

· 综述 ·

糖皮质激素治疗甲状腺相关性眼病:机制、现状与展望

张陈至立, 刘洲君, 陈国芳, 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 江苏省中医药研究院

国家中医药管理局瘰病证治重点研究室, 江苏 南京 210028

摘要: 甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是一种发病机制复杂的自身免疫性疾病, 治疗上依然存在诸多困难。糖皮质激素作为主要药物, 通过强效的基因组、非基因组效应发挥抗炎和免疫调节作用。目前, 中重度活动性 TAO 仍以糖皮质激素脉冲治疗作为一线方案, 其效果优良, 且不良反应较少。糖皮质激素与其他药物联合治疗或启用新型生物制剂是未来高效管理 TAO 的趋势, 但仍需要大量随机对照试验将其与标准静脉注射糖皮质激素方案进行比较。

关键词: 甲状腺相关性眼病; 糖皮质激素; 静脉治疗; 作用机制

中图分类号: R581.1 R777 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0129-05

Glucocorticoid therapy in thyroid-associated ophthalmopathy: mechanism, status and prospect

ZHANG Chen-zhi-li, LIU Zhou-jun, CHEN Guo-fang, LIU Chao

Department of Endocrinology, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China

Corresponding author: CHEN Guo-fang, E-mail: chenguofang9801@126.com; LIU Chao, E-mail: liuchao@nfmcn.com

Abstract: Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disease with a complex pathogenesis and there are still many difficulties in the treatment. Glucocorticoids, as the main drugs, can exert anti-inflammatory and immunomodulatory effects through powerful genomic and non-genomic actions. At present, glucocorticoid pulse therapy is still used as the first-line regimen for moderate and severe active TAO, with excellent effect and less adverse reactions. However, glucocorticoid combined with other drugs or the use of new biological agents is the trend of efficient management of TAO in the future, but it still needs to be compared with the standard intravenous glucocorticoid regimen in a large number of randomized controlled trials.

Keywords: Thyroid associated ophthalmopathy; Glucocorticoid; Intravenous treatment; Action mechanism

Fund program: Jiangsu Province Six Talent Peak Training Support Project (WSN-035)

甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 是一种自身免疫性疾病, 常见于 Graves 病 (Graves' disease, GD)^[1], 少部分出现于甲状腺功能正常或减退的慢性自身免疫性甲状腺炎的患者。在美国, TAO 的发病率为 3/10 万 (男性) 和 16/10 万 (女性), 不同学者报道的不同类型 GD 患者 TAO 的患病率差异很大, 为 13%~69%^[2]。而我国和其他亚洲人群中 TAO 的流行病学信息暂无统一数据。TAO 患者多数会出现眼睑挛缩、水肿、结膜充血以及眼球突出等典型表现, 这是由于免疫介导的球后组织的炎性浸润、新生脂肪形成和眼眶成纤维细胞 (orbital fibroblasts, OFs) 产生亲水性糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAG), 由此引起眼外肌增大、眶内组织体积增加和相应的临床症候。

几十年来, 糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 由于其抗炎、

抗水肿和抗新血管形成的特性, 被广泛应用于治疗各种眼部疾病。对于 TAO 患者, GC 更是主要的治疗选择。欧洲 Graves 眼病小组 (the European group for Graves' orbitopathy, EUGOGO) 推荐静脉 GC 治疗为中重度活动性 TAO 的一线方案^[3]。然而, 大量使用 GC 可能会伴随一系列不良事件的发生。随着针对 GD 自身抗原或相关促炎细胞因子受体的新型靶向药物的面世, 关于 GC 在 TAO 治疗中的优先性与安全性的讨论与争议越来越多。本文重点介绍 GC 作用机制的最新进展, 总结这种经典药物治疗 TAO 的优势与困惑, 并概览 GC 的应用前景以及 TAO 治疗的未来方向。

1 TAO 发病机制的再认识

TAO 是遗传与环境因素共同作用的结果, 而自身免疫和

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.027

基金项目: 江苏省六大人才高峰培养资助项目 (WSN-035)

通信作者: 陈国芳, E-mail: chenguofang9801@126.com; 刘超, E-mail: liuchao@nfmcn.com

炎症反应是发病的关键环节。在免疫机制运作的进程中,两类自身抗原,即促甲状腺激素受体(thyrotropin receptor, TSH-R)和胰岛素样生长因子-1受体(insulin growth factor 1 receptor, IGF-1R)扮演最为重要的角色。TSH-R和IGF-1R存在于TAO患者甲状腺和眼眶内组织细胞表面,并形成一种物理和功能信号复合物,一旦表达异常,便可导致TAO的发生^[4]。由于TSH-R自身抗体的刺激,T细胞、B细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等免疫应答细胞被招募到眼眶之中。T细胞受到刺激,识别自身免疫攻击的目标细胞OFs。活化的T细胞分泌细胞因子和趋化因子。在疾病的早期,1型辅助T细胞占主导地位,产生干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和IL-2,随着疾病的进展,2型辅助T细胞(产生IL-4、IL-5和IL-10)逐渐占据主导地位。细胞因子的释放使OFs合成和释放大量的GAG(如透明质酸等),由于后者具有良好的亲水性,导致眼眶组织肿胀,眼外肌尤为明显。一些细胞因子还通过刺激部分OFs分化为成熟脂肪细胞而诱导脂肪生成,使眶内容积进一步增加。另外,在TAO活动期,IGF-1R的表达也显著增加,其与IGF-1的结合同样刺激透明质酸和脂肪的生成^[5],加重TAO患者的眼部表现。尽管TAO发生发展的详细机制尚未完全明确,但可以肯定的是,两类自身抗原,即TSH-R和IGF-1R发挥着举足轻重的作用,由此引发下游一系列免疫异常和炎症反应,这正是GC应用于TAO的理论基础。

2 GC作用机制的新进展

2.1 炎症的分子通路 炎症过程中的关键分子是核转录因子 κ B(NF- κ B)和激活蛋白1(activator protein 1, AP-1)。NF- κ B的活化可以诱导多种细胞因子产生,引起一系列基因的表达及炎症反应。若与NF- κ B抑制剂(NF- κ B inhibitor, I κ B)结合, NF- κ B将保持失活形式,不能转位到细胞核中。而TNF- α 与其受体结合后,可激活I κ B激酶,使I κ B磷酸化,并被泛素化和降解。没有I κ B的阻碍, NF- κ B则转位到细胞核中并与其反应元件结合,而后与类固醇受体共激活因子-1(steroid receptor coactivator-1, SRC-1)和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白结合蛋白(cAMP response element-binding protein-binding protein, CBP)关联^[6],并根据GC及其受体与这几种蛋白的相互作用情况发挥相应生物学效应。

通常,人类脱氧核糖核酸(DNA)在组蛋白周围以卷曲形式储存,组蛋白带正电荷,DNA带负电荷,故DNA无法解螺旋而开始转录。而CBP和SRC-1等共激活因子具有与组蛋白乙酰转移酶相似的作用,可减少组蛋白的正电荷,组蛋白乙酰化后,DNA解旋并开始转录^[7]。NF- κ B诱导的转录增加了促炎性IL和T细胞刺激IL、TNF- α 和黏附分子的水平。此外,转录因子AP-1,可形成二聚体转位到细胞核中并与其反应元件结合,引起几种促炎介质和酶(如胶原酶等)的转录,由此促进炎症反应的发生。

2.2 GC受体 GC受体是一种转录因子,调节几乎每个细胞的基因表达。生理条件下,GC受体存在于胞质中,与伴侣蛋白和亲免疫蛋白组成多蛋白复合物^[8]。GC受体由四个主要

结构域组成:N末端反式激活结构域、中心DNA结合结构域、C末端配体结合结构域和铰链区^[8]。铰链区将其余三个功能域连接在一起,N端结构域具有非常可变的特性,对于受体的激活至关重要,在其旁边的是高度保守的DNA结合域,而C端结构域则结合GC和GC受体的共激活因子而诱发级联反应和GC的生物学效应^[6]。

2.3 GC与其GC受体的相互作用 GCs是亲脂性小分子,可通过细胞膜自由扩散。在与外源或内源性GCs的配体结合后,GC受体发生构象变化并从胞质的复合体中解离,暴露核定位信号并转移到核中。一旦进入细胞核,GC受体形成二聚体并结合到DNA的糖皮质激素反应元件(glucocorticoid response elements, GREs),以控制目标基因的表达^[9]。活化的GC受体可以通过与特定靶基因调控区的GREs结合,直接导致基因组作用,即反式激活或反式抑制,此为GCs发挥治疗作用的主要机制。

2.4 GC的基因组作用

2.4.1 基因组反式激活 GCs基因组效应的主要机制之一是反式激活,是由GC受体同源二聚体与GREs直接结合介导的抗炎基因表达的增强。基因的转录增加抗炎蛋白的产生,包括脂皮质素-1、抗炎细胞因子、I κ B和丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(MAPK-1)等^[10]。

2.4.2 基因组反式抑制 单体GC受体可以与另一转录因子NF- κ B发物理作用或彼此结合,从而影响后者的活性,而无需直接接触DNA,这种结合大大降低了NF- κ B的作用^[8],使得DNA转录受到抑制,从而减少炎症介质的产生,这是GC通过基因组反式抑制产生抗炎作用的主要途径。类似的,GC受体也可以通过直接结合另一转录因子激活蛋白AP-1的反应元件而影响其活性。SRC-1和CBP的含量以及GC的浓度对GC的抗炎作用有决定意义^[6]。若NF- κ B/AP-1及其共激活因子浓度高,而GC含量较低,则GC的抗炎作用便无从发挥。此外,GR招募组蛋白去乙酰化酶2到NF- κ B的CBP复合物,GC受体能够通过分裂组蛋白表面的乙酰基结构来中断DNA的解旋^[6]。DNA无法解旋,促炎基因的转录亦难以实现。

2.5 GC的非基因组作用 除了经典的基因组效应,GC也可通过非基因组作用影响炎症过程及免疫应答。如应用GC后,机体的迅速抗炎反应即与其非基因组作用密切相关。GC的非基因组效应包括其与细胞膜的非特异性,或与细胞质受体、膜结合受体的特异性相互作用^[11]。

2.5.1 GC抑制前列腺素(prostaglandin, PG)的生成 PG广泛参与炎症反应,而GC通过3种机制影响PG的合成^[7]:第一, NF- κ B分子通路的下调可降低PG合成的关键酶(环氧化酶-2)浓度;第二,大量脂皮质素-1抑制胞质磷脂酶A2 α (cPLA2 α),使炎症细胞细胞膜释放花生四烯酸减少,进而降低PG和白三烯的含量;第三,MAPK-1的增加使丝裂原活化蛋白激酶发生去磷酸化反应,去磷酸化之后,此酶促进cPLA2 α 活性的作用受到抑制,花生四烯酸及其代谢产物PG和白三烯随之减少。

2.5.2 GC降低树突状细胞的数量与活性 树突状细胞是抗

原提呈的主要细胞,高效参与免疫应答。大剂量 GC 可显著降低树突状细胞和浆细胞的数量和活性。接受突击剂量的 GC (3 d 内累积剂量 3.0 g) 治疗后,患者的树突状细胞数量在 1 d 内迅速消失^[12];末次 GC 应用后 8 d,髓样树突状细胞数量几乎完全恢复正常,而浆细胞样树突状细胞数量仍显著降低。引起树突状细胞数量减少的机制包括树突状细胞归巢至外周组织或淋巴器官、祖细胞生成和分化减少以及细胞凋亡等^[12]。

2.5.3 GC 抑制淋巴细胞亚群的增殖及炎症分子的释放 大剂量 GC 影响 T 细胞的增殖^[12],其机制亦日趋明确,如阻断天然 T 细胞的细胞周期进入;增加 T 细胞表面细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CLTA-4) 的表达,后者负反馈抑制 T 细胞的增殖;降低不同 T 细胞表型的分化;诱导 T 细胞凋亡^[13]。分化簇 2 (CD2)、淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1)、LFA-3 是免疫细胞迁移所必需的黏附分子。GC 通过降低淋巴细胞表面 LFA-1 和 CD2 水平,减少靶组织中淋巴细胞的数量,并通过降低内皮细胞和成纤维细胞表面黏附分子的表达而抑制其迁移能力,致使淋巴细胞数量及淋巴细胞间相互作用显著减少。因此,GC 对淋巴细胞及炎症分子的抑制作用显著降低机体的免疫应答能力,从而发挥抗炎效应。

3 GC 治疗 TAO 的新动态

3.1 主要给药方式

3.1.1 静脉注射 目前,静脉注射 GC 仍是中重度 TAO 活动期的首选治疗方法。经典方案持续时长 12 周,前 6 周每周 1 次 500 mg 静脉甲基强的松龙,后 6 周每周 1 次 250 mg,累积剂量为 4.5 g。欧洲甲状腺学会 (European Thyroid Association, ETA) 也强烈建议根据疾病严重程度量身定制单次和累积剂量。在眼球运动障碍、复视、重度眼球突出和重度眼睑回缩的情况下,建议使用剂量为每周 750 mg (持续 6 周),后 6 周每周 500 mg,累积剂量 7.5 g^[3,14]。在视神经受压而威胁视力的情况下,应紧急高剂量使用 GC 治疗,每隔 1 d 交替给予 750 mg,持续 2 周,可保护患者视力^[14]。此外,2018 年由 EUGOGO 领导的大型试验表明,静脉注射 GC 与霉酚酸酯联合治疗对难治性 TAO 更具优势^[15]。

3.1.2 口服 GC 相比静脉用药,口服 GC 疗效较差、副作用大,故不作为首选方案。若口服 GC,通常以 1 mg/kg 体重泼尼松龙的起始日剂量给药,然后逐渐减量。EUGOGO 建议,对接受放射碘治疗的高危 TAO 患者可行预防性口服 GC^[3],每日剂量 0.3~0.5 mg/kg 体重,应在放射碘治疗后 1~3 d 开始并逐渐减量,3 个月内停药。此外,口服 GC 与眼眶放疗联合治疗的研究提示,这类方案具有增效和减少 GC 用量的作用^[16],优于单独使用 GC 或眼眶放射治疗。

3.1.3 眼眶局部注射 GC 除了全身给药,眼眶局部注射 GC 也是治疗 TAO 的一个选项。现有证据表明,局部注射 GC 可显著改善患者的眼睑肿胀及上眼睑退缩等证候。局部注射药物主要为曲安奈德,单次剂量多为 20~40 mg,注射次数 4~8 次不等^[17-18]。虽然眼眶局部注射 GC 在 TAO 中的应用越加普

遍,但指南仍推荐其作为二线方案。

3.2 有效性 早在 2008 年进行的一项双盲随机对照试验便已证实静脉注射 GC 的疗效。该研究纳入 16 名患者,治疗的有效率超过 80%,而安慰剂仅为 11%^[19]。一项荟萃分析纳入 1 367 名患者,比较 206 名患者口服与静脉使用 GC 对不同严重程度 TAO 患者的疗效,结果显示,在中重度 TAO 患者中,静脉使用 GC 在降低临床活动评分方面有突出优势^[20]。一项大型、多中心、双盲、随机对照试验在 159 例患者中评价了 3 种剂量 GC 静脉注射的有效性^[21],发现 3 种累积剂量 (2.25、4.50 和 7.47 g) 均对活动性重度 TAO 有一定疗效,但接受较高剂量的患者显示出更早的缓解和改善,而不良反应略多。相比之下,临床严重程度评分较高、眼球突出及复视的患者对治疗的反应较差^[22],对这类人群,尤其是眼肌运动障碍的个体,可以联合球后放射治疗;对于 GC 治疗后持续活动或威胁视力的 TAO 可考虑眼眶减压手术。

眼眶局部注射 GC 在处于疾病活动期及上眼睑退缩的 TAO 患者中反应良好^[23],研究表明,结膜下注射曲安奈德能够显著降低患者临床活动评分^[24],球周重复注射后,磁共振成像可见患者眼提肌、上直肌明显缩小^[25]。一项新近的回顾性队列研究显示,386 例 (515 只眼) TAO 患者多次接受球周注射曲安奈德和地塞米松后,71.37% 的患者眼睑肿胀减轻,47.58% 的患者上睑退缩改善^[18]。此外,当患者出现全身应用 GC 后耐药、依赖或并发症时,眼眶局部注射 GC 同样疗效可观^[26]。

3.3 安全性 对于球周注射而言,眼内压的短暂升高是其主要不良反应^[18]。EUGOGO 的一项研究全面分析了静脉注射 GC 和 GC 联用霉酚酸酯的不良不良反应^[15],在纳入的 164 例患者中,未发生任何严重不良反应事件,在一般不良事件中,68 起与药物相关,主要为胃肠道反应 (22%)、感染 (15%)、血管与淋巴管类疾病 (10%) 和全身性症状及给药部位反应 (9%)。GC 诱导的不良不良反应总体发生率为 60%~70%^[10],但一般可逆,且多发生在治疗的最初阶段。值得注意的是,静脉注射 GC 后亦可能发生严重的致死性不良反应,且多与急性肝损伤相关。ETA 的问卷调查显示,115 名患者在开始静脉注射 GC 治疗后的 4~120 d 内,有 7 人死亡 (4 人死于急性肝功能衰竭,2 人死于脑血管疾病,1 人死于肺栓塞)^[27]。除 1 名患者外,所有死亡患者均接受超过 8 g 的累积剂量。

由此可见,应用 GC 后不良反应的发生频率和严重程度取决于剂量、持续时间、给药途径、既往病史和伴发疾病^[28]。指南建议,静脉注射 GC 应避免累积剂量大于 8 g 和 (或) 单次剂量大于 750 mg,以此减少与药物剂量相关的不良反应事件^[3]。此外,在使用 GC 治疗之前,应由有经验的医疗团队对患者病情进行全面评估,排除活动性肝炎、严重肝功能损伤、严重心血管疾病、严重感染、活动性溃疡等禁忌,在控制好糖尿病、高血压等疾病的情况下,根据患者病情合理调整给药方式与剂量,并进行密切的医疗监督与随访。

4 TAO 治疗的新方向

作为中重度活动期 TAO 治疗的中流砥柱,GC 乃是控制疾

病活动和进展的主要方式,权威指南也对其使用剂量和给药方式等进行了较为明确的规定。因此,在合理应用的情况下,GC具有较好的有效性和安全性,在未来的一段时间内仍是TAO治疗的主要方法。

近年来,很多学者尝试了GC与其他药物联合应用的举措。口服GC与眼眶放疗相结合可能优于单一治疗效果,但放疗加静脉注射GC的随机对照试验十分匮乏^[29]。另外,EUGOGO领导的大型试验表明,静脉注射GC与霉酚酸酯联合可有效提高中重度活动期TAO治疗的有效性和持续时间^[15]。因此,需要设计和实施更多GC联合治疗方案的随机对照研究,为更加安全有效地控制TAO提供循证依据。

值得庆幸的是,针对TAO免疫发病机制的靶向药物开始崭露头角。靶向TSH-R的单克隆抗体及小分子药物正在进行I期试验。2020年1月,美国食品药品监督管理局对IGF1-R拮抗剂替妥木单抗的批准注册,可能是未来活动期TAO管理的一个里程碑^[30]。然而,仍有许多相关临床问题亟待解决,包括替妥木单抗与经典GC脉冲治疗方案的疗效和安全性比较,以及这种治疗是否会减少康复手术的几率等。

随着对TAO新的治疗方案的不断探索,关于未来GC的应用地位是否被取代,业内众说纷纭。但不可否认的是,静脉注射GC的抗炎以及调节免疫的作用十分强劲,作为中重度活动期TAO的一线治疗仍是当前的共识。未来需要充足的多中心、大样本对照研究,以判定其他方案与经典GC治疗的差异,以便更好地指导临床,造福更多的TAO患者。

参考文献

- [1] Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 236-267.
- [2] Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1994, 92: 477-588.
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European thyroid association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1): 9-26.
- [4] Krieger CC, Boutin A, Jang D, et al. Arrestin- β -1 physically scaffolds TSH and IGF1 receptors to enable crosstalk [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(6): 1468-1479.
- [5] Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2): 134-142.
- [6] Smoak KA, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation [J]. *Mech Ageing Dev*, 2004, 125(10/11): 697-706.
- [7] Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(2): 413-426.
- [8] Vandewalle J, Luypaert A, de Bosscher K, et al. Therapeutic mechanisms of glucocorticoids [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 42-54.
- [9] Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2016, 42(1): 15-vii.
- [10] Langericht J, Kramer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11: 2042018820958335.
- [11] Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, et al. Non-genomic effects of glucocorticoids; an updated view [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(1): 38-49.
- [12] Zang S, Kahaly GJ. Steroids and the immune response in Graves orbitopathy [J]. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*, 2011, 11(2): 90-98.
- [13] Giles AJ, Hutchinson MKND, Sonnemann HM, et al. Dexamethasone-induced immunosuppression; mechanisms and implications for immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 51.
- [14] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedus L, et al. 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(4): 167-186.
- [15] Kahaly GJ, Riedl M, Konig J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4): 287-298.
- [16] Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for Graves' orbitopathy [J]. *Drugs*, 2019, 79(2): 109-124.
- [17] Ibrahim SS, Awad GAS, Geneidi A, et al. Comparative effects of different cosurfactants on sterile prednisolone acetate ocular submicron emulsions stability and release [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2009, 69(2): 225-231.
- [18] Wang YJ, Du BX, Yang M, et al. Peribulbar injection of glucocorticoids for thyroid-associated ophthalmopathy and factors affecting therapeutic effectiveness: a retrospective cohort study of 386 cases [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2031-2038.
- [19] van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2): 229-237.
- [20] Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2708-2716.
- [21] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4454-4463.
- [22] Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease; an update [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): 3704-3720.
- [23] Bagheri A, Abbaszadeh M, Yazdani S. Intraorbital steroid injection for active thyroid ophthalmopathy [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2020, 15(1): 69-77.

- 2955-2959.
- Kang XY, Wu H, Cui JW, et al. Effect of early lifestyle intervention on pregnancy outcome for high-risk pregnant women with gestational diabetes mellitus [J]. *Mod Prev Med*, 2019, 46(16): 2955-2959.
- [5] Brown J, Alwan NA, West J, et al. Lifestyle interventions for the treatment of women with gestational diabetes [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 5(5): CD011970.
- [6] 杜志梅, 倪燕, 江若安, 等. 孕早期医学营养治疗对妊娠期糖尿病患者孕期血糖、体重、母儿结局及遵医行为的影响 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19(4): 617-620.
- Du ZM, Ni Y, Jiang RA, et al. Effect of early pregnancy medical nutrition therapy on blood glucose, weight control, maternal and infant outcomes and medical compliance in gestational diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2021, 19(4): 617-620.
- [7] Bonnevie E, Kigozi G, Kairania R, et al. Alcohol use in fishing communities and men's willingness to participate in an alcohol, violence and HIV risk reduction intervention: qualitative findings from Rakai, Uganda [J]. *Cult Health Sex*, 2020, 22(3): 275-291.
- [8] Yee AZH, Lwin MO, Lau J. Parental guidance and children's healthy food consumption: integrating the theory of planned behavior with interpersonal communication antecedents [J]. *J Health Commun*, 2019, 24(2): 183-194.
- [9] Rich A, Brandes K, Mullan B, et al. Theory of planned behavior and adherence in chronic illness: a meta-analysis [J]. *J Behav Med*, 2015, 38(4): 673-688.
- [10] 何涛, 张国华, 方艳春, 等. 德尔菲法在研制慢性心力衰竭患者体重管理行为量表中的应用 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2019, 25(9): 46-49.
- He T, Zhang GH, Fang YC, et al. Application of Delphi method in developing weight management behavior scale for patients with chronic heart failure [J]. *J Qilu Nurs*, 2019, 25(9): 46-49.
- [11] 孙艳君, 秦邦辉, 何源. 疫情防控背景下基于计划行为理论的医务人员利他行为研究 [J]. *中国社会医学杂志*, 2020, 37(5): 451-455.
- Sun YJ, Qin BH, He Y. Altruistic behavior of medical staff based on the theory of planned behavior in epidemic prevention and control [J]. *Chin J Soc Med*, 2020, 37(5): 451-455.
- [12] Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC) [J]. *Depress Anxiety*, 2003, 18(2): 76-82.
- [13] 祁梦君. 妊娠糖尿病患者自我管理能力问卷的编制及信效度检验 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- Qi MJ. Development of self-management ability questionnaire for gestational diabetes mellitus patients and its reliability and validity test [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
- [14] 勾宝华, 关惠敏, 丁冰洁. 妊娠早期计划行为理论干预降低妊娠期糖尿病发病率的效果 [J]. *中华现代护理杂志*, 2017, 23(29): 3765-3768.
- Gou BH, Guan HM, Ding BJ. Effect of theory of planned behavior during early pregnancy in lowering incidence of gestational diabetes mellitus [J]. *Mod Nurs*, 2017, 23(29): 3765-3768.
- [15] Khadivzadeh T, Hoseinzadeh M, Azhari S, et al. Self-care behaviors of mothers with gestational diabetes treated with insulin based on the theory of planned behavior [J]. *J Midwifery Reproductive Heal*, 2016, 4(3): 654-672.
- [16] 孙亚男, 赵斌, 贺生, 等. 基于计划行为理论的临床护士从事老年护理意愿的影响因素分析 [J]. *中华现代护理杂志*, 2016, 22(10): 1416-1419.
- Sun YN, Zhao B, He S, et al. Influencing factors of clinical nurses working for aged nursing basing on theory of planned behavior [J]. *Mod Nurs*, 2016, 22(10): 1416-1419.
- 收稿日期: 2021-05-17 修回日期: 2021-07-13 编辑: 王宇

(上接第 132 页)

- [24] Hamed-Azzam S, Mukari A, Feldman I, et al. Fornix triamcinolone injection for thyroid orbitopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(5): 811-816.
- [25] Fung AT, Tran T, Lim LL, et al. Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48(3): 366-401.
- [26] Joos ZP, Sullivan TJ. Peri-levator palpebrae superioris triamcinolone injection for the treatment of thyroid eye disease-associated upper eyelid retraction [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(6): 651-652.
- [27] Marcocci C, Watt T, Altea MA, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 247-253.
- [28] Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 320-332.
- [29] Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 104-116.
- [30] 张荧钗, 徐书杭, 刘超. 胰岛素样生长因子 I 受体及其在 Graves 眼病中作用研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(9): 799-802.
- Zhang YC, Xu SH, Liu C. Update of insulin-like growth factor- I receptor and its role in Graves' orbitopathy [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36(9): 799-802.
- 收稿日期: 2021-04-29 修回日期: 2021-06-15 编辑: 石嘉莹