

文章编号: 1672-3384 (2008)-03-0032-03

## 蛋白同化激素与竞技运动

【作者】 刘治军<sup>1</sup> 党国红<sup>2</sup>

1 卫生部北京医院 (北京 100730)

2 延安市中医医院 (延安 716000)

【摘要】 蛋白同化激素是指由雄激素衍生出的人工合成类固醇化合物,其特点是蛋白同化作用为主,雄性化作用显著减弱。蛋白同化激素是临床纠正负氮平衡、改善慢性消耗性病理状态重要的药物,由于同化激素同时也是体育竞技比赛中禁用的兴奋剂,受到广泛的关注。本文对蛋白同化激素的基础和临床研究及其滥用情况作一简要介绍,为临床工作者和关注 2008 年北京奥运盛会的朋友提供参考信息。

【关键词】 蛋白同化激素;基础研究;临床应用;滥用

【中图分类号】 R977.13; R872.5

【文献标识码】 B

蛋白同化激素 (anabolic-androgenic steroids, AAS) 的出现来源于对雄性激素的研究。1929 年 Butenandt 首次从孕妇尿中提纯得到孕酮 (estrone) 后, 1931 年又从 15 吨男性尿液中提取到 15mg 雄酮 (androsterone), 1935 年 David 首次从公牛睾丸中分离出睾酮 (testosterone)。同年相继在 1 周内 Butenandt 和 Ruzicka 分别利用胆固醇人工合成睾酮, 荣获 1939 年诺贝尔化学奖<sup>[1]</sup>。随后在研究睾酮的药理生理作用过程中发现其具有雄性与同化二重特性, 学者们试图分离这两种作用, 合成了一系列衍生物。

### 1 蛋白同化激素的基础研究

睾酮口服易吸收,但在肝脏被迅速灭活,所以口服实际无效。随后对其进行多种方式的结构修饰:① 17-羟基与酸成酯,酯化后的产物不易代谢,稳定性提高,另外酯化后脂溶性增加,疗效延长。这些酸主要包括丙酸、庚酸、十一酸和苯乙酸等;② 引入 17 $\alpha$ -烷基,引入这个烷基后能提高 17-羟基的稳定性,减少肝脏的代谢灭活,口服方便,作用力强,但是同时具有了肝毒性,如甲睾酮;③ 19 位去甲基化,去甲基化后发现,化合物具有较强蛋白同化作用;④ 引入杂环或杂类合成,发现化合物雄性作用减弱,而同化作用保留或有所增强。正是由于对睾酮的研究以及对化合物结构改造过程中,进一步验证了雄性激素不仅具有雄激素活性,

还能够促进蛋白质合成,减少分解代谢,使体重增加,肌肉发达,同时促进钙、磷的吸收,促进骨细胞间质形成,加速骨钙化,因此把雄性激素的这个作用称为蛋白同化作用。

此后,学者试图通过结构改造,将蛋白同化激素和雄激素作用完全分开,但是目前仍未完全分开,临床通常用 M/A 分化指数 (M 表示同化作用或生肌作用, A 表示雄性激素活性) 表示同化激素的相对选择性,分化指数越高,其同化作用越强,而雄激素样作用越弱。

由于蛋白同化激素存在严重滥用的情况,特别是在体育运动领域。1976 年蒙特利尔奥运会第一次将蛋白同化激素列入禁药范围,合成类固醇药物的检测分析及毒副作用成为研究热点,使临床应用及研究受到影响,最近几年几乎停止了相关研究。目前临床应用的同化激素主要是苯丙酸诺龙 (nandrolone phenylpropionate)、去氢甲睾酮 (metandienone, 美雄酮, 大力补, nerobol)、羟甲烯龙 (oxymetholone, 康复龙, anadrol)、司坦唑醇 (stanozolol, 康力龙)、癸酸南诺龙 (nandrolone decanoate)、醋酸氯司替勃 (clostebol acetate)、美雄诺龙 (mestanolone, 氢甲睾酮)、达那唑 (danazol, 丹那唑, danol) 等。根据生化结构与化学合成,可分为睾酮衍生物、雄烷衍生物、诺龙 (19-去甲基睾酮) 衍生物、杂环衍生物、杂类合成类固醇 5

组。分化指数高的为诺龙衍生物类, 主要同化激素的作用特点见表1。

表1 临床常见蛋白同化激素的作用特点和分化指数<sup>[2]</sup>

名称	作用特点	M/A
司坦唑醇	同化作用较强, 为甲睾酮的30倍, 雄激素活性为后者的1/4	120
癸酸钠诺龙	作用与苯丙酸诺龙相同, 但雄激素活性较小, 作用较持久, 肌注1次可维持3周以上。	12
羟甲烯龙	同化作用为甲睾酮的4倍, 雄激素活化为后者的0.39倍	10.5
醋酸氯司替勃	作用与癸酸钠诺龙相同, 但作用时间较癸酸钠诺龙短	8.5
苯丙酸诺龙	同化作用为丙酸睾酮的12倍, 雄激素活性为后者的1/2	8
美雄诺龙	同化作用与甲睾酮相似, 但雄激素活性约为后者的1/4	4.3
美雄酮	同化作用与丙酸睾酮相同, 雄激素活性约为后者的1/100	3
达那唑	弱雄激素, 兼有蛋白同化作用和抗孕激素作用	-

## 2 蛋白同化激素的临床应用<sup>[3]</sup>

蛋白同化激素是小分子脂溶性的外源性类固醇, 其作用机制是通过细胞膜进入细胞浆和细胞核内, 由雄激素受体介导, 发挥其类固醇激素基因组和非基因组作用, 产生蛋白同化和雄性化效应。因此蛋白同化激素通常都具有: ①增加氨基酸摄入率, 促进蛋白质合成, 抑制蛋白质的分解和异生作用, 促成氮平衡, 使食欲增进、体重增加, 肌肉肥大。②参与糖盐代谢, 降低血清磷脂和胆固醇的含量, 改善脂质代谢, 增加肌糖元的蓄积, 减少钾、磷、硫随尿排出, 阻止骨中钙、磷溶解, 并促进钙、磷沉积, 加速骨钙化干Ⅱ骨细胞间质形成, 促进骨的生长。③兴奋造血系统, 刺激促红细胞生成素形成, 增加多能造血干细胞, 促进红细胞、粒细胞、血小板和血红蛋白的生成, 扩张血管, 降低血压。④提高网状内皮系统功能, 增加抗体和补体, 增加吞噬细胞功能, 具有抗菌和抗肿瘤作用。⑤促进组织生长和创伤的修复, 有助于伤口和骨折的愈合, 拮抗皮质激素的作用, 提高非甾体激素消炎药的治疗效果。⑥降低血胆固醇, 改善脂质代谢。⑦雄性激素样作用, 具有较弱的雄激素和抗雌激素作用, 抑制垂体促卵泡素的分泌, 使子宫肥大, 排

卵停止。

临床主要用于慢性消耗性疾病、年老体弱、重病及术后体弱消瘦、严重灼伤、手术前后、骨折不易愈合和骨质疏松症、再生障碍性贫血、白细胞减少症、早产儿、儿童发育不良等。尚可用于不能手术的乳腺癌、功能性子宫出血、子宫肌瘤等。高脂血症、产后衰弱等亦可使用。同化激素还可以防治长期使用皮质激素引起的肾上腺皮质功能减退。最近几年也尝试在其他领域发挥同化激素的作用, 如人类免疫病毒(HIV)相关的肌肉萎缩、慢性阻塞性肺炎(COPD)、严重烧伤和酒精性肝炎的治疗, 对于骨髓衰竭综合征和儿童生长发育迟缓也有治疗作用<sup>[45]</sup>。

## 3 蛋白同化激素不良反应及注意事项

不良反应主要发生于大剂量长时间使用者, 短时间小剂量使用几乎无不良反应。不良反应主要表现为: ①男性用药初期的性征和性行为非正常增强, 长期大剂量用药后通过反馈抑制内源性促性腺激素的释放而使性腺萎缩, 导致男性女性化, 性功能下降或障碍。②妇女用药后男性化, 如多毛、痤疮、声音变粗、阴蒂肥大、闭经、月经紊乱、内分泌失调、性生殖功能不全。孕妇使用可导致女胎男性化。③肝脏毒性, 17 $\alpha$ -烷基衍生物口服引起肝毒性较强, 如肝细胞变性、胆汁郁积型黄疸、紫癜性肝炎、肝细胞癌。而睾酮类和诺龙类衍生物肌注引起肝功能及实质损害很少。④心血管方面, 如改变脂质代谢、HDL降低、LDL升高、总胆固醇增高、增加心血管疾病的易感性。⑤个性心理及精神状态的改变, 如抑郁、谵妄、躁狂、幻觉、妄想、分裂征候以及药瘾产生。⑥其他, 可致水、钠潴留、老年人前列腺增生、排尿障碍、肌肉痉挛、头痛、头晕, 儿童青少年骨骺早闭致成年后身材矮小, 个别导致前列腺肿瘤、高钙血症、胰岛素抵抗、甲状腺素产生减少、葡萄糖耐量降低、恶心呕吐、胃肠激惹、垂体瘤等。

蛋白同化激素在使用中应注意: ①孕妇禁用, 防止女性胎儿男性化; 子宫肌瘤患者禁用。②婴幼儿

儿童慎用, 以免影响生长、性发育以及可能的精神改变; 青春期少年慎用, 以防骨骺早闭而致矮身材。③成年男性慎用, 以防损害生育能力; 老年男性要防止前列腺肥大或增加患前列腺癌的危险; 前列腺癌患者禁用。④心血管病、肝肾损害、癫痫、偏头痛、糖尿病、高血压等病人慎用, 防止水、钠潴留, 加重病情。⑤避免同时使用肾上腺皮质激素、抗凝剂、肝毒性药物以及对抗雄激素同化激素的药物如黄体酮、孕酮、安体舒通、甲氧咪呱等。⑥避免长期大剂量使用。⑦用药期间注意监测肝功。

#### 4 蛋白同化激素的滥用情况

20 世纪 50 年代中期, 随着不同类型蛋白同化激素药物的问世, 滥用蛋白同化激素类药物的现象日显严重。健美健身者以及青少年开始使用此类药物以增加肌肉力量和性感, 出现滥用。从运动生理学角度出发, 普遍认为蛋白同化激素对运动能力的提高, 尤其是对一些力量性运动项目成绩的提高有积极作用, 因此造成了大量运动员置体育道德于不顾, 出现了大量滥用的情况。由于同化激素对人体

严重的危害性已引起了高度重视, 加之滥用这类兴奋剂有悖于体育运动的宗旨, 扼杀了公平、合理竞争的体育精神, 1976 年蒙特利尔奥运会第一次将蛋白同化激素列入禁药范围。现在在国际奥委会医学中心的“兴奋剂”阳性案例中, 蛋白同化激素所占的比例始终高居榜首。

#### 【参考文献】

- [1] Freeman ER, Bloom DA, McGuire EJ. A brief history of testosterone. *J. Urol*, 2001, 165 (2): 371-373
- [2] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学, 第 16 版, 北京: 人民卫生出版社, 2007, 635-638
- [3] Shahidi NT. A review of the chemistry, biological action and clinic applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther*, 2001, 23 (9): 1335-1390
- [4] 岑瑛, 王怀胜, 罗旭松. 苯丙酸诺龙对烫伤大鼠创面愈合及代谢的影响. *中华烧伤杂志*, 2003, 19 (5): 305
- [5] Orr R, Fiatarone Singh M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders: review of efficacy and safety. *Drugs*, 2004, 64 (7): 725-50

文章编号: 1672-3384 (2008) -03-0034-05

## 促红细胞生成素与竞技运动

【作者】 史亦丽

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R973.3; R872.5

【文献标识码】 B

促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是一种糖蛋白激素, 主要是由肾脏生成的一种造血生长因子, 能促进骨髓红细胞的生成和释放。作为兴奋剂使用则是源于它提高机体携氧能力、增强运动耐力的特性。1989 年 EPO 被国际奥委会 (IOC) 列为兴奋剂, 2005 年起, IOC 和世界反兴奋剂机构 (WADA) 的禁用清单中, 被列为赛内和赛外所有

场合禁用的肽类物质的第一位。鉴于此, 本文就 EPO 及其对竞技运动的影响作一综述。

### 1 EPO 的结构与生物效应

#### 1.1 EPO 的结构和来源

EPO 为糖基化蛋白, 相对分子质量为  $(3.5 \sim 4.0) \times 10^4$ , 由蛋白和多糖组成, 蛋白部分由 166 个氨基酸单链蛋白组成, 糖部分由 4 条 N-乙酰基乳