

文章编号: 1672-3384 (2008) -03-0003-06

奥运违禁药品相关知识介绍

【作者】 黄佳 赵志刚

首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

【摘要】 2008年北京奥运会即将召开,为保证奥运期间运动员用药安全,介绍兴奋剂的定义及范围,使用兴奋剂的危害,2008年与2007年的禁用清单相比有哪些变化,运动员在何种情况下可以使用兴奋剂等。

【关键词】 兴奋剂;危害;治疗用药豁免

【中图分类号】 R872.5

【文献标识码】 B

违禁药品就是我们通常所称的兴奋剂。兴奋剂的使用是与运动员的比赛有着密切关联的,每届奥运会,兴奋剂使用的检测结果都是一个被关注的焦点,经常有运动员因被查出使用了兴奋剂而被取消参赛资格或比赛成绩,作为医药工作者,我们更应了解兴奋性的相关知识。

什么是兴奋剂?使用兴奋剂到底对人体有哪些伤害?历年的禁用目录相比较有哪些变化?常用兴奋剂有哪些?运动员在什么特殊情况下可以使用兴奋剂?本文将就以上兴奋剂相关知识进行介绍。

1 兴奋剂的含义和范围

兴奋剂原意为“供赛马使用的一种鸦片麻醉混合剂”。但体育运动中的“兴奋剂”是独特的专有名词,与临床医学、药理学中的中枢神经兴奋剂是不同的概念;与滥用药物(毒品)中的兴奋剂也是有区别的。它不单指物质,也包括禁用方法和其他生理物质。

国际奥委会医学委员会规定:“竞赛运动员应用任何形式的药物或以非正常量、或通过不正常途径摄入生理物质,企图以人为的不正当的方式提高竞赛能力即为使用兴奋剂。使用兴奋剂违反体育和医学科学的伦理道德。”

使用兴奋剂包括:①使用属于禁用药物类的有关物质;②使用各种不同的禁用方法。

从以上定义和规定可以看出:“兴奋剂”一词有如下含义:①它是专用于体育的词汇,与在临床

医学中或毒品称谓中的“兴奋剂”并不完全一致。

②兴奋剂不仅指具有兴奋功能的药物,而且包括“任何形式的药物”,例如利尿剂、有抑制功能的 β 阻断剂等。而且还包括一些非药物的物质,如一些从来不可入药的毒品或其他未列入国家药物名单的合成物质。因此,禁用物质清单中所列兴奋剂是指国际体育组织规定的禁用物质和禁用方法的统称。③兴奋剂不仅指药物,还包括其他的“生理物质”,例如血液、尿液和含有违禁药物成分的食品添加剂、营养补品、饮料等等,只要这些生理物质以“非正常量或通过不正常途径摄入人体”,也是兴奋剂。比如用血液回输以增强体内红细胞值的方法、尿液输入膀胱以逃避检测的方法,都属使用兴奋剂。在一些食品、补品、饮品含有某种禁止使用的化学成分且超出限量,也是兴奋剂。④兴奋剂的作用是“以人为和不正当的方式”提高运动员的竞赛能力。显然,这一概念已经超出了药理学的含义,而且具有伦理学、社会学意义。

2 使用兴奋剂的危害^[1,2]

使用兴奋剂,将对人的生理、心理产生极大的危害,使用兴奋剂会使服用者心力衰竭、激动狂躁,成年女性男性化,男子过早秃顶、前列腺炎、前列腺肥大、患糖尿病、心脏病等,严重损害人的身心健康。

使用兴奋剂不仅会对人的身体和心理健康造成直接的危害,而且许多有害作用要在数年或数

十年之后才会逐渐表现出来,如长期使用麻醉剂药物可导致成瘾性;长期使用合成类固醇类药物会使人暴躁易怒、身体虚弱;长期使用生长激素会导致人体肢体和器官的变态生长;使用红细胞生成素(EPO)会使运动员由于心脏痉挛而死亡;各种激素类药物都会导致内分泌失调,对内脏器官尤其是肝脏和肾脏等造成严重的伤害,甚至引起癌症;使用血液回输方法可引起急性失血、过敏等反应以及超负荷的血液循环引起的心力衰竭等。

仅以合成类固醇为例,就可以看出兴奋剂对人体健康的危害程度。服用类固醇可导致脂肪代谢紊乱、肝功能异常、头痛、高血压、秃发、前列腺肥大、精液过少或无精、性欲改变、过度的攻击行为等。而对女性的有害作用几乎都是不可逆转的,其中包括:引起月经不调和闭经、乳房扁平、阴蒂肥大、痤疮、多毛症、嗓音低沉等。更可怕的还是那些尚未查明、潜伏期较长的副作用,例如导致癌症和胎儿先天畸形等。

一般说来,使用兴奋剂的主要危害有:①出现严重的性格改变;产生药物依赖性;导致细胞和器官功能异常;产生过敏反应,损害免疫力;引起各种感染(如肝炎和艾滋病);严重的可导致心力衰竭甚至猝死。

使用兴奋剂所造成的触目惊心的事件发生在1960年罗马奥运会上。丹麦一名自行车运动员在比赛途中死亡,经过尸体解剖的死因分析是服用苯丙胺,这是体育史上令人震惊的滥用兴奋剂事故。20世纪60年代由于苯丙胺的滥用,直接或间接死亡的运动员就达30多人。

3 兴奋剂的演变^[3]:

兴奋剂在英文里写作doping,它的词头dop来自非洲某部落的一种方言,指的是一种使人兴奋的高度烈性酒。在1869年出版的一本英文词典中,在该词条下有鸦片和麻醉剂。到1933年德国出版《贝克曼体育辞书》时,在“兴奋剂”词条下已经提到了“肾上腺激素、睾丸素、咖啡因、洋地黄

属、土的宁、尼古丁、可卡因、海洛因、咖啡”等药物。在第二次世界大战中为刺激军人的战斗力,减轻疲劳的袭击,人们开始使用一种叫苯丙胺(安他非明)的兴奋药物,20世纪五、六十年代苯丙胺成为运动员选择的药物。

20世纪60年代是兴奋剂泛滥于体坛的开始。产生这一现象有两个原因:一是药物的实验研究得到发展,人们发现药物具有更多的功效;二是药物革命兴起,产生了一批针对性强、作用大、毒性小的高效药物。在这些新药物中人们发现了提高运动成绩的某种手段,于是象合成类固醇之类药物被运动员所选择。

20世纪80年代,药品革命从化学制剂发展到生物制剂,DNA重组技术使红细胞生成素和生长激素(hGH)生产商品化,使得这些激素更容易被运动员所采用。我们十分遗憾地看到:使用兴奋剂的手段已逐步科学化,应用DNA重组技术合成的药物使违禁药物名单越来越长。

也就是说,“兴奋剂”不是一成不变的,禁用物质和禁用方法是动态的、变化的,过去由国际奥委会医学委员会,现在由世界反兴奋剂机构WADA(World Anti-doping Agency)每年公布一份新的《禁用清单》。

1968年首次检测兴奋剂时,禁用的药物只有8种,其中包括:①拟交感药(苯丙胺、麻黄素);②中枢神经兴奋剂(马钱子素、回苏剂);③麻醉止痛剂(吗啡);④抗抑郁剂(丙咪嗪);⑤镇静剂(酚噻嗪)。以后随着运动员服药情况和药物性质的变化,历届奥运会禁用药物的品种和数量都有所增加。1972年禁用药物26种;1976年禁用药物31种;1980年禁用药物58种;1984年禁用药物69种;1988年增加 β 受体阻断剂和利尿剂类药物,总计达5大类100种;1990年国际奥委会医学委员会(IOC-MC)对禁用药物名单作了修改,禁用103种药物及1种药理方法禁用药(在抑制肾脏排泄方法中禁用1种药物);1992年又增加了2种刺激剂类禁用药物,总数达106种;1994年6大类108种;

1999 年达 120 种；2004 年 7 大类 159 种兴奋剂药物和 3 种兴奋剂禁用方法，其中出现了“基因兴奋剂”或“转基因运动员”。2008 年北京奥运会 WA-DA 公布的《2008 年禁用清单》^[4]的禁用药物已达 9 大类 218 种兴奋剂药物，3 种兴奋剂禁用方法，特殊项目禁用物质和特定物质。9 类物质分别为：S1. 蛋白同化制剂，S2. 肽类激素和相关物质，S3. β_2 -激动剂，S4. 激素拮抗剂与调节剂，S5. 利尿剂和其他掩蔽剂，S6. 刺激剂，S7. 麻醉剂，S8. 大麻（酚）类，S9. 糖皮质类固醇；3 种禁用方法包括：M1. 提高输氧能力，M2. 化学和物理篡改，M3. 基因兴奋剂；特殊项目禁用物质包括：P1. 酒精，P2. β -阻断剂；特定物质，如：所有糖皮质类固醇（glucocorticosteroids）。

现就 2007 年与 2008 年禁用清单相比的变化总结如下（见表 1）^[4-6]：

3.1 《2008 年禁用清单》将选择性雄激素受体调节剂（SARMs）列为其他蛋白同化制剂，该物质被证明对于雄激素受体具有选择性和特异性。

选择性雄激素受体调节剂（SARMs）是新型雄性激素或合成代谢类固醇类化合物，它可以产生强效雄性激素或睾丸激素（SARMS），具有强大且有选择的作用，它专门辅助肌肉组织里的雄性激素受

体，刺激更多的肌肉快速生长^[7]，因此被列为禁用物质。

3.2 促性腺激素包括黄体生成素（LH）和绒促性素（hCG）这两种物质，但并不仅仅是这两种物质。

3.3 S4 “有抗雌激素作用的制剂”调整为“激素拮抗剂及调节剂”。激素拮抗剂及调节剂增加了调节肌抑素（myostatin）功能的制剂，包括但不仅限于肌抑素抑制剂（Myostatin inhibitors）。

3.4 关于禁用方法

《2008 年禁用清单》指出：“静脉注射为禁用方法。当急救必须使用这种方法时，必须申请有效的治疗用药豁免（TUE）”。这一提法与《2007 年禁用清单》有所不同，2007 年禁用清单指出：“除合理的医疗所需，禁用静脉注射”。2008 年的提法，进一步强调了禁止使用注射剂的规定。

3.5 应世界滚木球运动联盟（CMSB）的要求，取消了滚木球项目赛内禁用酒精的规定。

3.6 应国际摩托艇联盟（UIM）的要求，增加动力艇项目赛内禁用 β -阻断剂的规定。

3.7 α 还原酶抑制剂〔例如非那雄胺（finasteride），度他雄胺（dutasteride）〕被认定为特定物质。

作为医药工作者，必须明确禁用清单所列物质和方法，且密切关注每届奥运会清单的变化，做好

表 1 2007 年与 2008 年禁用清单变化列表

| 禁用清单 | 变化 | 说明 |
|------------------------------|---|--|
| 禁用物质 | | |
| 选择性雄激素受体调节剂（SARMs） | 列为其他蛋白同化制剂 | 新增，SARMs 对于雄激素受体具有选择性和特异性 |
| 促性腺激素包括 LH（黄体生成素）和 hCG（绒促性素） | | 但并不仅仅是这两种物质 |
| S4 “有抗雌激素作用的制剂” | 调整为“激素拮抗剂及调节剂” | |
| 调节肌抑素（myostatin）功能的制剂 | | 新增。包括但不仅限于：Myostatin inhibitors，肌抑素抑制剂 |
| 禁用方法 | | |
| 除合理的医疗所需，禁用静脉注射 | 静脉注射为禁用方法。当急救必须使用这种方法时，必须申请有效的治疗用药豁免（TUE） | 进一步强调了禁止使用静脉注射的方法 |
| 特殊项目禁用物质 | | |
| | 取消了滚木球项目赛内禁用酒精的规定 | 应世界滚木球运动联盟（CMSB）的要求 |
| | 增加动力艇项目赛内禁用 β -阻断剂的规定 | 应国际摩托艇联盟（UIM）的要求 |
| 特定物质 | | |
| Alpha 还原酶抑制剂 | 如非那雄胺（finasteride），度他雄胺（dutasteride） | 新增的特定物质 |

医疗服务保障工作。

4 禁用物质和禁用方法举例

4.1 禁用物质

4.1.1 蛋白同化制剂（合成类固醇） 所有的合成类固醇都有与睾酮相似的化学结构；这类药物的主要生理作用是：①促进生长、性器官和副性特征的发育并维持男性性功能；②促进蛋白质合成，减少蛋白质分解，使肌肉发达和体重增加，但这需要以摄入适量的蛋白质为条件；③促进红细胞生成；④增强免疫功能和抗感染能力。

运动员使用这类药物除具有增加肌肉块头和力量，并在主动或被动减体重时保持肌肉体积的作用外，还具有雄激素的作用。此外，还可加快训练后的恢复，有助于增加训练强度和时间。

蛋白同化制剂包括：达那唑、甲睾酮、米勃龙、诺龙、19-去甲雄烯二酮、诺勃酮（双乙基诺龙）、诺乙雄龙（乙基诺龙）、氧雄龙（氧甲氢龙）、羟甲睾酮、克仑特罗等。

4.1.2 肽类激素 以下物质（包括其他具有相似化学结构或相似生物作用的物质）及其释放因子禁用：促红细胞生成素（EPO）、生长激素（hGH）、胰岛素样生长因子（如IGF-1）、生长因子素、促性腺激素（垂体促性素、绒促性素）仅男性禁用、胰岛素、促皮质素。

4.1.3 β_2 -激动剂 β_2 -激动剂不仅有拟交感胺作用，还有很强的合成代谢作用，可以增加肌肉重量。因此，有些运动员用这类药物作为同化激素的替代物。所有 β_2 -激动剂包括D-型和L-型异构体均禁用。作为例外，当福美特罗（formoterol），沙丁胺醇（salbutamol），沙美特罗（salmeterol）和特布他林（terbutaline）被吸入使用，需要简短治疗用药豁免（ATUE）。不论以何种方式批准的豁免，若尿中沙丁胺醇（游离和葡萄糖酸苷的总和）浓度超过1000 ng/mL，将被视为阳性结果，除非该运动员能证明此不正常结果是由治疗性使用吸入的沙丁胺醇所致。

4.1.4 激素拮抗剂与调节剂 此类物质 2007 年的

提法为“有抗雌激素作用的制剂”，2008 年变更为“激素拮抗剂与调节剂”。此类物质包括：阿那曲唑、依西美坦、他莫昔芬、雷洛昔芬、氯米芬、氟维司群、肌抑素抑制剂（myostatin inhibitor）。肌抑素是一种调节肌肉运动的内在因子，对它抑制即人为地加强了肌肉活动力，本类制剂为 2008 年新增。

4.1.5 利尿剂和其他掩蔽剂 在体育运动中，按体重级别参赛的运动员在称体重前，有运动员通过使用利尿剂达到快速减轻体重以参加较小级别的比赛的目的；或在兴奋剂检查时利用它尽快排尿，冲淡尿液以遮蔽尿中的违禁物质。如果运动员尿样中含有利尿剂并有某种其他禁用物质（即使该物质浓度可能低于允许浓度上限）时，治疗用药豁免无效。

4.1.6 刺激剂 一类是作用于中枢神经系统的刺激剂，如苯丙胺和可卡因等。苯丙胺能产生欣快感，提高情绪，保持清醒，解除疲劳，体验到一种体力和脑力都明显加强的感觉，运动员使用苯丙胺的目的是增加赛前兴奋性，提高攻击性，通过提高肌肉效率和减少疲劳来进行更长时间的高强度运动。其他作用还包括增加心律、血压和能量代谢。另一类是主要作用于心血管和呼吸系统的刺激剂，如肾上腺素、麻黄素和咖啡因等。其作用是增加心律、血压和肌肉血流量，扩张呼吸道、增加肺通气量。

4.1.7 麻醉剂 运动员在发生伤病无法进行正常训练或在比赛中、比赛后感到厌烦和孤独时使用麻醉剂来缓解疼痛和放松，以延长运动时间。可提高痛阈，使运动员无法分辨是否受伤。这些药物还能产生欣快感或心理刺激，造成战无不胜的假想和超出自身能力的错觉。因此，往往使运动员在过度训练或比赛中造成更严重的损害。此类药物有：丁丙诺啡、海洛因、芬太尼及其衍生物、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、喷他佐辛、哌替啶等。

4.1.8 大麻（酚）类 大麻是被滥用最广泛的毒品，国际奥委会医学委员会规定在必要时可对运

动员进行大麻检测。吸大麻使人产生欣快感,损害短程记忆力,降低智力活动能力,对时间的概念发生错乱,损害站立平衡,降低肌张力,引起手震颤,损害驾驶能力;大剂量使用可产生明显幻觉、妄想和类偏执狂感,引起思维混乱、思维崩溃,失去自我洞察力;长期吸大麻者表现出呆滞、淡漠、判断力损害、精神不集中、记忆力受损、人格发生变化,事业上的进取精神减弱,有时会出现攻击行为。

4.1.9 糖皮质类固醇 在生理情况下,糖皮质激素主要影响正常物质代谢过程,如增加肝、肌糖原含量和升高血糖,加速蛋白质的分解代谢等。当应激状态时,机体分泌大量的糖皮质激素,使机体能适应内外环境所产生的强烈刺激(如创伤、疼痛等)。超生理剂量还有抗炎、抗毒素、抗免疫和抗休克等药理作用。这类药还能刺激骨髓造血机能,使红细胞和血红蛋白含量增加;能提高中枢神经系统的兴奋性,出现欣快、激动等。

4.2 禁用方法

4.2.1 提高输氧能力的方法 包括使用同源的或异源的血液制品和使用能提高摄入、运输或输送氧气的制品,如促红细胞生长素(EPO)。EPO又称重组人红细胞生成素,是基因工程重组合成,这类药品能刺激肾脏生成红细胞,可短期内增加血红细胞数量,从而达到增强血液载氧能力,运动员可借此提高比赛成绩。

4.2.2 化学或物理篡改 指那些在兴奋剂检查过程中,篡改或企图篡改样品的完整性和合法性的行为。包括但不限于:导管插入术、置换尿样和(或)变更。另外,《2008年禁用清单》对于禁用静脉注射的提法有所改动:2008禁用清单指出:静脉注射禁用,当急救必须使用这种方法时,必须申请有效的治疗用药豁免(TUE)。较之2007年的提法“除合理的医疗所需,禁用静脉注射”,对静脉注射使用的管理更为严格,进一步强调了禁止使用注射剂的规定。

4.2.3 基因调控 禁止非治疗性使用细胞、基因、

遗传构件,或调控基因表达的方法来提高运动能力。

4.3 特定物质

禁用清单划出了一些特定物质,它们或因广泛存在于医药产品中而特别容易引起非故意触犯反兴奋剂法规,或不大可能被成功地滥用为兴奋剂。涉及这些物质的违规行为可从轻处罚,但运动员必须能证明使用这些特定物质的目的不是为了提高运动成绩。

特定物质包括前面提到的:所有糖皮质类固醇、酒精、大麻(酚)类等。另外,2008年新增加了一类特定物质: α 还原酶抑制剂,属掩蔽剂。如:非那雄胺(finasteride)、度他雄胺(dutasteride)。

5 治疗用药豁免和简易治疗用药豁免

作为医药工作者,我们还会接触到运动员用药豁免(Therapeutic Use Exemption, TUE)或简易治疗用药豁免(Abbreviated Therapeutic Use Exemption, ATUE),那么什么是TUE和ATUE呢?

为保护运动员的身心健康,保证运动员的伤病得到及时安全的治疗,保障运动员公平参与体育运动的权利,根据《反兴奋剂条例》等有关规定,治疗用药豁免(TUE),是指运动员因治疗目的确需使用兴奋剂目录中规定的禁用物质或方法时,依照《治疗用药豁免国际标准》的规定提出申请,获得批准后予以使用。

运动员申请治疗用药豁免应提供以下资料:①治疗用药豁免申请表。②有关病历(包括实验室和影像学检查结果)的原件或复印件。③依法享有处方权的执业医师对使用该禁用物质或方法的必要性,以及使用其他非禁用物质或方法对治疗影响的文字说明。④治疗用药豁免委员会认为必需的其它资料。

ATUE是指治疗用药豁免委员会收到运动员提交的上述申请资料后,立即审核批准,运动员即可使用。

运动员申请使用以下禁用物质时,适用治疗用药豁免的简易程序:①运动员在赛内或赛外通过吸

入方法使用福莫特罗 (formoterol)、沙丁胺醇 (salbutamol)、沙美特罗 (salmeterol) 和特布他林 (terbutaline)。②运动员在赛内非系统性使用糖皮质激素(如关节内、关节周围、腱周围、硬膜、皮下注射及吸入)。

奥运会期间,在为运动员提供医疗服务时,医药工作者要严格区分禁用物质和非禁用物质,明确禁用清单包括哪些物质和方法,明确在何种特殊情况下,可以允许运动员使用兴奋剂及其申报程序,为运动员安全有效用药、公平参加比赛提供切实的保障。

【参考文献】

- [1] 申萍,江红军. 各类兴奋剂的作用及对运动员的危害. 沈阳大学学报, 2004, 16 (4): 106-107
- [2] 北京 2008 奥运会网站. <http://www.beijing2008.cn>
- [3] 李建生. 兴奋剂与反兴奋剂的对立统一. 长春师范学院学报, 2007, 26 (5): 99-102
- [4] World Anti-doping Agency. 2008 年禁用清单 (国际标准)
- [5] World Anti-doping Agency. 2007 年禁用清单 (国际标准)
- [6] 中国奥委会反兴奋剂委员会. 关于印发世界反兴奋剂机构《2008 年禁用清单》的通知
- [7] Fitch KD. Androgenic-anabolic steroids and the Olympic Games. Asian J Androl. 2008 May; 10 (3): 384-390

文章编号: 1672-3384 (2008) -03-0008-05

反兴奋剂检测的新挑战—基因兴奋剂

【作者】 刘双虎 胡扬

北京体育大学科学研究中心 (北京 100084)

【中图分类号】 R872.5

【文献标识码】 B

20 世纪末伴随生物科技不断发展而出现的“基因治疗”(genetic therapy) 技术, 因其所具备的特异性强、副作用小、能够有效治疗或防止疾病的特点, 而被寄希望于能够解决严重威胁人类生命健康的一些遗传性或传染性疾病。但随着该项技术的不断发展与完善, 基因治疗技术将有可能被误用于研制一种新型的兴奋剂, 即“基因兴奋剂”(gene doping), 从而泛滥使用于竞技体育之中。这种潜在的趋势已经引起了国际奥委会 (IOC) 及世界反兴奋剂机构 (WADA) 的密切关注与担忧。

1 基因治疗

随着细胞学、遗传学、分子生物学等相关生命科学知识的不断积累, 生物工程技术方法的不断完善, 有针对性地使用病毒载体将遗传物质 DNA、RNA 或使用基因工程技术改造过的细胞转

入人体细胞或组织, 以达到治疗或预防疾病的目的即所谓的“基因治疗”已成为一种可能, 并在一些疾病的治疗中取得了显著成效^[1]。这种技术基于不同种族以及不同个体在基因水平上存在的差异, 能够“量体裁衣”式地为不同患者进行特异性的治疗, 避免了传统治疗手段缺乏个体化的缺陷, 降低了药物的副作用, 从而达到最优的治疗效果。正因为该项技术的这种潜在优势, 所以, 自基因治疗技术设想的提出到现在投入试验, 都受到了国际社会的广泛关注。其中也包括一些图谋使用该技术另作他用的个人或组织。尽管基因治疗技术尚处在试验阶段, 还不是一种成熟的技术, 仍需不断地改进与完善^[2]。但是, 经验提示我们: 即使还处在试验阶段的某些药物, 只要表现出能够提高运动机能的优势, 就会迅速地流入到