卓越医见：激素作用和内分泌代谢疾病管理 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003979

1型糖尿病合并自身免疫性甲状腺疾病的易感基因研究进展

杜 丹[1]，黄梓恩[1]，徐爱晶[1]，孙 嘉[2]

（1.广州医科大学附属妇女儿童医疗中心遗传与内分泌科，广州 510180；
2.南方医科大学附属珠江医院内分泌代谢科，广州 510280）

【摘 要】1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）与自身免疫性甲状腺疾病（autoimmune thyroid disease，AITD）共患构成自身免疫性多腺体综合征Ⅲ型（autoimmune polyendocrinopathy syndrome Ⅲ，APS3），T1DM患者的AITD患病率明显高于普通人群。遗传学研究表明，APS3发病与多种易感基因相关，其中主要组织相容性复合体Ⅱ类DR分子（human leukocyte antigen-D related，HLA-DR）、非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶22（protein tyrosine phosphatase non-receptor-type 22，PTPN22）、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4，CTLA4）、叉头框蛋白P3（forkhead box protein P3，FOXP3）为核心易感基因，均参与免疫突触调控与T淋巴细胞活化，此外白细胞介素2受体α链（interleukin-2 receptor alpha chain，IL2RA）、维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、G蛋白偶联受体103（G protein-coupled receptor 103，GPR103）等基因区域也被证实与APS3有关，但作用机制还需深入研究。这些易感基因与T1DM的核心抗体产生相关，且可能共同调控T1DM与甲状腺自身抗体，为两者共病的风险评估、早期干预及个体化治疗提供遗传层面依据。本文系统综述了T1DM与AITD的病理关联、免疫机制及最新的易感基因研究进展。

【关键词】1型糖尿病；自身免疫性甲状腺疾病；自身免疫性多腺体综合征Ⅲ型；甲状腺功能亢进；甲状腺功能减退

【中图分类号】R725.8 【文献标志码】A

Research progress on susceptibility genes for type 1 diabetes mellitus complicated with autoimmune thyroid disease

Du Dan[1], Huang Zien[1], Xu Aijing[1], Sun Jia[2]

(1.Department of Genetics and Endocrinology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou Medical University; 2.Department of Endocrinology and Metabolism, Zhujiang Hospital, Southern Medical University)

【Abstract】The coexistence of type 1 diabetes mellitus (T1DM) and autoimmune thyroid disease (AITD) constitutes autoimmune polyendocrinopathy syndrome Ⅲ (APS3). The prevalence of AITD in patients with T1DM is significantly higher than that in the general population. Genetic studies have shown that the pathogenesis of APS3 is associated with a variety of susceptibility genes, among which HLA-DR (human leukocyte antigen-D related), PTPN22 (protein tyrosine phosphatase non-receptor-type 22), CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) and FOXP3 (forkhead box protein P3) are core susceptibility genes, all involved in the regulation of immune synapses and the activation of T lymphocytes. In addition, gene regions such as IL2RA (interleukin-2 receptor), VDR (vitamin D receptor), TNF (tumor necrosis factor), GPR103 (G protein-coupled receptor 103) have also been confirmed to be related to APS3, but their mechanisms of action still need in-depth research. These susceptibility genes are associated with the production of core antibodies in T1DM and may jointly regulate T1DM and thyroid autoantibodies, providing a genetic basis for risk assessment, early intervention, and individualized treatment of the comorbidity of the two diseases. This article systematically reviews the pathological association, immune mechanism, and latest research progress on susceptibility genes between T1DM and AITD.

【Key words】type 1 diabetes mellitus; autoimmune thyroid disease; autoimmune polyendocrinopathy syndrome Ⅲ; hyperthyroidism; hypothyroidism

作者介绍：杜 丹，Email：nancydu1395@gmail.com；
研究方向：儿童内分泌代谢病。

通信作者：孙 嘉，Email：sunjia@smu.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82270941）；广州市科技计划资助项目（编号：2023A03J0891、2023A04J1885）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251114.0954.002 2025-11-14

1型糖尿病（type 1 diabetes mellitus，T1DM）是一种由遗传易感个体在环境等因素作用下，发生T细胞介导的自身免疫性攻击，导致胰腺β细胞破坏和胰岛素绝对缺乏的疾病[1]。自身免疫性甲状腺疾病（autoimmune thyroid disease，AITD）是T1DM最常见的共患自身免疫性疾病。本文系统综述了T1DM与AITD的病理关联、免疫机制及最新的易感基因研究进展。

1 T1DM和AITD的关联

1.1 T1DM

T1DM是一种由T细胞介导的胰腺β细胞被破坏，导致胰岛素绝对缺乏[1]，进而引发持续性高血糖的慢性疾病。其发病机制以遗传易感性为核心，最强关联基因为人类白细胞抗原Ⅱ类（human leukocyte antigen class Ⅱ，HLA-Ⅱ）基因中的HLA-DR和HLA-DQ位点，至少16种HLA等位基因或单倍型与发病相关，其编码的蛋白质参与抗原呈递功能，将β细胞来源的抗原肽呈递给CD4阳性T淋巴细胞（CD4-positive T lymphocyte，$CD4^+T$），从而激活自身反应性T细胞，引起对β细胞的攻击致病。除了HLA，还有超过60个非HLA风险基因区域，其共同参与了免疫细胞分化、免疫耐受打破、T细胞活化调控等关键过程，与HLA基因相互协同，共同构建T1DM自身免疫攻击的完整遗传背景[2]。在T1DM患者体内，免疫系统会产生一系列针对胰腺β细胞特异性成分的自身抗体，这些抗体不仅可作为早期诊断标志，也反映了正在进行的自身免疫攻击过程。其主要的自身抗体分别为胰岛自身抗体（insulin autoantibodies，IAA）、谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase autoantibodies，GADA）、蛋白磷酸酶样IA-2抗体（islet antigen-2 autoantibodies，IA-2A）和锌转运蛋白8抗体（zinc transporter 8 autoantibodies，ZnT8A）等[1]。

1.2 AITD

AITD是一种由T细胞介导、以甲状腺为靶器官的器官特异性自身免疫性疾病。其核心发病机制为免疫系统对甲状腺自身抗原的异常识别与攻击，导致包括甲状腺素（tetraiodothyronine，T4）与三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）的甲状腺激素合成及分泌紊乱，并引起促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）水平相应改变。AITD在临床上主要表现为Graves病与桥本甲状腺炎两大类型。其核心机制是自身免疫耐受丧失，导致免疫系统误认甲状腺自身抗原，激活自身反应性T细胞和B细胞引发炎症破坏[3]。其中Graves病因甲状腺刺激抗体致甲状腺细胞过度增殖、激素合成增强，引发了甲状腺功能亢进；桥本甲状腺炎则因严重的淋巴细胞浸润破坏甲状腺滤泡，导致甲状腺功能减退，二者虽表现相反，但有着相似免疫遗传背景，存在疾病表型转换的可能[4]。

1.3 自身免疫性多内分泌综合征（autoimmune polyendocrinopathy syndrome，APS）

2种或2种以上自身免疫性内分泌疾病共同发生的一种临床综合征称为APS。APS根据受累腺体组合不同可分为4个亚型：Ⅰ型也称为念珠菌病-外胚层营养不良综合征，表现为慢性皮肤念珠菌病、甲状旁腺功能减退和Addison病三联征，需满足至少2项才可以诊断；Ⅱ型以Addison病为核心，必须合并至少1种其他自身免疫内分泌紊乱疾病，如AITD或T1DM[4]；Ⅲ型定义为AITD与T1DM共患但无肾上腺受累，是临床最常见的类型，称为APS3，而APS3又分为APS3a、APS3b、APS3c，其中APS3a表现为AITD合并T1DM，APS3b表现为AITD合并萎缩性胃炎和/或恶性贫血，APS3c表现为AITD合并白癜风、斑秃、重症肌无力或其他器官特异性自身免疫疾病；Ⅳ型为排除性诊断，指不符合上述标准的两种及以上自身免疫内分泌疾病的组合，此时需依靠抗体检测和腺体功能评估确诊[5]。

T1DM患者的AITD患病率高于普通人群，成人T1DM患者AITD患病率达15%~30%，远超普通成人的2%~10%；儿童T1DM患者患病率为5%~22%，也高于普通儿童的1%~4%，且约1/3的T1DM患者最终会发展为甲状腺功能亢进或减退[6]。二者明显的共患特征，提示存在着共同的发病关联，而阐明易感基因的作用能明确这种关联的分子机制，为共病风险评估、早期干预提供依据，因此二者共患需重点研究易感基因。

2 甲状腺激素与胰岛素的相互作用机制

甲状腺激素由甲状腺滤泡细胞产生，而甲状腺激素对新陈代谢和生长发育至关重要[7]。胰岛细胞分泌的胰岛素和胰高血糖素能够精密调控血浆葡萄糖水平。T1DM患者胰岛素缺乏会抑制相关酶活性，导致甲状腺激素转化异常，引发“低T3综合征”，还会影响甲状腺调节轴功能，当使用胰岛素治疗后，甲状腺激素代谢和血液中的游离T4（free tetraiodothyronine，FT4）水平也会发生相应变化[8-9]。同时，甲状腺功能异常也会影响糖代谢，甲状腺功能亢进会降低胰岛素敏感性、加快胰岛素降解，加剧T1DM高血糖风险；甲状腺功能减退会导致葡萄糖利用障碍、胰岛素代谢异常，从而增加T1DM低血糖风险，无论是甲状腺功能亢进还是甲状腺功能减退均需根据实际情况灵活调整胰岛素剂量[8,10]。

现有研究阐明了T1DM与甲状腺功能异常的激素作用机制[10]，但其遗传基础需通过易感基因来解析。在了解遗传层面的关联后，能够更精准地预测患者在不同甲状腺功能状态下的血糖变化风险，为胰岛素剂量调整等治疗方案提供更科学的依据。

3 APS3的易感基因

全基因组连锁筛选和候选基因研究已证实，多种基因通过介导免疫调节失衡与抗原呈递异常，共同增加AITD和T1DM的共患病风险，这些基因被定义为APS3的联合易感基因[5]。

3.1 人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）-DR基因

HLA等位基因与自身免疫性疾病的遗传易感性密切相关，位于6号染色体短臂21区（6p21），通过编码人类主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）直接参与免疫应答的启动与调节。已有遗传学研究证明，APS3与MHC区域内特定HLA Ⅱ类等位基因存在明显关联[5,11]。HLA Ⅱ类基因编码的蛋白产物可通过其独特的肽结合口袋结构，选择性呈递不同来源的自身抗原肽给$CD4^+$T细胞，进而影响T淋巴细胞受体对自身抗原的识别能力，最终调控自身免疫反应的启动[12]。例如，HLA-DQB102：01等位基因可高效结合胰岛素来源的抗原肽，激活自身反应性T细胞，进而诱导B细胞产生IAA；而HLA-DRB103：01则与GADA阳性率明显相关，携带该等位基因的T1DM患者中，GADA检出率较普通人群高3~4倍，且抗体滴度更高，提示HLA基因通过调控抗原呈递效率，直接影响核心抗体的产生类型与水平。

多项家系研究和人群研究一致发现[13]，APS3患者群体中存在特征性的HLA遗传背景，最常见HLA单体型为DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01(DR3-DQ2)和DRB1*04:01-DQA1*03:01-DQB1*03:02(DRB1*04:01-DQ8)[14]，其中DRB1*03:01和DRB1*04:01等位基因的携带率明显高于普通人群，且DRB1*03:01在早发型APS3患者中呈现更高的富集趋势[2]。同时，APS3患者中DQB1*02:01的频率升高，而具有潜在保护作用的DQB1*06:02频率降低。基于这些证据，DR3-DQ2/DRB1*04:01-DQ8被确认为APS3的最强遗传标记[2,15]。

这些HLA Ⅱ类等位基因可能通过双重途径参与T1DM和AITD的共同发病：①不同HLA Ⅱ类分子，如与T1DM相关的DQB1、与AITD相关的DR3，虽具有差异化的肽结合口袋结构，但可分别高效呈递胰岛β细胞特异性肽，如胰岛素和甲状腺组织衍生肽，分别激活针对胰腺和甲状腺的自身免疫攻击；②某些HLA Ⅱ类分子可能共享相似的肽结合口袋，使其能够同时容纳来自胰腺和甲状腺的自身抗原肽，触发多腺体免疫损伤[16]。此外，HLA Ⅰ类分子通过调控$CD8^+$T细胞的细胞毒性反应，在自身免疫进程中发挥辅助作用。值得注意的是，如特定HLA-DRB1/DQB1组合等不同的HLA易感基因型可能通过影响免疫应答的靶向性，决定患者最终受累腺体的数量与类型。基于此，检测HLA-DRB1和DQB1等位基因有助于评估个体发生T1DM、AITD或APS3的遗传风险，尤其在家族史阳性或早期临床症状不典型的患者中具有明显的筛查价值。

3.2 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体22型（protein tyrosine phosphatase non-receptor-type 22，PTPN22）基因

PTPN22基因位于1号染色体短臂1p13.3-p13.1，编码淋巴样蛋白酪氨酸磷酸酶（lymphoid protein tyrosine phosphatase，LYP）。LYP在未成熟和成熟的B、T淋巴细胞中均有表达，是T细胞受体信号转导的关键负调节因子。其通过抑制T细胞受体信号通路以及与C末端Src激酶结合，调控破坏控制细胞活化和分化的蛋白酪氨酸磷酸化，从而限制T细胞对抗原的应答[4]。

PTPN22基因的一个关键单核苷酸多态性（rs2476601）与T1DM及AITD的易感性增加密切相关。该变异为1858位点处碱基由胞嘧啶（C）转换为胸腺嘧啶（T），引起所编码LYP蛋白第620位氨基酸由精氨酸变为色氨酸（R620W）。此氨基酸替换阻碍了LYP与C末端Src激酶的正常结合，进而上调T细胞活性，最终破坏机体免疫稳态。该突变在Graves病中的风险关联强度高于萎缩性甲状腺炎，可能与Graves病的刺激性抗体病理特征更依赖T细胞异常活化有关。尽管如此，其在APS3患者中的突变频率明显高于健康人群，尤其在同时罹患AITD和T1DM的个体中风险倍增，1项针对310例白人的关联研究中显示[17]：APS3患者中PTPN22基因1858位点的T等位基因频率明显高于健康对照组、单纯AITD患者和单纯T1DM患者，携带PTPN22 1858 T等位基因的患者其HLA-DRB1*03等位基因频率也增加了2倍。提示PTPN22 R620W突变是APS3的重要遗传风险因素。

在亚洲患者中，PTPN22基因启动子区域的另一个SNP（G1123C）被发现与T1DM和AITD相关[18]。全基因组关联研究进一步证实了PTPN22是T1DM和AITD共同的易感基因组。PTPN22被认为是T细胞活化的最强抑制剂之一。研究显示，携带该突变的T1DM患者中，IA-2A和ZnT8A的阳性率明显升高，且出现时间更早，可能由于异常活化的T细胞更易识别IA-2和ZnT8A等β细胞特异性抗原，加速B细胞分化为抗体分泌细胞；同时，该突变与GADA的关联性较

弱，提示不同核心抗体的产生可能受不同易感基因的差异化调控。

3.3 编码细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4，CTLA4）基因

CTLA4的基因位于染色体2q33，是APS3的重要易感基因之一。这是一种在活化T淋巴细胞表面表达的受体，作为T细胞活化的关键负调节因子[19]。CTLA4参与T淋巴细胞与抗原呈递细胞的相互作用：抗原呈递细胞表面的HLAⅡ类分子-抗原肽复合物激活T细胞受体的同时，其表面的共刺激分子会与T细胞表面的CTLA4结合，传递抑制信号，有效下调T淋巴细胞活化[20-21]。因此，任何导致CTLA4基因功能受损或表达水平降低的遗传变异，均可能破坏T细胞活化的负反馈调节平衡，引发T细胞异常活化与增殖。这种免疫调节网络的破坏将促进自身反应性T细胞对内分泌腺体的攻击，进而推动APS3自身免疫级联反应的发展。因此，CTLA基因的遗传变异被认为是APS3中自身免疫过程启动和持续进展的重要分子机制之一。在CTLA4基因多态性患者中，由于免疫耐受被破坏，IAA和GADA的共阳性率升高。

3.4 叉头框蛋白P3（forkhead box protein P3，FOXP3）基因

FOXP3定位于X染色体短臂Xp11.23，包含11个编码外显子。该基因编码的FOXP3蛋白属于叉头/翼状螺旋转录调节因子家族，是调节性T细胞（regulatory T cell，Treg）发育与功能的核心主调控因子。FOXP3通过结合特定基因的启动子区域，调控参与Treg功能的基因表达，进而主导Treg细胞的分化过程[22]。当FOXP3调节途径发生突变时，会干扰胸腺内胸腺细胞向成熟Treg细胞的正常转化，导致Treg细胞发育与功能出现缺陷，这种免疫调控网络的破坏可引发包括APS3在内的多种自身免疫性疾病[23]。研究表明，由遗传变异引起的FOXP3功能降低是促进APS3/APS3v中自身免疫反应发展的关键风险因素。关键遗传学证据揭示了一个与高加索人群APS3显著相关的特定单倍型，该单倍型由位于FOXP3基因内含子5的微卫星N等位基因10和3′非翻译区的C/T SNP（rs2294021）的T等位基因共同组成。由于该微卫星区域位于FOXP3基因的锌指结构域之外，研究者推测其可能通过干扰下游信使RNA剪接过程，从而损害FOXP3基因的正常功能[10]。然而，这些FOXP3变异在AITD和T1DM中的具体功能相关性仍需进一步研究来阐明。

FOXP3基因突变影响Treg细胞分化，与CTLA4一样均会破坏免疫耐受。但FOXP3基因变异者更易出现ZnT8A阳性，且抗体持续存在时间更长，表明免疫调节相关基因主要通过影响整体免疫稳态，间接促进核心抗体的产生，且对不同抗体的调控存在一定偏好性。

3.5 白细胞介素2受体（interleukin-2 receptor，IL2RA）

IL2RA位于10号染色体短臂15区（10p15），其分化因子通过其α链即CD25主动抑制自身反应性T细胞，并调节自然杀伤细胞、B细胞以及Treg的功能。研究表明，CD25基因区（rs10795791）的多态性可能通过影响Treg的功能，从而导致T1DM和AITD的发生发展，尤其增加了Graves病的易感性[24]。携带IL2RA基因rs10795791位点变异的T1DM患者，GADA阳性率明显增加。

3.6 维生素D受体（vitamin D receptor，VDR）

VDR作为核转录因子在免疫细胞上广泛表达，其通过结合血清1,25-二羟基维生素D_3形成复合物后，可直接抑制活化的T细胞增殖与功能活性，进而减少促炎细胞因子的分泌，同时增强吞噬细胞的免疫清除功能并下调γ-干扰素的产生。这种免疫调节作用有助于维持免疫稳态，因此维生素D信号通路的正常功能可能对降低T1DM的发生风险具有重要保护意义。遗传学研究已明确发现，VDR基因的多个SNP位点与自身免疫性疾病存在明显关联：位于VDR基因3′非翻译区的BsmI（rs1544410）和TaqI（rs731236）位点变异与T1DM发病风险相关，同时这2个位点的多态性也与AITD的易感性增加显著关联；此外，在巴西人群中的研究进一步揭示，VDR基因的FokI（rs2228570）位点同样与T1DM和AITD的发病风险存在统计学关联[25]。这些发现提示，VDR基因多态性可能通过影响维生素D的免疫调节功能，参与T1DM与AITD的遗传易感性形成[26]。VDR基因多态性则与IAA的产生相关，可能是因为维生素D信号通路异常影响了抗原呈递细胞，进而改变B细胞抗体分泌模式。

3.7 肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）

TNF基因位于6号染色体短臂21区（6p21）的主要MHC内的HLAⅢ类区域，处于Ⅰ类HLA-B基因座与Ⅱ类HLA-D基因座之间。该基因编码促炎细胞因子TNF。位于基因启动子区-308（rs1800629）SNP的G>A基因型中较少见的A等位基因，以及该区域的C/C基因型，均与TNF蛋白的转录增加和产量升高相关。

TNF蛋白不仅参与自身免疫性疾病的发病机制，还同时增加对T1DM和AITD的易感性。TNF的内源性产生受其启动子多态性的影响，从而影响其信使RNA和蛋白质的表达水平。更高水平的TNF转录可能促进自身免疫中的炎症反应。这些SNP在亚洲和高加索人群中被发现与T1DM和AITD的发生存在强关联。在APS3患者中，HLA-DRB103：01等位基因与TNF-308A等位基因存在强关联性[27]。

3.8 G蛋白偶联受体103（G protein-coupled receptor 103，GPR103）基因

GPR103位于染色体4q27上，作为G蛋白偶联受体在大

脑和人胰岛中表达，可能参与胰岛素分泌调控。此外，GPR103（P518）的配体在甲状腺细胞中亦有表达。Tomer Y等[28]研究揭示该基因及其信号通路在APS3发病中发挥作用，但其与其他自身免疫病的潜在关联仍需进一步探索。

4 治疗与筛查

T1DM患者需终身依赖胰岛素治疗[29-30]，而胰岛素会干扰甲状腺激素转化，需根据甲状腺功能动态调整剂量[1]。甲状腺功能亢进以抗甲状腺药物、放射性碘、手术为主要疗法，当合并T1DM时需调整胰岛素用量，用皮质类固醇治疗Graves眼病还需警惕代谢影响[31]；甲状腺功能减退以左甲状腺素单药治疗为主，合并T1DM时使用他汀类药物需警惕疾病风险[32-33]。

研究易感基因可明确患者对胰岛素给药方式和AITD治疗方案的适配度，辅助选择最优方案。比如能预判胰岛素代谢速率、左甲状腺素吸收效率，指导精准调药；还可提前识别他汀类药物肌病高风险人群，规避隐患，最终帮助临床结合遗传背景实现个体化治疗，提升治疗安全性与有效性。

APS的筛查需从多方面开展，其中特异性核心抗体筛查与易感基因检测（如HLA-DRB1*03:01、PTPN22、CTLA4）相结合，能有效助力疾病风险评估与预后判断，同时还需配合腺体功能评估及患者亲属筛查以完善整体筛查体系。

具体来看，特异性核心抗体筛查需重点检测甲状腺过氧化物酶抗体（thyroid peroxidase antibodies，TPOAb）、甲状腺球蛋白抗体（thyroglobulin antibodies，TgAb）、胰腺β细胞相关抗体（IAA、GADA）、肾上腺相关抗体（抗21-羟化酶抗体），临床症状出现前检测可作为疾病进展预警，AITD高发地区更应将其纳入常规诊疗[34]；而基因检测通过分析HLA-DRB1 03:01、PTPN22等易感基因，能评估疾病预后，二者早期联合检测对疾病风险预测意义重大。此外，还需定期评估甲状腺、胰岛、肾上腺等腺体的激素水平与功能，监测波动以调整治疗方案，同时针对疾病的家族聚集性，对患者一级亲属（尤其是儿童青少年父母）开展血清学抗体检测和功能测试，尤其需关注GADA阳性、有自身免疫家族史的T1DM儿童青少年，避免延迟诊断带来的健康风险[35]。

5 结 语

T1DM和AITD是2种最常见的自身免疫性内分泌疾病。两者的共存状态构成APS3的核心表型。现有研究明确，APS3发病与HLA-DR、PTPN22、CTLA4、FOXP3这4个关键易感基因相关，参与免疫突触调控和T淋巴细胞活化，是其遗传易感性的分子基础，此外IL2RA、VDR等基因也与APS3有关，但作用机制还需深入研究。

IAA、GADA等T1DM核心抗体的产生和易感基因异常表达密切相关，且T1DM患者的TPOAb阳性率、甲状腺功能减退风险会随年龄和病程增加，携带高滴度GADA的患者TPOAb阳性率更高，这说明T1DM与甲状腺自身抗体可能受共同易感基因调控。不过目前研究仍有不足，缺乏多基因交互作用对抗体谱影响的分析，基因调控抗体产生的具体通路也不明确。

因此临床建议，包括初诊和稳定期随访所有T1DM患者都要做全面内分泌腺体评估，重点关注甲状腺功能，常规检测甲状腺自身抗体（如TPOAb、TgAb）和功能指标（如TSH、FT4），并建立动态监测体系，定期评估抗体和激素状态，以早期识别AITD共病风险，实现多腺体自身免疫病的预警与管理。

参 考 文 献

[1] Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker LSK. Type 1 diabetes[J]. Lancet, 2023,401(10394):2149-2162.

[2] Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease[J]. Cells, 2023, 12(6):918.

[3] Petranović Ovčariček P, Görges R, Giovanella L. Autoimmune thyroid diseases[J]. Semin Nucl Med, 2024, 54(2):219-236.

[4] Daramjav N, Takagi J, Iwayama H, et al. Autoimmune thyroiditis shifting from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease[J]. Medicina, 2023, 59(4):757.

[5] Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease: the genetic link[J]. Front Immunol, 2021, 12:618213.

[6] Fleiner HF, Bjøro T, Midthjell K, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in autoimmune and type 2 diabetes: the population-based HUNT study in Norway[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2):669-677.

[7] Tedeschi L, Vassalle C, Iervasi G, et al. Main factors involved in thyroid hormone action[J]. Molecules, 2021, 26(23):7337.

[8] Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis[J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(2):239-256.

[9] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders[J]. Endocr Rev, 2019, 40(3):789-824.

[10] Chauhan A, Patel SS. Thyroid hormone and diabetes mellitus interplay: making management of comorbid disorders complicated[J]. Horm Metab Res, 2024, 56(12):845-858.

[11] Robino A, Bevilacqua E, Aldegheri L, et al. Next-generation sequencing reveals additional HLA class Ⅰ and class Ⅱ alleles associated

with type 1 diabetes and age at onset[J]. Frontiers in immunology, 2024, 15: 1427349.

[12] Shapiro MR, Thirawatananond P, Peters L, et al. De-coding genetic risk variants in type 1 diabetes[J]. Immunol Cell Biol, 2021, 99(5): 496-508.

[13] Lau W, Niraula S, Liu A, et al. Prevalence and risk factors of autoimmune thyroid and coeliac disease in type 1 diabetes children and adolescents: a retrospective cohort analysis[J]. J Pediatrics Child Health, 2025, 61(9): 1431-1437.

[14] Flesch BK, Matheis N, Alt T, et al. HLA class Ⅱ haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types Ⅱ and Ⅲ[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1): 177-182.

[15] Lee HJ, Stefan-Lifshitz M, Li CW, et al. Genetics and epigenetics of autoimmune thyroid diseases: Translational implications[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2023, 37(2): 101661.

[16] Chen WJ, Chen XL, Zhang MT, et al. The association of human leukocyte antigen class Ⅱ (HLA Ⅱ) haplotypes with the risk of Latent autoimmune diabetes of adults (LADA): Evidence based on available data[J]. Gene, 2021, 767: 145177.

[17] Dultz G, Matheis N, Dittmar M, et al. The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes[J]. Thyroid, 2009, 19(2): 143-148.

[18] Su Y, Li X, Wu PD, et al. The Association between PTPN22 SNPs and susceptibility to type 1 diabetes: An updated meta-analysis[J]. PLoS One, 2025, 20(4): e0321624.

[19] Rutigliano I, Gallo F, Fini G, et al. Autoimmune hyperglycemia: beyond type 1 diabetes[J]. Acta Diabetologica, 2025, 62: 1733-1736.

[20] Kim GR, Choi JM. Current understanding of cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) signaling in T-cell biology and disease therapy[J]. Mol Cells, 2022, 45(8): 513-521.

[21] Oyewole-Said D, Konduri V, Vazquez-Perez J, et al. Beyond T-cells: functional characterization of CTLA-4 expression in immune and non-immune cell types[J]. Front Immunol, 2020, 11: 608024.

[22] Gootjes C, Zwaginga JJ, Roep BO, et al. Defining human regulatory T cells beyond FOXP3: the need to combine phenotype with function[J]. Cells, 2024, 13(11): 941.

[23] Trujillo-Ochoa JL, Kazemian M, Afzali B. The role of transcription factors in shaping regulatory T cell identity[J]. Nat Rev Immunol, 2023, 23(12): 842-856.

[24] Du J, WANG X, TAN G, et al. Predisposition to Graves′ disease and Graves′ ophthalmopathy by genetic variants of IL2RA[J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(10): 1487-1495.

[25] Gao XR, Yu YG. Meta-analysis of the association between vitamin D receptor polymorphisms and the risk of autoimmune thyroid disease[J]. Int J Endocrinol 2018, 2018: 2846943.

[26] Rosli NFH, Mohd Nor NS, Adnan RA, et al. A review of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms in endocrine-related disorders[J]. Clin Exp Pediatr, 2025, 68(1): 30-52.

[27] Dittmar M, Kaczmarczyk A, Bischofs C, et al. The proinflammatory cytokine TNF-α-308 AA genotype is associated with polyglandular autoimmunity[J]. Immunol Investig, 2009, 38(3/4): 255-267.

[28] Tomer Y, Dolan LM, Kahaly G, et al. Genome wide identification of new genes and pathways in patients with both autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes[J]. J Autoimmun, 2015, 60: 32-39.

[29] 洪丽华，吕晓琼，陈莉萍，等. miRNA-29c 在 1 型糖尿病早期肾病患者中的表达及其诊断价值[J]. 中华内分泌外科杂志，2022，16(3)：279-282.

Hong LH, Lü XQ, Chen LP, et al. Expression and diagnostic value of miRNA-29c in patients with early nephropathy of type 1 diabetes mellitus[J]. Chin J Endocr Surg, 2022, 16(3): 279-282.

[30] 曹 涛，郝 彤，肖 丹，等. 人脂肪干细胞外泌体对糖尿病周围神经病变的作用及其机制[J]. 中华烧伤与创面修复杂志，2024，40(3)：240-248.

Cao T, Hao T, Xiao D, et al. Effect of human adipose-derived stem cell exosomes on diabetic peripheral neuropathy and its mechanism[J]. Chin J Burns, 2024, 40(3): 240-248.

[31] Hardy C. Recommendations for managing patients with hypothyroidism[J]. Jaapa, 2024, 37(5): 42-44.

[32] Tsushima Y, Hatipoglu B. Statin intolerance: a review and update[J]. Endocr Pract, 2023, 29(7): 566-571.

[33] Wang YP, Li QH, Yuan ZS, et al. Statin use and benefits of thyroid function: a retrospective cohort study[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 578909.

[34] Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, et al. Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: a critical review of the association and the application of personalized medicine[J]. J Pers Med, 2023, 13(3): 422.

[35] Kakleas K, Kossyva L, Korona A, et al. Predictors of associated and multiple autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2022, 27(3): 192-200.

（收稿：2025-09-04；修回：2025-10-27；录用：2025-11-07）

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：

杜 丹，黄梓恩，徐爱晶，等. 1 型糖尿病合并自身免疫性甲状腺疾病的易感基因研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(12)：1609-1614.