



广州体育学院学报
Journal of Guangzhou Sport University
ISSN 1007-323X, CN 44-1129/G8

《广州体育学院学报》网络首发论文

题目: 2024 年《兴奋剂目录》解读
作者: 赵静静, 徐昕, 葛雨琦, 吴滢, 陈佩杰
DOI: 10.13830/j.cnki.cn44-1129/g8.2024.05.001
收稿日期: 2024-05-18
网络首发日期: 2024-12-27
引用格式: 赵静静, 徐昕, 葛雨琦, 吴滢, 陈佩杰. 2024 年《兴奋剂目录》解读[J/OL]. 广州体育学院学报. <https://doi.org/10.13830/j.cnki.cn44-1129/g8.2024.05.001>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

· 特约专稿 ·

DOI:10.13830/j.cnki.cn44-1129/g8.2024.05.001

2024年《兴奋剂目录》解读

赵静静, 徐 昕, 葛雨琦, 吴 滢, 陈佩杰

(上海体育大学 兴奋剂检测上海研究院, 上海 200438)

摘 要:《兴奋剂目录》是反兴奋剂体系的重要组成部分,为兴奋剂管控提供了切实可行的依据,每年的定期更新反映了反兴奋剂科学研究的最新进展,体现了《兴奋剂目录》的重要性和规范性,对于开展反兴奋剂工作具有重要意义。通过解读2024年《兴奋剂目录》,阐明了新增禁用物质作用机制及临床应用情况,旨在提高相关人员对兴奋剂的敏感度,避免误服误用,为我国反兴奋剂工作的开展提供专业指导。

关键词: 兴奋剂目录; 解读; 反兴奋剂;

文献标识码: A

文章编号: 1007-323X(2024)05-0001-08

Explanatory of 2024 Catalogs of Dope

ZHAO Jing-jing, XU Xin, GE Yu-qi, WU Die, CHEN Pei-jie

(Shanghai Research Institute for Doping Control, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: Catalogs of Dope is the key component of the anti-doping scheme, providing a practical and feasible basis for doping control. It is important to keep the Catalogs of Dope updating annually to demonstrate the latest progress of anti-doping around the world. By interpreting 2024 Catalogs of Dope, the mechanism and clinical application of newly added prohibited substances were clarified, which aimed at increasing the stakeholders' awareness of doping, avoiding misuse, providing the theoretical guidance for related organization to carry out doping control, and laying a foundation for spreading anti-doping in whole society.

Keyword: catalogs of dope; explanatory; anti-doping;

根据现行《中华人民共和国体育法》相关规定,《兴奋剂目录》是国家体育总局会同商务部、国家卫生健康委员会、海关总署和国家药品监督管理局,以世界反兴奋剂机构(World Agency of Anti-doping, WADA)每年发布的《禁用清单》为基础,并结合我国现行的法律法规,制定并发布的规范性文件,生效时间为当年的1月1日,旨在管控禁用物质在体育运动中的滥

用和非法贩运等,为运动员提供用药指导,监督管理禁用物质的生产、销售、贸易、进出口过程。

本文结合反兴奋剂工作最新研究成果,简要介绍2024年《兴奋剂目录》的更新情况,解读各项重要修订内容背后的科学依据,旨在为反兴奋剂工作的开展提供科学依据,为运动员提供用药指导,提升体育、教育、医疗、进出口等相关行业的反兴奋剂意识。

收稿日期: 2024-05-18

作者简介: 赵静静(1994-),女,河北邯郸人,副教授;研究方向:反兴奋剂学

通信作者: 陈佩杰(1962-),男,浙江舟山人,教授,博士生导师;研究方向:反兴奋剂学

1 《兴奋剂目录》发布的历史背景

为了适应体育运动的发展和全球化进程,协调开展反兴奋剂工作,国际奥林匹克委员会(IOC)于1967年成立医学委员会,负责在历届奥运会之前制定和发布《禁用清单》。此时虽然出现了统一的国际机构组织开展世界反兴奋剂工作,但也同时存在着各个体育组织自行制定发布的禁用物质清单,仍无法以统一标准协调、开展世界范围内的反兴奋剂工作,并且由体育组织领导反兴奋剂工作无法体现出反兴奋剂工作的独立性和公正性。因此,在1999年举办的第一届世界反兴奋剂会议(World Conference on Doping in Sport)上,各方达成一致成立世界反兴奋剂机构,负责领导世界范围内的反兴奋剂工作。在2003年举办的第二届世界反兴奋剂会议上,确定由WADA负责每年《禁用清单》的制定、更新、发布及相关意见解释。

伴随着竞技体育的发展,我国的反兴奋剂工作一直不断推进,积极与国际并轨。1995年8月第八届全国人民代表大会常务委员会第十五次会议通过《中华人民共和国体育法》,正式以立法形式禁止在体育运动中使用兴奋剂,2004年1月国务院令398号发布了《反兴奋剂条例》,2004年5月国家体育总局、商务部、卫生部、海关总署、食品药品监督管理局五部委共同发布我国第一份《兴奋剂目录》。自此,我国的反兴奋剂工作有了切实可行的依据。

伴随着医药行业的快速发展和科学研究的不断深入,《兴奋剂目录》包含的化合物种类越来越多,其中相当数量的化合物为具有临床疗效的药物。为了维护运动员合理使用治疗药物的权利,保障运动员生命健康,避免因疾病治疗引起兴奋剂违规,国际奥委会于上世纪90年代提出了治疗用药豁免(Therapeutic Use Exemption, TUE)的理念。如果运动员因为医疗原因需要使用《兴奋剂目录》中的药物,可以按规定

提交治疗用药豁免申请和相关证明材料。

2 2024年《兴奋剂目录》主要更新点

与2023年文件相比,2024年《兴奋剂目录》的重大更新主要涉及蛋白同化制剂品种、肽类激素品种、刺激剂(含精神药品)品种、其他品种以及监控程序。以下将按类别对各项修订内容分类阐述^[1-3]。

2.1 蛋白同化制剂品种

蛋白同化制剂在临床上有多种应用情景,例如,氯司替勃用于治疗早产儿、营养不良、手术后及慢性消耗性重病者,注射用硫酸普拉睾酮钠用于妊娠晚期促进子宫成熟,十一酸睾酮用于治疗原发性或继发性睾丸功能减退、男孩体质性青春期延迟、乳腺癌转移等。但是,蛋白同化制剂经常在体育运动中被违法使用,最早的使用记录可追溯至上世纪五十年代。1976年,国际奥林匹克委员会医学委员会将蛋白同化制剂列入《禁用清单》^[4-5]。

诺龙是蛋白同化制剂的一种,具有促进蛋白质合成、肌肉生长发育的生理作用。2024年《兴奋剂目录》新增11 β -甲基-19-去甲睾酮、二甲基诺龙和曲托龙作为蛋白同化制剂品种示例,11 β -甲基-19-去甲睾酮、二甲基诺龙和曲托龙均为诺龙(又名19-去甲睾酮)类似物(图1)。科学研究表明,在蛋白同化制剂的结构基础上进行结构修饰后获得的结构类似物具有相似的生理活性或更强的蛋白同化作用、更小的雄激素作用^[6-9],《兴奋剂目录》和《禁用清单》均指出与所列蛋白同化制剂具有相似化学结构或相似生物作用的物质禁止使用,因此诺龙类似物被禁止在体育运动中使用。

2.2 肽类激素品种

2.2.1 睾酮刺激剂

雄激素等性激素的分泌与下丘脑-垂体-性腺

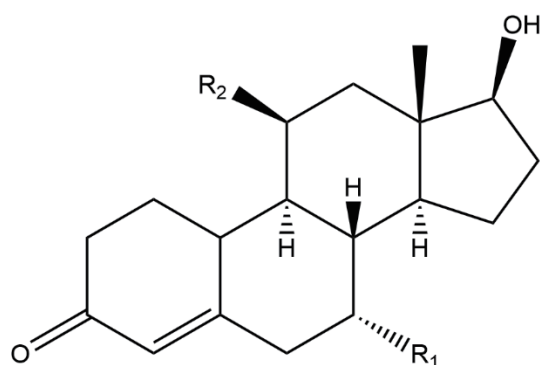


图1 蛋白同化制剂品种新增物质结构

诺龙: $R_1=H, R_2=H$
11 β -甲基-19-去甲睾酮: $R_1=H, R_2=CH_3$
二甲基诺龙: $R_1=CH_3, R_2=CH_3$
曲托龙: $R_1=CH_3, R_2=H$

(HPG) 轴密切相关, 下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (GnRH), 触发垂体合成促性腺激素、促黄体生成素 (LH) 和卵泡刺激素 (FSH), 进而维持睾丸内睾酮和精子的产生^[10]。使用外源性蛋白同化制剂会对 HPG 轴形成负反馈调节, 造成内源性雄激素分泌不足^[10-13]。而睾酮刺激肽, 如绒促性素 (CG)、促黄体生成素 (LH)、促性腺激素释放激素 (GnRH) 及其激动剂类似物, 具有激活 HPG 轴、刺激人体分泌内源性雄激素的生理作用, 所以被禁止在体育运动中使用。2024 年《兴奋剂目录》新增条款, 禁止在体育运动中使用组氨瑞林、kisspeptin 及其激动剂类似物。

组氨瑞林是一种 GnRH 激动剂, 能够与 GnRH 受体特异性结合, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 1991 年批准组氨瑞林用于治疗儿童中枢性早熟^[14], 2004 年批准组氨瑞林用于晚期前列腺癌的姑息性治疗^[15]。药代动力学研究表明, 长期使用组氨瑞林能够抑制促性腺激素分泌, 降低内源性睾酮水平至青春期前水平^[16-18], 但值得注意的是, 短期、小剂量使用组氨瑞林却会刺激内源性睾酮等雄激素分泌^[17]。

Kisspeptin 由 Kiss-1 基因控制表达, 是 G 蛋白偶联受体 54 (GPR-54) 的内源性配体^[19-20]。GPR-54 已被证实与睾酮等性激素的合成和释放密切相关, 编码 GPR-54 的基因突变则会导致低促性腺激素性腺功能减退症^[21-22]。Kisspeptin 与 GPR-54 通过受体-配体特异性结合作用, 能够调控 HPG 轴, 调节性激素的合成与释放^[23-25]。

2.2.2 促皮质素类及其释放因子

促皮质素是由垂体前叶释放的一种含 39 个氨基酸的多肽类激素, 受下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴调控, 能够刺激肾上腺迅速合成皮质激素, 即内源性糖皮质激素。

替可克肽为 24 个氨基酸组成的人工合成多肽, 能够促进肾上腺迅速合成皮质激素^[26-27], 活性与垂体分泌的促皮质素相同, 目前主要用于肾上腺皮质功能不全的诊断^[28-29]。2024 年《兴奋剂目录》新增替可克肽为促皮质素类及其释放因子示例。

2.2.3 生长激素促分泌素及其模拟物 (GHS)

生长激素促分泌素是一种非肽类物质, 具有刺激垂体分泌生长激素的作用。生长激素在促进蛋白质合成, 调节脂肪代谢、糖代谢方面有着重要的作用^[30-33], 在体育运动存在违法使用的可能, 因此生长激素促分泌素及其模拟物被禁止在体育运动中使用。

卡莫瑞林和伊布莫仑结构相似, 已在实验室层面

证实具有刺激生长激素分泌作用^[34-36], 目前已有多个临床研究正在进行中。2024 年《兴奋剂目录》新增卡莫瑞林和伊布莫仑作为生长激素促分泌素及其模拟物示例。

2.3 刺激剂 (含精神药品) 品种

刺激剂是最早在体育运动中被使用的兴奋剂之一, 最早可追溯至古希腊时期, 人们寄希望于服用有刺激性的植物来提神醒脑和激发身体潜能。进入现代奥运周期后, 伴随着工业的发展, 违法使用的刺激剂或精神药品也从植物转变成了高纯度的化学品。

苯丙胺及其结构类似物就是其中一种, 研究表明苯丙胺能够以剂量和时间依赖的方式增加去甲肾上腺素和多巴胺的浓度从而达到兴奋神经的作用^[37-38], 目前, 苯丙胺可用于治疗注意力缺陷多动障碍 (ADHD)、发作性睡病、脑炎后遗症或其它中枢神经抑制药中毒^[39-40], 但在体育运动中苯丙胺及其结构类似物均禁止使用 (图 2)。

2024 年《兴奋剂目录》新增的 2- 苯基 -1- 丙胺是苯丙胺的同分异构体, 结构相近, 生理活性相似。由于苯丙胺及其结构类似物主要作用于中枢神经系统, 具有很强的成瘾性, 我国将苯丙胺及其结构类似物列入第一类精神药品管制目录^[41]。

原先在监控程序中持续监控使用趋势的曲马多, 正式列入 2024 年《兴奋剂目录》。曲马多是一种作用于中枢神经系统的阿片受体激动剂和血清素、去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI), 由两种具有药理活性的对映异构体组成, 分别通过不同的机制促进其镇痛特性, (+) - 曲马多及其主要代谢产物 (+) -O- 去甲基曲马多激动中枢 μ 阿片受体, (+) - 曲马多抑制血清素再摄取, (-) - 曲马多抑制去甲肾上腺素再摄取, 多种机制协同作用达到镇痛效果^[42-47]。长期监控证实曲马多在体育运动中存在被广泛使用的风险, 尤其是足球、曲棍球、自行车等项目^[48-49]。由于主要作用于中枢神经系统, 曲马多在达到镇痛效果的同时, 也具有很强的兴奋作用和成瘾性。2008 年, 我国发布管控文件, 将曲马多列入第二类精神药品管制目录^[41]。随着我国对疼痛治疗重视程度的提升, 曲马多在临床上的使用场景也有所增多, 多用于急、慢性镇痛。为了规范曲马多在医疗范围内的使用场景, 降低“阳性结果”出现的风险, WADA 建议运动员从给药到赛内期间 (从运动员参赛的前一天晚 11:59 起, 除非 WADA 为某一运动项目批准了不同的时间段) 开始, 应当满足 24 小时的最短洗脱期。

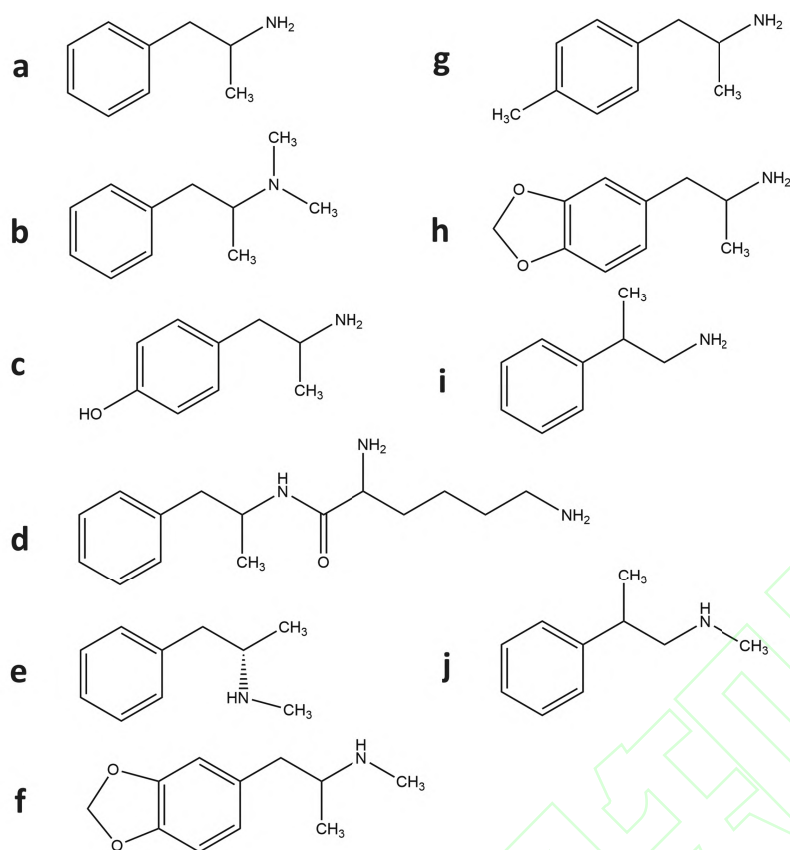


图2 在体育运动中禁止使用的苯丙胺及其结构类似物 (a. 苯丙胺; b. 二甲基苯丙胺; c. 羟苯丙胺; d. 利右苯丙胺; e. 甲基苯丙胺 (d); f. N-甲基亚甲二氧基苯丙胺; g. 对甲基苯丙胺; h. 替苯丙胺; i. 2-苯基-1-丙胺; j. 苯丙甲胺)

2.4 其他品种

2.4.1 利尿剂类

图2在体育运动中禁止使用的苯丙胺及其结构类似物 (a. 苯丙胺; b. 二甲基苯丙胺; c. 羟苯丙胺; d. 利右苯丙胺; e. 甲基苯丙胺 (d); f. N-甲基亚甲二氧基苯丙胺; g. 对甲基苯丙胺; h. 替苯丙胺; i. 2-苯基-1-丙胺; j. 苯丙甲胺)

伐普坦类化合物是作用于血管加压素受体 V1a 和 V2 的一种非肽抑制剂, 能够拮抗 V1a 受体舒张血管, 拮抗 V2 受体增加肾集合管对水的渗透性, 维持正常的血浆渗透压^[50-52]。临床上用于治疗充血性心力衰竭、肝硬化和抗利尿激素不当综合征 (SIADH) 等各种疾病相关的低钠血症^[53-55]。2024 年《禁用清单》中伐普坦类化合物归属于 S5 利尿剂和掩蔽剂。

考尼伐坦为同时作用于血管加压素受体 V1a 和 V2 的一种非肽抑制剂^[50, 56], 莫扎伐普坦为选择性作用于血管加压素受体 V2 的一种非肽抑制剂^[50], 2024 年《兴奋剂目录》新增考尼伐坦和莫扎伐普坦作为伐普坦类化合物示例。

2.4.2 肌钙蛋白激活剂类

肌钙蛋白是调节人体肌肉收缩的一类蛋白, 广泛存在于心肌、骨骼肌等肌群中, 肌钙蛋白激活剂能够刺激肌肉收缩, 增强肌肉功能^[57-58], 目前主要应用方向是肌萎缩侧索硬化症 (ALS, 又称渐冻症) 的治疗。

2024 年《兴奋剂目录》新增瑞地生替和泰拉生替, 瑞地生替和泰拉生替是一种选择性的小分子快速骨骼肌肌钙蛋白激活剂, 能够减缓肌钙蛋白复合物中钙离子的释放速率, 提高肌原纤维对钙离子的敏感性, 增强骨骼肌收缩力, 改善 ALS 患者肌肉功能^[59-61]。2019 年 FDA 授予瑞地生替治疗 ALS 的孤儿药资格认定, 但瑞地生替和泰拉生替的 III 期临床实验均未到达预期终点, 研究公司 Cytokinetics 已宣布全面停止相关研究工作。2024 年《禁用清单》中瑞地生替和泰拉生替归属于 S0 未获批准的物质。

2.4.3 Rev-erb α 受体激动剂类

2024 年《兴奋剂目录》新增 Rev-erb α 受体激动剂分类和 SR9011 化合物, 并将 SR9009 更新为 Rev-erb α 受体激动剂类化合物示例。

Rev-erb α 和 Rev-erb β 属于核受体超家族, 是一种由配体激活的转录抑制因子, 编码基因位于人类第 17 号染色体上, 在调节核心时钟蛋白表达, 调节活动和代谢节律方面具有重要的作用^[62-64]。血红素为 Rev-erb α 受体的内源性配体, 通过可逆的配体-受体相互作用调节昼夜节律、脂代谢、糖代谢等多种生理模式^[65-67]。

SR9009 和 SR9011 是人工合成的 Rev-erb α 受体激动剂, 属于代谢调节剂, 可应用于治疗睡眠障碍和代谢类疾病。动物实验证明 SR9009 和 SR9011 能够改变昼夜节律行为, 进而改变肝脏、骨骼肌和脂肪组织中一系列代谢基因的昼夜节律表达模式, 增加能量消耗, 减少脂肪含量^[68-71]。

2.4.4 2, 4-二硝基苯酚

2, 4-二硝基苯酚 (2, 4-Dinitrophenol, DNP) 在人体内可作为一种质子载体, 跳过三磷酸腺苷合成酶, 直接运送质子进入线粒体内膜, 消除跨膜质子浓

度梯度,阻碍ATP合成^[72-73]。跨膜质子浓度梯度是线粒体合成ATP的关键要素,DNP的使用使得线粒体中ATP的合成效率被人为降低,为产生满足人体日常所需的能量,代谢速率需大幅提高。1933年至1938年间,DNP曾被广泛用作减肥药^[74-76],后因高热、抽搐、昏迷等严重的副作用而被撤出市场。2024年《兴奋剂目录》将2,4-二硝基苯酚列为体育运动中禁止使用的物质。2024年《禁用清单》中2,4-二硝基苯酚归属于S0未获批准的物质。

2.4.5 糖皮质激素

糖皮质激素对生长、发育、代谢及免疫功能等有重要的调节作用,但超出人体自身分泌水平的糖皮质激素可能提高运动表现^[77],而且会影响人体内分泌系统^[78-80]。因此,从2022年开始,赛内期间禁止以任何注射、口服(牙科根管治疗除外)或直肠给药方式使用糖皮质激素。为规范糖皮质激素的使用,避免误服误用,WADA为不同的糖皮质激素制定了最大允许使用剂量下的最短洗脱期。

2024年《兴奋剂目录》在旧版基础上,基于最新研究数据,修订了糖皮质激素的最短洗脱期,新增了直肠给药方式的最短洗脱期,为运动员的用药安全提供了更全面的保障。

2.5 监控程序

监控程序是WADA与各方协商制定的,用于监控目标物质潜在滥用方式的程序,包括尚未列入《禁用清单》的物质、某些仅在赛内禁用的物质、低剂量混合使用的多种物质等。沙美特罗和维兰特罗已收集到足够数据,被移除出2024年监控程序。2024年监控程序新增三种监控物质:二氢可待因、他喷他多和司美格鲁肽。2024年曲马多因列入《兴奋剂目录》而被移出监控程序。

3 《兴奋剂目录》更新的意义与启示

每年更新的《兴奋剂目录》是我国反兴奋剂体系的重要组成部分,不仅是指导运动员合理用药的指南,《兴奋剂目录》还是我国禁用物质生产、销售、贸易、进出口过程管理的重要依据。

对于运动员、教练员、医疗辅助人员来说,《兴奋剂目录》提供了最新的用药指导。反兴奋剂机构、运动员管理机构等相关部门有义务帮助运动员、教练员、医疗辅助人员了解体育运动中禁止使用的物质、所用药物的管理状态,提高反兴奋剂意识,而运动员、教练员、医疗辅助人员积极主动学习反兴奋剂相关专

业知识,有助于合理、安全地选择治疗药物,避免接触来源不明的药品补剂。面对合理的治疗需求,应及时申请治疗用药豁免(TUE)。

对于开展反兴奋剂工作的执法部门、相关组织来说,《兴奋剂目录》为我国开展反兴奋剂工作提供了切实可行的依据。各相关方主动了解、落实《兴奋剂目录》涉及到的各个事项,有助于完善工作体系、规范工作流程,合理合法合规地开展反兴奋剂工作。

对于禁用物质生产、销售、贸易、进出口过程相关方来说,《兴奋剂目录》规范了禁用物质的流通过程。积极关注《兴奋剂目录》的更新,有助于各相关方及时了解禁用物质最新管理动态,完善相关申请审批手续,减少全链条的时间成本,提高企业运营效率。

作为一个多学科交叉的领域,反兴奋剂工作涉及到社会的方方面面,只有立法、监管、执法、检测多方合作,提升全社会对兴奋剂问题的敏感度,才能共同实现兴奋剂“零出现”的目标。

参考文献:

- [1] WADA. 2024 List of Prohibited Substances and Methods (List) [EB/OL]. (2023-09-27) [2024-10-18]. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf
- [2] WADA. 2024 Summary of Major Modifications and Explanatory Notes [EB/OL]. (2023-11-24) [2024-10-18]. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-11/2024list_explanatory_list_en_version_02_22_nov_2023.pdf
- [3] WADA. 2024 Monitoring Program [EB/OL]. (2023-09-27) [2024-10-18]. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024_list_monitoring_program_en_final_22_september_2023.pdf
- [4] MAZZONI I, BARROSO O, RABIN O. The List of Prohibited Substances and Methods in Sport: Structure and Review Process by the World Anti-doping Agency [J]. J Anal Toxicol, 2011, 35(9): 608-612.
- [5] POKRYWKA A, KWIATKOWSKA D, KALISZEWSKI P, et al. Some Aspects Concerning Modifications of the List of Prohibited Substances and Methods in Sport [J]. Biol Sport, 2010, 27(4): 307-314.
- [6] FRAGKAKI A G, ANGELIS Y S, KOUPPARIS M, et al. Structural Characteristics of Anabolic Androgenic Steroids Contributing to Binding to the Androgen Receptor and to Their Anabolic and Androgenic Activities: Applied Modifications in the Steroidal Structure [J]. Steroids, 2009, 74(2): 172-197.

- [7] SEGALOFF A. The Enhanced Local Androgenic Activity of 19-nor Steroids and Stabilization of Their Structure by 7 α - and 17 α -methyl Substituents to Highly Potent Androgens by Any Route of Administration [J]. *Steroids*, 1963, 1(3): 299-315.
- [8] TÓTH M, ZAKÁR T. Relative Binding Affinities of Testosterone, 19-nortestosterone and Their 5 α -reduced Derivatives to the Androgen Receptor and to Other Androgen-binding Proteins: a Suggested Role of 5 α -reductive Steroid Metabolism in the Dissociation of "Myotropic" and "Androgenic" Activities of 19-nortestosterone [J]. *J Steroid Biochem*, 1982, 17(6): 653-660.
- [9] BERGINK E W, JANSSEN P S L, TURPUN E W, et al. Comparison of the Receptor Binding Properties of Nandrolone and Testosterone Under in Vitro and in Vivo Conditions [J]. *J Steroid Biochem*, 1985, 22(6): 831-836.
- [10] CORRADI P F, CORRADI R B, GREENE L W. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male [J]. *Urol Clin N Am*, 2016, 43(2): 151-162.
- [11] NETO J D V, DA SILVA C A, LIMA A B, et al. Disorder of Hypothalamic-pituitary-gonadal Axis Induced by Abusing of Anabolic-androgenic Steroids for Short Time: A Case Report [J]. *Andrologia*, 2018, 50(9): e13107.
- [12] MCBRIDE J A, COWARD R M. Recovery of Spermatogenesis Following Testosterone Replacement Therapy or Anabolic-androgenic Steroid Use [J]. *Asian J Androl*, 2016, 18(3): 373-380.
- [13] AJAYI A F, AKHIGBE R E. The Physiology of Male Reproduction: Impact of Drugs and Their Abuse on Male Fertility [J]. *Andrologia*, 2020, 52(9): e13672.
- [14] FDA. FDA Approved Drug Products: Supprelin LA (histrelin acetate) Subcutaneous Implant [EB/OL]. (2022-04-26) [2024-10-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/022058s017lbl.pdf.
- [15] FDA. FDA Approved Drug Products: Vantas (histrelin acetate) Subcutaneous Implant [EB/OL]. (2020-12-23) [2024-10-18]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021732s023lbl.pdf.
- [16] ORTMANN O, WEISS J M, DIEDRICH K, et al. Gonadotrophin-releasing Hormone (GnRH) and GnRH Agonists: Mechanisms of Action [J]. *Reprod Biomed Online*, 2002, 5(S1): 1-7.
- [17] DEEKS E D. Histrelin in Advanced Prostate Cancer [J]. *Drugs*, 2010, 70(5): 623-630.
- [18] DJAVAN B, SCHLEGEL P, SALOMON G, et al. Analysis of Testosterone Suppression in Men Receiving Histrelin, a Novel GnRH Agonist for the Treatment of Prostate Cancer [J]. *Can J Urol*, 2010, 17(4): 5265-5271.
- [19] OHTAKI T, SHINTANI Y, HONDA S, et al. Metastasis Suppressor Gene Kiss-1 Encodes Peptide Ligand of a G-protein-coupled Receptor [J]. *Nature*, 2001, 411(6837): 613-617.
- [20] KOTANI M, DETHEUX M, VANDENBOGAERDE A, et al. The Metastasis Suppressor Gene Kiss-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(37): 34631-34636.
- [21] SEMINARA S B, MESSENGER S, CHATZIDAKI E E, et al. The GPR54 Gene as a Regulator of Puberty [J]. *New Engl J Med*, 2003, 349(17): 1614-1627.
- [22] DE ROUX N, GENIN E, CAREL J C, et al. Hypogonadotropic Hypogonadism Due to Loss of Function of the Kiss1-derived Peptide Receptor GPR54 [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10972-10976.
- [23] HU K-L, ZHAO H-C, CHANG H-M, et al. Kisspeptin/Kisspeptin Receptor System in the Ovary [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 8: 365.
- [24] HANCHATE N K, PARKASH J, BELLEFONTAINE N, et al. Kisspeptin-GPR54 Signaling in Mouse NO-synthesizing Neurons Participates in the Hypothalamic Control of Ovulation [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(3): 932-945.
- [25] DHILLO W S, CHAUDHRI O B, PATTERSON M, et al. Kisspeptin-54 Stimulates the Hypothalamic-pituitary Gonadal Axis in Human Males [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2005, 90(12): 6609-6615.
- [26] PEECHAKARA S, BENA J, CLARKE N J, et al. Total and Free Cortisol Levels During 1 μ g, 25 μ g, and 250 μ g Cosyntropin Stimulation Tests Compared to Insulin Tolerance Test: Results of a Randomized, Prospective, Pilot Study [J]. *Endocrine*, 2017, 57(3): 388-393.
- [27] HART K A, FERGUSON D C, HEUSNER G L, et al. Synthetic Adrenocorticotrophic Hormone Stimulation Tests in Healthy Neonatal Foals [J]. *J Vet Intern Med*, 2007, 21(2): 314-321.
- [28] DORIN R I, QUALLS C R, CRAPO L M. Diagnosis of Adrenal Insufficiency [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(3): 194-204.
- [29] MUSURAKIS C, CHITRAKAR S, SHRESTHA E, et al. A Case of Adrenal Insufficiency Diagnosed Using Optimal Dosing of Cosyntropin during Stimulation Testing [J]. *Am J Case Rep*, 2021, 22: e927533.
- [30] SIGALOS J T, PASTUSZAK A W. The Safety and Efficacy of Growth Hormone Secretagogues [J]. *Sex Med Rev*, 2018, 6(1): 45-53.
- [31] AGOSTI E, DE FEUDIS M, ANGELINO E, et al. Both Ghrelin Deletion and Unacylated Ghrelin Overexpression

- Preserve Muscles in Aging Mice [J]. Aging-US, 2020, 12(14): 13939–13957.
- [32] BRESCIANI E, RIZZI L, COCO S, et al. Growth Hormone Secretagogues and the Regulation of Calcium Signaling in Muscle [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4361.
- [33] WHITE H K, PETRIE C D, LANDSCHULZ W, et al. Effects of an Oral Growth Hormone Secretagogue in Older Adults [J]. J Clin Endocr Metab, 2009, 94(4): 1198–1206.
- [34] ZOLLERS B, RHODES L, SMITH R G. Capromorelin Increases Food Consumption, Body Weight, Growth Hormone, and Sustained Insulin-like Growth Factor 1 Concentrations When Administered to Healthy Adult Beagle Dogs [J]. J Vet Pharmacol Ther, 2017, 40(2): 140–147.
- [35] PATCHETT A A, NARGUND R P, TATA J R, et al. Design and Biological Activities of L-163,191 (MK-0677): a Potent, Orally Active Growth Hormone Secretagogue [J]. P Natl Acad Sci USA, 1995, 92(15): 7001–7005.
- [36] COPINSCHI G, VAN ONDERBERGEN A, L' HERMITE-BALÉRIAUX M, et al. Effects of a 7-day Treatment with a Novel, Orally Active, Growth Hormone (GH) Secretagogue, MK-677, on 24-hour GH Profiles, Insulin-like Growth Factor I, and Adrenocortical Function in Normal Young Men [J]. J Clin Endocr Metab, 1996, 81(8): 2776–2782.
- [37] ZESTOS A G, MIKELMAN S R, KENNEDY R T, et al. PKC β Inhibitors Attenuate Amphetamine-stimulated Dopamine Efflux [J]. CS Chem Neurosci, 2016, 7(6): 757–766.
- [38] UNDERHILL S M, COLT M S, AMARA S G. Amphetamine Stimulates Endocytosis of the Norepinephrine and Neuronal Glutamate Transporters in Cultured Locus Coeruleus Neurons [J]. Neurochem Res, 2020, 45(6): 1410–1419.
- [39] FDA. FDA Approved Drug Products: DYANAVEL XR (amphetamine) Extended-release Suspension and Tablets [EB/OL]. (2021-11-06) [2024-10-28]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/210526s000lbl.pdf.
- [40] HEAL D J, SMITH S L, GOSDEN J, et al. Amphetamine, Past and Present—a Pharmacological and Clinical Perspective [J]. J Psychopharmacol, 2013, 27(6): 479–496.
- [41] 毕节市司法局. 我国管制毒品目录 [EB/OL]. (2023-10-24) [2024-10-18]. https://www.bijie.gov.cn/bm/bjssfj/zl/jddsc/202310/t20231024_82838175.html.
- [42] GILLEN C, HAURAND M, KOBELT D. J. et al. Affinity, Potency and Efficacy of Tramadol and Its Metabolites at the Cloned Human μ -opioid Receptor [J]. Naunyn-Schmied Arch Pharmacol, 2000, 362: 116–121.
- [43] RAFFA R B, FRIDERICHS E, REIMANN W, et al. Opioid and Nonopioid Components Independently Contribute to the Mechanism of Action of Tramadol, an 'Atypical' Opioid Analgesic [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1992, 260(1): 275–285.
- [44] REIMANN W, HENNIES H-H. Inhibition of Spinal Noradrenaline Uptake in Rats by the Centrally Acting Analgesic Tramadol [J]. Biochem Pharmacol, 1994, 47(12): 2289–2293.
- [45] SAGATA K, MINAMI K, YANAGIHARA N, et al. Tramadol Inhibits Norepinephrine Transporter Function at Desipramine-binding Sites in Cultured Bovine Adrenal Medullary Cells [J]. Anesth Analg, 2002, 94(4): 901–906.
- [46] BAMIGBADE T A, DAVIDSON C, LANGFORD R M, et al. Actions of Tramadol, Its Enantiomers and Principal Metabolite, O-desmethytramadol, on Serotonin (5-HT) Efflux and Uptake in the Rat Dorsal Raphe Nucleus [J]. Brit J Anaesth, 1997, 79(3): 352–356.
- [47] GOBBI M, MENNINI T. Release Studies with Rat Brain Cortical Synaptosomes Indicate that Tramadol Is a 5-hydroxytryptamine Uptake Blocker and Not a 5-hydroxytryptamine Releaser [J]. Eur J Pharmacol, 1999, 370(1): 23–26.
- [48] BALTAZAR-MARTINS G, PLATA M D M, MUÑOZ-GUERRA J, et al. Prevalence of Tramadol Findings in Urine Samples Obtained in Competition [J]. Drug Test Anal, 2019, 11(4): 631–634.
- [49] WADA. The 2018 WADA Monitoring Program [EB/OL]. (2019-07-11) [2024-10-18]. <https://www.doping.nl/media/kb/5987/WADA-2018-Monitoring-Program-Figures.pdf>.
- [50] DECAUX G, SOUPART A, VASSART G. Non-peptide Arginine-vasopressin Antagonists: the Vaptans [J]. Lancet, 2008, 371(9624): 1624–1632.
- [51] YATSU T, TOMURA Y, TAHARA A, et al. Cardiovascular and Renal Effects of Conivaptan Hydrochloride (YM087), a Vasopressin V1A and V2 Receptor Antagonist, in Dogs with Pacing-induced Congestive Heart Failure [J]. Eur J Pharmacol, 1999, 376(3): 239–246.
- [52] YATSU T, KUSAYAMA T, TOMURA Y, et al. Effect of Conivaptan, a Combined Vasopressin V1a and V2 Receptor Antagonist, on Vasopressin-induced Cardiac and Haemodynamic Changes in Anaesthetised Dogs [J]. Pharmacol Res, 2002, 46(5): 375–381.
- [53] GHEORGHIAD E, NIAZI I, OUYANG J, et al. Vasopressin V2-receptor Blockade with Tolvaptan in Patients with Chronic Heart Failure: Results from a Double-blind, Randomized Trial [J]. Circulation, 2003, 107(21): 2690–2696.
- [54] GHEORGHIAD E, GATTIS W A, O' CONNOR C M, et

- al. Effects of Tolvaptan, a Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized with Worsening Heart Failure: a Randomized Controlled Trial [J]. JAMA, 2004, 291(16): 1963–1971.
- [55] AMBROSY A, GOLDSMITH S R, GHEORGHIADE M. Tolvaptan for the Treatment of Heart Failure: a Review of the Literature [J]. Expert Opin Pharmacol, 2011, 12(6): 961–976.
- [56] GHALI J K, FARAH J F, DAIFALLAH S F, et al. Conivaptan and Its Role in the Treatment of Hyponatremia [J]. Drug Des Dev Ther, 2009, 29(3): 253–268.
- [57] HWEE D T, KENNEDY A R, HARTMAN J J, et al. The Small-molecule Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2127107, Improves Exercise Tolerance in a Rat Model of Heart Failure [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 353(1): 159–168.
- [58] HWEE D T, KENNEDY A, RYANS J, et al. Fast Skeletal Muscle Troponin Activator Tirasemtiv Increases Muscle Function and Performance in the B6SJL-SOD1G93A ALS Mouse Model [J]. Plos One, 2014, 9(5): e96921.
- [59] ANDREWS J A, MILLER T M, VIJAYAKUMAR V, et al. CK-2127107 Amplifies Skeletal Muscle Response to Nerve Activation in Humans [J]. Muscle Nerve, 2018, 57(5): 729–734.
- [60] COLLIBEE S E, BERGNES G, CHUANG C, et al. Discovery of Reldesemtiv, a Fast Skeletal Muscle Troponin Activator for the Treatment of Impaired Muscle Function [J]. J Med Chem, 2021, 64(20): 14930–14941.
- [61] HANSEN R, SAIKALI K G, CHOU W, et al. Tirasemtiv Amplifies Skeletal Muscle Response to Nerve Activation in Humans [J]. Muscle Nerve, 2014, 50(6): 925–931.
- [62] SOLT L A, WANG Y, BANERJEE S, et al. Regulation of Circadian Behaviour and Metabolism by Synthetic REV-ERB Agonists [J]. Nature, 2012, 485(7396): 62–68.
- [63] PREITNER N, DAMIOLA F, LOPEZ-MOLINA L, et al. The Orphan Nuclear Receptor REV-ERB α Controls Circadian Transcription within the Positive Limb of the Mammalian Circadian Oscillator [J]. Cell, 2002, 110(2): 251–260.
- [64] CRUMBLEY C, BURRIS T P. Direct Regulation of CLOCK Expression by REV-ERB [J]. Plos One, 2011, 6(3): e17290.
- [65] RAGHURAM S, STAYROOK K, HUANG P, et al. Identification of Heme as the Ligand for the Orphan Nuclear Receptors REV-ERB α and REV-ERB β [J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(12): 1207–1213.
- [66] YIN L, WU N, CURTIN J C, et al. Rev-erbalph α , a Heme Sensor that Coordinates Metabolic and Circadian Pathways [J]. Science, 2007, 318(5857): 1786–1789.
- [67] MENG Q J, MCMASTER A, BEESLEY S, et al. Ligand Modulation of REV-ERB α Function Resets the Peripheral Circadian Clock in a Phasic Manner [J]. J Cell Sci, 2008, 121(21): 3629–3635.
- [68] YU F, WANG Z, ZHANG T, et al. Deficiency of Intestinal Bmal1 Prevents Obesity Induced by High-fat Feeding [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5323.
- [69] NI Y, ZHAO Y, MA L, et al. Pharmacological Activation of REV-ERB α Improves Nonalcoholic Steatohepatitis by Regulating Intestinal Permeability [J]. Metabolism, 2021, 114: 154409.
- [70] SITAULA S, ZHANG J, RUIZ F, et al. Rev-erb Regulation of Cholesterologenesis [J]. Biochem Pharmacol, 2017, 131: 68–77.
- [71] YUAN X, DONG D, LI Z, et al. Rev-erb α Activation Down-regulates Hepatic Pck1 Enzyme to Lower Plasma Glucose in Mice [J]. Pharmacol Res, 2019, 141: 310–318.
- [72] WITTER R F, NEWCOMB E H, STOTZ E. Studies of the Mechanism of Action of Dinitrophenol [J]. J Biol Chem, 1953, 202(1): 291–303.
- [73] JUDAH J D. The Action of 2:4-dinitrophenol on Oxidative Phosphorylation [J]. Biochem J, 1951, 49(3): 271–285.
- [74] CUTTING W C, MEHRTENS H G, TAINTER M L. Actions and Uses of Dinitrophenol: Promising Metabolic Applications [J]. JAMA, 1933, 101(3): 193–195.
- [75] TAINTER M L, STOCKTON A B, CUTTING W C. Use of Dinitrophenol in Obesity and Related Conditions: A Progress Report [J]. JAMA, 1933, 101(19): 1472–1475.
- [76] SIMKINS S. Dinitrophenol and Desiccated Thyroid in the Treatment of Obesity: A Comprehensive Clinical and Laboratory Study [J]. JAMA, 1937, 108(26): 2193–2199.
- [77] WADA. 2022 Summary of Major Modifications and Explanatory Notes [EB/OL]. (2021–12–07) [2024–10–18]. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-09/2024list_en_final_22_september_2023.pdf.
- [78] BROERSEN L H A, PEREIRA A M, JORGENSEN J O L, et al. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(6): 2171–2180.
- [79] HENZEN C, SUTER A, LERCH E, et al. Suppression and Recovery of Adrenal Response After Short-term, High-dose Glucocorticoid Treatment [J]. Lancet, 2000, 355(9203): 542–545.
- [80] SALEK F S, BIGOS K L, KROBOTH P D, et al. The Influence of Hormones and Pharmaceutical Agents on DHEA and DHEA-S Concentrations: A Review of Clinical Studies [J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(3): 247–266.

(责任编辑: 徐金福)