

文章编号 1006-8147(2020)03-0284-04

综述

# 黏膜相关恒定 T 细胞(MAIT)在糖尿病发生发展中的作用研究进展

吴楚珊 综述,郑荣秀 审校

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

**摘要** 黏膜相关恒定 T 细胞(MAIT)是一种表达半恒定 T 细胞受体的固有类免疫 T 细胞,它在人体抵御病原微生物感染、炎症性疾病、自身免疫性疾病的病理过程中扮演重要角色。糖尿病的致病主要是自身免疫、胰岛素抵抗等最终导致胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭,胰岛素分泌绝对及相对不足。MAIT 细胞在正常情况下对维持肠道黏膜稳态起重要作用,在糖尿病中,MAIT 细胞被不当激活,可迁移至胰岛组织释放细胞因子杀伤胰岛  $\beta$  细胞,同时可以激活细胞免疫过程。在 2 型糖尿病中,MAIT 细胞还可迁移到脂肪组织中,引起脂肪组织的慢性炎症。同时 MAIT 细胞与肠道菌群密切相关。

**关键词** 黏膜相关恒定 T 细胞;MR1;糖尿病;胰岛  $\beta$  细胞;肠道菌群

**中图分类号** R587.1

**文献标志码** A

糖尿病在全球范围内的发生率逐年升高,已成为全球公共卫生问题之一。糖尿病的致病主要由于自身免疫、胰岛素抵抗等最终导致的胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭,从而使胰岛素分泌绝对以及相对不足。黏膜相关恒定 T 细胞(mucosal-associated invariant T cells, MAIT)是一种表达半恒定 T 细胞受体的固有类免疫 T 细胞,近年对 MAIT 细胞功能的认知越来越深入,研究发现它在人体抵御病原微生物感染、炎症性疾病、自身免疫类疾病的病理过程中扮演重要角色。本文将对 MAIT 细胞在糖尿病发生、发展中的作用进展做一综述。

## 1 MAIT 细胞的定义及特性

MAIT 是一种固有类 T 细胞,它表达半恒定的 TCR 链,即该细胞表达恒定的 TCR $\alpha$ :V $\alpha$ 7.2-J $\alpha$ 33(人类)、V $\alpha$ 19-J $\alpha$ 33(鼠)和限制性的  $\beta$  链<sup>[1-2]</sup>。它是在 1993 年,由 Porcelli 等<sup>[3]</sup>在肠壁黏膜中首次发现,后提出了黏膜相关恒定 T 细胞的概念。MAIT 丰富存在于人外周血中,约占外周血 T 细胞的 5%~10%。MAIT 细胞的生物学标志物为 CD161<sup>hi</sup>IL-18R<sup>+</sup>V $\alpha$ 7.2<sup>+</sup> $\gamma\delta$ -CD3<sup>+</sup>。该细胞具有归巢特性,可在一些组织中富集如肝脏(占 CD3<sup>+</sup>T 细胞的 20%~50%)、肠道(占 CD3<sup>+</sup>T 细胞的 1%~10%)、肺脏(占 CD3<sup>+</sup>T 细胞的 2%~4%),人 MAIT 细胞也可在其他组织中检测到,

包括女性生殖器黏膜、肾脏、前列腺和卵巢<sup>[4-5]</sup>。传统 T 细胞表面有多种不同的抗原受体,使之可以识别经 MHC 提呈的多种不同的抗原。研究发现 MAIT 细胞不同于传统的 T 细胞,可识别的是由高度保守的组织相容性复合物相关分子 1(MR1)特异性提呈的细菌、分枝杆菌、酵母菌等生物合成途径中产生的核黄素代谢产物,证据表明在 MR1 缺乏的哺乳动物体内,MAIT 细胞亦缺乏<sup>[6-8]</sup>。MAIT 细胞既像适应性免疫细胞,通过 TCR 识别经抗原提呈分子提呈的抗原,又像固有免疫细胞一样识别恒定的抗原,并对免疫入侵做出快速的反应。MAIT 细胞在脐带血中主要表达为幼稚表型,而在成人中,它们主要为 CD8<sup>+</sup>T 细胞(70%~80%),以及 CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>(DN)T 细胞(10%~20%),还有较少部分为 CD4<sup>+</sup>T 细胞<sup>[9-11]</sup>。该细胞可表现出效应记忆表型(CD45RA<sup>-</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD95<sup>hi</sup>CD62L<sup>lo</sup>),在人外周血中 MAIT 细胞表达 CCR7<sup>-</sup>CCR9<sup>int</sup>CCR5<sup>hi</sup>CCR6<sup>hi</sup>CXCR6<sup>hi</sup>。MAIT 细胞缺乏 CCR7 和 CD62L 的表达提示其迁移到淋巴组织的能力差;MAIT 细胞可表达 CCR9 和 CXCR6,这一趋化因子受体表达模式决定了该细胞具有组织归巢能力,尤其是向肠道及肝脏归巢<sup>[11]</sup>。

## 2 MAIT 细胞的来源

MAIT 细胞最初在胸腺中发育表达为原始表型,在胸腺及脐血中,其数量非常少<sup>[4]</sup>。该细胞在胸腺中已表达 CD161,在脐血中表达 CD161 和 IL-18 $\alpha$ <sup>[11]</sup>。随着抗原的接触,经过 3 个阶段的发育最终在外周组织中表达成熟表型<sup>[12-13]</sup>。Bourhis 等<sup>[14]</sup>在无菌小鼠中检测不到 MAIT 细胞,在肠道细菌定植后该细胞迅速恢复,这表明 MAIT 细胞依赖肠道微生

**基金项目** 国家重点研发计划重大慢性非传染型疾病防控研究项目资助(2016YFC1305301);天津市卫计委重点攻关研究项目资助(16KG123);天津市自然科学基金重点项目资助(17JCZDJC36400);天津医科大学总医院孵育基金资助(ZYYFY2016018);天津市科技局科学技术普及活动项目资助(18KPHDSF00140)

**作者简介** 吴楚珊(1993-),女,博士在读,研究方向:儿童内分泌;通信作者:郑荣秀,E-mail:18622815720@163.com。

物来发育和/或维持它们<sup>[15]</sup>。

### 3 MAIT 细胞的激活及功能

当机体受病原微生物入侵时,固有免疫属于第一道防线,其次是适应性免疫中淋巴细胞的激活、增殖以及发挥效应。传统的T细胞激活、增殖、发挥效应需要一定的时间,在此期间内,一些固有类T细胞的亚群如 $\gamma\delta$ TC,恒定自然杀伤细胞以及MAIT细胞可针对病原入侵迅速释放前体炎症因子杀伤感染细胞<sup>[9]</sup>。在稳态的情况下,MAIT细胞可分泌IL-22,在维护肠道黏膜完整性以及发挥固有免疫功能上起重要作用<sup>[16]</sup>。同时,它是连接固有免疫以及适应性免疫之间的桥梁。研究发现,在细菌、结核菌及真菌感染的患者中,外周血MAIT细胞频率降低,而感染的部位MAIT细胞积聚,提示该细胞可能参与多种感染性疾病的致病过程<sup>[14, 17-18]</sup>。从前认为病毒感染并不能激活MAIT细胞,但近期研究表明,一些病毒包括HIV、HCV等亦可激活该细胞启动免疫反应<sup>[19-21]</sup>。总结来说,当病原微生物产生的B族维生素代谢产物被MR1识别并提呈,触发激活静息状态下的MAIT细胞,可迅速表达干扰素(IFN)- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-17、IL-2和颗粒酶B(GzB)等杀伤性细胞因子,起到细胞毒性作用<sup>[10]</sup>。MAIT细胞在体外经佛波酯(PMA)和离子霉素(ionomycin)刺激后,亦可检测到上述杀伤性细胞因子分泌大大增加。

MAIT细胞除了在感染性疾病中的作用,还参与自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、多发性硬化、干燥综合征、炎症性肠病)的发展,确切的机制尚不十分明确。但大体特点为外周血中MAIT细胞数量下降,而炎症组织中MAIT细胞的积聚,这可能是由于表达有趋化因子和细胞因子受体的MAIT细胞迁移至炎症部位。同时MAIT细胞还表现出衰竭状态<sup>[22-24]</sup>。综上所述,MAIT细胞参与自身免疫性疾病的可能机制是MR1提呈了非微生物性的抗原,如自身抗原或炎症反应中的炎症因子,使得MAIT细胞发生不适当激活以及免疫耐受的缺失,从而一方面直接对靶细胞进行杀伤,另一方面也可招募和激活其他免疫细胞而发挥作用<sup>[4, 17, 22]</sup>。

### 4 MAIT 细胞与1型糖尿病(T1DM)

T1DM在全球范围内发病率逐年上升<sup>[25-26]</sup>。T1DM的发病机制是多因素的,在遗传易感性的背景下,不明原因所诱发的针对胰岛的异常免疫反应,其特点是存在胰岛炎和胰岛细胞自身抗体的产生,胰岛 $\beta$ 细胞被破坏<sup>[27-28]</sup>,导致胰岛素分泌不足,需终身使用胰岛素替代治疗<sup>[29]</sup>。Rouxel等<sup>[16]</sup>首次在实验中证实了MAIT细胞与T1DM之间的关系。在T1DM患

儿中,外周血CD8<sup>+</sup>MAIT细胞及CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>双阴性的(DN)MAIT细胞频率较对照组降低,实验组与对照组之间CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞含量没有差异,因此MAIT细胞在糖尿病患儿中频率的减低不是由于总体T淋巴细胞水平的减低所致,也并非由于CD161表达的下调引起。MAIT细胞频率的减低在新诊T1DM中更为显著,甚至在发病之前就可检测到MAIT细胞的变化。在新诊T1DM患儿MAIT细胞产生TNF、GzB等细胞毒性细胞因子明显升高。在体外实验中,有MR1的基础下,MAIT细胞分泌的细胞因子,可以直接杀伤胰岛 $\beta$ 细胞。T1DM患者MAIT细胞激活/耗竭标志物CD25和PD-1的表达增加,表达趋化分子CCR6和抗凋亡分子BCL-2降低。因此MAIT细胞在T1DM中的作用可以概括为,MAIT识别了某些微生物代谢产物、炎症因子或者自身抗原后被激活,从外周血中迁移至胰岛组织中,从而一方面分泌杀伤性炎症因子不适当的杀伤了胰岛 $\beta$ 细胞,同时招募和激活树突状细胞、传统的T细胞等,启动T1DM的细胞免疫过程;一方面由于自己被不断激活导致了衰竭而启动凋亡。Rouxel在文章中确定了4个表面标志物(CCR6、CD25、PD-1和CD56),建立了疾病诊断的预测模型。CCR6、CD25、PD-1和CD56在MAIT细胞上的相对表达,可能作为T1DM易感性和进展的生物标志物。

在小鼠中,MAIT细胞仅占外周血T细胞的0.1%,而人类占5%~10%,由于技术原因,一直以来对小鼠MAIT细胞的研究还受到缺乏敏感识别物的限制。直到最近,携带核黄素衍生物5-OP-RU的MR1四聚体的发展使得相关实验可以在小鼠中进行<sup>[30]</sup>。Rouxel在NOD小鼠中发现,随着糖尿病的进展,MAIT细胞在胰岛中的数量随之增加。炎症因子GzB和IFN- $\gamma$ 的水平也随之增加,同时,GzB水平的变化在糖尿病前期就已经可以检测到。MAIT细胞除了参与致病,还具有双重作用。在缺乏MR1的情况下,MAIT细胞的缺乏会导致肠上皮细胞严重受损,肠道通透性增加,免疫系统活跃,导致疾病的严重恶化。糖尿病前期MAIT细胞在回肠中可分泌IL-22和IL-17,但在糖尿病小鼠中几乎完全消失,并且这种IL-17、IL-22在回肠表达降低与肠道黏膜的完整性以及通透性产生的变化一致,都提示了MAIT细胞在T1DM中可能起到保护作用。以上这些结果表明,MAIT细胞可能具有双重作用,在非疾病的状态下,MAIT细胞可以通过分泌IL-22和IL-17来维系体内肠道黏膜的完整性和通透性来保护肠道黏膜稳态;当不适当激活后,回肠内的MAIT



细胞可迁移至胰岛内释放细胞毒性细胞因子如 GzB 及 IFN- $\gamma$  起到胰岛  $\beta$  细胞的杀伤作用。另一种学说认为,最初肠道黏膜屏障功能先受到了某种因素的破坏,例如一些肠道微生物入侵或者肠道菌群的失调,从而导致 MAIT 细胞后续功能的改变。也有学者认为,也许在真正的致病过程中两种可能性是并存的<sup>[31]</sup>。

在 MAIT 细胞的激活以及肠道黏膜功能的改变之间,还有一个重要的因素,即肠道菌群。人类胃肠道系统由成千上万种不同的细菌组成,这些细菌在健康和疾病中起着关键的作用。肠道菌群可以参与能量代谢,与肠道免疫系统的接触促进了正常免疫系统的发展<sup>[32]</sup>。研究发现,T1DM 患者的肠道菌群组成中,菌群多样性显著降低,硬壁菌门和拟杆菌门的数量显著升高<sup>[33]</sup>。另一项研究发现,血清自身抗体阳性的 T1DM 患者肠道菌群中的产乳酸和丁酸的菌群数量显著减少<sup>[34-35]</sup>。关于肠道菌群的改变和 T1DM 发生的因果关系,目前仍存在较大的争论,但 MAIT 细胞在此过程中起到关键作用是肯定的。由此作出如上述的推测,在稳态下,MAIT 分泌 IL-22 和 IL-17 来维系肠道黏膜屏障功能;当发生疾病状态(如发生肠道病毒入侵、药物的应用等)肠道黏膜通透性改变、肠道菌群的失调,MAIT 细胞通过 MR1 识别树突状细胞(DC)所呈递的异常肠道内菌群的代谢产物,启动炎症反应,在炎症信号作用下,MAIT 细胞分泌 IL-22 和 IL-17 减少,GzB 及 IFN- $\gamma$  产生增加从而致病。

## 5 MAIT 细胞与肥胖及 2 型糖尿病(T2DM)

随着经济发展及生活水平的提高,膳食结构的改变,肥胖及 T2DM 的发病率在全球范围内逐年升高,患病年龄呈低龄的趋势。患有 T2DM 的儿童及青少年,没有达到最佳的血糖控制,相比成年人,日后伴有并发症的风险更高<sup>[32-33]</sup>。肥胖存在着脂肪组织的低度炎症和脂肪细胞产生炎症分子的功能失调。免疫细胞参与肥胖和肥胖所致的 T2DM 的发生与发展,无菌性的炎症是肥胖导致多系统问题的病理基础。Endesfelder 等<sup>[35]</sup>研究发现,肥胖及 T2DM 患者外周血 MAIT 细胞的频率较对照组减低,并且这种减低的趋势与该细胞参与的其他疾病相比更为显著,尤其是重度肥胖的患者,与体质质量指数呈负相关。进一步分析发现,肥胖和 T2DM 患者外周血 MAIT 细胞频率降低,但 IL-17 水平升高,在 T2DM 中更为显著,IL-17 水平与胰岛素抵抗水平显著相关。IL-17 的产生主要由于 MAIT 细胞表达高水平的 IL-7R(CD127),而 IL-7 可以促进 MAIT 细胞产

生 IL-17<sup>[36]</sup>。有报道称,IL-17 可诱导脂肪细胞、骨骼肌细胞和肝细胞中的胰岛素抵抗,是脂肪组织相关的调节脂肪细胞生物学和代谢的重要细胞因子<sup>[37-38]</sup>。除了 IL-17 的重要作用外,同时有研究表明,外周血中 IFN- $\gamma$  的水平降低,与 MAIT 减低的趋势一致。该研究认为,MAIT 细胞在产生 IFN- $\gamma$  的过程中利用糖酵解代谢,肥胖和 T2DM 的患者体内存在氨基酸代谢的异常,引起细胞摄取氨基酸和 L-氨基酸转运体 SLC7A5 功能减弱,抑制了 mTORc1 信号通路的转导,而 mTORc1 信号通路可以调控 MAIT 细胞的糖酵解代谢,从而使 IFN- $\gamma$  减少<sup>[39]</sup>。肥胖和 T2DM 患者脂肪组织中 GzB、TNF- $\alpha$  水平升高,同时 MAIT 细胞表达 PD-1 等分子,提示 MAIT 细胞可以向脂肪组织迁移,并且可能因过度激活而耗竭。因此 MAIT 细胞可能在肥胖及 T2DM 相关胰岛素抵抗及代谢紊乱的病理过程中起到重要作用。

综上所述,MAIT 细胞是固有类免疫细胞,与糖尿病的发生与发展密切相关。并且越来越多的研究表明,MAIT 细胞与更多疾病的病理过程有关,但对该细胞的认识仍然不够深入。目前 MAIT 与糖尿病的因果关系目前尚属于基础研究领域,需要进一步深入的研究:MAIT 细胞深入的生理功能;MAIT 细胞是否还存在其他的配体;MAIT 细胞对自体细胞的免疫耐受是如何维系的,又是如何打破从引起多种自身免疫系统的疾病;在糖尿病的发生、发展中,它与肠道菌群在 MAIT 细胞功能的改变中起到了什么样的作用,又是如何影响的;病毒的入侵是否可以激活 MAIT 细胞诱发 T1DM 的发生;由于 MAIT 细胞配体是小分子,容易靶向药物,是否可以用作疫苗或者临床治疗的手段;上文提到的以 MAIT 细胞的标志物作为 T1DM 诊断的预测模型,但 MAIT 在多种临床疾病中均有变化(感染、自身免疫病、自身炎症、肠道菌群失调、代谢综合征等),MAIT 细胞中 IL-2、GzB、IL-17、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  变化见于以上多种临床疾病,尚不能提示其与糖尿病的关系具有特异性,因此是否在更大样本中及临床中可行,需以更多数据证实。

## 参考文献:

- [1] Lantz O, Bendelac A. An invariant T cell receptor  $\alpha$  chain is used by a unique subset of major histocompatibility complex class Ib-specific CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>-</sup> T cells in mice and humans[J]. *J Exp Med*, 1994, 180(3):1097
- [2] Tilloy F, Treiner E, Park S, et al. An invariant T cell receptor  $\alpha$  chain defines a novel Tap-independent major histocompatibility complex class Ib-restricted A/B T cell subpopulation in mammals[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(12):1907

- [3] Porcelli S, Yockey C E, Brenner M B, et al. Analysis of T cell antigen receptor(Tcr)expression by human peripheral blood Cd4-8- $\alpha$ /beta-ta T cells demonstrates preferential use of several V beta genes and an invariant Tcr alpha chain[J]. *J Exp Med*, 1993, 178(1):1
- [4] Chiba A, Murayama G, Miyake S. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1333
- [5] Gibbs A, Leeansyah E, Introini A, et al. MAIT cells reside in the female genital mucosa and are biased towards IL-17 and IL-22 production in response to bacterial stimulation[J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1):35
- [6] Keller A N, Corbett A J, Wubben J M, et al. MAIT cells and Mr1-antigen recognition[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46:66
- [7] Kjer-Nielsen L, Patel O, Corbett A J, et al. Mr1 presents microbial vitamin B metabolites to Mait cells[J]. *Nature*, 2012, 491(7426):717
- [8] Huang S, Gilfillan S, Cella M, et al. Evidence for Mr1 antigen presentation to mucosal-associated invariant T cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(22):21183
- [9] Jahreis S, Boettcher S, Hartung S, et al. Human MAIT cells are rapidly activated by *Aspergillus* spp. in an APC-dependent manner[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(10):1698
- [10] Kurioka A, Ussher J E, Cosgrove C, et al. MAIT cells are licensed through granzyme exchange to kill bacterially sensitized targets[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(2):429
- [11] Dusseaux M, Martin E, Serriari N, et al. Human MAIT cells are xenobiotic-resistant, tissue-targeted, CD161hi IL-17-secreting T cells[J]. *Blood*, 2011, 117(4):1250
- [12] Martin E, Treiner E, Duban L, et al. Stepwise development of MAIT cells in mouse and human[J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(3):e54
- [13] Koay H F, Godfrey D I, Pellicci D G. Development of mucosal-associated invariant T cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(6):598
- [14] Le Bourhis L, Martin E, Péguillet I, et al. Antimicrobial activity of mucosal-associated invariant T cells[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(8):701
- [15] Treiner E, Duban L, Bahram S, et al. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by Mr1[J]. *Nature*, 2003, 422 (6928):164
- [16] Rouxel O, Da Silva J, Beaudoin L, et al. Cytotoxic and regulatory roles of mucosal-associated invariant T cells in type 1 diabetes[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12):1321
- [17] Hinks T S. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmunity, immune-mediated diseases and airways disease[J]. *Immunology*, 2016, 148 (1):1
- [18] Wong E B, Ndung'u T, Kasprovicz V O. The role of Mucosal-associated invariant T cells in infectious diseases[J]. *Immunology*, 2017, 150(1):45
- [19] Loh L, Wang Z F, Sant S, et al. Human mucosal-associated invariant T cells contribute to antiviral influenza immunity via IL-18-dependent activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(36):10133
- [20] van Wilgenburg B, Scherwitzl I, Hutchinson E C, et al. MAIT cells are activated during human viral infections[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11653
- [21] Leeansyah E, Svard J, Dias J, et al. Arming of MAIT cell cytolytic antimicrobial activity is induced by IL-7 and defective in HIV-1 infection[J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(8):e1005072
- [22] Rouxel O, Lehuen A. Mucosal-associated invariant T cells in autoimmune and immune-mediated diseases[J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(6):618
- [23] Toubal A, Nel I, Lotersztajn S, et al. Mucosal-associated invariant T cells and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10):643
- [24] Godfrey I D, Koay H F, Mccluskey J, et al. The biology and functional importance of MAIT cells[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9):1110
- [25] Gale E A. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(8):1435
- [26] Xia Y, Xie Z G, 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
- [27] Kahaly G J, Hansen M P. Type 1 diabetes associated autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(7):644
- [28] Canivell S, Gomis R. Diagnosis and classification of autoimmune diabetes mellitus[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4/5):403
- [29] Atkinson M A, Eisenbarth G S, Michels A W. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):69
- [30] Rahimpour A, Koay H F, Enders A, et al. Identification of phenotypically and functionally heterogeneous mouse mucosal-associated invariant T cells using Mr1 tetramers[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(7):1095
- [31] Petersone L, Walker L S. MAIT cells in type 1 diabetes: a good friend turned bad[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(12):1283
- [32] Zipris D. The interplay between the gut microbiota and the immune system in the mechanism of type 1 diabetes [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(4):265
- [33] Giongo A, Gano K A, Crabb D B, et al. Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes[J]. *ISME J*, 2011, 5(1):82
- [34] De Goffau M C, Luopajarvi K, Knip M A, et al. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without[J]. *Diabetes*, 2013, 62(4):1238
- [35] Endesfelder D, Castell W Z, Ardisson A, et al. Compromised gut microbiota networks in children with anti-islet cell autoimmunity[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6):2006
- [36] O'brien A, Loftus R M, Pisarska M M, et al. Obesity reduces mtorc1 activity in mucosal-associated invariant T cells, driving defective metabolic and functional responses[J]. *J Immunol*, 2019, 202(12):3404
- [37] Carolan E, Tobin L M, Mangan B A, et al. Altered distribution and increased IL-17 production by mucosal-associated invariant T cells in adult and childhood obesity[J]. *J Immunol*, 2015, 194(12):5775
- [38] Zuniga L A, Shen W J, Joyce-Shaikh B, et al. IL-17 regulates adipogenesis, glucose homeostasis, and obesity [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (11): 6947