

世界反兴奋剂机构

治疗用药豁免医生指南

中文稿

《治疗用药豁免医生指南》的正式文本由世界反兴奋剂机构保存，并以英文公布。中文稿供参考，如中文与英文版本存在不一致，应以英文版本为准。

目录

1. 儿童与成人注意缺陷多动障碍（ADHD）	3
禁用物质： 刺激剂	3
2. 肾上腺皮质功能减退症	18
禁用物质： 糖皮质激素和盐皮质激素	18
3. 过敏反应	38
禁用物质： 肾上腺素和糖皮质激素、吸入的 β_2 激动剂	38
4. 哮喘	50
禁用物质： β_2 激动剂、糖皮质激素	50
5. 心血管疾病	70
禁用物质： β -阻断剂，利尿剂	70
6. 糖尿病	97
禁用物质： 胰岛素	99
7. 女性不孕症	106
禁用物质： 氯米芬，来罗唑	106
8. 生长激素缺乏症——成人	114
禁用物质： 人生长激素	114
9. 生长激素缺乏症——儿童和青少年	124
禁用物质： 人生长激素	124
10. 炎性肠病	134
禁用物质： 糖皮质激素	134

11. 静脉输液和/或静脉注射	143
12. 内源性睡眠障碍	154
13. 肾衰竭与肾脏移植	163
禁用物质: 促红素刺激剂、糖皮质激素、利尿剂和 β -阻断剂 ...	164
14. 男性性腺功能减退症	169
禁用物质: 睾酮、人绒毛促性素 (hCG)	169
15. 肌肉骨骼疾病	190
禁用物质: 糖皮质激素 (GCs)	190
16. 体育运动中的疼痛管理	198
禁用物质: 麻醉剂和大麻 (酚) 类	198
17. 多囊卵巢综合征 (PCOS)	209
禁用物质: 氯米芬、螺内酯、来罗唑	209
18. 身材矮小 (非生长激素缺乏)	219
禁用物质: 人生长激素、促性腺激素释放激素类似物、芳香酶抑制剂	219
19. 鼻窦炎/鼻炎鼻窦炎	233
禁用物质: 伪麻黄碱、糖皮质激素	233
20. 跨性别运动员	242
禁用物质: 睾酮、螺内酯	242

儿童与成人注意缺陷多动障碍（ADHD）

禁用物质：刺激剂

1. 引言

注意缺陷多动障碍（以下简称 ADHD）是最常见的神经行为障碍之一。作为一种慢性疾病，ADHD 通常始于儿童期，全球儿童和青少年患病率约为 5%，成人约为 3%¹⁻⁴。其症状常从青少年期持续至成年期甚至老年期^{5-7, 30}。这已在长期随访研究中得到证实，即许多在儿童期确诊的患者成年后仍持续存在症状^{8-10, 31}。一项关于 ADHD 患者随访 Meta 分析表明，15% 的 ADHD 患者在成年期仍完全符合诊断标准，而近 75% 的患者在成年生活中持续存在显著的 ADHD 相关功能障碍¹¹⁻¹²。

ADHD 的特征表现为注意力不集中和/或多动 - 冲动症状，这些症状会干扰功能或发育，并在多种环境中持续存在。ADHD 可能导致患者在学校、职场及社交环境中遭遇困难。患有 ADHD 的儿童可能面临显著的适应问题，因其功能水平和行为可能与其实际年龄或预期发育水平不符¹³。

ADHD 患者多种疾病共存的情况比较普遍。最新研究表明，儿童患者中最常见的并发症包括学习障碍（47.3%）、品行障碍（28.6%）和对立违抗性障碍（22.1%）^{13, 14}。其他相关研究报告显示，ADHD 儿童和青少年共患抑郁症的比例为 5% ~ 47%^{15, 17}。一项针对 ADHD 儿童的前瞻性研究 Meta 分析显示，与未患病群体相比，ADHD 患者出现物质使用障碍和吸烟行为的风险更高¹⁸。未经治疗的 ADHD 还与儿童及成人患者的（病态）肥胖相关^{32, 33}。这些以及其他共病同样存在于成人 ADHD 患者群体中^{19, 20}。此外，

丹麦大型临床注册研究显示，即使在对对立违抗性障碍、品行障碍和物质使用障碍等精神共病因素进行治疗后，ADHD 儿童、青少年及成人患者的死亡率比率仍显著升高。

此类死亡率上升的主要原因是意外事故所致，而非自然死亡³⁸。同类研究发现，通过适当的药物治疗，ADHD 患儿的受伤率和急诊就诊率显著降低³⁹。

2. 诊断

a. 病史

ADHD 的诊断属于临床诊断范畴，需要通过完整的医学评估以识别特定症状。症状信息直接来源于患者本人（儿童或成人）、父母及其他家庭成员或配偶、教师以及工作同事。目前最广泛使用的诊断标准来自美国精神病学协会 2013 年制定的《精神障碍诊断与统计手册（第五版）》（以下简称 DSM-5）。该标准根据主要症状模式，将 ADHD 分为三种亚型：注意力缺陷型、多动 - 冲动型以及混合型²¹。世界卫生组织（以下简称 WHO）制定的《国际疾病分类（第十一版）》（以下简称 ICD-11）中对多动性障碍（以下简称 HKD）的诊断标准更为严格保守，界定了一个符合 ADHD 混合型诊断的严重亚群体。

注意缺陷/多动障碍的核心特征是一种持续存在的注意力不集中和/或多动 - 冲动模式，这种模式会干扰功能发挥与发育。要求在 12 岁之前必须出现多种症状，这一规定表明了儿童期要有充分临床表现的重要性。该障碍的表现必须出现在两个或两个以上的情境中（如家庭、学校、工作场所）。有一个排除条件是：这些症状不应仅出现在精神分裂

症或其他精神病性障碍的病程中，也不能被其他精神障碍（如情绪障碍、焦虑障碍、解离性障碍、人格障碍、物质中毒或戒断）更好地解释。

在世界上大多数国家，参与 ADHD 诊断和治疗的临床医生通常是儿科医生、精神科医生和临床心理学家。在一些国家是由临床心理学家联合全科医生进行评估和诊断，这种情况并不罕见。这反映出部分国家缺乏能够进行 ADHD 评估的精神科医生。

需要明确的是，由临床心理学家进行评估是可以接受的，但处方医生仍需出具附函。下文所述的专业评估流程至关重要。

b. 诊断标准

i) 评估应由儿科医生、精神科医生或内科医生进行，必要时可寻求临床心理学家的协助。

ii) 医生/心理学家应评估过患者/运动员的临床病史和检查结果，也可能访谈过其父母或配偶，同时审阅过学校报告/或既往医疗/辅助医疗评估等佐证材料。此项综合评估的结果必须符合 DSM-5（或 ICD-11）的诊断标准。

仅声明患者符合 DSM-5 诊断标准是不够的。必须提供关于如何评估这些标准以及具体符合哪些标准的描述或总结。

评估 ADHD 时所需的附加信息（非强制性要求）：

在诊断评估中，理想情况下应参考使用经过验证的诊断工具和评估症状与功能损害的量表。这些工具包括但不限于：

➤ 成人：ACDS, CAADID, CAARS, Barkley, DIVA5.0 或 DIVA2.0^{33, 34}

➤ 儿童：Vanderbilt, K-SADs, DISC, Conners²⁴, SNAP, Young DIVA2,

ACE

iii) 对既往尝试过的药物治疗和非药物治疗方案的描述，以及停药后症状复发的证据，有助于支持 DSM-5 诊断。但并非必须证明患者曾尝试其他药物且治疗失败。

c. 成人期（18 岁后）首次确诊 ADHD

要符合 DSM-5 诊断标准，必须有证据表明症状在儿童期就已存在，无论首次确诊时的年龄如何——也就是说，除非儿童期出现过症状，否则无法满足 DSM-5 标准。这些证据在理想情况下应来自可靠的独立信息来源，如心理学家的评估报告、学校报告等。然而，若难以追溯这段病史（这种情况并不罕见），可要求另一位独立专科医生（通常是精神科医生）出具第二意见以确认诊断。

3. 治疗

a. 禁用物质名称

拟交感神经精神刺激剂（哌甲酯及苯丙胺 [安非他命] 衍生物，包括苯丙胺前药利右苯丙胺）是全球大多数国家治疗 ADHD 的基础药物。刺激剂药物治疗通常能直接减少过度活跃行为、提升注意力并降低冲动性，且这些效果在短时间内即可显现²²。需要特别说明的是，各国对 ADHD 一线药物治疗方案的选择存在差异：托莫西汀（Strattera）、胍法辛和可乐定是非禁用物质，也可用于 ADHD 治疗，在某些国家可能是一线用药，但在其他国家则不然^{24, 25, 27, 29}。

b. 给药途径

口服

c. 剂量和频率

哌甲酯和苯丙胺化合物均分为即释型制剂（药效持续 2~5 小时）和缓释型制剂（6~14 小时）。还有一些复合剂型的单一片剂，这种复合剂型结合了即释型和缓释型剂型。多种剂型联合使用可用于实现最佳症状控制。最佳剂量差异较大，且基于体重的剂量在全球范围内差异过大，不宜作为本指南的指导依据。总体而言，成人治疗倾向于使用长效缓释制剂，因其有助于提高治疗依从性、防止药物滥用、避免症状反弹，并能确保全天症状控制而无需多次给药²⁹。

然而，最佳剂量应根据个体情况确定，同时需充分监测症状控制和副作用情况。

需要注意的是，在比赛期间无需停止治疗。目前普遍认为，中断治疗可能会产生一系列负面影响，包括对症状控制产生不利影响，而重新控制症状可能需要时间。症状控制的不稳定还可能增加运动员冒险行为，并可能使他们更多地卷入冲突情况（例如与裁判发生争执）。

这些患者通常发现一旦达到最佳治疗剂量后，保持规律、稳定的刺激剂剂量能最有效地控制症状。因此，一般不推荐采用按需给药等间歇性用药方式。

对于新确诊的 ADHD 患者，尤其是仍处于生长发育期的青少年患者群体，在达到最佳症状控制前往往需要多次调整用药剂量。基于这一临床特点，建议在批准书上注明适用剂量范围，并将首次批准期限设定为最长 12 个月，以便后续对稳定剂量进行重新审批，这避免了患者在症状稳定的第一年因剂量调整而重复申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）。

刺激剂的副作用供主治医生考虑

使用精神刺激剂一些较常见副作用包括失眠、食欲减退、头痛和紧张，但这些症状通常可以耐受²⁴。有证据表明，刺激剂可能导致血压和心率升高，对于高血压、心律失常和心肌病患者存在相对禁忌证。

一些研究表明，使用刺激剂与心脏事件的发生几率增加相关。针对年轻人群的研究表明，在原本健康的人群中并不存在显著风险。针对成年人的研究结果则更为多样，但目前仍缺乏足够证据反对在健康状况良好的年轻成人中使用刺激剂治疗 ADHD。尽管如此，建议对所有开具刺激剂处方的患者进行全面的心血管病史采集和体格检查。

文献综述证实，在使用精神刺激剂治疗 ADHD（无共病）时，发生长期物质滥用的风险较小，且通过适当治疗甚至可能进一步降低风险²⁶。目前没有证据表明在治疗 ADHD 过程中，治疗性使用刺激剂会增加攻击性行为。但有综述指出，未经治疗的 ADHD 患者更容易出现高风险行为和卷入冲突情境（包括车祸），而使用刺激剂治疗可降低此类风险^{28, 37}。

d. 建议的治疗时长

ADHD 的药物治疗通常需要持续多年。

建议任何持续接受精神刺激剂治疗的运动员至少每年接受一次其医生进行的复查。

4. 非禁用的替代治疗

托莫西汀 (Strattera) 已被确认为某些 ADHD 患者的非禁用替代治疗药物。该药物被普遍认为疗效低于刺激剂药物，且其副作用范围更广。此外，该药物尚未在所有国家获批上市。其他药物（如可乐定、胍法辛、丁

胺苯丙酮)³⁵ 也显示出在治疗 ADHD 方面具有一定疗效。

总体而言，上述列出的药物在许多（但并非全部）国家被视为二线治疗方案，因此在受理一份哌甲酯或苯丙胺的 TUE 之前，无需证明这些药物已尝试治疗失败。

5. 停止治疗对健康的影响

在未经治疗的情况下，ADHD 被普遍认为对患者的生活质量和心理社会发展产生有害影响。如果 ADHD 得不到治疗，还可能会出现并发的精神疾病症状。

6. 治疗监测

开始治疗后，应进行监测以评估治疗效果，直到症状稳定。这一过程通常需要每 2~3 个月复查一次。症状量表在这些复查中可发挥辅助作用。一旦剂量方案稳定，建议安排定期复诊。

7. TUE 批准时长

鉴于 ADHD 的慢性病特性，对于诊断充分记录全面且药物剂量稳定的 ADHD 病例，可一次性批准最长为四（4）年的 TUE。

对于近期确诊且仍处于剂量调整阶段的患者，可初次批准 12 个月；在下一次申请时，如果剂量已稳定，则可获得为期四（4）年的批准。

TUE 的重新申请应包括主治医生提供的当前且恰当的医疗记录。

如在 TUE 批准期间出现药物更换或剂量显著调整，应重新提交申请，或联系批准治疗用药豁免的反兴奋剂组织。

《儿童与成人注意缺陷多动障碍（ADHD）治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-adhd>

参考文献

1. International Consensus Statement on ADHD. Clin Child Fam Psychol Rev. 2002; 5:89-111.
2. Kutchner S, Aman M, Brooks SJ, et al. International consensus statement on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and disruptive behaviour disorders (DBDs): clinical implications and treatment practice suggestions. Eur Neuropsychopharmacol. 2004;14:11-28.
3. Wilens TE, Faraone SV, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. JAMA. 2004;292:619-623.
4. Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J. & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 164, 942-8.
5. Fayyad, J., De Graaf, R., Kessler, R., Alonso, J., Angermeyer, M., Demyttenaere, K., De Girolamo, G., Haro, J. M., Karam, E. G., Lara, C., Lepine, J. P., Ormel, J., Posada-Villa, J., Zaslavsky, A. M. & Jin, R. (2007). Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. Br J Psychiatry 190, 402-9.
6. Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. Am J Psychiatry. 2000;157:816-818.
7. Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63

hyperactive children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1985;24:211-220.

8.Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. J Child Psychol Psychiatry. 2004;45:195-211.

9.Biederman J, Faraone SV, Spencer TJ, Mick E, Monuteaux MC, Aleardi M. Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: A controlled study of 1001 adults in the community. J Clin Psychiatry. 2006;67:524-540.

10.Mannuzza S, Klein RG, Bonagura N, Malloy P, Giampino TL, Addalli KA. Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. Arch Gen Psychiatry. 1991;48:77-83.

11.Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder:a meta-analysis of follow-up studies. Psychol Med. 2006;36:159-165.

12.American Academy of Pediatrics Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics. 2000;105:1158-1170.

13.Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder. J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY, 46:7, JULY 2007.

14.Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity,

functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics*. 2001;127:462-470.

15.Pliszka SR. Comorbidity of attention-deficit/hyperactivity disorder with psychiatric disorder: an overview.*J Clin Psychiatry*. 1998;59 (Suppl 7):50-58.

16.Spencer T, Biederman J, Wilens T, Greene R. *Principals and Practice*. New York, NY: Oxford University Press; 2003. *Pediatric Psychopharmacology*.

17.Wilens TE, Biederman J, Brown S, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children and school age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:262- 268.

18.Wilens TE, Martelon MK, Joshi G, et al. Does ADHD predict substance-use disorders? A 10-year follow- up study of young adults with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:543-553.

19.Wilens TE, Biederman J, Brown S, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in clinically referred preschool children an school age youths with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:262- 268.

20.Valdizán JR, Izaguerri-Gracia AC. ADHD in adults. *Rev Neurol*. 2009;48(Suppl 2):S95-S99.

21.American Psychiatric Association *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition, Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

22.*Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 42(2):193-200, February 2003.

23.Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:24-29.

24.Conners CK, March JS, Frances A, Wells KC, Ross R. The expert consensus guideline series: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Atten Disord*. 2001;4(Suppl 1):7-128.

25.Wigal T, Greenhill L, Chuang S, et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:1294-1303.

26.Lerner M, Wigal T. Long-term safety of stimulant medications used to treat children with ADHD. *Psychosoc. Nurs. Ment Health Serv*. 2008 46(8):38-48.

27.Merkel RL, Kuchibhatla A. Safety of stimulant treatment in attention deficit hyperactivity disorder: Part I. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8:655-668.

28.Turgay, A. Aggression and disruptive behaviour disorders in children and adolescents. *Expert Rev Neurother*. 2004 Jul;4(4):623-32.

29.Kooij et al. European consensus statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. The European network Adult ADHD. *BMC Psychiatry*. 2010; 10:67.

30.Michielsen M, Semeijn E, Comijs HC, van de Ven P, Beekman AT, Deeg DJ, Kooij JJ. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorder in

older adults in The Netherlands. *Br J Psychiatry*. 2012 Oct;201(4):298-305.

31.Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Peñalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016 Jan;173(1):34-43.

32.Kooij JJ. ADHD and Obesity. *Am J Psychiatry*. 2016 Jan;173(1):1-2.

33.Ramos-Quiroga JA, Nasillo V, Richarte V, Corrales M, Palma F, Ibáñez P, Michelsen M, Van de Glind G, Casas M, Kooij JJ. Criteria and Concurrent Validity of DIVA 2.0: A Semi-Structured Diagnostic Interview for Adult ADHD. *J Atten Disord*. 2016 Apr 28.

34.Pettersson R, Söderström S, Nilsson KW. Diagnosing ADHD in Adults: An Examination of the Discriminative Validity of Neuropsychological Tests and Diagnostic Assessment Instruments. *J Atten Disord*. 2015 Dec 17.

35.Buoli M, Serati M, Cahn W. Alternative pharmacological strategies for adult ADHD treatment: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(2):131-44.

36.Tripp G, Luk SL, Schaughency EA, Singh R: DSM-IV and ICD-10: a comparison of the correlates of ADHD and hyperkinetic disorder. *JAmAcadChild AdolescPsychiatry* 1999, 38(2):156-164.

37.Barkley RA, Cox D: A review of driving risks and impairments

associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J Safety Res* 2007, 38(1):113- 128.

38. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG: Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015, 30;385 (9983):2190-6.

39. Dalsgaard S, Leckman JF, Mortensen PB, Nielsen HS, Simonsen M: Effect of drugs on the risk of injuries in children with attention deficit hyperactivity disorder: a prospective cohort study. *Lancet Psychiatry* 2015, 2(8):702-9.

治疗用药豁免申请对照清单——注意缺陷多动障碍（ADHD）

禁用物质：哌甲酯和苯丙胺衍生物

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还必须同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并不能保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：ADHD 症状初发年龄、首次确诊年龄、跨多种环境表现的症状、尝试非禁用干预措施的情况（如曾使用）
☐	☐	诊断性访谈摘要、问卷及使用的评定量表，以及与诊断相关的解读。理想情况下应包含相关部分的副本。示例包括但不限于：ACDS（儿童注意缺陷量表）、CAADID（成人 ADHD 诊断访谈）、Barley（巴利量表）、DIVA（成人多动障碍诊断访谈）、Conners（康纳斯量表）、K-SADs（儿童情感障碍与精神分裂症量表）、SNAP（斯奈普量表）
☐	☐	报告应由医生（儿科医生、精神科医生或其他在 ADHD 方面有专业背景的医生）或临床心理学家提供。心理学家的评估报告必须附有处方医生的诊断报告
☐	☐	诊断，参照 ICD-11 或 DSM-5 标准
☐	☐	刺激剂的处方（哌甲酯和苯丙胺赛内禁用），包括剂量、使用频率及给药途径
☐	附加信息（如有必要）	
☐	☐	支持诊断的补充报告：例如，来自心理学家、学校教师、家长/监护人（非强制性）的报告 第二意见（仅在需要时提供）

《治疗用药豁免申请对照清单——注意缺陷多动障碍（ADHD）》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-attention>

肾上腺皮质功能减退症

禁用物质：糖皮质激素和盐皮质激素

1. 引言

肾上腺皮质功能减退症是一种复杂的疾病，影响肾上腺不同的皮质区域，并导致相应的内分泌功能失调。有多种不同的病因，如果不诊断、不治疗或治疗不当，可能会导致严重的发病率和死亡率。这种疾病往往难以发现，需要对症状和体征有所了解和警惕，并具备内分泌学专业知识，才能正确诊断和恰当治疗。肾上腺皮质功能减退症的发病率为每百万人 110-120 例。运动员中的确切发病率尚不清楚，但某些原因导致的发病率较高（见下文）。

在本指南中，不会介绍导致患者无法进行运动和比赛的疾病和鉴别诊断（如多内分泌失调）。重点在于不同活动水平的运动员可能遇到的疾病。

慢性肾上腺皮质功能减退症

a. 慢性原发性肾上腺皮质功能减退症^{1,2}

这种疾病是先天或后天原因导致的肾上腺功能障碍。在原发性肾上腺皮质功能减退症中，肾上腺皮质三个带都存在解剖学上的缺失或严重的结构性损伤，临床表现主要与皮质醇和醛固酮缺乏有关。先天性肾上腺皮质增生症（以下简称 CAH）则由于雄烯二酮过多（随后代谢为睾酮或雌二醇）而导致雄激素过多所致。

先天性疾病可能由肾上腺皮质增生引起，极少见的情况是由于肾上

腺发育不良所致¹。CAH是儿童中最常见的原发性肾上腺功能不全的类型，其病因是由于一种编码合成皮质醇所需的酶的基因发生了常染色体隐性突变。其病因是皮质醇合成所需酶编码基因发生常染色体隐性突变。最常见的CAH疾病是类固醇21-羟化酶（OH）缺乏症（新生儿发病率为1:10000-18000），分为经典型（在儿童早期出现表现）和非经典型（仅在儿童晚期至成年期出现表现），其中经典型又分为失盐型和单纯男性化型^{3, 4, 5, 6, 7}。

成人获得性原发性肾上腺皮质功能减退症最常见的类型是自身免疫性肾上腺皮质功能减退症，这是由于肾上腺皮质遭到免疫破坏（Addison病）所致^{1, 2}。在发展中国家，结核病是导致肾上腺皮质功能减退症的主要原因¹。

b. 慢性继发性肾上腺皮质功能减退症

也称为“中枢性”或“部分性”肾上腺皮质功能减退症，在这种情况下，肾上腺皮质区（“束状带”）结构完整，但其功能因垂体分泌的促肾上腺皮质激素（以下简称ACTH）减少而在功能上受到抑制⁸。

继发性肾上腺皮质功能减退症通常是医源性的，即由使用外源性糖皮质激素导致下丘脑-垂体-肾上腺（以下简称HPA）轴受抑制引起⁸。这一情况在运动员群体中尤为突出，因其经常使用糖皮质激素，且这些激素进入循环以及对HPA轴的抑制作用是难以预测的⁸。局部使用强效糖皮质激素，如长效倍他米松、曲安奈德或地塞米松，来治疗肌肉骨骼疾病，通常会抑制HPA轴，并且每日口服使用可能在数日内抑制该轴的功能。

如果可以停用糖皮质激素，医源性继发性肾上腺皮质功能减退症可能随着时间的推移而恢复，所需的替代治疗时间与使用的糖皮质激素剂量和时间相对应。一般来说，只有在使用糖皮质激素至少 2-4 周后，恢复时间才会延长。

对运动员来说，另一个需要考虑的重要因素是，由于垂体受损而导致的创伤性脑损伤后，可能会在数月甚至数年后出现继发性肾上腺功能不全。导致中枢性肾上腺皮质功能减退症的其他原因还包括其他形式的下丘脑 - 垂体疾病引起的垂体功能减退，其中最常见的是垂体瘤及其治疗⁸。

一些药物（如酮康唑、咪康唑、氟康唑、伊曲康唑等唑类抗真菌药）可能会抑制肾上腺皮质激素的生成从而导致肾上腺皮质功能减退症，通常（但并非总是）会出现在潜在的未确诊的肾上腺皮质功能减退症患者中。

继发性肾上腺皮质功能减退症会导致皮质醇缺乏，但醛固酮分泌不受影响。因此，不会出现高钾血症，也不需要进行氟氢可的松替代治疗。

急性肾上腺皮质功能减退症（肾上腺危象）

在先前未确诊的患者中，急性肾上腺皮质功能减退症可能是首发表现^{9,10}。急性肾上腺皮质功能减退症通常是原发性肾上腺皮质功能减退症完全衰竭的一种表现，是一种危及生命的急症²。由于使用外源性糖皮质激素而导致继发性肾上腺皮质功能减退症的急性危象或加重的情况很少见，但如果结构性原因导致患者皮质醇缺乏，则可能出现肾上腺危象。尽管应努力确定肾上腺危象的病因，但不应延误治疗⁸。

2. 诊断

a. 病史

肾上腺皮质功能减退症的症状大多没有特异性，包括疲劳、虚弱、体重减轻、恶心和呕吐、体位性头晕、晕厥、情绪紊乱、注意力不集中或谵妄，仅在原发性肾上腺皮质功能减退症中才会出现皮肤变黑¹。肾上腺皮质功能减退症状出现速度和严重程度有助于确定疾病发展情况。

肾上腺危象可定义为急性健康恶化，伴有绝对或相对低血压，经静脉注射氢化可的松和标准液体复苏后症状改善。

慢性肾上腺皮质功能减退和肾上腺危象常被漏诊，有时会导致致命后果⁹。诊断的原因可能包括嗜盐、皮肤变黑（仅原发性肾上腺皮质功能减退症）和高钾血症¹。预期运动表现会下降。有些病例会被误诊为进食障碍，如神经性厌食症。

在先天性疾病中，患有典型的 21-OH 缺乏症（一种原发性肾上腺皮质功能减退症）的女性在出生时可能会出现性征模糊、男性化的生殖器。在未开展新生儿筛查的国家，男性患儿可能直到出生后 1 至 3 周内出现盐流失危象时才被确诊，这反映了盐皮质激素缺乏的程度。无失盐的男性可能会出现假性性早熟（阴毛，2-4 岁时生长加速）。在极少数情况下，患有典型 21-OH 缺乏症的运动员可能会一直没有症状（除了儿童时期生长迅速、青春期前生长停止以及成年后身材矮小之外），也可能根本不会向医生就诊，或在成年后偶然被诊断出来（例如，在生育检查过程中或在发现肾上腺肿块后）^{5,6}。患有非典型 CAH 的儿童表现出雄激素过多的体征（阴毛和体毛发育早，加速生长）。女性从青春期后期开始持续出

现高雄激素血症，而成年男性通常没有此症状⁵。

区分原发性和继发性肾上腺皮质功能减退症

临床上区分原发性和继发性肾上腺皮质功能减退症非常重要，因为原发性肾上腺皮质功能减退症包括盐皮质激素缺乏，运动员更容易发生危象。除糖皮质激素给药引起的医源性抑制外，继发性肾上腺皮质功能减退症通常还包括垂体其他缺陷。

b. 诊断标准

肾上腺皮质功能减退的诊断需要综合病史和体格检查，并辅以适当的实验室测量和试验^{1,8}。

体格检查

- 体重减轻：普遍存在于原发性肾上腺皮质功能减退症中
- 血压：低血压，尤其是体位性低血压
- 色素沉着：慢性色素沉着（原发性肾上腺皮质功能减退症患者暴露在阳光下的皮肤、皮肤皱褶、黏膜）²。

实验室检查^a

➤ 电解质：低钠血症常见于原发性肾上腺皮质功能减退症，偶尔也见于继发性肾上腺皮质功能减退症。高钾血症见于原发性肾上腺皮质功能减退症。

➤ 空腹血糖：低血糖，尤其是在运动中/后的运动员和儿童中常见。

➤ 血清皮质醇：如果一夜禁食后在上午 8:00 至 9:30 之间测量的血清皮质醇水平（基础皮质醇）低于 $3\text{ }\mu\text{g/dL}$ (83nmol/L)，即可确诊。此后，

^a 本信息提及的参数限值具有普遍指导意义。这些标准并非都经过严格验证，因为在临床环境中的应用会有所不同，例如需要考虑疾病、激素和运动的影响。阈值为运动员提供了一些指导。

皮质醇浓度会下降约 30nmol/L，并在午夜达到最低点。在 ACTH 和血浆肾素浓度明显升高的情况下，皮质醇浓度低于 14 μg/dL (400nmol/L)，很可能是原发性肾上腺皮质功能减退症，需要通过激发试验（替可克肽）进一步检查。浓度高于 14 μg/dL (400nmol/L) 时通常可排除肾上腺皮质功能减退症。在极少数循环结合蛋白异常的病例中，血清皮质醇值较低可能是正常的。

➤血浆 ACTH 浓度：当血清皮质醇浓度较低时，ACTH 可能降低或正常（继发性肾上腺皮质功能减退症），或至少增加两倍¹（原发性肾上腺皮质功能减退症）。

➤血浆肾素和醛固酮浓度：结合同时间进行的血压（包括体位性血压）、细胞外液容量（脱水状况）和电解质综合评估来考虑。血浆肾素水平高、醛固酮水平低和细胞外液容量减少是未经治疗的原发性肾上腺皮质功能减退症的特征。血浆肾素和醛固酮浓度：需结合血压（包括体位血压）、体液容量（脱水状况）以及电解质的综合评估来考量。血浆肾素水平高而醛固酮水平低且体液容量不足是未治疗的原发性肾上腺功能不全的典型特征。

试验^b

本文仅供一般指导，不提供每项试验的全部细节。这些试验应由内分泌专家选择并在正规实验室中进行。需要根据具体的临床情况来解释试验结果。

ACTH 试验（也称 ACTH 刺激试验）^{5,6,7}

^b 本信息提及的参数限值具有普遍指导意义。这些标准并非都经过严格验证，因为在临床环境中的应用会有所不同，例如需要考虑疾病、激素和运动的影响。阈值为运动员提供了一些指导。

250 μg 的 ACTH (合成 ACTH; 儿童需调整剂量) 给药后 30 ~ 60 分钟, 血清皮质醇浓度低于 14 $\mu\text{g/dL}$ (400nmol/L), 则可能存在肾上腺皮质功能减退症。测量血浆 ACTH 可确定肾上腺皮质功能减退症为原发性或继发性。ACTH 浓度升高说明是原发性肾上腺皮质功能减退症。如果皮质醇对 ACTH 的反应低于正常水平, 但 ACTH 浓度没有升高, 则可能是继发性肾上腺皮质功能减退症。

CRH 刺激试验

该试验未被广泛使用, 但在短期 (少于三个月) 继发性肾上腺皮质功能减退症患者 (如糖皮质激素治疗后) 中可能优于 ACTH 试验。诊断临界值与 ACTH 试验相同。

胰岛素耐受试验或美替拉酮刺激试验⁸

这些试验较少被参考, 用于确定下 HPA 轴的完整性, 例如, 当必须排除继发性功能减退症时。

抗体试验

如果确诊为原发性肾上腺皮质功能减退症, 抗肾上腺抗体 (主要是 21-羟化酶抗体) 可用于确诊自身免疫性原发性肾上腺皮质功能减退症。阴性结果应提示寻找原发性肾上腺皮质功能减退症的其他原因, 并有必要进行肾上腺 CT 成像和超长链脂肪酸检测, 以在男性患者中排除肾上腺脑白质营养不良症。

影像学研究

腹部 CT 或 MRI 有助于发现肾上腺出血、钙化或浸润。继发性肾上腺皮质功能减退症中, 蝶鞍 MRI (如果没有, 则使用头颅 CT) 可显示垂体

的损伤或肿块病变。

c. 其他相关信息

主治医生应记录和报告患者在长期治疗过程中的症状，注意任何加重（急性危象）或需要调整糖皮质激素和盐皮质激素剂量的情况。先天性疾病的基因分析能够表明特定的分子病因。

d. 曾使用糖皮质激素导致疾病的可能性

不仅是持续口服糖皮质激素，通过任何途径给药，都可能出现继发性肾上腺皮质功能减退症。

注射糖皮质激素（取决于配方）可能导致持续的全身暴露。局部使用糖皮质激素（吸入、鼻内、眼、皮肤）很少引起明显的全身暴露，但如果使用剂量极大，则可能引起全身暴露⁸。糖皮质激素诱导的 HPA 轴抑制持续的时间长短不一，这取决于全身暴露于外源性糖皮质激素的剂量和持续时间。糖皮质激素治疗的疗效和所致的 HPA 轴抑制情况存在很大的个体差异。有报道称，在频繁使用糖皮质激素的精英自行车运动员中，肾上腺皮质功能减退症表现为基础血清皮质醇水平较低¹¹。

对继发性肾上腺皮质功能减退症的运动员进行评估时，治疗用药豁免委员会（以下简称 TUEC）应确定以前或正在使用糖皮质激素的剂量、频率、持续时间和给药途径，以及是否存在任何相关的治疗用药豁免（以下简称 TUE）。

3. 治疗

原发性肾上腺皮质功能减退症的主要治疗方法是糖皮质激素替代治疗。伴有盐皮质激素缺乏的患者可能需要醋酸氟氢可的松^{1, 8, 12}。

预防肾上腺危象对避免死亡至关重要，尤其是对参加竞技体育的运动员。所有患有肾上腺皮质功能减退症的运动员都需要全面了解预防肾上腺危象的事项。这包括在生理应激、受伤或生病（尤其是涉及发热）时使用应激剂量的糖皮质激素。对于需要终身治疗的患有原发性和继发性肾上腺皮质功能减退症的运动员，TUE 条件中应明确包括这些需要增加剂量的情况。

在临床充分怀疑肾上腺危象的紧急情况下，需要在实验室最终确认或咨询内分泌专家之前进行治疗，但最好是在获得血液样本之后。在为紧急治疗申请追溯性 TUE 时必须考虑到这一点。在肾上腺危象的情况下，还需要治疗引发危象的潜在问题。

由于停用以前的糖皮质激素治疗而引起继发性肾上腺皮质功能减退症的运动员，可能需要在数周或数月内逐渐减少糖皮质激素的剂量，在极少数情况下甚至需要数年，直至症状消失。

a. 禁用物质名称

原发性肾上腺皮质功能减退症的治疗包括口服类固醇以替代皮质醇和醛固酮。一般来说，使用氢化可的松、醋酸可的松、泼尼松龙、泼尼松或地塞米松（很少使用）中的一种来替代皮质醇（氢化可的松），用药剂量和时间应与类固醇的药代动力学相适应。每日口服氟氢可的松来替代醛固酮。

糖皮质激素^{1, 6, 8}

口服和任何注射途径使用糖皮质激素仅在赛内禁用。然而，即使在赛外给药，赛内尿样中糖皮质激素的含量也可能超过实验室规定的报告

水平。根据《世界反兴奋剂条例》（以下简称 WADC），兴奋剂检测结果呈阳性，被称为“阳性检测结果”（以下简称 AAF），可根据严格责任原则对运动员进行处罚。然而，如果运动员和主治医生为全身使用（如口服、注射）糖皮质激素提供了适当的临床理由，则可批准追溯性 TUE 申请。见《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）第 4.1e 条，如果在赛外使用了某种仅在赛内禁用的物质导致结果呈阳性，则允许运动员申请追溯性 TUE。

患有由器质性原因引起的永久性原发性和继发性肾上腺皮质功能减退症的运动员需要每天使用糖皮质激素类药物治疗，通常需要 TUE 才能参赛。对于肾上腺皮质功能减退症表现为急性危象的运动员，需要根据 ISTUE 第 4.1a 条的规定提交追溯性 TUE 申请。

➤氢化可的松：紧急治疗的首选静脉注射药物；可有效控制 CAH 患者的雄激素分泌（高于生理剂量）；易于滴定，具有一定的盐皮质激素活性。

➤醋酸可的松是一种糖皮质激素替代物，可用于除紧急情况外的所有情况下的日常口服替代治疗。

➤泼尼松：前体药物，需要代谢为活性泼尼松龙；转化率不一，肝病患者可能会受到影响。

➤泼尼松龙、甲基泼尼松龙（肠外）。

➤地塞米松：氢化可的松的替代药，可避免干扰检测，但缺乏盐皮质激素活性，且效力较强，因此不太适合单独用于原发性肾上腺皮质功能减退症的持续口服替代疗法。很难进行精确的剂量滴定。

盐皮质激素^{1, 4, 6, 12}

原发性肾上腺皮质功能减退症需要使用醋酸氟氢可的松，但继发性肾上腺皮质功能减退症不需要。

脱氢表雄酮（以下简称 DHEA）¹³

所有形式的肾上腺皮质功能减退症都会影响 DHEA 及其无生物活性的硫酸盐代谢物（DHEAS）的生成。然而，血清 DHEA 的减少通常很难解释，因为长期的外源性糖皮质激素治疗也会抑制肾上腺残余 DHEA 的分泌。一些有争议的、不确定的小规模研究证据表明，原发性肾上腺皮质功能减退症和垂体功能减退症可能会出现影响妇女生活质量的症状，主要是性功能障碍，DHEA 治疗可能会缓解这些症状，但一项 Meta 分析显示，DHEA 给药的临床益处微乎其微，可能并不重要¹⁴。因此，不推荐 DHEA 治疗¹⁵。

此外，还必须考虑到 DHEA 治疗一般不以处方形式提供，而且其长期安全性尚未确定。

雄激素

睾酮在治疗肾上腺皮质功能减退症的女性运动员中没有作用¹²。事实上，血清雄烯二酮和睾酮可能会在 21-羟化酶缺乏的 CAH 患者中升高。

b. 给药途径

糖皮质激素

- 紧急情况下或住院和手术期间静脉注射；
- 口服，用于病人病情稳定后的持续糖皮质激素治疗和慢性替代疗法；
- 肌肉注射，如肾上腺危象入院前或手术前的紧急治疗。

盐皮质激素

醋酸氟氢可的松：口服

c. 剂量和频率

每日口服糖皮质激素的时间安排为：上午首次给药剂量最大，下午再次给药剂量较小，以接近昼夜生理分泌^{3, 6, 17}。

急诊治疗后，静脉注射糖皮质激素的剂量需要逐渐减少，一旦症状缓解，可停止注射糖皮质激素，通常改为口服维持治疗，这取决于危象的病因。糖皮质激素和盐皮质激素（仅适用于原发性肾上腺皮质功能减退症）的维持性替代治疗采用口服给药。在对运动员治疗时应使用尽可能最低剂量的糖皮质激素，以避免出现肾上腺皮质功能减退的症状，从而避免过量使用糖皮质激素的不良反应。

在大手术干预前，患者需要立即使用高剂量的糖皮质激素（诱导静脉注射 25 ~ 100mg 氢化可的松），并在整个手术过程和术后继续使用额外的剂量（静脉注射最多 200mg/24 小时，直到患者可以口服他们平常使用的双倍剂量）。建议根据手术的严重程度来确定剂量。

(<https://www.addisonsdisease.org.uk/Handlers/Download.ashx?IDMF=b1278634-5c59-4252-a0e1-8b93e4647a75>).

4. 非禁用的替代治疗

目前尚无其他非禁用的替代治疗确诊的原发性肾上腺皮质功能减退症的方法。

5. 停止治疗对健康的影响

肾上腺皮质功能减退症，尤其是急性危象，会危及生命，如果治疗

延误或不够积极可能会导致死亡。死亡的原因可能是低血压、心律失常或中枢功能障碍。未经事先明确诊断而进行紧急治疗后，申请追溯 TUE 时应考虑到这一点。

慢性肾上腺皮质功能减退症的其他后果是长期健康不良，在体力活动和竞技体育中表现不佳。

6. 治疗监测

对于患有由任何原因导致的肾上腺皮质功能减退症的运动员，内分泌专科医生参与治疗是绝对必要的。一方面要尽量使用可能的最低剂量以实现充分替代，另一方面又要避免用药过量，因此，运动员应接受专科医生的监测，至少每年一次。在急性病例或控制仍不稳定的情况下，需要更频繁检测。对于因急性或长期使用糖皮质激素而出现继发性肾上腺皮质功能减退症的运动员，这种监测是必要的。

7. TUE 批准时长

原发性肾上腺皮质功能减退症需要**终身治疗**，并定期进行临床和实验室评估^{16, 17}。糖皮质激素治疗的谨慎平衡至关重要，需要持续检测。因结构性永久性创伤后下丘脑 - 垂体损伤或下丘脑-垂体疾病（包括垂体瘤）导致的继发性肾上腺皮质功能减退症伴随垂体功能减退症，也需终身治疗。

因此，对于患有原发性肾上腺皮质功能减退症或垂体疾病或垂体手术的运动员，建议的 TUE 有效期为 **10 年**，这是世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）的数据保护和隐私规定的最长有效期。应在内分泌专科医生的指导下，每年对患者临床状况、血常规、肌酐、电解质、空腹血糖、

血清醛固酮、ACTH、皮质醇浓度、血浆肾素浓度以及根据原发性肾上腺功能不全的原因而确定的其他相关参数进行检查评估。

需要教育运动员在身体应激时（如手术、感染以及大型耐力比赛）增加皮质醇的用量。正常运动和常规训练并不需要高剂量的糖皮质激素。

5, 18

在预期身体应激增加的情况下，如感染、外伤或手术，根据内分泌科医生的建议，糖皮质激素的任何剂量变化均应在原 TUE 范围内，无需重新申请。应建议运动员在接受检查时在兴奋剂检查单上报告这种间歇性增加剂量的情况，以备随后几个月的兴奋剂管制之用。

糖皮质激素治疗导致的继发性肾上腺皮质功能减退症可能会持续数周至数月甚至数年，这取决于初始暴露的剂量和持续时间。⁷ 这些患者的 HPA 轴的恢复需要定期监测血清皮质醇水平。监测结果应由经验丰富的内分泌专家解释，并由其评估进一步的治疗。

赛外治疗或之前已批准 TUE 的赛内治疗后，因停用糖皮质激素而导致的肾上腺皮质功能减退症，可根据对连续测定的基础值或刺激皮质醇浓度值的评估，再批准 4-12 周的 TUE。这些新的 TUE 只有在临床和生物学证明因肾上腺皮质功能减退症持续存在而有进一步需要的情况下才能予以批准。

8. 注意事项

➤ 肾上腺皮质功能减退症可能危及生命。因此，在处理急性加重情况时，任何延误都是不可接受的。对于任何原因导致的临床疑似肾上腺功能不全的情况，应始终优先进行糖皮质激素治疗，而不要进行进一步的

检查。在等待特许使用药物批准期间，运动员的健康绝不能受到威胁。

➤如果已确诊原发性肾上腺皮质功能减退症的女性运动员希望申请补充使用 DHEA，那么必须由一位独立的、专业的内分泌专家来提供意见，并最终指导和决定该运动员的豁免申请事宜。如果没有这样的专业意见，任何 TUEC 都会认为该申请不完整。

《肾上腺皮质功能减退症治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-adrenal-insufficiency>

参考文献

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2016 Feb; 101(2): 364-89.
2. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2021; 397(10274): P613- 629.
3. Bachelot A, Grouthier V, Courtillot C, Dulon J, Touraine P. Management of Endocrine Disease: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr; 176(4): R167-R181.
4. Auchus RJ, Arlt W. Approach to the patient: the adult with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul; 98(7): 2645-55.
5. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Sep;95(9):4133-60. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov; 95(11): 5137.
6. New M, Yau M, Lekarev O, Lin-Su K, Parsa A, Pina C, Yuen T, Khattab A. Congenital Adrenal Hyperplasia. 2017 Mar 15. In: De Groot LJ,

Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278953/>.

7. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update*. 2017 Sep 1; 23(5): 580-99.

8. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2014 Nov; 99 (11): 4027-36.

9. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *N Engl J Med*. 2019 Aug 29; 381(9): 852-61.

10. Hahner S, Ross RJ, Arlt W, Bancos I, Burger-Stritt S, Torpy DJ, Husebye ES, Quinkler M. Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 11; 7(1): 19.

11. Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Lebouc Y. Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *Eur J Appl Physiol*. 2007; 99: 205.

12. Esposito D, Pasquali D, Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1; 103(2): 376-387.

13. Quinkler M, Oelkers W, Remde H, Allolio B. Mineralocorticoid substitution and monitoring in primary adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan; 29 (1): 17-24.
14. HandelsmanDJ, MatsumotoAM, GerrardDF. Doping Status of DHEA Treatment for Female Athletes with Adrenal Insufficiency. *Clin J Sports Med.* 2017; 27(1): 78-85.
15. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, Montori VM. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 3676-81.
16. Wierman ME, Arlt W, Basson R, Davis SR, Miller KK, Murad MH, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct; 99(10): 3489-510.
17. Ho W, Druce M. Quality of life in patients with adrenal disease: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Aug; 89(2): 119-28.
18. Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart PM. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Jan; 82 (1): 2-11.
19. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G,

Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug; 89 (8): 3679-84.

治疗用药豁免申请对照清单——肾上腺皮质功能减退症

禁用物质：糖皮质激素和盐皮质激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：症状、发病年龄、首次发作时的表现（急性危象/慢性症状）、病程、治疗开始时间
☐	☐	检查结果
☐	☐	由专科医生（如内分泌科医生）解释症状、体征和检验结果
☐	☐	诊断：说明是原发性还是继发性肾上腺皮质功能减退症
☐	☐	处方中的糖皮质激素和盐皮质激素（如适用）（两者均在赛内禁用），包括剂量、频率和给药途径
☐	☐	对治疗的反应/治疗中的病程
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	适用的实验室检查：电解质、空腹血糖、血清皮质醇、血浆ACTH、肾素和醛固酮
☐	☐	适用的影像学检查结果：头颅或腹部CT/MRI
☐	☐	诱发试验或其他适用的试验结果：ACTH（ACTH刺激）试验、ACTH刺激试验、胰岛素耐受试验、美替拉酮刺激试验、抗体试验
☐	附加信息（如有必要）	
☐	☐	在适用情况下，运动员/医生关于以往糖皮质激素治疗、给药途径、频率、以往批准的治疗用药豁免的声明

《治疗用药豁免申请对照清单——肾上腺皮质功能减退症》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-adrenal>

过敏反应

禁用物质：肾上腺素和糖皮质激素、吸入的 β_2 激动剂

1. 引言

过敏反应是一种发病迅速的、严重的、危及生命的系统性超敏反应。这种反应常见于社区环境中，终身患病率为 0.05%~2%。发病率正在上升（尽管存在地域差异），尤其是在年轻人中表现得更为明显，这从急诊科就诊人数、住院人数以及重症监护病房的入院人数的增加中可以得到体现；不过，住院患者的死亡率较低。

过敏反应通常涉及免疫球蛋白 E（以下简称 IgE）依赖性机制。常见的诱发因素包括食物（如花生、坚果、贝类）、蜇刺昆虫毒液、天然橡胶乳胶、放射性造影剂和药物（如 β -内酰胺类抗生素或非甾体类抗炎药）。它也可以由某些诱发因素直接（非免疫）激活肥大细胞引发，例如运动、寒冷、炎热、阳光/紫外线辐射、酒精和一些药物（如阿片类药物）等。特发性过敏反应则是指在无法确定诱发因素的情况下所进行的排除性诊断。

2. 诊断

a. 病史

过敏反应的临床诊断基于详细的发作史，以及对于突然发作的、特征性的症状和体征的识别，这些症状和体征通常在接触诱发因素的数分钟内就出现，但是也有可能延迟到数小时之后才出现。过敏症状和体征的进展可能会非常迅速，在症状出现后的几分钟内可能会导致死亡。

b. 诊断标准

当满足下列三个标准其中的一个，极有可能发生了过敏反应：

i) 急性发病（数分钟到数小时），伴有皮肤、黏膜组织或两者皆有（如荨麻疹、瘙痒、皮肤潮红、口唇/舌头肿胀）以及以下至少一种情况：

- 呼吸功能受损（呼吸困难、哮鸣、支气管痉挛、喘鸣、低氧血症）；
- 血压下降或终末器官功能障碍的相关症状（肌肉张力减退、循环衰竭、失禁）。

ii) 患者在接触可能的过敏原之后，迅速（数分钟到数小时）出现以下两种或多种情况：

- 皮肤黏膜组织受累
- 呼吸功能受损
- 血压下降
- 胃肠道症状（痉挛、腹痛、呕吐）

iii) 患者暴露于已知过敏原之后（数分钟到数小时）出现血压下降；成年患者收缩压低于 90mm Hg，或者降低幅度超出该患者正常血压基线的 30% 以上。

c. 鉴别诊断

可能包括：急性全身性荨麻疹、急性哮喘、晕厥（昏厥）、惊恐发作或急性焦虑发作、异物吸入、心血管事件、神经系统事件、食物中毒、非器质性疾病，例如声带功能障碍。

d. 化验

用于确认过敏反应临床诊断的实验室检查并非普遍适用。它们并不

适用于急诊情况，因为检测至少需要耗费 3~4 小时。

世界范围内最常用的检测指标是血清类胰蛋白酶水平，最佳血液采样时间是过敏症状出现后的 15 分钟至 3 小时。尽管类胰蛋白酶水平升高在某些情况下可用于进一步确认过敏反应的临床诊断，但是该指标对于过敏反应并没有特异性，因为它在某些心肌梗死患者当中也会升高。类胰蛋白酶水平处于正常范围也不能用于排除过敏反应。在食物诱发的过敏反应当中，类胰蛋白酶水平极少升高；但是在昆虫叮咬蜇伤所导致的过敏反应当中，这项指标经常会升高。

总之，过敏反应是一种不需要通过实验室诊断检查进行确认的临床诊断。

3. 治疗

a. 禁用物质名称

i) 肾上腺素 (adrenaline) (S6 刺激剂，仅赛内禁用)。

肾上腺素是急性过敏反应发作时的一线治疗药物。

给药途径：大腿中外侧肌肉注射。

剂量：

➤肾上腺素自动注射器（成人，即体重大于 30kg，0.3mg 或体重 15~30kg 的儿童，0.15mg）或

➤1:1000 肾上腺素安瓿（1mg/1ml）溶液：0.01mg/kg 至最大剂量 0.5mg，适用于 12 岁以上青少年和成人。

频率：如有必要，可在 5~15 分钟内重复注射。

建议时长：大多数患者会对 1~2 次给药有效。

(注意: 对于肌肉注射肾上腺素无反应的严重病例, 可能需要静脉注射肾上腺素。在 1000ml 生理盐水当中加入 1ml 1:1000 肾上腺素。这项措施只能由急诊/重症监护专科医生执行, 或在他们的指导下进行。静脉注射肾上腺素有导致心律失常的风险, 使用应格外谨慎。)

治疗用药豁免 (以下简称 TUE) 要求: 如果在赛内期间使用, 肾上腺素 (或 adrenaline) 的追溯性 TUE 是需要的 (即在紧急情况得到处置之后)。如果在赛外使用, 则不需要申请 TUE。但是在小概率情况下, 赛外使用会导致赛内出现阳性检测结果 (以下简称 AAF), 根据《治疗用药豁免国际标准》(以下简称 ISTUE) 第 4.1 (e) 条的规定, 允许运动员提出追溯性申请。因此, 运动员应当收集与过敏事件相关的医疗文件, 以便于后续申请 TUE。

注: 2021 年《世界反兴奋剂条例》(以下简称 WADC) 开始明确允许运动员携带肾上腺素注射笔 (以下简称 EpiPen), 不用担心因持有禁用物质而遭到指控。然而, 如果相关反兴奋剂组织 (以下简称 ADO) 要求运动员出示过敏史或过敏反应史的医学证据, 运动员应当予以配合。

2021 年 WADC [条款 2.6.1 和条款 2.6.2 的释义: 可接受的理由包括, 例如: (a) 运动员或队医使用禁用物质或禁用方法 (例如肾上腺素自动注射器) 处理急性病和应对紧急情况, 或 (b) 在申请和收到 TUE 决定前不久, 运动员因治疗原因而持有禁用物质或禁用方法]

ii) 全身性糖皮质激素 (GC) (S9 糖皮质激素, 仅赛内禁用), 例如静脉注射氢化可的松或甲泼尼龙/泼尼松。

糖皮质激素在过敏反应治疗当中的获益尚未得到证实，因此只能作为二线治疗药物。起效通常需要数小时甚至更长时间，因此，一般不建议将糖皮质激素作为过敏反应的初始治疗方法或唯一治疗方法，但是该药物对于过敏反应患者经历双相反应或持续喘息中 5%的可能有用。在治疗过程中开具 2~3 天疗程的口服糖皮质激素是非常常见的措施，以期降低严重过敏反应之后症状复发的风险。相关剂量则是根据这类药物在急性哮喘治疗当中的使用情况而推断出来的。

对于某些存在严重皮肤过敏/反应的病例，如果对局部糖皮质激素和口服抗组胺药物无反应，可能需要适当给予口服糖皮质激素进行治疗。如果需要在比赛期间使用，则需要进行 TUE 申请。这类皮肤过敏/反应通常没有全身性症状，不应当与过敏反应相互混淆。

给药途径：

根据上述的临床适应症，建议的给药途径为口服或静脉注射。

剂量：

口服泼尼松 1mg/kg（最大剂量通常为 50mg）或静脉注射氢化可的松 5mg/kg（最大剂量通常为 200~250mg）。

频率：

通常在稳定期的最初阶段，仅需一次给药即可。在严重过敏反应发作之后，可以开具短期数天的口服糖皮质激素。

建议持续时间：

急症稳定期以及后续的数天，整体而言是短暂而有限的一段时间。

TUE 要求：

依照 2022 年《禁用清单》，仅在赛内禁止通过口服、直肠或任何注射途径使用糖皮质激素，在比赛期间使用糖皮质激素需要申请 TUE（通常是依照 ISTUE 追溯条款 4.1.a. 在“紧急医疗”情况下所进行的追溯性申请）。然而，即便是在赛外用药，赛内采集的尿样也可能显示糖皮质激素水平高于既定的实验室报告水平。根据条例，由此产生的兴奋剂检测阳性，即 AAF，在严格责任概念下可能会使运动员受到处罚。所以依照 ISTUE 第 4.1e 条的规定，如果因为赛外使用而导致赛内出现了 AAF，则允许运动员申请追溯性 TUE。

iii) 吸入的 β_2 激动剂（S3 β_2 激动剂，所有场合禁用），如沙丁胺醇。

肌肉注射肾上腺素之后，如果仍有持续的喘息症状，则可以使用 β_2 肾上腺素能激动剂，如沙丁胺醇。

给药途径：吸入器（+/-储雾罐）或雾化器。

剂量：吸入器：初始剂量为吸入 2~4 次，可根据需要增加剂量。

雾化器：2.5mg/3ml 或 5mg/3ml，通过使用雾化器和面罩。

持续时间：急性事件发生时及后续的 2~3 天。

TUE 要求：尽管通过吸入途径使用常规治疗剂量的沙丁胺醇不禁用，但如果使用更大剂量*，则需要追溯性 TUE。通过吸入途径使用（超过最大剂量的）沙丁胺醇，或通过口服途径使用，均在所有场合禁用。

*如果运动员需要吸入的沙丁胺醇剂量超过了 1600 微克/24 小时的最大允许剂量（8 小时内不超过 600 微克），则需要申请 TUE。

*通过雾化吸入途径使用沙丁胺醇，可能会导致尿中浓度水平超过

1000ng/ml 的阈值，同样也需要申请 TUE。

（剂量限制相关的更多详细信息，请参阅《哮喘治疗用药豁免医生指南》）。

iv) 静脉注射生理盐水:

静脉注射生理盐水可能用于过敏反应导致低血容量性休克的急救。生理盐水本身并不禁用，但是在 12 小时内通过静脉途径输入超过 100 毫升的液体/生理盐水是一种禁用方法。如果需要静脉注射生理盐水，很可能是在医院治疗环境当中，因此不需要申请 TUE。如果是在院外进行这种治疗，则应当申请追溯性的紧急情况下的 TUE。（更多信息请参阅静脉输液的 TPG）。

4. 非禁用的替代治疗

过敏反应没有非禁用的一线治疗方法。二线药物不能挽救生命，因为它们不能缓解上呼吸道阻塞、低血压或休克症状。

抗组胺药物:

- i) 抗组胺药物无法治疗或预防过敏反应导致的呼吸道或心血管症状。
- ii) 不应使用口服镇静抗组胺药，因为副作用（嗜睡或倦怠）可能会掩盖过敏反应的一些体征。
- iii) 注射用异丙嗪不应用于治疗过敏反应，因为它会加重病情并导致肌肉坏死。

5. 停止治疗对健康的影响

缺血缺氧性脑病会导致死亡或永久残疾。

6. 治疗监测

理想情况下，应当在急诊室对患者进行监护。

出院时，患者应随身配备肾上腺素自动注射器，以便在过敏反应复发时自行给药。有复发风险的患者应当随时配备一个或多个肾上腺素自动注射器。患者还应随身携带书面的个体化过敏反应应急处理预案，并且佩戴医疗标识。

建议联络专科医生安排进行过敏/免疫学相关评估，以便确定过敏反应的诱因。

7. TUE 批准时长

运动员首次出现过敏反应并接受治疗后，其肾上腺素 TUE 申请是追溯性的。

那些存在发生过敏反应风险，并且需要随时携带肾上腺素自动注射器的运动员，应当备有一份包含其医疗状况详细信息的医疗文件，以便在比赛期间使用肾上腺素笔，或者在相关反兴奋剂组织要求其解释携带肾上腺素笔的原因时，用于说明原因。

如果在比赛期间或非常临近比赛时使用，并且在用于兴奋剂管制的尿样中被检测出，那么通过禁用途径使用糖皮质激素可能需要申请追溯性 TUE。

如果吸入或雾化吸入沙丁胺醇的剂量超过了世界反兴奋剂机构禁用清单所规定的阈值，则需要申请紧急情况下的追溯性 TUE。

不应该批准急性过敏反应患者长期通过口服或肌肉注射途径使用糖皮质激素。如果在比赛期间需要使用糖皮质激素作为过敏反应的联合治疗，可以申请紧急情况下的追溯性 TUE。

8. 汇总表

表 1

物质	给药途径	赛内使用是否需要 TUE?	赛外使用是否需要 TUE?	追溯性申请标准
肾上腺素	肌肉/ 静脉注射	是	否	4.1.a
糖皮质激素	口服/ 注射	是	否**	4.1.a (**若在赛内检查发现, 则 4.1.e)
β_2 激动剂 (沙丁胺醇) i. >1600mcg/24 小时 (不超过 600mcg/8 小时) ii. 雾化吸入	吸入或 雾化吸入	是	是	4.1.a
医院外 12 小时内注射生理盐水>100ml	静脉注射	是	是	4.1.a

《过敏反应治疗用药豁免医生指南》英文版详见:

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-anaphylaxis>

参考文献

1. Campbell RL, Bellolio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:76-80.
2. Campbell RL, Bellolio MF, Motosue MS, Sunga KL, Lohse CM, Rudis MI. Autoinjectors Preferred for Intramuscular Epinephrine in Anaphylaxis and Allergic Reactions. *West J Emerg Med*. 2016 Nov;17(6):775-782. Epub 2016 Oct 7.
3. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;16(4):346-51. doi: 10.1097/ACI.0000000000000279.
4. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, Treatment, and Prevention of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35:363-374.
5. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan –Feb;5(1):171-175 doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.013.
6. Pravettoni V, Cristoforo I. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 191–198. Published online 2016

Oct 27. doi: 10.2147/JAA.S109105.

7. Simons FER, Arduzzo L, Beatrice Biol M, El-Gamel YM. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2011; 4:13-37.

8. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SG, Park HS, Sheikh A. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J.* 2015 Oct 28;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1.

9. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68:1085-92.

10. "Medical Information to Support the Decisions of TUECs - Asthma." World Anti-Doping Agency, Accessed 8 March 2018 (<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemptiontue/medical-information-to-support-the-decisions-of-tuecs-asthma>)

治疗用药豁免申请对照清单——过敏反应

禁用物质：糖皮质激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史： 1. 症状开始和发展的时间线 2. 如知晓，诱发机制（如过敏原、观察） 3. 对呼吸功能受损、昏厥、皮肤/肌肉反应、胃肠道症状的说明
☐	☐	体格检查（可以来自急诊部门—血压、呼吸频率、皮肤/肌肉反应）
☐	☐	开具的治疗方法；每种药物的时间和日期、剂量、频率和给药途径： a) 急性处理（肾上腺素和全身性糖皮质激素赛内禁用；雾化的 β_2 激动剂所有场合禁用；除非在医院接受治疗，否则静脉输液禁用） b) 维护/预防：肾上腺素自动注射器（仅赛内禁用）
☐	诊断检验/量表评分结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	救护车或急诊部门/医院记录—如有
☐	☐	实验室检测结果（如胰蛋白酶水平）—并非总是进行，并非强制
☐	☐	如果相关且可用，提供皮肤反应的图片证据
☐	☐	皮肤点刺试验或其他过敏试验
☐	附加信息包括	
☐	☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请对照清单——过敏反应》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-anaphylaxis>

哮喘

禁用物质： β_2 激动剂、糖皮质激素（GCs）

1. 引言

哮喘是一种表现为反复发作性症状的呼吸道综合征，它与可变气道阻塞相关，可自发或经治疗逆转，并伴有气道高反应性和慢性气道炎症。

上述情况高发于活跃的竞技体育运动员群体，通常以运动诱发性哮喘（以下简称 EIA）或运动诱发性支气管收缩（以下简称 EIB）的形式出现。运动 EIA 可定义为运动引起哮喘患者的短暂气道狭窄，而运动 EIB 表现为运动后肺功能下降。

哮喘并不是一种统一的疾病，其诊断有一定困难。通常情况下运动员群体的呼吸道症状发生率很高，但是哮喘的诊断却不能仅仅基于主观症状。

因此，建议所有可能被开具哮喘药物的运动员向呼吸科专家寻求明确的诊断，并接受适当的检查以优化治疗并排除其他可能的诊断。如果在赛内开具全身性糖皮质激素或在赛内和赛外开具禁用的吸入性 β_2 激动剂，必须申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）。

2. 诊断

a. 病史

病史应当包括发作时的症状和症状急性加重的因素，急诊就诊以及全身性使用糖皮质激素的情况。

提示哮喘的症状包括突发或反复发作的喘息，气短，由过度换气、

运动以及其他刺激因素引发的咳嗽和呼吸困难，和/或呼吸道感染后的持续性咳嗽，频繁的发热“感冒”，或特定的季节性流感，以及间歇性的夜间症状。在体育运动当中，潜在加重因素的例子有环境温度的变化、耐力训练（尤其是暴露在寒冷空气当中），以及（如内燃机或游泳池化学物质造成的）污染。

也可能会有儿童时期的呼吸系统疾病、鼻炎、过敏性结膜炎或皮炎，以及哮喘、高敏体质和过敏的家族史。在这些情况下，哮喘发作可能是特应性高敏体质外在表现的一部分。

病史相关的其他重要因素还包括哮喘首次发作的年龄和既往的用药史，包括吸入性 β_2 激动剂和吸入性糖皮质激素的详细使用情况，以及哮喘急性加重之后的住院治疗或急诊治疗情况和既往口服糖皮质激素治疗的情况。

其他有用的信息可能还包括每日症状记录和呼气峰流速记录和既往检查结果，如相关的皮肤点刺试验、总免疫球蛋白E（以下简称IgE）水平、与季节性和常年性过敏原相对应的特异性IgE水平、呼出气一氧化氮浓度（以下简称FeNO）、外周血嗜酸性粒细胞总数、肺活量测定报告，以及既往在任何年龄所进行的支气管激发试验。

还应考虑到合并症或与哮喘症状相类似的其他疾病，例如过度换气综合征、诱导性喉梗阻、不可逆转的阻塞性肺病、呼吸功能障碍、心脏瓣膜病、心肌缺血、心力衰竭、肺血管疾病、胃食管反流或心理问题等等。

b. 诊断标准

哮喘的诊断需要综合病史、体格检查以及恰当的实验室或现场检查。对于运动员来说，反复发作的气道梗阻症状，例如由过度通气、运动或其他刺激因素导致的胸闷、喘息和咳嗽，是诊断哮喘或 EIA 的先决条件。其他的客观证据还包括在支气管激发试验当中，观测到了可逆的气流梗阻或气道高反应性。仅仅依靠实验室检测不足以明确诊断，如果缺少（支持）可逆性气道梗阻的客观测量数据，那么也无法进行诊断。

如果最初诊断哮喘是在青春期之前的儿童时期，那么成年之后必须再重复一次完整的诊断流程，以便确认哮喘的诊断。

呼吸专科医生的参与是稳妥的办法，对于复杂病例也是必需的。在尚且无法明确诊断或存在其他类似哮喘症状的时候，该项举措尤为重要。

体格检查

尽管在诊室当中对 EIA 患者所进行的体格检查有可能会无异常，但是仍需仔细进行，以便：

- 确认当前或近期的上/下呼吸道感染情况；
- 评估在静息状态下是否存在气道梗阻；
- 对于其他诊断或合并症进行鉴别。

实验室检测

i) 肺功能

肺活量测定是比呼气流速峰值（以下简称 PEF）更加敏感的气流测量方法，因此是反映哮喘严重程度的最佳参考方法和最客观指标。然而，PEF 测定也有其作用，特别是有助于追踪患者的治疗反应情况。应当仔细记录峰流速数据，以便临床医生观察患者长期的峰流量变化情况。

哮喘患者的肺活量测定结果将会呈现典型的阻塞性气道疾病模式，第1秒用力呼气容积（以下简称FEV₁）/用力肺活量（以下简称FVC）比值降低，同时伴有呼气流量减少。随附的参考文献给出了肺活量测定的具体临界值建议。然而，许多精英运动员的肺功能水平高于正常预测值，因此肺功能结果正常也可能是气道阻塞的表现形式，建议进行可逆性试验。在使用吸入性 β_2 激动剂之后，FEV₁指标至少增加12%和200ml是可逆性气道阻塞的标准诊断性测试。

如果患者既往病史提示哮喘，但是肺活量测定正常和/或可逆性测试结果阴性，建议进行支气管激发试验。

ii) 气道反应性

支气管激发试验可以通过生理（运动、等二氧化碳过度通气）或药理（乙酰甲胆碱、甘露醇、高渗盐水、组胺）刺激来进行。该试验用于评估哮喘或病因不明的非典型胸部症状患者的气道反应性。为了确保试验的准确性，患者在进行试验之前不能使用支气管扩张剂或接受抗炎治疗，或需要在试验前停用相关药物。例如，短效 β_2 激动剂的停药时间是试验前8小时，吸入性糖皮质激素和白三烯受体拮抗剂为试验前24小时，长效 β_2 激动剂为试验前48小时。在除运动外的刺激剂给药后，FEV₁指标出现试验特异性显著降低是气道高反应性的诊断依据，且与运动刺激方式等效的。

这些试验可能会诱发严重的呼吸道症状，所以只能在具备适当医疗支持条件的监控条件下进行，如完善的呼吸实验室，且呼吸科医生最好能够到场进行协助。

本文不提供各类支气管激发试验的全部细节。相关内容应当进一步参考欧洲呼吸学会（ERS）和美国胸科协学会（ATS）标准以及国际奥委会（IOC）哮喘共识文件⁶。

常规的激发试验（无特定顺序）包括：

➤运动激发试验（运动场或实验室）（连续2个时间点 FEV₁ 指标下降幅度 ≥ 10%）；

➤等二氧化碳过度通气（EVH）试验（连续2个时间点 FEV₁ 指标下降幅度 ≥ 10%）；

➤乙酰甲胆碱气雾剂测试（FEV₁ 指标下降幅度 ≥ 20%，同时 PC20 < 4mg/ml，[未服用激素]）；如果使用吸入性糖皮质激素 > 1 个月，则 PD20 应 ≤ 1600mg 或 PC20 ≤ 16.0mg/ml；

➤甘露醇吸入（试验后 FEV₁ 指标下降 ≥ 15%）；

➤高渗盐水气雾剂试验（FEV₁ 指标下降 ≥ 15%）；

➤组胺激发试验（在2分钟的分级测试中，组胺浓度为 8mg/ml 或更低时，FEV₁ 指标下降 ≥ 20%）。

上述任何一种激发试验的结果阳性，就能确认气道高反应性（如果肺活量测定和支气管舒张试验尚未确诊）。运动员有时会出现一种试验结果阳性而另一种试验结果阴性的情况。此外，一些运动员在静息状态下可能会无症状，激发试验结果也为阴性，但是在比赛紧张状态下，激发试验会出现阳性结果。

c. 总结

为了与《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）相一致并符合

当前最佳医疗实践，对于患有哮喘或任何其他其临床变应性疾病的运动员，TUE 申请所需的医疗文件必须包括以下详细内容：

- 所述的完整病史和临床检查，特别关注呼吸系统；
- 包含流量曲线的肺活量测定报告；
- 如果存在气道阻塞，则在吸入短效 β_2 激动剂之后重新进行肺活量测定，以证明支气管收缩的可逆性；
- 在没有可逆性气道阻塞的情况下，需要进行支气管激发试验，以确认气道高反应性的存在；
- 实施检查医生的确切姓名、专业和联系方式；
- 如果运动员是再次申请已经到期的 TUE，申请当中还应提供证实最初诊断的文件，以及哮喘定期随访中的各类报告和肺功能检查结果。

3. 治疗

治疗运动员 EIA 和哮喘时，应当遵循一般哮喘症状患者通用的国际指南。定期和持续使用吸入性糖皮质激素是治疗哮喘的主要方法，吸入性 β_2 激动剂应限于紧急情况和突发症状以及运动前。白三烯受体拮抗剂和抗胆碱能药物的使用可依照全球哮喘防治倡议（以下简称 GINA）指南。

过敏和鼻炎应当通过非药物措施进行适当的治疗，如隔离过敏原隔离和污染物，避免在极寒环境下运动，这些措施都至关重要。不建议在哮喘的急性加重阶段进行剧烈运动。

哮喘可能会是一种终身疾病。EIA 的治疗时间取决于症状。应当监测任何治疗方式调整的效果，据此对治疗进行调整。儿童时期的哮喘诊断

和药物治疗需求必须在青春期之后再次评估。

体育运动中，只允许使用特定的吸入性 β_2 激动剂，并且仅限于通过吸入途径摄取治疗剂量。运动员接受药物治疗的剂量应当是控制症状所必须的最低剂量。 β_2 激动剂处方中仅标注“按需用药”并不适当，开具处方的医生应当写明剂量和频率。然而，必需情况下，药物限制不应当危害运动员的健康。但是应当强调，超剂量或超疗程使用短效和长效 β_2 激动剂会导致耐药，并可能会对健康产生不利影响。

学习和监控正确吸入技术也非常重要。使用储雾罐（也称为气溶胶储存室、附加装置和间隔装置）可以更容易地吸入由加压定量喷雾吸入剂（以下简称 MDI）输送的药物，增加肺沉积并减少口腔和咽喉沉积。

尽管雾化器是吸入装置，不会作为一种方法而被禁用，但是以制造商推荐的剂量吸入沙丁胺醇，很有可能导致沙丁胺醇的尿液浓度超过 1000ng/ml 的阈值。因此，雾化使用沙丁胺醇需要申请 TUE。然而，只有在极少数情况下才能批准雾化使用沙丁胺醇的 TUE，例如在急诊室治疗严重的急性哮喘发作。对于健康的成年人，使用带有间隔装置的计量吸入器来治疗哮喘急性加重，与使用雾化药物的效果相同。

所有运动员都应该有一份应对病情恶化的书面行动指南，并且在所患疾病、病情评估和治療措施等方面接受适当的教育。

如果运动员哮喘加重，建议立即寻求医生的评估和治療。然而，在特殊情况下这可能无法实现，运动员必须进行急诊或紧急治療，遵循行动计划，如反复吸入 β_2 激动剂和/或口服糖皮质激素。在此情况下，应记录相关情况，最好附有客观证据，这有助于评估追溯性 TUE 的申请。

此外，运动员应尽快联系主治医生，审查急性发作，并评估和考虑修订未来的行动计划。

a. 禁用物质名称

β_2 激动剂

根据禁用清单：所有选择性和非选择性 β_2 激动剂，包括所有的光学异构体，在任何时候都禁用。这些物质包括但不限于：阿福特罗，非诺特罗，福莫特罗，去甲乌药碱，茛达特罗，左沙丁胺醇，奥达特罗，丙卡特罗，瑞普特罗，沙丁胺醇，沙美特罗，特布他林，曲托喹酚，妥洛特罗，维兰特罗。因此，使用这些物质需要申请 TUE。但是也有例外情况，如下所述：

i) 沙丁胺醇

24 小时内总吸入剂量不超过 1600 微克，或者是分次剂量在 8 小时内不超过 600 微克的沙丁胺醇不禁用。然而，如果尿液当中沙丁胺醇的含量超过 1000ng/ml，则会被认为是非治疗用途使用，并且会被认定为阳性检测结果（以下简称 AAF）。运动员随后需要对他/她的医疗状况和用药情况进行详细说明。随后运动员可能需要进一步通过受控药代动力学研究（见附件 2），来证明异常测试结果是由于吸入治疗剂量（24 小时最大剂量不超过 1600 微克，分次剂量 8 小时内不超过 600 微克）的沙丁胺醇而导致的。

如果运动员想要合规超量使用沙丁胺醇（24 小时内超过 1600 微克或者 8 小时内超过 600 微克），则必须申请 TUE。如果发生紧急情况或病情加重，应尽快向对应的反兴奋剂组织提交追溯性 TUE 申请。请注意，沙

丁胺醇作为一种短效 β_2 激动剂，常被用作急救药物。

雾化使用沙丁胺醇可能会导致尿液药物浓度水平超过 1000ng/ml 的阈值，需要申请 TUE。

ii) 沙美特罗

允许在 24 小时内吸入不超过 200 微克的沙美特罗。24 小时内超过 200 微克的剂量，必须申请 TUE。然而，制造商并不推荐沙美特罗在 24 小时内使用剂量超过 200 微克，并且对于超过制造商建议的用药剂量，也不太可能获得 TUE 批准。

iii) 福莫特罗

允许在 24 小时内吸入总计不超过 54 微克或 12 小时内吸入不超过 36 微克的福莫特罗。如果尿液当中福莫特罗的含量超过 40ng/ml，则会被认为是非治疗用途使用，并且会被认定为 AAF，除非运动员通过受控药代动力学研究证明该异常结果是由 24 小时内使用不超过 54 微克或 12 小时内使用不超过 36 毫克的福莫特罗所致。如果运动员需要超剂量使用，则必须申请 TUE。

在世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）发布的《禁用清单》中，福莫特罗以输送剂量来表示（见本文附件 1）。

福莫特罗给药装置标签上的剂量说明在不同国家可能会有所差异；标签上面标注的剂量可能是进入吸入装置的量（标示剂量），也可能是离开喷嘴（给药装置喷嘴）的量（送达剂量）。这一点将会在产品的患者信息手册上进行解释。

iv) 维兰特罗

允许在 24 小时内吸入不超过制造商推荐的最大（标示）剂量 25 微克的维兰特罗。如果 24 小时内用药剂量超过 25 微克，则必须申请 TUE。

对于禁用吸入性 β_2 激动剂在处方和审批方面的一些说明

如果能够明确诊断哮喘（最好是由呼吸科专家做出诊断），并且通过本文第 2 节所述的标准化呼吸功能测试进行验证，则可按照推荐的治疗剂量，批准某种禁用 β_2 激动剂的 TUE。

由于 β_2 激动剂可以通过吸入治疗剂量而达到特定的阈值剂量，因此医生必须解释为什么处方开具的 β_2 激动剂是最合适的，例如根据经验、副作用情况或者其他医学理由，包括适用的、地域性相关的医疗实践，以及获得药物的能力。此外，尝试其他的可替代方案并证明其不可用并非必须。目的并非否认所选 β_2 激动剂的使用，特别是在治疗方案已经确定的情况下。

请注意，虽然所有的 β_2 激动剂均被禁用，但其中一些被允许按照《禁用清单》当中所描述的治疗剂量吸入使用（沙美特罗、沙丁胺醇、福莫特罗和维兰特罗）。这不是因为它们具有提高运动表现的潜力，而是考虑了潜在给药途径和实验室技术原因等因素。

全身性使用糖皮质激素（GCs）

口服、直肠或任何注射给药途径使用糖皮质激素仅在赛内禁用。然而即使是在赛外使用糖皮质激素，赛内尿液样本依然可能提示糖皮质激素水平高于既定的实验室报告水平。依照条例规定，由此产生的兴奋剂检测阳性结果，即 AAF，可能会导致该运动员在严格责任的概念下受到处罚。然而，根据 ISTUE 第 4.1e 条，如果由于赛外用药导致了赛内 AAF，

则允许运动员申请追溯性 TUE。

在特定情况下，患有哮喘等有充分疾病记录的运动员可能需要间歇性或反复口服糖皮质激素，可以获得最长 12 个月的 TUE 许可。但是在新的一轮糖皮质激素疗程开始之前，需要获取并记录哮喘恶化的证据（例如峰值流速或肺活量测定）。在这种情况下，获取 TUE 批准需要带有附加条件，需要以下二者之一：

- 在使用糖皮质激素的 12 个月疗程期间或之后不久，向治疗用药豁免委员会（以下简称 TUEC）发送书面通知，或；

- 在 12 个月疗程的终末，由经治医生所提供的书面用药总结。

注：TUEC 保留在批准时要求提供相关医疗记录的权利。

这些文件是为了确保在没有正当医疗缘由的情况下不会在比赛期间全身性使用糖皮质激素，TUEC 将会通过这些文件来确定后续是否会批准更长时间的糖皮质激素使用申请。建议对于糖皮质激素滥用风险较高项目的运动员采取更为谨慎的方法，批准长期使用对于这些群体来说可能并不合适。

b. 非禁用的替代治疗

- 白三烯受体拮抗剂；

- 抗胆碱药；

- 色酮类；

- 茶碱（黄嘌呤）；

- 抗 IgE 药剂；

- 抗 IL5。

4. 停止治疗对健康的影响

- 慢性疾病状态；
- 哮喘急性加重；
- “哮喘持续状态”导致猝死；
- 无法充分参与体力活动和竞技体育。

5. 治疗监测

持续监测应当包括按照 GINA 或对应的国家哮喘管理指南当中所描述的哮喘控制标准进行评价（包括急性加重、紧急医疗救助及全身性使用糖皮质激素治疗）。还可以通过支气管激发试验或运动后呼气流速监测来评估治疗效果和运动造成的影响。每次随访时应当监测吸入器使用技术和治疗依从性。治疗方案应当根据 GINA 所描述的控制标准进行调整，包括客观措施和运动耐量。

应客观记录因哮喘急性加重而需要使用禁用物质进行治疗的情况，例如肺活量测定和呼气峰值流速记录。在突发的紧急情况下，运动员的健康是第一位的，但也应当充分记录紧急事件的治疗效果，以及后续的随访情况。

进行治疗调整的时候，应当客观监测并记录治疗效果，以验证新疗法的有效性。如果诊断有修正，则应调整或终止治疗。

6. TUE 批准时长和建议的评估程序

如果哮喘诊断明确，并且申请当中包含对于禁用 β_2 激动剂处方的解释，则可批准禁用 β_2 激动剂的 TUE。病情急性加重需要使用禁用物质进行治疗或用药剂量超过了每日所允许的最大剂量，需要尽量客观地予以

记录。

建议的哮喘运动员 TUE 有效期为 4 年，每年由一位有运动员治疗经验的医生审查一次。某种药物的第一次 TUE 有效期可能较短，比如 1 年，并且在初始治疗周期之后继续申请 TUE 时，应提供相关文件证明所选治疗方案的有效性。

哮喘是一种终身疾病。如果初始诊断依据非常充分并且在青春期之后进行了验证，那么在 TUE 续期的时候，不需要进行停药后的诊断性检查。病情稳定的哮喘患者不应在未咨询医生的情况下擅自停药，因为这可能会对健康产生不利影响。

在某些情况下，反兴奋剂组织可能会附加一些条件，例如在特定时间范围内实施专家审查。

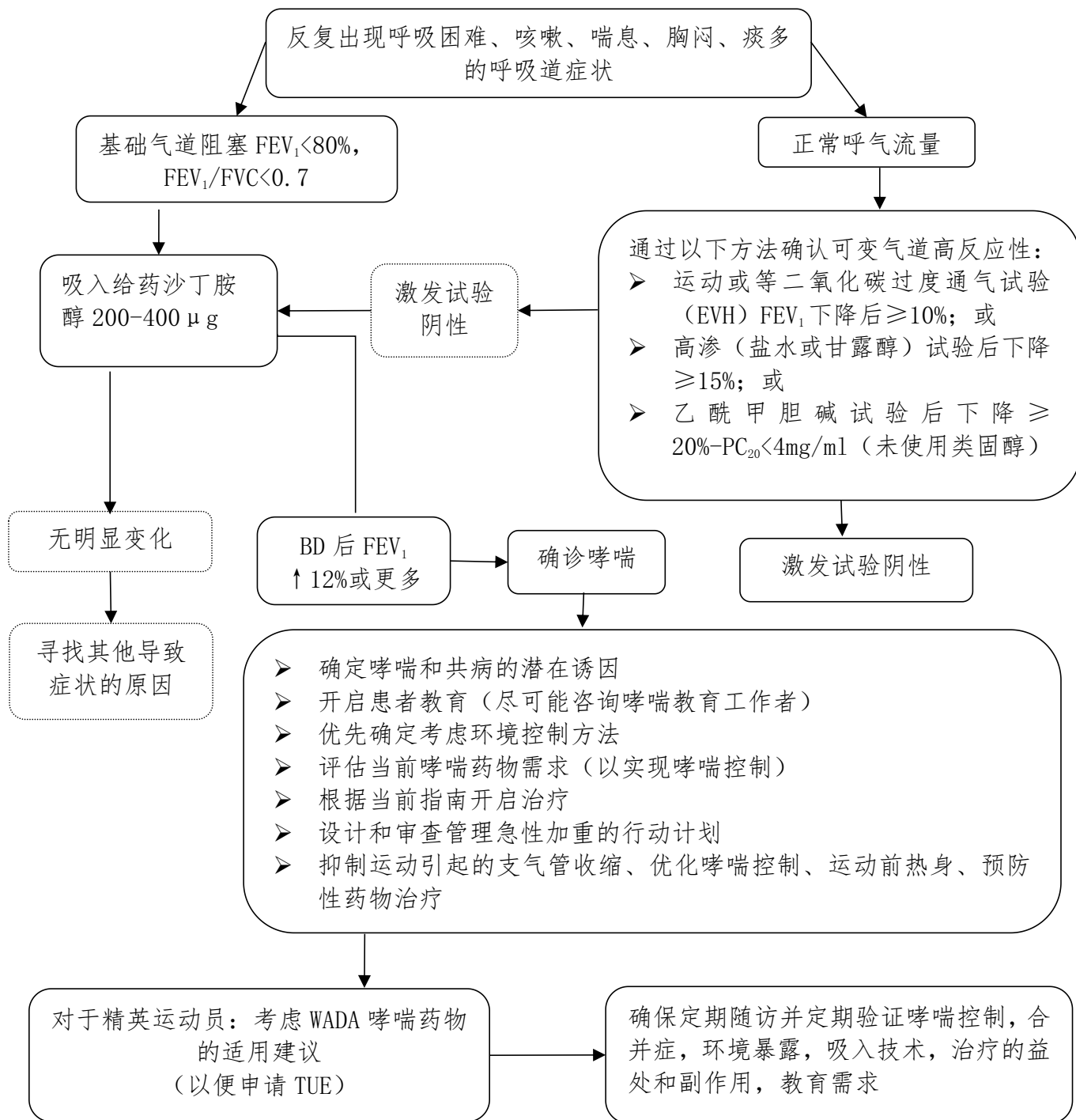
7. 其他注意事项

运动员不应在参加重大体育赛事时或前夕（6 周）接受任何支气管激发试验，因为他们的健康可能会受到严重影响。运动员应当相应地做出计划。测试的必要性和可行的选项必须根据具体情况进行评估。

运动员的健康绝不能因紧急状况下未使用药物而受到危害

运动员哮喘管理

BD: 支气管扩张剂; FVC: 用力肺活量



资料来源: p. 257, Fitch K et al. Asthma and the elite athlete: Summary of the IOC Consensus Conference

Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. J Allergy Clin Immunol 2008 Aug; 122 (2):254-60.

参考文献

1. Boulet LP, O'Byrne PM. Asthma and exercise-induced bronchoconstriction in athletes. *N Engl J Med*. 2015 Feb 12; 372(7):641-8.
2. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in elite athletes: epidemiology, mechanisms and diagnosis: Part I of the report from the Joint Task Force of the European Respiratory Society and the European Academy of Allergy and C *Allergy* 2008 Apr; 63(4):387-403.
3. Carlsen KH, Anderson SD, Bjermer L, Bonini S, Brusasco V, Canonica W, Cummiskey J, Delgado L, Del Giacco SR, Drobic F, Haahtela T, Larsson K, Palange P, Popov T, van Cauwenberge P. Treatment of exercise-induced asthma, respiratory and allergic disorders in sport as and the relationship to doping: Part II of the report from the Joint Task Force of European Respiratory Society and European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2008 May; 63(5):492-505.
4. European Respiratory Journal, 2005, Monograph 33 Diagnosis, Prevention and Treatment of Exercise Related Asthma. In: Respiratory and Allergic Disorders in Sport. Ed. K-H Carlsen et al.
5. Fitch KD. The enigma of inhaled salbutamol and sport: unresolved after 45 years. *Drug Test Anal*. 2017 Jul; 9(7):977-982.

6. Fitch K, Sue-Chu M, Anderson S, Boulet LP, Hancox R, McKenzie D, Backer V, Rundell K, Alonso JM, Kippelen P, Cummiskey J, Garnier A, Ljungqvist A. Asthma and the elite athlete: Summary of the IOC Consensus Conference Lausanne, Switzerland, January 22-24, 2008. *J Allergy Clin Immunol* 2008 Aug; 122(2):254-60.

7. 2023 GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma – GINA.

8. Del Giacco S, Firinu S, Bjermer, L, Carlsen K-H. Exercise and asthma: an overview. *Eur Clin Respir J*. 2015 Nov 3; 2:27984.

9. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105(6 Suppl):S1–47.

10. Langdeau JB, Turcotte H, Desagné P, et al. Influence of sympatho-vagal balance on airway responsiveness in athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2000; 83:370–5.

附件 1

福莫特罗

使用福莫特罗可以通过多种不同的吸入装置。药物剂量可以表示为进入吸入装置的量（标示剂量），或者是离开吸入装置喷嘴的量（送达剂量），具体取决于每个国家的标签注释标准。在本文件当中，福莫特罗以送达剂量的形式来表示，也就是离开喷嘴并且可被吸入的剂量。

体育运动中允许 24 小时内多次吸入最大总送达剂量为 54 微克(mcg) 的福莫特罗，单次 12 小时内送达剂量不超过 36mcg。以富马酸盐的形式吸入福莫特罗时，无论是单独使用还是与布地奈德（全球通用商品名为信必可都保）联合使用，都由都保干粉吸入器以粉末的形式送达，给药剂量当中的 75%被释放并送达。因此，每次吸入 12mcg 的福莫特罗制剂可向患者送达约 9mcg。如果每次两吸，每天两次（即 48mcg），则送达患者的剂量为 36mcg。

WADA《禁用清单》当中提到的是吸入（送达）剂量，而不是吸入装置释放的剂量。

福莫特罗的标准剂量为 24mcg/天，最大剂量为 36mcg/天。在某些国家，最大剂量可能会达到 54 甚至 72mcg/天，但这通常仅用于哮喘急性加重状态下的短期治疗。在 24 小时内吸入剂量大于 54mcg 的罕见情况下，运动员需要申请 TUE，并出具合适的肺功能测试结果和由呼吸专家给出的解释。如果这是由突发的哮喘急性加重所致，则应根据 ISTUE 尽早提交紧急/追溯性 TUE。

除非获得 TUE 批准，否则尿液样本当中的福莫特罗含量如果超过

40ng/ml，将被认定不是出于治疗目的，并视为 AAF，除非运动员通过受控药代动力学研究证明并非如此（见附件 2）。

附件 2

受控代谢物研究的核心指导原则

《禁用清单》当中对于受控药代动力学研究的核心指导原则：

1. 该研究应在受控环境当中进行，对给药（途径、剂量、频率等）和样本采集（基质、容量、频次）流程进行严格和独立的监督。
2. 应当建立洗脱期，以便在给药前收集基础状态下的尿液或血液样本，即运动员在测试前不应服用药物。如有必要，需要考虑到出于健康原因必须使用的药物以及相关产品已知的药物代谢动力学。
3. 应当在运动员希望提供样本时收集尿液样本，在监测期间不少于每两小时一次。应调整采样周期，以与相关产品已知的药物代谢动力学一致（如，每 30 分钟一次或夜间采集，如有正当理由）。
4. 运动员应当按照兴奋剂检查记录单中申报的治疗方案（给药剂量、频次、途径）服用药物，或者按照批准的 TUE（如有）所记载的治疗方案服用药物。给药剂量不得超过药品制造商建议的最大剂量/频次，或运动员的医生开具的安全水平。
5. 样本应在 WADA 认可的实验室进行分析，并采用经过验证的相关反兴奋剂方法。比重校正应当按照《实验室国际标准》和相关技术文件的规定进行。
6. 如有需要，WADA 认可的实验室将发布一份综合报告，记录分析结果并进行解释。如果认为有必要，检查机构可以寻求独立专家对结果进行审查。

《哮喘治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-asthma>

治疗用药豁免申请对照清单——哮喘

禁用物质： β_2 激动剂、糖皮质激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：气道阻塞症状、刺激剂、加重因素、急性加重、发病年龄、治疗过程中的疾病病程（请注明）
☐	☐	检查结果：静息时气流阻塞，排除鉴别诊断
☐	☐	诊断试验结果摘要：肺活量测定；如果肺活量测定正常，包括可逆性试验；如果二者均正常，包括激发试验
☐	☐	呼吸科医生对症状、体征和试验结果的解释
☐	☐	β_2 激动剂（吸入治疗剂量的沙丁胺醇、沙美特罗、福莫特罗、维兰特罗除外，所有药物在任何时候均禁用）和/或糖皮质激素（仅在比赛中和全身性用药时禁用）处方，包括剂量、频率和给药途径
☐	☐	对先前/当前药物治疗的反应
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	附有流量曲线的肺活量测定报告
☐	☐	如果上述肺活量测定结果显示正常，则提供支气管扩张剂给药后的附有的肺活量测定报告（可逆性测试）
☐	☐	如果上述两项肺活量测定结果均正常，则提供受认可的激发试验文件（包括附有流量曲线的肺活量测定报告）
☐	附加信息（如有必要）	
☐	☐	峰值流量记录、过敏试验结果、之前的肺活量测定和激发试验结果

《治疗用药豁免申请对照清单——哮喘》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-asthma>

心血管疾病

禁用物质：β-阻断剂，利尿剂

1. 引言

本指南旨在协助治疗用药豁免委员会（以下简称 TUEC）评估在体育运动中使用 β-阻断剂的治疗用药豁免（以下简称 TUE）申请，根据世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）的《禁用清单》，这类药物在一些体育项目中是被禁用的。本指南基于《世界反兴奋剂条例》（以下简称 WADC）、《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）以及心血管相关疾病当前的循证治疗方案制定。

重要提示：申请准确性项目的 β-阻断剂 TUE 时，运动员及其医生需要认真查看国际体育仲裁院（以下简称 CAS）最近关于射击运动的两份裁决（CAS 2009/A/1948；CAS 2013/A/3437）。在这两个案件中，尽管有明确的医疗指征支持 β-阻断剂的治疗用药，但由于无法证明运动员运动能力没有因此得到提高，TUE 申请被拒绝。

最近一份 CAS 裁决（2015/A/4355）推翻了 TUEC 拒绝 β-阻断剂 TUE 申请的决定，该裁决决定是依据 CAS 对相关运动员罕见健康状况的判断。这一基于罕见的法律依据的裁决不应被解读为 CAS 判例在射击运动员的 β-阻断剂 TUE 批准问题上的转变（详见附件）。

禁用 β-阻断剂的运动项目

β-阻断剂仅在赛内禁用于以下运动项目：

➤ 射箭（WA，国际射箭联合会）*

- 汽车运动（FIA，国际汽车运动联合会）
- 台球（所有分项）（WCBS，世界台球联盟）
- 飞镖（WDF，世界飞镖联合会）
- 高尔夫（IGF，国际高尔夫联合会）
- 迷你高尔夫（WMF，世界迷你高尔夫联合会）
- 射击（ISSF，国际射击联合会，IPC，国际残奥委会）*
- 滑雪/单板滑雪（FIS，国际滑雪联合会）中的跳台滑雪、自由式滑雪空中技巧/U型场地和单板滑雪 U 型场地/大跳台（中文稿注：2025 年《禁用清单》中滑雪项目不禁用）
- 水下运动（CMAS，世界水下运动联合会）*包括自由潜水、水下狩猎和目标射击的所有分项。

*赛内和赛外均禁用

β-阻断剂的使用指征

对于以下情况，除非存在明确的禁忌证，通常建议使用 β-阻断剂（单独使用或与其他药物联合使用）：

- 稳定型心绞痛；
- 心肌梗死二级预防；
- 症状性心力衰竭（射血分数降低，II-IV级）；
- 室上性和室性心律失常；
- 长 QT 综合征；
- 难治性高血压；
- 预防主动脉病变（如结缔组织病或系统性高血压）。

建议使用的 β -阻断剂治疗可能只是整个治疗计划中的一部分。主治医生负责根据患者的具体情况做出决定。不过，这不在本文所述范围。一般来说，对于上述疾病，如果诊断准确、可信，通常可以认为符合 ISTUE 第 4.2 (a) 和 (c) 条的标准。

对于以下心血管疾病，通常建议使用 β -阻断剂，但需要根据具体情况确定：

- 急性冠状动脉综合征（不稳定型心绞痛、急性心肌梗死）

- 无其他心血管危险因素的高血压

- 单药治疗

- 利尿剂（赛内、外禁用）、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或肾素-血管紧张素系统（RAS）抑制剂等联合治疗均被认为是最佳替代疗法。

其他替代疗法也可能是合适的，只有在合理说明不对运动员使用此类替代疗法时，才能考虑使用 β -阻断剂。另一个需要考虑的因素是在近期才符合 TUE 资格的运动员中长期使用具有稳定治疗效果的 β -阻断剂。

对于所有适应症，TUEC 必须认真考虑拒绝批准 TUE 导致改用替代治疗方法时运动员的可接受性及其风险。运动员的申请必须包括由一名有相应资格的医生出具的声明，证明在该运动员的治疗中必须使用该禁用物质，并说明不能使用其他允许使用的替代药物来治疗该疾病的原因。由于国际上医疗实践的差异，TUEC 评估或质疑此类声明时可以咨询心脏病专家。

需要明白，运动员不应被鼓励（例如，由 TUEC）使用医生建议之外

的治疗，尤其是在替代治疗可能带来更大风险且没有更高成功机会的情况下，参加体育比赛。

给药

a. 途径

β -阻断剂通常通过口服给药。静脉注射疗法不适用于体育运动和赛场上，唯一例外的是急性心脏病。

b. 频率

根据所用药物不同，每天 1 至 4 次。

其他注意事项

β -阻断剂是一类具有高度异质性的药物，具有不同的药理特性，心脏选择性、血脑屏障通透性、内在拟交感活性（以下简称 ISA）、膜稳定能力。因此，不同的 β -阻断剂可能具有不同的作用，或不同程度地发挥某些作用。此类药物的特异性作用给 TUEC 评估 ISTUE 第 4.2(b) 条时带来了巨大挑战。TUEC 必须牢记，运动员有责任说明服用的 β -阻断剂对提高运动能力是否有影响，以及对其在所涉项目中的运动表现有何影响。

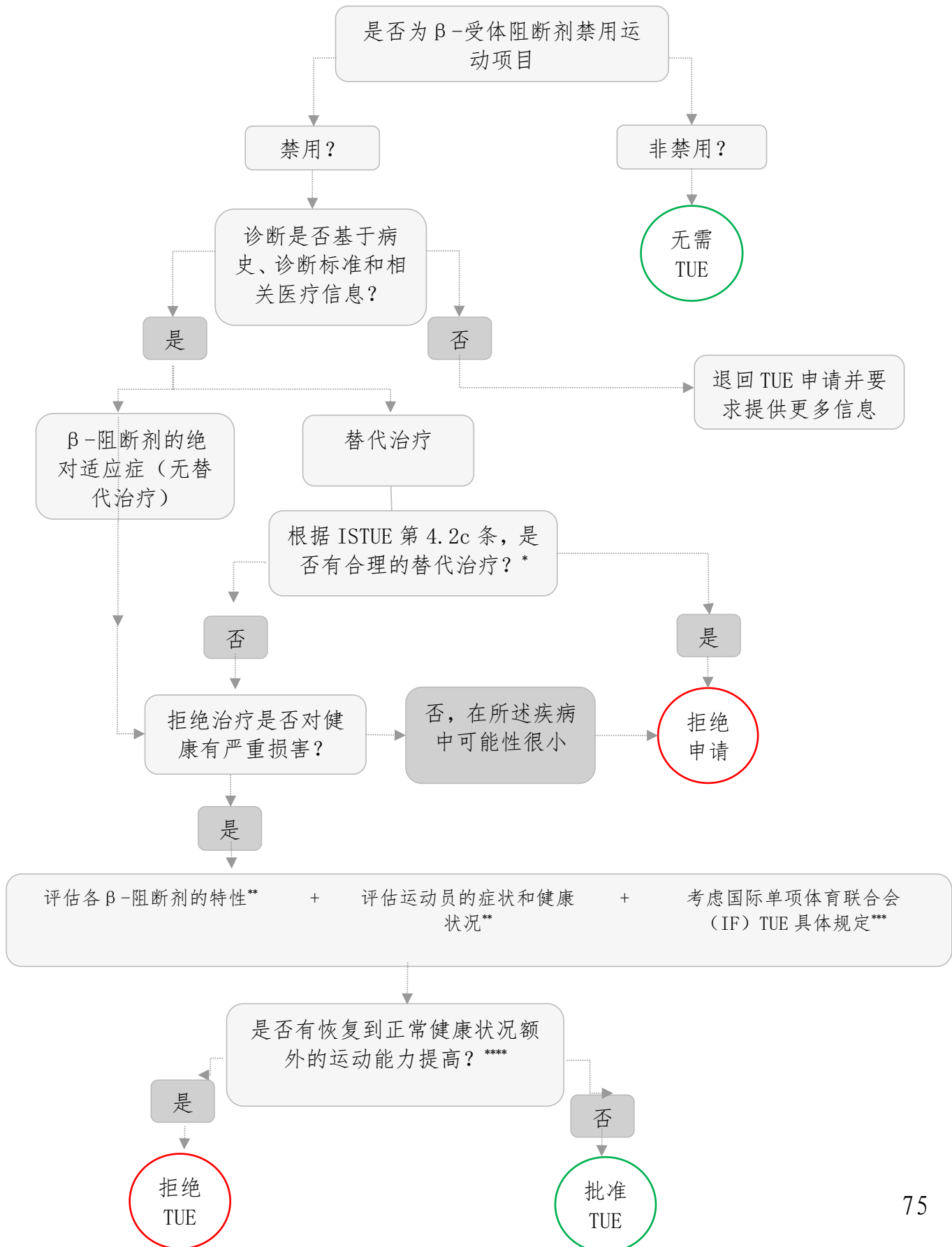
尽管如此，运动员并不需要确切排除所有潜在提高运动能力的影响，只需证明这种影响极不可能发生（CAS 2015/A/4355）。事实上，要求运动员提供其无法提供的科学证据会给运动员带来不合理的负担。

应当指出，运动员仍需证明自己属于不会因使用该物质而获得提高运动成绩效果的运动员类别（CAS 2013/A/3437）。然而，问题不在于运动员是否尽其所能提供了证据，而在于提供的证据是否足以证明满足了第 4.2(b) 条的要求（CAS 2013/A/3437）。

结论

上述基于当前循证医学证据、相关反兴奋剂条例和判例法的考虑因素是评估 TUE 申请的基础。如前所述，在准确性项目，尤其是射击项目中，TUEC 在评估 β -阻断剂的 TUE 申请时面临的主要挑战是权衡症状、身体损伤与药物对运动员的作用以及特定运动项目的要求。然而，这对于评估“运动员在治疗并恢复正常健康状况后，运动能力有任何超过原有水平的额外提高”【ISTUE 第 4.2 (b) 条】至关重要。由于因上述提及的疾病而需接受 β -阻断剂治疗的部分运动员的病情可能极为严重、身体严重受损，因此在这些情况下界定“正常健康状况”又是一项挑战。

评估 β -阻断剂 TUE 申请的流程



*如上所述，不能强迫运动员参加竞技体育时使用非责任医生推荐的治疗选项，特别是当替代治疗可能具有更大风险且没有更大成功机会时。

**服用 β -阻断剂之前，由心脏病专家详细评估运动员的症状和健康状况至关重要，包括其对运动能力的影响。

***请咨询国际单项体育联合会，以确定是否有关于 β -阻断剂的具体规定。

****重要提示：运动员可能需要证明药物不能提高其运动能力（例如，通过全面测量生理标志物、对比测试等）。

2. 病情

2.1 稳定型心绞痛、近期心肌梗死及心力衰竭

与心肌缺血相关的心血管疾病主要由于动脉粥样硬化（冠状动脉疾病，以下简称 CAD）引起，但也可能由心肌桥或冠状动脉异常等更少见的病因引起。心肌缺血是由于氧气供需失衡引起的，运动时心率和血压升高可能会诱发此症状，通常与继发于 CAD 的潜在冠状动脉血流限制相关。这有可能导致劳力性心绞痛、急性心肌梗死（以下简称 AMI）、恶性心律失常和突发心脏骤停/心脏性猝死（以下简称 SCA/D）。

心力衰竭是由心脏泵血功能受损引起的一种复杂的临床症状和体征的一种复杂的临床综合征，心力衰竭通常由结构或功能异常引起。左心室收缩功能障碍导致心力衰竭的患者左心室射血分数降低，而其他患者射血分数保持不变。冠心病、陈旧心肌梗死和高血压是心力衰竭的常见病因，但还有多种不同病因的心肌病可能导致心力衰竭。残奥会运动中可能会有肌肉萎缩症导致的充血性心力衰竭。

2.2 诊断

a. 病史

个人史应包括早期 CAD 和/或 SCA/D 家族史以及心血管疾病的危险因素（如高脂血症、高血压、吸烟和糖尿病）。心力衰竭常见症状包括心绞痛、呼吸困难、心悸、头晕或晕厥，通常与劳力有关，以及运动不耐受。

b. 诊断标准

心肌缺血和心力衰竭及其程度的全面诊断标准不在本文讨论范围内。下文仅作简要概述。

急性冠脉综合征

心肌缺血的诊断通常基于劳累诱发的胸痛，可能放射至左臂、颈部和/或下颌，并在休息或使用硝酸甘油后得到缓解。然而，症状可能更为隐匿、广泛，甚至不典型（如右侧胸痛）。

怀疑心肌缺血时，可通过心电图（以下简称 ECG）确诊，通常表现为 ST 段改变或相关心律失常。静息心电图和反映心肌缺氧性损伤的血清标记物均可能呈阳性。为进一步确诊，可能需要进行心脏影像学检查，磁共振成像（以下简称 MRI）、心肌核素显像、冠状动脉 CT、超声心动图和冠状动脉造影。

患者发生急性心肌梗死（以下简称 AMI）时通常都会有详尽的医疗记录[心电图变化、生物学标志物[肌酸激酶、肌钙蛋白（cTn、TnC、TnI、TnT）、肌红蛋白]、影像学检查（冠状动脉造影、超声心动图、MRI、心肌核素显像），这些记录应纳入心肌梗死后使用 β -阻断剂的 TUE 申请

中。

慢性冠脉综合征

根据目前的指南，这些患者的临床表现可能会有较大差异，最常见的临床情况有六种：

- (i) 疑似患有 CAD 且“稳定”心绞痛症状和/或呼吸困难的患者；
- (ii) 新发心力衰竭（HF）或左心室（LV）功能障碍且疑似患有 CAD 的患者；
- (iii) 急性缺血综合征（ACS）后的有症状且症状稳定<1 年和无症状患者，或近期接受过血运重建术的患者；
- (iv) 首次诊断或血运重建术后>1 年的无症状和有症状患者；
- (v) 心绞痛且疑似患有血管痉挛或微血管疾病的患者；
- (vi) 筛查时发现的无症状 CAD 患者。

建议将针对心肌缺血或 CAD 的无创功能成像（MRI、心肌核素显像、冠状动脉 CT、超声心动图）作为患者的初始检查。高危患者和症状严重者应进行冠状动脉造影检查。对特定患者可进行运动负荷试验（平板运动或踏车运动试验配合心电图监测）。静息心电图的作用有限，因其在检测潜在 CAD 方面的敏感性非常低，但是在特定情况下可能有帮助，如作为早期（未知的）心肌梗死的诊断依据时。

缺血性心肌病/射血分数降低型心力衰竭（HFrEF）

心力衰竭的主要症状是呼吸困难、周围水肿、疲劳和运动不耐受。除实验室常规检查外，生物标志物，尤其是 B 型利钠肽（BNP）和 N 末端 B 型利钠肽原（NT-proBNP），可用于确定心衰的诊断和严重程度。进一

步使用心肌损伤标志物，如心肌肌钙蛋白。经胸超声心动图与反复测量射血分数和结构重塑和 MRI 可根据临床情况使用。

2.3 治疗

急性和慢性冠脉综合征

AMI 的治疗属于急诊，可能需要使用《禁用清单》中的多种药物。因此，受影响的运动员应提交追溯性 TUE 申请。

对于 AMI 后出现的心力衰竭，长期使用 β -阻断剂（比索洛尔、缓释美托洛尔、卡维地洛）治疗可减轻症状，改善患者的临床表现和整体健康状况。此外， β -阻断剂如果在早期（<24 小时）开始使用，可以降低患有或没有 CAD 患者的死亡风险以及死亡或住院的综合风险。

长期使用 β -阻断剂的目的是防止梗死部位及其周围的心室重构不良、降低心肌细胞的交感反应性、降低心率和血压。它应仅限于治疗明显的室性心律失常、心绞痛症状和左心室射血分数降低的左心室收缩功能障碍。

此外， β -阻断剂的疗效在梗死愈合和心室重构的最初几个月最为显著，但在一年后，其疗效可能不再显著。然而，目前尚无证据指出最佳或最短的治疗时间。

β -阻断剂是有症状的慢性冠脉综合征（即“稳定”的心绞痛症状）的一线治疗用药之一，可根据心率、血压和耐受性，在特定患者中与其他一线和二线药物联合使用。

缺血性心肌病/射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）

除禁忌证外，应向所有射血分数降低且病情稳定的心力衰竭患者开

具 β -阻断剂。由于对患者的生存和疾病进展有正向作用，在确诊时就开始使用经临床试验验证的 β -阻断剂。即使症状轻微或使用其他疗法后有所改善， β -阻断剂治疗也非常重要，不应拖延治疗。

室上性和室性心动过速

β -阻断剂可有效控制与交感神经激活有关的室性心律失常，包括应激性心律失常、急性/陈旧心肌梗死、缺血性心脏病、围手术期和心力衰竭。 β -阻断剂可能适用于心律失常的其他情况，如规则性窄 QRS 波室上性心动过速和心房颤动，但这些适应症的细节不在本文范围内。

2.4 非禁用的替代治疗

所述情况没有替代治疗，只有附加/辅助药物治疗[水杨酸、血管紧张素转化酶（以下简称 ACE）抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、降脂药、硝酸盐、伊伐布雷定等]。

2.5 停止治疗对健康的影响

停止治疗可能会导致疾病进展和增加并发症风险，如（进一步）心肌梗死或不稳定型心绞痛伴随恶性心律失常，以及可能发生心搏骤停/心脏性猝死（SCD）。

2.6 治疗监测

运动员对药物的需求可能会发生变化，应定期接受专科医生的随访。稳定型心绞痛或心肌梗死后的运动员应定期监测任何新出现或正在发展的症状、体格检查结果的变化以及其总体风险状况（包括其他危险因素，如高血压、高脂血症和糖尿病）。

有效控制动脉粥样硬化的危险因素，包括控制血压、降低血脂和戒

烟，可降低动脉粥样硬化疾病的进展速度，从而改变检查频率。

2.7 TUE 批准时长

在这些情况下， β -阻断剂 TUE 的建议最长期限为四年。对治疗方案的任何更改均应附有合适的医生出具的证明文件。

2.8 适当的注意事项

运动员不应危及自己的健康，应始终寻求最合适的治疗方式。 β -阻断剂的禁忌证包括哮喘和支气管痉挛性的慢性阻塞性肺病（气道高反应性疾病）、症状性低血压或心动过缓、重度失代偿性/不稳定型心力衰竭、房室传导阻滞、病态窦房结综合征、心动过缓/心动过速综合征和预激综合征（WPW 综合征）。不伴支气管痉挛的慢性阻塞性肺病、糖尿病和外周血管疾病患者应慎用。这些疾病并不是使用 β -阻断剂的绝对禁忌证，但需要权衡对患者个人的益处和不良反应的风险。

3. 无其他心血管危险因素的动脉性高血压和难治性高血压

对于高血压患者， β -阻断剂可单独使用，也可与利尿剂、钙通道阻断剂、ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂联合使用。必须考虑到，根据禁用清单（S5. 利尿剂和掩蔽剂），利尿剂在赛内和赛外均禁用，因此需要申请 TUE。

3.1 诊断

a. 病史

高血压可分为原发性和继发性两种。原发性或特发性高血压是高血压的主要形式，是多种因素的复合结果，包括遗传因素和生活方式[如缺乏运动、饮食不当（摄入过多食盐）、压力和消极的社会心理因素]。血

压持续升高是诊断高血压的先决条件。

继发性高血压很少见（5%~10%），可能是由于肾实质疾病、肾血管性疾病、主动脉缩窄、嗜铬细胞瘤、库欣综合征、原发性醛固酮增多症、阻塞性睡眠呼吸暂停或药物诱发的高血压。继发性高血压的治疗方法各不相同，通常针对潜在病因进行治疗。

b. 诊断标准

高血压的定义是在标准化条件下，以坐姿测量收缩压连续 $\geq 140\text{mmHg}$ 和/或舒张压连续 $\geq 90\text{mmHg}$ 。高血压诊断必须附有适当的临床病史、有记录的收缩压和/或舒张压升高记录，以及体格检查报告。心电图、超声心动图和血管超声检查也可能具有诊断意义。可能需要进行实验室检查以排除继发性高血压。

c. 相关医疗信息

必须有专科医生提供理由说明禁用药物是最合适的治疗方法，以及为何没有使用其他允许的替代治疗。

3.2 治疗

启动降压治疗应基于三个标准，即反复测量收缩压和/或舒张压、总体心血管风险程度以及存在靶器官损伤（以下简称 TOD）。对于不太严重的高血压，改变生活方式可能是唯一的初始治疗方法。即使在需要药物治疗的情况下，改变生活方式也应始终作为一种辅助手段。

在体育运动人群中，治疗高血压最广泛使用的药物是血管扩张剂，如钙通道阻断剂、ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂（均为非禁用物质，也是运动员的首选药物）。然而，大多数禁用 β -阻断剂的运动项目

（如射击）并不需要大量的体力活动。

可能需要考虑使用其他药物来治疗相关的危险因素。可能包括降脂、抗血小板和控制血糖的药物。

3.3 非禁用的替代治疗

所有患者都应改变“生活方式”，以控制血压并减少其他危险因素，只要这些因素适用于运动员人群。但是，不应不必要地拖延适当的药物治疗。

非禁用药物包括钙通道阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素 II 受体拮抗剂、 α - 肾上腺素能阻断剂和肾素抑制剂。

3.4 停止治疗对健康的影响

治疗高血压的理由是降低 TOD 的总体风险，并最终降低中风和 CAD 等并发症的风险。如不及时治疗，高血压将导致血管病变和动脉粥样硬化，影响多个脏器。早期可能表现为左心室肥厚（心脏）和蛋白尿（肾脏），随后可能发展为心力衰竭或肾衰竭。高血压的适当治疗是良好医疗实践的基本标准。如果合并糖尿病和肥胖症等疾病，则更有必要对血压进行控制。

3.5 治疗监测

在药物滴定阶段，患者应每两到四周复诊一次以调整治疗方案。血压超过 180/110mmHg 或血压未得到控制的患者，在开始体育训练前必须接受评估和药物治疗，在极端情况下（200/115mmHg），在血压恢复正常并得到控制前禁止运动。应排除并监测（心电图、超声心动图、尿检和眼科检查）靶器官损伤，即高血压继发的肾脏、心脏或眼部并发症，因

为这可能是精英运动的禁忌证。

血压一旦达到满意水平，复查频率可降至每六个月一次。建议的目标血压为 140/90mmHg 以下。但是，糖尿病患者和高危患者（如慢性肾病患者）的血压最好低一些。常规血压监测通常由初级保健医生根据当地的医疗保健系统酌情决定，必要时转诊专科医生。

3.6 TUE 批准时长

治疗方案的任何变动都应记录在案，并依据其修订或重新进行 TUE 申请。在这些情况下，TUE 的建议最长期限为四年。

重新申请 TUE 需要一份包含初始诊断信息和随后专家意见的文件。追溯性申请需要证明治疗的紧急性或紧迫性，或可以获得追溯性 TUE 的任何其他原因——（ISTUE 第 4.1 条）。

4. 长 QT 综合征（以下简称 LQTS）中心脏性猝死（以下简称 SCD）的预防

先天性 LQTS 是一种严重的病理状态，可能导致恶性室性心律失常，包括可能导致 SCD 的尖端扭转型室性心动过速和室颤。

LQTS 是研究得最透彻的单基因疾病之一，基因型与表型密切相关。在确定了与最常见变异相关的前三个基因之后，还确定了另外十个参与微调心脏动作电位的基因与 LQTS 相关。到目前为止，KCNQ1（LQT1）、KCNH2（LQT2）和 SCN5A（LQT3）是最常见的 LQTS 基因，约占所有基因型阳性病例的 70%。Romano-Ward（RW）综合征和与先天性耳聋相关的重症 Jervell and Lange-Nielsen（JLN）综合征，这两种遗传变异属于 LQTS 家族性疾病。

4.1 诊断

a. 病史

LQTS 患者最典型的临床表现是由运动、游泳或情绪触发，或在夜间睡眠时发生的心脏事件。诱发事件的性质因基因型而异：a) 对于 LQTS1，运动或游泳可能会诱发心脏事件。患者的脸突然暴露在冷水中会刺激迷走神经反射；b) 对于 LQTS2，情绪事件、运动或听觉刺激（如门铃、电话）可能会诱发心脏事件；c) 而对于 LQTS3，心脏事件通常发生在夜间睡眠时。

b. 诊断标准

对于了解这种疾病的医生来说，典型病例并不难诊断。通过临床病史以及对患者及其亲属心电图复极化时间（QTc）和形态的分析，就可以做出正确的诊断。如果静息心电图证实 $QTc > 500ms$ ，且无明显的窦性心动过缓，则符合诊断标准。然而，疑似病例诊断更为复杂，需要进一步评估多个变量。LQTS 的诊断标准可归纳为诊断评分，最典型的是 Schwartz 评分，该评分基于 QT 间期延长的程度，并不断更新。评分 ≥ 3 分的患者应接受分子筛查。在对疑似 LQTS 的运动员进行常规临床评估时，越来越多地使用基因检测来确定导致表型的潜在基因突变，但并非每个运动员都能进行基因检测或需要进行基因检测。

c. 相关医疗信息

患者及其家人出现听力损失或听力障碍，可能提示患有 Jervell-Lang-Nielsen (JLN) 综合征。家族中心搏骤停、不明原因的猝死和/或不明原因的心源性晕厥病史，尤其是在年轻时出现，可能提示

先天性 LQTS。

患者服用药物史对于鉴别诊断先天性 LQTS 和药物诱导的 QT 延长(也可能有遗传因素)至关重要。

4.2 治疗

所有确诊为 LQTS 的患者，包括无症状患者，都应根据国际治疗指南进行治疗。LQTS 有三种可预防因心室颤动导致的心搏骤停的治疗方案，包括 β -阻断剂、左侧心脏交感神经切除术 (LCSD) 和植入埋藏式心脏转复除颤器 (ICD)，它们都有明确的适应症。

无论 LQTS 无症状或有症状， β -阻断剂都是首选的一线疗法。初始治疗应始终使用 β -阻断剂，其中普萘洛尔和纳多洛尔已被证明是两种最有效的药物，但也可根据个体情况使用其他药物。

对于无症状、无心脏事件病史、连续 12 导联心电图 QT 间期改变、QTc 间期偶尔略有延长的运动员， β -阻断剂是首选治疗药物，因为很难证明现有侵入性替代治疗在这些病例中的合理性。

对于 QT 间期正常 (沉默突变携带者) 或 LQTS1 的男性患者，如果年龄 ≥ 25 岁，且在未服用 β -阻断剂的情况下从未出现过症状，则可重新考虑 β -阻断剂治疗的适应症。这些人发生心脏事件的可能性非常小。

4.3 非禁用的替代治疗

尽管接受 β -阻断剂治疗，但仍有晕厥症状的年轻患者可能需要接受 LCSD 治疗。然而，全世界只有少数几个医疗中心可以提供这种治疗方案。如果在接受全剂量 β -阻断剂治疗后仍再次出现晕厥发作，则可以考虑使用 LCSD，但必须在具有相关经验的医疗中心进行。

对于已有心搏骤停记录的病例，无论是否接受 β -阻断剂治疗，都应立即植入 ICD，这一点已达成共识（例外情况是，无症状且 QT 轻度延长的患者因药物引起的心脏事件）。在接受全剂量 β -阻断剂治疗后仍反复出现心源性晕厥的患者应考虑使用 ICD。如果反复心电图和 24 小时 Holter 心电图监测显示 QTc 间期持续（而非偶尔）延长至 0.50 秒以上，则也应考虑使用 ICD。QTc 间期 ≥ 0.50 秒是与心律失常并发症和心搏骤停发生率显著升高相关的阈值。

4.4 停止治疗对健康的影响

无论是否参与体育运动，LQTS 患者都有随时发生 SCD 的风险。然而，导致 LQTS 患者心律失常的“后除极”机制更多发生在肾上腺素能激活状态下。因此，在肾上腺素能激活增加的状态下（如运动、兴奋），LQTS 患者发生室性心动过速和 SCD 的风险更大。

根据目前的证据，如果停止使用 β -阻断剂，LQTS 患者就必须接受 SCD 的后果。未接受治疗的 LQTS 患者在 40 岁前发生 SCD 的风险约为 12%~13%。 β -阻断剂可降低交感神经张力，从而降低肾上腺素能刺激的效果，有效地将 LQTS 患者的 SCD 风险降至约 1%。

4.5 治疗监测

所有接受治疗的患者都需要在门诊进行仔细评估和随访。心脏病专家应每年对无症状的 LQTS 患者进行检查。有症状的患者则需要更频繁地进行评估和治疗方案重新评估。

4.6 TUE 批准时长

除了进行 LCSD 或植入 ICD，先天性 LQTS 患者的 β -阻断剂治疗通常

是终身性的。可批准长达十年的 TUE。

5. 主动脉疾病预防与管理

主动脉疾病（主动脉病变）容易导致急性主动脉夹层，这也是竞技体育运动员 SCA/SCD 的公认病因。主动脉疾病最常见的病因是引起全身性结缔组织异常的遗传/家族性疾病，包括但不限于马凡综合征、Loeys-Dietz 综合征、血管性埃莱尔-当洛综合征和家族性胸主动脉瘤（TAA）综合征。对主动脉病变的遗传因素进行全面讨论不在本文的范围内。在竞技体育运动员中也可能存在主动脉自发性病理性扩张和/或长期高血压和/或运动诱发的高血压导致的获得性主动脉病变。

5.1 诊断

a. 病史

除了临床确诊的主动脉夹层发作后存活外，遗传性主动脉病变最典型的临床表现是确认结缔组织病的非心脏症状。这些疾病的诊断标准已被广泛接受并进行临床应用，建议在确诊为系统性结缔组织病后筛查主动脉病变。主动脉瘤通常没有临床症状，除非合并存在主动脉瓣的临床可察觉异常（即可闻及杂音的二尖瓣狭窄或关闭不全），因此只有在进行非侵入性影像学的赛前筛查时或因其他适应症进行心脏评估时才能发现。主动脉高血压病变通常是在对患有高血压的运动员进行心脏结构和功能评估时发现的。

b. 诊断标准

为了诊断主动脉病变，需要使用非侵入性成像技术检查主动脉根部和升主动脉区域。可以通过经胸超声心动图检查，但使用 CT 和/或 MRI

进行断层成像的准确性更高，而且能够观察整个胸主动脉，包括主动脉弓和降主动脉。目前已提出确诊病理性主动脉扩张的参考值，与运动员的生物学性别相关（男性>40mm，女性>34mm）。

参加体育运动可能导致主动脉轻度生理性扩张，但适应性重构的幅度通常较小，很少导致主动脉大小超过正常上限的参考值。

c. 相关医疗信息

如果发现二尖瓣和主动脉瓣畸形（与瓣膜功能无关）、提示结缔组织病的相关体征和/或致病基因突变、长期高血压，尤其是控制不佳时和/或有主动脉夹层家族史，则应立即对潜在的主动脉病变进行评估。

5.2 治疗

所有确诊为主动脉疾病的患者都应进行风险分层，以确定是否适合手术治疗。β-阻断剂治疗可能适用于不符合手术指征的运动员，计划手术的运动员的术前过渡治疗和术后药物治疗。对于不符合手术指征的运动员，长期使用β-阻断剂治疗的疗效尚未确定，但已成为临床常用方法。在接受主动脉疾病手术治疗的竞技体育运动员中，术后β-阻断剂治疗的持续时间也尚未确定。

β-阻断剂通常与ACE抑制剂或血管紧张素II受体拮抗剂联合使用，是结缔组织病运动员预防主动脉病变发展/恶化的一线疗法。对于其他原因引起的主动脉疾病，β-阻断剂的使用尚未完全成熟，但在个体化治疗的基础上可能是合理的选择。

5.3 非禁用的替代治疗

根据主动脉的大小和生理特征、已记录的主动脉生长速度以及扩张

的病因，手术治疗胸主动脉瘤可能是适当的选择。

5.4 停止治疗对健康的影响

在有明确主动脉疾病的运动员中，停止使用 β -阻断剂治疗可能会增加急性主动脉综合征的风险。在患有主动脉疾病的运动员中，经常会同时出现身体活动受限的情况，这通常与等长力量活动受限有关。

5.5 治疗监测

所有已确诊主动脉疾病的患者，包括但不限于接受 β -阻断剂治疗的患者，都应根据主动脉扩张程度和潜在疾病的病因进行常规影像学检查。建议采用降压药物治疗以达到血压正常水平，包括但不限于使用 β -阻断剂。心脏病专家应每年对主动脉疾病患者进行一次检查（某些病例检查频率更高）。患有主动脉疾病的运动员出现胸痛或其他胸部症状，应高度怀疑主动脉夹层，并应立即由具有主动脉疾病专业知识的医疗人员进行评估。

5.6 TUE 批准时长

对于主动脉疾病的治疗，应个体化使用 β -阻断剂治疗，这取决于主动脉病变的病因、主动脉扩张的程度，以及手术治疗的适宜时机和合理性。患有由结缔组织病引起的主动脉扩张或主动脉瘤的运动员可能需要终身服用 β -阻断剂，与是否进行手术干预或主动脉的大小和特征无关。在这些情况中，可批准长达 10 年的 TUE。

《心血管疾病治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-cardiovascular-conditions>

参考文献

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2018;15(10):e73–189.
2. Baggish AL, Battle RW, Beaver TA, Border WL, Douglas PS, Kramer CM, Martinez MW, Mercandetti JH, Phelan D, Singh TK, Weiner RB, Williamson E. Recommendations on the Use of Multimodality Cardiovascular Imaging in Young Adult Competitive Athletes: A Report from the American Society of Echocardiography in Collaboration with the Society of Cardiovascular Computed Tomography and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 May;33(5):523–549.
3. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet*. 1997;77:31–37.
4. Börjesson M, Dellborg M, Niebauer J, LaGerche A, Schmied C, Solberg EE, et al. Recommendations for participation in leisure time or competitive sports in athletes-patients with coronary artery disease: a position statement from the Sports Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006

Apr;13(2):137–149.

5. Chatterjee S, Udell JA, Sardar P, Lichstein E, Ryan JJ. Comparable benefit of β -blocker therapy in heart failure across regions of the world: meta-analysis of randomized clinical trials. *Can J Cardiol*. 2014 Aug;30(8):898–903.

6. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, D'Ascenzo F, Castagno D, Van Tassell B, Mukherjee D, Lichstein E. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jan 16;346:f55.

7. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:18–33.

8. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwöger M, Haverich A, Iung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014 Nov 1;35(41):2873–2926.

9. Ergen E, Hazir T, Celebi M, Kin-Isler A, Arıtan S, Yaylıoğlu VD, Güner R, Acıkada C, Cinemre A. Effects of beta-blockers on archery

performance, body sway and aiming behaviour. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2021 May 7;7(2):e001071.

10. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):e354–e471.

11. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, Donal E, Edvardsen T, Freitas A, Habib G, Kitsiou A, Plein S, Petersen SE, Popescu BA, Schroeder S, Burgstahler C, Lancellotti P. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;16(4):353.

12. Iskandar A, Thompson PD. A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. *Circulation*. 2013; 127:791–798.

13. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta Blocker Use After Acute Myocardial Infarction in the Patient with Normal Systolic Function: When is it “Ok” to Discontinue? *Curr Cardiol Rev*. 2012 Feb;8(1):77–84.

14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–477.

15. Milewicz DM, Regalado ES, Guo DC. Treatment guidelines for thoracic aortic aneurysms and dissections based on the underlying causative gene. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;140(6 Suppl):S2–4; discussion S45–51.

16. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010 Jul;47(7):476–485.

17. Loeys BL, Schwarze U, Holm T et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788–798.

18. Niebauer J, Börjesson M, Carré F, Caselli S, Palatini P, et al. Recommendations for participation in competitive sports of athletes with arterial hypertension: a position statement from the sports cardiology section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2018;39(40):3664–3671.

19. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers.

Eur Heart J. 2004 Aug;25(15):1341–1362.

20. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016;133(14):e506–e574.

21. Ripley TL, Saseen JJ. β -blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun;48(6):723–733.

22. Samson R, Ramachandran R, Le Jemtel TH. Systolic heart failure: knowledge gaps, misconceptions, and future directions. *Ochsner J*. 2014 Winter;14(4):569–575.

23. Schwartz PJ. Pharmacological and non-pharmacological management of the congenital Long QT Syndrome: The Rationale. *Pharmacol Ther*. 2011 July;131(1):171–177.

24. Schwartz PJ. Practical issues in the management of the long QT syndrome: focus on diagnosis and therapy. *Swiss Med Wkly*. 2013;143:w13843.

25. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei W, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of

the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens*. 2013;31:1281–1357.

26. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Mbewu A, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD002003.

27. Writing Committee Members, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134(13):e282–e289.

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136(6):e137–e161.

29. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15;128(16):e240–e327.

治疗用药豁免申请对照清单——心血管疾病

禁用物质： β -阻断剂，利尿剂

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表 必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告 应包括以下细节：	
☐	☐	病史：疾病家族史、症状、发病年龄、首次发病表现、病程、开启治疗
☐	☐	检查结果：脉搏状况、听诊、任何可能的心衰征象
☐	☐	诊断检查的总结（列出诊断检查的清单）
☐	☐	专科医生（即心脏病专家）对相关症状、体征和检查结果所做出的解释
☐	☐	诊断（稳定型心绞痛；心肌梗死后二级预防；合并临床症状的心衰，心脏功能 II-IV 级）；室上性和室性心律失常；长 QT 综合征；急性冠脉综合征；无其他危险因素的高血压，动脉疾病）
☐	☐	药物处方（ β -阻断剂仅在特定运动项目中禁用，赛内禁用或所有场合禁用），包括剂量、频次和给药途径
☐	☐	对于非禁用治疗方式的尝试和结果：需要说明替代药物和方法无效或不可用
☐	☐	不使用 β -阻断剂进行治疗的后果：必须给出个案中的证据
☐	诊断检验结果 应包括以下材料的副本：	
☐	☐	实验室检测：可用的生物标志物（肌酸激酶、肌钙蛋白 I 和 T、肌红蛋白、BNP 和 NT-proBNP）
☐	☐	静息状态心电图、负荷状态心电图、如适用，同时监测血压读数的动态心电图
☐	☐	影像学检查结果：胸片、磁共振成像、对于射血分数和心脏结构重构的反复测量、放射性核素心室造影和核成像（心肌核素扫描）、冠状动脉 CT、超声心动图，如适用，冠状动脉造影
☐	附加信息 （如有必要）	
☐	☐	依据各反兴奋剂组织的具体要求（例如，运动员在治疗前和治疗期间的表现结果）

《治疗用药豁免申请对照清单——心血管疾病》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-cardiovascular-conditions>

糖尿病

禁用物质：胰岛素

1. 引言

糖尿病是一种全球范围的流行性疾病，全世界总计约有 4.15 亿人受其影响，相当于美国、加拿大和墨西哥三国的总人口。意识到这一点之后，联合国在 2006 年通过了一项决议，宣布糖尿病是全球人类健康的一项重要威胁；这是首次就非传染性疾病做出决议。目前，世界人口当中每 12 人就有 1 人患有糖尿病，预计到 2040 年，这一比例将上升到世界总人口数的 10%。

糖尿病是一种慢性内分泌系统疾病，其特点是由于不能产生或利用胰岛素而导致高血糖。

通常分为以下两类：

■ 1 型糖尿病（以下简称 T1DM）－胰岛素依赖型

5%-10%的糖尿病患者为 1 型糖尿病。

■ 2 型糖尿病（以下简称 T2DM）

此类型通常通过控制体重和/或口服药物控制，但 60%的 T2DM 患者在 5-10 年内需要使用胰岛素。

T1DM 的特征是胰腺 β 细胞破坏，通常导致绝对的胰岛素缺乏。T2DM 的特征是胰岛素抵抗和 β 细胞功能持续下降。但是，两者之间可能会有一些重叠。

全世界的每一位医生都接受过糖尿病诊断和治疗教育，相关的最新

进展可以通过国际糖尿病联合会、美国糖尿病协会、欧洲糖尿病研究协会和英国国家卫生与临床优化研究所等机构来获得（见参考文献）。

2. 诊断和最佳治疗实践

如果患者满足以下任一标准，即可诊断为糖尿病。所有 T1DM 患者都需要接受规律的胰岛素注射治疗。虽然 T1DM 和 T2DM 的鉴别诊断通常需要参照临床，但是测量糖尿病相关自身抗体和血清 C 肽水平可能也会有所帮助。

糖尿病的诊断标准	
空腹血糖（以下简称 FPG） $\geq 126\text{mg/dL}$ （ 7.0mmol/L ）。空腹指至少持续 8 小时无热量摄入。	
或	
在口服葡萄糖耐量试验（以下简称 OGTT）中 2 小时 PG（血糖） $\geq 200\text{mg/dL}$ （ 11.1mmol/L ）。该试验应按照世界卫生组织的标准进行，使用葡萄糖负荷相当于含有 75g 无水葡萄糖溶于水。	
或	
糖化血红蛋白（以下简称 A1C 或 HbA1c） $\geq 6.5\%$ （ 48mmol/mol ）。该试验应在实验室中使用 NGSP（美国国家 A1C 标准化计划）认证的方法进行，并且按照 DCCT（糖尿病控制与并发症试验）的标准进行规范。	
或	
在具有高血糖或高血糖危象典型症状的患者中，随机血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ （ 11.1mmol/L ）。	

如果暂时无法确认高血糖状态，应当多次测量以明确结果。

T1DM 更有可能在儿童时期确诊，但可以在任何年龄发展。T2DM 通常在成年发病，但最近儿童和青少年患者激增。此外，T2DM 的治疗已经进行了彻底的改革，实施了包括在更早的阶段使用胰岛素的策略。

这与长期以来的做法形成了鲜明的对比，即在考虑使用胰岛素之前，尽可能长时间地让患者控制饮食和口服药物。

最理想的 T2DM 管理应将 HbA1c 维持在 7.0% 以下。如果 HbA1c 高于此水平，尽管有饮食控制和口服/注射降糖药物，或者如果它们没有达到血糖目标，仍需要使用胰岛素治疗，不应延迟。胰岛素可与其他降糖药联合使用。可以作为基础胰岛素单独使用，也可以与餐时胰岛素联合使用。

应当注意的是，HbA1c 是反映近期 2~3 个月血糖控制状况的指标，该指标不会因为使用胰岛素而发生大幅度变化。此外，改用胰岛素通常会导致体重增加 4 公斤左右，对于参加体重敏感项目的运动员可能会有重大影响。在这种情况下，患者可能在开始使用胰岛素后继续使用二甲双胍，因为这种口服药物可以减轻改用胰岛素导致的体重增加。继续使用二甲双胍、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂和/或胰高血糖素样肽类 1 受体激动剂 (GLP-1 类似物) 等药物并不罕见，尤其是在单独使用基础剂量胰岛素时。

尽管胰岛素在通常情况下并不是 T2DM 的首选治疗方法，但是对于新近确诊 T2DM 的患者来说，如果有症状，和/或 HbA1c 水平超过 10% 和/或 FPG 水平持续高于 250mg/dl (5.5mmol/L)，可以使用胰岛素进行初始治疗。

尽管全球在医疗保健方面投入了大量资金，但是对于 T2DM 的管理依然严重不足，多数患者在开始治疗之前平均 5 年左右的时间内，血糖水平都要远远高于所建议的范围。最新的临床实践标准要求持续降糖治疗的极早期阶段就应用胰岛素，这将直接影响治疗用药豁免委员会的相关工作。

3. 禁用物质

依照世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）《禁用清单》S4 激素和代谢调节剂相关规定，禁用胰岛素。所有使用胰岛素的糖尿病患者都需要申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）。

4. 其他非禁用的替代治疗

目前没有胰岛素的替代方法。

5. 停止治疗对健康的影响

T1DM 如果不使用胰岛素进行治疗，将会导致患者死亡。

如上所述，在 T1DM 病情控制不佳的特定情况下，胰岛素将会是建议治疗方案的一部分。

6. 治疗监测

一旦确诊 T1DM 或 T2DM，医生或糖尿病教育者将定期监测患者，以确保胰岛素的剂量足以控制血糖。

7. TUE 批准时长

初次 TUE 申请必须包括疾病发病、检查和诊断的详细信息，以及糖尿病治疗专家或糖尿病治疗专业单位的相关支持文件。T2DM 患者初次申请胰岛素 TUE，建议批准时限为 12 个月。12 个月后，通过全科医生和/

或专科医生提供的文件对 TUE 进行审查，后续的 TUE 批准期限可以为 10 年。

T1DM 的胰岛素使用 TUE 申请最长批准期限为 10 年，相关的全科医生或专科医生每隔几年需要进行一次书面审核。

8. 其他注意事项

无。

《糖尿病治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-diabetes-mellitus>

参考文献

1. 国际糖尿病联合会（IDF），<https://www.idf.org/>
2. 美国糖尿病协会（ADA），<http://www.diabetes.org/>
3. NICE —— 英国国家卫生与临床优化研究所，
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
4. 欧洲糖尿病研究协会（EASD, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada*. Can J Diabetes. 2018; 42 (Suppl 1): S1–S325.

治疗用药豁免申请对照清单——糖尿病

禁用物质：胰岛素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的笔迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：症状、发病年龄、病程、开启治疗、低血糖症、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病相关并发症（如有）
☐	☐	由医生解释症状、体征和检验结果
☐	☐	基于国际标准的诊断（空腹血糖/葡萄糖耐量试验/糖化红蛋白（A1C）或随机血糖）
☐	☐	处方胰岛素类型，包括剂量、频率和给药途径
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	实验室检验（如：A1C 曲线、血糖）
☐	附加信息（如有必要）	
☐	☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请对照清单——糖尿病》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-diabetes>

女性不孕症

禁用物质：氯米芬，来罗唑

1. 引言

不孕症是一种疾病状态，被定义为在 12 个月或更长时间规律无保护性行为后仍无法达到临床妊娠的疾病。据估计，约有 10-15% 的夫妇存在不孕问题。

导致不孕的原因有很多。一般而言，约有三分之一的不孕症与女性因素有关，另外三分之一与男性因素有关，其余的可能与男性和女性混合问题有关或不明原因造成。不孕症通常是夫妻双方的问题。由于男性因素导致的女性不孕症，即使女性身体健康，没有诊断出任何问题，也可能需要女性去接受治疗。

导致女性不孕的原因可能是排卵障碍、输卵管阻塞、子宫内膜异位症、子宫或宫颈异常以及不明原因。而排卵功能障碍可由下丘脑功能障碍、多囊卵巢综合征（以下简称 PCOS）、高泌乳素血症、甲状腺功能障碍或原发性卵巢功能不全（以下简称 POI）引起。

本文只讨论那些需要治疗用药豁免(以下简称 TUE)的女性不孕原因。此外，对于与 PCOS 有关的不孕症的治疗，有单独的 PCOS 指南。

2. 诊断

a. 病史

女性病史一般包括月经周期节律、周期长度、既往妊娠或流产史、性传播疾病、妇科疾病或手术的详细情况。此外，还应考虑内分泌紊乱

的既往史，如多毛症、痤疮、闭经、潮热出汗或疲劳。

生活方式因素也很重要，包括超重或低体重、体重减轻或增加、饮食、运动/体育类型和运动量、咖啡摄入、吸烟和饮酒。

许多慢性疾病和/或其药物会影响生育能力，如哮喘、糖尿病、癫痫和精神疾病。

b. 诊断标准

不孕症的诊断标准是在 12 个月或更长时间规律无保护性行为后仍无法达到临床妊娠。初步检查的目的是诊断出潜在的病因。这些原因可能是多因素的，可以确定在接受或不接受治疗的情况下能否成功怀孕的预后。检查通常包括夫妇双方。需要认识到并非所有运动员都能接受所有检测或影像学检查。

c. 体格检查

包括妇科检查在内的一般体格检查可能有助于排除可识别的导致不孕的原因。应记录体质量指数（以下简称 BMI）和相关症状例如多毛症或痤疮等体征。

d. 影像学检查和其他检查

影像学检查和其他检查应因人而异，可包括：

➤ 妇科检查，包括阴道超声检查，评估子宫和卵巢与月经周期和年龄的关系。测量窦卵泡计数（以下简称 AFC），可通过超声评估排卵前卵泡的发育及其向黄体的转化。此外，超声还能确定子宫内膜的具体变化。

➤ 子宫输卵管超声造影（HyCoSy）或子宫输卵管造影（HSG）可用

于观察子宫腔和诊断输卵管堵塞。重要的是，使用碘造影剂（如：Lipiodol）在检查输卵管通畅性时也可起到治疗和诊断作用。不过，这些方法存在潜在的感染风险。

➤ 腹腔镜检查是诊断输卵管腹膜病变（如既往感染或子宫内膜异位症）的最佳方法。然而，腹腔镜检查也存在例如血管、肠道和泌尿道损伤等并发症风险，这也是在非侵入性检查足够的情况下，腹腔镜检查很少被采用的原因。

➤ 宫腔镜检查既可作为诊断工具，也可作为治疗手段，因为它可用于治疗性切除子宫内异常，如子宫息肉或子宫肌瘤。

e. 实验室检测

卵巢储备功能检测被认为是标准检查的一部分。卵巢储备功能是在月经周期第 3 至 5 天通过血清检测抗穆勒氏管激素（AMH）和卵泡刺激素（以下简称 FSH）水平，同时结合超声检查的 AFC 来评估的。在下次月经来潮前一周左右的黄体中期，通过血清孕酮水平的升高确认排卵。

根据女性不孕症的潜在原因，可能还需要进一步的实验室检查。例如，测量促黄体生成素（以下简称 LH）、雌二醇、促甲状腺激素（TSH 和游离 T4）、催乳素、睾酮和性激素结合球蛋白（SHBG）。

f. 总结

根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE），并按照目前的最佳医疗实践，患有女性不孕症的运动员申请治疗用药豁免所需的医疗文件应包括以下详细内容：

➤ 病史和一般体格检查；

- 有助于确诊的实验室检查、影像学检查或其他检查结果;
- 过去和/或目前的治疗清单。

3. 治疗

无论其是否为运动员，女性不孕症的治疗应遵循相同的国际准则。然而，治疗方法的选择是因人而异的，在治疗方法的可获得性方面也可能存在地域差异。

- 期待治疗配合排卵监测;
 - 使用口服或注射药物刺激排卵，包括枸橼酸氯米芬、来曲唑、肌醇、二甲双胍或促性腺激素，如 FSH 或人绝经期促性腺激素（HMG）;
 - 体外受精（IVF），根据预期卵巢反应选择不同的方案。体外受精周期的标准步骤包括：
 - i) 通过促性腺激素释放激素（以下简称 GnRH）激动剂或拮抗剂抑制自发排卵;
 - ii) 每天皮下注射 FSH 或 FSH/LH 复方制剂，刺激卵巢过度排卵;
 - iii) 通过单次注射人绒毛膜促性腺激素（HCG）或布舍瑞林诱导卵母细胞成熟;
 - iv) 经阴道取卵;
 - v) 取精;
 - vi) 卵母细胞和精子混合受精;
 - vii) 将胚胎移植到女性子宫内;
 - viii) 通过阴道黄体酮进行黄体期支持疗法。
- 一个体外受精周期大约需要两到三周，可能需要几个周期。

a. 禁用物质名称

来罗唑（芳香化酶抑制剂）：每日口服 2.5 毫克至 10 毫克，连续五天（月经周期第 3 至 7 天），用于促排卵。

氯米芬：每日口服 50-150 毫克，连续五天（月经周期第 5 至 9 天），是促排卵的另一种方式。

没有科学证据支持在体外受精治疗中使用睾酮或脱氢表雄酮（DHEA）等雄激素补充剂。

请注意，在使用禁用物质或禁用方法之前，无需尝试其他替代方法。医生必须解释选择治疗方法的原因，例如，基于经验、副作用或其他理由，包括（如适用）特定地域的医疗实践以及获得药物的能力。

4. 非禁用的替代治疗

单独使用或与体外受精结合使用**促性腺激素**（FSH 或 FSH/LH）。

人绒毛膜促性腺激素（hCG）在任何时候对男性禁用，但对女性不禁用。hCG 可单次注射用于促排卵，也可在黄体期注射 1-2 次。

二甲双胍

肌醇及相关产物。

5. 停止治疗对健康的影响

如果不孕症得不到治疗，生活质量会显著下降。如果延误治疗，与年龄有关的不孕症会加重不孕症的潜在病因。

6. 治疗监测

通过血液激素检查和定期的超声检查，对不孕症治疗进行单独监测。

7. TUE 批准时长

治疗女性不孕症的 TUE 期限建议为一年。在初始治疗期结束后申请 TUE 时，应提供治疗效果的证明文件。

8. 适当的注意事项

体外受精需要注射促性腺激素和激素类似物，包括 GnRH 激动剂和拮抗剂。有些治疗需要长效 GnRH 激动剂预处理。

《女性不孕症治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-female-infertility>

参考文献

- 1.Fertility problems: assessment and treatment Clinical Guideline (CG156). Published date: February 2013. Last updated September 2017. National Institute for Health Care Systems. www.nice.org.uk.
- 2.ESHRE Guideline on Ovarian Stimulation for IVF/ICSI 2019.

治疗用药豁免申请对照清单——女性不孕症

禁用物质：氯米芬，来罗唑

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
	☐	所有部分均以清晰的笔迹填写
	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
	☐	申请医生的签名
	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
	☐	病史，例如月经史、既往妊娠或流产、性传播疾病、妇科疾病或手术
	☐	内分泌紊乱的症状，如多毛症、痤疮、溢乳、潮热和出汗或疲劳
	☐	一般体格检查，包括妇科检查
	☐	可能影响不孕的生活方式因素和慢性疾病
	☐	对既往治疗的反应（排卵监测、促排卵、体外授精）
	☐	既往和/或当前治疗的清单
☐	如适用，诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
	☐	相关实验室检测（卵巢储备功能检测，例如在月经周期第 3 至 5 天的血清检测抗穆勒氏管激素（AMH）和卵泡刺激素（FSH），结合超声检查的窦卵泡计数（AFC））
	☐	影像学检查结果（如阴道超声检查、子宫输卵管超声造影、子宫输卵管造影、腹腔镜检查、宫腔镜检查）
☐	附加信息（如有必要）	
	☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请对照清单——女性不孕症》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-female>

生长激素缺乏症——成人

禁用物质：人生长激素

1. 引言

成人生长激素缺乏症（以下简称 GHD）。

2. 诊断

a. 病史

GHD 是下丘脑-垂体轴在下丘脑或垂体水平功能障碍所致。成年 GHD 患者包括两类人群：童年时期确诊的 GHD 患者，以及因下丘脑 - 垂体疾病在成年后获得性 GHD 的患者。成人起病的 GHD 属于罕见疾病，其症状隐匿且非特异性，包括疲劳、运动能力差、腹部肥胖以及心理社会功能受损。该病症不存在特异性诊断特征。

对于在儿童期已被诊断为 GHD 的个体，过渡期可界定为始于青春期后期（即接近成年身高时），直至完全成年成熟（达到成年身高后 6~7 年）结束。在此期间，可能需要持续进行人生长激素（以下简称 hGH）治疗，以实现躯体成熟、维持正常的中间代谢以及确保适当的生活质量。

新发 GHD 的成人患者包括下丘脑 - 垂体疾病患者，例如垂体肿瘤、蛛网膜下腔出血、颅脑区域手术或放疗、创伤性脑损伤患者。这类患者可能同时存在其他垂体激素缺乏症状。一般而言，GHD 的诊断应由具有垂体疾病专业知识的内分泌专家确诊。

b. 诊断标准

GHD 的诊断需要适当/合理的临床环境,并通过生化检测确认。对 GHD 的评估应在以下患者中进行:有下丘脑-垂体疾病史(如垂体肿瘤)、接受过颅脑放射治疗后、遭受过严重创伤性脑损伤(以下简称 TBI)的患者,以及部分儿童期接受过 GHD 治疗的个体。

在评估成人或过渡期患者新发 GHD 时,应考虑针对下丘脑和垂体结构异常进行脑部磁共振成像检查,尤其需重点关注下丘脑和垂体区域。

i) GHD 的诊断需通过以下任一种经过验证的生长激素激发试验来确认:

- 胰岛素耐受试验 ($< 3-5 \text{ ng/mL}$)
- 麦西莫林试验 ($< 2.8 \text{ ng/mL}$)
- 胰高血糖素激发试验 ($< 3 \text{ ng/mL}$)

胰岛素样生长因子-1(以下简称 IGF-1)水平具有高度特异性,但敏感性较低(30%~40%的 GHD 患者的 IGF-1 水平处于同龄人正常范围内)。

有以下障碍的患者无须进行生长激素激发试验即可确诊:

- 存在三种以上其他垂体激素缺乏且 IGF-I 水平偏低(显示垂体功能减退的有力证据);
- 已知会导致垂体发育异常及垂体功能减退的转录因子突变[例如: POU1F1 (Pit-1)、PROP-1、LHX-3、LHX-4];
- 已知会导致孤立性 GHD 的基因突变(例如 GH-1 或 GHRH-R)。

ii) 对于曾接受儿童期 GHD 治疗的个体,在过渡至青春期晚期/成年期时必须重新评估,因为某些儿童期 GHD 类型可能会恢复。对于在儿童/青少年时期被诊断为 GHD 的初成年患者,应在停用 hGH 治疗 2-4 周后测

量 IGF-1 水平。然而，在某些情况下，如果临床或遗传依据几乎可明确诊断 GHD，可不必进行生长激素激发试验（见上文）。如前所述，胰岛素耐受试验的诊断阈值为 GH 峰值 $<3\text{--}5\text{ng/mL}$ 。研究显示，在成人患者中应用胰高血糖素激发试验的诊断阈值为 $\text{GH} \leq 3\text{ng/mL}$ （但若成人为超重或肥胖($\text{BMI} > 25$)，阈值应为 $\leq 1\text{ng/mL}$ ）；而麦西莫林试验的阈值为 $\leq 2.8\text{ ng/mL}$ 。

对于 TBI 患者的评估，**评估时机至关重要**。评估应在受伤后至少 12 个月后再进行。

c. 其他相关医学信息

i) GH 和 IGF-1 结果必须以质量单位表示；

ii) IGF-1 浓度低于正常范围不足以作为 GHD 的证据。除非有明确的下丘脑-垂体功能障碍的证据（例如，器质性病变、垂体功能减退伴三种以上其他垂体激素缺乏，或存在上述列出的遗传疾病），否则必须进行生长激素激发试验；

iii) 治疗成人 GHD 的治疗用药豁免（以下简称 TUE）应仅批准给那些有确凿证据患有 GHD 的个体；

iv) 应检查受试者是否存在其他垂体激素缺乏，并在进行 GHD 的生化评估前，给予充分替代治疗。

3. 治疗

a. 禁用物质名称

hGH(例如 Genotropin、Humatrope、Norditropin、Nutropin、Saizen、Saizen、Valtropin、TevTropin) 及长效生长激素类似物(例如帕西生长素、隆促生长素、曲更生长素、efpegsomatropin)。

b. 给药途径

皮下注射。

c. 剂量和频率

i) 女性*: 0.3mg/天(如服用口服雌激素, 可能需要更高剂量)

ii) 男性*: 0.2mg/天

此为初始剂量。需根据临床评估、不良反应及 IGF-1 水平维持在 0 至+1 个标准差范围内来调整剂量, 除非患者有恶性肿瘤病史。

*注意, 部分 30 岁以下成年患者从儿科治疗过渡时, 可能需要更高剂量的 hGH, 例如每日 0.4-0.5 毫克。

d. 建议的治疗时长

1. 成人起病型 GHD 需终身治疗;
2. 儿童起病型 GHD 需在过渡期内重新评估。

4. 非禁用的替代治疗

没有替代 hGH 的治疗方法。

5. 停止治疗对健康的影响

未经治疗的 GHD 患者可能面临的健康后果包括:

- i) 生活质量下降;
- ii) 瘦体重(肌肉量)减少;
- iii) 骨矿物密度降低;

iv) 脂肪量增加;

v) 心血管风险增加, 并对心血管危险因素产生负面影响:

➤ 炎症

➤ 血脂异常

➤ 胰岛素抵抗

6. 治疗监测

治疗过程中应定期进行以下项目监测:

i) IGF-1 水平 (确保其处于按年龄分层的正常范围内);

ii) 血糖和糖化血红蛋白;

iii) 心血管风险标志物;

iv) 骨密度;

v) 生活质量, 可使用针对 GHD 的特异性问卷进行评估, 例如生活质量—成人 GHD 评估表 (QoL-AGHDA)。

7. TUE 批准时长

a. 如果是遗传性、先天性或下丘脑—垂体结构异常, TUE 批准时限为 10 年 (终身使用);

b. 如果是脑外伤或放疗, TUE 批准时限为 2 年。

定期监测结果应每年提交以供审查。

8. 注意事项

鉴于滥用 hGH 对提升运动表现有重大风险, 必须严格遵守相关要求。
GHD 的诊断应由具有下丘脑-垂体疾病专业经验的内分泌科医生确认。

鉴于为 hGH 开具 TUE 可能引发潜在争议, 强烈建议征询一位独立的、

具有下丘脑-垂体疾病专业知识的内分泌科医生的意见。同时，代表国家反兴奋剂机构和国际单项体育联合会进行 TUE 审核的评审人员，也应是具有下丘脑-垂体疾病专业知识的内分泌科医生。

大多数 GHD 的成年患者会自行使用 hGH。虽然自行注射可能看似增加了监测难度，但运动员必须保留一份有关 hGH 处方和注射情况的记录日志。该使用日志可能随时接受审查，包括年度审查。对运动员注射的 hGH 数量必须按照处方严格控制 and 限制。

《生长激素缺乏症——成人治疗用药豁免医生指南》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-growth-hormone-deficiency-adult>

参考文献

1.Yuen KCJ et al. AACE 2019 Guidelines: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. Endocrine Practice Vol 25(11): 1191- 1232. November 2019.

2.Ho, KKY et al. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adults with GH Deficiency II:a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society and Endocrine Society of Australia. European Journal of Endocrinology, 157: 695-700. 2007.

3.Molitch, ME et al. Evaluation and Treatment of Adult Growth Hormone Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Endocrinology Metabolism, 96 (6): 1587-1609. 2011.

4.Garcia JM, Biller BMK, Korbonits M, Popovic V, Luger A, Strasburger CJ, Chanson P, Medic-Stojanoska M, Schopohl J, Zakrzewska A, Pekic S, Bolanowski M, Swerdloff R, Wang C, Blevins T, Marcelli M, Ammer N, Sachse R, Yuen KCJ. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Aug 1;103(8):3083-3093. doi: 10.1210/jc.2018-00665. PMID: 29860473.

5.Tritos NA, Biller BMK. Rev Endocr Metab Disord. 2021 Mar;22(1):109-116. doi: 10.1007/s11154-020-09594-1. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32959175 Review.

6.Maghnite M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. Eur J Endocrinol. 2005 Apr;152(4):589-96. doi: 10.1530/eje.1.01873. PMID: 15817915.

7.Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. Endocr Connect. 2023;12(7): e220504. Published 2023 Jun 12. doi:10.1530/EC-22-0504.

治疗用药豁免申请对照清单

生长激素缺乏症——儿童、青少年和成人

禁用物质：人生长激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
	☐	申请医生的签名
	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
	☐	病史： 下丘脑 - 垂体疾病的遗传性或后天性原因（如垂体肿瘤；放射治疗、手术、创伤性脑损伤），是否存在其他垂体激素缺乏以及支持 GHD 诊断的信息： • 成人期 ⁱ ：疲劳、运动能力差、腹部肥胖、心理社会功能受损 • 过渡期 ⁱⁱ ：儿童期矮小及生长减缓；儿童期人生长激素（hGH）治疗
	☐	体检：成人 GHD 的临床证据，如中心性肥胖、面色苍白、皮肤薄而干燥、体毛稀少；对于处于过渡期的患者，则表现为发育或躯体成熟度不足的迹象。
☐	诊断检测结果应包括以下材料的复印件：	
	☐	实验室检查（附参考范围）：对于正在接受人生长激素的治疗者，需在停药 2 至 4 周后测定 IGF-1；对于创伤后病因所致者，检测时间不得早于脑损伤发生后 12 个月。 基础垂体功能检查：包括促甲状腺激素（TSH）、促卵泡激素（FSH）、黄体生成素（LH）和泌乳素；晨间皮质醇水平作为评估 ACTH 状态的可靠指标。所有新发 GHD 患者（任何年龄）均应进行垂体/下丘脑的磁共振成像检查（MRI），以评估是否存在结构性异常，除非已明确为遗传性病因（见下文）。

☐	如在儿童期确诊，应检测已知可导致垂体功能减退的基因（GH-1 或 GHRH-R）或转录因子突变[例如 PROP-1、POU1F1（Pit-1）]。
☐	生长激素激发试验适用于以下人群： •成人：胰岛素耐受试验、胰高血糖素激发试验、生长激素释放激素（GHRH）—精氨酸激发试验、麦西莫林试验。 •过渡期患者：胰岛素耐受试验、胰高血糖素激发试验、麦西莫林激发试验。 注意：若已确诊为垂体功能减退（即伴有 3 种及以上其他垂体激素缺乏或存在基因/转录因子突变〔见上文〕），则无需进行激发试验。此外，如果停用治疗 2 至 4 周后 IGF-1 水平仍低于 -2SD，也无需额外试验。

i 成人起病型缺乏症

ii 儿童期向成人期的过渡，即已停止身高增长的阶段。

《治疗用药豁免申请对照清单——生长激素缺乏症——成人》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-growth>

生长激素缺乏症——儿童和青少年

禁用物质：人生长激素

1. 引言

儿童和青少年的生长激素缺乏症（以下简称 GHD）可能是孤立性的，也可能是多种垂体前叶激素缺乏综合征的一部分。它可能是先天性的，也可能是后天获得的。只要长骨的骨骺尚未闭合，使用重组人生长激素（以下简称 hGH）进行治疗是合适的。

2. 诊断

a. 病史

GHD 是下丘脑 - 垂体轴功能障碍导致的结果，该疾病无论是在下丘脑还是在脑垂体水平都有可能发生。GHD 的患病率估计在 1: 4000 到 1: 10000 之间。GHD 可能与其他垂体缺陷的疾病同时存在，例如多发性垂体激素缺乏症（MPHD）或孤立性垂体激素缺乏症。GHD 患者可能会出现身材矮小，即身高比人群平均值低 2 个标准差（以下简称 SD）值以上，或身高速度病理性减慢。

在评估儿童/青少年是否患有 GHD 时，必须考虑出生体重低、甲状腺功能减退、青春期发育迟缓、乳糜泻、炎症性肠道疾病、青少年关节炎或其他慢性系统性疾病，以及畸形表型如特纳综合征和遗传诊断，如努南综合征、Prader-Willi 综合征/普拉德-威利综合征和生长激素（以下简称 GH）不敏感综合征。垂体瘤、颅脑手术或放疗、头部创伤或中枢神经系统（以下简称 CNS）感染也可能导致 GHD。特发性矮小症（以下简称

ISS)的定义是身高低于-2SD 评分(或低于第 2.3 身高百分位),且不伴有任何可能导致生长减缓的其他并发症或病症。在许多国家,ISS 是使用 hGH 治疗的获批适应症。请参阅 《身材矮小治疗用药豁免医生指南》文件,其中包含了非生长激素缺乏的相关情况。

由于并非所有 GHD 患儿都需要持续治疗直至其成年,因此治疗该疾病的过渡期非常重要。过渡期可定义为从青春期后期开始(接近成人身高的时间),至完全成熟(达到成人身高后 6-7 年)为止的阶段。在此期间,有必要继续进行 hGH 治疗,以使体细胞获得成熟、保持正常的中间代谢和适当的生活质量。然而,重新确认 GHD 的诊断可能是需要,并且在此之后定期进行重新评估是必要的。

b. 诊断标准

生长学(儿童生长模式与既定性别和种族标准相比较)是诊断儿童是否患有 GHD 的临床依据。任何患有严重身材矮小($<-3SD$)、严重生长减速(身高速度 $<-2SD$)、不太严重的身材矮小($<-2SD$)和生长减速($<-1SD$)、有脑肿瘤史、CNS 感染、颅脑照射、其他器质性垂体异常或垂体异常的影像学证据的儿童都可作为 GHD 的评估依据。

GHD 的诊断通过评估 GH-胰岛素样生长因子-1-IGFBP 轴确定,并通过生化试验和相关检查证实。对有以下丘脑-垂体疾病证据的儿童,接受过颅脑放疗的个体、存在其他垂体激素缺乏的个体或在儿童时期曾接受过 GHD 治疗的个体应该进行 GHD 评估。

对疑似 GHD 患儿的评估应包括:

i) 病史和体检,专门调查是否存在慢性病或畸形遗传性疾病;

ii) 测定身高，并与同性别和同种族标准相比较；

iii) 计算身高增长速度；

iv) 通过 NGS panel 检测 PROP-1, POU1F1 (Pit-1), LHX-3, LHX-4 及其他近期个体化的基因来评估导致 GHD/MPHD 的遗传性疾病。此外，一些明确的遗传性疾病，如普拉德-威利综合征，也可能表现为 GHD/MPHD

v) 放射学/影像学评估（检查）

➤ 根据左手和手腕的 X 光片估算骨龄

➤ 下丘脑 - 垂体区 (MRI) 的核磁共振成像

vi) 测定生长因子浓度

➤ 胰岛素样生长因子-1（以下简称 IGF-1）

➤ 胰岛素样生长因子结合蛋白（IGFBP-3）

➤ GH 激发试验；在以下至少两项试验中应达到 7ng/ml 的临界值

✓胰岛素耐受试验

✓精氨酸

✓生长激素释放激素（GHRH）+精氨酸

✓胰高血糖素

✓可乐定

✓其他新提出的 GHD 刺激试验，例如：马昔瑞林或其他口服

GH 促分泌剂

请注意：如果在没有青春期前性激素预处理的情况下诊断出 GHD，则应考虑在青春期发育期间重复进行 GH 刺激试验，以验证 GHD 是否持续存在。

c. 过渡期（根据上文第 2a 节中的定义）

i) 由于某些形式的儿童期 GHD 可能不是永久性的，因此必须对接受过儿童期 GHD 治疗且正处于过渡期的青少年/青年成人重新进行评估。对于在儿童/青少年时期被诊断为 GHD 的新发成人，应在停止 hGH 治疗 2-4 周后重新测定 IGF-1 水平。然而，在某些情况下，不需要生长激素激发试验，当依据临床或遗传学几乎可以确定为 GHD 时，则无需进行 GH 刺激试验。

这适用于以下患者：

➤ 三种以上其他垂体激素缺乏和 IGF-I 水平较低（垂体功能减退的有力证据）；

➤ 已知可导致垂体发育不良和垂体功能减退的转录因子突变（例如 POU1F1（Pit-1）、PROP-1、LHX-3、LHX-4）；

➤ 已知可导致孤立性 GHD 的基因突变（如 GHH-1 或 GHRH-R）。

ii) 应在线性增长停止后重新评估，包括：

➤ 测定身高、体重、BMI 和人体

➤ 血清 IGF-1 水平

➤ 如需，生长激素激发试验：

✓ 胰岛素耐受试验（<5ng/mL）

✓ 胰高血糖素激发试验（<5ng/mL）

✓ 马西瑞林试验（<2.8ng/mL）

✓ 其他

d. 相关医疗信息

1. GH 和 IGF-1 结果必须以质量单位表示。

2. IGF-1 浓度低于年龄/青春期阶段的-2SD 时不足以证明儿童和青少年患有 GHD。如果没有其他证据表明下丘脑-垂体功能障碍，则必须进行激发试验。

3. 应检查受试者是否有其他垂体前叶缺陷，并应予以更换和监测。

4. 应适当评估和管理心血管风险标志物。

5. GHD 患者的骨密度可能低于正常水平，应予以监测。

3. 治疗

a. 禁用物质名称

hGH

b. 给药途径

皮下注射

c. 起始剂量

25-50 微克/千克/天

d. 调整治疗剂量

根据生长反应(身高标准差或身高增长速度变化)、不良反应和 IGF-1 水平，调整剂量。

e. 时长

儿童期发病的 GHD 个体的 hGH 状态需在过渡期内重新评估。

4. 非禁用的替代治疗

hGH 无替代疗法。

5. 停止治疗对健康的影响

如对 GHD 不进行治疗，将会对患者健康构成以下后果：

- a. 身高不能持续增长
- b. 生活质量下降
- c. 骨骼矿物质密度降低
- d. 脂肪量增加
- e. 心血管风险增加，对心血管危险因素有负面影响：
 - i) 炎症
 - ii) 血脂异常
 - iii) 胰岛素抵抗

6. 治疗监测

应当使用以下检查方法监测治疗：

- 1. 线性增长（如适用）
- 2. IGF-1 水平
- 3. 骨龄

7. 治疗用药豁免（以下简称 TUE）批准时长

- a. 如果遗传、先天性或下丘脑 - 垂体结构异常，或辐射，则为 10 年。
- b. 如果是由于脑外伤或特发性，则为 4 年。

运动员应每年提交一次定期复诊结果，以供审核。

8. 适当的注意事项

由于滥用 hGH 以提高运动能力水平存在重大风险，必须严格遵循上述诊断和监测要求。诊断应当由内分泌科医生确认。对 TUE 的审核也应当由内分泌科医生参与审批。

大多数 GHD 患者会自行施用 hGH。尽管自行给药可能会给 TUE 审批等程序带来困难，但运动员应保留医生开具的 hGH 处方和自行给药的频率、剂量和使用时间等信息。因为反兴奋剂组织可能会随时对此进行审核，包括年度审核。

向运动员提供 hGH 的剂量必须严格控制，并需按照医生的处方使用。

《生长激素缺乏症－儿童和青少年治疗用药豁免医生指南》英文版
详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-growth-hormone-deficiency-children-and>

参考文献

1. Grimberg A et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency: a statement of the Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research in Paediatrics*, 86: 361-397. 2016.
2. Cook, DM and Rose, SR. A Review of Guidelines for Use of Growth Hormone in Pediatric and Transition Patients, *Pituitary*, 15: 301-310. 2012.
3. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, et al Growth hormone therapy in children; research and practice-a review *Growth Hormone and IGF Research* 2019; 44:20-32.
4. Richmond, EJ and Rogol AD, Testing for Growth Hormone Deficiency in Children. *Growth Horm IGH Res.* 50: 57-60. 2019.
5. Yuen KCJ et al. AACE 2019 Guidelines: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocrine Practice*. Vol 25(11):1191-1232.
6. Garcia, JM et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2018, 103 (8): 3083-3093.

治疗用药豁免申请对照清单

生长激素缺乏症——儿童、青少年和成人

禁用物质：人生长激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
	☐	申请医生的签名
	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
	☐	病史： 下丘脑 - 垂体疾病的遗传性或后天性原因（如垂体肿瘤；放射治疗、手术、创伤性脑损伤），是否存在其他垂体激素缺乏以及支持 GHD 诊断的信息： • 成人期ⁱ：疲劳、运动能力差、腹部肥胖、心理社会功能受损 • 过渡期ⁱⁱ：儿童期矮小及生长减缓；儿童期人生长激素（hGH）治疗
	☐	体检：成人 GHD 的临床证据，如中心性肥胖、面色苍白、皮肤薄而干燥、体毛稀少；对于处于过渡期的患者，则表现为发育或躯体成熟度不足的迹象。
☐	诊断检测结果应包括以下材料的复印件：	
	☐	实验室检查（附参考范围）：对于正在接受人生长激素的治疗者，需在停药 2 至 4 周后测定 IGF-1；对于创伤后病因所致者，检测时间不得早于脑损伤发生后 12 个月。 基础垂体功能检查：包括促甲状腺激素（TSH）、促卵泡激素（FSH）、黄体生成素（LH）和泌乳素；晨间皮质醇水平作为评估 ACTH 状态的可靠指标。所有新发 GHD 患者（任何年龄）均应进行垂体/下丘脑的磁共振成像检查（MRI），以评估是否存在结构性异常，除非已明确为遗传性病因（见下文）。

☐	如在儿童期确诊，应检测已知可导致垂体功能减退的基因（GH-1 或 GHRH-R）或转录因子突变[例如 PROP-1、POU1F1（Pit-1）]。
☐	生长激素激发试验适用于以下人群： •成人：胰岛素耐受试验、胰高血糖素激发试验、生长激素释放激素（GHRH）—精氨酸激发试验、麦西莫林试验。 •过渡期患者：胰岛素耐受试验、胰高血糖素激发试验、麦西莫林激发试验。 注意：若已确诊为垂体功能减退（即伴有 3 种及以上其他垂体激素缺乏或存在基因/转录因子突变〔见上文〕），则无需进行激发试验。此外，如果停用治疗 2 至 4 周后 IGF-1 水平仍低于 -2SD，也无需额外试验。

i 成人起病型缺乏症

ii 儿童期向成人期的过渡，即已停止身高增长的阶段。

《治疗用药豁免申请对照清单——生长激素缺乏症——成人》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-growth>

炎性肠病

禁用物质：糖皮质激素

1. 引言

炎性肠病（以下简称 IBD）具体包括克罗恩病（以下简称 CD）和溃疡性结肠炎（以下简称 UC），也包括其他一些未分类的 IBD（以下简称 IBDu），大约见于 10% 的病例当中。这类疾病是慢性间歇性发作的疾病，主要影响胃肠道，也有可能引起肠外症状，如关节痛和皮肤病。这些疾病可能具有家族性倾向，影响范围分布于各个年龄阶段，但通常会在 30 岁之前发病，高峰期为 14 至 24 岁。CD 和 UC，主要是 UC，在 50 至 70 岁之间会出现第二个发病小高峰。因此，现役的年轻运动员通过申请豁免来使用包括糖皮质激素（GC）在内的禁用物质，这种情况并不罕见。然而，依照该疾病的治疗管理原则，这些药物只能短期使用（单次最长时间为 3 个月），用于治疗病情急性发作，如果需要更加频繁的用药，则应开始“节制激素疗法”维持用药，以确保患者病情得到缓解。

2. 诊断

a. 病史

IBD 具有特征性病史，可能包括排便习惯改变，通常是腹泻，并可能伴随血便、发热、腹痛、厌食和体重减轻。UC 通常只影响大肠，其炎症更为浅表；而 CD 所导致的透壁性炎症则会影响整个胃肠道，该病患者在幼年时期可能常因为小肠疾病导致营养吸收不良导致生长迟缓。各类并发症很常见，特别是 CD 患者，可能导致肛周疾病、瘻管形成、脓肿和穿

孔。

b. 诊断标准

基于可疑的病史和家族史，确诊 IBD 通常需要在胃肠病专家指导下进行一系列具体的检查。应要求进行粪便检测以确认无感染且存在炎症，同时常规的实验室筛查应检查贫血、铁缺乏、慢性炎症和吸收不良的情况。需要对胃肠道状况进行详细评估，以便探查 IBD 的分布范围和严重程度。不存在单一的诊断金标准，确诊也不应当完全依赖于放射学影像。对于 CD，可以通过胃镜检查、结肠镜检查和无线胶囊内镜检查获取直观的全胃肠道视觉影像，或通过计算机断层扫描（以下简称 CT），磁共振（以下简称 MR）和 US 影像和/或活检以获取选定部位的特定病理特征。对于 UC，结肠镜检查通常就足够了。总而言之，将临床、组织学、放射学和生化标志物方面的依据进行整合，通常能够确诊 IBD。

为了确定是否存在并发症，例如脓肿，还可以进行 CT 或磁共振扫描（以下简称 MRI）扫描。

c. 其他相关医学信息

排便习惯紊乱、体重减轻、厌食和异常疲劳等相关病史，通常都是由初级保健医生/家庭医生首先发现的。如果患者也是一名精英运动员，针对上述情况，则更需要寻求相关专家提供建议并依照上述步骤予以确诊。尽管该疾病具有间歇性和复发性的特点，但是应该牢记，常见的 IBD 临床症状，例如腹痛和腹泻，依然可能由活动性疾病以外的其他原因所引起。在开始针对性治疗之前，一定要进行彻底的排查。

3. 治疗

IBD 是一种终身性复发性疾病，虽然在发作时通常会伴随着明显的症状，但是在病情缓解期，患者也可能完全没有症状。然而，发作的频率以及黏膜的内镜表现决定了是否需要使用维持性药物来使患者保持病情缓解状态。

当前已经开发出了几套评分系统，用于常规监测病情以及尽早确认疾病复发并开始治疗。针对 UC 已经建立了简易慢性结肠炎活动指数（SCCAI），而对于 CD 则经常使用 Harvey-Bradshaw 指数（HBI）或克罗恩病活动指数（以下简称 CDAI）。上述这些评分系统都有明确的指标阈值来区分病情缓解期和活动期。这些评分系统指数的计算工具也都可以在互联网上找到，可结合患者数据、实验室指标和检查结果进行评分，以便协助确定是否需要使用糖皮质激素治疗。然而，这些评分系统都存在着一个公认的局限性，即与内镜检查结果缺乏强有力的关联。

IBD 治疗通常包括急性发作治疗药物（例如糖皮质激素以及针对 UC 的 5-ASA 制剂）和缓解期维持药物（如免疫调节剂和生物制剂）。此外，特别是对于 UC，预先了解病变的位置和程度对于使局部治疗发挥最大效果至关重要。糖皮质激素是治疗 IBD 急性发作的重要辅助药物，但在缓解期不应使用。

a. 全身性糖皮质激素

根据 2022 年禁用清单，口服、直肠或任何注射途径使用糖皮质激素仅在赛内禁用。然而即使是在赛外用药，赛内尿样当中的糖皮质激素水平也可能高于既定的实验室报告水平。根据《世界反兴奋剂条例》，由此产生的兴奋剂检测阳性，即阳性检测结果（以下简称 AAF），可能会使

运动员受到严格责任概念下的处罚。然而，根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）第 4.1e 条的规定，如果由于赛外用药导致出现赛内 AAF，运动员可以申请追溯性治疗用药豁免（以下简称 TUE）。

b. 给药途径

在 IBD 的治疗过程中，糖皮质激素可以通过口服、静脉或直肠途径给药。

c. 剂量和频率

糖皮质激素应仅限于治疗病情急性发作时使用，而不应作为常规性预防用药。应当及早发现并及时治疗病情加剧，以避免不必要的大剂量长时间使用糖皮质激素来控制并发症。尽管如此，口服一定剂量的泼尼松（最大剂量每日 1mg/kg 体重，通常剂量每日 40~60mg）在 IBD 的急性期治疗当中可能还是必要的，服药数周后逐渐减量，最长维持三个月。减量过于保守会导致不必要的副作用，减量过于激进则会有复发的风险。

重症患者通常需要住院治疗，予以静脉注射氢化可的松 400mg/日或甲泼尼龙 60~80mg/日，持续滴注或分次给药。糖皮质激素的用药剂量是高度个体化的，需要相关专家进行把控，并与其他治疗药物相互搭配。一小部分 IBD 患者，尤其是反复和/或长期应用激素的个体，会出现激素依赖性，通常可以通过适当升级为高级疗法（免疫调节剂、生物制剂和小分子）来避免。

d. 治疗时长

考虑到 IBD 的慢病性质，运动员很可能需要终身治疗，或者是至少涵盖他们从事高强度体育运动的时间。然而，糖皮质激素应当仅用于病

情急性发作，依照国际指南，应当尽量限制糖皮质激素在 IBD 患者当中的持续性使用。如果需要频繁使用糖皮质激素，应当开始使用免疫调节剂、生物制剂或小分子来进行维持治疗。

4. 非禁用的替代治疗

允许用于维持性治疗并减少糖皮质激素疗程剂量的药物包括免疫调节剂（如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤）、5-氨基水杨酸盐、止痛药和抗生素。近年来，所谓的生物制剂，例如抗肿瘤坏死因子 TNF 药物（如英夫利昔单抗、阿达木单抗）、抗整合素（如韦多利珠单抗）和抗白介素 IL-12/23 抗体（如乌司奴单抗）和小分子 JAK 抑制剂（托法替尼、菲戈替尼、乌帕替尼）和 S1P 调节剂（奥扎尼莫德、艾曲唑胺）也已经被用于 IBD 的症状缓解和维持性治疗。

5. 停止治疗对健康的影响

如果不治疗，IBD 病程可能会反复波动并且持续进展，甚至可能会危及生命。

6. 治疗监测

IBD 处于缓解期时，运动员可能完全无症状，不需要进行太多监测。治疗通常需要家庭医生的日常监督，并建议专科医生（胃肠病专家）至少每年一次或根据临床需要进行复查。如果患者使用硫唑嘌呤制剂，还需定期进行血液指标监测和/或药物浓度水平监测和定期影像和/或结肠镜检查，以便进一步优化个体治疗。

如前所述，在急性加重时期，相关的 IBD 活动度评分指标（SCCAI、HBI、CDAI）可用于对病情进行初步评估。粪便钙卫蛋白是一种能够提示

肠道炎症状态的粪便检测指标，与内镜检查结果密切相关，建议进行评估。

7. TUE 批准时长

依照记录的病情，如果需要口服糖皮质激素进行长期低剂量维持治疗或者是反复间断性治疗，那么最长可以批准 12 个月的 TUE。批准的同时也应当明确指出，在下个治疗周期申请豁免的时候，需要由治疗的医生提供最近 12 个月的治疗状况或用药总结。TUE 委员会应当保留在审批时要求提供相关医疗记录的权利，以便确认符合 TUE 批准条件。对于已经具有先例的高风险糖皮质激素滥用项目（如自行车）相关运动员的申请应当谨慎，长有效期的批准可能不适用于这些群体。

在特定情况下，如果病情长期稳定，那么 IBD 相关的 TUE 建议有效期也可以延长至最长 4 年，每年由专家审核。应当让患有 IBD 的运动员明确一个常识，即在急性发作期和病情缓解期，糖皮质激素的需求不同。运动员必须在治疗医生的协助下，提供因急性发作需要糖皮质激素治疗的书面记录，以避免药物滥用。

《炎性肠病治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-inflammatory-bowel-disease>

参考文献

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11(1):3-25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
2. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae091
3. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders [published correction appears in J Crohns Colitis. 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.]. J Crohns Colitis. 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management [published correction appears in J Crohns Colitis. 2017 Dec 4;11(12):1512. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx105.] [published correction appears in J Crohns Colitis. 2023 Jan 27;17(1):149. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac104.]. J Crohns Colitis. 2017;11(7):769-784. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009

5. Zakaria AA, Rifat SF. Inflammatory bowel disease: concerns for the athlete. *Curr Sports Med Rep.* 2008;7(2):104-107. doi:10.1097/01.csmr.0000313398.94816.47
6. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007;369(9573):1641-1657. doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X
7. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3):439-444.
8. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004;53 Suppl 5(Suppl 5):V1-V16. doi:10.1136/gut.2004.043372
9. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut.* 1998;43(1):29-32. doi:10.1136/gut.43.1.2910.
10. Sachar, DB, Walfish, AE, "Overview of Inflammatory Bowel Diseases." Revision February 2010 Merck Manual 19Th Ed.

治疗用药豁免申请对照清单——炎性肠病

禁用物质：糖皮质激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：
☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	申请医生的签名
☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：
☐	病史，家族史，相关体征和症状、发病年龄、后续病程
☐	体格检查和专项检查（血清学、放射学、内镜、高科技成像、组织学）结果
☐	由专科医生（胃肠病学家）解释检查结果和适用的诊断指数（SCCAI, CDAI, HBI）
☐	全身使用糖皮质激素（剂量、频率、给药途径）
☐	对治疗的反应（发作/缓解的控制和频率）
☐	对允许使用的免疫调节制剂和生物制剂的使用情况
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：
☐	相关实验室检查（如，血清学粪便/便潜血检查）
☐	影像学检查结果（X光、钡灌肠、胃镜检查、肠镜检查、结肠镜检查、CT、MRI）
☐	活检组织学检查结果
☐	附加信息（如有必要）
☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请对照清单——炎性肠病》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application>

静脉输液和/或静脉注射

1. 引言

自 2005 年以来，静脉输液和注射（即通过滴注或推注方式，直接将液体和/或处方药注入静脉）已被列入世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）《禁用清单》禁用方法 M2. 化学和物理篡改¹。“每 12 小时的静脉输液和/或静脉注射量累计超过 100ml，但在医院治疗、手术治疗或临床诊断检查过程中正当的使用除外”¹禁用。

该禁用规定针对剂量，因此即使被输注的物质本身未被禁用，仍需遵守。若被输注物质本身为禁用物质，则无论输注发生在何处，都需为该物质申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）。也就是说，当被输注物质属于被禁止药物时，“在医院治疗、手术治疗或临床诊断检查过程中”的例外情形将不再适用。

关于“医院治疗、手术治疗或临床诊断检查”的例外情形，虽然不同国家对医院的定义可能不尽相同，有些情况一定不属于上述例外情形，因此必须申请 TUE。

一些不属于例外情形因此需要申请 TUE的情况包括：

- a. 医生办公室、酒店房间、住宅、帐篷或车内*
- b. 赛事组织者的医疗设施、帐篷、急救站或起终点设施
- c. 医院设施以外的静脉输液诊所或任何诊所/治疗室或中心，除非进行临床诊断检查或手术治疗

*如果运动员在医院接受后续治疗之前，已经在救护车上开始静脉输

液，则通常不需要 TUE。

请注意，以上例子并未完整列出通常需要 TUE 的输液的所有情况。

附录中的表格详细介绍了允许或禁止使用或不使用禁用物质进行静脉输液/注射的原则和实例。

关键信息如下：

i) 如果输液或注射的非禁用物质不属于医院治疗、外科手术或临床诊断检查的一部分，那么如果在 12 小时内使用的液体超过 100 毫升，就必须为禁用方法提交 TUE。

ii) 如果禁用物质是通过静脉输液或注射给药，则无论输液量是否少于 100 毫升或给药环境/情况如何，都必须提交该禁用物质的 TUE 申请。

iii) 在医疗紧急情况下或在临床时间紧迫的情况下，运动员可根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）申请追溯性 TUE。

2. 诊断

a. 病史

运动员的病史概况和体格检查结果应证实导致需要静脉输液的诊断和/或临床状况。TUE 申请中必须包括对临床情况的描述，包括治疗前的疾病症状和体征以及静脉输液的具体医学指征。

尽管作为医院治疗、手术治疗或临床诊断检查的一部分进行的静脉输液或注射不在禁止之列，但建议运动员获取并保存一份干预或手术的医疗记录副本。当然，如果在这些情况下使用了禁用物质，则需要为该物质申请 TUE。

b. 诊断标准

应根据世界卫生组织的《国际疾病分类（第十一版）》（以下简称 ICD-11）确定明确的诊断或临床状况。在某些情况下，特别是在紧急情况下输液时，可能无法明确诊断（见第 5 节）。因此，应尽可能解释运动员的临床状况和情况以及相关的客观检查结果。

c. 相关医疗信息

应详细描述输液的物质、输液速度以及主治医生提供的任何其他相关临床信息。必须解释为何被允许的替代疗法不是有效的选择，例如脱水情况下的口服补液疗法。还应包括任何会影响批准 TUE 决定的现有并发症。

3. 治疗

静脉输液的合法医疗指征已得到充分确定，通常与医疗紧急情况或住院治疗有关。如果运动员接受了静脉输液治疗，应在医疗档案中记录详细情况，并在需要申请 TUE 时提交。

当静脉输液被施用于运动员时，应符合以下标准：

- 明确描述的诊断和/或临床状况
- 尝试允许的替代治疗在医学上不合理
- 治疗由医生下达医嘱，并由有资质的医务人员实施
- 有充分的治疗医疗记录

在体育运动中使用静脉输液通常与体力消耗后的补液有关，这种情况是对各种补液方法必要性和有效性产生争议的主要原因。我们必须明白，在运动和/或急性减重后使用静脉输液补充液体来纠正轻度至中度脱水，既没有临床指征，也没有医学文献证实。已有大量科学证据证实，

口服补液是首选治疗方法，甚至可能比静脉输液更有效³⁻¹⁵。

脱水的另一个常见原因是感染性腹泻，在陌生环境旅行时尤其常见。同样，在这种临床情况下，口服补液是首选和最有效的补液方法，除非医疗条件证明选择静脉注射治疗是合理的¹⁹。可以理解的是，在某些情况下，运动员可能难以摄入和保留口服液体。这一点应在临床记录中加以说明。

a. 禁用方法名称

每 12 小时的静脉输液和/或注射量累计超过 100ml，但在医院治疗、手术治疗或临床诊断检查过程中正当的使用除外。

b. 建议的治疗时长

这取决于诊断和特定的临床状况或情况。如果是输液是单次干预，TUE 时长应与具体发生的情况有关，有效期相对较短。

4. 其他非禁用的替代治疗

在临床上适用的情况下，应当在进行静脉给药前考虑口服补液体和/或药物。

5. 停止治疗对健康的影响

这些将取决于临床状况和情况。然而，在出现医疗紧急情况时，停止静脉注射治疗可能会导致严重的健康损害甚至死亡。医务人员可能会在完成全临床评估之前，在某些紧急情况下打开静脉输液管以监测运动员的情况。这将由现场的医务人员决定。输液环境将决定是否需要追溯性 TUE。

因此，必须始终优先考虑运动员的健康和福祉。因此，当医务人员

考虑将静脉输液作为一种治疗方案时，应像评估其他病人一样评估运动员的医疗需求。如果医务人员判断运动员的临床情况不稳定和/或处于紧急情况下，绝不能以该方法被列入禁用物质和方法清单为由而拒绝为其提供静脉输液治疗。

6. 治疗检测

应由主治医生或其代理人持续评估，直至达到预期的治疗效果。

7. TUE 批准时长和建议的评估程序

TUE 的期限应仅限于治疗临床状况或进行医疗干预所需的时间。持续时间较长和使用频率较高的静脉输液通常发生在医院环境中，因此不需要 TUE。

8. 注意事项

评估静脉输液或注射的临床适应症是主治医生的责任。然而，运动员有责任告知主治医生，根据 WADA 的规定，在非紧急情况下，在 12 小时内静脉输液超过 100 毫升的液体是被禁止的。运动员还有责任在需要时提出并完成随后的 TUE 申请。

应当强调的是，在医疗检查和治疗期间，必须始终优先考虑运动员的健康和福祉。

《静脉输液和/或静脉注射治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-intravenous-infusion>

参考文献:

1. World Anti-Doping Agency, WADA Prohibited List:
<https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>

2. World Anti-Doping Agency, International Standard for Therapeutic Use Exemptions:

<https://www.wada-ama.org/en/resources/world-anti-doping-program/international-standard-therapeutic-use-exemptions-istue>

3. Arbitral Award, CAS 2002/A/389-393.

4. Arbitral Award, CAS 2006/A/1102 & 1146

5. Canadian Academy of Sports Medicine: A brief overview about intravenous hydration in athletics. Casa DJ, Maresh CM, Armstrong LE et al. Intravenous versus oral rehydration during a brief period: responses to subsequent exercise in the heat. Med. Sci. Sports Exerc. 2000 Jan; 32(1): 124-133.

6. Webster S, Rutt R, Weltmann, A. Physiological effects of a weight loss regimen practiced by college wrestler. Med. Sci. Sports Exerc. 1990 Apr; 22(2): 229-34.

7. Naghii, MR. The Significance of Water in Sport and Weight Control. Nutr. Health. 2000;14(2), 127-132.

8. Sawka, MN. Physiological consequences of hypohydration: exercise performance and thermoregulation. Med. Sci. Sports Exerc. 1992 Jun; 24(6):657-70.

9. Maresh CM, Herrera-Soto JA, Armstrong LE, et al. Perceptual responses in the heat after intravenous versus oral rehydration. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001 Jun; 33(6):1039-1045.

10. Castellani JW, Maresh CM, Armstrong LE, et al. Endocrine responses during exercise-heat stress: effects of prior isotonic and hypotonic intravenous rehydration. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1998 Feb; 77(3): 242-248.

11. Kraemer WJ, Fry AC, Rubin MR, Triplett-McBride T, et al. Physiology and performance responses to tournament wrestling. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001 Aug; 33(8):1367-78.

12. Mudambo SM, Reynolds N. Body fluid shifts in soldiers after a jogging/walking exercise in the heat. *Centr. Afr. J. Med.* 2001 Sept-Oct; 47(9-10): 220-225.

13. Landers DM, Arent SM, Lutz RS. Affect and cognitive performance in high school wrestlers undergoing rapid weight loss. *J. Sport Exerc. Psychol.* 2001 Dec; 23(4): 307-316.

14. Riebe D, Maresh CM, Armstrong LE, Kenefick RW, et al. Effects of oral and intravenous rehydration on ratings of perceived exertion and thirst. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1997 Jan; 29(1): 117-124.

15. Rogers IR, Hook G, Stuenkel KJ, et al. An Intervention Study of Oral Versus Intravenous Hypertonic Saline Administration in Ultramarathon Runners with Exercise-Associated Hyponatremia: A Preliminary Randomized Trial. *Clin. J. Sport Med.* 2011 May; 21(3); 200-3.

16.Casa DJ, Ganio MS, Lopez RM etal. Intravenous versus oral Rehydration: Physiological, Performance, and Legal Considerations. Curr. Sports Med. Rep. 2008; 7 (4); S41-49.

17.Vandenbos F, etal. Relevance and complications of intravenous infusion at the emergency unit at Nice University Hospital. J. Infect. 2003 Apr; 46(3): 173-6.

18.ASOIF Medical Consultative Group: Minutes of the meeting 7th May 2006.

19.Binder HJ, Brown I, Ramakrishna BS, Young GP.Oral rehydration therapy in the second decade of the twenty-first century. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(3):376. doi:10.1007/s11894-014-0376-2.

附录

下面三个表格说明了在静脉输液过程中可能允许或禁止的方法和物质的四种组合。

表格 1

原则上，在物质和方法可能被允许或禁用时，存在四种可能性

禁用方法 禁用物质	允许方法 禁用物质
禁用方法 允许物质	允许方法 允许物质

表格 2

当输液不是在医院治疗、手术治疗或临床诊断检查期间进行时的 TUE 要求。禁用和允许使用的物质的名称用作示例。

禁用方法： 12 小时内静脉输液 >100 毫升 禁用物质：呋塞米 物质需要申请 TUE 方法需要申请 TUE	允许方法： 12 小时内静脉输液 ≤100 毫升 禁用物质：胰岛素 物质需要申请 TUE
禁用方法： 12 小时内静脉输液 >100 毫升 允许物质：右旋糖 方法需要申请 TUE	允许方法： 12 小时内输液量 ≤100 毫升 允许物质：蔗糖铁 无需申请 TUE

表格 3

当输液是在医院治疗、手术治疗或临床诊断检查期间进行时的 TUE 要求。禁用和允许使用的物质名称用作示例。

禁用方法： 静脉输液 > 100 毫升 / 12 小时 禁用物质：呋塞米 物质需要申请 TUE	允许方法： 静脉输液 ≤ 100 毫升 / 12 小时 禁用物质：胰岛素 物质需要申请 TUE
禁用方法： 静脉输液 > 100 毫升 / 6 小时 允许物质：右旋糖 无需申请 TUE	允许方法： 静脉输液 ≤ 100 毫升 / 6 小时 允许物质：昂丹司琼 无需申请 TUE

治疗用药豁免申请对照清单——静脉输液和/或静脉注射

禁用方法：12 小时以内总量>100 毫升

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
	☐	所有部分均以清晰的笔迹填写
	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
	☐	申请医生的签名
	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
	☐	病史：发病时的症状、疾病进程、开始治疗。必须确定/描述输液给药的部位。（注：作为医院治疗、外科手术或诊断程序的一部分进行的输液不需要 TUE，除非它们含有禁止物质）
	☐	检查结果：如，疾病的体征或相关医学状况
	☐	解释症状、临床结果和检测结果
	☐	疾病或最可能的医疗状况的诊断
	☐	输液：输注的体积和时间（仅在 12 小时内输液超过 100ml 才需要 TUE）以及物质（如果输注了任何禁用物质），包括剂量和频率
	☐	对治疗/疾病进程的反应
	☐	如果未给予替代治疗（如口服液体），解释为何选择静脉输液给药
☐	诊断检验结果应包括（原件的副本或打印件）	
	☐	实验室检测：如适用，如，Hb/Hct、电解质、血细胞计数、血清铁蛋白等
☐	附加信息（如有必要）	
	☐	根据各反兴奋剂组织的具体要求

《治疗用药豁免申请对照清单——静脉输液和/或静脉注射》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-intravenous>

内源性睡眠障碍

一、引言

日间过度思睡(以下简称 EDS)是一种常见病。引起 EDS 的原因很多,包括:

➤内源性睡眠障碍[如发作性睡病、阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征(OSAHS)和特发性嗜睡症];

➤外源性睡眠障碍(如睡眠卫生不良、睡眠不足综合征、毒素诱发的睡眠障碍);

➤昼夜节律睡眠障碍(如时区变更“时差反应”综合征、轮班工作睡眠障碍);

➤与躯体疾病相关的睡眠障碍(如痴呆、帕金森病);和

➤与精神障碍相关的睡眠障碍(如精神病、情绪障碍、焦虑症)。

详细的临床病史、体格检查和其他适当的检查有助于确定病因。

治疗 EDS 的最佳方法是治疗潜在的疾病。

内源性睡眠障碍,特别是发作性睡病和特发性嗜睡症,可能需要考虑使用拟交感神经药物(如哌甲酯和右旋苯丙胺)和/或促醒药物,如莫达非尼进行治疗。拟交感神经药物应当仅在严重睡眠呼吸暂停病例中,其他治疗方法无效时,才应考虑使用。

内源性睡眠障碍的诊断需要由有睡眠障碍诊断和治疗经验的医生提供。

二、发作性睡病

1. 临床特征

发作性睡病的特点是白天思睡不受控制，在正常睡眠觉醒时进入快速眼动睡眠期（以下简称 REM）。

发作性睡病的另一个主要症状是猝倒。猝倒是指强烈情绪（最常见的情绪之一是大笑）引发的自主肌张力突然丧失。

其他症状包括睡眠瘫痪症（包括入睡时或觉醒时出现短暂的完全瘫痪状态）和/或入睡时出现生动的听觉或视觉幻觉（即催眠幻觉），主诉夜间睡眠几乎总是受到干扰。发作性睡病是一种终身疾病，尚无治愈方法，通常在 10 至 30 岁之间首次出现明显症状；由于症状可能会缓慢发展多年，直到严重影响日常生活，因此诊断可能比较困难。发作性睡病是一种无法治愈的终身疾病，通常症状在 10 岁至 30 岁之间首次显现；诊断可能较为困难，因为这些症状会在多年内逐渐发展，直到变得严重到影响日常生活为止。

2. 诊断标准

诊断标准（基于美国睡眠医学学会标准）：

a. 主诉严重 EDS，每天都会发生，持续时间至少 3 个月；患者小睡后通常会在短时间内恢复精力；

b. 有明显的猝倒症病史，即强烈的情绪（恐惧、惊讶，或更可能是积极情绪，如开玩笑或大笑）引发的肌张力突然丧失，发作时间短暂（少于 2 分钟），可影响膝盖、颈部或面部。不会像“晕厥发作”、晕厥或其他突然失去肌张力的情况一样失去知觉；

c. 排除任何可能导致发作性睡病的躯体疾病或精神疾病。这应包括

神经和精神检查以及结果为阴性的药物筛查。脑部影像学并非强制要求；

d. 在睡眠障碍诊断经验丰富的医疗中心进行夜间多导睡眠监测，排除呼吸系统和其他导致睡眠障碍的原因；

e. 在多次小睡潜伏期测试（以下简称 MSLT）中证明至少有两次 REM 小睡（以下简称 SOREM），4 次测试的平均睡眠潜伏期少于 8 分钟（通常少于 5 分钟）。MSLT 之前必须进行夜间多导睡眠监测。MSLT 前的睡眠时间必须至少为 6 小时。

注意：需要注意的是，SOREM 本身并不能诊断为发作性睡病，它可能是一种正常现象。在出现 SOREM 的同时，应提供辅助病史和 MSLT 的短睡眠潜伏期。

三、不伴猝倒的发作性睡病（特发性嗜睡症）

1. 临床特征

不伴猝倒的发作性睡病可被视为一种特发性嗜睡症。

2. 诊断标准

在申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）时，需非常谨慎接受这一诊断。必须有客观证据排除外源性 EDS。

应符合以下诊断标准：

a. EDS，小睡后恢复精力，无明显猝倒症状。（猝倒可能在思睡开始数年后出现，从而被诊断为发作性睡病）；

b. 夜间多导睡眠监测无呼吸障碍。[若存在反复觉醒的情况下，必须通过食道压力监测排除上气道阻力综合征，即由多个呼吸事件引起的反复觉醒，并通过胫骨前肌肌电图（EMG）记录来排除周期性肢体运动]；

夜间多导睡眠监测未发现呼吸紊乱现象。（若存在反复觉醒的情况，则需通过食管压力监测来排除上气道阻力综合征，并通过胫骨前肌电图记录来排除周期性肢体运动）

c. 在 MSLT 期间至少出现 2 次 SOREM，平均睡眠潜伏期少于 8 分钟。（MSLT 检查前一晚夜间睡眠时间应超过 6 小时，以排除“睡眠反弹”。应通过药物筛查排除近期服用抗抑郁药物的情况，因为在停用这些药物后的几天内，REM 睡眠可能会出现反弹。理想情况下，应在一周前对睡眠时间进行监测，以排除行为引起的睡眠不足导致过度思睡）；

d. 通过全面的病史和检查，排除外源性睡眠障碍，关注神经和精神方面的原因。

四、睡眠呼吸暂停/低通气综合征（OSAHS）

1. 临床特征

睡眠呼吸暂停是一种睡眠障碍，其特征是在睡眠过程中出现异常的呼吸暂停或异常的呼吸减弱。呼吸中每次中断称为呼吸暂停，可持续数秒至数分钟，每小时可发生 5 至 30 次或更多。最常见的睡眠呼吸暂停是阻塞性睡眠呼吸暂停（以下简称 OSA）。患有睡眠呼吸暂停的人很少意识到呼吸困难，即使在醒来时也是如此。睡眠呼吸暂停被发现是由于其他人观察到患者睡眠呼吸暂停发作（通常为大声打鼾和呼吸暂停），或患者由于严重的睡眠障碍导致白天思睡。

2. 诊断标准

睡眠呼吸暂停可通过夜间睡眠检查（多导睡眠监测）诊断。没有绝对的临界值，但大多数专家会将每小时睡眠中出现 10 次以上呼吸暂停或

低通气的患者视为 OSA 患者。OSA 的睡眠特征伴随中度至重度思睡，通常被称为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征。

3. 治疗方法最佳实践

拟交感神经药物（如哌甲酯和苯丙胺衍生物）和促觉醒药物（如莫达非尼）都被认为是治疗发作性睡病的 EDS 症状和不伴猝倒的发作性睡病的合适用药。它们对发作性睡病的猝倒症状没有作用。

世界上不同的国家对于将哪一组药物视为一线药物有着不同的偏好。然而，哌甲酯通常比右旋苯丙胺更受欢迎，因为它的作用更迅速，而且不良反应较少。

只有在重度睡眠呼吸暂停病例中，且在持续气道正压（以下简称 CPAP）明显无法改善睡眠呼吸暂停时，才应考虑使用拟交感神经药物或莫达非尼。睡眠呼吸暂停的初始治疗方法是采用行为干预措施，包括减肥和减少酒精摄入量，但中重度睡眠呼吸暂停的主要治疗方法是使用 CPAP。在开始使用拟交感神经药物或莫达非尼之前，必须进行充分的 CPAP 效果评估，尤其是要通过客观检查手段来进行，例如多导睡眠监测。

禁用物质名称	途径	剂量/频率	建议疗程
莫达非尼	口服	平均剂量为 200-400 毫克 ，分两次服用（早上和中午；不晚于下午 4 点，以避免入睡后失眠，半衰期为 10-12 小时）；或一次服用（早上）。	由睡眠专家进行无限期的定期复查是规范用药和观察临床进展的公认做法。

右苯丙胺， 哌甲酯	口服	右苯丙胺: 5-60 毫克, 分次服用。通常的初始剂量为每日 5 至 10 毫克, 分次服用, 必要时每周增加 5 至 10 毫克, 每日最大剂量 60 毫克。 哌甲酯: 10-60 毫克 口服剂量通常为每日 20 至 30 毫克, 分次服用, 一般在饭前 30 至 45 分钟服用, 但有效剂量可能为每日 10 至 60 毫克。	由睡眠专家进行无限期的定期复查是规范用药和观察临床进展的公认做法。
--------------	----	---	-----------------------------------

4. 其他非禁用的替代治疗

a. 发作性睡病和特发性嗜睡症

➤定时小睡或随意小睡（短时间的小睡可能对一些人有帮助，规律的睡眠和避免睡眠不足非常重要，白天也应避免大量进餐）

➤咖啡因

➤小剂量的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）或三环类抗抑郁药是治疗猝倒和睡眠瘫痪的主要必需药物。（仔细观察需要同时服用中枢兴奋剂和三环类抗抑郁药的患者，因为联合用药可能会产生严重的不良反应，如心律失常或高血压。）

b. 睡眠呼吸暂停

➤CPAP（必须证明治疗无效，才能试用刺激性药物）

➤行为改变，包括减少酒精摄入量和减轻体重

5. 停止治疗对健康的影响

过度思睡对日间功能的损害从轻微到严重不等，具体取决于活动。涉及速度和极易摔伤的运动（如赛车、马术、高山滑雪）对患有内源性睡眠障碍的运动员及其对手构成极大的威胁。

6. 治疗监测

虽然目前还没有常用的药物监测方法，但可以通过“清醒维持测试”来监测患者对治疗的反应。

7. TUE 批准时长和建议的评估程序

治疗内源性睡眠障碍的 TUE 有效期建议为 4 年，每年由专科医生进行一次审查。

8. 其他适当的注意事项

治疗只是对症下药，并非每天都必须进行，许多患者只在工作日或在完成某项任务（如长途旅行）之前服用。在 TUE 的情况下，因体育运动类型而异权衡缓解思睡的必要性。

《内源性睡眠障碍治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-intrinsic-sleep-disorders>

参考文献

1. American Academy of Sleep Medicine. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. Banerjee D, Vitiella M, Grunstein R. Pharmacotherapy for excessive daytime sleepiness. *Sleep Medicine Reviews*. 2004; 8:339-354.
3. US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy. *Neurology*. 2000; 54: 1166–75.
4. Kingshott RN, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001; 163: 918–23.
5. Nishino S, Mignot E. Drug treatment of patients with insomnia and excessive daytime sleepiness. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37: 305–30.
6. Mitler MM, Hayduk R. Benefits and risks of pharmacotherapy for narcolepsy. *Drug Safety*. 2002; 25: 791–809.
7. Morgenthaler TI, et al. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine: Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*. 2007; 30: 1705–11.
8. Nishino S, Mignot E. Narcolepsy and cataplexy. *Handbook of*

Clinical Neurology. 2011; 99:783-814.

9. Pack AI, Pien GW. Update on sleep and its disorders. Annual Review of Medicine. 2011; 62: 447-60.

10. Roth T, Bogan RK, Culpepper L, et al. Excessive sleepiness: under-recognised and essential marker for sleep/wake disorder management. Current Medical Research and Opinion. 2010; 26 Suppl 2: S3-24.

治疗用药豁免申请对照清单——内源性睡眠障碍

禁用物质： 刺激剂

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：
☐	所有部分均以清晰的笔迹填写
☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	申请医生的签名
☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：
☐	病史：包括对以下病史的记录 1. 过度日间思睡和持续时间 2. 猝倒症 3. 睡眠行为/呼吸暂停（伴侣观察到） 4. 任何可能引起睡眠过度的躯体或精神疾病
☐	检查结果： 1. 评估神经和精神体征/症状，以排除其他原因 2. 阴性药物筛查结果
☐	由专科医生解释症状、体征和检验结果
☐	由睡眠障碍专科医生出具的诊断（必须区分嗜睡症、特发性嗜睡症、睡眠呼吸暂停和低通气综合征）
☐	开具的刺激剂（赛内禁用），包括剂量、频率、给药途径
☐	其他治疗的适用情况和反应，包括行为改变、小睡、CPAP、抗抑郁药（并非必须在使用刺激剂前进行试验）
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：
☐	夜间多导睡眠监测
☐	多次小睡潜伏期测试
☐	脑部成像：非强制性
☐	附加信息包括
☐	根据各反兴奋剂组织的具体要求

《治疗用药豁免申请对照清单——内源性睡眠障碍》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-intrinsic>

肾衰竭与肾脏移植

禁用物质：促红素刺激剂、糖皮质激素、利尿剂和 β -阻断剂

1. 引言

肾移植是终末期肾病的首选治疗方法。尽管在精英运动员中并不常见，但是近年来也有相关案例的报道。肾衰竭也是在体育领域中日益流行的临床疾病。肾衰竭的诊断需要由肾病和/或外科专科医生确认的肾功能减退记录。虽然运动员可能符合治疗用药豁免（以下简称 TUE）的标准，但是需要注意的是，某些治疗方法会显著影响肾功能和整体健康。

2. 诊断

肾衰竭的诊断必须包含由肾病和/或外科专科医生确认的肾功能减退病史记录。

必须提供肾功能减退的病史和相关医学依据，证明已经达到了进行肾脏移植的标准。这些内容可以由家庭医生在肾病和/或外科专科医生的指导下提供。

3. 治疗

在肾衰竭和/或肾脏移植后患者的治疗当中，可能需要多种药物联合使用，包括：

➤糖皮质激素（GCs）

➤ β -阻断剂

➤利尿剂

➤促红细胞生成素（以下简称 EPO）或刺激 EPO 释放的药剂[不同类

型的促红素刺激剂（以下简称 ESA），如 CERA 和聚乙二醇化制剂]

➤缺氧诱导因子（以下简称 HIF）1 α -脯氨酰羟化酶口服抑制剂

4. 给药途径

除了通过静脉注射或皮下注射途径使用 ESA 以外，其他所有药物均应通过口服途径给药。

5. 给药频率

糖皮质激素每日用药（每日 5-10 毫克用于维持性治疗）、 β -阻断剂、利尿剂和 ESA 的日常剂量均应参照当前指南（见参考文献）。对于 ESA，当前指南建议血红蛋白目标值为 120g/L。如果血红蛋白指标高于 120g/L，则不应开具或继续使用 ESA。

6. 建议的治疗时长

终身治疗，建议由肾病专家每年进行复诊。

7. 其他非禁用的替代治疗

肾脏移植后没有其他合适的、非禁用的治疗方法。

对于肾衰竭，禁用的治疗方法是必要的。

8. 停止治疗对健康的影响

鉴于已经达到了肾脏移植的标准，如果这些患者停止治疗，将会对移植肾的功能以及个人健康造成重大影响，尤其是免疫抑制治疗药物（糖皮质激素）和心血管药物（包括 β -阻断剂）。

大多数肾移植受者都会有继发于慢性肾脏疾病的高血压病史。未经治疗的高血压似乎与长期移植物的功能减退和患者的生存率下降都有关联。因此，包括利尿剂在内的抗高血压治疗是必要的。

在证实移植物中度损伤的情况下，由于 EPO 生成减少，患者可能需要补充 ESA 药物。ESA 治疗应当参照慢性肾脏疾病相关贫血管理指南来进行。

9. 治疗监测

肾脏功能常规评估，包括血压监测等，可由肾病专家自行决定。血液和生化指标也应当进行常规监控，以便获取记录，并及时发现任何可能的异常改变。如前所述，当血红蛋白指标高于 120g/L 时，不应开具或继续使用 ESA 药物。

10. TUE 批准时长和建议的评估程序

根据临床状况和年度审核情况进行终身治疗是可以接受的。包括禁用药物在内的任何治疗方案的变动，都应经由肾脏病专家同意并详细记录，以便作为后续修订 TUE 申请的基础。

年度审核时，接受 ESA 药物治疗的运动员应当进行血液检测，包括血红蛋白、红细胞压积、红细胞计数和网织红细胞计数。应当提供先前 12 个月的上述相关检测指标结果，以便发现任何可能的异常变化。

肾衰竭或肾移植病例的 TUE 建议有效期为 10 年，如上所述，需要进行年度审核保证其持续有效。

11. 其他注意事项

肾衰竭和肾移植在精英运动员群体当中并不常见。然而鉴于当前已经有相关病例的记录，因此持续应用一套经过实践检验的指南是必要的。

《肾衰竭与肾脏移植治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-kidney-failure-and-kidney-0>

参考文献

1. 2023 European Society of Hypertension- Guidelines for the management of arterial Hypertension. J Hypertens. 2023; 41(12):1875-2071.
2. KDOQI clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease: Kidney International 2024; 105 (suppl 4S) S117 -314
3. Unger t, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. Hypertension 2020; 75: 1334 - 57.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies in optimal anaemia management. Conclusions from a KDIGO conference. Kidney International 2021; 99: 1280 - 95.
5. N. Chen, C. Hao, X. Peng, H. Lin, A. Yin, L. Hao, Y. Tao, X. Liang, Z. Liu, C. Xing, J. Chen, L. Luo, L. Zuo, Y. Liao, B.-C. Liu, R. Leong, C. Wang, C. Liu, T. Neff, L. Szczech, and K.-H.P. Yu. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. NEJM 2019; 381 (11): 101-1010.
6. Hasse VH. Hypoxia-inducible factor-propyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anaemia of chronic kidney disease. Kindey International Supplements 2021; 11: 8 – 25
7. Nakanishi T, Kurangano T. Growing concerns about using hypoxia-inducible factor-propyl hydroxylase inhibitors in the treatment of renal anaemia. Clinical Kidney Journal 2024; 17 (3): sfac051

治疗用药豁免申请对照清单——肾衰竭与肾脏移植

禁用物质：促红素刺激剂、糖皮质激素、利尿剂和β-阻断剂

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：
☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	申请医生的签名
☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：
☐	病史：发病年龄、症状、治疗医生进行的诊断检查
☐	由肾病专家或肾脏科医生出具或签字的肾功能减退的病史和证明达到肾移植标准相关证据。也可以由家庭医生经肾病专家核准后出具。
☐	外科医生和/或一名肾病专家签字的移植手术报告
☐	诊断：说明是原发性还是继发性肾上腺皮质功能减退症
☐	移植物受损/功能障碍的情况下，由肾病专家/肾脏科医生出具或签字的相关证据
☐	有心血管并发症的情况下：治疗医生/心脏病专家提供的动脉高血压或缺血性心脏病的证据和使用β-阻断剂治疗的依据
☐	开具的禁用物质（糖皮质激素、EPO、利尿剂、β-阻断剂、缺氧诱导因子（HIF）脯氨酰羟化酶抑制剂）的剂量、频率、给药途径
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：
☐	移植前记录肾功能减退的实验室检查；如使用EPO治疗，证明贫血的血液检测结果
☐	血压读数；ECG，冠状动脉CT，超声心动图，冠状动脉血管造影等，使用利尿剂或β-阻断剂时适用
☐	附加信息（如有必要）
☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请对照清单——肾衰竭与肾脏移植》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-kidney>

男性性腺功能减退症

禁用物质：睾酮、人绒毛促性素（hCG）

1. 引言

男性性腺功能减退症是一种临床综合征，其原因是睾丸不能产生正常生理水平的睾酮（睾酮缺乏），以及在某些情况下，下丘脑—垂体—睾丸轴的一个或多个水平的破坏导致睾丸无法产生正常数量的精子（不育症）。睾丸有两种不同但又相互依存的功能，即类固醇生成（睾酮的产生）和精子生成，这两者的功能障碍可能独立发生。本文件将重点讨论伴有睾酮缺乏的性腺功能减退。在此背景下，无明确病理原因的低循环睾酮水平不被视为性腺功能减退。

雄性激素（睾酮）缺乏症的治疗用药豁免（以下简称 TUE）不适用于女性。对于变性运动员，请参阅《跨性别运动员治疗用药豁免医生指南》。

2. 诊断

a. 病史

性腺功能减退症可能是原发性的，由睾丸问题引起；也可能是继发性的，由下丘脑或垂体问题引起；也可能是原发性和继发性相结合的。睾酮缺乏的病因可能是器质性的，下丘脑—垂体—睾丸轴内有病理性结构性或遗传缺陷。性腺功能减退症也可能是功能性的，下丘脑—垂体—睾丸轴内的结构没有可观察到的病理变化。器质性性腺功能减退症通常是长期或永久性的，而功能性性腺功能减退症有可能是可逆的。

应当仅对有器质性病因的性腺功能减退症批准 TUE。不得对功能

性原因导致的低睾酮水平批准 TUE。

i) 原发性性腺功能减退症可能是由于:

- 遗传异常
- 发育异常
- 双侧睾丸创伤
- 双侧睾丸扭转
- 睾丸炎
- 双侧睾丸切除术
- 单侧睾丸切除术，剩余睾丸有持续的器质性损伤（即放疗或化疗）
- 放疗或化疗

ii) 继发性性腺功能减退症可能是由于:

- 垂体和下丘脑的遗传异常
- 垂体或下丘脑肿瘤
- 垂体或下丘脑的其他解剖（结构）、破坏性和浸润性疾病

iii) 雄激素作用或产生的器质性缺陷[性发育障碍（46, XY DSD）]:

➤46, XY DSD 是由雄激素受体缺陷所致，其范围从具有接近正常女性表型的完全雄激素不敏感（以下简称 CAIS，以前称为睾丸女性化）男性到具有接近正常男性表型的轻度雄激素不敏感（以下简称 MAIS）男性。部分雄激素不敏感（以下简称 PAIS）患者具有中等水平的雄激素敏感度和临床表型。

➤46, XY DSD 是由 5α -还原酶 2 型缺乏（5ARD2）或 17β -羟类固醇脱氢酶 3 型（17HSD3）缺乏所致，常见于出生时生殖器不明确的基因为

男性的人。

iv) 体质性青春期延迟是一个特殊类别，因为可能批准睾酮治疗的 TUE，即使病因可能是暂时性的和可逆的。（参见第 8 节和附件 A）。

循环睾酮水平低下的功能性原因

以下列举仅代表较为常见的情况，不一定完整。

注意：不应批准功能性原因导致的低循环睾酮水平的 TUE。

① 功能性循环睾酮水平低下可能是由于：

- 严重心理/情绪应激
- 肥胖（WHO III 级或 IV 级-BMI>30）
- 衰老
- 未经治疗的阻塞性睡眠呼吸暂停
- 过度训练；营养不良/营养缺乏性进食障碍；体育运动中的相对能量缺乏（RED-S）
- 阿片类药物；雄激素；天然或合成雄激素，包括类固醇和非类固醇类（SARM）雄激素；GnRH 类似物；糖皮质激素；孕激素；雌激素；药物诱导的高泌乳素血症
- 慢性全身性疾病（肾、肝、肺、心力衰竭、糖尿病、恶性肿瘤、炎症性关节疾病、HIV 感染、克罗恩病、遗传代谢贮积症）
- 酒精摄入过量

② **精索静脉曲张**不是导致器质性性腺功能减退症的原因，因此也不能作为睾酮治疗 TUE 的诊断依据。

③ **男性更年期/迟发性性腺功能减退（LOH）**不是性腺功能减退症

TUE 的诊断依据。

b. 诊断标准

TUE 申请需要完整的医学评估；然而，只有在证实存在伴随睾酮缺乏（即器质性病变）的性腺功能减退后，才能批准 TUE。在此情况下，没有明确病理原因的循环睾酮水平低下不是 TUE 的合理理由。

向合适的反兴奋剂组织（以下简称 ADO）提交的 TUE 申请必须包括评估记录（包括病史和体格检查）、实验室检查数值的副本（包括参考数值）和检查结果等信息。如果睾酮缺乏是医源性原因（睾丸切除术、垂体手术或放射治疗、放疗或化疗），则应当提交包括手术报告在内的诊断和治疗详情。这些信息必须以主治医生（最好是内分泌或男科专家）出具的信函的形式提交。除非另有说明，性腺功能减退评估必须包括：

i) 所需病史：

- 青春期发病和进展—性发育不全或延迟
- 性欲和性活动频率——任何问题的持续时间和严重程度
- 勃起和/或射精
- 潮热、出汗
- 睾丸疾病——隐睾、睾丸扭转、睾丸损伤
- 严重头部损伤
- 睾丸炎
- 青春期延迟家族史或不育症史
- 非特异性症状——精力下降、抑郁情绪、心情恶劣、注意力不集中、睡眠障碍或思睡、轻度贫血、肌肉体积和力量减少、体脂和 BMI 增加

➤药物（如抗痤疮药物）

ii) 必须说明的体检特征:

➤痤疮（特别是躯干部位）

➤男性乳房发育

➤毛发形态（面部、腋窝和阴部），无颞叶区后退

➤通过睾丸测量仪或超声检查，确定睾丸体积（小于 15ml 为异常）

➤身高和体重——BMI

➤肌肉发育和张力

iii) TUE 申请中应当提供能够证明睾酮浓度一致性的检测/实验室评估，包括:

必需的检测:

上午十点前抽取血清总睾酮及血清黄体生成素（以下简称 LH），四周内抽取两次，间隔至少一周

➤血清总睾酮——上午 10 点前使用准确可靠的方法测定

➤血清 LH

➤血清促卵泡激素（以下简称 FSH）

➤血清性激素结合球蛋白（以下简称 SHBG）

在需要时检测:

➤精液分析（包括精子计数、精子活力和精子形态检查）应在存在生育问题时进行。至少应进行两次精液分析，且所有分析均需按照《世界卫生组织精液分析手册》标准进行操作和评估。

➤DEXA 扫描，如适用

➤考虑先天性（孤立性）促性腺激素分泌不足性性腺功能减退症，或体质性青春期延迟时，抑制素 B

游离睾酮

可提交附带公认参考范围的平衡透析法测定的游离睾酮。请注意，基于其他变量（血清睾酮、SHBG）计算的游离睾酮不是有效或可接受的分析变量。直接基于模拟的游离 T 检测不可接受。不会仅由于游离睾酮低而批准 TUE。

由器质性原因导致性腺功能减退症、申请 TUE 前已经在服用睾酮补充剂的运动员需要停药足够长的时间，以正确评估睾酮的需求。预计在立即停止外源性补充后，内源性睾酮水平会短暂降低。复检前应当遵循附件 B 中的洗脱时间表，以重置下丘脑－性腺－垂体（HPG）轴。

性腺功能减退症评估期间的药物筛查

➤反兴奋剂组织可要求和组织尿液或血清药物筛查。

对于先天性（孤立性）促性腺激素分泌不足性性腺功能减退症的诊断：

➤平扫或增强的垂体 MRI

➤需要时进行垂体功能检测以排除垂体功能减退，例如，早晨皮质醇、ACTH 刺激试验、血清 TSH、T4、催乳素、IGF-1

➤确定性腺功能减退症的器质性病因的其他适当诊断[例如，染色体组型、嗅觉测试、铁研究（血清铁蛋白、铁饱和度）和遗传性血色素沉着症的基因检测]

➤排除循环睾酮和促性腺激素水平低下的任何潜在功能性原因的文

件

3. 治疗

a. 禁用物质名称

睾酮或绒促性素（hCG）。

b. 给药途径

使用获批的睾酮制剂或 hCG 的治疗（如果运动员有继发性性腺功能减退症记录并希望生育）。只允许药品监管机构批准的产品和给药方案。

i) 睾酮可通过常规肌肉注射给药。治疗必须由医疗专业人员记录，并随时可以接受书面记录审查。注射庚酸睾酮或环戊丙酸睾酮或混合睾酮酯（肌肉或皮下注射）通常为每周注射 100 毫克或每两周注射 150-250 毫克。如果开具的药物是十一酸睾酮酯（肌肉注射），则标准剂量为每 10 周 750 毫克（美国）或每 12 周 1000 毫克（世界其他国家），给药间隔根据个体情况进行优化调整。根据临床反应和睾酮浓度谷值（以及原发性性腺功能减退症患者的血清 LH 和 FSH 水平）对注射间隔进行最佳滴定是可以接受的，但十一酸睾酮的注射间隔不应超过 8 周或 12 周。更频繁地注射需要提供缺乏标准注射计划和根据循环睾酮谷值进行的个体剂量优化并伴有相应的症状（流失）影响的证据。

ii) 睾酮也可通过透皮贴剂、乳膏、凝胶或乳液给药。睾酮贴剂、乳膏、凝胶或乳液采用每日给药方案。也可以每日两次使用口腔用睾酮片剂和鼻喷雾剂。

iii) 睾酮可通过口服制剂十一酸睾酮油胶囊给药，通常每日两次或三次，随餐服用。17 α -甲基睾酮具有肝毒性，不应使用。

iv) 对于要求生育的个体，可以使用人绒毛膜促性腺激素（hCG）以诱导患有促性腺激素缺乏症（继发性性腺功能减退症）男性生成精子，剂量为 1000-2000IU IM（尿源 hCG），每周 2-3 次或每月 250μg（重组 hCG），每周分次给药。一些男性可能需要更高的剂量，以维持生理性睾酮水平并诱导精子产生和提升生育能力。如果需要使用 FSH 则不属于禁用物质。

c. 剂量和频率

必须记录并提交给 ADO 注射用睾酮产品、剂量和既往治疗的时间以及开具的处方和剂量变化的记录。

剂量和频率由处方内分泌专家使用标准替代给药方案确定。对于注射睾酮，可以通过谷值（下一次计划注射时）血清睾酮水平来监测剂量。

可以通过任意时间的睾酮水平来监测透皮睾酮贴剂、凝胶、乳膏或溶液。

应当通过血清睾酮谷值水平监测 hCG。必须记录并提交 hCG 治疗的剂量、时间和开具的处方，以进行年度审查或剂量变更，如需要。

睾酮或 hCG 的产品、剂量或治疗方案的任何变更均应获得反兴奋剂组织的批准。

超出治疗剂量使用睾酮或 hCG 会导致 TUE 不再有效，运动员可能因此构成兴奋剂违规。

d. 治疗时长

可能需要终身治疗，但必须提交定期随访的证据，以证明治疗得到良好的控制。提交的证据必须包括主治医生提供的药物日志、注射日志

和药房记录、治疗剂量和时间以及血清睾酮水平结果。

4. 非禁用的替代治疗

如果确诊，则无非禁用物质替代治疗。

5. 停止治疗对健康的影响

生殖器发育不足（如果在青春期前）、肌无力、骨质疏松症、性欲减退、性功能障碍（阳痿或勃起功能障碍）、不育症。

6. 治疗监测

需要定期就医，在病历中记录睾酮治疗可改善睾酮缺乏症的临床表现。运动员负责完整记录口服、经皮（贴剂、凝胶、乳膏、溶液）或口腔睾酮产品的睾酮处方，以及日期、剂量（药房记录）和注射睾酮或 hCG 的医务人员姓名。反兴奋剂组织应当实施突击尿液检测（每年至少 1-2 次）。

此外，需要按照运动员内分泌科医生和/或处方医生的医嘱定期进行血清检测（每年至少 1-2 次），并应明确记录与注射时间（最好为谷值）或凝胶使用的关系。

7. TUE 批准时长

批准的有效期应当在 4 年以内。在所有情况下，应每年进行审查，以证明睾酮水平和良好适应剂量的症状控制。必须提供处方医生访视的医疗记录副本、血清睾酮水平的实验室报告（包括日期和时间），并随附口服、透皮或口腔制剂的处方以及所有注射用睾酮或 hCG 给药的产品、剂量、日期和给药医务人员的姓名。必要时可咨询其他独立专家。应当在医疗记录中记录剂量变更前后的睾酮剂量和睾酮水平和改变的原因，

并在剂量改变前提供报告。反兴奋剂组织应批准睾酮或 hCG 剂量的任何变更。

在年轻运动员青春期延迟的情况下，一名儿科医生和一名内分泌科医生的意见必须确认诊断，以及需要在预先确定的固定持续时间内进行暂时性睾酮治疗，并在审查进展和持续睾酮治疗需求后重复进行治疗。应当随附相关临床检查报告，包括 Tanner 分期。批准期限不得超过一年。

8. 适当的注意事项

鉴于与批准睾酮在体育运动中的 TUE 相关的潜在争议和审查，强烈建议具有男科或男性生殖内分泌学专业知识的独立内分泌科专家发表意见。

可向跨性别（女变男）运动员开具睾酮，使用与本文所述相同的标准剂量。另见《跨性别运动员治疗用药豁免医生指南》。

《男性性腺功能减退症治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-male-hypogonadism>

参考文献

1. Bhasin, S., Brito, J.P., Cunningham, G.R., Hayes, F.J., Hodis, H.N., Matsumoto, A.M., Snyder, P.J., Swerdloff, R.S., Wu, F.C., Yialamas, M.A., 2018. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 103.1715–1744. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00229>.
2. Ghigo, E., Masel, B., Aimaretti, G., León-Carrión, J., Casanueva, F.F., Dominguez-Morales, M.R., Elovic, E., Perrone, K., Stalla, G., Thompson, C., Urban, R., 2005. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Injury* 19, 711–724. <https://doi.org/10.1080/02699050400025315>.
3. Handelsman, D.J., 2000. Androgen Physiology, Pharmacology, Use and Misuse, in: Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Hershman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbonits, M., Kovacs, C.S., Kuohung, W., Laferrère, B., Levy, M., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Sperling, M.A., Stratakis, C.A., Trencé, D.L., Wilson, D.P. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc., South Dartmouth (MA).
4. Handelsman, D.J., Desai, R., Conway, A.J., Shankara-Narayana, N., Stuckey, B.G.A., Inder, W.J., Grossmann, M., Yeap, B.B., Jesudason, D., Ly, L.P., Bracken, K., Wittert, G.A., 2022. Recovery of male reproductive

endocrine function after ceasing prolonged testosterone undecanoate injections. *European Journal of Endocrinology*, 186, 307–318. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0608>.

5. Matsumoto AM, Bremner WJ, M.S., Larsen PR, Polonsky KS, Kronenberg HM, 2016. Testicular disorders. in: *Williams Textbook of Endocrinology*, 13e. pp. 694–784.

6. Nieschlag, E., Behre, H.M., Bouchard, P., Corrales, J.J., Jones, T.H., Stalla, G.K., Webb, S.M., Wu, F.C.W., 2004. Testosterone replacement therapy: current trends and future directions. *Hum Reprod Update* 10, 409–419. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmh035>

7. Nieschlag, E., Vorona, E., 2015. Mechanisms in Endocrinology: Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol* 173, R47-58. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>.

8. Raivio, T., Miettinen, P.J., 2019. Constitutional delay of puberty versus congenital hypogonadotropic hypogonadism: Genetics, management and updates. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 33, 101316. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101316>.

9. Shankara Narayana, N., Ly, L.P., Jayadev, V., Fennell, C., Savkovic, S., Conway, A.J., Handelsman, D.J., 2021. Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. *Endocr Connect* 10, 758–766. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0109>.

10. Shankara-Narayana, N., Yu, C., Savkovic, S., Desai, R., Fennell, C., Turner, L., Jayadev, V., Conway, A.J., Kockx, M., Ridley, L., Kritharides, L., Handelsman, D.J., 2020. Rate and Extent of Recovery from Reproductive and Cardiac Dysfunction Due to Androgen Abuse in Men. *J Clin Endocrinol Metab* 105, dgz324. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz324>.

11. Shankara Narayana N, Ly LP, Jayadev V, Fennell C, Savkovic S, Conway AJ, Handelsman DJ 2021 Optimal injection interval for testosterone undecanoate treatment of hypogonadal and transgender men. *Endocr Connect* 10(7):758-766.

12. Vorona, E., Nieschlag, E., 2018. Adverse effects of doping with anabolic androgenic steroids in competitive athletics, recreational sports and bodybuilding. *Minerva Endocrinol* 43, 476–488. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.18.02810-9>.

13. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [WWW Document], n.d. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030787> (accessed 1.3.23).

14. Wu, F.C.W., 2007. Commentary: Guideline for male testosterone therapy: a European perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 92, 418–419. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2799>

15. Yeap, B.B., Grossmann, M., McLachlan, R.I., Handelsman, D.J., Wittert, G.A., Conway, A.J., Stuckey, B.G., Lording, D.W., Allan, C.A.,

Zajac, J.D., Burger, H.G., 2016. Endocrine Society of Australia position statement on male hypogonadism (part 2): treatment and therapeutic considerations. *Med J Aust* 205, 228–231.
<https://doi.org/10.5694/mja16.00448>

16. Yeap, B.B., Wu, F.C.W., 2019. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf)* 90, 56–65.
<https://doi.org/10.1111/cen.13888>

17. Young, J., Xu, C., Papadakis, G.E., Acierno, J.S., Maione, L., Hietamäki, J., Raivio, T., Pitteloud, N., 2019. Clinical Management of Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism. *Endocr Rev* 40, 669–710.
<https://doi.org/10.1210/er.2018-00116>

附件 A

性腺功能减退症

本清单代表观察到的情况，不一定完整。

原发性性腺功能减退症可能是由于：

1. 遗传异常
 - a. Klinefelter 综合征和变体（即 47, XYY/46, XY）
 - b. 发育异常的睾丸
 - c. 强直性肌营养不良
2. 发育异常
 - a. 隐睾症
 - b. 先天性无睾症
3. 直接睾丸外伤，双侧睾丸切除，睾丸扭转
4. 睾丸炎—重度双侧，随后由于腮腺炎或其他感染导致睾丸萎缩
5. 放疗或化疗
6. 睾酮生物合成缺陷导致的 46, XY DSD
7. LH/hCG 受体缺陷。

继发性性腺功能减退症可能是由于：

1. 垂体和下丘脑的遗传异常
 - a. 先天性（孤立性）促性腺激素分泌不足性性腺功能减退症（以下简称 IHH），包括 Kallmann 综合征
 - b. 先天性孤立性 LH 缺乏
 - c. 先天性垂体缺陷导致多发性垂体激素缺乏（MPHD）复杂先天性

综合征。

2. 垂体或下丘脑肿瘤

- a. 包括催乳素瘤在内的垂体腺瘤
- b. 颅咽管瘤。

3. 铁过载综合征

- a. 遗传性或输血性血色素沉着症
- b. 血红蛋白病
 - i) β -地中海贫血
 - ii) 镰状细胞病

4. 垂体或下丘脑的结构性、破坏性和浸润性疾病

- a. 垂体肿瘤手术或放疗
- b. CNS 发育异常、感染
- c. 肉芽肿病
- d. 淋巴细胞性垂体炎

5. 垂体或下丘脑的解剖学问题

- a. 垂体柄切面
- b. 垂体切除术
- c. 垂体-下丘脑疾病
- d. 重度或反复创伤性脑损伤，导致垂体功能障碍

6. 促性腺激素分泌不足性腺功能减退症合并肾上腺功能不全[X 连锁肾上腺发育不全 (AHC)]。

雄激素作用或产生的器质性缺陷[性发育障碍 (46, XY DSD)]

➤由雄激素受体缺陷所致的 46, XY DSD, 范围从具有接近正常女性表型的完全雄激素不敏感 (CAIS, 以前称为睾丸女性化) 男性, 到具有接近正常男性表型的轻度雄激素不敏感 (MAIS) 男性。PAIS 患者具有中等水平的雄激素敏感度和临床表型。血清睾酮水平可能正常, LH 水平可能升高。

➤5 α 还原酶缺乏 (5ARD2)、17 β -羟类固醇脱氢酶 3 型 (17HSD3) 缺乏或混合性性腺发育障碍症所致的 46, XY DSD 患者出生时生殖器不明确, 可能作为女性抚养, 但在青春期出现接近正常的男性躯体表型, 男性睾酮水平范围正常。

体质性青春期延迟是一个特殊类别。体质性青春期延迟不是永久性疾病, 尽管它可能具有遗传成分。根据主治内分泌科医生或儿科医生的处方, 应当允许这种疾病的 TUE, 但治疗不应超过青春期开始之后。

可以批准女变男的跨性别人和其他特殊类别如上述剂量的睾酮 (但非 hCG) 治疗的 TUE。另见《跨性别运动员治疗用药豁免医生指南》。

IHH 的释义

特发性促性腺激素性性腺功能减退症有时与**孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症**混淆。孤立性 HH 是一个旧术语, 区分了一系列导致促性腺激素缺乏和青春期发育失败的遗传病与全垂体功能减退症。现在称为**器质性病变引起的先天性促性腺激素性性腺功能减退症**, 可以批准 TUE。

特发性促性腺激素缺乏症是近年来经常使用的术语。它包括先天性 (孤立性) HH, 但作为一个涵盖性术语扩展, 包括与循环睾酮水平低下相关的各种获得性 (非遗传) **功能性**疾病 (例如肥胖、心血管疾病、抑

郁、使用阿片类或外源性雄激素、过度训练等)。特发性促性腺激素性腺功能减退症不是 TUE 申请的可接受诊断。

附件 B

洗脱表

因器质性原因所致的性腺功能减退症在申请 TUE 前服用睾酮的运动员，需要暂停用药一段时间，以评估是否仍需补充。洗脱表用于确定外源性睾酮使用后 HPG 轴恢复所需的时间。对于长期使用高于标准剂量的运动员，药物的洗脱期和生殖轴的完全恢复时间可能会更长。

产品及给药途径	洗脱期 ¹	尿检 (反兴奋剂)	血检 LH, FSH, 睾酮
经皮睾酮 (睾酮贴片、凝胶、乳膏或乳液)	2 周	洗脱期开始时 (第 0 周)	洗脱期结束 (第 2 周), 第 3~4 周之间再检
口服 (十一酸睾酮) 或口腔含服睾酮	2 周	洗脱期开始时 (第 0 周)	洗脱期结束 (第 2 周), 第 3~4 周之间再检
IM 注射中效睾酮 (庚酸睾酮、环戊丙酸睾酮或混合酯)	8 周	第 0 周加第 3-7 周之间随机检查 1 次	第 8 周检查 1 次, 然后在 接下来的 4 周内再查一次, 至少间隔 1 周
IM 注射长效睾酮 (十一酸睾酮)	26 周	第 0 周加第 3-25 周之间随机检查 2 次	第 26 周检查 1 次, 然后在 接下来的 4 周内再查一次, 至少间隔 1 周
皮下睾酮颗粒	40 周	第 0 周加第 8-38 周之间随机检查 2 或 3 次	第 40 周检查 1 次, 然后在 接下来的 4 周内再查一次, 至少间隔 1 周

¹ 在洗脱期，防止继续使用睾酮产品或类似物的药检对于确保药物戒断非常重要。

治疗用药豁免申请对照清单——男性性腺功能减退症

禁用物质：睾酮、人绒毛促性素（hCG）

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
	☐	所有提交的信息均使用[反兴奋剂组织指定的语言]
	☐	申请医生的签名
	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
	☐	病史：青春期时间、病程、症状、相关家族史；性欲、勃起、射精和性活动频率，包括任何问题的持续时间和严重程度；剃须的开始时间和频率；潮热/出汗；睾丸疾病（隐睾症、扭转、睾丸炎、损伤）；严重头部损伤；非特异性症状（无论阳性或阴性）
	☐	体格检查：痤疮、男性乳房发育、毛发分布（躯干、腋窝和阴部）、通过睾丸测量仪或超声波测定睾丸体积；身高、体重、BMI；肌肉发育和张力（必须提及并包括在内）
	☐	由主治医生，最好是亚专科为男科的内分泌科医生解释病史、表现和实验室结果
	☐	诊断：原发或继发性说明是原发性性腺功能减退症；器质性/病理性或结构性原因导致低睾酮水平（请注意仅会对器质性原因批准 TUE）
	☐	处方物质（睾酮或促绒毛性素），包括剂量、频率和给药途径
	☐	治疗和监控计划
	☐	由有资格的医生对运动员随访/监控以便更新的证据
☐	诊断检验结果，如适用，应包括以下材料的副本：	
	☐	实验室检测：应当在四周内至少测量两次血清睾酮、LH、FSH 和 SHBG 水平（记录一天中的时间），至少一次在早晨取样。
☐	附加信息（如有必要）	
	☐	如果存在生育问题，包括精子计数的精液分析
	☐	抑制素 B（如果考虑先天性促性腺激素分泌不足性性腺功能减退症或体质性青春期延迟）
	☐	使用或不用造影剂的垂体 MRI（或 CT）
	☐	如果相关，为排除垂体机能减退的垂体功能检测—早晨皮质醇（± ACTH 刺

		激试验)、血清 TSH、T4、催乳素、IGF-1
	☐	其他确认性腺功能减退症器质性病因的诊断[如, 染色体组型、嗅觉功能测试、延迟或无法进入青春期的基因组学、铁研究(血清铁蛋白、%饱和度)和遗传性血色素沉着症的基因检测]
	☐	如适用, 双能 X 线吸收法扫描

《治疗用药豁免申请对照清单——男性性腺功能减退症》英文版详见:
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-male>

肌肉骨骼疾病

禁用物质：糖皮质激素（GCs）

关于麻醉剂和大麻类，请查看《体育运动中的疼痛管理治疗用药豁免医生指南》

1. 引言

肌肉骨骼疾病是运动员中最常见的问题之一，可由急性、反复或慢性损伤引起，或者由结缔组织病、风湿性或其他全身性疾病引起。为了协助治疗用药豁免委员会（以下简称 TUEC）评估肌肉骨骼（以下简称 MSK）疾病申请，将这些疾病分为两大类，其中不可避免地存在交叉情况。

a. 肌肉骨骼损伤（机械性原因）

➤通常局限于一个区域或部位。

➤通常由训练、比赛或意外引起，这些损伤可能是轻微的或重复性的肌肉、肌腱和其他软组织损伤，或严重骨折、脱位和脊髓损伤等急性严重创伤。

➤此类别还可能包括退行性疾病，如骨关节炎、关节突或椎间盘损伤。

b. MSK 疾病（与自身免疫、炎症或风湿性疾病相关）

➤尽管可能影响单个关节，但 MSK 疾病通常是全身性的。

➤这些疾病往往是慢性的，但病程可能起伏，有加重和缓解期。例如，类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮。

➤在运动员中很少见，但仍然有病例报道。

本文仅讨论糖皮质激素这一类禁用物质，其仅在赛内禁用。请注意，

疼痛管理中麻醉剂或大麻类药物的使用载于《体育运动中的疼痛管理治疗用药豁免医生指南》。

对于肌肉骨骼损伤，有多种治疗方式可以选择。注射糖皮质激素在某些特定情况下发挥作用。

对于 MSK 疾病，糖皮质激素在急性和长期治疗中都发挥作用。

鉴于糖皮质激素仅在赛内禁用，大多数 TUE 申请，尤其是用于治疗损伤的申请，会在赛前不久提出，并需要考虑追溯性申请。

2. 诊断

根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE），必须提供明确的诊断，并说明需要使用的禁用药物。然而，治疗并不一定是最佳医疗方案，而是合理的、可接受的治疗方案。TUEC 应承认全球存在不同的医疗方案，并尊重医患关系和治疗计划。对于慢性疾病，如类风湿性关节炎，通常都有明确的书面诊断。许多反复或慢性损伤（如创伤后关节炎）也是如此。

在询问病史和体格检查的同时，应酌情进行包括影像学检查（X 光、超声、CT、MRI）、核医学或实验室检测在内的检查。然而，对于单纯的滑囊炎或肌腱病等疾病，除了医生的临床和体格评估外，可能几乎没有其他诊断信息。但是，必须清楚地描述病情和医生的临床理由。

ISTUE 第 4.2b 条规定，通过优势证据标准证明，治疗不应使运动员在治疗并恢复正常健康状况后，运动能力有任何超过“原有水平”的额外提高。在大多数情况下，即使在用药后，运动员也不一定能完全恢复到受伤前或生病前的状态。但是，必须对每项申请进行单独评估。TUEC

应注意，糖皮质激素单次注射（滑囊内、肌腱周围或关节内）有可能出现暂时性的全身分布，但没有直接证据表明可提高运动成绩。

3. 治疗

a. 禁用物质类别

糖皮质激素

糖皮质激素由肾上腺皮质产生，在生命活动中发挥重要的生理作用。在临床上广泛应用主要是基于其抗炎和免疫抑制特性。对于机械性原因导致的疾病，糖皮质激素常用于抗炎和继发性镇痛。其可用于治疗急性滑囊炎、关节炎、滑膜炎、椎间盘突出或关节突关节紊乱。

根据 2022 年禁用清单，糖皮质激素口服、直肠或任何注射途径给药仅在赛内禁用。然而，即使在赛外给药，赛内尿样中的糖皮质激素含量也可能超过既定的实验室报告水平。根据《世界反兴奋剂条例》，兴奋剂检测结果呈阳性，即阳性检测结果，可导致运动员受到严格责任原则下的处罚。然而，根据 ISTUE 第 4.1e 条，如果赛外使用造成赛内阳性检测结果，则允许运动员申请追溯性 TUE。

b. 给药途径

糖皮质激素通常通过口服、肌肉注射或局部注射（如关节内注射、滑囊内注射、肌腱周围注射或硬膜外注射）来治疗 MSK 疾病。

c. 典型剂量、频率和治疗时长

在治疗肌肉骨骼损伤时，通常单次注射糖皮质激素，而后监测足够时间并进行再评估。根据疗效和病情严重程度决定是否继续给药。

在口服糖皮质激素时，一般采用短程治疗，疗程一般不超过一周。

对于 MSK 疾病，例如风湿病和自身免疫性疾病，有时可能需要持续使用糖皮质激素来控制炎症，并在病情加重时短暂增加剂量。疾病活动性评分和实验室指标有助于指导糖皮质激素在这些可能发生在精英运动员身上的疾病中的使用和剂量。

4. 非禁用的替代治疗

急性肌肉骨骼损伤的初步处理可从保护、休息、冰敷、加压和抬高开始。初始药物可使用非甾体抗炎药（NSAIDs）和/或肌肉松弛剂。其他治疗方法包括热疗、冷疗、牵引、超声波、电刺激、手法治疗、支具和功能性训练。

在风湿病和自身免疫性疾病中，可使用其他免疫抑制剂或改善病情的抗风湿药物来控制疾病的发展。这些药物包括抗疟药羟氯喹、细胞抑制剂（如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤）、TNF 融合蛋白（如阿达木单抗）。

糖皮质激素是一种独特而强效的抗炎药物，广泛应用于各种疾病，可能没有任何合适的允许使用的替代药物。

5. 停止治疗对健康的影响

停止治疗 MSK 疾病的后果可能是持续疼痛、功能丧失和生活质量下降。

6. 治疗监测

与急性肌肉骨骼损伤相关的急性炎症引起的疼痛、肿胀和活动障碍通常持续时间较短。虽然有些情况需要长期治疗，但并不常见。持续使用糖皮质激素可能会对运动员的健康和运动表现产生不利影响。

全身性使用糖皮质激素例如用于治疗风湿病或自身免疫性疾病时，

通常要根据疾病的活动情况进行调整。

7. TUE 批准时长

a. MSK 损伤

使用糖皮质激素的适应症、剂量和持续时间取决于具体的肌肉骨骼损伤。注射通常为单次给药，TUE 期限应仅覆盖该次注射，或口服给药时的治疗时间。如果符合 ISTUE 批准 TUE 的规定，则存在糖皮质激素不应被视为兴奋剂违规（以下简称 ADRV）。

口服糖皮质激素的给药时间通常不超过一周。然而，某些肌肉骨骼损伤是慢性的而且会出现加重期，因此可能需要延长或重复使用这些药物。

b. MSK 疾病

在某些情况下，例如有明确证据证明需要反复治疗的风湿病/自身免疫性疾病，可批准最长 12 个月的间歇性口服糖皮质激素的 TUE。在这种情况下，TUE 批准书应附带条件，要求：

➤12 个月内在糖皮质激素使用时或使用后尽快以书面形式通知 TUEC，或

➤在 12 个月期限结束时，由主治医生出具书面使用情况总结。

注：TUEC 还应保留在批准期间要求提供相关医疗记录的权利。

这些文件将确保在没有医疗证明的情况下，不会在赛内全身性使用糖皮质激素，并可能被 TUEC 用于证明批准今后长期使用糖皮质激素的合理性。

建议谨慎处理滥用糖皮质激素风险较高的运动项目，因为这些项目

可能不适合批准长期使用糖皮质激素。

8. 注意事项

需要注意的是，对健康负面影响的考虑并不是批准或者拒绝批准 TUE 的标准。即使糖皮质激素剂量很小，长期使用也有可能产生严重的副作用。这些副作用包括库欣综合征、股骨头坏死或抑制 HPA 轴导致继发性肾上腺皮质功能减退症。

《肌肉骨骼疾病治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-musculoskeletal-conditions>

参考文献

1. Patel DR, Baker RJ. Musculoskeletal injuries in sports. *Prim Care*. 2006 Jun;33(2):545-79.
2. Selected issues for the adolescent athlete and the team physician: a consensus statement. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Nov;40(11):1997-2012. Doi: 10.1249/MSS.ObO13e31818acdc (No authors listed).
3. Barnsley L, Lord SM, Wallis BJ, Bogduk N. Lack of effect of intraarticular corticosteroids for chronic pain in the cervical zygapophyseal joints. 1994 April 14; *N Eng J Med* 330(15):1047-50.
4. Maffulli N, Baxter-Jones AD. Common skeletal injuries in young athletes. *Sports Med* 1995;19:137– 49.
5. Maffulli N, Longo UG, Gougoulas N et al. Long-term health outcomes of youth sports injuries. *Br J Sports Med* 2010;44:21-25 doi:10.1136/bjsm.2009.069526.
6. Dvorak J, Feddermann N, Grimm K. Glucocorticosteroids in football: use and misuse. *Br J Sports Med*. 2006 July; 40(Suppl 1): i48-154.
7. Nichols A W. Complications associated with the use of corticosteroids in the treatment of athletic injuries. *Clin J Sport Med* 2005. 15370–375.375.
8. Harmon K G, Hawley C. Physician prescribing patterns of oral corticosteroids for musculoskeletal injuries. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16:209–212.

治疗用药豁免申请对照清单——肌肉骨骼疾病

禁用物质：通过口服、直肠或注射途径使用糖皮质激素（GCs）
（麻醉剂或大麻见疼痛管理对照清单）

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

虽然仅在赛内禁用，运动员在赛前使用，特别是在洗脱期（2022年《禁用清单注释概要》）内使用糖皮质激素，可能导致赛内兴奋剂检测结果呈阳性。运动员在阳性检测结果后可以申请追溯性治疗用药豁免。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
	☐	申请医生的签名
	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
	☐	病史：症状、首次发作或复发表现，包括日期；病程，包括疾病活动评分，如有
	☐	检查结果
	☐	由医生解释症状、体征和检测结果
	☐	诊断
	☐	开具的药物，包括剂量、频率和给药途径；（注意糖皮质激素仅在赛内禁用，仅禁用一些给药途径）*
	☐	对其他（非禁用）治疗的反应，如有
	☐	解释为什么糖皮质激素是合适的治疗，考虑到损伤或疾病的功能后果
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
	☐	影像学检查结果（X光、CT、超声、MRI）。对于简单急性损伤（如滑囊炎），影像学检查可能并非必须，或不容易获得。
	☐	实验室检测
☐	附加信息包括	
	☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请对照清单——肌肉骨骼疾病》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-1>

体育运动中的疼痛管理

禁用物质：麻醉剂和大麻（酚）类

关于糖皮质激素，请参阅《肌肉骨骼疾病治疗用药豁免医生指南》

1. 引言

正如国际奥委会关于精英运动员疼痛管理共识声明当中所描述的，疼痛可分为伤害感受性疼痛、神经病理性疼痛或伤害可塑性疼痛。这些术语都属于临床症状描述，而非诊断。

➤ **伤害感受性疼痛**指与组织损伤或炎症有关的疼痛，也是运动性损伤当中最常见的疼痛类型。

➤ **神经病理性疼痛**指由躯体感觉系统的损伤或疾病引起的疼痛。神经病理性疼痛往往很难治疗，并且通常会影响正常的日常活动和参与体育运动。患有潜在神经系统疾病的运动员发生神经病理性疼痛的概率更高。

➤ **伤害可塑性疼痛**是一种无法确定具体病因的慢性疼痛，但是临床和心理物理学研究发现，如超敏反应等症状，提示存在伤害感受性功能改变。运动性损伤可能会引起伤害可塑性疼痛，而且和神经病理性疼痛类似，难以治疗，通常会影影响日常活动和参与体育运动。

为了临床管理，疼痛可分为急性疼痛和慢性疼痛。成功的疼痛管理，需要建立在生物心理社会医学模式基础上的跨学科合作，利用非药物管理，并在必要时进行药物治疗。

2. 诊断

a. 急性疼痛

急性疼痛可能发生在多种情况下，而且通常都是伤害感受性的：例如肌肉损伤或炎症、创伤、骨折、牙科疾病和外科手术后。在体育运动中，上述所有情况都需要明确的诊断，包括完整的病史和详细的体格检查。此外，可能还需要进行适当的辅助检查，包括 X 光、磁共振成像、CT、核医学和超声等影像学检查，以及实验室检查，以确定诊断并排除其他的相关合并症。如适用，在治疗用药豁免（以下简称 TUE）申请材料中应当包含适用的影像学和其他检查结果。

b. 慢性疼痛

慢性疼痛可能是：

i) 神经病理性疼痛（如脊髓损伤、周围神经损伤（包括与复发性或持续性椎间盘突出症相关的神经根病）、中风、创伤性脑损伤和复杂性区域疼痛综合征 II 型）和

ii) 伤害可塑性疼痛（如纤维肌痛、肌筋膜疼痛、慢性腰背痛和复杂性区域疼痛综合征 I 型）

由于慢性疼痛的复杂性，涉及使用禁用物质的 TUE 申请应当包含完整的病史，包括症状描述；体格检查结果，包括全面的神经系统检查；以及明确诊断所需的相关检查结果（例如，CT、磁共振成像、肌电图（EMG）和神经传导测试（NCS））。针对疼痛的描述和原因推断，以及来自合适医学专家的建议可能会有所帮助。

3. 治疗

a. 急性疼痛

急性疼痛的治疗通常首先选择合适的非药物措施，包括休息、在损

伤阶段适当的负荷、冰敷、加压、抬高和牙科疾病中的饮食调整措施。初始用药可能包括非甾体类抗炎药（以下简称 NSAIDs）、非麻醉性镇痛药或骨骼肌松弛剂。其他治疗方法包括热疗、冷冻治疗、牵引、超声波、电刺激、手法治疗、支具矫形治疗和治疗性锻炼等。在某些严重急性疼痛的情况下（如某些牙科疾病、骨折和术后），直接使用麻醉性镇痛药可能是合理的。

b. 慢性疼痛

慢性疼痛的一线治疗应包括解决生物、心理和社会因素的非药物治疗，如物理治疗、认知行为疗法以及睡眠和营养的优化。

i) 药物治疗策略包括以下的一线方案：

- 基于按需原则非频繁使用非麻醉性镇痛剂和 NSAIDs；考虑到潜在的副作用，不建议持续使用
- 抗抑郁药，如三环胺类（如阿米替林、去甲替林）以及 5-羟色胺和去甲肾上腺素的双重再摄取抑制剂（如度洛西汀、文拉法辛）
- 抗惊厥药，如加巴喷丁和普瑞巴林

ii) 二线药物包括：

- 8%辣椒素贴剂
- 利多卡因贴剂

4. 禁用物质

- 麻醉剂

注：任何给药途径的麻醉剂仅在赛内禁用。

- 大麻（酚）类

注：任何给药途径的大麻（酚）类仅在赛内禁用。

➤ 糖皮质激素（GCs）

注：任何给药途径的糖皮质激素仅在赛内禁用。

请参阅世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）《肌肉骨骼疾病治疗用药豁免医生指南》和《糖皮质激素治疗用药豁免医生指南》，在 WADA 网站可见。

麻醉剂和大麻（酚）类仅在赛内禁用。然而即使是在赛外使用，后续在赛内收取的尿液样本也可能会显示出高于既定实验室检测标准的水平。根据《世界反兴奋剂条例》，这意味着兴奋剂检测结果呈阳性，即阳性检测结果（以下简称 AAF），在严格责任的概念下，运动员可能会因此受到处罚。然而，根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）第 4.1e 条的规定，如果由于赛外用药而导致赛内 AAF，则允许运动员追溯性申请 TUE。因此运动员需要保留相关医学资料，详细注明相关疾病诊断和使用麻醉剂和大麻类药物的合理性，以便需要时提交给他们的反兴奋剂组织（以下简称 ADO）。

a. 适应症

i) 麻醉剂

麻醉剂通常适用于急性损伤、急性牙科疾病或术后（通常在 1-7 天间）的短期疼痛缓解，一般不会超过七天；但这可能取决于外科手术复杂性等情况。**注：**任何给药途径的麻醉止痛剂仅在赛内禁用

对于慢性疼痛，临床情况在过去的几年中发生了很大变化。虽然麻醉剂曾经被推荐用于治疗慢性非癌性疼痛，但新的证据告诉我们，这种

方法通常并不成功，因为长期用药所导致的并发症和副作用要多于获益。因此，麻醉剂通常不被认为是长期管理慢性疼痛适合的方法，治疗用药豁免委员会（以下简称 TUEC）需要根据每个病例的具体情况进行评估。

需要注意的是，混合型阿片类药物（曲马多）和可待因可用于特殊情况；但使用可待因治疗神经病理性和伤害可塑性疼痛没有明确的指征。可待因不在禁用清单当中。应当注意的是，S7. 麻醉剂是一个“封闭”的部分，意味着只有那些具体列出的物质才会被禁用。

ii) 大麻（酚）类

大麻（酚）类最广为人知的医疗用途是用于慢性疼痛管理，主要是神经病理性疼痛。有证据表明大麻（酚）类对于某些疼痛病症，如顽固性神经性疼痛具有温和的镇痛作用。开具大麻（酚）类处方时应当给予充分的考虑并采取预防措施，特别是对于有药物滥用史、精神病、情绪控制不佳或焦虑症的运动员。使用大麻类治疗急性或伤害性疼痛的文献依据较少，因此运动员必须提交明确而充足的用药理由。关于大麻二酚（或 CBD，大麻的非精神类活性成分）在治疗慢性疼痛方面，有一些新的研究数据。CBD 不禁用，但如果使用非合成的 CBD，可能存在被四氢大麻酚（THC，大麻的精神类活性成分）污染的风险。这个风险虽然很低，但仍存在使用后体内的 THC 水平足够高并产生 AAF 的可能性。

iii) 糖皮质激素类（GCs）

请参阅《肌肉骨骼疾病治疗用药豁免医生指南》和《糖皮质激素治疗用药豁免医生指南》，在 WADA 官网可见

b. 通常剂量、途径、频次和治疗时长

i) 麻醉剂

麻醉剂通常口服给药，但也可以选择肌肉注射、静脉注射、经皮注射或者是靶向鞘内给药等其他方式。

ii) 大麻（酚）类

大麻（酚）类药物在不同国家的剂型配方不同；处方大麻（酚）类包括屈大麻酚、大麻隆和纳比西莫。大麻草药制剂在一些法域也可以合法获得的。大麻（酚）类药物可以通过口服、雾化或者是吸烟途径摄入。草药大麻制剂可能会含有不同水平的活性大麻类（THC 和 CBD），因此大麻（酚）类给药的剂量和频次取决于具体用药类型和个体需求情况。除了 CBD 之外的大麻（酚）类均禁用。

对于麻醉剂和大麻（酚）类，治疗剂量和持续时间是个体化的，在躯体感觉系统慢性损伤所导致的神经病理性疼痛的情况下，持续时间是不确定的。由具备疼痛管理专业知识的专家定期进行临床审查，以获得令人满意的镇痛效果和功能恢复，是公认的规范止痛药使用做法。

5. 停止治疗对健康的影响

未经治疗的慢性疼痛有可能会对一系列日常生活活动产生从轻微到严重的影响，这取决于疼痛的严重程度和位置，个体的应对能力和他们所期望达到的活动水平等因素。

6. 治疗监测

对于所有的疼痛类型，主要在临床进行治疗监测。应以麻醉剂或大麻（酚）类的最低有效剂量保持运动员的功能状态，同时尽量减少副作用。

7. TUE 批准时长

糖皮质激素和麻醉剂用于管理急性疼痛的适应症、剂量和持续时间，取决于疾病或损伤的具体情况。需要使用麻醉剂的患有严重急性疼痛的运动员很难继续参加比赛。在大多数情况下，这两类药物的给药时间不会超过一周。如果有必要延长这些药物的使用，运动员应进行全面检查和重新诊断。

在慢性疼痛的管理过程中，如果长期使用麻醉剂和大麻（酚）类药物，可以批准 1-4 年的 TUE。建议由相关专科医生对运动员患者的状态进行年度审查，以确保适当的持续治疗。

8. 注意事项

虽然麻醉剂和大麻（酚）类药物可以显著提高个体完成日常活动的的能力，但（由于麦角分解作用）它们也可能对参与灵活性和快速协调性的项目运动能力产生负面（削弱）影响。

麻醉剂的副作用包括嗜睡、从倦怠到依赖、成瘾，甚至是因为意外或故意过量服药而导致死亡。大麻（酚）类药物有可能导致情绪波动、情感变化、焦虑加重和注意力、反应时间、警觉性、协调性、平衡性和判断能力的下降。长期吸食大麻也被证实与慢性支气管炎有关。从医学角度来评估获益与风险，应当由运动员及其医生考虑，而不属于 TUE 审批过程。

需要注意的是，尽管从医学和 TUE 的角度来看，麻醉镇痛药和大麻（酚）类药物是可以使用的，但是相关体育组织可以决定，在特定情况下，使用麻醉剂和大麻（酚）类药物会对运动员本人和/或其他参赛者造

成不可接受的安全风险。体育安全问题不属于 TUE 和反兴奋剂领域。

需要注意的是，ADO 无权授予运动员拥有和携带非法和/或受管制物质的法律权利，包括携带麻醉剂和大麻（酚）类药物跨越法域/国家边境线。运动员有责任了解其可能到达的国家或法域的相关法律。

需要明确的是，ADO 批准的 TUE 不能取代某些法域内禁止持有、进口或使用特定药物的任何法律。

《体育运动中的疼痛管理治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-pain-management>

参考文献

1. Chong MS, Brandner B. Neuropathic agents and pain. *New Strategies. Biomedicine & Pharmacotherapy*. 60(7): 318-322. 2006.
2. Collier R. Most Paralympians inspire, but others cheat. *CMAJ*. 179(6): 524. 2008.
3. Davis MP. What's new in neuropathic pain? *Support Care Cancer*. 15: 363-372. 2007.
4. Jongen J, Hans G. Neuropathic pain and pharmacological treatment. *Pain Pract*. 2013.
5. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane database of systematic reviews* (1469-493X), (4), p. CD005454. 2007.
6. <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>
7. Dworkin RH, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 85(3) (suppl):S3-S14. 2010.
8. Haanpaa M, Treede RD. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain: Clinical Updates*. Vol XVIII, Issue 7. 2010.
9. Cruccu G, Truini A. Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med* 6(4): e1000045. doi: 10.1371/journal.pmed.1000045. 2009.
10. Marilyn A. Huestis, Irene Mazzoni, Olivier Rabin. Cannabis in sport. *Sports Med*. November 1; 41(11): 949–966. 2013. doi:10.2165/11591430-000000000-00000.

11. DE Moulin, AJ Clark, I Gilron, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain –Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12(1):13-21.
12. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-e88.
13. National Institute of Health and Care Excellence. Neuropathic pain - pharmacological treatment. NICE Clinical Guideline 173. 2013.
14. Ko GD, Bober SL, Mindra S, Moreau JM. Medical cannabis - the Canadian perspective. *J Pain Res*. 2016 Sep 30;9:735-744.
15. Hainline B, Derman W, Vernec A et al. International Olympic Committee Consensus on pain management in elite athletes. *Br J Sports Med* 2017; 51: 1245-1258.
16. Hainline B et al. Pain in elite athletes -- neurophysiological, biomechanical and psychosocial considerations: a narrative review. *Br J Sports Med* 2017;51:1259-1264.
17. Moseley GL, Baranoff J, Rio E, et al. Nonpharmacological management of persistent pain in elite athletes: rationale and recommendations. *Clin J Sports Med* 2018;5:472-479.
18. Ware MA, Jensen D, Barrette A, et al. Cannabis and the health and performance of the elite athlete. *Clin J Sports Med* 2018;5:480-484.

治疗用药豁免申请对照清单——疼痛管理

禁用物质：麻醉剂和大麻（酚）类（仅赛内禁用）

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

2024年1月1日起，曲马多被加入清单 S7（麻醉剂）部分。根据曲马多的治疗用药，洗脱期确定为 24 小时。“洗脱期”指从最后一次给药的时间到赛内期开始的时间（即，除非 WADA 给特定运动批准了不同的期限，否则从运动员参赛的前一天晚 11:59 开始）。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：损伤或疾病（如牙科问题，术后）、疼痛特征、额外的药物和非药物治疗方式
☐	☐	检查结果
☐	☐	与疼痛临床描述相关的诊断性检查结果总结
☐	☐	由医生（对于慢性疼痛，如可以，最好是神经学家、物理治疗学或疼痛专家）解释症状、体征和检查结果
☐	☐	诊断
☐	☐	开具的麻醉剂或大麻（酚）类药物的剂量、频率和给药途径。注意：这些类别的禁用物质在《禁用清单》中明确列出
☐	☐	对治疗的反应
☐	☐	解释替代（非药物或允许的药物）方法为何没有尝试或不成功
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	影像学检查结果：如适用，X 光、CT 或 MRI 结果
☐	☐	其他检查结果：如适用，肌电图、神经传导研究
☐	附加信息包括	
☐	☐	反兴奋剂组织要求的专家意见

《治疗用药豁免申请对照清单——疼痛管理》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-pain>

多囊卵巢综合征（PCOS）

禁用物质：氯米芬、螺内酯、来罗唑

1. 引言

多囊卵巢综合征（以下简称 PCOS）是最常见的影响育龄妇女的内分泌疾病，其患病率在不同研究对象和使用的不同定义下介于 8%至 13%之间。该病症具有生殖系统、皮肤、心理以及心血管代谢方面的特征，并且会对整个成年期产生影响。

2. 诊断

a. 病史

PCOS 诊断的家族史和个人史，包括心血管代谢性疾病、生殖健康和不孕症以及心理健康的特征。生活方式和饮食史的评估很重要，因为该疾病受胰岛素抵抗的影响，并因体重增加而加重。

PCOS 症状

PCOS 症状在不同个体间和不同阶段都会有所不同。包括：

i) 月经周期不规律（注意，作为正常青春期过渡的一部分，月经初潮后第一年的月经周期可能正常）：

- 月经初潮后 1 年至 3 年间：少于 21 天，或大于 45 天；
- 月经初潮后 3 年至更年期：少于 21 或大于 35 天或每年少于 8 个周期；
- 月经初潮后 1 年：任何一个周期超过 90 天；
- 15 岁前或乳房发育后 3 年以上原发性闭经。

ii) 出现月经周期不规律时，应当考虑诊断为 PCOS，并评估其他临床症状：

- 多毛症：面部、腹部、背部（终毛）；
- 雄激素性脱发；
- 痤疮可能很严重（粉刺性痤疮）；
- 超重/肥胖；
- 不孕；
- 妊娠并发症；
- 早发性 II 型糖尿病（DM2）；
- 妊娠期糖尿病；
- 性功能障碍（身体形象差）；
- 睡眠呼吸暂停；
- 生活质量差；
- 抑郁和/或焦虑（为评估，应使用问卷调查或广泛性焦虑症量表，如 GAD-7。）

iii) 医疗专业人员应当考虑 PCOS 表现出的种族差异，包括：

- 白种人的表型相对轻微；
- 白种人妇女的体质指数（以下简称 BMI）较高，尤其在北美和澳大利亚；
- 在中东、西班牙裔、地中海和南亚的女性中，多毛症更为严重；
- 东南亚和澳大利亚原住民的中枢性肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病、代谢风险和黑棘皮病增加；

➤东亚人 BMI 较低，多毛症较轻；

➤非洲人的 BMI 和代谢特征较高。

b. 诊断标准

诊断基于成年女性 PCOS 的鹿特丹标准²。应当至少存在以下 2 种情况：

i) 月经周期不规律伴稀发/无排卵；

ii) 生化高雄激素血症或临床高雄激素血症（多毛症和中重度痤疮）；

iii) 盆腔超声显示多囊卵巢形态或抗苗勒氏管激素（以下简称 AMH）水平升高。

必须注意的是，月经初潮后 8 年内，超声对诊断没有价值，因为在这个年龄段通过超声检查来诊断 PCOS 无特异性。对于青春期女性诊断均需要存在月经周期异常和高雄激素血症。此外，还应当排除其他原因：高泌乳素血症、甲状腺疾病、先天性肾上腺增生症、库欣综合征，以及在运动员中可能存在的下丘脑性闭经。

运动员容易出现继发于垂体功能障碍的运动或体重诱导的下丘脑性闭经，表现为促黄体生成素（以下简称 LH）、促卵泡激素（以下简称 FSH）和雌二醇（以下简称 E2）水平降低。此外，通过测量月经周期卵泡期 17-羟孕酮，可排除迟发性先天性肾上腺增生症。

在诊断 PCOS 前需要排除这些因素，但是诊断可能具有挑战性，基于病史、检测和雄激素状态的测量，见下文。

c. 体格检查

应进行全面检查，包括：

i) 使用改良的 Ferriman - Gallwey 评分法等评分系统评估毛发生长分布和数量，包括对下颌线进行身体检查，以确定是否存在终毛（可通过美容减少多余毛发）；

ii) 血压、身高、腰围和体重；

iii) 如果妇科症状严重，可进行盆腔检查；

iv) 心理特征的评估和历史记录非常重要。

d. 实验室检测

应对 PCOS 进行实验室检测，可能包括：

➤总睾酮和游离睾酮，根据计算的游离睾酮指数估算 $[FAI=100 \times \text{总睾酮}/\text{性激素结合球蛋白（以下简称 SHBG）}]$ ；

➤如果总睾酮或游离睾酮未升高，可考虑雄烯二酮和硫酸脱氢表雄酮（DHEAS）；但是，这些为诊断 PCOS 提供的附加信息较为有限；

➤实验室应使用经验证的、高度准确的串联质谱法（LC-MS/MS）测定总睾酮，如需要，也应测定雄烯二酮和 DHEAS；

➤促甲状腺激素（TSH）、催乳素、FSH、LH 以评估不规律的周期；

➤应当评估所有患有 PCOS 女性的血糖状态作为基线值。此后，根据是否存在其他糖尿病风险因素，应每 1 至 3 年进行一次评估；

➤应进行口服葡萄糖耐量试验（以下简称 OGTT）、空腹血糖或 HbA1c，以评估血糖状况；

➤考虑到高血糖风险较高以及妊娠和治疗过程中的风险较高，还建议在孕前和备孕期间，以及妊娠 25-28 周进行 OGTT；

➤应监测血脂，监测间隔取决于总体风险状况和体重；

➤血清 AMH 可以用作确定多囊卵巢形态的替代方法，见下文。

注意：由于对 SHBG 的影响和促性腺激素依赖性雄激素产生的改变，无法可靠评估使用激素避孕药女性的生化高雄激素血症。

e. 影像学

在 PCOS 的诊断中，如果性活跃且被评估者可以接受，阴道超声优于腹部超声。该方法可以测量子宫内膜厚度、卵巢体积、窦卵泡计数和卵巢内卵泡的分布。

成人多囊卵巢形态的阈值是至少一个卵巢中的卵泡数量 ≥ 20 。血清抗米勒管激素（AMH）也可作为替代指标，但需注意 AMH 水平受年龄、体重指数、种族、口服避孕药使用情况及月经周期天数的影响。AMH 的临界值因人群和检测方法而异。

对于月经周期不规律和高雄激素血症的患者，卵巢超声不是诊断 PCOS 的必要条件；然而，超声检查将确定完整的 PCOS 表型。此外，对于卵巢功能年龄小于 8 岁（月经初潮后小于 8 年）的患者，不应使用超声诊断 PCOS，因为在这个生命阶段，多卵泡卵巢的发生率较高。

f. 总结

根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）和现行良好的医疗实践，患有 PCOS 的运动员申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）所需的医疗档案应当包括以下详细信息：

- 如上所述的完整病史和临床检查；
- 必要的实验室检测结果清单；
- 如果需要可进行影像学检查，如超声检查。

3. 治疗

运动员的 PCOS 治疗应当遵循与非运动员个体相同的医疗实践。

一旦确诊，应当评估并管理生殖、皮肤、代谢和心理特征。该治疗应当解决个体症状和风险因素，从肥胖和不孕，到毛发过度生长或焦虑不等。

教育、自我赋能、多学科护理和生活方式干预对于预防或管理体重过重非常重要。

➤应当筛查、评估和管理抑郁和焦虑症状，并需要意识到其他影响心理健康的因素。建议转诊给合适的医疗专业人员。

➤复方口服避孕药 (COC) 是治疗月经周期不规律和高雄激素血症的一线药物，无特定推荐制剂，一般倾向于较低剂量制剂。

➤如果毛发生长过度，复方口服避孕药和美容是一线治疗，可能需要 12 个月才能见效。然后，可将抗雄激素药物，如小于 10mg 的螺内酯、醋酸环丙孕酮或极少情况下，5- α 还原酶抑制剂，如氟他胺，与避孕药结合使用。美容可选择激光脱毛、脱毛膏、穿线、拔毛、打蜡和电解等方法。

➤如果出现闭经或月经周期不规律，可使用口服避孕药或间歇性孕激素。

➤建议二甲双胍单药治疗或与其他治疗联合使用，主要用于代谢功能。

➤来罗唑是治疗无排卵不孕症的一线药物，用于诱导排卵改善生育结果。氯米芬和二甲双胍也可用作药物治疗，但两者的疗效均不如来罗唑。

➤在孤立性 PCOS 中，促性腺激素或腹腔镜手术是二线治疗，体外受精是三线治疗。

➤对糖耐量受损或糖尿病患者，可使用二甲双胍、其他口服降糖药或胰岛素。

➤建议改变生活方式，包括平衡饮食、定期进行体力活动以防止体重增加过多，推荐减轻总体重的 5%~10%（如需要）。

a. 禁用物质名称

来罗唑 2.5~5mg，口服，每日 1 次，每周期 5 天，治疗不孕症，有时剂量可达 10mg。

氯米芬柠檬酸盐 每日口服 50~150mg，每周期 5 天，治疗不孕症。

螺内酯 每日口服 50~200mg，持续服用，治疗高雄激素血症。

请注意，根据药物的成本和供应情况，医疗实践可能会有地域特点。

4. 非禁用的替代治疗

尚未证实二甲双胍作为不孕症一线治疗药物与氯米芬或来罗唑的疗效相当。但在某些情况下，二甲双胍可作为一种简单的低成本治疗药物，与氯米芬或来罗唑一起使用。

不推荐使用剂量大于等于 10mg 的醋酸环丙孕酮，因为其会增加患上脑膜瘤等疾病的风险。

5. 停止治疗对健康的影响

➤PCOS 是女性不孕症的最常见原因之一。如果不加治疗，症状会随年龄增长而加剧，导致不孕；

➤不加治疗的高雄激素血症可影响自尊、身体形象和情绪；

➤不加治疗的月经过少、闭经会增加子宫内膜癌风险；

➤监控 PCOS 患者是否出现代谢后遗症，包括糖尿病、肥胖和心血管危险因素，这一点至关重要；

➤监控 PCOS 患者的心理健康很重要，因为抑郁症、焦虑、自杀意念

和饮食障碍的患病率较高；

►其他风险：性功能障碍、睡眠呼吸暂停和生活质量下降。

如果停止治疗，生殖、代谢和心理特征可能得不到治疗，将导致身心方面的后果。

6. 治疗监测

标准医学和 PCOS 特征，持续的 BMI、糖尿病、血压和血脂（如果超重）的代谢筛查，治疗监控。

7. TUE 批准时长

如果对 PCOS 和不孕症的诊断成立，可以批准来罗唑或氯米芬 TUE。TUE 的建议有效期限应当为 12 个月，如果需要延长 TUE，应当由有 PCOS 和不孕症经验的医生每年进行一次审查。

如果对 PCOS 伴中到重度高雄激素血症的诊断充分，也可以批准螺内酯 TUE。TUE 的建议有效期限应当为 2 年，由有 PCOS 经验的医生每年审查一次。

8. 注意事项

由于对 SHBG 的影响和促性腺激素依赖性雄激素产生的改变，无法对使用激素避孕药的女性进行可靠的生化高雄激素血症评估。

《多囊卵巢综合征治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-polycystic-ovarian-syndrome>

参考文献

1. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA, Norman RJ, Mousa A, Joham AE; International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Melbourne: Monash University; 2023.

治疗用药豁免申请清单——多囊卵巢综合征（PCOS）

禁用物质：氯米芬、螺内酯、来罗唑

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：
☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	申请医生的签名
☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：
☐	多囊卵巢综合征诊断的家族史和个人史
☐	月经史
☐	相关临床症状（如多毛症、雄激素性脱发、痤疮、不孕症、糖耐量受损、抑郁或焦虑）
☐	一般体格检查，包括毛发生长分布和数量、痤疮、血压、体重、身高、BMI 评估以及盆腔检查，如适用
☐	既往治疗和对治疗的反应
☐	既往和/或当前治疗清单
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：
☐	多囊卵巢综合征的实验室检测，表明生化高雄激素血症
☐	适用的影像学检查结果（如经阴道超声）
☐	附加信息（如有必要）
☐	根据各反兴奋剂组织的具体要求

《治疗用药豁免申请清单——多囊卵巢综合征（PCOS）》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-polycystic>

身材矮小（非生长激素缺乏）

禁用物质：人生长激素、促性腺激素释放激素类似物、芳香酶抑制剂

1. 引言

根据适用的生长曲线图，身材矮小的特征为个体身高低于其年龄和性别平均身高 2 个标准差（以下简称 SD）以上。身材矮小通常是正常生长的一种变异，但也包括许多可由遗传、环境、激素和医疗因素导致的医疗状况。

遗传因素在决定个人身高方面起着重要作用。如果父母的身高低于平均水平，那么他们的孩子也很可能遗传到较矮身材。特发性身材矮小是指没有可识别的疾病，但个体身高比相应人群的平均值低 2SD 以上。这不是一种特定的诊断，而是对身材矮小儿童这一异质性群体的描述。在美国和其他一些国家，联邦药物管理机构已批准对身高低于-2.25 SD 且成年后身高不可能达到生长曲线图最低百分位数的儿童进行生长激素治疗。

一些疾病，如生长激素缺乏症（以下简称 GHD）或 Turner 综合征、Noonan 综合征等遗传性疾病，可能导致身材矮小。在某些情况下，可能会建议采用生长激素疗法等治疗干预来刺激 GHD 患者的生长。

本《治疗用药豁免医生指南》文件包括一系列非 GHD 引起的身材矮小，并就如何为儿童和青少年运动员提出完整的治疗用药豁免（以下简称 TUE）申请提供了指导原则。有关患有 GHD 运动员的指导原则，请参见世界反兴奋剂机构（以下简称 WADA）《治疗用药豁免医生指南——生长

激素缺乏症-儿童和青少年》。

2. 诊断

与其他国家相比，美国食品药品监督管理局（以下简称 FDA）批准的重组人生长激素（以下简称 hGH）适应症范围更广，因此就本文而言，FDA 批准的适应症可作为参考。除 GHD 外，FDA 还批准了七种与身材矮小相关的疾病：

- 慢性肾脏疾病
- 出生时小于胎龄儿（以下简称 SGA）且未能达到相应的生长曲线图
- Turner 综合征
- SHOX 基因单倍体不足症
- Prader-Willi 综合征
- 特发性身材矮小
- Noonan 综合征

在诊断上述任何一种疾病时，应检查并排除 GHD 及其他导致身材矮小的生长发育障碍的医学原因。

a. 病史

i) 运动员个人病史：

- 胎龄（以周为单位）
- 出生时和新生儿期（包括体重和身高）
- 生长情况（相应的生长曲线图*）
- 相关的发育史和其他病史和/或手术史

ii) 家族史：

➤父母身高:

✓应详细测量亲生父母的身高

✓计算父母身高中值时，男孩可在母亲身高的基础上增加 13 厘米，然后取父亲和母亲调整后身高的平均值；女孩可在父亲身高的基础上减去 13 厘米，然后取母亲和父亲调整后身高的平均值

✓如果知道，父母的种族应该包括在内

*请注意：相应的生长曲线图可能与特定国家或地区有关，也可能与其他评估运动员生长的相关曲线图有关。

b. 诊断标准

i) 慢性肾脏病（以下简称 CKD）

➤诊断 CKD 的规范医学标准包括估算的单位体表面积肾小球滤过率。

ii) SGA 且未能达到相应的新生儿和婴儿生长曲线图

➤SGA 通常以胎龄体重过低进行诊断，但在更严重的情况下，也可能对身高和头围的生长产生不利影响。FDA、欧洲药品管理局（EMA*）和日本药品和医疗器械管理局（PMDA**）分别批准在 2 岁、4 岁和 3 岁身高未达到相应的生长曲线图时，开始使用 hGH 治疗 SGA。

*European Medical Agency

**Pharmaceutical and Medical Devices Agency

iii) Turner 综合征

➤女性表型，身材矮小，有身体缺陷，染色体核型为 45X 或嵌合型。

iv) SHOX 基因单倍体不足

➤临床上，尤其是在 Madelung 畸形的情况下，可能会怀疑存在单倍体不足，进而通过对 SHOX 基因进行基因检测以确诊。

v) Prader-Willi 综合征 (PWS)

➤进行临床诊断，必须通过基因检测确诊。

vi) 特发性身材矮小 (ISS)

➤ISS 是一种非特异性的排除性诊断，取决于对其他导致遗传性身材矮小和生长发育迟缓原因的排查程度。在全球范围内，对患有 ISS 儿童使用 hGH 治疗的情况大不相同，在各个国家的基本情况下从不允许治疗到在身高低于第 2.3 百分位时不同程度地允许治疗。

vii) Noonan 综合征

➤通过出生时的临床评分系统进行诊断，通过特定的基因检测来确诊。

在本文中，所有儿童的出生体重、体重、身高、身高速度和 BMI（体重指数）都将与相应的生长发育曲线图进行比较。

c. 过渡期（如上文第 2a 节所述）

在 PWS 中，儿童期也可能缺乏生长激素；因此，在他们向成人期过渡时，必须在接近成人身高时检测是否存在 GHD。

此不适用于本文中的其他身材矮小（SS）疾病。

3. 治疗

存在一些并非由于 GHD 引起的身材矮小，这些情况可能会单独使用 hGH，或与其他药物联合使用来治疗。在全球范围内，hGH 治疗身材矮小的适应症各不相同，从不批准到采用不同的纳入标准，还有的在某些国

家则属于超说明书用药。本指导文件阐述了在初次或被持续开具 hGH 处方时，可能授予 TUE 的标准。

芳香酶抑制剂（以下简称 AI）可单独使用，也可与生长激素联合使用，通过延迟长骨骨骺闭合来促进生长。值得注意的是，AIs 会增加男性体内的睾酮水平，这可能会提高运动表现，使得获得 TUE 变得更加困难（ISTUE 第 4.2b 条）。

促性腺激素释放激素类似物（以下简称 GnRHa）也可用于同样的目的，因为它们可能通过减少男性和女性的性类固醇的分泌来延缓长骨骨骺闭合。

a. 剂量

►hGH 通过皮下注射给药，剂量为 25-50 微克/千克/天，具体剂量根据具体情况和国家有所不同。

►GnRHa 通过皮下注射、植入或肌肉注射给药，剂量根据药物的适用情况而定。

►AI 通过口服给药，剂量根据药物的适用情况而定。

剂量通常会根据生长反应（身高标准差或身高生长速度的变化）、不良反应和 IGF-1 水平维持在正常范围来调整。除非曾有恶性肿瘤病史，在这种情况下建议 IGF-1 水平<0SD。

随着运动员进入青春期、身高接近成人（身高速度减慢至小于 2.0 厘米/年）或长骨骨骺闭合后停止生长，治疗终点会因剂量和 hGH 给药时间的长短而不同。对于不存在 GHD 的运动员，由于随着青春期进展，hGH 对身高增长的影响逐渐减弱，而且即使停止 hGH 治疗，身高仍有可能继

续增长，因此建议 TUE 仅在运动员身高达到相应生长曲线上成人身高的第 5 百分位数时才予以批准（见第 7 节：TUE 期限）。

4. 非禁用的替代治疗

不适用。

5. 停止治疗对健康的影响

需要强调的是，除了一些患有 PWS 的运动员外，他们并不属于 GHD，因此不依赖外源性 hGH 来维持 GH 依赖性代谢和骨骼健康。在决定是否进行治疗时，可能会涉及复杂的社会心理因素，应根据个体情况加以考虑。

就 PWS 患者而言，在暂停或停止使用 hGH 后，脂肪量可能会增加，瘦体重可能会减少。

6. 治疗监测

对身材矮小的运动员进行治疗监测，可确保医生根据个人需求和生长潜力调整治疗计划，并监测整体健康状况，包括药物的潜在副作用。

每 3 至 6 个月应使用以下方法进行治疗监测：

- a. 线性生长（根据当地生长曲线）
- b. IGF-1 水平
- c. 骨龄（每年）。

➤有几种标准方法，如 Greulich-Pyle、Tanner Whitehouse、Fels 和 Bone-Expert。应说明采用的何种方法，并向治疗用药豁免委员会（以下简称 TUEC）提供实际的影像资料。

- d. 监测男孩的青春期成熟度

➤临床上使用 Tanner 分期评估生殖器发育阶段

- ✓ 睾酮，晨间水平（与青春期成熟程度相应）

✓ 促黄体生成素（LH），晨间水平（与青春期成熟度相应）

e. 监测女孩的青春期末成熟度

➤临床上使用 Tanner 分期评估生殖器发育阶段

✓ 雌二醇水平（可能受卵巢周期的影响）

✓ LH，晨间水平（与青春期末成熟度相应，但可能受卵巢周期的影响）

可能会要求运动员提供有关处方和/或 hGH 及相关药物服用时间的信息。

7. TUE 批准时长

a. 对于身材矮小的运动员，在所有非 GHD 的情况下，hGH 的批准期限可长达四年，或直至达到与性别相应的成人身高第 5 百分位数（生长曲线图表），并进行上述监测。

b. 对于 PWS，可批准使用 hGH 长达十年。

必须每年提交定期监测的结果以供审查。TUEC 可在运动员身高接近成人时要求提供进一步的信息。

8. 注意事项

诊断和治疗应由儿科内分泌专家或熟悉这些疾病治疗的内分泌专家确认。理想情况下，TUEC 应包括一名儿科内分泌专家，或至少一名熟悉运动员病情的内分泌专家。

《身材矮小（非生长激素缺乏）治疗用药豁免医生指南》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-short-stature-non-growth-hormone>

参考文献

1. Grimberg A et al. Guidelines for Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-1 Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary Insulin-Like Growth Factor-1 Deficiency: a statement of the Pediatric Endocrine Society. *Hormone Research in Paediatrics*, 86: 361-397. 2016.
2. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, et al Growth hormone therapy in children; research and practice-a review *Growth Hormone and IGF Research* 2019;44:20-32.
3. Yuen KCJ et al. AACE 2019 Guidelines: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Growth Hormone Deficiency in Adults and Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Endocrine Practice*. Vol 25(11):1191-1232.
4. Garcia, JM et al. Macimorelin as a Diagnostic Test for Adult GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2018, 103 (8): 3083-3093.
5. Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood--challenges and choices. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1220-1228. doi:10.1056/NEJMcpr1213178.
6. Andrade NLM, Cellin LP, Rezende RC, Vasques GA, Jorge AAL. Idiopathic Short Stature: What to Expect from Genomic Investigations. *Endocrines*. 2023; 4(1):1-17. <https://doi.org/10.3390/endocrines4010001>.

9. Baxter L, Bryant J, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for children and adolescents with Turner syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD003887. Published 2007 Jan 24. doi:10.1002/14651858.CD003887.pub2.

10. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11):4210-4217. doi:10.1210/jc.2008-0509.

11. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14. doi:10.1159/000502231.

12. Danowitz M, Grimberg A. Clinical Indications for Growth Hormone Therapy. *Adv Pediatr.* 2022;69(1):203-217. doi:10.1016/j.yapd.2022.03.005.

13. Deodati A, Cianfarani S. The Rationale for Growth Hormone Therapy in Children with Short Stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):23-32. doi:10.4274/jcrpe.2017.S003.

14. Dutta D, Singla R, Surana V, Sharma M. Efficacy and Safety of Letrozole in the Management of Constitutional Delay in Growth and Puberty: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*

2022;14(2):131-144. doi:10.4274/jcrpe.galenos.2021.2021.0169.

15. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):466-471. doi:10.1097/MOP.0000000000000505.

16. Grimberg A, Hawkes CP. Growth hormone treatment for non-GHD disorders: Excitement tempered by biology. *J Clin Endocrinol Metab*. Published online July 14, 2023. doi:10.1210/clinem/dgad417.

17. Halas JG, Grimberg A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: defining, distinguishing, and deciding. *Minerva Pediatr*. 2020;72(3):206-225. doi:10.23736/S0026-4946.20.05821-1.

18. Meinhardt U, Nelson AE, Hansen JL, et al. The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(9):568-577. doi:10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00007.

19. Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr*. 2014;164(5 Suppl):S1-14.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2014.02.027.

22. Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, Savage MO, Saenger PH, Cohen P. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res*. 2008;18(2):89-110. doi:10.1016/j.ghir.2007.11.004.

21. Yuen KCJ, Johannsson G, Ho KKY, Miller BS, Bergada I, Rogol AD. Diagnosis and testing for growth hormone deficiency across the ages: a global view of the accuracy, caveats, and cut-offs for diagnosis. *Endocr Connect.* 2023;12(7):e220504. Published 2023 Jun 12. doi:10.1530/EC-22-0504.

22. Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of Growth Disorders in Puberty: GH, GnRHa, and Aromatase Inhibitors: A Clinical Review. *Endocr Rev.* 2023;44(1):1-13. doi:10.1210/endrev/bnac014.

23. Wang S, Wu Z, Chen Y, et al. Comparative efficacy of aromatase inhibitors and gonadotropin-releasing hormone analogue in increasing final height of idiopathic short stature boys: a network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1167351. Published 2023 Apr 14. doi:10.3389/fendo.2023.1167351.

24. Wit JM. Should Skeletal Maturation Be Manipulated for Extra Height Gain?. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:812196. Published 2021 Dec 16. doi:10.3389/fendo.2021.812196.

25. Grimberg A, Hawkes CP. Growth hormone treatment for non-GHD disorders: Excitement tempered by biology. *J Clin Endocrinol Metab.* Published online July 14, 2023. doi:10.1210/clinem/dgad417.

26. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.*

2019;92(1):1-14. doi:10.1159/000502231.

27. Los E, Rosenfeld RG. Growth and growth hormone in Turner syndrome: Looking back, looking ahead. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019;181(1):86-90. doi:10.1002/ajmg.c.31680.

28. Oliveira EA, Carter CE, Mak RH. The Role of Growth Hormone in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2021;41(2):144-155. doi:10.1016/j.semnephrol.2021.03.009.

29. Sodero G, Cipolla C, Pane LC, et al. Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Growth Horm IGF Res.* 2023;69-70:101532. doi:10.1016/j.ghir.2023.101532.

30. Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, Priolo M, Tartaglia M. Inside the Noonan "universe": Literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:951331. Published 2022 Aug 18. doi:10.3389/fendo.2022.951331.

31. Isojima T, Yokoya S. Growth in girls with Turner syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1068128. Published 2023 Jan 12. doi:10.3389/fendo.2022.1068128.

治疗用药豁免申请清单——身材矮小（非生长激素缺乏）

禁用物质：人生长激素、促性腺激素释放激素类似物、芳香酶抑制剂

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还必须同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并不能保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：
☐	所有部分均以清晰的字迹填写
☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	申请医生的签名
☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：
☐	病史：运动员/其父母的个人病史 ● 胎龄（以周为单位） ● 出生时和新生儿期（包括体重和身高） ● 生长情况（相应的生长曲线图*） ● 相关的发育史和其他病史和/或手术史
☐	家族史：父母身高 ● 亲生父母双方的身高 ● 父母目标身高的中间值（根据《身材矮小治疗用药豁免医生指南》中的定义） ● 如果知道，亲生父母双方的种族情况
☐	诊断性的检查结果 如果适用，应包括以下内容的副本：
☐	基于相应医疗状况的诊断标准： ● 慢性肾脏病（CKD）：诊断慢性肾脏病的规范医学标准包括估算的单位体表面积肾小球滤过率。 ● 胎龄小且发育迟缓：在相应的新生儿和婴儿生长图表上记录胎龄体重，如果适用，记录身长和头围的增长情况 ● Turner 综合征：有文件证明身材矮小、有身体缺陷、核型检测结果为 45X 或嵌合型 ● SHOX 单倍体缺乏症/不足：SHOX 基因的基因检测结果，如果适用，对 Madelung 畸形进行临床评估 ● Prader-Willi 综合征：基因检测结果。如果运动员的身高接近成人，应包括 GHD 的检测结果

	● 特发性矮身材：排除性诊断和适当的医学报告，如上文所列 ● Noonan 综合征：出生时的临床评分结果和基因检测结果
☐	社会心理报告（如适用）应包括以下文件的副本：
☐	社会心理评估和报告（如相关）可包括在内

*请注意：适用的生长图表可能与特定的国家或地区有关，也可能与评估运动员生长情况的其他相关图表有关。

《治疗用药豁免申请清单——身材矮小（非生长激素缺乏）》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-short>

鼻窦炎/鼻炎鼻窦炎

禁用物质：伪麻黄碱、糖皮质激素

1. 引言

鼻窦炎（Sinusitis）这个词仅仅是指鼻窦炎症，更具有临床相关性的术语应该是鼻炎鼻窦炎（Rhinosinusitis），指发生在鼻窦和鼻黏膜的炎症。鼻炎鼻窦炎是一种常见的疾病，对于运动员在比赛和训练当中的表现都会造成严重影响。鼻炎鼻窦炎有两种类型：急性细菌性鼻炎鼻窦炎（以下简称 ABRS）和慢性鼻炎鼻窦炎（以下简称 CRS）。

2. 诊断

a. 病史

ABRS 是一个临床诊断，通常都会伴随着上呼吸道感染（以下简称 URTI），症状持续超过七天无改善，或者是改善之后又进一步恶化。导致 ABRS 的两个主要病原体是肺炎链球菌和流感嗜血杆菌。

CRS 是一种累及鼻黏膜和鼻窦的炎性疾病。CRS 的临床症状通常没有 ABRS 那么严重，但其持续时间经常会超过诊断 ABRS 所界定的 4 周时间上限。导致 CRS 的主要致病菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和厌氧菌，但是 CRS 也可能与过敏、鼻息肉、组织结构因素有关，或没有明确的病因。如果两种或者两种以上的主要症状持续至少 12 周，并且鼻窦内窥镜或 CT 扫描检查能够证明鼻窦或鼻黏膜炎症客观存在，那么可以考虑诊断 CRS。

b. 诊断标准

ABRS 症状量表

- 面部疼痛 (Pain) /压迫感/肿胀感
- 鼻腔阻塞 (Obstruction)
- 鼻腔或后鼻道脓性分泌物 (Discharge)
- 嗅觉 (Smell): 嗅觉减退/嗅觉丧失

诊断 ABRs 要求至少存在两个或者两个以上 PODS 相关症状, 并且其中的一个症状必须是 O 或者 D, 症状持续超过 7-10 天无改善, 或出现改善之后又进一步加重 (Desrosiers et al, 2011)。

诊断基于病史和体格检查。鼻腔分泌物培养和鼻窦分泌物抽吸不是必需的。不复杂的 ABRs 不需要进行放射影像学检查。

CRS

CRS 基于临床症状进行诊断, 但是必须通过内窥镜或 CT 扫描检查发现至少一项客观依据才可确诊。

CRS 症状控制

- 面部充血 (Congestion) /肿胀感
- 面部疼痛 (Pain) /压迫感/肿胀感
- 鼻腔阻塞 (Obstruction)
- 鼻腔化脓/后鼻道分泌物 (Discharge) 颜色异常
- 嗅觉 (Smell): 嗅觉减退/嗅觉丧失

诊断要求上述 CPDS 症状至少存在 2 个并持续 8-12 周, 再加上鼻窦或鼻黏膜的炎症记录。CRS 是一个临床诊断, 必须通过相关检查发现至少一项客观依据证实, 如通过内窥镜检查发现鼻腔化脓和鼻息肉, 或通过

CT 扫描发现鼻窦显影浑浊。还需要进行客观检查以排除偏头痛、牙周脓肿、过敏性鼻炎以及非典型的面部疼痛综合征等疾病。

3. 治疗

一般原则

对于轻度或中度的病毒性和细菌性鼻炎鼻窦炎，可以通过使用止痛药、鼻腔内局部应用糖皮质激素和鼻腔内盐水冲洗来缓解症状。应当根据症状的演变情况，来决定对于成人患者是选择严密观察（不使用抗生素），还是应用抗生素进行治疗。症状严重的患者，或由于潜在疾病导致免疫力下降或并发症（如充血性心力衰竭）风险增加的患者，应当将抗生素列入初始治疗，同时评估是否存在并发症。

a. 禁用的治疗

i) 伪麻黄碱:

口服减充血剂（伪麻黄碱）（以下简称 PSE）和第一代（镇静）抗组胺联合制剂（如有）主要用于鼻窦炎急性加重期。CRS 症状控制良好的运动员不需要常规服用 PSE。需要注意的是，PSE 仅在“赛内”禁用（请参阅后文注意事项），赛外使用不需要申请治疗用药豁免（以下简称 TUE）。运动员如果因赛外使用该药物而在赛内检测呈阳性，可以根据《治疗用药豁免国际标准》（以下简称 ISTUE）第 4.1e 条款，申请追溯性 TUE。

➤途径：口服

➤频率：参考药物制造厂商标签。

➤抗组胺制剂不禁用

➤尽管每个病例都需要单独判断，但是鉴于存在其他合理的替代治疗

方案，超过治疗剂量使用 PSE 的相关 TUE 申请基本上不会获得批准。

➤建议持续时间：根据症状控制的需要，最多 4 周。

注意：当伪麻黄碱在尿液中的浓度超过每毫升 150 微克（根据世界反兴奋剂机构禁用清单）时，该药物在赛内禁用。

该阈值水平是根据 PSE 治疗剂量的摄入量来确定的，定义为 PSE 每日最大摄入剂量为 240mg，包括如下任何一种情况：

➤每日服药 4 次（4-6 小时一次），每次 60mg（或 2x30mg），或

➤每日服药 2 次（12 小时一次），每次 120mg

➤（缓释制剂），或

➤每日服药 1 次，240mg（缓释制剂）。

虽然很罕见，但是一些服用治疗剂量药物的个体，尤其是在服用缓释制剂之后的 6-20 小时，可能会达到上述既定的药物浓度阈值水平。因此，为了避免出现阳性检测结果 AAF，建议运动员在赛内时间开始之前的 24 小时停止服用 PSE 药物。

任何 TUE 申请都应当证明疾病的存在，通过病史和体格检查予以佐证。此外，医生必须解释为什么用开具的药物进行治疗是最合适的，例如根据经验、副作用或其他医学缘由，包括地域特定的医疗实践和获取药物的能力。另外，尝试并证明其他替代疗法是无效的并非总是必需。运动员需要服用超出治疗剂量的药物，并因此申请 TUE 的情况并不常见。

ii) 全身性糖皮质激素（GCs）

对于 CRS（伴有或不伴有息肉），短期使用 GC（例如泼尼松 30-40mg）可能是必要的，无论是用于初始症状控制和早期疾病管理，还是用于治

疗病情复发或恶化。持续性全身性使用 GC 治疗的情况很罕见，除非存在复杂的鼻息肉病。

- 途径：口服

- 频率：每日（OD）

- 建议持续时间：短期，例如 4-7 天。

- 如果由于鼻息肉病需要更长时间的治疗，应当转诊耳鼻喉科医生（ENT 外科医生）。

- TUE 要求：赛内口服糖皮质激素需要申请 TUE。在申请材料当中需要明确证实 CRS 的诊断。

根据 2022 年禁用清单，通过口服、直肠或任何注射给药途径的糖皮质激素（GC）仅在赛内禁用。然而即使是在赛外服药，赛内的尿样标本也可能提示 GC 水平高于既定的实验室报告水平。根据条例，由此产生的兴奋剂检测阳性，即阳性检测结果（以下简称 AAF），可能会使运动员受到严格责任概念下的处罚。然而，根据 ISTUE 第 4.1e 条的规定，如果由于赛外服药导致赛内出现 AAF，允许运动员申请追溯性 TUE。

b. 非禁用的替代治疗

- 鼻腔内糖皮质激素喷雾剂

- 口服减充血剂或鼻腔减充血喷雾剂

- 抗生素（如果存在细菌感染）

不治疗对健康的影响

鼻窦炎不治疗或治疗无效可导致慢性咳嗽、眼眶并发症或颅内神经系统并发症，包括失明、眼炎、脑膜炎、脑脓肿或骨髓炎。

4. 治疗监测

相关治疗应当由主治医生进行监测，以确保治疗方案的有效性。在运动员使用非处方药进行自我治疗的情况下，运动员应监测自己的症状，在症状缓解之后立即停药，或依照药物制造商或医生的指示停药。

5. TUE 批准时长

通常情况下治疗都是短期的，几天到几周。

6. 其他注意事项

治疗无效或症状严重的运动员应当转诊至耳鼻喉科专家，以便明确是否存在其他潜在的问题。需要引起警觉的症状和体征包括：

- 异常的严重症状
- 全身中毒症状
- 精神状态改变
- 严重头痛
- 面部、眼眶肿胀或视力变化

《鼻窦炎/鼻炎鼻窦炎治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-sinusitisrhinosinusitis>

参考文献

1. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, Ciavarella A, Doyle PW, Javer AR, Leith ES, Mukherji A, Robert Schellenberg R, Small P, Witterick IJ.
2. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 May;40 Suppl 2:S99-193.
3. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, et al. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2011 Aug;128(2):348-52. Epub 2011 May 31.
4. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, Gelzer A, Hamilos D, Haydon RC, Hudgins PA, et al: Clinical practice guideline: adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2007, 137: S1-31.
5. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, Cohen N, Cervin A, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Goossens H, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jones N, Joos G, Kalogjera L, Kern B, Kowalski M, Price D, Riechelmann H, Schlosser R, Senior B, Thomas M, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Wormald PJ.
6. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists.
7. Rhinology. 2012 Mar;50(1):1-12.

8. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, Batra PS, Bernal-Sprekelsen M, Bhattacharyya N, Chandra RK, Chiu A, Citardi MJ, Cohen NA, DelGaudio J, Desrosiers M, Dhong HJ, Douglas R, Ferguson B, Fokkens WJ, Georgalas C, Goldberg A, Gosepath J, Hamilos DL, Han JK, Harvey R, Hellings P, Hopkins C, Jankowski R, Javer AR, Kern R, Kountakis S, Kowalski ML, Lane A, Lanza DC, Lebowitz R, Lee HM, Lin SY, Lund V, Luong A, Mann W, Marple BF, McMains KC, Metson R, Naclerio R, Nayak JV, Otori N, Palmer JN, Parikh SR, Passali D, Peters A, Piccirillo J, Poetker DM, Psaltis AJ, Ramadan HH, Ramakrishnan VR, Riechelmann H, Roh HJ, Rudmik L, Sacks R, Schlosser RJ, Senior BA, Sindwani R, Stankiewicz JA, Stewart M, Tan BK, Toskala E, Voegels R, Wang de Y, Weitzel EK, Wise S, Woodworth BA, Wormald PJ, Wright ED, Zhou B, Kennedy DW. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Feb;6 Suppl 1:S22-209. doi: 10.1002/alr.21695. PMID: 26889651.

治疗用药豁免申请清单——鼻窦炎/鼻炎鼻窦炎

禁用物质：伪麻黄碱、糖皮质激素

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的笔迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员的签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：具体症状（大于以下两种：面部疼痛、鼻腔阻塞、鼻腔脓性分泌物、嗅觉减退/嗅觉丧失），严重程度（包括缓解或恶化）和症状持续天数/周数
☐	☐	检查结果：充血/阻塞、压痛、分泌物、嗅觉
☐	☐	诊断
☐	☐	伪麻黄碱和/或糖皮质激素的剂量、频率和给药途径（二者均赛内禁用，糖皮质激素仅全身性使用禁用，伪麻黄碱仅在超出治疗剂量 240mg 每天或以缓释剂形式给药时禁用）
☐	☐	解释为何不使用非禁用的替代疗法或为何非禁用替代疗法不可行，注明治疗预计的持续时间
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	实验室检测非强制（如鼻腔分泌物培养）
☐	☐	影像学检查结果或其他检查：仅慢性疾病需要 CT 或内镜检查确认
☐	附加信息（如有必要）	
☐	☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请清单——鼻窦炎/鼻炎鼻窦炎》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/checklist-therapeutic-use-exemption-tue-application-0>

跨性别运动员

禁用物质：睾酮、螺内酯

1. 引言

随着全球社会、法律、文化、伦理和临床实践的不断发展，跨性别运动员参与各级体育运动的情况也越来越普遍。一个人不认同自己出生时记录的性别，甚至是通过医疗干预来进行性别转变，不应当被视为病态。

对于跨性别和性别多元的人，当前已经或正在使用多个相关术语。本文件使用跨性别男性运动员和跨性别女性运动员这两个术语。出生时被记录为女性的、将自己的身体男性化的人，通常被称为跨性别男性。反之亦然，出生时记录为男性而将自己的身体女性化的人，通常被称为变性女性。还有一些个体可能会具有二元性别体系之外的身份，但就本文而言，将统一使用跨性别一词。

本文所涉及的相关医疗信息，其唯一目的是确定跨性别运动员在使用《禁用清单》当中的物质进行治疗时的治疗用药豁免（以下简称 TUE）标准。本文的医学信息并不能确定跨性别运动员参加竞技体育资格的标准，参赛资格将完全由不同的体育联合会和体育组织来决定。

各个体育联合会和体育组织需要决定跨性别运动员参与其所管辖运动项目的资格，只有具有参赛资格的运动员才能申请 TUE。在跨性别男性和跨性别女性运动员中，治疗的主要目的是使睾酮水平处于性别身份的正常范围。

由于睾酮是影响竞技表现的关键因素，因此如果想要获得 TUE 批准，前提是必须确保跨性别男性和跨性别女性运动员的生理雄性激素水平与同场竞技的非跨性别男性或非跨性别女性选手处于同等范围。一些体育组织可能会为想要参加其所管辖项目的女性类别运动员设定睾酮的上限或阈值。

不论男性还是女性，机体内的循环睾酮水平及其对于肌肉质量和力量的影响，通常都会表现出相当大的个体差异性。对于跨性别运动员，机体状态还会进一步受到治疗持续时间和方式（激素和/或手术）的影响。

2. 诊断

a. 病史

跨性别/性别多元群体，是指那些不认同自己出生时所指定性别（通常基于外生殖器）的人。治疗用药豁免委员会需要认识到，没有典型表现，而是有各种各样的表现。以前使用的为定义病理的诊断术语如今很少使用，也与治疗建议无关。一些跨性别/性别多元的人可能需要医疗和/或手术干预，以保证他们的身体状况与他们的性别认同更加一致。

病史需要详细说明诊断性检查和后续的治疗。一些人同时需要激素治疗和手术治疗以解决他们经历的症状，另一些人只需要其中一种治疗方案，而有的人则两种方案都不需要。对于跨性别男运动员，最常见的手术是男性化胸部重建。其他男性化手术还包括子宫切除术和/或卵巢切除术以及生殖器重建术。对于跨性别女运动员，经典的性别确认手术包括面部女性化手术、隆胸、生殖器重建术和睾丸切除术。

b. 诊断标准

《国际疾病分类第十一修订版》（以下简称 ICD-11）界定了“与健康相关的状况”，并且引入了“性别不一致”一词作为新术语（HA6Z）。

对于根据所从事体育项目的规则具有参赛资格的跨性别运动员，性别确认所需要的医疗程序可能会存在很大的差异，取决于每个国家各自的医学和法律状况。

c. 相关医疗信息

跨性别运动员只有在其所属的体育联合会确定其具有参赛资格之后，才可能获得 TUE 批准。在 TUE 申请当中，需要记录其所从事的项目参赛资格的具体标准和特征。

TUE 申请需要包含为该跨性别人提供医疗护理服务的医疗专业人员的报告，并且需要详细说明病史，包括先前所接受的任何局部或全身性治疗。该报告应当附加由医疗专业人员（通常是内分泌专家）提供既往激素初始治疗和手术（如有）的相关报告。治疗开始前，需要完成全面的常规医学评估，以便评估不同治疗方案可能带来的个体风险。

3. 治疗

激素治疗是大多数寻求医学治疗的跨性别运动员所要接受的必要干预措施。

a. 禁用物质名称

跨性别男性运动员需要服用的性别确认激素是睾酮，这是禁用药物。根据医疗适应症以及所处地域和运动员个人获得药物的渠道，可以使用睾酮和各种睾酮酯，包括长效或口服十一酸睾酮、丙酸睾酮、庚酸睾酮或混合睾酮酯。注：二氢睾酮和复合睾酮均非可以接受的治疗方案。

跨性别女性运动员需要服用的性别确认激素是雌激素，不禁用。跨性别女性运动员用于治疗目的的唯一禁用的物质是具有抗雄激素作用的利尿剂螺内酯。螺内酯与雄激素受体相结合，并与睾酮的活性代谢产物二氢睾酮（DHT）相互竞争，进而阻断其作用。虽然机制尚不清楚，但螺内酯有可能会降低整体睾酮水平。螺内酯可以减少所需服用的雌激素剂量，优化治疗激素方案。

注：

►运动员在申请属于《禁用清单》S5 利尿剂和掩蔽剂类的螺内酯时，还需要对他们可能在同时服用的任何阈值物质（如沙丁胺醇、福莫特罗、去甲基伪麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱、麻黄碱）申请 TUE。

►促性腺激素释放激素（以下简称 GnRH）类似物与雌激素一起用于跨性别女性运动员的长期治疗，并且相比其他雌激素 - 抗雄激素组合能够更有效地降低睾酮水平。由于其对于睾酮具有初始刺激作用，所以目前禁止男性运动员使用。有资格以女性身份参与其所属运动项目的跨性别运动员，不需要针对 GnRH 类似物申请 TUE。但是如果一名跨性别运动员正在女性化其身体，却仍以男性身份参与其所属运动项目，就需要遵守针对男性运动员的反兴奋剂规则，申请 TUE。

►目前，非跨性别女性的正常睾酮水平低限尚且未知。然而，体育联合会和体育组织可能会为希望参加其管理运动项目的女性组别的运动员定义睾酮的上限或阈值。如同引言所述，这是一个参赛资格问题。

b. 给药途径

i) 跨性别男性运动员：

➤肌肉注射或皮下注射：十一酸睾酮、丙酸睾酮、庚酸睾酮或混合睾酮酯。治疗必须由医疗专业人员记录，并预备随时接受审查。

➤睾酮颗粒可以皮下植入，可以保证睾酮水平维持稳定，避免出现波动。

➤睾酮贴片、凝胶和乳膏可以缓慢地将睾酮扩散到皮肤中，每日给药可以避免药物过量。皮肤接触有可能导致药物沾染到其他运动员，因此在接触性运动项目中，必须将涂抹药物的部位进行覆盖。已引入腋窝和鼻腔给药方式。也允许通过口腔睾酮贴片给药。

➤十一酸睾酮口服给药的方式此前比较少见，因为睾酮的首过效应导致其口服生物利用度极低且效果不理想。十一酸睾酮只有在与油腻的饭菜一起服用时才能通过肠道淋巴管吸收。能够克服这一问题的新配方口服十一酸睾酮制剂今后可能会出现。

烷基化雄激素，如 17α -甲基睾酮，由于具有肝毒性而不应使用。

ii) 跨性别女性运动员：

螺内酯口服给药。

c. 剂量和频率

i) 跨性别男性运动员：

改变第二性征的治疗方案应当遵循使用激素替代治疗男性性腺功能减退症的一般原则。确切的给药剂量和频率应当由内分泌专家依照标准剂量方案确定。

每一至四周肌肉注射丙酸睾酮、庚酸睾酮或混合睾酮酯，可能会导致血液睾酮水平出现显著的波动。推荐的标准剂量是每周最大剂量 100

- 125mg，或每两到三周 200 - 250mg。更短的给药间隔（例如每周或每两周）可以使睾酮的生理水平更加稳定。长效十一酸睾酮药物浓度更加稳定，可能更适合精英级别的跨性别男性运动员。标准给药方案要求在治疗初始阶段给药一次（1000mg），然后每年给药四次，每次 1000mg。可能需要在给药之后的 12 周左右（10-14 周）进行个体化的药物剂量滴定，依照临床治疗效果和血清睾酮水平确定最佳的治疗剂量。

注射睾酮之后，睾酮的峰值水平（注射后 24-48 小时）可能会短暂超过正常参考上限。因此，用药剂量应当通过中期（两次连续注射之间）或低谷（下一次计划注射时）血清睾酮水平进行监测。既往通过注射途径使用睾酮类别药物进行治疗的具体药物名称、剂量和时间，以及血液睾酮水平都应当详细记录，以便于提交给反兴奋剂组织进行年度审查或变更药物剂量。

睾酮凝胶使用之后可以随时通过血清睾酮水平进行监测。睾酮的药物类型、剂量或治疗计划出现任何变化，都需要获得反兴奋剂组织的批准。

口服途径使用十一酸睾酮，通常每天两次或三次随餐服用。

ii) 跨性别女性运动员：

螺内酯 100 - 200mg，每日服用。有可能需要 400 毫克的更高剂量，才能达到体育运动所要求的低睾酮阈值。

d. 建议的治疗持续时间

除非出现禁忌证，否则跨性别男性运动员的睾酮治疗是终身的（TUE 有效期见第 7 部分）。

对于跨性别女性运动员，螺内酯与雌激素的药物组合也是终身的，除非切除性腺，或将治疗方案改为使用另一种睾酮降低剂（例如，GnRH类似物，如果可以使用和/或需要使用）。

4. 其他非禁用的替代治疗

跨性别男性运动员需要使用睾酮进行激素治疗，没有非禁用的替代方案。

对于跨性别女性运动员，可以使用促性腺激素释放激素类似物（女性不禁止）或孕激素-醋酸环丙孕酮（一般不禁止），事实上，这两个方案所能达到的睾酮水平还要低于雌激素/螺内酯组合。此外，还可以使用雄激素拮抗剂氟他胺和比卡鲁胺。鉴于氟他胺和比卡鲁胺与肝损伤有关联，醋酸环丙孕酮也会导致许多令人担忧的副作用，所以安全性和有效性数据还不足以强制要求将上述激素治疗更换为雄激素拮抗剂治疗。此外，由于药物成本和可获得性的原因，一些国家的运动员可能会无法获得特定的治疗。

5. 停止治疗对健康的影响

对于跨性别运动员，激素治疗有助于优化与性别认同相一致的性别角色体验，提高生活质量，减少心理健康问题。研究表明，需要医疗干预的跨性别人在接受激素治疗前的心理健康问题发生率更高。

在跨性别男性和女性运动员中，如果性别确认激素治疗中断或不足，性腺切除术后骨密度下降的风险会增加。

6. 治疗监测

为了有效控制长期激素治疗所带来的副作用，任何跨性别运动员都

需要接受为其提供医疗服务或有经验的临床医生（如有）进行的持久的细致的医疗监测。医疗监测者应当充分了解世界跨性别健康专业协会（WPATH）和/或内分泌学会最新的激素指南（见参考文献）。

跨性别男性运动员有责任向 TUE 委员会提供使用口服、外用凝胶或口腔黏膜睾酮产品的完整药物处方，以及注射睾酮的日期、剂量和医务人员姓名。此外，应明确记录处方医生所要求的定期血清检测，每年至少 1 到 2 次，及其与计划药物剂量的关系，并发送给反兴奋剂组织。

反兴奋剂组织应当进行非提前通知的尿液检测（每年至少 1~2 次）。此外，还需按照为运动员提供医疗服务的健康专业人员的要求，定期对跨性别运动员进行血清检测（每年至少 1~2 次），并明确标注检测结果与药物注射时间或使用外用凝胶的相关性。

此外，还应当定期监控红细胞压积（初始阶段每 3 个月监测 1 次，后续每 6 个月监测 1 次），因为睾酮治疗可能会导致红细胞增多（红细胞压积>54%），这可能会提高运动成绩，但也会带来健康风险。

对于跨性别女运动员，螺内酯联合治疗的目标需要考虑睾酮水平能否达到相关运动项目参赛资格所要求的阈值。相关运动项目还会要求数值监测的具体方法和频率。

7. TUE 批准时长和建议的评估程序

如上所述，除非出现明确的医学禁忌证，否则激素替代治疗通常会持续终身。跨性别男性运动员的 TUE 有效期应为十（10）年，在此期间必须向 TUE 委员会提交年度随访报告，包括睾酮给药方案和睾酮水平。

跨性别女性运动员的 TUE 有效期也应为十（10）年，并要求每年进

行随访（运动员所从事项目的参赛资格标准可能会规定进一步的审查需求）。如果跨性别女运动员接受了睾丸切除手术，那么将不再需要服用螺内酯。

8. 其他注意事项

睾酮治疗的绝对禁忌证包括妊娠（不涉及子宫切除术后的跨性别男性）和血细胞压积 $\geq 55\%$ 的未经治疗的红细胞增多症。

包括红细胞压积在内的各类实验室检测基线数值对于评估用药初始风险和后续可能继发的不良事件都很重要。所有跨性别男性运动员都需要仔细监测与心血管和糖尿病相关联的危险因素。尽管尚未证实睾酮会增加健康跨性别男性运动员罹患上述疾病的风险，但如果存在危险因素，患病风险可能会增加。脂质分布可能也会受到影响，需要定期评估。

螺内酯通常禁用于无尿、急性肾功能不全、肾功能显著受损、高钾血症、艾迪森氏病以及同时使用依普利酮（用于慢性心力衰竭的拮抗盐皮质激素）的患者，上述情况在现役运动员当中都很罕见。

接受螺内酯治疗的跨性别女运动员在服用保钾利尿剂之后，应当监测血压波动情况和血钾水平，避免出现高钾血症。

《跨性别运动员治疗用药豁免医生指南》英文版详见：

<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/tue-physician-guidelines-transgender-athletes>

参考文献

1. Bermon S, Hirschberg AL, Kowalski J, Eklund E. Serum androgen levels are positively correlated with athletic performance and competition results in elite female athletes. *Br J Sports Med.* 2018; 52:1531–1532.
2. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, Hannema SE, Meyer WJ III, Murad MH, Rosenthal SM, Safer JD, Tangpricha V, T’Sjoen GG. Endocrine treatment of gender-dysphoric/genderincongruent persons: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Nov;102(11):1–35.
3. Feldman J, Deutsch MB. Primary care of transgender individuals. Updated Nov 2016. Available from: <https://uptodate.com/contents/primary-care-of-transgender-individuals>.
4. Fennell C, Sartorius G, Ly LP, Turner L, Liu PY, Conway AJ, Handelsman DJ. Randomized cross-over clinical trial of injectable vs. implantable depot testosterone for maintenance of testosterone replacement therapy in androgen deficient men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jul;73(1):102–109.
5. Fraser L, Knudson G. Past and future challenges associated with standards of care for gender transitioning clients. *Psychiatr Clin N Am.* 2017 Mar;40(1):15–27.
6. Gooren LJ. The significance of testosterone for fair participation of the female sex in competitive sports. *Asian J Androl.* 2011

Sep;13(5):653–654.

7. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Berman S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):803–829.

8. IOC Consensus Meeting on sex reassignment and hyperandrogenism. Nov 2015. Available from: https://stillmed.olympic.org/Documents/Commissions_PDFfiles/Medical_commission/2015-11_ioc_consensus_meeting_on_sex_reassignment_and_hyperandrogenism-en.pdf.

9. International Olympic Committee. Model Transgender Rules for International Federations. 2017 (Update pending).

10. Jones BA, Arcelus J, Bouman MP, Haycraft E. Sport and transgender people: A systematic review of the literature relating to sport participation and competitive sport policies. *Sports Med.* 2017 Apr;47(4):701–716.

11. Kailas M, Lu HMS, Rothman WF, Safer JD. Prevalence and types of gender-affirming surgery among a Sample of transgender endocrinology patients prior to state expansion of insurance coverage. *Endoc Pract.* 2017;23(7):780-786.

12. Knudson G, Green J, Tangpricha V, Ettner R, Bouman WP, Adrian T, Allen L, De Cuypere G, Fraser L, Hansen TM, Karasic D, Kreukels BPC, Rachlin K, Schechter L, Winter S & on behalf of the WPATH Executive Committee and Board of Directors (2018) Identity recognition statement of

the world professional association for transgender health (WPATH), *Int J Transgenderism*. 2018;19(3):355–356.

13. Reed GM, Drescher J, Krueger RB, Atalla E, Cochran SD, First MB, Cohen-Kettenis PT, Arangode Montis I, Parish SJ, Cottler S, Briken P, Saxena S. Disorders related to sexuality and gender identity in the ICD-11: revising the ICD-10 classification based on current scientific evidence, best clinical practices, and human rights considerations. *World Psychiatry*. 2016 Oct;15(3):205–221.

14. Swerdloff RS, Dudley RE. A new oral testosterone undecanoate therapy comes of age for the treatment of hypogonadal men. *Ther Adv Urol*. 2020; 12:1756287220937232.

15. Tangpricha V, Safer JD. Transgender women: Evaluation and management. Updated May 2017. Available from: <https://uptodate.com/contents/transgender-women-evaluation-and-management>.

16. Winter S, Diamond M, Green J, Karasic D, Reed T, Whittle S, Wylie K. Transgender people: health at the margins of society. *Lancet*. 2016 Jul 23;388(10042):390–400.

17. World Professional Association for Transgender Health. The Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender and Gender-Nonconforming People. 7th version. World Professional Association for Transgender Health. 2021. Available from:

<https://www.wpath.org/publications/soc>.

18. World Professional Association for Transgender Health, Inc. WPATH Depsychopathologization Statement. May 26, 2010. Available from: http://www.wpath.org/site_page.cfm?pk_association_webpage_menu=1351&pk_association_webpage=3928

19. World Professional Association for Transgender Health, Inc. WPATH Identity Recognition Statement. November 15, 2017. Available from:

<https://www.wpath.org/media/cms/Documents/Web%20Transfer/Policies/WPATH%20Identity%20Recognition%20Statement%2011.15.17.pdf>

20. Wylie K, Knudson G, Khan S, Bonierbale M, Watanyusakul S. Serving Transgender People: Clinical Care Considerations and Service Delivery Models in Transgender Health. *The Lancet*. 2016 Jul 23;388(10042):401–411.

治疗用药豁免申请清单——跨性别运动员

禁用物质：睾酮、螺内酯

本对照清单旨在指导运动员及其医生了解治疗用药豁免申请的要求，以便治疗用药豁免委员会评估（该申请）是否符合《治疗用药豁免国际标准》的相关条件。

请注意，仅填写治疗用药豁免申请表是不够的；还**必须**同时提供相关的证明文件。一份完整的申请和对照清单并**不能**保证获得治疗用药豁免批准。相反地，在某些情况下，一份符合规定的申请可能不包含对照清单上列出的所有要素。

☐	治疗用药豁免申请表必须满足下列要求：	
☐	☐	所有部分均以清晰的笔迹填写
☐	☐	所有提交的信息均使用 [反兴奋剂组织指定的语言]
☐	☐	申请医生的签名
☐	☐	运动员签名
☐	医疗报告应包括以下细节：	
☐	☐	病史：治疗开始前的完整医学评估，既往任何部分或完全可逆治疗的描述
☐	☐	内分泌科医生关于开始当前治疗的报告
☐	☐	由定期为跨性别人群提供护理的医生解释病史和表现并出具内分泌学家报告
☐	☐	开具的睾酮/螺内酯（二者均在所有场合禁用），包括剂量、频率和给药途径
☐	☐	有资格的医生对运动员进行随访/检测的证据，包括定期睾酮水平，以便更新 TUE
☐	诊断检验结果应包括以下材料的副本：	
☐	☐	实验室检测：治疗开始后的定期睾酮水平（包括使用的方法/试验）
☐	附加信息（如有必要）	
☐	☐	如适用，手术报告
☐	☐	[根据各反兴奋剂组织的具体要求]

《治疗用药豁免申请清单——跨性别运动员》英文版详见：
<https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption/check-list-therapeutic-use-exemption-tue-application-transgender>