

DOI: 10.13376/j.cblls/20210121

文章编号: 1004-0374(2021)09-1096-08

内源性大麻素系统在运动促进脑健康中的研究进展

王海军¹, 牛亚凯^{2,3}, 陈巍^{2,3*}

(1 河北科技师范学院体育与健康学院, 秦皇岛 066004; 2 河北师范大学体育学院, 石家庄 050024; 3 河北省人体运动生物信息测评重点实验室, 石家庄 050024)

摘要: 近年来, 中枢神经系统功能障碍所引发的阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症和肥胖症等众多脑健康问题受到广泛关注。内源性大麻素 (endocannabinoid) 是脑内一类重要的神经调质和调节能量稳态的关键活性因子, 与多种神经退行性疾病及脑健康问题的发生发展密切相关, 被视为众多中枢神经系统功能障碍的潜在干预靶点。大量研究显示, 规律的运动锻炼可有效改善或缓解中枢神经系统功能障碍, 降低阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症及肥胖的发生风险, 对促进不同人群脑健康具有积极作用, 而内源性大麻素系统可能参与其中。此外, 内源性大麻素系统还可通过调节奖赏系统功能促进运动参与, 与运动促进脑健康形成“良性循环”。该文主要从内源性大麻素系统的结构与生物学功能、运动与内源性大麻素系统的互动关系、内源性大麻素系统在运动防治中枢神经系统功能障碍及肥胖中的作用等方面进行系统论述, 为运动促进脑健康理论提供新的视角与研究思路。

关键词: 内源性大麻素; 运动; 中枢神经系统; 脑健康

中图分类号: R742; R744.51 **文献标志码:** A

Research progress on the role of endocannabinoid system in promoting brain health through exercise

WANG Hai-Jun¹, NIU Ya-Kai^{2,3}, CHEN Wei^{2,3*}

(1 Department of Physical Education and Health, Hebei Normal University of Science and Technology, Qinhuangdao 066004, China; 2 School of Physical Education, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China; 3 Key Laboratory of Measurement and Evaluation in Exercise Bioinformation of Hebei Province, Shijiazhuang 050024, China)

Abstract: In recent years, many brain health problems, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression and obesity caused by central nervous system dysfunction, have received wide attention. Endocannabinoids are a class of important neuromodulators and key active factors regulating energy homeostasis in the brain. They are closely related to the occurrence and development of many neurodegenerative diseases and brain health problems, and are regarded as potential intervention targets for many central nervous system dysfunctions. A large number of studies have shown that regular exercise can effectively improve or alleviate the dysfunction of central nervous system, reduce the risk of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression and obesity, and plays a positive role in promoting the brain health, whilst endocannabinoid system may be involved in the process. In addition, endocannabinoid system can also promote exercise participation by regulating the function of the reward system, and form a virtuous cycle with the process of exercise promoting brain health. This paper systematically discusses the structure and biological function of endocannabinoid system, the interaction between exercise and endocannabinoid system, the role of endocannabinoid system in the prevention and treatment of central nervous

收稿日期: 2021-05-07; 修回日期: 2021-06-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(32071171); 河北省高等学校科学技术研究项目(QN2019008)

*通信作者: E-mail: chenwei@hebtu.edu.cn

system dysfunction and obesity through exercise, so as to provide a new perspective and research approach for the theory of promoting brain health through exercise.

Key words: endocannabinoid; exercise; central nervous system; brain health

近年来, 中枢神经系统功能障碍引发的一系列脑健康问题逐年增高, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 和抑郁症 (depression) 等, 且伴随着人类寿命的延长, 所产生的伤残调整损失年 (disability adjusted life year, DALY) 也随之增加^[1]。另外, 肥胖 (obesity) 的发生与发展也被认为是一种由中枢神经系统功能异常所引发的疾病, 并通过改变饮食行为与运动行为促进了多种慢性病及心理异常风险, 对全球公共健康产生了极大影响^[2]。目前, 人类对大多数中枢神经系统疾病仍缺乏切实有效的防治措施, 阐明发病机制并采取积极的疾病预防与新的治疗策略成为解决这一公共卫生负担的新需求。越来越多的研究表明, 运动干预能够有效减缓神经退行性病变过程并减少潜在危险因素^[3-5]。2021年的一项荟萃分析认为, 运动干预可对多种神经系统疾病患者的病情产生积极影响, 且在改善生活质量、抑郁症状及认知功能等方面, 运动干预措施优于常规治疗^[6]。然而, 迄今为止, 运动改善神经系统功能障碍促进脑健康的生物学机制仍未完全阐明。

内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, ECS) 是一种广泛存在于脑内的信号传导系统, 其在神经保护、突触可塑性、奖赏激活、情绪及记忆发展等方面发挥了重要作用^[2,4,6]。已有研究证实, ECS 与阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症和肥胖症等疾病密切相关, 被视为防治中枢神经系统疾病的潜在的重要干预靶点^[7-10]。内源性大麻素介导的长时程抑制 (long-term depression, LTD) 是降低皮层 - 纹状体谷氨酸 (glutamate, Glu) 通路过度激活的重要因素^[11]。内源性大麻素可能参与了皮层 - 纹状体突触的运动依赖可塑性, 并通过该机制缓解谷氨酸的兴奋毒作用, 改善帕金森病引起的运动功能障碍^[12]。此外, 运动可通过上调海马组织大麻素 1 型受体 (cannabinoid receptor type 1, CB1R) 的表达改善认知功能并减少炎症反应^[13]。有研究显示, 一次高强度运动即可增加血浆内源性大麻素配体花生四烯酸乙醇胺 (N-arachidonylethanolamine, AEA) 水平^[14]。长期规律运动可通过调节脂肪酸酰胺水解酶的活性, 使肥胖者体内 AEA 趋于正常水平^[15]。由此可见, ECS 可能参与了运动促进脑健康的过程, 进一步阐

明其中的调控机制可为完善运动防治中枢神经系统疾病理论及运动处方的优化奠定基础。

1 ECS及其生物学功能

ECS 主要是由内源性大麻素受体、配体以及参与调控的合成酶、降解酶、转运蛋白等成分构成的神经调质系统。内源性大麻素配体主要由 AEA、2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonoyl glycerol, 2-AG)、油酰乙醇胺、N-花生酰多巴胺、棕榈酰基乙醇胺和硬脂乙醇酰胺等组成^[12]。ECS 的合成酶与降解酶主要包括脂肪酸酰胺水解酶、单酰基甘油酯酶、N-酰基转移酶、二酰基甘油酯酶和 N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶等^[4]。其中, 脂肪酸酰胺水解酶和单酰基甘油酯酶是调控内源性大麻素合成与降解的主要调控酶, 而 N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶主要对脂肪合成过程产生重要影响。AEA 是 N-花生四烯酰磷脂酰乙醇胺在脂肪酸酰胺水解酶作用下水解而成的; 而 2-AG 是体内二酰基甘油经过甘油二酰酯酶降解及单酰基甘油酯酶水解为花生四烯酸和甘油进而合成; 此外, 脂肪酸酰胺水解酶和 N-酰基转移酶均参与了 AEA 的降解过程^[9]。敲除单酰基甘油酯酶基因后可引起焦虑和抑郁等行为^[16]。采用药物手段抑制脂肪酸酰胺水解酶后, 能够产生抗抑郁和抗焦虑效应^[17]。可见, 单酰基甘油酯酶和脂肪酸酰胺水解酶与抑郁及焦虑的发生有关。大麻素受体主要有 CB1R 和 CB2R, 二者均为跨膜结构的 Gi/o 型 G 蛋白偶联受体。还有研究报道, 虽然存在非 G 蛋白偶联受体类型的大麻素受体, 例如 GPR55、TRPV1 和 GPR18, 但这些受体的具体功能尚未明确^[8]。CB1R 广泛分布于脑与周围神经系统, 发育前在神经外胚层就有表达, 但在基底神经节、大脑皮层、海马和小脑中表达最为丰富, 主要参与神经递质释放的调控, 与学习记忆、运动调节、情绪控制及摄食行为等生理活动有关^[4,12]; CB2R 在免疫细胞中高表达, 主要参与体内多种免疫反应的调节过程^[2,18]。其中, AEA 主要作用于 CB1R, 而 2-AG 既可与 CB1R 结合, 也可与 CB2R 结合发挥其生物学作用。

2 运动与ECS的互动关系

2.1 运动对内源性大麻素水平的影响

众多证据表明, 内源性大麻素系统、运动和脑

健康之间存在密切的联系^[2,6,8]。除了AEA、2-AG之外,内源性大麻素系统的其他成分也是这一关系的重要参与者,但其中的分子机制仍未取得一致认识^[3-4]。规律运动锻炼可对ECS的活性与功能产生重要影响,被认为是诱导ECS信号通路活化的重要因素^[13,15]。运动后ECS中的AEA、2-AG、油酰乙醇胺和棕榈酰基乙醇胺等均会发生不同程度改变^[8]。Spring等^[19]研究显示,急性运动(acute exercise)可上调血液中AEA和2-AG的水平;同时,有研究认为急性运动期间AEA水平的增加与皮质醇分泌有关^[14]。Brellenthin等^[5]实验发现,有氧运动(aerobic exercise)对受试者血清AEA、2-AG、油酰乙醇胺和棕榈酰基乙醇胺水平的提升更为显著,然而,相关的机制尚不清楚。还有研究发现,抗拒运动(resistance exercise)后,2-AG和AEA的释放可发挥镇痛和抗抑郁的效应^[20]。动物实验也显示,急性转轮运动可提升小鼠血浆AEA、2-AG、油酰乙醇胺和棕榈酰基乙醇胺硬脂的水平,但脑内的内源性大麻素成分并未受影响^[21]。Hill等^[22]的实验显示,长期的转轮运动(wheel running)可增加啮齿类动物海马组织内源性大麻素的水平。这提示运动的长期性似乎是内源性大麻素对身体活动反应的一个潜在因素,脑内的内源性大麻素释放可能需要较长的运动累积效应^[23]。

2.2 运动对大麻素受体表达的影响

运动对不同组织中不同类型的大麻素受体表达均有显著影响^[13,15,20]。Gasperi等^[24]研究显示,运动人群淋巴细胞脂肪酸酰胺水解酶活性显著高于非运动人群。长期运动提高脂肪酸酰胺水解酶的活性进而抑制CB1R表达,这会在一定程度上导致白色脂肪组织向棕色脂肪组织转化^[25],表明ECS参与了运动对能量稳态的调控过程。此外,ECS的激活对自主运动也起到了促进作用^[26]。ECS可通过调节奖赏系统(reward system)功能促进运动参与,与运动促进脑健康形成“良性循环”。已有研究表明CB1R、 γ -氨基丁酸与多巴胺之间在量上存在显著相关^[12]。多巴胺作为奖赏效应最终的神经递质,ECS及其信号通路在中脑与纹状体多巴胺神经传递及突触可塑性中发挥了关键作用^[27]。Merill等^[28]通过动物实验证实,中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)的 γ -氨基丁酸和多巴胺神经元可产生内源性大麻素配体,这进一步揭示了中脑CB1R、 γ -氨基丁酸和多巴胺之间的内在关系。离体研究还表明,在神经发生时,脑源性神经营养因子与ECS

之间存在相互作用,如在小脑颗粒神经元的模型中,脑源性神经营养因子可以调节CB1R表达和单酰基甘油酯酶活性^[29],而运动对脑源性神经营养因子释放具有重要影响^[14],提示运动对大麻素受体表达的影响可能与神经递质及神经营养因子改变有关。

2.3 ECS与运动奖赏

运动可诱发奖赏(reward)效应^[30]。一方面,运动本身作为奖赏源会产生直接的“享乐效应”;另一方面,运动过程中释放的多种生物活性物质可能会消除或缓解消极的刺激,例如疲劳、疼痛、焦虑等^[31]。ECS可能在运动奖赏发生中发挥了重要作用。例如,转轮运动增加内源性大麻素水平的同时减少了小鼠的焦虑和疼痛感^[21]。有研究证实,焦虑的解除依赖于前脑 γ -氨基丁酸能神经元CB1R,疼痛缓解也与外周大麻素受体的激活有关,剔除前脑 γ -氨基丁酸神经元的CB1R可抑制运动的抗焦虑效应^[22]。此外,中脑腹侧被盖区 γ -氨基丁酸神经元CB1R的激活可对多巴胺神经元产生去抑制效应,进而增加多巴胺释放,促进运动奖赏^[8,11]。而外周及中枢大麻素受体被拮抗后,运动的镇痛作用也不再明显^[32]。运动奖赏的产生可能与内源性大麻素、内啡肽及多巴胺释放后激活大脑奖赏系统诱导运动后“欣快感”有关^[30]。另外,长期的体育活动导致的运动成瘾也与ECS介导的阿片类物质释放有关^[6]。内在运动动机的产生在很大程度上取决于运动奖赏^[31]。Muguruza等^[26]的研究指出,运动动机和美味食物动机的选择在很大程度上均由CB1R的激活所决定。药物阻断CB1R会抑制动物的自主运动,其原因可能与 γ -氨基丁酸神经元CB1R失活增加了其对多巴胺神经元的抑制有关^[8,21]。由此可见,ECS激活是运动奖赏发生的重要环节。

3 ECS在运动促进脑健康的重要作用

大量研究表明,ECS在阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁焦虑及多种中枢神经系统功能障碍中扮演了重要角色^[3,8-9]。肥胖的发生与发展可能与中枢及外周ECS信号异常引起的能量稳态及多种行为改变有关^[15]。ECS功能异常涉及到内源性大麻素配体、受体以及调控酶的表达变化。近年来,因高热量饮食与体力活动不足对健康的危害引起了越来越多的关注。运动可延缓神经退行性病变进程,改善认知和情绪,促进学习与记忆以及具有抗抑郁和调控能量代谢的重要作用^[17,20,30]。越来越多的研究提示,ECS可能介导了运动促进脑健康的调控过程^[4,6,23]

(图 1)。

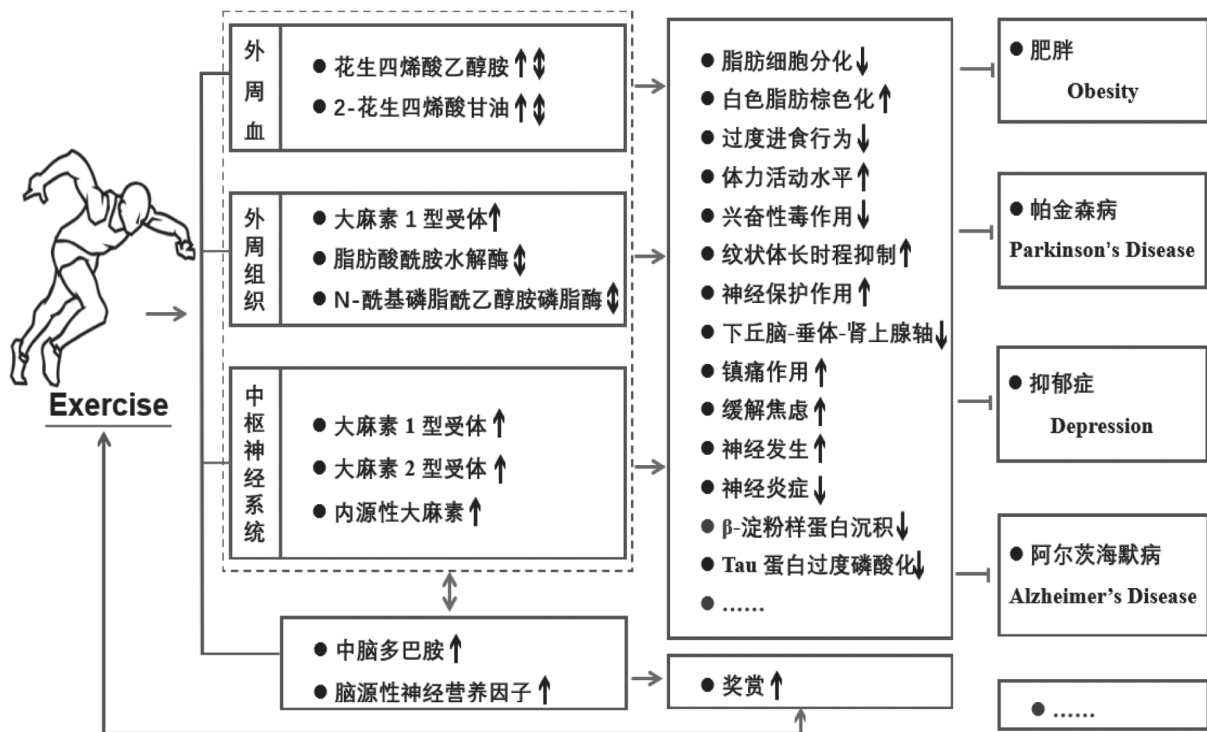
3.1 ECS与肥胖症的运动防治

肥胖的流行不但增加了心血管疾病、2型糖尿病等慢性疾病发病率,而且导致了焦虑、抑郁等精神类疾病风险^[25]。肥胖者脑内神经递质与突触传递改变影响了进食行为与运动行为。因此,魏龙威等^[31]认为,肥胖在一定程度上属于“中枢神经系统疾病”。目前,全球有20亿人超重,每年近300万人死于肥胖相关疾病^[15]。ECS可通过调节食欲、能量平衡和体力活动水平影响肥胖发生^[2,8]。首先,内源性大麻素可通过作用于脂肪细胞、胃肠道和胰岛细胞等外周组织调控摄食行为;其次,内源性大麻素可通过下丘脑整合中枢与外周能量信号调控摄食行为。例如,适口性食物摄入可通过内源性大麻素抑制饱腹感激素分泌,促进过度摄食^[33]。因此,ECS过度活化与肥胖发生显著相关^[9]。ECS活化后通过增强三酰甘油合成促进脂肪储存,其中,CB1R激活后可抑制脂联素分泌,降低胰岛素敏感性,加速脂肪合成,促进肥胖发生^[9]。Blüher等^[34]发现,肥胖者外周血AEA和2-AG水平升高;Gary-Bobo等^[35]研究认为,这可能与脂肪细胞分化增加有关。此外,激活CB1R能够促进过氧化物酶体增殖激活

受体 γ 上调,增加脂肪细胞三酰甘油含量^[36]。肥胖者脂肪组织中脂肪酸酰胺水解酶表达下调^[37],而体内N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶表达上调^[38]。每周进行8h有氧运动可提高肥胖者体内脂肪酸酰胺水解酶活性,促使白色脂肪组织向棕色脂肪组织转化^[24]。Di Marzo等^[39]研究显示,长期运动可使肥胖男性血浆AEA水平与CB1R趋于正常水平,调节ECS功能状态。Gamelin等^[40]的实验也得到了同样的结论。此外,ECS介导的运动奖赏可能通过提高体力活动水平降低肥胖风险^[26,30]。因此,ECS在运动防治肥胖中可能具有重要意义。

3.2 ECS与帕金森病的运动防治

帕金森病是一种由中枢神经退行性病变引起的以运动功能障碍为主的疾病,其病理机制与黑质-纹状体多巴胺系统活动减弱和皮层-纹状体谷氨酸系统活动增强有关^[41]。纹状体多巴胺水平减少引起皮层-纹状体谷氨酸通路过度激活并引发兴奋性毒作用,导致大脑基底神经节运动环路功能紊乱^[42]。ECS可调节基底神经节内谷氨酸、多巴胺和 γ -氨基丁酸等神经递质水平,对缓解帕金森病症状至关重要^[12]。CB1R激动剂可通过作用于突触前CB1R抑制谷氨酸释放^[43],进而缓解谷氨酸水平过高引发



图片概括了内源性大麻素系统参与运动促进脑健康防治中枢神经系统疾病的可能途径。图中虚线框表示内源性大麻素系统,↑表示提升,↓表示下降,↕表示具有双向调节作用,→表示促进作用,↔表示相互促进作用,⊥表示抑制作用。

图1 内源性大麻素系统在运动促进脑健康中的作用

的兴奋性毒作用。此外,神经炎症可损伤黑质中多巴胺神经元,加剧纹状体多巴胺丢失^[44]。CB2R激活后可通过抑制黑质-纹状体小胶质细胞活化调节神经炎症^[45]。因此,ECS成为治疗帕金森病的重要靶点。流行病学调查和临床研究均提供了运动预防帕金森病的证据。早在1992年,Sasco等^[46]就对1916–1950年期间就读于Harvard和Pennsylvania大学的5万余名男性大学生进行了追踪研究,发现大学期间从事规律性体育活动的人群成年后患有帕金森病的风险明显降低。2006年,Logroscino等^[47]根据10 714名Harvard校友的研究进一步证实了身体活动与PD发病风险之间存在相关。接下来的临床试验也表明,身体活动与体育锻炼对改善PD患者的运动和认知功能均起着关键作用^[48]。运动干预后PD患者及动物模型的运动行为功能得到明显改善,其机制可能与运动的神经保护作用 and 神经可塑性有关^[12,44]。自主转轮运动可增加纹状体内CB1R表达,并降低谷氨酸水平^[49]。帕金森病模型大鼠进行4周跑台干预,其运动功能障碍得到改善,纹状体内CB1R和G-蛋白信号转导调节因子4表达水平降低,同时,纹状体胞外谷氨酸水平也出现下降^[11]。G-蛋白信号转导调节因子4可通过调节代谢型谷氨酸受体Gq蛋白 α 亚基功能,促进内源性大麻素生成,后者与谷氨酸突触前膜CB1R结合诱发长时程抑制,进而抑制突触前谷氨酸释放^[50],表明ECS参与了运动调节皮层-纹状体谷氨酸通路改善帕金森相关运动功能障碍的过程。因此,纹状体谷氨酸突触的ECS可塑性是运动改善帕金森病运动行为障碍的重要神经生物学机制之一^[51]。

3.3 ECS与抑郁症的运动防治

目前,抑郁症已成为一种常见的精神类疾病。来自WHO的数据显示,全球每年因抑郁症而自杀的人数高达100万。研究表明,ECS参与了抑郁症的发生机制,抑郁症患者血清AEA和2-AG水平显著下调^[8,52]。CB1R和CB2R在情绪调节方面均扮演了重要角色^[53]。CB2R基因的过表达可使抑郁行为减少,而CB1R缺乏与啮齿类动物抑郁症状的发展息息相关^[54]。CB1R可负向调控下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA),后者过度活化是导致抑郁的重要诱因^[10]。此外,使用单酰基甘油酯酶抑制剂JZL184能够缓解抑郁行为^[14]。Alerba等^[55]通过在大鼠体内注入CB1R和CB2R激动剂成分,可快速产生抗抑郁效果。这些证据提示,ECS活性降低可能是抑郁症重要的发病

机制之一。早在1978年,Brown等^[56]就发现,运动对缓解和预防大学生抑郁症具有重要作用,之后越来越多的研究证实了他的这一观点^[57-58]。随着研究不断深入,运动对不同程度的抑郁症均有积极影响已达成了共识。Stensson等^[20]研究证明,抗阻力运动使抑郁患者的AEA和2-AG水平升高,发挥抗抑郁作用。Heyman等^[14]的研究发现,长时间的高强度运动可增强脑源性神经营养因子合成,进而影响AEA、2-AG和CB1R表达。由此推断,运动可通过调节ECS活性促进外周血脑源性神经生长因子表达,诱导神经可塑性,产生抗抑郁效应。此外,Ludtke等^[32]的实验表明,抑制脂肪酸酰胺水解酶与单酰基甘油酯酶后可显著提高ECS的运动性镇痛效应。目前,ECS已被越来越多的研究认为是一种介导运动降低抑郁的积极因素,其效应可能与运动诱导奖赏、缓解焦虑及减轻疼痛有关^[14,55,59]。

3.4 ECS与阿尔茨海默病的运动防治

阿尔茨海默病是全球第一大神经退行性病变,其病理主要表现为认知和记忆功能逐渐衰退、脑组织产生过量的 β -淀粉样蛋白和过度磷酸化Tau蛋白,导致突触功能障碍及神经炎症发生等^[60]。阿尔茨海默病的发病率随着人口老龄化进程加快逐年上升,预计2050年全球阿尔茨海默病患者将达1亿,这将给社会和家庭带来沉重的经济负担^[61]。阿尔茨海默病患者与动物模型脑组织的ECS发生了明显改变^[8]。研究表明,CB1R激活可降低胞内 Ca^{2+} 浓度,抑制谷氨酸释放,增强神经营养因子的表达和神经发生^[7,29]。2014年,Manuel等^[62]的研究认为,脑内CB1R在阿尔茨海默病发生中具有重要作用,但其变化规律仍未达成共识。在中枢神经系统中,CB2R在AD的炎症病理中发挥关键作用。Cristino等^[63]研究显示,阿尔茨海默病小鼠模型小胶质细胞中CB2R水平显著增加,并认为这可能与神经保护和抗炎反应有关。Fernández-Ruiz等^[64]的研究发现,阿尔茨海默病患者血清中存在较高水平的2-AG且有 β -淀粉样蛋白沉积,同时患者大脑与星形胶质细胞中脂肪酸酰胺水解酶过度表达,推测这可能与神经炎症发展有关。此外,血液中2-AG水平的升高可能与神经退行性变的保护作用有关^[65]。越来越多的研究表明,运动可以降低阿尔茨海默病患病风险,并改善疾病症状及脑部血液循环水平,使 β -淀粉样斑块和前体蛋白减少^[7,54,66]。运动还可降低阿尔茨海默病小鼠模型海马组织 β -淀粉样蛋白,缓解神经炎症,减轻 β -淀粉样蛋白沉积^[67]。

Kim 等^[68]的研究还发现, 递增负荷的运动对 $A\beta_{1-42}$ 诱导的阿尔茨海默病小鼠模型可产生积极影响, 包括降低脑组织 $A\beta$ 沉积和缓解过度 Tau 蛋白磷酸化, 这进一步证实了运动对防治阿尔茨海默病的意义。由于 ECS 在阿尔茨海默病的病理生理学中起直接作用, 以及 ECS 对运动具有较强的可塑性, 因此, ECS 可能参与了运动防治阿尔茨海默病的过程。

4 小结与展望

目前, 中枢神经系统功能障碍导致的疾病的防治已经成为运动科学、生物医学与神经科学等领域的研究热点。运动干预作为这些疾病科学防控和治疗的重要组成部分已达成共识。ECS 在运动防治抑郁症、阿尔茨海默病及帕金森病等中枢神经系统功能障碍性疾病中发挥了重要作用, 同时可通过对能量稳态与进食行为的调节防治肥胖。运动干预不但可通过调节外周组织与中枢 ECS 的活性与功能, 防治多种中枢神经系统功能障碍引发的疾病, 促进脑健康, 而且可通过诱导运动的“欣快感”改善运动奖赏, 促进体力活动参与。因此, ECS 成为运动促进脑健康干预的重要潜在靶点, 以此为视角深入揭示运动防治中枢神经系统疾病、促进脑健康的生物学机制, 探寻其分子靶点对制定精准化的运动处方和开发分子靶向药物具有重要意义。今后的研究还需进一步阐明运动调控 ECS 活性的作用机制及其影响因素。

[参 考 文 献]

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 459-80
- [2] Castillo PE, Younts TJ, Chávez AE, et al. Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron*, 2012, 76: 70-81
- [3] Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, et al. Physical activity and brain health. *Genes (Basel)*, 2019, 10: 720
- [4] Forteza F, Giorgini G, Raymond F. Neurobiological processes induced by aerobic exercise through the endocannabinoidome. *Cells*, 2021, 10: 938
- [5] Brellenthin AG, Crombie KM, Hillard CJ, et al. Endocannabinoid and mood responses to exercise in adults with varying activity levels. *Med Sci Sports Exerc*, 2017, 49: 1688-96
- [6] Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021, 268: 1222-46
- [7] Talarico G, Trebbastoni A, Bruno G, et al. Modulation of the cannabinoid system: a new perspective for the treatment of the Alzheimer's disease. *Curr Neuroparmacol*, 2019, 17: 176-83
- [8] Charytoniuk T, Zywno H, Konstantynowicz-Nowicka K, et al. Can physical activity support the endocannabinoid system in the preventive and therapeutic approach to neurological disorders? *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4221
- [9] Engeli S, Böhnke J, Feldpausch M, et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 2005, 54: 2838-43
- [10] Rubino T, Zamberletti E, Parolaro D. Endocannabinoids and mental disorders. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 231: 261-83
- [11] 林湘明, 刘晓莉, 时凯旋, 等. 运动通过调节内源性大麻素系统抑制帕金森病模型大鼠纹状体谷氨酸兴奋性毒作用的实验研究. *天津体育学院学报*, 2017, 32: 261-8
- [12] Han QW, Yuan YH, Chen NH. The therapeutic role of cannabinoid receptors and its agonists or antagonists in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 96: 109745
- [13] Moosavi-Sohroforouzi A, Shakerian S, Ghanbarzadeh M, et al. Treadmill exercise improves LPS-induced memory impairments via endocannabinoid receptors and cyclooxygenase enzymes. *Behav Brain Res*, 2020, 380: 112440
- [14] Heyman E, Gamelin FX, Goekint M, et al. Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans--possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37: 844-51
- [15] Schulz P, Hryhorowicz S, Rychter AM, et al. What role does the endocannabinoid system play in the pathogenesis of obesity. *Nutrients*, 2021, 13: 373
- [16] Lomazzo E, Bindila L, Remmers F, et al. Therapeutic potential of inhibitors of endocannabinoid degradation for the treatment of stress-related hyperalgesia in an animal model of chronic pain. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40: 488-501
- [17] Shonesy BC, Bluett RJ, Ramikie TS, et al. Genetic disruption of 2-arachidonoylglycerol synthesis reveals a key role for endocannabinoid signaling in anxiety modulation. *Cell Rep*, 2014, 9: 1644-53
- [18] Kano M. Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2014, 90: 235-50
- [19] Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D. et al. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 2003, 14: 2209-11
- [20] Stensson N, Gerdle B, Ernberg M. Increased anandamide and decreased pain and depression after exercise in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52: 1617-28
- [21] Fuss J, Steinle J, Bindila L, et al. A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 13105-8
- [22] Hill MN, Titterness AK, Morrish AC, et al. Endogenous cannabinoid signaling is required for voluntary exercise-

- induced enhancement of progenitor cell proliferation in the hippocampus. *Hippocampus*, 2010, 20: 513-23
- [23] Feuerecker M, Hauer D, Toth R, et al. Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112: 2777-81
- [24] Gasperi V, Ceci R, Tantimonaco M, et al. The fatty acid amide hydrolase in lymphocytes from sedentary and active subjects. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, 46: 24-32
- [25] Theilade S, Christensen MB, Vilsbøll T, et al. An overview of obesity mechanisms in humans: endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 1: 17-35
- [26] Muguruza C, Redon B, Fois GR. The motivation for exercise over palatable food is dictated by cannabinoid type-1 receptors. *JCI Insight*, 2019, 4: e126190
- [27] Cruz-Martínez AM, Tejas-Juárez JG, Mancilla-Díaz JM, et al. CB1 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus modulate the release of 5-HT and GABA to stimulate food intake in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28: 1247-59
- [28] Merrill CB, Friend LN, Newton ST, et al. Ventral tegmental area dopamine and GABA neurons: physiological properties and expression of mRNA for endocannabinoid biosynthetic elements. *Sci Rep*, 2015, 5: 16176
- [29] Maison P, Walker DJ, Walsh FS, et al. BDNF regulates neuronal sensitivity to endocannabinoids. *Neurosci Lett*, 2009, 467: 90-4
- [30] Veilleux A, Di Marzo V, Silvestri C. The expanded endocannabinoid system/endocannabinoidome as a potential target for treating diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rep*, 2019, 19: 117
- [31] 魏龙威, 王振民, 陈巍. 运动在肥胖相关谷氨酸受体突触可塑性变化中的潜在作用. *生命科学*, 2020, 32: 1116-23
- [32] Ludtke DD, Siteneski A, Galassi TO, et al. High-intensity swimming exercise reduces inflammatory pain in mice by activation of the endocannabinoid system. *Scand J Med Sci Sports*, 2020, 30: 1369-78
- [33] Zdanowicz A, Kaźmierczak W, Wierzbiński P. The endocannabinoid system role in the pathogenesis of obesity and depression. *Pol Merkurius Lekarski*, 2015, 39: 61-6
- [34] Blüher M, Engeli S, Klötting N, et al. Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*, 2006, 55: 3053-60
- [35] Gary-Bobo M, Elachouri G, Scatton B, et al. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits cell proliferation and increases markers of adipocyte maturation in cultured mouse 3T3F442A preadipocytes. *Mol Pharmacol*, 2006, 69: 471-8
- [36] Pagano C, Pilon C, Calcagno A, et al. The endogenous cannabinoid system stimulates glucose uptake in human fat cells via phosphatidylinositol 3-kinase and calcium-dependent mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92: 4810-19
- [37] Geurts L, Everard A, Vanhul M, et al. Adipose tissue NAPE-PLD controls fat mass development by altering the browning process and gut microbiota. *Nat Commun*, 2015, 6: 6495
- [38] Chen G, Pang Z. Endocannabinoids and obesity. *Vitam Horm*, 2013, 91, 325-68
- [39] Di Marzo V, Côté M, Matias I, et al. Changes in plasma endocannabinoid levels in viscerally obese men following a 1 year lifestyle modification programme and waist circumference reduction: associations with changes in metabolic risk factors. *Diabetologia*, 2009, 52: 213-7
- [40] Gamelin FX, Aucouturier J, Iannotti FA, et al. Effects of chronic exercise on the endocannabinoid system in wistar rats with high-fat diet-induced obesity. *J Physiol Biochem*, 2016, 72: 183-99
- [41] 陈巍, 乔德才, 刘晓莉. 纹状体神经元可塑性与帕金森病的运动防治研究进展. *中国运动医学杂志*, 2014, 33: 729-34
- [42] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 2017, 124: 901-5
- [43] Calabrese V, Santoro A, Monti D, et al. Aging and Parkinson's disease: inflammaging, neuroinflammation and biological remodeling as key factors in pathogenesis. *Free Radic Biol Med*, 2018, 115: 80-91
- [44] 陈巍, 魏翔, 刘晓莉, 等. 运动对PD模型大鼠皮层-纹状体Glu能神经传递的影响. *北京体育大学学报*, 2015, 38: 61-6
- [45] Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, et al. Potential of the cannabinoid CB(2) receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 200-8
- [46] Sasco AJ, Paenbarger RS, Gendre I, et al. The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 1992, 49: 360-5
- [47] Logroscino G, Sesso HD, Paffenbarger RS, et al. Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 1318-22
- [48] Petzinger GM, Fisher BE, McEwen S, et al. Exercise-enhanced neuroplasticity targeting motor and cognitive circuitry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 716-26
- [49] De Chiara V, Errico F, Musella A, et al. Voluntary exercise and sucrose consumption enhance cannabinoid CB1 receptor sensitivity in the striatum. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35: 374-87
- [50] Cerovic M, d'Isa R, Tonini R, et al. Molecular and cellular mechanisms of dopamine-mediated behavioral plasticity in the striatum. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 105: 63-80
- [51] 林湘明, 乔德才, 刘晓莉, 等. 内源性大麻素与帕金森病运动防治研究进展. *中国康复医学杂志*, 2017, 32: 723-6
- [52] Zhou D, Li Y, Tian T, et al. Role of the endocannabinoid system in the formation and development of depression. *Pharmazie*, 2017, 72: 435-9
- [53] Hiebel C, Behl C. The complex modulation of lysosomal degradation pathways by cannabinoid receptors 1 and 2. *Life Sci*, 2015, 138: 3-7
- [54] Hill MN, Hillard CJ, Bambico FR, et al. The therapeutic

- potential of the endocannabinoid system for the development of novel class of antidepressants. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30: 484-93
- [55] Alteba S, Korem N, Akirav I. Cannabinoids reverse the effects of early stress on neurocognitive performance in adulthood. *Learn Mem*, 2016, 23: 349-58
- [56] Brown RS, Ramirez DE, Taub JM. The prescription of exercise for depression. *Phys Sportsmed*, 1978, 6: 34-5
- [57] Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, et al. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 133-50
- [58] Morres ID, Hatzigeorgiadis A, Stathi A, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*, 2019, 36: 39-3
- [59] Amatriain-Fernández S, Budde H, Gronwald T, et al. The endocannabinoid system as modulator of exercise benefits in mental health. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19: 1304-22
- [60] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell*, 2019, 179: 312-9
- [61] Guo T, Zhang D, Zeng Y, et al. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2020, 15: 40
- [62] Manuel I, de San Román EG, Giralt MT, et al. Type-1 cannabinoid receptor activity during Alzheimer's disease progression. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42: 761-6
- [63] Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16: 9-29
- [64] Fernández-Ruiz J, Romero J, Ramos JA. Endocannabinoids and neurodegenerative disorders: Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and others. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 231: 233-59
- [65] Altamura C, Ventriglia M, Martini MG, et al. Elevation of plasma 2-arachidonoylglycerol levels in Alzheimer's disease patients as a potential protective mechanism against neurodegenerative decline. *J Alzheimer's Dis*, 2015, 46: 497-506
- [66] Kennedy G, Hardman RJ, Macpherson H, et al. How does exercise reduce the rate of age-associated cognitive decline? A review of potential mechanisms. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55: 1-18
- [67] Tapla-Rojas C, Aranguiz F, Varela-Nallar L, et al. Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Pathol*, 2016, 26: 62-74
- [68] Kim D, Cho J, Kang H. Protective effect of exercise training against the progression of Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *Behav Brain Res*, 2019, 374: 112105