224).
- [27] Raffel DM, Wieland DM. Assessment of cardiac sympathetic nerve integrity with positron emission tomography[J]. *Nucl Med Biol*, 2001, 28(5): 541–559. DOI: [10.1016/s0969-8051\(01\)00210-4](https://doi.org/10.1016/s0969-8051(01)00210-4).
- [28] Sinusas AJ, Lazewatsky J, Brunetti J, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of LMI1195: first-in-human study of a novel ^{18}F -labeled tracer for imaging myocardial innervation[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(9): 1445–1451. DOI: [10.2967/jnumed.114.140137](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140137).
- [29] Karki R, Kodamullil AT, Hofmann-Apitius M. Comorbidity analysis between Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on shared pathways and the role of T2DM drugs[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 60(2): 721–731. DOI: [10.3233/JAD-170440](https://doi.org/10.3233/JAD-170440).
- [30] Ferrannini E, Bjorkman O, Reichard GA Jr, et al. The disposal of

- an oral glucose load in healthy subjects: a quantitative study[J]. *Diabetes*, 1985, 34(6): 580–588. DOI: 10.2337/diab.34.6.580.
- [31] Eastman RC, Carson RE, Gordon MR, et al. Brain glucose metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus: a study in Pima Indians using positron emission tomography during hyperinsulinemia with euglycemic glucose clamp[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(6): 1602–1610. DOI: 10.1210/jcem-71-6-1602.
- [32] Waqas K, van Haard PMM, Postema JWA, et al. Diabetes mellitus-related fractional glucose uptake in men and women imaged with ¹⁸F-FDG PET-CT[J/OL]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(4): 773–783[2020-07-15]. <https://academic.oup.com/jes/article/3/4/773/5364742>. DOI: 10.1210/je.2019-00001.
- [33] Takenoshita N, Shimizu S, Kanetaka H, et al. Classification of clinically diagnosed Alzheimer's disease associated with diabetes based on amyloid and tau PET results[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2019, 71(1): 261–271. DOI: 10.3233/JAD-190620.
- [34] Bowling FL, Rashid ST, Boulton AJM. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(10): 606–616. DOI: 10.1038/nrendo.2015.130.
- [35] Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23 (Suppl 2): S26–37. DOI: 10.26355/eurrev_201904_17471.
- [36] Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, et al. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of osteomyelitis related to diabetic foot: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Foot (Edinb)*, 2013, 23(4): 140–148. DOI: 10.1016/j.foot.2013.07.002.
- [37] Weinstein EA, Ordonez AA, DeMarco VP, et al. Imaging *Enterobacteriaceae* infection *in vivo* with ¹⁸F-fluorodeoxysorbitol positron emission tomography[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(259): 259ra146. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009815.
- [38] Ruiz-Bedoya CA, Gordon O, Mota F, et al. Molecular imaging of diabetic foot infections: new tools for old questions[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5984[2020-07-15]. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/5984>. DOI: 10.3390/ijms20235984.
- (收稿日期: 2020–07–16)



· 读者 · 作者 · 编者 ·

常见基金项目的英文名称

- 国家自然科学基金: National Natural Science Foundation of China
- 国家自然科学基金面上项目: General Program of National Natural Science Foundation of China
- 国家自然科学基金重点项目: Key Program of National Natural Science Foundation of China
- 国家自然科学基金重大研究计划项目: Major Research Plan of the National Natural Science Foundation of China
- 国家自然科学基金国际合作与交流项目: NSFC Projects of International Cooperation and Exchanges
- 国家杰出青年科学基金: National Science Foundation for Distinguished Young Scholars
- 国家教育部科学基金: Science Foundation of Ministry of Education of China
- 教育部科学技术研究重点(重大)项目: Key (Key Grant) Project of Ministry of Education of China
- 国家教育部博士点基金: Doctoral Fund of Ministry of Education of China
- 高等学校博士学科点专项科研基金: Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China
- 国家教育部留学回国人员科研启动基金: Scientific Research Starting Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of Ministry of Education of China
- 中国博士后科学基金: China Postdoctoral Science Foundation

本刊编辑部