生理学报 *Acta Physiologica Sinica*, June 25, 2019, 71(3): 463–470
DOI: 10.13294/j.aps.2019.0040 http://www.actaps.com.cn

综 述

蛋白同化雄性激素类固醇对青少年大脑功能的影响

吴嘉敏，邓颖怡，魏楚倩，严进洪*

深圳大学脑适能与技能学习实验室，深圳 518060

摘 要：蛋白同化雄性激素类固醇(anabolic-androgenic steroid, AAS)有促进人体肌肉合成和增强雄性生理特征的作用，使用AAS可以增强肌肉发育和力量，提高运动成绩。滥用AAS已不仅是体育界的一个问题，研究表明，滥用AAS的青少年人数正在增加。青少年正处于身心发展的关键阶段，性激素是影响其身体和大脑发育的重要生理因素之一。长期或大量使用AAS很可能给青少年的神经系统和心理行为发展造成不可逆转的损害，而且这些影响很容易被忽略。本文从青少年的行为、情绪和认知功能，以及神经系统方面综述AAS对青少年使用者的影响。

关键词：蛋白同化雄性激素类固醇；青少年；行为问题；认知功能；神经系统
中图分类号：R335；R338

The effects of anabolic-androgenic steroids on behavioral, cognitive functions and nervous systems of adolescents

WU Jia-Min, DENG Ying-Yi, WEI Chu-Qian, YAN Jin-Hong*

Laboratory of Neuromotor Control and Learning, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China

Abstract: Anabolic-androgenic steroid (AAS) is responsible for muscle building and masculinizing. Using AAS can enhance muscle development and strength, and improve athletic performance. AAS abuse is not only seen in sport. Research has shown that there is an increasing number of adolescent AAS abusers. Adolescents are at a critical period of physical and mental development. Sex hormones are one of the important physiological factors affecting the development of their bodies and brains. Long-term or high-dose AAS treatment is likely to cause irreversible damage to their nervous system and psychological behavior, and these effects are easily overlooked. The article reviewed the long-term adverse effects of AAS on psychological behavior, emotion, cognitive functions and the nervous system of adolescents.

Key words: anabolic-androgenic steroids; adolescents; behavior problems; cognitive functions; nervous system

1 前言

运动员为了提高比赛成绩而使用兴奋剂，不仅损害自身身心健康，而且违背公平、公正的体育精神，有损国家信誉，造成不良的国际影响。实际上，还有更多不被看见的兴奋剂使用者，他们之中的大多数人并非专业运动员，甚至不热衷竞技运动，而是数量庞大的体育运动及健美爱好者，其中相当一部分是青少年[1–3]。青少年正处于身心发育的关键时期，使用兴奋剂很可能给他们的身心健康带来长期的不可逆转的负面影响。

蛋白同化雄性激素类固醇 (anabolic-androgenic steroid, AAS) 是指睾酮及其合成派生物[4]，是体育赛事中最常见的兴奋剂。临床上主要用于治疗成人雄性特征低下、慢性肾衰贫血、再生障碍性贫血以及由其它许多疾病所致的蛋白合成减少或者蛋白分解过快 (如肿瘤、烧伤、大创伤和艾滋病等)。所有 AAS 均具有甾类化合物 (促进肌肉合成) 和雄性激素 (增强雄性生理特征) 的特性[5]，能促进骨骼

Received 2018-07-18 Accepted 2019-02-01
*Corresponding author. Tel: +86-755-86172023; Fax: +86-755-26716888; E-mail: motorcl@163.com

肌肉生长、强壮身体和提高运动成绩。在治疗剂量内服用 AAS 是相对安全的，也很少有副作用，但是长期或大量使用会对人体生理系统和心理行为产生影响。调查显示，最常被滥用的 AAS 是睾酮 (testosterone)、癸酸诺龙 (nandrolone-decanoate)、去氢甲睾酮 (methandienone) 和康力龙 (stanozolol) [6]。使用 AAS 不会引起显著内感受变化，也不会强化欣快感 [7]，因此个体难以衡量剂量，容易在不知不觉中超量使用 AAS，对身心功能产生预计之外的负面影响，甚至导致药物成瘾。

从年龄上看，AAS 使用者主要介于少年晚期到 35 岁左右，近年来出现低龄化趋势 [8]。美国疾病控制与预防中心 (2017) 的报告指出，3.3% 高中男生服用 AAS [9]。一项综述研究显示，首次使用 AAS 的年龄可低至 10 岁以下 [10]。以往研究表明，身体塑形是青少年使用 AAS 的动机之一 [11]。青少年期是一个在生理、认知和社会功能方面上均有实质性改变的时期。大部分青少年也更加关注自己的体重和体型 [12]。然而，青少年的身体及大脑处于发展的关键阶段 [13, 14]，性激素是影响其身体和大脑发展的重要生理因素之一 [15, 16]。因此，青少年滥用 AAS 的情况应该值得更多关注。本文从行为、情绪和认知功能，以及神经系统变化这几个方面，综述长期大量使用 AAS 对青少年身心发展的影响。

2 AAS对心理行为的影响

2.1 行为

攻击性增强是 AAS 最为常见的不良影响。2001 年的一项调查显示，学生群体中 AAS 的使用主要与问题行为 (攻击性、品行问题) 相关 [11]。一项针对美国年轻人的大样本调查显示，相比没有使用过 AAS 的男性，那些在前一年使用过 AAS 的男性在暴力量表中得分更高 [17]。

动物研究结果显示，经过 AAS 注射的、尤其是青春期的动物表现出更多攻击行为。在早期研究中，Melloni 等采用仓鼠进行实验，发现被注射 AAS 混合物的青少年期仓鼠展示出更多的侵犯性攻击行为，如实际攻击和扑咬 [18]。Salas-Ramirez 等发现，AAS 处理后的青少年仓鼠对攻击性诱导更为敏感 [19]。被注射 AAS 后的青少年期大鼠在面对被注射雌性激素或雌性激素加黄体酮的雌性大鼠时表现出性行为，但对切除卵巢的雌性大鼠则表现出攻击性行为 [20]。对比未使用 AAS 的小鼠，青春期使用 AAS 的雄性小鼠对雌性小鼠的攻击性显著提高 [20]。有研究者认为，AAS 使动物对周围环境更敏感，降低其对挑衅行为的反应阈值 [21]，导致攻击性增加。结合脑成像结果，研究者发现青春期使用 AAS 的雄性小鼠的边缘系统神经棘密度明显增加，显示边缘神经系统过度激活，而且这种现象在停药后仍然持续 [22]。

也有研究发现暂停使用 AAS 后攻击性行为会有所减弱，AAS 引起的攻击性的提高是短期、可逆的 [23]。Ricci 等研究显示，停用 AAS 21 d 后的青春期仓鼠，攻击性有所降低，但是焦虑增加 [24]。Salas-Ramirez 等研究表明，与成年仓鼠不一样，青春期服用 AAS 的仓鼠在停药 4 周内未表现出服从或高风险评估行为，但是 AAS 对雄性性行为和格斗行为有长期影响，在青春期服用 AAS 的仓鼠会比成年期服用 AAS 的仓鼠出现更显著的服从行为减少 [25]。

2.2 情绪

2003 年一项在瑞典进行的研究通过电话调查了 4 339 名补充剂使用者 (主要为 AAS，年龄为 14 至 50 岁)。自陈报告结果显示，在精神症状不良影响中位列前四的分别是攻击性、抑郁、烦恼和情绪症状，均与情绪心境的改变有关 [6]。Pope 等的实验发现，睾固酮治疗会显著增加被试在杨氏躁狂量表的得分和自陈日记的躁狂得分 [26]。2006 年一项以两对同卵双生子 (24 岁和 31 岁) 为被试的研究显示，使用 AAS 会增加攻击性、敌意、焦虑和偏执 [27]。

O'Sullivan 等对正在使用 AAS (17~32 岁)、曾经使用 AAS (22~34 岁) 和潜在使用者 (1~34 岁) 的临床调查发现，在前两者的自陈报告中，超过半数的被试提到“性欲改变 (包括增加、降低和增降循环)”和“情绪变化”[28]。情绪变化除了较常提及的攻击性情绪和沮丧抑郁，还有偏执、焦虑以及一些难以具体描述的情绪。通常，情绪不稳出现在类固醇使用早期，而沮丧及抑郁症状则往往出现在中止使用后 [29, 30]。中止后出现的抑郁情绪，意味着 AAS 的使用可带来持续性影响，可能由于中止使用后个体恢复至原有状态 (不理想状态) 导致的不满情绪，也可能是一种戒断症状，源于使用期间情绪高涨而导致的快感阈限提高。

2.3 认知

自 90 年代开始就有研究者指出，长期过量使用 AAS 会损害动物及人类的认知能力，其主要依

据来源于对 AAS 使用人群的问卷调查结果和针对哺乳动物的实验研究结果。

2.3.1 学习与记忆

作为一个典型的实验范式，Morris 水迷宫任务能够有效反映小鼠的空间记忆和学习能力，因此水迷宫任务也常被用于考察 AAS 对鼠类认知能力的影响。Tanehkar 等 [31] 比较长期注射诺龙和注射安慰剂的小鼠在 Morris 水迷宫任务中的行为表现，同时检测由自发锻炼产生的内源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平。他们发现，相对于注射安慰剂的小鼠，注射诺龙的小鼠在水迷宫任务中的潜伏期更长、在目标象限以外的地方停留更多。而且，即使经过自发的身体锻炼，接受诺龙注射的小鼠的任务表现也没有明显提高。该研究表明，长期使用 AAS 对空间记忆功能造成损害，而且这种损害不因短期身体锻炼而改善。

人类研究方面，Kanayama 等使用剑桥大学神经心理测验 (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) 对比了 31 名长期使用 AAS 的举重运动员和 13 名未曾使用 AAS 的举重运动员在模式识别记忆、言语识别记忆、配对联想学习、选择反应时和快速视觉信息加工五个方面的能力，结果显示 AAS 长期使用者在反应时、持续注意力和言语记忆上的表现与对照组没有差异，但在视觉空间记忆、模块记忆上的表现更差，而且，使用 AAS 时间越长的人表现越差 [32]。

2.3.2 决策

许多证据指出睾酮水平会影响决策，体内睾酮水平较高时，人们更倾向于做出高风险的经济决策 [33–35]，而关于 AAS 长期使用者的行为研究则明确指出了这类人的冒险行为增多的现象。Hildebrandt 等在 2014 年的一项调查研究中对 11 名在青少年时期就开始使用 AAS 和在成年后才开始使用 AAS 的被试进行 CANTAB 测验，比较他们的认知能力，结果显示，从青春期就开始使用 AAS 的被试更容易冲动，并且在情感加工、行为抑制和计划上表现出缺陷 [7]。Wallin 等使用概率折扣 (probability discounting, PD) 和付出折扣 (effort discounting, ED) 测量并比较长期注射超生理剂量 AAS 的小鼠和接受安慰剂处理的小鼠在决策能力上的区别，结果显示 AAS 处理组在 PD 任务中回避高回报但高风险的选项，在 ED 任务中则更倾向于选择高回报但是高风险的选项 [36]。该实验结果表明 AAS 处理组更厌恶不确定因素，表现出强烈的风险厌恶，同时对付出的敏感性比较低，愿意付出更多的体力劳动换取回报。这些表现与 AAS 使用者的不适应行为一致。前人的这些研究表明，AAS 会影响行为弹性，认知理解和决策行为。

一般认为 AAS 使用者在决策中表现出的风险偏好是由于 AAS 增强了人的焦虑、狂躁情绪和攻击性所致的。但是，也有研究者认为 AAS 没有直接增强使用者的行为动机或攻击性，只是其行为抑制机制受到了影响，从而表现出冲动和攻击 [37]。

3 AAS对神经系统的影响

青春期是大脑重塑的关键时期，研究显示大脑白质体积在青春期增加，灰质体积 (包括杏仁核、海马、额叶皮质、颞叶皮质和顶叶皮质) 在青春期达到峰值 [34]，啮齿类动物研究也报道了相似的大脑重塑现象 [38]。长期大量使用 AAS 的动物和人类所表现出来的心理行为改变，表明 AAS 影响许多脑区和不同的信号系统。AAS 与人体内源性激素高度相似，与雄性激素受体具有较强的亲和力。雄性激素受体广泛分布于海马体和杏仁核，海马体是雄性激素和雌性激素的调节靶点 [39, 40]，并且支持着学习记忆功能；而杏仁核是情绪产生及调节的重要脑区。因此，关于 AAS 如何影响神经系统的研究大多集中在这两个脑区。

3.1 海马体

海马体位于丘脑和内侧颞叶之间，属于边缘系统一部分，主要负责长期记忆的存储转换和定向等认知功能。海马体是雄性激素和雌性激素调节剂作用的靶标 [39, 40]。因此，海马体与 AAS 有着比肌肉更强的亲和力。研究显示，长期大量使用 17β- 群勃龙 (17β-trenbolone, 0.1 mL/100 g 体重) 会导致海马体神经元凋亡，β- 淀粉样蛋白 42 (amyloid β-protein 42, $A\beta_{42}$) 过量产生，Caspase-3 活性增加，进而导致神经退行性疾病 [41]。使用 AAS (5 mg/kg) 还会损害力量运动在大鼠上产生的海马体细胞增殖和凋亡信号转导的有益作用 [42]。癸酸诺龙提取物增强雄性大鼠海马脯氨酸吗啡 mRNA 的表达，损害大鼠在 Morris 水迷宫任务中的表现 [43]。4 周诺龙或康力龙注射 (5 mg/kg) 增加大鼠神经生长因子水平，降低海马体中神经生长因子受体的表达，并使大鼠在 Morris 水迷宫中的表现下降 [44]。青春期里连续 4 周使用 AAS 睾酮丙酸酯 (5 mg/kg) 会增加大鼠海马体

CA1 区域神经细胞树突棘密度，而且在停药 4 周后，树突棘的密度仍高于正常水平 [22]。中枢神经系统中大多数兴奋性突触发生在树突棘上，因此 AAS 可能会导致大鼠海马体兴奋性增强，损害空间记忆和联想记忆 [22]。但也有研究发现，连续 12 周使用 AAS (5 mg/kg) 不会降低大鼠的海马体细胞存活和空间记忆功能 [45]。

3.2 杏仁核

杏仁核位于大脑颞叶背内侧部，与皮层、下丘脑网状结构及扣带回、海马体等有广泛的联系，并与情绪、行为等活动有关，在边缘系统中起着重要作用。研究发现，AAS 长期使用者右侧杏仁核的体积更大，而右侧杏仁核与前额叶、边缘系统、纹状体、海马体和视觉皮层的静息功能连接减少 [46]。Seitz 等 [47] 对比了 AAS 使用者与非使用者的杏仁核下额枕束 (inferior-fronto-occipital fasciculus, IFOF) 的各向异性分数 (fractional anisotropy, FA)，发现 AAS 使用者的左侧杏仁核的结构和功能连接与非使用者有显著差异。长期大量使用 AAS 者的杏仁核和默认网络之间的功能连接较少 [48]。研究者对青春期大鼠连续 4 周使用 AAS 睾酮丙酸酯 (5 mg/kg) 后，观察到内侧杏仁核和后背内侧杏仁核神经元树突棘的密度升高 [22]。与海马体神经元不同的是，在停药后，杏仁核神经元树突棘密度恢复正常 [22]。

3.3 大脑其他区域

伏隔核是基底前脑的一个较大的核团，位于基底核与边缘系统交界处，其纤维联系与边缘系统较为密切。研究发现，使用高剂量睾酮 (7.5 mg/kg) 可能通过降低树突棘密度，改变大鼠伏隔核壳区中的神经元形态，改变认知和决策行为 [49]。前脑、下丘脑和垂体是类固醇敏感区域，表达高水平的类固醇受体 (雄激素受体、雌激素受体和孕激素受体) 对内源性激素水平的变化非常敏感。在青春期每天使用 AAS (5 mg/kg) 使仓鼠外侧下丘脑中的血清素 -2A 受体增加，这可能是 AAS 使用者攻击性增强的一个重要原因 [50]。AAS 可能引起基底前脑神经生长因子的耗竭并损伤空间记忆能力 [51]。

3.4 影响机制

作为一种合成激素，AAS 对神经系统的影响首先体现在神经递质传递上。AAS 改变了由经典神经递质系统和神经调节剂介导的不同信号转导途径，AAS 似乎还能够通过基因转录的经典雄激素受体依赖性变化和特定受体的非基因组，变构调节来调节神经传递。受影响的神经递质包括血清素 [52–54]、多巴胺 [52, 55]、GABA[56] 和谷氨酸 [55]。

AAS 可穿过血脑屏障直接作用于神经细胞，多项研究直接证明 AAS 具有神经毒性，可导致脑细胞凋亡 [41, 57–59] 和造成包括皮质体积变小、皮层变薄和白质异常 [47, 60] 等神经结构改变。AAS 使用者的大脑广泛区域的皮质厚度下降，总体灰质、大脑皮层和壳核的神经解剖体积显著减小 [60]。高浓度 AAS 对各种细胞类型产生促细胞凋亡作用，包括神经元，可能引起不可逆的神经毒性 [57]。

AAS 可能通过作用于雄激素受体介导的基因组途径发挥神经毒性作用，包括抑制神经突网络的维持和诱导细胞凋亡。超生理剂量的甲基二烯酮和 17-α- 甲基睾酮对神经元样细胞具有直接毒性作用，这两种 AAS 通过使神经突触发生减少、突触长度减小，以及调节细胞凋亡和存活的相关蛋白，包括 ERK、Caspase-3、聚 (ADP- 核糖) 聚合酶和热休克蛋白 90，发挥神经毒性作用 [59]。17β- 特仑唑酮可以穿过血脑屏障，在大脑中聚积，导致海马体神经元凋亡，早老素 -1 蛋白表达下调，继而引起老年痴呆症致病蛋白 $A\beta_{42}$ 的堆积和 Caspase-3 活性增加 [41]。

AAS 会降低调节情绪和认知的关键节点之间 (尤其是杏仁核和默认模式网络之间，以及背侧注意网络和包括额上回、额中回和前扣带皮层的额叶节点之间) 的连通性 [48]。多项研究表明，AAS 与阿片类药物可能具有相似的作用机制 [5, 29]。长期使用 AAS 会改变下枕骨束白质的组织性和完整性，进而影响与杏仁核相关的加工过程，例如奖赏系统的功能 [47]。

3.5 小结

人类和动物实验研究都指出 AAS 的使用会影响青少年大脑的正常发展，包括大脑结构和神经递质改变 [61]，或者至少会改变大脑发展的原轨迹 [38]，学习和记忆将受到影响 [62]。青春期使用 AAS 的小鼠出现杏仁核内侧核的前部和后部以及海马体 CA1 区域的树突棘密度增加的情况，导致边缘系统过度激活，而这种改变对于前两者来说是短期的，但对于海马体来说是长期的 [22]。参考以家族性高雄激素症的青春期男孩为对象的研究结果 [63]，高雄性激素与海马体活动增加有关，这些人在面临恐惧时的杏仁核活动也比常人有所增加 [64]。家族性高雄激素症的影响与青春期使用 AAS 的影响是一致的。

目前我们对 AAS 如何影响青少年的神经系统

表1. 蛋白同化雄性激素类固醇对神经系统的作用

Table 1. Effects of anabolic-androgenic steroid (AAS) on the nervous system

Brain area	Research object	Effects	Reference
Hippocampus	Rat	Cell number in the CA3 is unchanged	[45]
	Rat	Spine densities on neurons in the CA1 are increased	[22]
	Rat	Spine densities on neurons in the CA3 are increased	[40]
	Rat	Nerve growth factor (NGF) level in the hippocampus is increased	[44]
	Rat	Hippocampal cell proliferation is impaired	[42]
	Rat	Apoptosis of primary hippocampal neurons is induced	[41]
Amygdala	Rat	Spine densities on neurons in the anterior medial amygdala, posterodorsal medial amygdala are increased	[22]
	Human	The volume of right amygdala is enlarged, and resting-state fMRI functional connectivity (rsFC) between right amygdala and frontal, striatal, limbic, hippocampal, and visual cortical areas is reduced	[46]
	Human	Funtional connectivities between the amygdala and default-mode network (DMN) and between the dorsal attention network (DAN) and a frontal node encompassing the superior and inferior frontal gyri (SFG/IFG) and the anterior cingulate cortex (ACC) are reduced	[48]
	Human	Fractional anisotropy (FA) in the inferior-fronto-occipital fasciculus (IFOF) is increased	[47]
Nucleus accumbens	Rat	Dendritic spine density in the nucleus accumbens is decreased	[49]
Basal forebrain	Rat	Nerve growth factor (NGF) level in the basal forebrain is reduced	[44]
Widespread regions	Human	Thinner cortex and smaller neuroanatomical volumes are shown	[48]

及认知能力仍知之甚少。总体而言，多项人类和动物研究对使用 AAS 后神经系统的变化进行了探究 (表 1)，表明长期大量使用 AAS 会造成大脑结构和功能改变。由于大脑结构和功能受到损害，长期大量使用 AAS 会造成认知和情绪功能方面的改变。

4 总结与展望

青春期是大脑发育的关键时期，性激素在这一时期的作用不可忽视，长期大量使用 AAS 会导致体内性激素水平异常，引起神经递质失衡，影响青少年大脑的正常发育。AAS 使用者的海马体、杏仁核和其他多个脑区的结构和功能发生改变，此影响有可能是长期且不可逆的。AAS 使用者中常见攻击性增加、普遍出现抑郁焦虑情绪，致使问题行为产生，包括暴力行为和异常性行为。认知方面的影响主要出现在空间记忆和决策上，长期大量使用 AAS 带来空间记忆能力和决策能力下降的风险。由于青春期原本就是问题行为高发的时期，AAS 带来的情绪和行为问题对青少年的影响远远大于其对成年人的影响。据目前的研究报告，AAS 对青少年行为的影响在停药一年后仍然存在 [17]，因此不排除 AAS 可能带来更长期的影响，也不能推断这种持续的影响是由生理上的改变引起的，还是由于青少年缺乏调适能力而引起的。但是，药物使用对青少年的影响是不容忽视的，这些影响可能存在蝴蝶效应，青少年时期参与的暴力和伤害行为都可能带来长期的负面影响。

综上所述，鉴于 AAS 滥用带来的一系列对大脑功能的负面作用，AAS 的滥用现象和低龄化趋势应受到公众及研究者的重视。关于这些负面影响将会在人体中持续多久、是否可逆等问题应进行更进一步、更大样本的研究。

* * *

致谢：本综述受深圳市知识创新探索计划基础研究项目 (No. JCYJ20170302143406192) 资助。

参考文献

1 Buckley WE, Yesalis CE, Friedl KE, Anderson WA, Streit AL, Wright JE. Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. JAMA 1988; 260(23): 3441–3445.

2 Kindlundh AM, Hagekull B, Isacson DG, Nyberg F. Adolescent use of anabolic-androgenic steroids and relations to self-reports of social, personality and health aspects. Eur J Public Health 2001; 11(3): 322–328.

3 Cohen J, Collins R, Darkes J, Gwartney D. A league of their own: demographics, motivations and patterns of use of 1,955 male adult non-medical anabolic steroid users in the United States. J Int Soc Sports Nutr 2007; 4(1): 12.

4 Sagoe D, Mcveigh J, Bjornebekk A, Essilfie M, Andreassen CS, Pallesen S. Polypharmacy among anabolic-androgenic steroid users: a descriptive metasynthesis. Subst Abuse Treat Prev Policy 2015; 10(1): 12.

5 Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Illicit anabolic-androgenic steroid use. Horm Behav 2010; 58(1): 111–121.

6 Eklöf AC, Thurelius AM, Garle M, Rane A, Sjöqvist F. The anti-doping hot-line, a means to capture the abuse of doping agents in the Swedish society and a new service function in clinical pharmacology. Eur J Clin Pharmacol 2003; 59(8–9): 571–577.

7 Hildebrandt T, Langenbucher JW, Flores A, Harty S, Berlin HA, Berlin H. The influence of age of onset and acute anabolic steroid exposure on cognitive performance, impulsivity, and aggression in men. Psychol Addict Behav 2014; 28(4): 1096–1104.

8 Darke S, Torok M, Duflou J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. J Forensic Sci 2014; 59(4): 1025–1028.

9 Kann L, McManus T, Harris WA, Shanklin SL, Flint KH, Queen B, Lowry R, Chyen D, Whittle L, Thornton J, Lim C, Bradford D, Yamakawa Y, Leon M, Brener N, Ethier KA. Youth Risk Behavior Surveillance - United States, 2017. MMWR Surveill Summ 2018; 67(8): 1–114.

10 Stilger VG, Yesalis CE. Anabolic-androgenic steroid use among high school football players. J Commun Health 1999; 24(2): 131–145.

11 Wichstrøm L, Pedersen W. Use of anabolic-androgenic steroids in adolescence: winning, looking good or being bad? J Stud Alcohol 2001; 62(1): 5–13.

12 Ata RN, Ludden AB, Lally MM. The effects of gender and family, friend, and media influences on eating behaviors and body image during adolescence. J Youth Adolescence 2007; 36(8): 1024–1037.

13 Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, Paus T, Evans AC, Rapoport JL. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nat Neurosci 1999; 2(10): 861–863.

14 Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF 3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(21): 8174–8179.

15 Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24(4): 417–463.

16 Schulz KM, Sisk CL. The organizing actions of adolescent gonadal steroid hormones on brain and behavioral development. Neurosci Biobehav Rev 2016; 70: 148–158.

17 Beaver KM, Vaughn MG, Delisi M, Wright JP. Anabolic-androgenic steroid use and involvement in violent behavior in a nationally representative sample of young adult males in the United States. Am J Public Health 2008; 98(12): 2185–2187.

18 Melloni RH Jr, Connor DF, Hang PT, Harrison RJ, Ferris CF. Anabolic-androgenic steroid exposure during adolescence and aggressive behavior in golden hamsters. Physiol Behav 1997; 61(3): 359–364.

19 Salas-Ramirez KY, Montalto PR, Sisk CL. Anabolic androgenic steroids differentially affect social behaviors in adolescent and adult male syrian hamsters. Horm Behav 2008; 53(2): 378–385.

20 Cunningham RL, Mcginnis MY. Physical provocation of pubertal anabolic androgenic steroid exposed male rats elicits aggression towards females. Horm Behav 2006; 50(3): 410–416.

21 McGinnis MY. Anabolic androgenic steroids and aggression: studies using animal models. Ann NY Acad Sci 2004; 1036(1): 399–415.

22 Cunningham RL, Claiborne BJ, McGinnis MY. Pubertal exposure to anabolic androgenic steroids increases spine densities on neurons in the limbic system of rats. Neuroscience 2007; 150(3): 609–615.

23 Grimes JM, Ricci LA, Melloni RH Jr. Plasticity in anterior hypothalamic vasopressin correlates with aggression during anabolic-androgenic steroid withdrawal in hamsters. Behav Neurosci 2006; 120(1): 115–124.

24 Ricci LA, Morrison TR, Melloni RH Jr. Adolescent anabolic/androgenic steroids: aggression and anxiety during exposure predict behavioral responding during withdrawal in Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). Horm Behav 2013; 64(5): 770–780.

25 Salas-Ramirez KY, Montalto PR, Sisk CL. Anabolic steroids have long-lasting effects on male social behaviors. Behav Brain Res 2010; 208(2): 328–335.

26 Pope HG Jr, Kouri EM, Hudson JI. Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. Arch Gen Psychiat 2000; 57(2): 133–140.

27 Pagonis TA, Angelopoulos NV, Koukoulis GN, Hadjichristodoulou CS, Toli PN. Psychiatric and hostility factors related to use of anabolic steroids in monozygotic twins. Eur Psychiatry 2006; 21(8): 563–569.
28 O'Sullivan AJ, Kennedy MC, Casey JH, Day RO, Corrigan B, Wodak AD. Anabolic-androgenic steroids: medical assessment of present, past and potential users. Med J Aust 2000; 173(6): 323–327.
29 Kanayama G, Brower KJ, Wood RI, Hudson JI, Pope HG Jr. Anabolic-androgenic steroid dependence: an emerging disorder. Addiction 2010; 104(12): 1966–1978.
30 Papazisis G, Kouvelas D, Mastrogianni A, Karastergiou A. Anabolic androgenic steroid abuse and mood disorder: a case report. Int J Neuropsychopharmacol 2007; 10(2): 291–293.
31 Tanehkar F, Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Sameni HR, Haghighi S, Miladi-Gorji H, Motamedi F, Akhavan MM, Bavarsad K. Voluntary exercise does not ameliorate spatial learning and memory deficits induced by chronic administration of nandrolone decanoate in rats. Horm Behav 2013; 63(1): 158–165.
32 Kanayama G, Kean J, Hudson JI, Pope HG Jr. Cognitive deficits in long-term anabolic-androgenic steroid users. Drug Alcohol Depend 2013; 130(1–3): 208–214.
33 Stanton SJ, Liening SH, Schultheiss OC. Testosterone is positively associated with risk taking in the Iowa Gambling Task. Horm Behav 2011; 59(2): 252–256.
34 Apicella CL, Dreber A, Campbell BC, Gray PB, Hoffman M, Little AC. Testosterone and financial risk preferences. Evol Hum Behav 2008; 29(6): 384–390.
35 Coates JM, Herbert J. Endogenous steroids and financial risk taking on a London trading floor. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(16): 6167–6172.
36 Wallin KG, Alves JM, Wood RI. Anabolic-androgenic steroids and decision making: probability and effort discounting in male rats. Psychoneuroendocrinology 2015; 57: 84–92.
37 Wood RI, Armstrong A, Fridkin V, Shah V, Najafi A, Jakowec M. 'Roid rage in rats? Testosterone effects on aggressive motivation, impulsivity and tyrosine hydroxylase. Physiol Behav 2013; 110: 6–12.
38 Cunningham RL, Lumia AR, Mcginnis MY. Androgenic anabolic steroid exposure during adolescence: ramifications for brain development and behavior. Horm Behav 2013; 64(2): 350–356.
39 Hojo Y, Murakami G, Mukai H, Higo S, Hatanaka Y, Ogiue-Ikeda M, Ishii H, Kimoto T, Kawato S. Estrogen synthesis in the brain--role in synaptic plasticity and memory. Mol Cell Endocrinol 2008; 290(1): 31–43.
40 Hatanaka Y, Mukai H, Mitsuhashi K, Hojo Y, Murakami G, Komatsuzaki Y, Sato R, Kawato S. Androgen rapidly increases dendritic thorns of CA3 neurons in male rat hippocampus. Biochem Biophys Res Commun 2009; 381(4): 728–732.
41 Ma F, Liu D. 17β-trenbolone, an anabolic-androgenic steroid as well as an environmental hormone, contributes to neurodegeneration. Toxicol Appl Pharmacol 2015; 282(1): 68–76.
42 Novaes Gomes FG, Fernandes J, Vannucci Campos D, Cassilhas RC, Viana GM, D'Almeida V, de Moraes Rêgo MK, Buainain PI, Cavalheiro EA, Arida RM. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids. Psychoneuroendocrinology 2014; 50: 106–117.
43 Magnusson K, Hånell A, Bazov I, Clausen F, Zhou Q, Nyberg F. Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mrna expression and impairs morris water maze performance in male rats. Neurosci Lett 2009; 467(3): 189–193.
44 Pieretti S, Mastriota M, Tucci P, Battaglia G, Trabace L, Nicoletti F, Scaccianoce S. Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats. Med Sci Sports Exerc 2013; 45(1): 29–35
45 Clark AS, Mitre MC, Brinck-Johnsen T. Anabolic-androgenic steroid and adrenal steroid effects on hippocampal plasticity. Brain Res 1995; 679(1): 64–71.
46 Kaufman MJ, Janes AC, Hudson JI, Brennan BP, Kanayama G, Kerrigan AR, Jensen JE, Pope HG Jr. Brain and cognition abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users. Drug Alcohol Depend 2015; 152: 47–56.
47 Seitz J, Lyall AE, Kanayama G, Makris N, Hudson JI, Kubicki M, Pope HG Jr, Kaufman MJ. White matter abnormalities in long-term anabolic-androgenic steroid users: a pilot study. Psychiat Res 2017; 260: 1–5.
48 Westlye LT, Kaufmann T, Alnæs D, Hullstein IR, Bjørnebekk A. Brain connectivity aberrations in anabolic-androgenic steroid users. Neuroimage Clin 2016; 13: 62–69.
49 Wallinmiller K, Li G, Kelishani D, Wood RI. Anabolic-androgenic steroids decrease dendritic spine density in the nucleus accumbens of male rats. Neuroscience 2016; 330: 72–78.
50 Schwartzer JJ, Ricci LA, Melloni RH Jr. Adolescent anabolic-androgenic steroid exposure alters lateral anterior hypothalamic serotonin-2a receptors in aggressive male hamsters. Behav Brain Res 2009; 199(2): 257–262.
51 Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Culture, psychosomatics and substance abuse: the example of body image drugs. Psychother Psychosom 2012; 81(2): 73–78.
52 Kurling-Kailanto S, Kankaanpää A, Seppälä T. Subchronic nandrolone administration reduces cocaine-induced dopa-

mine and 5-hydroxytryptamine outflow in the rat nucleus accumbens. Psychopharmacology (Berl) 2010; 209(3): 271–281.

53 Keleta YB, Lumia AR, Anderson GM, McGinnis MY. Behavioral effects of pubertal anabolic androgenic steroid exposure in male rats with low serotonin. Brain Res 2007; 1132: 129–138

54 Kubala KH, McGinnis MY, Anderson GM, Lumia AR. The effects of an anabolic androgenic steroid and low serotonin on social and non-social behaviors in male rats. Brain Res 2008; 1232: 21–29.

55 Floresco SB, Tse MT, Ghodssharifi S. Dopaminergic and glutamatergic regulation of effort-and delay-based decision making. Neuropsychopharmacology 2008; 33(8): 1966–1979.

56 Mehta AK, Ticku MK. Unsulfated and sulfated neurosteroids differentially modulate the binding characteristics of various radioligands of $GABA_A$ receptors following chronic ethanol administration. Neuropharmacology 2001; 40: 668–675.

57 Kanayama G, Hudson JI, Pope HG Jr. Long-term psychiatric and medical consequences of anabolic-androgenic steroid abuse: a looming public health concern. Drug Alcohol Depend 2008; 98(2): 1–12.

58 Estrada M, Varshney A, Ehrlich BE. Elevated testosterone induces apoptosis in neuronal cells. J Biol Chem 2006; 281(35): 25492–25501.

59 Basile JR, Binmadi NO, Zhou H, Yang YH, Paoli A, Proia P. Supraphysiological doses of performance enhancing anabolic-androgenic steroids exert direct toxic effects on neuron-like cells. Front Cell Neurosci 2013; 7: 69.

60 Bjørnebekk A, Walhovd KB, Jørstad ML, Due-Tønnessen P, Hullstein IR, Fjell AM. Structural brain imaging of long-term anabolic-androgenic steroid users and nonusing weight-lifters. Biol Psychiatry 2017; 82: 294–302.

61 Lumia AR, Mcginnis MY. Impact of anabolic androgenic steroids on adolescent males. Physiol Behav 2010; 100(3): 199–204.

62 Ramos-Pratts K, Rosa-González D, Pérez-Acevedo NL, Barreto-Estrada JL. Sex-specific effect of the anabolic steroid, 17α-methyltestosterone, on inhibitory avoidance learning in periadolescent rats. Behav Process 2013; 99: 73–80.

63 Mueller SC, Ng P, Sinaii N, Leschek EW, Greengolan L, Vanryzin C, Ernst M, Merke DP. Psychiatric characterization of children with genetic causes of hyperandrogenism. Eur J Endocrinol 2010; 163(5): 801–810.

64 Ernst M, Maheu FS, Schroth E, Hardin J, Golan LG, Cameron J, Allen R, Holzer S, Nelson E, Pine DS, Merke DP. Amygdala function in adolescents with congenital adrenal hyperplasia: A model for the study of early steroid abnormalities. Neuropsychologia 2007; 45(9): 2104–2113.