

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.038

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250127.1121.010\(2025-02-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250127.1121.010(2025-02-05))

1 型糖尿病多重环境因素的研究进展*

王 爽¹,王涵学¹,孟晓彤¹,朱晓双¹,王亚蕊^{1,2},陈 蕴^{1,2△}

(1. 新疆医科大学护理学院,乌鲁木齐 830000;2. 新疆区域人群疾病与健康照护研究中心,乌鲁木齐 830000)

[摘要] 近年来,1 型糖尿病发病率呈上升趋势,其发病原因极为复杂,发生机制尚未完全阐明。已有研究证实 1 型糖尿病的发生和演变是典型的多基因、多因素、多阶段和多途径的过程,是遗传和环境因素共同作用所致。目前认为环境因素与感染因素、饮食因素、早期暴露事件、肠道菌群、免疫因素、其他因素及遗传因素的交互作用有关。该文对近年来 1 型糖尿病多重环境因素的相关研究进行综述。

[关键词] 1 型糖尿病;环境因素;多重;自身免疫;综述

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)05-1255-05

Advances on multiple environmental factors affecting type 1 diabetes*

WANG Shuang¹,WANG Hanxue¹,MENG Xiaotong¹,ZHU Xiaoshuang¹,WANG Yaru^{1,2},CHEN Yun^{1,2△}

(1. Nursing School, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China;

2. Health Care Research Center for Xinjiang Regional Population, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] In recent years, the incidence rate of type 1 diabetes is on the rise. The causes of the disease are extremely complex, and the pathogenesis has not yet been fully clarified. Different types of studies have confirmed that the occurrence and evolution of type 1 diabetes is a typical process of polygene, multifactor, multi-stage and multi-channel, which is considered to be caused by the combined effect of genetic and environmental factors. At present, it is believed that environmental factors are related to the interaction of infection factors, diet factors, early exposure events, intestinal flora, immune factors, other factors and genetic factors. This article reviews the research on environmental factors of type 1 diabetes in recent years.

[Key words] type 1 diabetes; environmental factors; multiple; autoimmunity; review

1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)指由于胰岛 β 细胞破坏导致胰岛素分泌绝对或相对缺乏的疾病。近年来, T1DM 的发病率和患病率在全球范围内呈上升趋势和年轻化趋势。因该病初期发病隐匿, 人群知晓率低, 易错过最佳诊疗时间, 且易并发其他疾病。目前 T1DM 发病机制尚不明确, 环境被认为是 T1DM 重要的调节因素, 本文将从多重环境因素对 T1DM 的影响进行综述, 为其治疗和管理提供更精准的防控策略。

1 感染因素

导致 T1DM 发病的常见感染因素主要有细菌和病毒, 其引发损伤胰腺免疫反应可持续数周甚至数年^[1-2]。既往大型队列研究证明细菌和病毒感染引发的自身免疫反应在 T1DM 病因学中起重要作用^[3]。

1.1 病毒感染

尽管有证据支持病毒感染与 T1DM 之间的关联, 但对涉及的特定病毒、感染时间、免疫失调的潜在分子机制及对预防干预的可能性仍需进一步研究^[1]。影响 T1DM 发病风险的主要病毒有风疹病毒、肠道病毒、巨细胞病毒、腮腺炎病毒、新型冠状病毒、其他病毒^[2]。

有研究表明, 12%~20% 的先天性风疹感染患者会发生 T1DM^[3]。有报道对新诊断为 T1DM 的 0~14 岁儿童进行研究, 发现 T1DM 发病率与风疹和腮腺炎的发病率有明显相关性^[4], 最常相关的肠道病毒是柯萨奇 B 型病毒^[5], 主要通过其受体侵入宿主细胞, 使受体在胰腺细胞中的表达频率不断升高, 增强病毒在胰岛细胞中的感染和摄取, 在病毒诱导的 T1DM 中发挥作用^[6]。巨细胞病毒感染与 β 细胞的受损密切相关, 儿童早期巨细胞病毒感染可能会减弱胰岛的自身免疫功能, 延缓儿童时期 T1DM 发病^[7]。腮腺炎病毒通过影响人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)造成 T1DM 的易感, 干扰 HLA I 类的表达, 使胰岛 β 细胞更易受到免疫介导的破坏。腮腺炎病毒能破坏胰岛 β 细胞并使其丧失分泌胰岛素的能力, 使供应胰岛素的 β 细胞出现进行性损伤, 导致 T1DM 的发生。体内和体外研究揭示了感染新型冠状病毒后发生 T1DM 的过程包括直接病毒损伤、代谢功能障碍、免疫反应等机制^[8], 但也有一项两样本孟德尔随机化研究表示 T1DM 与新型冠状病毒肺炎没有因果关系^[9]。脑心肌炎病毒的变体在动物中

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C439); 新疆护理学会 2023 年度立项科研课题自筹项目(2023XH038); 新疆医科大学 2024 年第 19 期大学生创新创新训练计划项目(X202410760190)。△ 通信作者, E-mail: hlxyey@xjmu.edu.cn。

可诱发 T1DM^[10]。人类内源性逆转录病毒可诱导 T1DM 触发单核细胞等细胞促炎因子^[2], 损害胰腺 β 细胞, 抑制胰岛素分泌。禽分枝杆菌副结核亚种感染会影响人内源性逆转录病毒 W 家族抗原表达并增加 T1DM 自身抗体产生^[11]。

1.2 细菌、寄生虫

细菌会诱导胰岛炎症, 使胰岛产生抗菌反应, 诱导 β 细胞损伤, 降低自身免疫能力^[12]。寄生虫对于 T1DM 的影响是通过巨噬细胞实现的, 巨噬细胞主要参与免疫反应的调节和促炎反应的启动和延续^[13]。隐孢子虫和环孢子虫的感染会降低肠道厚壁菌门和拟杆菌门的比例, 增加 T1DM 的患病风险^[14]。弓形虫感染与 T1DM 发展呈正相关, 弓形虫能通过诱导自身抗体形成, 减少胰岛素的分泌^[15]。

1.3 感染

在 T1DM 遗传易感的婴幼儿中, 近期(9 个月内)发生呼吸道感染与胰岛自身免疫风险增加存在相关性^[16], 提示感染可能启动胰岛 β 细胞的自身免疫破坏, 从而引发 T1DM。感染是通过直接感染 β 细胞和分子模拟诱导糖尿病的发展, 感染 β 细胞使胰岛素分泌减少, 但未导致 β 细胞直接被破坏^[10]。这些研究证实了感染可能在启动自身免疫破坏 β 细胞的过程中发挥作用, 触发 β 细胞自身免疫, 从而导致 T1DM 的发生。

2 饮食因素

饮食会对 T1DM 的发展造成影响, 主要是对特定食物的摄取。尤其对于婴儿, 早期接触特定食物如牛奶、谷物、益生菌等, 同时缺乏必须维生素如维生素 D、维生素 A、锌等会影响代谢, 造成肠道菌群的失调, 降低肠道微生物组的作用, 抑制 β 细胞的生长发育, 从而增加 T1DM 患病风险。

2.1 饮食习惯

相关研究表明, HLA 序列与牛奶蛋白的氨基酸序列存在部分相似, 因此早期让婴儿接触奶粉会导致 T1DM 发病率增加^[17]。此外, 早期让婴儿暴露于牛奶蛋白或固体食物如麸质谷物、鸡蛋、水果等会增加易感作用^[18], 引起免疫应答失调、肠道的炎症反应和通透性增加, 从而影响肠道微生物组的作用, 降低机体免疫力^[19], 与儿童 T1DM 的发展相关。特定食物的食用量和食用年龄会影响婴儿时期免疫系统功能的发育和成熟^[20]。高脂肪饮食可以通过改变双歧杆菌数量改变肠道微生物群^[21]。Omega-3 脂肪酸的摄入量与 T1DM 自身免疫发生率呈负相关。地中海饮食(全谷类、纤维、不饱和脂肪酸等的摄入)能降低厚壁菌门和拟杆菌门的比例^[22], 从而降低 T1DM 的患病风险。

2.2 营养素缺乏

患有与维生素 D 缺乏相关疾病的儿童患 T1DM 的风险增加, 儿童早期维生素 D 的摄入量与 T1DM 患病风险呈明显相关^[23], 出生后早期补充维生素对预防 T1DM 起着关键作用。自身免疫性糖尿病患者补充维生素 D 可使自身 β 细胞得到改善和保护。缺乏维生素 A 可改变厚壁菌门和拟杆菌门的比例, 其代谢产物可以引起一系列机制防止 T1DM 的发展^[24], 维

生素 A 缺乏会导致胰岛素分泌缺乏, 有研究表明 T1DM 患者存在维生素 A 缺乏的风险^[25]。此外, 锌缺乏会对代谢产生影响, 增加 T1DM 的发病率, 口服镁剂可以预防糖尿病的并发症; 自身免疫疾病患儿摄入高含量的铁会降低患 T1DM 的风险^[26]。

3 早期暴露事件

3.1 母亲早期暴露因素

相关研究表明, 曾感染过肠道病毒的母亲其后代患 T1DM 的风险增加, 妊娠晚期接触暴露的氮氧化物也会影响儿童 T1DM 的发展^[27]。一项研究结果表明, 在妊娠晚期孕妇维生素 D 水平低于 5.01 nmol/L 会增加新生儿患 T1DM 的风险^[2]。在孕前或产后发生职业暴露会对母体及胎儿造成损伤, 如服装纺织行业相关化合物可以对胚胎的胰岛 β 细胞产生直接毒性损伤, 启动免疫进程, 增加 T1DM 的发病风险^[28]。妊娠年龄也会影响 T1DM 的患病风险, 并且年龄越大风险越高。孕期前后和子宫内的超重暴露会导致胰岛素抵抗, 增加胰岛细胞的负担从而增加患病风险^[29]。孕妇吸烟时烟草中的有害成分会穿过胎盘与胎儿相接触, 从而对其造成实质性损伤^[28], 即使家属在室外吸烟有害成分仍会间接传播给孕妇, 而长期暴露于二手烟环境与糖尿病并发症发生有关^[30]。此外一些内分泌污染物可通过胎盘、羊水等暴露于婴儿, 使其出生后葡萄糖耐量受损, 增加 T1DM 发病风险^[31]。

3.2 儿童早期暴露因素

流行病学研究表明, 发生 T1DM 的 10 岁以下儿童大多在出生后 2 年内会发生血清转化, 表明生命早期暴露的环境因素导致 T1DM。有研究证实出生后第 1 年发生严重的生活事件或身体压力可以激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 产生自身抗体, 影响免疫细胞和胰岛素抵抗的免疫过程, 增加 T1DM 的患病率^[18]。出生早期暴露于牛奶蛋白、大量抗生素下会对肠道微生物群的组成造成负面影响, 导致肠道微生物菌群失调, 从而增加 T1DM 的风险^[32]。分娩方式会影响胎儿患病情况, 剖宫产会造成胎儿不暴露于母体菌群, 导致胎儿微生物组发生变化, 从而增加 T1DM 的风险^[2]。早期接种儿童轮状病毒和卡介苗病毒疫苗可以通过免疫和自身调节降低 T1DM 的患病风险^[33]。在生活中, 空气中的污染物质和颗粒物会影响日常的糖代谢、胰岛细胞自身免疫的发展及胰岛素的产生, 从而增加 T1DM 的患病率^[34], 因此生命早期应尽量避免工业污染的暴露。

4 肠道菌群

肠道菌群的代谢对人体的发育和健康状况有着很大的影响, 最主要的细菌是厚壁菌门和拟杆菌门。在正常情况下两种菌门的比值处于动态平衡, 当两种菌门比值及微生物群的不稳定时可能发生自身免疫性疾病(如 T1DM)^[21]。

多项研究指出正常儿童与 T1DM 患儿肠道微生物不同, 并且剖宫产、抗生素、特定饮食、母乳喂养、毒素等均会对微生物菌群组成和生态平衡造成影响, 降低肠道菌群的多样性和数量, 限制了其消化能力, 导

致肠道菌群发酵物的数量和多样性减少,可能引发糖尿病等代谢疾病^[35]。剖宫产和抗生素可通过影响早期肠道菌群的定植,影响 T1DM 的发展。特定饮食、母乳喂养则是食物代谢物通过肠道上皮和黏膜免疫介导,对免疫细胞产生作用,诱导自身免疫疾病的发生。因此,特定益生菌可以改善肠道营养不良和减轻炎症,作为 T1DM 的预防措施。在 T1DM 发展中,血清转化抗体阳性的儿童微生物多样性减少^[21]。肠道微生物菌群是参与 T1DM 发生的潜在环境影响因素之一,可以改变胰岛素功能障碍,在 T1DM 发病机制中发挥核心作用^[36]。有研究显示 T1DM 患者中厚壁菌门、嗜黏菌门和粪杆菌门的比例下降,且嗜黏液细胞与葡萄糖水平和糖化血红蛋白(HbA1c)呈负相关^[37]。

5 免疫因素

5.1 自身免疫性疾病

抗体检测在糖尿病发展预测中起着关键作用。在 5 岁前患糖尿病的儿童中多数可以检测到抗胰岛素、抗谷氨酸脱羧酶、抗胰岛抗原 2 和抗锌转运蛋白-8 五种抗体^[38],表明自身抗体是自身免疫性糖尿病的标志物。T1DM 患者患自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性胃炎等自身免疫性疾病的风险增加,需要及早对疾病进行检测和调节。有研究指出,自身免疫性 T 细胞如自身反应性 CD8⁺ T 细胞在 T1DM 患者中更常见^[39],因此需要控制好潜在致病性自身反应性免疫细胞类型的平衡,减少个体自身免疫性疾病发生、发展。

5.2 环境触发因素

在环境因素中,感染、微生物群、营养素、益生菌都会通过免疫影响 T1DM 的发展。病毒感染除了可以直接破坏 β 细胞之外还可以诱导内质网氧化应激等产生间接损伤^[38]。在环境中与特定的微生物接触引起的免疫已逐渐成为诱发 T1DM 的一个重要因素^[20]。许多假说表明了环境因素与 T1DM 的关系,如加速器假说、β 细胞应激假说提示了体重的快速增长会引起 β 细胞的内质网应激,从而触发免疫^[38]。

5.3 疫苗接种情况

尚未有研究明确指出疫苗和 T1DM 之间的直接关系,多数疫苗通过内环境免疫达到降低 T1DM 风险的作用,例如轮状病毒的外衣壳蛋白和胰岛自身免疫显性表位有 55% 的同一性和 100% 的相似性,可通过分子模拟和交叉反应降低 T1DM 的风险,而卡介苗则是通过调节 T 细胞特征基因表达去甲基化,在耐受性方面发挥作用从而降低 T1DM 的风险^[33]。灭活疫苗如弗氏完全佐剂可以减少细胞毒性 T 淋巴细胞的产生,减少 β 细胞的凋亡,对 T1DM 产生一定的预防机制,但具体仍需更深入的研究^[40]。并不是所有疫苗都对 T1DM 有降低风险的作用,有研究指出接种新型冠状病毒疫苗会影响血糖的控制,导致 T1DM 发作或者恶化^[41],表明接种该疫苗会破坏相关的 β 细胞免疫机制,因此在接种疫苗后的几个月内对自身免疫反应需保持警惕。

6 其他因素

6.1 运动

T1DM 成人患者定期进行有氧、抗性训练运动,可以改善血糖控制。低体力活动会引发胰岛素的抵抗,导致 β 细胞功能过度,可能是 T1DM 患病率上升的原因^[2]。与餐后下午运动相比,禁食晨练后会引发血糖升高,下午运动后血糖下降。运动强度也是 T1DM 的一个重要影响因素,高强度间歇运动和训练在降血糖方面比连续运动更安全^[42]。BMI 增加与自身免疫性糖尿病可能有一定的关联^[43],但还需要更多研究来证实。

6.2 不良生活习惯

吸烟、饮酒者更易患心血管疾病和自身免疫性疾病。患有 T1DM 的青少年饮酒、抽烟更易患低血糖和糖尿病酮症酸中毒等并发症^[44]。饮食、定期体力活动和久坐行为是青少年健康重要的可改变决定因素^[45]。

6.3 社会心理因素

家庭收入和文化程度都会对 T1DM 造成影响,高收入、高文化程度人群更注意饮食健康和规划;而低收入、低文化程度人群孕期保健知识薄弱,对胎儿进行喂养时缺乏科学喂养知识且无法长期维持高营养摄入,从而导致胎儿饮食不均衡,增加胎儿患 T1DM 概率^[46]。糖尿病患者发生抑郁、焦虑等心理问题的可能性较大,需要更多的护理从而帮助患者缓解压力。此外,还有许多因素会对 T1DM 产生影响,如气候、日照时间、离海洋距离、地理纬度、居住地等^[47]。

7 环境因素与遗传的相互作用

糖尿病是遗传因素和环境因素相互作用导致的疾病。近年有研究发现较弱的遗传易感性与有害的环境成分二者相辅相成,已经成为 T1DM 发病的主要原因^[48],如遗传会影响肠道病毒感染所导致的 T1DM^[49],除此之外围产期或儿童早期环境暴露也会增加遗传易感儿童患 T1DM 的风险^[50]。

综上所述,环境因素在 T1DM 中的作用和机制越来越受到关注,尽管已有大量研究进行了探索,但是研究结果不一致,甚至在同一项研究中出现矛盾的结果,可能是因为阐明和鉴别出生后前几年对环境因素的暴露情况非常复杂,或环境因素与遗传因素复杂、深层次的交互作用,亦或环境触发器(如感染、药物或化学物质)引发免疫系统对胰岛 β 细胞的攻击,导致胰岛素分泌减少或停止,进一步导致免疫反应失调并进一步损害胰岛 β 细胞功能。

参考文献

[1] MITTAL R,CAMICK N,LEMOS J,et al. Gene-environment interaction in the pathophysiology of type 1 diabetes[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1335435.

[2] ZORENA K,MICHALSKA M,KURPAS M,et al. Environmental factors and the risk of developing type 1 diabetes-old disease and new data[J]. Biology,2022,11(4):608.

[3] KORKMAZ H A,ERMIS C. A case of imm-

- une-mediated type 1 diabetes mellitus due to congenital rubella infection [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 24(1): 68-70.
- [4] RAMONDETTI F, SACCO S, COMELLI M, et al. Type 1 diabetes and measles, mumps and rubella childhood infections within the Italian Insulin-dependent Diabetes Registry [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(6): 761-766.
 - [5] CARRE A, VECCHIO F, FLODSTROM-TULLBERG M, et al. Coxsackievirus and type 1 diabetes: diabetogenic mechanisms and implications for prevention [J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(4): 737-751.
 - [6] HODIK M, ANAGANDULA M, FUXE J, et al. Coxsackie-adenovirus receptor expression is enhanced in pancreas from patients with type 1 diabetes [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1): e219.
 - [7] EKMAN I, VUORINEN T, KNIP M, et al. Early childhood CMV infection may decelerate the progression to clinical type 1 diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(1): 73-77.
 - [8] WU Z, WANG J, ULLAH R, et al. COVID-19 and diabetes in children: advances and strategies [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 28.
 - [9] MA X L, SHI Q Y, ZHAO Q G, et al. Causal associations between type 1 diabetes and COVID-19 infection and prognosis: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2023, 11(3): e003363.
 - [10] VAN DER WERF N, KROESE F G, ROZING J, et al. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(3): 169-183.
 - [11] NIEGOWSKA M, WAJDA-CUSZLAG M, STEPIEN-PTAK G, et al. Anti-HERV-W (Env) antibodies are correlated with seroreactivity against *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in children and youths at T1D risk [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6282.
 - [12] ABDELLATIF A M, JENSEN S H, HARMS R Z, et al. Human islet response to selected type 1 diabetes-associated bacteria: a transcriptome-based study [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2623.
 - [13] CAMAYA I, O'BRIEN B, DONNELLY S. How do parasitic worms prevent diabetes? An exploration of their influence on macrophage and beta-cell crosstalk [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1205219.
 - [14] CALDERON D L B A, CASTILLO-FIMBRES R S, MEJIA-LEON M E, et al. Enteric parasitic infection disturbs bacterial structure in Mexican children with autoantibodies for type 1 diabetes and/or celiac disease [J]. *Gut Pathog*, 2020, 12: 37.
 - [15] CATCHPOLE A, ZABRISKIE B N, BASSETT P, et al. Association between *Toxoplasma gondii* infection and type-1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(5): 4003.
 - [16] LONNROT M, LYNCH K F, ELDING L H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(10): 1931-1940.
 - [17] MAKATINI Z N, BLACKARD J T, TOWOBOLA O E, et al. Immunological and virological outcomes in children on lamivudine monotherapy: a South African public sector experience [J]. *S Afr Med J*, 2022, 112(6): 413-417.
 - [18] CERNA M. Epigenetic regulation in etiology of type 1 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1): 36.
 - [19] GIWA A M, AHMED R, OMIDIAN Z, et al. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: genetics to environment [J]. *World J Diabetes*, 2020, 11(1): 13-25.
 - [20] ILONEN J, LEMPAINEN J, VEIJOLA R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 635-650.
 - [21] BIELKA W, PRZEZAK A, PAWLIK A. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 480.
 - [22] DE FILIPPIS F, PELLEGRINI N, VANNINI L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome [J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1812-1821.
 - [23] CRISTELO C, MACHADO A, SARMENTO B, et al. The roles of vitamin D and cathelicidin in type 1 diabetes susceptibility [J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(1): R1-12.
 - [24] TIAN Y, NICHOLS R G, CAI J, et al. Vitamin A deficiency in mice alters host and gut microbial metabolism leading to altered energy homeostasis [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 54: 28-34.
 - [25] YOSAEE S, AKBARI F M, SHIDFAR F. Positive evidence for vitamin A role in prevention of type 1 diabetes [J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(9): 177-188.
 - [26] ELHASSAN S, DONG F, BUCKNER T, et al. Investigating iron intake in risk of progression from islet autoimmunity to type 1 diabetes: the

- diabetes autoimmunity study in the young[J]. *Front Immunol*,2023,14:1124370.
- [27] MALMQVIST E,LARSSON H E,JONSSON I,et al. Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes;accounting for genetic factors [J]. *Environ Res*,2015,140:268-274.
- [28] 任宏,欧阳凤秀,罗飞宏,等. 儿童 1 型糖尿病环境危险因素病例对照研究[J]. *中国公共卫生*,2005,21(2):129-130.
- [29] CRAIG M E,KIM K W,ISAACS S R,et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*,2019,62(10):1823-1834.
- [30] VOLLENBROCK C E,VAN WAATERINGE R P,VEEZE H J,et al. Skin autofluorescence is increased in young people with type 1 diabetes exposed to secondhand smoking[J]. *J Diabetes*,2017,9(3):308-310.
- [31] 卓越. 1 型糖尿病发病现状及环境相关因素研究进展[J]. *重庆医学*,2019,48(增刊 1):206-208.
- [32] BOLJAT A,GUNJACA I,KONSTANTINOVIC I,et al. Environmental risk factors for type 1 diabetes mellitus development[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,2017,125(8):563-570.
- [33] QUINN L M,WONG F S,NARENDRA P. Environmental determinants of type 1 diabetes:from association to proving causality[J]. *Front Immunol*,2021,12:737964.
- [34] TRAVERSI D,RABBONE I,SCAIOLI G,et al. Risk factors for type 1 diabetes,including environmental,behavioural and gut microbial factors;a case-control study[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):17566.
- [35] HAN H,LI Y,FANG J,et al. Gut microbiota and type 1 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*,2018,19(4):995.
- [36] MOKHTARI P,METOS J,ANANDH B P. Impact of type 1 diabetes on the composition and functional potential of gut microbiome in children and adolescents: possible mechanisms, current knowledge,and challenges[J]. *Gut Microbes*,2021,13(1):1-18.
- [37] FASSATOUI M,LOPEZ-SILES M,DIAZ-RIZOLO D A,et al. Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biosci Rep*,2019,39(6):BSR20182348.
- [38] HOUEISS P,LUCE S,BOITARD C. Environmental triggering of type 1 diabetes autoimmunity[J]. *Front Endocrinol*,2022,13:933965.
- [39] YANG K,ZHANG Y,DING J,et al. Autoimmune CD8⁺T cells in type 1 diabetes:from single-cell RNA sequencing to T-cell receptor re-direction [J]. *Front Endocrinol*,2024,15:1377322.
- [40] 贺冬梅,尤琪,吴洁. 微生物疫苗在 1 型糖尿病中的应用[J]. *中国药科大学学报*,2018,49(2):158-164.
- [41] SASAKI H,ITOH A,WATANABE Y,et al. Newly developed type 1 diabetes after coronavirus disease 2019 vaccination; a case report [J]. *J Diabetes Investig*,2022,13(6):1105-1108.
- [42] FITZPATRICK R,DAVISON G,WILSON J J,et al. Exercise,type 1 diabetes mellitus and blood glucose;the implications of exercise timing[J]. *Front Endocrinol*,2022,13:1021800.
- [43] OGROTIS I,KOUFAKIS T,KOTSA K. Changes in the global epidemiology of type 1 diabetes in an evolving landscape of environmental factors: causes, challenges, and opportunities [J]. *Medicina*,2023,59(4):668.
- [44] HOGENDORF A M,FENDLER W,SIEROSLAWSKI J,et al. Alcohol and cigarette use among adolescents with type 1 diabetes[J]. *Eur J Pediatr*,2017,176(6):713-722.
- [45] MOZZILLO E,ZITO E,MAFFEIS C,et al. Unhealthy lifestyle habits and diabetes-specific health-related quality of life in youths with type 1 diabetes [J]. *Acta Diabetol*,2017,54(12):1073-1080.
- [46] 魏真真. 1 型糖尿病患儿血糖控制的影响因素分析[J]. *妇儿健康导刊*,2023,2(22):86-88,115.
- [47] 王小双,辛美云,刘春玉. 儿童 1 型糖尿病发病危险因素的综述[J]. *糖尿病新世界*,2023,26(6):194-198.
- [48] XIA Y,XIE Z,HUANG G,et al. Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants[J]. *Diabetes Metab Res Rev*,2019,35(1):e3075.
- [49] BLANTER M,SORK H,TUOMELA S,et al. Genetic and environmental interaction in type 1 diabetes;a relationship between genetic risk alleles and molecular traits of enterovirus infection? [J]. *Curr Diab Rep*,2019,19(9):82.
- [50] ELDING L H,LYNCH K F,LONNROT M,et al. Pandemrix vaccination is not associated with increased risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes in the TEDDY study children[J]. *Diabetologia*,2018,61(1):193-202.