doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2505123

系列述评——生长障碍疾病诊疗

1 型糖尿病早期筛查的研究进展与优化策略

宋启君　综述　　孙妍　审校

（山东第一医科大学附属省立医院小儿内分泌科，山东济南　250021）

［摘要］1 型糖尿病（type 1 diabetes, T1DM）患病率逐年升高，并发症严重危害患儿生活质量。早期筛查 T1DM 有助于减少酮症酸中毒的发生，保护 β 细胞功能，延缓高危人群发病，具有重要意义。该文汇总了目前 T1DM 的国内外主要筛查技术，筛查手段仍以糖尿病相关抗体检测和糖代谢指标为核心，发病机制相关因素有望成为敏感性筛查指标。期待在我国推广 T1DM 筛查，不断提高 T1DM 的早诊早治水平。

［中国当代儿科杂志，2025，27（11）：1310-1316］

［关键词］1 型糖尿病；早期筛查；疾病机制；糖尿病抗体

Research progress and optimization strategies for early screening of type 1 diabetes

SONG Qi-Jun, SUN Yan. Department of Pediatric Endocrinology, Shandong Provincial Hospital Affliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China (Sun Y, Email: sunyan6150@126.com)

Abstract: The prevalence of type 1 diabetes (T1DM) is increasing annually, and its complications seriously impair the quality of life of affected children. Early screening for T1DM helps reduce the occurrence of diabetic ketoacidosis, protect β-cell function, and delay disease onset in high-risk populations. This article summarizes current domestic and international screening technologies for T1DM. Screening methods remain centered on detection of diabetes-related antibodies and glycometabolic markers, while factors related to disease pathogenesis hold promise as sensitive screening markers. Expanding T1DM screening in China is expected to improve early diagnosis and treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(11): 1310-1316]

Key words: Type 1 diabetes; Early screening; Disease mechanism; Diabetes-related antibody

1 型糖尿病（type 1 diabetes, T1DM）是一种由易感基因与环境因素共同作用，导致胰岛 β 细胞破坏，并终身依赖胰岛素治疗的内分泌代谢性疾病[1]。其全球患病率持续上升，预计到 2040 年，患病率较 2021 年增长 60%~107%，患者数量将达 1 350 万~1 740 万[2]。我国人口基数大且增长速度快，数据显示，我国儿童和青少年 T1DM 患病人数居全球第四[1]。T1DM 并发症危害患儿生活质量，其中严重的糖尿病酮症酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）甚至危及生命。当前，T1DM 研究领域取得重要进展：一方面，对疾病发生发展机制的认识不断深化；另一方面，筛查技术的灵敏度和早期干预的有效性显著提升。这使得在临床症状出现前识别高危人群成为可能。目前，国外已在各年龄群体中开展了多个大型筛查项目，如青少年糖尿病的环境决定因素研究、儿童自身免疫筛查项目等[3]，为制定 T1DM 早期筛查提供了重要的标准和依据。我国在 T1DM 的筛查经验、筛查策略等方面仍存在较大改进空间。本文针对 T1DM 筛查进行综述，以期汇总更多 T1DM 筛查的相关信息。

1　T1DM 早期筛查的重要意义

T1DM 可分为 4 个阶段。阶段一为症状前阶段：存在≥2 种胰岛自身抗体（islet autoantibody, IAb），

［收稿日期］2025-05-26；［接受日期］2025-10-13

［基金项目］2024 年度山东省医学会科研项目（YXH2024YS028）。

［作者简介］宋启君，男，硕士，住院医师。

［通信作者］孙妍，女，博士，主任医师。Email：sunyan6150@126.com。

血糖正常；阶段二为T1DM快速进展阶段：存在≥2种IAb伴空腹血糖升高或糖耐量异常，通常无临床症状；阶段三：血糖异常达到阈值，分为无症状（3a）和有症状且需要胰岛素治疗（3b）；阶段四：长期T1DM[4-5]。T1DM在临床前期（如2期、3a期）隐匿存在，无临床症状，极易被忽视，相当一部分患者直到DKA发生才明确诊断[4]。DKA是新诊断T1DM患者危及生命的急性并发症，T1DM诊断年龄越小，DKA发病率越高，0~4岁患儿DKA发病率高达52.52%[6]。T1DM早期筛查有助于临床医生在阶段一至阶段二时期识别高危个体，及时提供干预治疗，如营养、运动、药物干预等，减少DKA的发生，保护β细胞功能[4]。目前泰普利单抗（抗CD3）已被美国食品药品监督管理局批准用于延缓≥8岁儿童和成人从T1DM阶段二向阶段三的进展[7]，该药物可使T1DM临床发病的中位时间延迟约2年，并减缓β细胞功能的丧失[8]。其他有望预防T1DM的药物还包括细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4融合蛋白阿巴西普、抗CD20单抗利妥昔单抗、抗肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）戈利木单抗等[9]。随着发病基础的深入认识和干预药物的不断创新，T1DM早期筛查对于改善预后有重要意义，受到越来越多的关注。

2 T1DM的致病因素为早期筛查提供方向

T1DM在发病前期多已存在自身免疫反应，发病机制的理解对于早期筛查具有指导意义。T1DM的致病因素主要包括：

2.1 遗传因素

遗传学研究已发现143个与T1DM易感性相关的基因区域，这些区域中包括近60个独立候选基因[10-11]。人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）区域的基因为主效基因，其中HLA Ⅱ类基因（尤其是*DRB1*、*DQA1*、*DQB1*）与T1DM关联最强，通过结合自身抗原的关键肽而发挥作用，决定了40%~50%的易感性[11]。其余风险基因通过编码激酶和磷酸酶、转录因子、受体和配体、细胞因子/细胞因子受体和T细胞效应分子、传感器、结构蛋白和衔接蛋白，以及共刺激/共抑制蛋白等调控T细胞功能。部分基因还通过影响抗原呈递或靶向β细胞，间接参与T细胞的活化或分化[12]。T1DM的遗传基础复杂，相关机制需进一步研究。

2.2 环境因素

环境因素主要包括病毒感染、饮食和微生物环境，可通过影响免疫系统和表观遗传修饰诱发T1DM[13]。肠道病毒感染是关键诱因之一，持续感染与IAb的出现和T1DM进展有关[12]。其中柯萨奇病毒B组是研究热点，其可与β细胞表位产生T细胞交叉反应直接导致β细胞死亡，也可通过β细胞免疫反应和表位模拟机制间接导致T1DM[14-15]。流行病学证据显示，T1DM发病高峰与肠道病毒感染季节（秋季）重合，轮状病毒疫苗接种可降低T1DM风险[14]。微生物群失衡也是关键因素，T1DM患者肠道菌群存在嗜黏蛋白阿克曼菌减少、拟杆菌增多等失衡现象[14]。微生物群通过破坏肠道屏障完整性，调节局部免疫耐受，其代谢产物（如短链脂肪酸）介导全身免疫调节等机制参与T1DM的发生发展[12]。此外，微生物暴露同样影响T1DM疗效[12]。

2.3 免疫反应

T1DM早期阶段，固有免疫细胞（如树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞）通过分泌白介素-1β、TNF、Ⅰ型干扰素等促炎因子，促进胰岛炎症和β细胞损伤[12, 14]。这些细胞因子和趋化因子成为潜在药物靶点，如靶向TNF的戈利木单抗可改善3期T1DM患者的C肽水平等临床指标[16]。T1DM加速进展阶段，T细胞（如$CD4^+$ T细胞、$CD8^+$ T细胞、调节性T细胞）发挥主要作用[12]。$CD8^+$ T细胞通过穿孔素直接杀伤β细胞[14]，自身抗原反应性$CD8^+$ T细胞可持续分化为破坏β细胞的短寿命效应细胞[12]。抗CD3单抗如泰普利单抗即通过减少自身反应性$CD8^+$ T细胞的扩增，促使其分化为具有耗竭/调节特征的亚群，延缓T1DM进展[17]。

2.4 胰岛β细胞功能与数量改变

胰岛β细胞改变是多因素共同作用的结果。除自身免疫导致β细胞破坏以外，β细胞自身功能和表型变化也在T1DM发病中发挥重要作用。β细胞中与自身损伤有关的分子反应，包括mRNA剪接改变、内质网应激、线粒体氧化应激、自噬功能受损、细胞衰老等[18]。此外，β细胞还可通过新表位形成、主要组织相容性复合体Ⅰ类分子表达增强等方式，使自身更易被免疫系统识别和攻击。β细胞数量减少和功能缺陷共同导致胰岛素分泌减少。T1DM前期，功能缺陷早于数量减少；T1DM诊断时，β细胞数量减少60%~95%；病程达数十

年的患者，β细胞数量减少达80%~98%。细胞功能与数量损失在个体间存在明显异质性[18]。

3 国内外共识和指南关于T1DM早期筛查的建议

2024年，国内外陆续发布了T1DM筛查相关共识指南。首先，由美国青少年糖尿病研究基金会联合多国专家制定的3期前IAb阳性T1DM个体监测的共识指南[19]（以下简称“国际共识”）于8月发表；11月，中华医学会相关分会联合发表了《中国1型糖尿病高危人群筛查、监测与管理专家共识（2024版）》[20]（以下简称“国内共识”）；12月发表的国际儿科与青少年糖尿病学会（International Society for Pediatirc and Adolescent Diabetes, ISPAD）临床实践共识指南2024[5]（以下简称“ISPAD指南”），重点面向儿童与青少年人群。三者均强调基于T1DM分期进行筛查和管理，推荐识别并定期随访IAb阳性个体（尤其多个抗体阳性者）。同时，三者存在差异：

（1）目标人群不同：国内共识[20]以T1DM一级亲属为重点，有条件者对携带T1DM易感基因或遗传高风险的普通人群和少数自身免疫病（如自身免疫甲状腺疾病、乳糜泻）患者进行筛查。而国际共识[19]和ISPAD指南[5]则更强调向普通人群扩展筛查范围。ISPAD指南[5]中提出了2种IAb筛查策略：①基于遗传风险/家族史的筛查，依赖家族史识别高危人群的漏诊率达90%，遗传风险评分的应用扩展增加了一部分筛查目标，遗传高风险儿童应每3个月（2岁前）或每6个月（3岁前）检测1次IAb；②基于全人群的筛查，儿童期建议2岁和6岁时进行2次筛查（灵敏度82%），青春期建议10岁和14岁时进行2次筛查（灵敏度72%）[5]。

（2）IAb推荐不同：国内共识[20]推荐4种抗体的筛查，包括胰岛素自身抗体（insulin autoantibodies, IAA）、谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase antibody, GADA）、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体（insulinoma antigen 2, IA-2A）、锌转运体8抗体（zinc transporter-8, ZnT8A）。国际共识[19]和ISPAD指南[5]则推荐了包含以上4种抗体和胰岛细胞抗体在内的5种抗体筛查。

（3）葡萄糖监测指标不同：对于IAb筛查阳性者，国内共识[20]推荐进行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT）、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c, HbA1c）、随机血糖、自我血糖监测和持续血糖监测，ISPAD指南[5]则增加了尿糖检测。

T1DM相关指南的不断更新与融合，有望推动全球范围内儿童和高危人群干预时机前移，促进T1DM防控模式向早筛、早诊、早治转变。

4 T1DM早期筛查的优化建议及方向

随着预防药物的进展与应用，早期（尤其是阶段二之前）识别T1DM高危人群至关重要，为干预性治疗提供机会窗口。同患免疫疾病需要警惕T1DM发生，监测T细胞亚群和易感基因表达有助于早期发现，糖耐量试验、C肽指数和Index60等风险预测方法不断涌现，以及肠道菌群、病毒感染等环境因素的影响，均是T1DM早期筛查值得关注的方向。

4.1 筛查人群

除共识推荐的高危人群外，超重/肥胖个体也可能存在T1DM发生风险。T1DM儿童青少年超重/肥胖率逐渐增加，肥胖可能通过胰岛素抵抗、脂肪因子和细胞因子改变以及β细胞应激（内质网和线粒体应激）等多种机制，促使胰岛自身免疫反应[21]；但一些研究未发现体重指数与自身免疫T1DM发病的直接关联[21]，因此考虑到超重/肥胖群体庞大，在超重/肥胖人群中普及筛查T1DM需谨慎权衡其成本效益。为进一步提高扩展后筛查人群中的高危个体识别率，需优化筛查指标。

4.2 免疫反应相关筛查

4.2.1 IAb筛查

45岁以下人群是IAb筛查的重点人群，IAb筛查的标准和监测频率可参照我国最新T1DM筛查共识[20]。在IAb筛查中还需关注以下两点：（1）参考区间，我国已有学者在中国人群中建立了GADA、IA-2A、ZnT8A和IAA 4种IAb的参考区间，分别为0~1.78 IU/mL、0~3.91 IU/mL、0~2.36 AU/mL和0~0.58 COI[22]。结果判定时，建议优先采用此人群特异性参考区间，若无，则可参考实验室自建标准，并谨慎解读；（2）在多种抗体阳性个体中，若IA-2A阳性，进展为T1DM的风险显著高于抗体GADA或IAA阳性者[23]，此类人群需加强随访。

4.2.2 免疫细胞

大多数免疫研究集中在T细胞亚群及其表型上，T1DM发病前不同阶段T细胞水

平变化不同。IAb阴性阶段，黏膜相关恒定T细胞升高、短寿命效应T细胞（short-lived effector T cell, SLEC）下降；IAb阳性阶段，黏膜相关恒定T细胞下降、SLEC升高；T1DM快速进展阶段SLEC升高、记忆T细胞升高[24]。因此，SLEC细胞和记忆T细胞亚群可能作为T1DM的早期筛查指标。基于当前证据，可考虑在IAb阳性个体中监测以下细胞亚群：（1）效应记忆T细胞（effector memory T cell, T_{EM}）和中央记忆T细胞（central memory T cell, T_{CM}），包括$CD57^+CD8^+$ T_{EM}细胞[25]、$CD27^-CD8^+$记忆T细胞（表达KLRG1、TIGIT）[26]、效应记忆调节性T细胞（表达HLA-DR、CCR4、CCR6、CXCR3和GATA3）[27]，这些细胞水平增加可预测T1DM进展；（2）短寿命效应$CD8^+$T细胞（表型为$CD57^+$、$CD28^-$、$CD127^-$、$CD27^-CD8^+$ T），该细胞水平升高可预测T1DM风险[28]；（3）PD-1表达水平，耗竭的T细胞是监测T1DM发展的重要特征，可用PD-1来表征，$CD8^+$ T细胞、$CD4^+$ T_{EM}细胞、$CD4^+$ T_{CM}细胞和$CD8^+$ T_{CM}细胞上的PD-1表达增加与T1DM风险有关[29]。此外，干细胞样记忆T细胞水平增加可能与T1DM进展有关[30]，研究尚不充分。

4.3 遗传学相关筛查

4.3.1 HLA基因

HLA Ⅱ类基因是筛查的重点，可参照我国共识中关于中国T1DM患者常见的HLA Ⅱ类易感等位基因表格筛选高危人群。除此之外，建议增加HLA Ⅰ类和Ⅲ类基因的筛查，包括 *HLA-A*24*[11]、*HLA-B*3906*[11]、*A*24：02：01*[31]、*B*54：01：01*[31]、*HLA-C 275*[32]、*MIC-A5*（与儿童时期T1DM有关）和*MIC-A5.1*（成人T1DM的独特遗传标记）[11]。另外在乳糜泻这一患儿群体中，需关注携带*HLA-DQ2.5/DQ8*、*-DQ2.5/DQ2.5*和*-DQ2.5/DQ2.3*基因型的患儿[33]，其T1DM的风险较高，需加强代谢监测。这些基因可在高危人群筛选时作为辅助参考。

4.3.2 易感基因

在高危人群筛选时还可将中国人群中的独立易感基因作为辅助参考，例如*BTN3A1*基因附近的rs4320356位点、*GATA3*基因的rs3802604位点、*MHC*基因的rs1770位点、亚硝酸盐氧化酶基因的rs705699位点[32]。近几年，在中国儿童T1DM中识别出新的易感基因或位点，如组织蛋白酶G rs2236742等位基因（C/T）[34]、*CCL25*和*EGFR*[35]，都有可能作为预测儿童T1DM风险的特异标志物。

4.4 胰岛功能筛查

静脉葡萄糖耐量试验中第一时相胰岛素分泌降低是β细胞功能障碍的早期指标，在出现T1DM临床症状的前4~6年即可发生，随疾病进展呈加速下降[36]。在单个IAb阳性和阶段一的个体中进行监测，帮助早期识别T1DM风险人群。

C肽指数和Index60可预测高危个体进展为3期T1DM的风险[37]。T1DM进展过程中存在明显的代谢转折点，即诊断前1.5年左右，C肽从代偿性增加转为不可逆下降。Index60是整合了OGTT葡萄糖值和C肽值的复合指标，适用于年龄≥7岁的患者，计算公式为Index60=0.369 53×logC肽$_{0\,min}$（ng/mL）+0.016 5×葡萄糖$_{60\,min}$（mg/dL）−0.364 4×C肽$_{60\,min}$（ng/mL）[36]。研究表明，在识别处于临床前期（即将进展为3期）的T1DM高危个体时，Index60的预测效能优于HbA1c和传统OGTT 2 h血糖阈值。例如，当Index60阈值≥2.04时，可筛选出比单用HbA1c≥5.7%更具T1DM典型代谢与免疫特征、累积发病率更高的个体[38]。同时，Index60能识别出2 h血糖正常但实际高危的个体，这类人群可能被常规分期标准漏诊[39]。因此，在筛查流程中，Index60可作为继IAb筛查后的“二级风险分层工具”，用于判别哪些IAb阳性个体更有可能在短期内发展为T1DM，帮助识别血糖值正常但已出现明显代谢风险的个体。

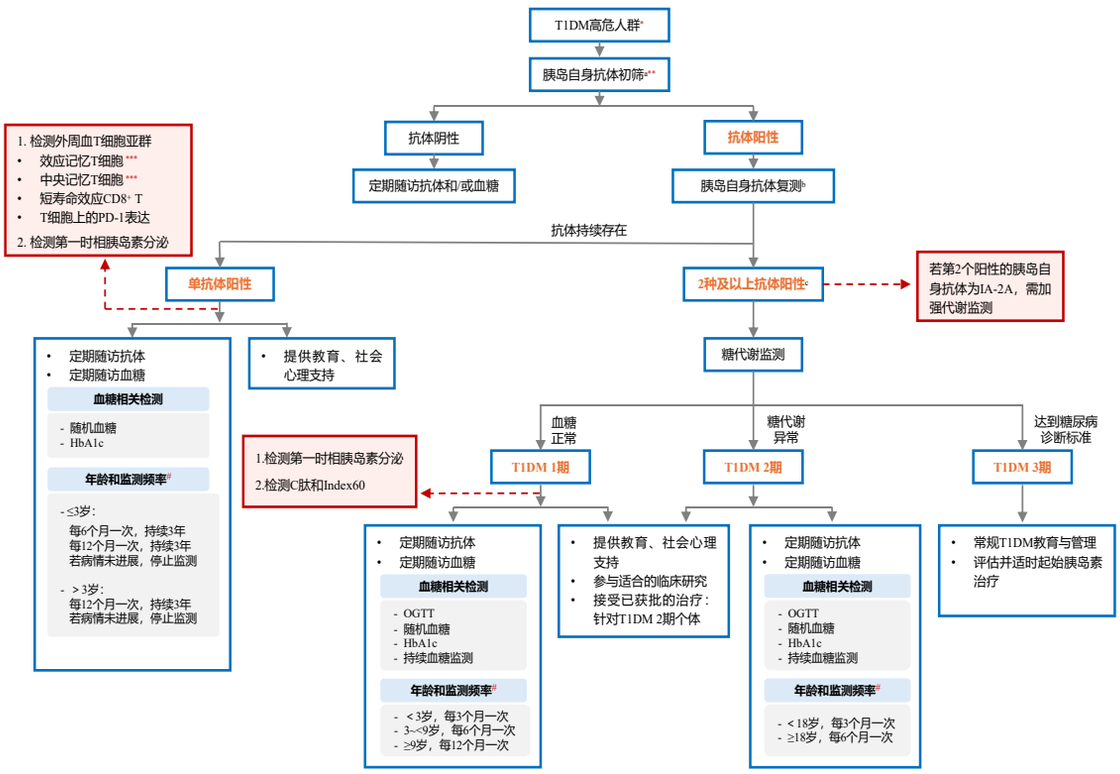


图 1　T1DM 高危人群的推广筛查流程图　*以下人群也可纳入高危T1DM人群：（1）超重/肥胖；（2）携带高危HLA Ⅰ类和Ⅲ类基因（如*HLA-A*24*、*HLA-B*3906*、*A*24*：*02*：*01*、*B*54*：*01*：*01*、*HLA-C 275*、*MIC-A5*、*MIC-A5.1*）；（3）携带中国人群特异性易感基因（如*BTN3A1*基因附近的rs4320356位点、*GATA3*基因的rs3802604位点、*MHC*基因的rs1770位点、亚硝酸盐氧化酶基因的rs705699位点、组织蛋白酶G rs2236742等位基因C/T、*CCL25*、*EGFR*）。**胰岛自身抗体筛查应逐步扩大至一般人群，可在2岁前进行筛查。***T细胞检测的具体表型仍需更多研究来明确。a抗体初筛包括IAA、GADA、IA-2A和ZnT8A，抗体筛查同时建议监测随机血糖。b出现抗体初筛阳性者，应进行抗体复测确认阳性状态。c初筛及复核2次检测均为2种及以上抗体阳性者。#对于T1DM遗传易感人群，可增加监测频率。该流程图改编自国内共识及国外指南，蓝色框线：主要依据中国共识推荐流程[20]，血糖相关监测的具体项目及频率参考国外ISPAD指南[5]；红线框线：未来可能推广的筛查方向。［T1DM］1型糖尿病；［OGTT］口服葡萄糖耐量试验；［HbA1c］糖化血红蛋白。

5　总结与展望

早期筛查T1DM对减少DKA的发生、保护β细胞功能、延缓高危人群发病具有重要意义，但我国目前尚未广泛开展。筛查手段仍以抗体检测和代谢指标为核心，辅以遗传风险评估，未来可纳入更多参数，如免疫指标、胰岛功能指标等，与发病机制相关的因素有望成为敏感性筛查指标。成本效益是推广人群筛查需考虑的关键因素，其中T1DM筛查的成本效益取决于筛查准确性、实施成本，以及对DKA和长期并发症的预防效果。目前，抗体检测具有成本效益，在大规模筛查项目中具有可行性。其他筛查指标如T细胞亚群，需进一步明确T细胞标志物的筛查价值，探索是否与其他免疫细胞指标联合评估，在三级医院中先行验证并建立标准操作规程后，有望用于T1DM的早期风险分层。多基因遗传学检测可作为精准风险分层的工具，用于在一般人群中识别T1DM遗传高风险个体，或在IAb筛查之前进行预筛，以提升筛查效率。为提高成本效益，可开发针对T1DM的定制化基因Panel检测，重点覆盖HLA Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ高风险位点以及中国人群特异性易感基因和风险位点，待评估其准确性后，逐步推广。最后，在人工智能迅速发展的时代，可探索利用机器学习等智能算法，整合遗传风险、多抗体谱、免疫细胞表达、代谢标志物等多维数据，构建更精准的中国人群T1DM风险预测模型。期待在我国广泛开展T1DM筛查，通过提高早诊早治率，改善患者预后和生活质量。

作者贡献声明：宋启君负责文献检索和文稿撰写；孙妍负责文稿修改和审校。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病诊治指南（2021 版）[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(11): 1143-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474.

[2] Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(10): 741-760. PMID: 36113507. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.

[3] Gomez P, Sanchez J. Type 1 diabetes screening and diagnosis[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2024, 53(1): 17-26. PMID: 38272595. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.09.008.

[4] Moore DJ, Leibel NI, Polonsky W, et al. Recommendations for screening and monitoring the stages of type 1 diabetes in the immune therapy era[J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 3003-3014. PMID: 39011423. PMCID: PMC11247126. DOI: 10.2147/IJGM.S438009.

[5] Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Horm Res Paediatr, 2024, 97(6): 529-545. PMID: 39662065. PMCID: PMC11854978. DOI: 10.1159/000543035.

[6] Liu C, Yuan YC, Guo MN, et al. Incidence of type 1 diabetes may be underestimated in the Chinese population: evidence from 21.7 million people between 2007 and 2017[J]. Diabetes Care, 2021, 44(11): 2503-2509. PMID: 34413068. PMCID: PMC8546282. DOI: 10.2337/dc21-0342.

[7] Food and Drug Administration. FDA approves first drug that can delay onset of type 1 diabetes[EB/OL]. (2023-01-01)[2025-04-23]. https://www.fda.gov/media/164864/download.

[8] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7): 603-613. PMID: 31180194. PMCID: PMC6776880. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.

[9] Tatovic D, Narendran P, Dayan CM. A perspective on treating type 1 diabetes mellitus before insulin is needed[J]. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(6): 361-370. PMID: 36914759. DOI: 10.1038/s41574-023-00816-5.

[10] Sims EK, Besser REJ, Dayan C, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective [J]. Diabetes, 2022, 71(4): 610-623. PMID: 35316839. PMCID: PMC9114719. DOI: 10.2337/dbi20-0054.

[11] 孙肖霄, 黄干, 谢志国, 等. 1 型糖尿病遗传学研究进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(10): 793-796. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190621-01394.

[12] Herold KC, Delong T, Perdigoto AL, et al. The immunology of type 1 diabetes[J]. Nat Rev Immunol, 2024, 24(6): 435-451. PMID: 38308004. PMCID: PMC7616056. DOI: 10.1038/s41577-023-00985-4.

[13] Du M, Li S, Jiang J, et al. Advances in the pathogenesis and treatment strategies for type 1 diabetes mellitus[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 148: 114185. PMID: 39893858. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114185.

[14] Buschard K. The etiology and pathogenesis of type 1 diabetes: a personal, non-systematic review of possible causes, and interventions[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 876470. PMID: 36093076. PMCID: PMC9452747. DOI: 10.3389/fendo.2022.876470.

[15] Carré A, Vecchio F, Flodström-Tullberg M, et al. Coxsackievirus and type 1 diabetes: diabetogenic mechanisms and implications for prevention[J]. Endocr Rev, 2023, 44(4): 737-751. PMID: 36884282. DOI: 10.1210/endrev/bnad007.

[16] Quattrin T, Haller MJ, Steck AK, et al. Golimumab and beta-cell function in youth with new-onset type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(21): 2007-2017. PMID: 33207093. DOI: 10.1056/NEJMoa2006136.

[17] Lledó -Delgado A, Preston-Hurlburt P, Currie S, et al. Teplizumab induces persistent changes in the antigen-specific repertoire in individuals at risk for type 1 diabetes[J]. J Clin Invest, 2024, 134(18): e177492. PMID: 39137044. PMCID: PMC11405034. DOI: 10.1172/JCI177492.

[18] Atkinson MA, Mirmira RG. The pathogenic "symphony" in type 1 diabetes: a disorder of the immune system, β cells, and exocrine pancreas[J]. Cell Metab, 2023, 35(9): 1500-1518. PMID: 37478842. PMCID: PMC10529265. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.06.018.

[19] Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2024, 47(8): 1276-1298. PMID: 38912694. PMCID: PMC11381572. DOI: 10.2337/dci24-0042.

[20] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会儿科学分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病高危人群筛查、监测与管理专家共识（2024 版）[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(11): 1183-1199. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241001-00592.

[21] March CA, Becker DJ, Libman IM. Nutrition and obesity in the pathogenesis of youth-onset type 1 diabetes and its complications [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 622901. PMID: 33828529. PMCID: PMC8021094. DOI: 10.3389/fendo.2021.622901.

[22] Fu Y, Zhang C, Gu Y, et al. Establishing reference intervals for islet autoantibodies in Han Chinese type 1 diabetes[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2021, 81(8): 641-648. PMID: 34779329. DOI: 10.1080/00365513.2021.2001564.

[23] Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, et al. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(9): 2066-2073. PMID: 32641373. PMCID: PMC7440899. DOI: 10.2337/dc19-2547.

[24] Brenu EW, Harris M, Hamilton-Williams EE. Circulating biomarkers during progression to type 1 diabetes: a systematic

review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1117076. PMID: 36817583. PMCID: PMC9935596. DOI: 10.3389/fendo.2023.1117076.

[25] Zhong T, Li X, Lei K, et al. CXCL12-CXCR4 mediates $CD57^+$ $CD8^+$ T cell responses in the progression of type 1 diabetes[J]. J Autoimmun, 2024, 143: 103171. PMID: 38306953. DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103171.

[26] Schroderus AM, Pitkänen V, Ekman I, et al. Temporal alterations in $CD8^+$ T cells during the progression from stage 1 to stage 3 type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2024, 73(10): 1705-1715. PMID: 38967999. DOI: 10.2337/db24-0159.

[27] Barcenilla H, Åkerman L, Pihl M, et al. Mass cytometry identifies distinct subsets of regulatory T cells and natural killer cells associated with high risk for type 1 diabetes[J]. Front Immunol, 2019, 10: 982. PMID: 31130961. PMCID: PMC6509181. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00982.

[28] Harms RZ, Lorenzo-Arteaga KM, Ostlund KR, et al. Abnormal T cell frequencies, including cytomegalovirus-associated expansions, distinguish seroconverted subjects at risk for type 1 diabetes[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2332. PMID: 30405601. PMCID: PMC6204396. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02332.

[29] Ferreira-Hermosillo A, Santana-Sánchez P, Vaquero-García R, et al. Circulating T cell subsets in type 1 diabetes[J]. Cells, 2025, 14 (1): 48. PMID: 39791749. PMCID: PMC11719944. DOI: 10.3390/cells14010048.

[30] Fazeli P, Talepoor AG, Faghih Z, et al. The frequency of $CD4^+$ and $CD8^+$ circulating T stem cell memory in type 1 diabetes[J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10(10): e715. PMID: 36169248. PMCID: PMC9500591. DOI: 10.1002/iid3.715.

[31] Jiang Z, Ren W, Liang H, et al. HLA class I genes modulate disease risk and age at onset together with DR-DQ in Chinese patients with insulin-requiring type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2021, 64(9): 2026-2036. PMID: 34023962. PMCID: PMC8382651. DOI: 10.1007/s00125-021-05476-6.

[32] Zhu M, Xu K, Chen Y, et al. Identification of novel T1D risk loci and their association with age and islet function at diagnosis in autoantibody-positive T1D individuals: based on a two-stage genome-wide association study[J]. Diabetes Care, 2019, 42(8): 1414-1421. PMID: 31152121. DOI: 10.2337/dc18-2023.

[33] Schirru E, Rossino R, Diana D, et al. HLA genotyping in children with celiac disease allows to establish the risk of developing type 1 diabetes[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2024, 15(7): e00710. PMID: 38713138. PMCID: PMC11272246. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000710.

[34] Li J, Zhang M, Zhang S, et al. CTSG polymorphisms in Chinese children with type 1 diabetes mellitus[J]. J Trop Pediatr, 2024, 70 (4): fmae017. PMID: 39122654. DOI: 10.1093/tropej/fmae017.

[35] Zhan S, Xu D, Ling C, et al. Screening of key pathogenic genes of type 1 diabetes in children[J]. Transl Pediatr, 2023, 12(4): 709-718. PMID: 37181023. PMCID: PMC10167398. DOI: 10.21037/tp-23-201.

[36] Galderisi A, Carr ALJ, Martino M, et al. Quantifying beta cell function in the preclinical stages of type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2023, 66(12): 2189-2199. PMID: 37712956. PMCID: PMC10627950. DOI: 10.1007/s00125-023-06011-5.

[37] Baidal DA, Warnock M, Xu P, et al. Oral glucose tolerance test measures of first-phase insulin response and their predictive ability for type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107 (8): e3273-e3280. PMID: 35524749. PMCID: PMC9282258. DOI: 10.1210/clinem/dgac285.

[38] Jacobsen LM, Bundy BN, Ismail HM, et al. Index60 is superior to HbA1c for identifying individuals at high risk for type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(10): 2784-2792. PMID: 35880956. PMCID: PMC9516117. DOI: 10.1210/clinem/dgac440.

[39] Nathan BM, Redondo MJ, Ismail H, et al. Index60 identifies individuals at appreciable risk for stage 3 among an autoantibody-positive population with normal 2-hour glucose levels: implications for current staging criteria of type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2022, 45(2): 311-318. PMID: 34853027. PMCID: PMC8914436. DOI: 10.2337/dc21-0944.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）