

DOI: 10.13376/j.cbls/2023044

文章编号: 1004-0374(2023)03-0360-07

# 运动奖赏效应及其神经生物学机制的研究进展

牟连伟<sup>1,2\*</sup>, 葛未未<sup>3</sup>, 王海英<sup>4</sup>, 邱平学<sup>4</sup>

(1 广州体育学院, 广州 510500; 2 北京体育大学, 北京 100084;

3 合肥市第四中学, 合肥 230061; 4 河北体育学院, 石家庄 050041)

**摘要:** 身体活动不足已经成为当今社会的公共卫生问题。深入理解运动的奖赏效应及其可能的神经生物学机制, 将为改善身体活动不足提供科学有效的干预靶点。本文指出运动是一种典型的自然奖赏行为。大脑奖赏相关的腹侧背盖区 - 伏隔核的多巴胺能神经环路、前额叶皮质 - 伏隔核的谷氨酸能神经投射、红核 - 腹侧背盖区的谷氨酸能神经投射是调控运动奖赏效应的关键神经环路机制。此外, 多巴胺、内源性大麻素系统和内源性阿片肽等多种神经分子参与了运动奖赏效应的调控。然而, 大脑奖赏系统的过度激活将会导致运动成瘾。

**关键词:** 运动奖赏; 前额叶皮质; 腹侧背盖区; 伏隔核; 红核; 运动成瘾

**中图分类号:** G804.2; Q426 **文献标志码:** A

## Progress in research on the exercise reward and the neurobiological mechanisms of exercise reward

MU Lian-Wei<sup>1,2\*</sup>, GE Wei-Wei<sup>3</sup>, WANG Hai-Ying<sup>4</sup>, QIU Ping-Xue<sup>4</sup>

(1 Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 2 Beijing Sport University, Beijing 100084, China;

3 Hefei No.4 High School, Hefei 230061, China; 4 Hebei Sport University, Shijiazhuang 050041, China)

**Abstract:** Physical inactivity is recently recognized as a public health problem. Understanding the exercise reward and its neurobiological mechanisms will provide intervention targets for improving physical inactivity. Physical exercise is rewarding. Multiple neural circuits such as the ventral tegmental area-nucleus accumbens, the prefrontal cortex-nucleus accumbens, and the red nucleus ventral tegmental area are involved in the regulation of exercise reward. In addition, dopamine, endocannabinoid system, and endogenous opioid peptides are involved in the regulation of exercise reward. However, over-activation of the brain's reward system can lead to exercise addiction.

**Key words:** exercise reward; prefrontal cortex; ventral tegmental area; nucleus accumbens; red nucleus; exercise addiction

运动是预防和治疗多种疾病(糖尿病、肥胖、神经退行性疾病)的有效干预方式,而当今世界却呈现出体力活动不足的流行趋势<sup>[1]</sup>。世界卫生组织的统计数据显示,全球范围内 27.5% 的成年人被归类为体力活动不足<sup>[2]</sup>。体力活动不足将会导致冠心病、2 型糖尿病、乳腺癌、结肠癌的发病率增加 6%~10%,且 9% 的人群出现过早死亡<sup>[3-4]</sup>。消除体力活动不足将使世界人口的预期寿命增加 0.68 (范围 0.41~0.95) 年<sup>[5]</sup>。采取相关行动以减缓和遏制体

力活动不足已成为全球公共卫生的当务之急。身体活动不足的主要原因是缺乏开始运动的内在动力和坚持长期运动计划的乐趣<sup>[6]</sup>。深入理解运动的奖赏效应及其可能的神经生物学机制,将为制定科学有效的干预措施提供明确的靶点。

收稿日期: 2022-09-14; 修回日期: 2022-10-19

基金项目: 广州体育学院青年博士资助项目(7230180235)

\*通信作者: E-mail: bsumlw140243@126.com

## 1 运动的奖赏效应

运动是一种奖赏行为。长跑运动员经常将跑者的感受描述为一种愉悦的快感, 并具有抗焦虑和放松身心的感觉, 类似于成瘾药物所产生的愉悦感<sup>[7]</sup>。这种愉悦感与耐力运动相关, 例如舞蹈和游泳运动也会产生这种愉悦的快感。进一步的研究发现, 短跑运动和无氧抗阻运动同样可以提高运动者的愉悦感和放松状态, 并降低焦虑水平<sup>[8]</sup>。此外, 运动的奖赏效应同样存在于动物模型。小鼠愿意越过令其厌恶的水屏障以获得使用自动转轮的奖励, 即使增加水屏障的尺寸, 小鼠同样会穿过水屏障使用转轮, 提示小鼠自动转轮运动具有奖赏效应<sup>[9]</sup>。

啮齿类动物的条件性位置偏爱 (conditioned place preference, CPP) 和操作性条件反射程序 (self-administration) 是研究奖赏效应的经典动物模型<sup>[10-11]</sup>。条件性位置偏爱是一种习得行为, 其表现为受试者更喜欢与奖赏事件配对的位置。而条件性位置厌恶则表现为受试者厌恶与奖赏事件配对的位置。啮齿类动物的条件性位置偏爱测试已被广泛应用于测试自然奖赏 (运动、可口食物、性等) 或者药物奖赏 (可卡因、吗啡、尼古丁) 的增强作用<sup>[14]</sup>。自愿转轮运动是为小鼠提供运动转轮, 且小鼠可以自由地选择是否使用转轮进行运动。而强迫性转轮运动则是将小鼠放置到转轮上并强迫小鼠进行一定强度的运动行为。前期研究发现, 大鼠可以对短期 (2 小时) 或长期 (夜间 12 小时) 自愿转轮运动配对的位置 (环境) 产生条件性位置偏爱而不是条件性位置厌恶, 提示转轮运动可以激活奖赏系统以表现出增强的奖赏效应<sup>[12-13]</sup>。进一步的研究发现, 强迫性转轮运动同样可以形成条件性位置偏爱<sup>[15]</sup>。自愿性转轮运动和强迫性转轮运动均可以提高背侧纹状体和伏隔核脑区中奖赏相关的可塑性标志物 ( $\Delta\text{FosB}$ ) 的表达, 并增加奖赏脑区腹侧背盖区 (VTA) 中多巴胺能神经元的激活水平<sup>[15]</sup>。此外, 自然奖赏和成瘾药物建立的条件性位置偏爱通常在 4~8 次消退训练后消失<sup>[16]</sup>。有学者同样测试了自愿转轮运动诱导的条件性位置偏爱的记忆强度, 并发现 8 次 (30 分钟/次) 消退训练可以消除自愿运动建立的条件性位置偏爱, 提示运动可能与其他自然奖赏或成瘾药物具有相似的条件性位置偏爱记忆强度<sup>[13]</sup>。

此外, 多项研究应用小鼠操作性条件反射程序测试了小鼠的运动奖赏效应<sup>[11]</sup>。在此程序中, 小鼠可以通过按压主动杠杆 (active lever) 以自由使用转

轮进行运动 (60 秒/次), 而按压非主动杠杆 (inactive lever) 则不能使用转轮。固定比率的操作条件反射程序和渐进性比率的操作条件反射程序可以测试奖赏强化过程的不同方面, 其中固定比率的操作条件反射程序对饱腹感因素更加敏感, 而渐进性比率的操作条件反射程序更直接地测试运动的动机和增强效率<sup>[17]</sup>。小鼠可以通过 6 天 (60 分钟/天) 的固定比率 1 程序 (按压 1 次主动杠杆可使用转轮 1 次) 学会按压主动杠杆以使用转轮, 并且形成稳定的主动杠杆按压次数。当操作性条件反射程序调整为固定比率 3 时 (按压 3 次主动杠杆可使用转轮 1 次, 6 天), 其主动杠杆按压次数明显增加, 且稳定在较高的主动杠杆按压次数以获得足够的转轮使用次数。当对小鼠进行渐进性比率的操作条件反射程序测试时, 同样可以使小鼠对主动杠杆的按压形成显著性的偏好, 而对非主动杠杆的按压接近于零。这些研究结果表明小鼠对转轮运动产生明显的奖赏效应。此外, 转轮运动与药物成瘾一样具有明显的戒断特征。成瘾药物本身或者其配对的线索 (灯光或者声音) 触发药物寻求行为是研究成瘾复发的经典模型<sup>[18]</sup>。此测试程序同样被用于检测运动的奖赏效应。小鼠经过 6 天固定比率 3 的自发性条件反射程序和 9 天的运动戒断程序后, 仅用转轮配对的线索 (灯光) 就可以诱导小鼠的复发行为 (主动杠杆按压次数显著性增加)。综上所述, 运动是一种典型的自然奖赏行为, 其与成瘾药物的奖赏过程具有许多共同的特征。

## 2 运动奖赏效应的神经环路机制

### 2.1 腹侧背盖区-伏隔核的多巴胺能神经环路

尽管运动奖赏效应的神经生物学机制还未完全明确, 但大量证据表明中脑边缘多巴胺奖赏环路, 特别是中脑腹侧背盖区和伏隔核在决定自主运动行为中起重要作用。奖赏的神经环路主要由皮层 (前额叶皮层、眶额叶皮层、前扣带皮层) 和亚皮层区域 (腹侧背盖区、黑质、伏隔核、杏仁核、海马) 构成, 而红核、外侧缰核、背侧纹状体和外侧下丘脑则参与了奖赏环路的调控作用<sup>[19-20]</sup>。亚皮层区域的中脑腹侧背盖区包括多巴胺能神经元 (60%~65%)、GABA 能神经元 (30%~35%) 和谷氨酸能神经元 (2%~3%), 其 VTA 多巴胺系统是自然奖赏和药物成瘾的核心神经环路<sup>[21]</sup>。腹侧背盖区多巴胺能神经元的神经投射主要有两条: 中脑边缘环路和中脑皮层环路。中脑边缘环路主要投射到伏隔核、杏仁核

和海马以调控动机、情绪、增强效应、认知和奖赏行为,而中脑皮层环路主要投射到前额叶皮层以补充中脑边缘环路的功能<sup>[22]</sup>。急性或者慢性的成瘾药物(可卡因、尼古丁)暴露均可诱导腹侧背盖区多巴胺能神经元激活,并增加多巴胺能神经元的爆发式放电及放电频率<sup>[23-24]</sup>。腹侧背盖区多巴胺能神经元的激活将促进伏隔核内多巴胺释放,引起细胞外多巴胺浓度增加,诱导奖赏效应<sup>[25]</sup>。

强迫跑台运动或者转轮运动均可激活多个奖赏相关的大脑区域,包括前额叶皮层、伏隔核、内嗅皮层、下丘脑、纹状体、脑桥核、尾壳核和海马等<sup>[26-27]</sup>。进一步的研究表明,运动对腹侧背盖区投射到伏隔核的神经环路同样具有激活作用。自愿转轮运动或强迫运动均可以增加腹侧背盖区酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)的转录水平,并提高多巴胺能神经元激活标志物 c-fos 的表达,提示运动可以强化腹侧背盖区多巴胺能神经元的功能以介导奖赏过程<sup>[13, 15]</sup>。此外,运动提高伏隔核脑区中神经元激活和自然奖赏相关标志因子  $\Delta$ FosB 的含量及 c-fos 阳性细胞数量,增强腹侧背盖区到伏隔核的神经投射<sup>[13]</sup>。而以光遗传的方式激活恒河猴大脑腹侧背盖区多巴胺能神经元可以进一步增强神经元对奖赏的反应<sup>[27-28]</sup>。综上所述,腹侧背盖区到伏隔核的神经奖赏环路参与了运动奖赏的正向调控过程(图1)。

## 2.2 前额叶皮质-伏隔核的谷氨酸能神经投射

内侧前额叶皮质投射到伏隔核构成的前额叶皮质-伏隔核神经环路是奖赏系统的构成部分,在行为的抑制性调控中发挥至关重要的作用<sup>[29-30]</sup>。啮齿类动物的前额叶皮质可沿背侧到腹侧轴划分为中央前回、前扣带皮层、前边缘皮层和边缘下区,其细

胞类型主要为兴奋性锥体神经元(80%~90%)和抑制性 GABA 能中间神经元(10%~20%)。伏隔核是基底前脑中不规则的梭形神经核团,且具有明显的异质性。在解剖学结构上,伏隔核可以分为核部(core)和壳部(shell)。伏隔核的壳部包绕伏隔核的核部,但两者在解剖形态学上也无明确的边界。由于伏隔核的核部和壳部的异质性导致了其在功能上存在较大的差异。在细胞组成方面,伏隔核的投射神经元属于 GABA 能中型多棘神经元(medium spiny neurons, MSNs),按照多巴胺受体表达类型可以分为表达 D1 多巴胺受体的 D1R-MSNs 和表达 D2 多巴胺受体的 D2R-MSNs,这两类神经元占伏隔核脑区总神经元数量的 95% 以上。研究发现,前额叶皮质到伏隔核核部和壳部的谷氨酸能神经投射在奖赏、厌恶、动机和强度等认知处理中发挥重要作用<sup>[31]</sup>。

自愿转轮运动可以促进前额叶皮质和伏隔核的 c-fos 表达,提示运动可以激活前额叶皮质和伏隔核参与奖赏过程。此外,小鼠建立运动诱导的条件性位置偏爱后,进行 72 小时的运动戒断会造成反弹性运动效应,表现为戒断后 1 小时内的运动距离和速度均显著性增加<sup>[32]</sup>。通过脑内注射  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体兴奋剂蝇蕈醇(muscimol)和 NMDA 受体抑制剂 bupivacaine 以特异性抑制前额叶皮质或者伏隔核神经元的活动,将会显著降低运动戒断后导致的反弹性运动效应<sup>[32]</sup>。因此,前额叶皮质到伏隔核核部和壳部的谷氨酸能神经投射可能参与运动的奖赏效应,调控运动的动机(图1)。

## 2.3 红核-腹侧背盖区的谷氨酸能神经投射

红核到腹侧背盖区的谷氨酸能神经投射参与运动奖赏效应。红核是位于中脑腹侧的重要神经核团,

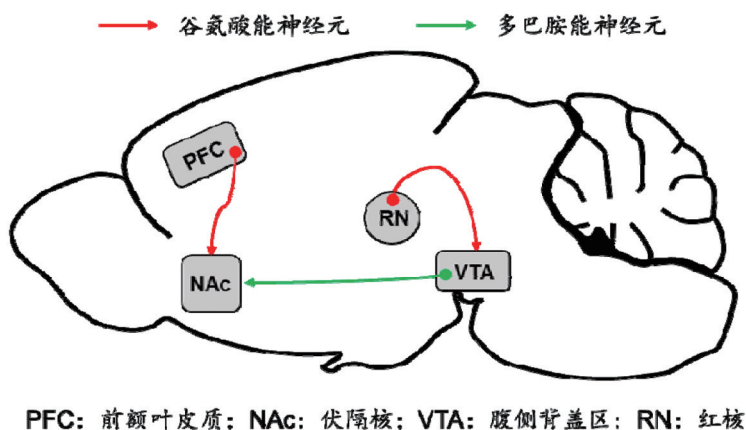


图1 运动奖赏效应的神经调控环路

可划分成喙侧的小细胞部分和尾部的大细胞部分<sup>[33]</sup>。小细胞部的神经元类型主要为谷氨酸能神经元, 并混有部分的 $\gamma$ -氨基丁酸能神经元。大细胞部的神经元则全部为谷氨酸能神经元。红核的谷氨酸能神经元主要投射到对侧的腹侧背盖区并与多巴胺能神经元形成突触联系以调节其细胞活动, 部分投射到同侧的腹侧背盖区。腹侧背盖区的多巴胺能神经元也投射到红核, 表明红核与腹侧背盖区之间存在着相互的调控作用。而光遗传激活红核脑区谷氨酸能神经元可以诱导小鼠形成条件性位置偏爱, 且在最后一次光遗传刺激以后 10 天仍然可以检测到小鼠的条件性位置偏爱<sup>[27]</sup>。

小鼠可以在 20 天时间内形成稳定的主动杆按压以获得红核光遗传刺激的操作性条件反射, 提示红核参与运动的奖赏效应。自愿的转轮运动后, 红核和腹侧背盖区 c-fos 阳性神经元数量显著性增加, 而光遗传抑制红核到腹侧背盖区的谷氨酸能神经元将抑制自愿的转轮运动, 提示转轮运动激活红核和腹侧背盖区的神经元活动可能参与了运动的奖赏效应<sup>[27]</sup>。综上所述, 红核到腹侧背盖区的谷氨酸能神经投射在一定程度上调控自愿转轮运动, 并具有奖赏效应(图 1)。

### 3 运动奖赏效应的神经分子机制

#### 3.1 多巴胺

尽管调控运动奖赏效应的神经分子机制还不完全清楚, 但大量研究表明多巴胺在运动调控、激素释放、情绪状态、奖赏效应、气味辨别和视力等方面发挥重要作用。多巴胺是由大脑多巴胺能神经元产生的神经递质。多巴胺能神经元中的酪氨酸可在酪氨酸羟化酶作用下转化为左旋多巴, 并进一步脱羧为多巴胺。多巴胺经突触囊泡释放到突触间隙, 并可与五种受体亚型(D1~D5 受体)结合。多巴胺受体属于 G 蛋白偶联受体家族成员, 并可分为 D1R 样受体家族和 D2R 样受体家族。D1R 样受体(D1R 和 D5R)通常与 Gs/olf 蛋白偶联以激活腺苷酸环化酶(AC), 该酶可将三磷酸腺苷(ATP)转化为环磷酸腺苷(cAMP)。因此, D1R 样受体家族增加 cAMP 的产生。cAMP 激活蛋白激酶 A(PKA), 使得 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)磷酸化, CREB 转运到细胞核中, 激活与突触可塑性有关的 CREB 依赖性基因的转录。然而, D2R 样受体(D2R、D3R、D4R)通过与 Gi/o 蛋白偶联, 抑制 AC 和 PKA 依赖性途径, 并激活 G 蛋白偶联的内向整流型钾通道(G protein-

coupled inwardly rectifier potassium channels, GIRK)和关闭电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  通道<sup>[19]</sup>。因此, 多巴胺是兴奋性的还是抑制性的, 这取决于在目标神经元膜的表面上有哪些受体, 以及这些神经元如何对 cAMP 浓度的增加或减少作出反应。因此, 多巴胺的不同功能取决于受体亚型、细胞类型、突触特性以及与其他递质的相互作用。

多巴胺是奖赏环路中的关键性神经递质。各种动物研究表明, 有氧运动可以增加纹状体、下丘脑、中脑和脑干中的多巴胺水平<sup>[34-35]</sup>。此外, 60 分钟的急性跑台运动可显著性增加大鼠纹状体脑区胞外多巴胺的水平<sup>[36]</sup>。人体研究同样发现, 8 周有氧运动或者抗阻训练均可以显著提高受试者的血清多巴胺水平<sup>[37]</sup>。伏隔核和腹侧纹状体中多巴胺能神经传递或者多巴胺受体表达受损可严重影响自愿的身体活动。用 6-羟多巴胺(6-OHDA)降低伏隔核中多巴胺的水平可使小鼠的转轮运动下降 40%<sup>[38]</sup>。此外, 大脑中多巴胺受体的丧失或多巴胺释放减少与年龄相关的体力活动下降有关<sup>[38]</sup>。综上所述, 多巴胺可能在一定程度上调控运动的奖赏效应。

#### 3.2 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统在啮齿类动物转轮运动和人类体育锻炼中发挥重要的奖赏作用。花生四烯乙醇胺(N-arachidonylethanolamine, AEA)和 2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)是两种主要的内源性大麻素, 其可与 I 型大麻素(CB1)受体和 II 型大麻素(CB2)受体结合而发挥作用。AEA 是大麻素受体的部分激动剂, 其对中枢神经系统的 CB1 受体具有较强的激活能力, 而 2-AG 是大麻素受体的完全激动剂, 其与 CB1 受体和 CB2 受体的亲和力相似。

内源性大麻素系统对自愿运动和食物奖赏相关的奖赏环路具有普遍的调控作用。中等强度的有氧运动可以激活体内的内源性大麻素信号, 且 CB1 信号可促进伏隔核中多巴胺的释放<sup>[39]</sup>。将低剂量的内源性大麻素注射到大鼠腹侧背盖区即可增强大鼠的运动行为, 并促进大鼠对运动的操作性条件反射和条件性位置偏爱<sup>[40]</sup>。CB1 基因敲除小鼠的自愿转轮运动水平显著降低, 且以固定比率和渐进性比率程序进行操作性条件反射以获得转轮运动的次数明显降低<sup>[11, 41-42]</sup>。同时, 通过腹侧背盖区或者海马中 CB1 受体的药理学阻断可使自愿转轮运动水平降低 30%~50%<sup>[41-42]</sup>。这些结果提示内源性大麻素可能参与了运动的奖赏过程。研究者进一步用 GABA 能

神经元的 CB1 受体敲除小鼠 (GABA-CB1-KO mice) 进行测试,发现小鼠通过操作性条件反射获得转轮运动的次数明显降低且运动的距离和运动速度均呈现出显著性的下降,这表明 GABA 能神经元上的 CB1 受体对转轮运动的奖赏具有正向调控作用<sup>[11]</sup>。

### 3.3 内源性阿片肽

内源性阿片肽是中枢神经系统内具有阿片样活性的肽类物质,其可分为脑啡肽、强啡肽、内啡肽和孤啡肽四个家族,并可通过  $\delta$  阿片受体、 $\mu$  阿片受体、 $\kappa$  阿片受体和孤啡肽受体发挥调控作用。内源性阿片肽在调节奖赏、情绪状态、记忆、神经保护和镇痛方面发挥着至关重要的作用。纳洛酮是特异性的  $\mu$  阿片受体拮抗剂。在大鼠习得转轮配对的条件性位置偏爱过程中注射纳洛酮( $\mu$  阿片受体拮抗剂)会显著减弱甚至抑制转轮运动配对的条件性位置偏爱,提示内源性阿片肽可调控转轮运动介导的奖赏效应<sup>[43]</sup>。综上所述,多巴胺、内源性大麻素和内源性阿片肽共同参与了运动奖赏效应的神经调控过程。

## 4 运动成瘾

定期的身体运动有助于预防多种慢性疾病并可明显降低过早死亡的风险。然而,部分人群中的定期身体运动可发展为不良的适应性行为,并进一步导致运动成瘾。运动成瘾被归类为行为成瘾,其表现为个体逐渐丧失对运动习惯的控制、强迫性运动并可能出现运动戒断症状及身体(肌肉、骨骼损伤)或心理(情绪变化,不能运动时的抑郁感)上的损伤<sup>[44]</sup>。尽管运动成瘾的发生比率(0.3%~0.5%)相对较低,但是运动成瘾对个体的身心健康都具有严重的负面影响<sup>[45]</sup>。目前,已有强制性运动问卷(obligatory exercise questionnaire, OEQ)、运动依赖性量表(exercise dependence scale, EDS)和运动成瘾目录(exercise addiction inventory, EAI)等多种工具被用于检测运动成瘾风险及运动成瘾状态<sup>[46]</sup>。关于运动成瘾的形成具有多种理论假设:一种理论假设为人们对内啡肽产生了强烈的渴望<sup>[45]</sup>,人们为了体验大脑内啡肽释放带来的心理兴奋而不顾他们可能需要承受的身体和心理损害;另一种理论则认为运动成瘾与运动动机密切相关<sup>[45]</sup>,除了满足心理需求,具有其他运动动机的人更可能出现运动成瘾。研究发现对身体形态、体重等表现出过度关注的运动人群更容易发展为运动成瘾。此外,运动成瘾者的情绪调节和冲动性控制能力较差<sup>[47]</sup>。奖赏系统的

敏感性增加和抑制受损被认为是成瘾失控的关键因素。研究表明运动成瘾者呈现为奖赏系统相关神经环路中的神经元过度激活和神经抑制系统中的神经元激活不足,进而增加他们对运动相关刺激的敏感性<sup>[47]</sup>。当前运动成瘾的治疗方法还不明确,但主要侧重于心理干预(认知行为干预),以帮助患者改变其对运动成瘾的态度及运动行为<sup>[45]</sup>。

## 5 结论与展望

运动是一种典型的自然奖赏行为。大脑奖赏相关的腹侧背盖区-伏隔核的多巴胺能神经环路、前额叶皮质-伏隔核的谷氨酸能神经投射、红核-腹侧背盖区的谷氨酸能神经投射是调控运动奖赏效应的关键神经环路机制。此外,多巴胺、内源性大麻素系统和内源性阿片肽等多种神经分子参与了运动奖赏效应的调控。而大脑奖赏系统的过度激活将会导致运动成瘾。

运动奖赏效应的神经环路和神经分子调控机制已经取得较大的进展。但未来关于运动奖赏的发展进程还存在以下亟待解决的问题:(1)不同运动方式或运动强度是否具有不同的奖赏效应,何种运动方式或运动强度能产生最大的奖赏效应;(2)运动具有明显的奖赏效应,但为何有人并不喜欢运动,其调控运动奖赏不同表型的神经机制是什么;(3)运动奖赏发展为运动成瘾的关键性神经调控机制是什么,如何调控运动方式或运动强度以避免运动成瘾的形成,以及运动成瘾的治疗靶点和治疗方式等。解决上述问题将有助于进一步深入理解运动奖赏的神经调控机制,并可针对性地预防和治疗运动成瘾。

### [参 考 文 献]

- [1] Luan X, Tian X, Zhang H, et al. Exercise as a prescription for patients with various diseases. *J Sport Health Sci*, 2019, 8: 422-41
- [2] Medina C, Jáuregui A, Hernández C, et al. Physical inactivity and sitting time prevalence and trends in Mexican adults. Results from three national surveys. *PLoS One*, 2021, 16: e0253137
- [3] Huang BH, Duncan MJ, Cistulli PA, et al. Sleep and physical activity in relation to all-cause, cardiovascular disease and cancer mortality risk. *Br J Sports Med*, 2022, 56: 718-24
- [4] Lippi G, Henry BM, Sanchis-Gomar F. Physical inactivity and cardiovascular disease at the time of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Prev Cardiol*, 2020, 27: 906-8
- [5] Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide:

- an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet*, 2012, 380: 219-29
- [6] Collado-Mateo D, Lavín-Pérez AM, Peñacoba C, et al. Key factors associated with adherence to physical exercise in patients with chronic diseases and older adults: an umbrella review. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 2023
- [7] Janal MN, Colt EWD, Clark CW, et al. Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone. *Pain*, 1984, 19: 13-25
- [8] Nabetani T, Tokunaga M. The effect of short-term (10- and 15-min) running at self-selected intensity on mood alteration. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*, 2001, 20: 231-9
- [9] Sherwin CM, Nicol CJ. Reorganization of behaviour in laboratory mice, *Mus musculus*, with varying cost of access to resources. *Anim Behav*, 1996, 51: 1087-93
- [10] McKendrick G, Graziane NM. Drug-induced conditioned place preference and its practical use in substance use disorder research. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 582147
- [11] Muguruza C, Redon B, Fois GR, et al. The motivation for exercise over palatable food is dictated by cannabinoid type-1 receptors. *JCI insight*, 2019, 4: e126190
- [12] Lett BT, Grant VL, Byrne MJ, et al. Pairings of a distinctive chamber with the aftereffect of wheel running produce conditioned place preference. *Appetite*, 2000, 34: 87-94
- [13] Greenwood BN, Foley TE, Le TV, et al. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res*, 2011, 217: 354-62
- [14] Huston JP, Silva MA, Topic B, et al. What's conditioned in conditioned place preference? *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34: 162-6
- [15] Herrera JJ, Fedynska S, Ghasem PR, et al. Neurochemical and behavioural indices of exercise reward are independent of exercise controllability. *Eur J Neurosci*, 2016, 43: 1190-202
- [16] Bernardi RE, Lattal KM. A role for alpha-adrenergic receptors in extinction of conditioned fear and cocaine conditioned place preference. *Behav Neurosci*, 2010, 124: 204-10
- [17] Arnold JM, Roberts DC. A critique of fixed and progressive ratio schedules used to examine the neural substrates of drug reinforcement. *Pharmacol Biochem Behav*, 1997, 57: 441-7
- [18] Kuhn BN, Kalivas PW, Bobadilla AC. Understanding addiction using animal models. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 262
- [19] Xu L, Nan J, Lan Y. The nucleus accumbens: a common target in the comorbidity of depression and addiction. *Front Neural Circuits*, 2020, 14: 37
- [20] Zhang W. Neural circuits for reward. *Adv Exp Med Bio*, 2020, 1284: 35-41
- [21] Cooper S, Robison AJ, Mazei-Robison MS. Reward circuitry in addiction. *Neurotherapeutics*, 2017, 14: 687-97
- [22] Fields HL, Hjelmstad GO, Margolis EB, et al. Ventral tegmental area neurons in learned appetitive behavior and positive reinforcement. *Annu Rev Neurosci*, 2007, 30: 289-316
- [23] Creed M, Kaufling J, Fois GR, et al. Cocaine exposure enhances the activity of ventral tegmental area dopamine neurons via calcium-impermeable NMDARs. *J Neurosci*, 2016, 36: 10759-68
- [24] Allain AE, Aribo O, Medrano MC, et al. Impact of acute and chronic nicotine administration on midbrain dopaminergic neuron activity and related behaviours in TRPV1 knock-out juvenile mice. *Eur J Neurosci*, 2022, 55: 697-713
- [25] Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3: 760-73
- [26] Rhodes JS, Garland T Jr, Gammie SC. Patterns of brain activity associated with variation in voluntary wheel-running behavior. *Behav Neurosci*, 2003, 117: 1243-56
- [27] He Y, Madeo G, Liang Y, et al. A red nucleus-VTA glutamate pathway underlies exercise reward and the therapeutic effect of exercise on cocaine use. *Sci Adv*, 2022, 8: eabo1440
- [28] Stauffer WR, Lak A, Yang A, et al. Dopamine neuron-specific optogenetic stimulation in *Rhesus macaques*. *Cell*, 2016, 166: 1564-71
- [29] Riga D, Matos MR, Glas A, et al. Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 230
- [30] Moorman DE, James MH, McGlinchey EM, et al. Differential roles of medial prefrontal subregions in the regulation of drug seeking. *Brain Res*, 2015, 1628: 130-46
- [31] Domingo-Rodriguez L, Ruiz de Azua I, Dominguez E, et al. A specific prelimbic-nucleus accumbens pathway controls resilience versus vulnerability to food addiction. *Nat Commun*, 2020, 11: 782
- [32] Basso JC, Morrell JJ. The medial prefrontal cortex and nucleus accumbens mediate the motivation for voluntary wheel running in the rat. *Behav Neurosci*, 2015, 129: 457-72
- [33] Basile GA, Quartu M, Bertino S, et al. Red nucleus structure and function: from anatomy to clinical neurosciences. *Brain Struct Funct*, 2021, 226: 69-91
- [34] Heijnen S, Hommel B, Kibele A, et al. Neuromodulation of aerobic exercise -- a review. *Front Psychol*, 2015, 6: 1890
- [35] Bastioli G, Arnold JC, Mancini M, et al. Voluntary exercise boosts striatal dopamine release: evidence for the necessary and sufficient role of BDNF. *J Neurosci*, 2022, 42: 4725-36
- [36] Meeusen R, Smolders I, Sarre S, et al. Endurance training effects on neurotransmitter release in rat striatum: an in vivo microdialysis study. *Acta Physiol Scand*, 1997, 159: 335-41
- [37] Shimojo G, Joseph B, Shah R, et al. Exercise activates vagal induction of dopamine and attenuates systemic inflammation. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 181-91

- [38] Robbins TW, Koob GF. Selective disruption of displacement behaviour by lesions of the mesolimbic dopamine system. *Nature*, 1980, 285: 409-12
- [39] Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, et al. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 2003, 14: 2209-11
- [40] Zangen A, Solinas M, Ikemoto S, et al. Two brain sites for cannabinoid reward. *J Neurosci*, 2006, 26: 4901-7
- [41] Dubreucq S, Koehl M, Abrous DN, et al. CB1 receptor deficiency decreases wheel-running activity: consequences on emotional behaviours and hippocampal neurogenesis. *Exp Neurol*, 2010, 224: 106-13
- [42] Dubreucq S, Durand A, Matias I, et al. Ventral tegmental area cannabinoid type-1 receptors control voluntary exercise performance. *Biol Psychiatry*, 2013, 73: 895-903
- [43] Lett BT, Grant VL, Koh MT. Naloxone attenuates the conditioned place preference induced by wheel running in rats. *Physiol Behav*, 2001, 72: 355-358
- [44] Gori A, Topino E, Pucci C, et al. The relationship between alexithymia, dysmorphic concern, and exercise addiction: the moderating effect of self-esteem. *J Pers Med*, 2021, 11: 1111
- [45] Landolfi E. Exercise addiction. *Sports Med*, 2013, 43: 111-9
- [46] Weinstein A, Weinstein Y. Exercise addiction -- diagnosis, bio-psychological mechanisms and treatment issues. *Curr Pharm Des*, 2014, 20: 4062-9
- [47] Huang Q, Huang J, Chen Y, et al. Overactivation of the reward system and deficient inhibition in exercise addiction. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51: 1918-27