

DOI: 10.13376/j.cbls/2023135

文章编号: 1004-0374(2023)09-1223-12

运动改善青春期间歇性酒精暴露诱导 认知损伤的神经炎症机制

郭燕霞¹, 李丽¹, 李岩^{1,2*}

(1 北京体育大学运动生理学教研室, 北京 100084; 2 北京体育大学运动与体质健康教育部重点实验室, 北京 100084)

摘要: 青春期间歇性酒精暴露诱导的认知损伤可以持续至成年, 运动作为一种非药物治疗手段可以有效治疗青春期间歇性酒精暴露, 但其神经炎症机制远未明了。本文旨在探究内源性大麻素系统通过调控小胶质细胞及其介导的神经炎症, 在运动改善青春期间歇性酒精暴露诱导认知障碍中的重要作用。

关键词: 运动; 青春期间歇性酒精暴露; 小胶质细胞; 神经炎症; 认知障碍

中图分类号: Q42; R74 **文献标志码:** A

The neuroinflammation mechanisms of exercise relieving adolescent intermittent ethanol exposure-induced cognitive impairment

GUO Yan-Xia¹, LI Li¹, LI Yan^{1,2*}

(1 Department of Exercise Physiology, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; 2 Key Laboratory of Physical Fitness and Exercise, Ministry of Education, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Adolescent intermittent ethanol exposure-induced cognitive impairment will persist into adulthood. Exercise has been shown benefit as a non-pharmacological method for treating adolescent intermittent ethanol exposure. However, the neuroinflammation mechanisms underlying the beneficial effects remain unclear. The present study is to explore the significant role of endocannabinoid system in exercise-mediated adolescent intermittent ethanol exposure-induced cognitive impairment by suppressing microglia-mediated neuroinflammation.

Keywords: exercise; adolescent intermittent ethanol exposure; microglia; neuroinflammation; cognitive impairment

青春期间歇性酒精暴露 (adolescent intermittent ethanol exposure, AIE) 指青春期间, 以短期大量饮酒后进入戒断期为特征的循环往复的成瘾行为。据世界卫生组织报道, 在全世界范围内有超过四分之一的 15~19 岁青少年是饮酒者, 总量约有 1.55 亿^[1]。酒精是青春期最常滥用的成瘾物质之一^[2], 青春期发育的不成熟及冲动冒险等行为特征增加了青少年酒精滥用的风险^[3-4], 青春期酒精暴露会导致成年期持久性的认知损伤、学习记忆能力下降^[5]。因此, 青春期间歇性酒精暴露成为全世界公共卫生领域的重要问题之一。诸多动物实验和临床研究表明运动作为一种非药物治疗手段具有缓解青春期酒精滥用诱导的认知损伤的作用^[6-9], 但其中枢机制远未明

了。本研究从小胶质细胞及其介导的神经炎症入手, 旨在探讨运动通过内源性大麻素系统改善青春期间歇性酒精暴露的神经炎症作用机制。

1 青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍可持续至成年

青春期是酒精依赖的高峰阶段, 也是酒精中毒的关键时期^[10]。因为这一时期是大脑认知功能、记

收稿日期: 2022-11-11; 修回日期: 2023-05-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(32000838); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(20221037; 2022YB012)

*通信作者: E-mail: bsuliyang@bsu.edu.cn

忆功能发育的关键期,对急性酒精抑制神经发生更敏感^[11],酒精可以抑制发育中神经系统的神经元增生^[12],可以中断甚至改变青春期的神经行为发育过程^[13]。青春期酒精暴露还可导致成年后酒精成瘾易感性显著增加,据报道,青春期间歇性酒精暴露会导致成年期发生酒精滥用的风险增加两到三倍^[14]。因此,青少年对酒精暴露诱导的认知障碍更为敏感,酒精对青少年脑结构和功能的危害也远远大于成年人^[15]。

青春期饮酒会影响神经发育,导致成年后大脑结构、功能持久异常,行为上表现为持久性的认知功能障碍^[16-17],主要涉及到海马(参与学习和记忆过程)和前额叶脑区(处理高级认知功能)。青春期酒精暴露导致成年期海马脑区神经元损伤、记忆相关突触可塑性产生变化等^[18],进而间接影响学习记忆能力。青春期间歇性酒精暴露还可以降低海马容积,直接影响青少年的学习记忆能力。酒精诱导青少年前额叶皮质损伤^[19],这可能是酒精暴露导致认知功能障碍的基础。青春期饮酒还可导致前额叶白质容积减少,使空间记忆过程中额叶皮层反应降低,最终表现为认知功能受损^[12]。

2 青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍与神经炎症有关

青春期酒精暴露造成最严重的危害是其诱导的认知损伤可持续至成年^[17-18],其中枢机制非常复杂。神经系统固有免疫反应参与和调控酒精滥用^[20],在酒精依赖所致认知障碍中扮演着重要角色。青春期酒精暴露诱导的成年神经认知障碍与先天免疫信号的持续上调有关^[21]。酒精激活神经免疫系统继而诱发神经炎症反应,神经炎症参与调节学习记忆、情绪等,其功能紊乱会引起认知功能障碍^[22]。而调控神经免疫反应则可以改变酒精引起的相关行为异常。有研究表明,青春期间歇性酒精暴露诱导的大脑神经炎症反应可导致持久性的认知功能障碍^[23]。其中,酒精滥用导致的海马神经炎症^[23]及小胶质细胞过度激活是导致认知功能障碍的重要原因^[24-26]。因此,神经炎症与认知功能障碍相关中枢疾病发病过程密切相关,在青春期酒精暴露所致认知障碍中至关重要(图1)。

酒精可通过直接和间接的机制诱发神经炎症,直接机制与 Toll 样受体信号通路的激活有关,酒精使 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 和 TLR4 诱导细胞因子增加,其中,起主要作用的是 TLR4。

酒精激活或抑制 TLR4 的分子机制与酒精浓度有关,酒精可以与膜微区脂筏相互作用介导 TLR4 的激活和抑制。低浓度的酒精通过促进膜内蛋白质的聚集和相互作用促使受体募集到膜微区脂筏中,导致这些受体聚集并激活其信号转导。而高浓度的酒精(>100 mmol/L)则扰乱膜脂微区,干扰脂筏聚集,破坏受体聚集,并通过与其配体结合和信号转导抑制 TLR4 的激活^[27]。TLR4 的缺乏可防止酒精诱导的神经胶质细胞活化以及炎症介质产生,它是青少年和成人脑中酒精诱导的炎症损伤的介质^[28],酒精激活胶质细胞中的 TLR4,从而激活小胶质细胞,触发炎症反应信号,如髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPKs)、细胞核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 和活化蛋白 -1 (activator protein-1, AP-1),以及炎症介质和毒性化合物,如白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthetase, iNOS)、环氧化酶 2 (cyclooxygenase 2, COX₂)、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等。慢性酒精暴露会导致 TLR4/NF- κ B 信号的上调和激活,从而导致酒精诱导的神经变性^[28],而敲除 TLR4 可预防青春期间歇性酒精暴露诱导的神经炎症以及认知改变^[29]。酒精暴露激活 NF- κ B 有两种方式:一种通过触发细胞因子和趋化因子释放及神经炎症来激活 NF- κ B^[30];另一种青春期酒精暴露通过 TLR4 激活下游信号 NF- κ B,继而触发小胶质细胞介导的神经炎症^[31]。NF- κ B 的信号转导与小胶质细胞形态变化有关,是 M1 型小胶质细胞的标志之一,参与小胶质细胞的诱导,调节炎症趋化因子、细胞因子等天然免疫基因,介导突触可塑性损伤过程, NF- κ B 及其调节蛋白是酗酒行为机制的核心^[32]。间接通路与 NF- κ B 活化后激活的诱导型 iNOS、COX₂、还原型辅酶 II 氧化酶有关;酒精诱导的神经炎症也与 MAPKs 通路、环磷酸腺苷反应结合蛋白 (cyclic AMP response element binding protein, CREB) 通路有关^[12]。酒精还可以通过全身效应间接刺激前列腺素和大脑中的一氧化氮等的产生,从而导致神经炎症,最终造成认知损伤。

神经炎症反应表现为神经胶质细胞活化增强、促炎性细胞因子分泌增加。当小胶质细胞过度激活,大量促炎因子释放时,形成促炎症级联反应,最终造成神经元损伤,引发酒精诱导的一系列神经毒性作用。核苷酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结

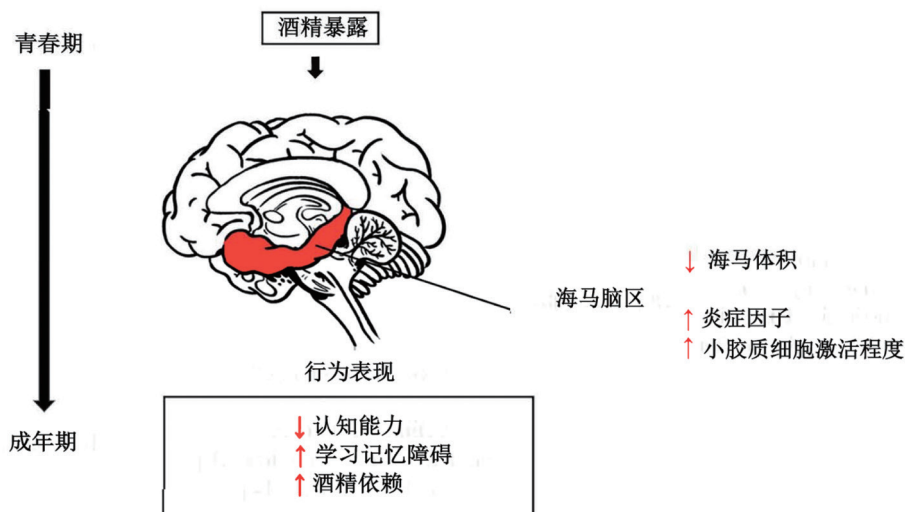


图1 青春期间歇性酒精暴露诱导成年期持久性的认知障碍

构域蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3) 是炎症反应的核心, 介导促炎细胞因子的释放。慢性酒精暴露可以增加炎症小体 NLRP3 的表达, 海马中 NLRP3 下调可以减轻慢性酒精暴露诱导的神经炎症。但在 AIE 模型中, 暂未发现 NLRP3 的相关研究。有研究表明运动可以通过抑制 NLRP3 相关蛋白表达减少神经炎症。

2.1 小胶质细胞介导青春期间歇性酒精暴露诱导的神经炎症反应

青春期间歇性酒精暴露诱发神经炎症导致认知障碍, 在细胞水平上主要由小胶质细胞介导。小胶质细胞是大脑对酒精免疫反应的主要媒介, 是大脑酒精反应的关键协调子, 在酒精诱导神经炎症的恢复中起着重要作用。小胶质细胞可以激活神经炎症主要成分趋化因子受体的相关基因的表达, 在酒精戒断过程中调节促炎和抗炎力量平衡^[33]。青春期间歇性酒精暴露可以诱导小胶质细胞的炎症反应, 激活的小胶质细胞具有神经炎症性损伤和神经保护的双重作用^[34]。小胶质细胞的数量、形态、表型、吞噬功能以及转录特征等会及时改变以作出响应。本课题组前期实验表明, 青春期间歇性酒精暴露可以诱导小胶质细胞的活化及极化。但小胶质细胞在该过程中常常被过度激活, 导致炎症介质的过度产生和吞噬活性的加剧, 从而使中枢神经系统无法维持正常的认知功能。因此, 小胶质细胞失调是慢性酒精暴露的重要标志性病理学变化, 与神经炎症介导酒精暴露相关异常行为有关。其中, 小胶质细胞的激活及表型的转化在炎症反应和神经元损伤的自我修

复中起关键作用。

酒精暴露促进小胶质细胞增殖, 增加小胶质细胞数量, 从而影响免疫反应。有研究显示, 小胶质细胞数量在酗酒一个月后仍然增加^[35], 但需注意酒精对小胶质细胞数量的影响与脑区有关^[36]; 酒精暴露激活小胶质细胞, 研究发现, 酒精可活化小胶质细胞吞噬突触, 酒精可能通过神经元损伤产生内源性损伤相关分子模式 (endogenous damage-associated molecular patterns, DAMPs) 来激活小胶质细胞^[37]。且处于发育期中的脑的小胶质细胞对酒精极为敏感, 新生时^[38]和青春期^[39]酒精暴露均会导致海马脑区小胶质细胞激活; 但有研究指出, 在酒精诱导的神经退行性模型中, 小胶质细胞的激活虽然是炎症反应的关键, 但并不等同于神经炎症^[35], 这突出了小胶质细胞表型的重要性。慢性酒精暴露后小胶质细胞的形态、表型以及募集方式都会发生显著变化^[40]。但应注意酒精诱导的小胶质细胞表型极化结果不同, 有研究提示酒精将小胶质细胞激活为抗炎 M2 表型^[35], 也有研究提出酒精暴露后 M1、M2 表型标志物均有显著增加^[25]。还有研究表明, 小胶质细胞激活表型与饮酒次数有关, 一次酗酒会导致较温和的稳态小胶质细胞激活表型, 而第二次暴饮会导致更严重的促炎 M1 表型^[36], 所以小胶质细胞对酒精暴露表现出复杂的、动态的反应, 其对酒精的反应很可能取决于酒精摄取的剂量、次数、持续时间和模式。

2.2 小胶质细胞释放细胞因子参与青春期间歇性酒精暴露诱导的神经炎症反应

细胞因子是完成小胶质细胞炎症调节和免疫应

答的具体执行者,在神经炎症反应以及酒精暴露的神经病理发展中起着重要作用。小胶质细胞持续释放细胞因子激活神经炎症免疫应答,当小胶质细胞被激活时,可以合成一系列可溶性因子如 TNF- α 、白细胞介素 1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、IL-1 β 、干扰素 - γ (interferon- γ , IFN- γ) 和活性氧等作出免疫应答反应,其中最关键的细胞因子是 TNF- α ^[41]。细胞因子与海马依赖的学习和记忆有关^[42]。炎症条件下的细胞因子激增会损害学习和记忆的过程,最终导致神经认知功能受损^[43]。因此,促炎因子慢性升高会引起神经炎症,引起认知障碍。促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 是被广泛描述的与认知障碍相关的神经炎症介质^[44]。其功能如下, TNF- α 由小胶质细胞产生,又可促进小胶质细胞产生白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β , 可以诱导位于相邻大脑微环境中的其他静息小胶质细胞或星形胶质细胞的激活。IL-1 β 可以促进小胶质细胞数量和活性的增加,而抗炎细胞因子如 IL-10 表达的增加可以反应酒精引起的免疫功能障碍的程度。

酒精诱导神经炎症介导的认知障碍与细胞因子高度相关,青春期酒精暴露对大脑造成持久有害影响与神经炎症和促炎反应的加剧有关。酒精激活 TLR4 触发各种转录因子的表达,继而促进促炎细胞因子和其他炎症介质的表达^[45]。酒精通过 TLR 的信号转导诱导的促炎细胞因子 IL-1 β ^[46] 会导致神经炎症的增加^[21],造成认知障碍。相关机制可能与促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 抑制海马长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 有关。长期酒精暴露使促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 水平明显升高从而损坏记忆的存储和巩固,最终导致大鼠认知功能障碍^[12]。但要注意酒精暴露的时间长短对炎症因子的影响不同,急性酒精暴露会导致促炎细胞因子 TNF- α 降低,而长期酒精暴露则导致 TNF- α 的增强^[47]。

2.3 内源性大麻素系统严格控制神经炎症以缓解青春期酒精暴露诱导的认知障碍

内源性大麻素系统与认知功能密切相关,对诱导学习和活动依赖的突触可塑性至关重要^[48],对学习记忆相关的分子机制至关重要,如 LTP 形成^[49]、神经营养因子产生^[50-51]、细胞增殖和神经发生^[52-53]。因此,认知功能的增强有赖于内源性大麻素水平的升高^[54]。

内源性大麻素系统是神经炎症的有效调节剂,可以控制小胶质细胞功能。内源性大麻素系统在中枢神经系统炎症期间被高度激活^[55],并保证神经元免受炎症损伤。通过内源性大麻素系统可以治疗大

脑炎症^[56]。因此,内源性大麻素系统是治疗慢性炎症性疾病的新靶点。小胶质细胞上表达的大麻素系统在预防胶质细胞的炎症活动中也起着重要作用,其抗炎的中枢机制与抑制 NF- κ B 诱导的前炎症因子、趋化因子和细胞因子的转录有关。

内源性大麻素系统可以通过调节炎症因子的表达,激活细胞膜上的大麻素受体,再通过大麻素受体来调控小胶质细胞的增殖、活化、极化和吞噬作用等,进而控制神经炎症。有证据表明内源性大麻素对小胶质细胞迁移有影响,内源性大麻素通过趋化性将小胶质细胞吸引到组织损伤部位,以防止过度激活,强烈抑制小胶质细胞对未受损神经元的攻击,减少炎症反应,有助于控制和限制神经退行性免疫反应^[55]。内源性大麻素通过大麻素受体诱导小胶质细胞中的丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1) 来恢复神经炎症^[55]。

酒精诱导的神经炎症及认知能力下降与内源性大麻素系统稳态的变化有关^[40]。有研究表明,慢性酒精暴露对神经行为的有害影响与内源性大麻素系统失调有关,而且青春期酒精暴露加剧阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 小鼠的认知障碍与内源性大麻素信号转导失调有关,内源性大麻素系统可以逆转酒精成瘾诱导的促炎损伤^[57]。

研究发现,内源性大麻素系统通过激活大麻素受体来发挥抗炎作用,改善青春期酒精暴露诱导的认知障碍。

大麻素受体在病理性小胶质细胞的募集和激活中起作用,可以抑制小胶质细胞过度活化,调控小胶质细胞介导的神经炎症,减少促炎因子释放的同时增强抗炎因子的释放,进而起到调节神经炎症改善认知的保护作用。大麻素受体可直接或间接参与记忆和学习过程,其激活后还可能通过各种途径损害记忆。内源性大麻素在认知过程中的作用主要集中在大麻素 1 型受体 (cannabinoid type 1 receptor, CB1R) 上,已知 CB1 受体参与大麻素诱导的神经认知效应^[58]。CB1 受体在与认知和运动相关的区域如杏仁核、海马体等浓度最高^[59],CB1 受体对记忆和学习过程的影响已在各种临床研究中得到证实,该受体的任何破坏都可能与认知功能障碍相关^[60]。研究发现 CB1 受体是通过调节神经元信号转导和突触可塑性来控制认知过程和情绪行为^[61]。给予 CB1 受体激动剂会损害空间记忆能力,包括参考记忆和学习记忆。青春期酒精摄入使成年小鼠海马星型胶质

细胞中的 CB1 受体表达减少^[62], 这一时期反复的酒精暴露还可以导致 CB1 受体表达持久性缺陷^[63]。CB1 受体上调可以减轻酒精诱导的神经炎症及认知障碍, 起到神经保护作用^[64], 如海马 CB1 受体的长期上调有助于缓解酒精诱导的长期认知障碍^[65], CB1 受体拮抗剂可以调节长期饮酒大脑中 CB1 受体的表达, 它是治疗酒精成瘾的潜在手段, 起到调节中脑边缘多巴胺能信号转导的作用^[66-67]。因此, 酒精暴露诱导的 CB1 受体下调可能是酒精中毒进展的关键。

大麻素 2 型受体 (cannabinoid type 2 receptor, CB2R) 在突触传递、学习记忆和维持大脑正常认知功能中起着重要作用^[68-69]。已有研究证明 CB2 受体敲除小鼠的空间工作记忆能力会增强^[69]。CB2 受体对认知能力的调节可能与炎症反应相关^[70], 大麻素也主要是通过刺激 CB2 受体来介导体外和体内炎症抑制。CB2 受体在小胶质细胞上表达, 根据小胶质细胞的激活状态而改变, 正常状态下 CB2 受体鲜有表达, 病理状态下表达增多, 因为炎症条件可促进 CB2 受体表达^[71]。CB2 受体激活与抗炎反应有关, 研究证明 CB2 受体激动剂有明显的抗炎作用^[71]。CB2 受体的抗炎机制与小胶质细胞有关, CB2 受体还起到调节小胶质细胞的增殖^[72]、活化、分化、迁移^[73]和吞噬功能^[70]的作用; 具体表现为 CB2 受体激活后抑制小胶质细胞活化, 调节小胶质细胞表型, 促使小胶质细胞从促炎的 M1 型转向抗炎的 M2 型, 抑制小胶质细胞的吞噬功能^[74], CB2 受体还可以抑制小胶质细胞中白细胞介素 12p70 (interleukin-12p70, IL-12p70) 或白细胞介素 23 (interleukin-23, IL-23) 信号通路^[56]。CB2 受体上调还可以控制小胶质细胞产生及释放的炎症介质, 抑制包括 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等细胞因子的释放, 但却促进 IL-10 的产生^[75]。

CB2 受体激活还可以有效降低神经炎症, 引发神经胶质依赖性抗炎作用, 起到神经保护作用^[71], 并最终导致该受体下调。因此, 在神经炎症和认知障碍疾病中, 小胶质细胞上表达的 CB2 受体可能是诱导抗炎环境促进神经保护和认知功能的靶点。选择性激活 CB2 受体可防止小胶质细胞激活导致的认知障碍, 有研究表明, 神经炎症和认知功能障碍可能是通过 CB2 受体控制小胶质细胞活动起免疫调节作用, 与 CB2 受体激活后抑制相关脑区的小胶质细胞活化调节神经炎症有关。不仅如此, 具有 CB2 受体功能的内源性大麻素和类似大麻的合

成分子都可以减少病理性的小胶质细胞的激活^[44]。在帕金森症 (Parkinson's disease, PD) 和 AD 动物模型中发现, 给予 CB2 受体抑制剂能够抑制小胶质细胞的激活, 下调炎症因子水平和核内 NF- κ B 的水平从而改善认知功能障碍。阿尔茨海默症模型鼠中发现给予不同的 CB2 受体的抑制剂能够下调包括 TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素 1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra) 等炎症因子水平, 减少 NO 的产生, 下调核内 NF- κ B 的水平以及改善认知功能障碍等。在帕金森症鼠的不同模型中给予不同的 CB2 受体抑制剂发现能够获得类似的结果以及抑制小胶质细胞的激活等。但 CB2 受体在神经炎症性变化 (如阿尔茨海默病、多发性硬化症) 激活小胶质细胞过程中时上调仍存在争议^[76]。

有研究表明, CB2 受体介导酒精诱导的条件性位置偏爱^[77], 且 CB2 受体拮抗剂可以减轻酒精滥用^[78], 但与之相反的一研究结果显示 CB2 受体拮抗剂和激动剂均不影响酒精摄入及条件性位置偏爱^[79], 这说明 CB2 受体对酒精滥用的影响不一, 未来仍需进一步挖掘 CB2 受体治疗酒精暴露的神经生物学机制。与 CB1 受体相比, CB2 受体在治疗酒精滥用方面更胜一筹, 因为使用 CB1 受体拮抗剂治疗会导致焦虑、抑郁等精神不良的副作用, 而 CB2 受体激动剂则无相关副作用, 在抑制酒精滥用导致的神经炎症、认知障碍方面有着重要作用^[64]。

青春期酒精暴露激活小胶质细胞及其介导的神经炎症, 增强大脑中的炎症细胞因子水平, 最终导致认知障碍的发生。其诱导的认知损伤后果严重且持久, 但并不是永久的, 至少有一部分是可逆可恢复的, 因此找寻合适的治疗方法非常关键。

3 运动抑制神经炎症改善青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍

已有研究表明青春期酒精暴露诱导的分子、突触、生理和行为改变可以通过运动、抗炎药物、抗胆碱酯酶等预防和逆转^[9, 80-81]。虽然药物等干预可以改善脑损伤后的认知记忆功能, 但其效果往往短暂和有限, 可能还会有副作用^[82]。而非药物治疗, 如体育锻炼, 则能更好地提高大脑认知功能^[83-84]。身体活动水平的增加与认知能力的改善之间存在直接关联, 6 个月的中等有氧运动足以改善认知功能, 运动锻炼与海马体积增加^[85]、脑血流量增加、空间记忆增强和脑组织损失减少有关^[86-87]。因此, 运动作为非药物治疗手段, 合理科学有效改善学习记忆

等认知能力的好处不言而喻^[88-90]。

青春期酒精暴露诱导的神经炎症明显损害学习记忆和认知功能,而运动则可恢复 AIE 诱导的海马神经炎症^[24]以及认知障碍^[6-9,91]。有研究提示运动对认知功能的恢复与神经炎症的减少有关^[92-94],运动通过减少促炎反应逆转 AIE 诱导的认知障碍^[95]。运动训练通过降低促炎标志物,导致抗炎级联反应,减少神经炎症^[92],但应注意不同运动类型对炎症作用效果不同,比如长期耐力运动可以减轻患者全身炎症,而急性运动则会加剧患者炎症反应及促炎细胞因子的释放^[96]。不同类型运动对 AIE 模型的影响的相关研究如下表 1 所示。

3.1 运动抑制由小胶质细胞及其产生的细胞因子介导的神经炎症

运动通过抑制小胶质细胞介导的神经炎症来增强认知。运动可以减少小胶质细胞的激活^[100],特别是减轻小胶质细胞的炎性激活,减少活化的小胶质细胞数量,改善小胶质细胞功能,抑制神经炎症来改善认知障碍^[100]。课题组前期实验表明,运动可以改善青春期间歇性酒精暴露激活的小胶质细胞,以及恢复小胶质细胞的极化表型,从促炎 M1 型到抗炎 M2 型。在产后酒精暴露模型中,青少年运动是改善酒精诱导的神经免疫功能障碍的合适干预措施,因为青少年运动可以降低小脑小胶质细胞的密度,选择性地激活小胶质细胞,改变不同表型小胶质细胞的数量,并且运动干预可以在酒精易感窗口灵活实施^[7]。

运动抑制小胶质细胞的过度激活是通过调节

细胞因子及其受体表达来完成的^[101],而且运动通过抗炎作用改善学习记忆也与免疫调节性细胞因子的变化有关^[93]。运动的抗炎机制通过细胞因子介导:骨骼肌收缩增加抗炎细胞因子的产生和释放,下调单核细胞和巨噬细胞上 TLR 表达,抑制下游反应如促炎细胞因子产生、抗原呈递和共刺激分子的表达^[102]。

运动对认知的调节通常与炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8)、趋化因子配体 12 (chemokine ligand 12, CXCL12) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 有关^[103]。有研究证明,短期一个月适度运动可降低 TNF- α 的水平^[41],长期 10 个月的有氧运动老年人血清炎症因子 IL-6、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18)、CRP 和 TNF- α 的水平显著降低^[104]。这说明运动对细胞因子的影响可能与运动类型有关,如剧烈运动可引起 IL-6 增加,但阻力训练则降低老年人 IL-6 的水平^[103]。

3.2 运动通过激活内源性大麻素系统调控神经炎症

运动通过激活内源性大麻素系统^[54,105],促进内源性大麻素水平升高,进而促进记忆等认知过程^[106-107]。大多数研究表明,有规律的体育运动会增加海马内大麻素信号转导^[108],运动也正是通过内源性大麻素信号转导来改善短期空间记忆能力^[54]。但实际上,长期运动对内源性大麻素水平的影响也颇具争议。这可能取决于运动类型、运动强度、运动方式、持续时间等^[109]。无论如何,内源性大麻素系统激活及信号转导在运动增强认知中都起着不可或缺作用^[54,105]。

表1 运动防治青春期间歇性酒精暴露诱导认知障碍的相关研究

	AIE造模方式	运动模型	实验结果
动物研究	P28-P55, 酒精灌胃(200 g/L酒精, 5.0 g/kg, 2天灌胃, 2天休息, 共4周)	P28-P83, 跑台运动, 前10 min速度 15 m/min, 后50 min为18 m/min, 坡度为0, 每天1 h, 每周5 d, 相当于人中等强度运动, 60%~65%的最大摄氧量	使用八臂迷宫来评估AIE大鼠空间学习记忆能力, 发现运动可以减少AIE大鼠工作记忆错误, 但对参考记忆错误无显著影响 ^[97]
	P28-P55, 酒精灌胃(20%酒精w/v, 5.0 g/kg, 2天灌胃, 2天休息)	P24-P80, 自主跑轮运动	运动防止AIE诱导的神经免疫信号转导和成年后海马神经发生的丧失 ^[24]
	P25-P55, 酒精灌胃(20%酒精w/v, 5.0 g/kg, 2天灌胃, 2天休息)	P56-P95, 自主跑轮运动	运动恢复了AIE导致的水迷宫空间反转学习缺陷 ^[95]
	P32-P63, 前3天, 小鼠每天暴露在10 mL 20%酒精溶液的瓶子中2 h; 第4天, 同等条件暴露4 h	P32-P63, 跑台运动, 速度20 cm/s, 坡度为0, 每天20 min, 每周5 d	跑台运动可以恢复青春期间歇性酒精暴露导致的成年早期行为改变, 但对工作记忆和习惯化学习改善不大 ^[98]
	P25-P55, 酒精灌胃(20%酒精w/v, 5.0 g/kg, 2天灌胃, 2天休息)	P24-P80, 自主跑轮运动	运动可防止AIE诱导的与成人认知功能相关的基底前脑胆碱能神经元标志物的丧失 ^[99]

运动改善神经炎症诱导的认知障碍也是通过内源性大麻素系统来发挥作用的^[92], 运动影响大麻素系统主要是通过内源性大麻素受体, 特别是 CB1 受体。运动可以激活内源性大麻素系统影响大麻素受体信号转导, 调节淋巴细胞功能来抑制神经炎症^[84, 110]。运动减少神经炎症反应改善认知功能与 CB1 受体表达增加有关^[92, 105], CB1 受体在运动调节大麻素信号转导中起着重要作用^[54]。运动可以激活 CB1 受体并且增加海马 CB1 受体的表达, 进而产生促认知效应^[54]。在动物模型中, 运动增强空间记忆主要取决于 CB1 受体信号转导的促进作用, 阻断 CB1 受体可逆转运动诱导的空间记忆改善^[54]。但青春期长期有氧运动训练的动物的海马体中 CB1 受体表达反而会减少^[108]。这可能是由于长期运动导致内源性大麻素系统反复激活, 触发了 CB1 受体表达的过度激活, 导致 CB1 受体失调; 运动还可以增强 CB1 受体的敏感性^[111], 比如 15 d 自主跑轮运动增加了大鼠纹状体中大麻素受体的敏感性^[111]; 运动还可以增强谷氨酸能神经元中的 CB1 受体的信号转导, 这对学习记忆能力的改善至关重要^[112]。

运动激活 CB1 受体调控青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍的途径有以下几点(图 2)。(1)

抑制神经炎症反应, 起到神经保护作用, 减少认知障碍。CB1 受体调控神经炎症的具体机制: ① CB1 受体通过对小胶质细胞表型和功能进行调控来间接控制神经炎症, 但 CB1 受体如何调节小胶质细胞的机制和功能暂不明确^[113]; ② CB1 受体可以调节细胞因子网络平衡。CB1 受体通过 NF-κB 途径抑制促炎因子 iNOS 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和释放, 增加抗炎因子的分泌, 从而起到抑制神经炎症, 保护神经元免受兴奋性毒性的作用^[97]; ③ CB1 受体的过表达显著提升保护性因子, 如神经营养素-3(neurotrophin-3, NT-3)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等的分泌。(2)通过调节神经元信号转导控制认知过程, CB1 受体激活抑制钙通道, 减少 γ-氨基丁酸的释放, 增加去甲肾上腺素的释放, 从而起到学习记忆的增强和巩固^[114]。(3) CB1 受体还可以作为逆向信号分子调节突触可塑性从而影响认知功能。其机制与神经胶质细胞、神经细胞黏附分子途径有关。(4)运动后, 海马谷氨酸能神经元上 CB1 受体促进 BDNF 合成, BDNF 与 TrkB 受体结合后激活谷氨酸受体 AMDA 和 NMDA

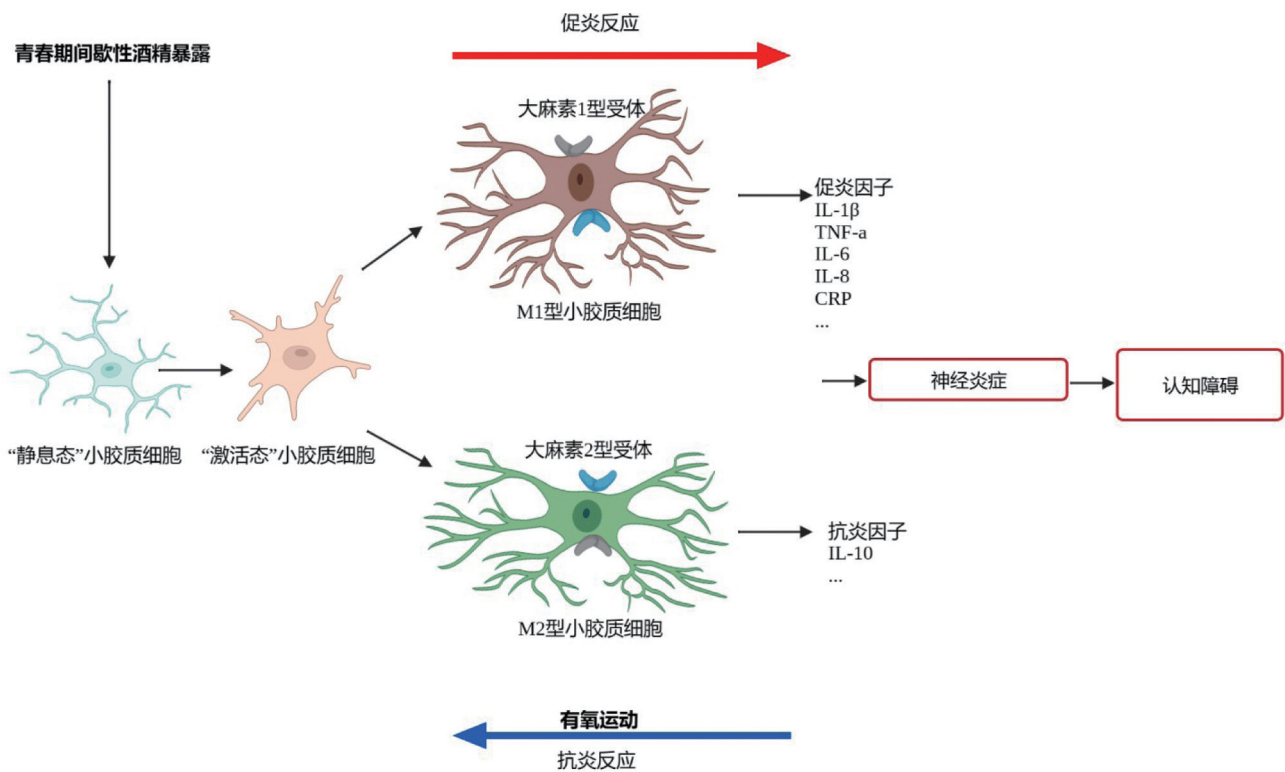


图2 运动通过内源性大麻素系统调控神经炎症可能成为防治青春期间歇性酒精暴露诱导认知障碍的重要靶向机制

受体, 导致易化晚期长时程增强的形成与突触联系的强化, 进而促进学习记忆的增强^[115]。

目前, 运动通过大麻素系统改善认知的研究大多集中于CB1受体, 关于运动对CB2受体的影响结论不一。在炎症性肌肉疼痛小鼠脊髓模型中, 运动增加了CB2受体的表达, 但在脂多糖神经炎症模型中CB2受体表达升高, 运动通过减少神经炎症限制CB2受体的表达^[92]。本课题组前期研究发现, 有氧运动降低了青春期间歇性酒精暴露大鼠海马体中CB2受体的表达^[97]。这可能是由于动物模型和研究部位不一致导致的差异, 猜测运动对CB2受体表达的影响应该是使其最终恢复到正常水准。

4 总结

青春期间歇性酒精暴露导致神经系统免疫功能失衡, 通过小胶质细胞继而诱发大脑的神经炎症反应, 促使内源性大麻素系统紊乱, 导致小胶质细胞过度激活、过度增殖、表型紊乱、对神经炎症失去控制、打乱促抑稳态机制、大脑中促炎介质的释放以及抗炎信号的转导失去控制, 从而驱动异常的神经元活动, 造成大脑病理性损伤, 行为表现为学习记忆能力的下降等记忆障碍。而运动可以调节内源性大麻素系统的稳态, 主要通过内源性大麻素受体, 继而调控小胶质细胞及其介导的一系列抗炎级联反应, 这可能是治疗青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍潜在的靶点之一。其中, 神经炎症在青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍病理进程中扮演着重要的角色, 小胶质细胞及其产生的细胞因子也是通过调节脑内神经炎症来影响病理进程, 而运动可以调控内源性大麻素系统来抑制神经炎症, 延缓认知障碍的病理进程。因此, 内源性大麻素系统及其对神经炎症的调控, 在运动恢复青春期间歇性酒精暴露诱导的认知障碍中起着关键作用。

5 展望

前人研究大多孤立地单独讨论运动对内源性大麻素系统的影响及运动通过小胶质细胞的抗炎级联反应, 没有考虑到神经免疫系统作为一个整体本身具有强大的调节能力。本文则进一步深入探讨了运动通过大麻素系统调控小胶质细胞的炎性反应及其可能的相关机制; 以往研究将运动有益认知的机制解释为长时程增强^[116]、神经发生^[116]、突触发生^[117]、神经营养因子^[94, 118-119]、突触可塑性^[120]、星形胶质细胞^[121]等, 没有深入探讨其可能的作用机制。本

文讨论运动改善神经炎症诱导的认知障碍的机制可能还与内源性大麻素系统有关, 为青春期酒精暴露的治疗提供了新的视角, 给予后续研究启发。建议未来需进一步揭示内源性大麻素系统和学习记忆机制的相关联系, 如运动诱导的海马细胞增殖和神经发生与CB1受体信号转导的关系; 运动促进认知与内源性大麻素水平增加介导的神经发生的关系; 运动引起的BDNF、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF β)合成和释放与内源性大麻素系统的联系等; 后续研究还可以进一步检测运动通过内源性大麻素系统对小胶质细胞不同亚型的数量的影响。

[参 考 文 献]

- [1] Organization WH. Global status report on alcohol and health 2018[R]. Geneva: World Health Organization, 2019: 49
- [2] Macht V, Crews FT, Vetreno RP. Neuroimmune and epigenetic mechanisms underlying persistent loss of hippocampal neurogenesis following adolescent intermittent ethanol exposure. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 50: 9-16
- [3] Gulley JM, Juraska JM. The effects of abused drugs on adolescent development of corticolimbic circuitry and behavior. *Neuroscience*, 2013, 249: 3-20
- [4] Bardo MT, Neisewander JL, Kelly TH. Individual differences and social influences on the neurobehavioral pharmacology of abused drugs. *Pharmacol Rev*, 2013, 65: 255-90
- [5] Mewton L, Lees B, Rao RT. Lifetime perspective on alcohol and brain health. *BMJ*, 2020, 371: m4691
- [6] Hamilton GF, Criss KJ, Klintsova AY. Voluntary exercise partially reverses neonatal alcohol-induced deficits in mPFC layer II/III dendritic morphology of male adolescent rats. *Synapse*, 2015, 69: 405-15
- [7] Gursky ZH, Johansson JR, Klintsova AY. Postnatal alcohol exposure and adolescent exercise have opposite effects on cerebellar microglia in rat. *Int J Dev Neurosci*, 2020, 80: 558-71
- [8] Hamilton GF, Jablonski SA, Schiffino FL, et al. Exercise and environment as an intervention for neonatal alcohol effects on hippocampal adult neurogenesis and learning. *Neuroscience*, 2014, 265: 274-90
- [9] Vetreno RP, Patel Y, Patel U, et al. Adolescent intermittent ethanol reduces serotonin expression in the adult raphe nucleus and upregulates innate immune expression that is prevented by exercise. *Brain Behav Immun*, 2017, 60: 333-45
- [10] Crews F, He J, Hodge C. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 86: 189-99
- [11] Crews FT, Mdzinarishvili A, Kim D, et al. Neurogenesis in adolescent brain is potently inhibited by ethanol.

- Neuroscience, 2006, 137: 437-45
- [12] 陈华昌,王丽华. 酒精医学理论与临床应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2021: 702-5
- [13] Spear LP, Swartzwelder HS. Adolescent alcohol exposure and persistence of adolescent-typical phenotypes into adulthood: a mini-review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 1-8
- [14] Dawson DA, Goldstein RB, Chou SP, et al. Age at first drink and the first incidence of adult-onset DSM-IV alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 2008, 32: 2149-60
- [15] White AM, Swartzwelder HS. Age-related effects of alcohol on memory and memory-related brain function in adolescents and adults. *Recent Dev Alcohol*, 2005, 17: 161-76
- [16] Brown SA, Tapert SF, Granholm E, et al. Neurocognitive functioning of adolescents: effects of protracted alcohol use. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24: 164-71
- [17] Hanson KL, Medina KL, Padula CB, et al. Impact of adolescent alcohol and drug use on neuropsychological functioning in young adulthood: 10-year outcomes. *J Child Adolesc Subst Abuse*, 2011, 20: 135-54
- [18] Risher ML, Fleming RL, Risher WC, et al. Adolescent intermittent alcohol exposure: persistence of structural and functional hippocampal abnormalities into adulthood. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39: 989-97
- [19] Crews FT, Braun CJ, Hoplight B, et al. Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24: 1712-23
- [20] Bachtell RK, Jones JD, Heinzerling KG, et al. Glial and neuroinflammatory targets for treating substance use disorders. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 180: 156-70
- [21] Vetreno RP, Crews FT. Adolescent binge drinking increases expression of the danger signal receptor agonist HMGB1 and Toll-like receptors in the adult prefrontal cortex. *Neuroscience*, 2012, 226: 475-88
- [22] 赵梦琦, 廖红. 神经炎症与疾病中的认知功能障碍的关系研究进展. *中国药科大学学报*, 2019, 50: 497-504
- [23] Pascual M, Blanco AM, Cauli O, et al. Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *Eur J Neurosci*, 2007, 25: 541-50
- [24] Vetreno RP, Lawrimore CJ, Rowsey PJ, et al. Persistent adult neuroimmune activation and loss of hippocampal neurogenesis following adolescent ethanol exposure: blockade by exercise and the anti-inflammatory drug indomethacin. *Front Neurosci*, 2018, 12: 200
- [25] Peng H, Nixon K. Microglia phenotypes following the induction of alcohol dependence in adolescent rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021, 45: 105-16
- [26] Jiang Y, Liu Y, Gao M, et al. Nicotinamide riboside alleviates alcohol-induced depression-like behaviours in C57BL/6J mice by altering the intestinal microbiota associated with microglial activation and BDNF expression. *Food Funct*, 2020, 11: 378-91
- [27] Blanco AM, Guerri C. Ethanol intake enhances inflammatory mediators in brain: role of glial cells and TLR4/IL-1RI receptors. *Front Biosci*, 2007, 12: 2616-30
- [28] Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, et al. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci*, 2010, 30: 8285-95
- [29] Montesinos J, Pascual M, Pla A, et al. TLR4 elimination prevents synaptic and myelin alterations and long-term cognitive dysfunctions in adolescent mice with intermittent ethanol treatment. *Brain Behav Immun*, 2015, 45: 233-44
- [30] Sanchez-Marin L, Pavon FJ, Decara J, et al. Effects of intermittent alcohol exposure on emotion and cognition: a potential role for the endogenous cannabinoid system and neuroinflammation. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 15
- [31] Li Q, Liu D, Pan F, et al. Ethanol exposure induces microglia activation and neuroinflammation through TLR4 activation and SENP6 modulation in the adolescent rat hippocampus. *Neural Plast*, 2019, 2019: 1648736
- [32] Mulligan MK, Ponomarev I, Hitzemann RJ, et al. Toward understanding the genetics of alcohol drinking through transcriptome meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 6368-73
- [33] Marshall SA, McClain JA, Wooden JI, et al. Microglia dystrophy following binge-like alcohol exposure in adolescent and adult male rats. *Front Neuroanat*, 2020, 14: 52
- [34] Zhang LY, Pan J, Mamtilahun M, et al. Microglia exacerbate white matter injury via complement C3/C3aR pathway after hypoperfusion. *Theranostics*, 2020, 10: 74-90
- [35] Marshall SA, McClain JA, Kelso ML, et al. Microglial activation is not equivalent to neuroinflammation in alcohol-induced neurodegeneration: the importance of microglia phenotype. *Neurobiol Dis*, 2013, 54: 239-51
- [36] Marshall SA, Geil CR, Nixon K. Prior binge ethanol exposure potentiates the microglial response in a model of alcohol-induced neurodegeneration. *Brain Sci*, 2016, 6: 16
- [37] Melbourne JK, Chandler CM, Van Doorn CE, et al. Primed for addiction: a critical review of the role of microglia in the neurodevelopmental consequences of adolescent alcohol drinking. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021, 45: 1908-26
- [38] Boschen KE, Ruggiero MJ, Klintsova AY. Neonatal binge alcohol exposure increases microglial activation in the developing rat hippocampus. *Neuroscience*, 2016, 324: 355-66
- [39] Silva-Gotay A, Davis J, Tavares ER, et al. Alcohol drinking during early adolescence activates microglial cells and increases frontolimbic Interleukin-1 β and Toll-like receptor 4 gene expression, with heightened sensitivity in male rats compared to females. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108698
- [40] Rivera P, Fernández-Arjona MDM, Silva-Peña D, et al. Pharmacological blockade of fatty acid amide hydrolase (FAAH) by URB597 improves memory and changes the phenotype of hippocampal microglia despite ethanol exposure. *Biochem Pharmacol*, 2018, 157: 244-57

- [41] Frankola KA, Greig NH, Luo W, et al. Targeting TNF- α to elucidate and ameliorate neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, 10: 391-403
- [42] Blank T, Prinz M. Microglia as modulators of cognition and neuropsychiatric disorders. *Glia*, 2013, 61: 62-70
- [43] Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*, 2011, 25: 181-213
- [44] Sun L, Dong R, Xu X, et al. Activation of cannabinoid receptor type 2 attenuates surgery-induced cognitive impairment in mice through anti-inflammatory activity. *J Neuroinflammation*, 2017, 14: 138
- [45] Hiller-Sturmhöfel S, Spear LP. Binge drinking's effects on the developing brain-animal models. *Alcohol Res*, 2018, 39: 77-86
- [46] Crews FT, Qin L, Sheedy D, et al. High mobility group box 1/Toll-like receptor danger signaling increases brain neuroimmune activation in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*, 2013, 73: 602-12
- [47] Mandrekar P, Bala S, Catalano D, et al. The opposite effects of acute and chronic alcohol on lipopolysaccharide-induced inflammation are linked to IRAK-M in human monocytes. *J Immunol*, 2009, 183: 1320-7
- [48] Madroñal N, Gruart A, Valverde O, et al. Involvement of cannabinoid CB1 receptor in associative learning and in hippocampal CA3-CA1 synaptic plasticity. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 550-66
- [49] Lin QS, Yang Q, Liu DD, et al. Hippocampal endocannabinoids play an important role in induction of long-term potentiation and regulation of contextual fear memory formation. *Brain Res Bull*, 2011, 86: 139-45
- [50] Butovsky E, Juknat A, Goncharov I, et al. *In vivo* up-regulation of brain-derived neurotrophic factor in specific brain areas by chronic exposure to δ -tetrahydrocannabinol. *J Neurochem*, 2005, 93: 802-11
- [51] Aso E, Ozaita A, Valdzán EM, et al. BDNF impairment in the hippocampus is related to enhanced despair behavior in CB1 knockout mice. *J Neurochem*, 2008, 105: 565-72
- [52] Aguado T, Romero E, Monory K, et al. The CB1 cannabinoid receptor mediates excitotoxicity-induced neural progenitor proliferation and neurogenesis. *J Biol Chem*, 2007, 282: 23892-8
- [53] 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
- [54] Ferreira-Vieira TH, Bastos CP, Pereira GS, et al. A role for the endocannabinoid system in exercise-induced spatial memory enhancement in mice. *Hippocampus*, 2014, 24: 79-88
- [55] Eljaschewitsch E, Witting A, Mawrin C, et al. The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron*, 2006, 49: 67-79
- [56] Correa F, Docagne F, Mestre L, et al. A role for CB2 receptors in anandamide signalling pathways involved in the regulation of IL-12 and IL-23 in microglial cells. *Biochem Pharmacol*, 2009, 77: 86-100
- [57] Ledesma JC, Rodríguez-Arias M, Gavito AL, et al. Adolescent binge-ethanol accelerates cognitive impairment and β -amyloid production and dysregulates endocannabinoid signaling in the hippocampus of APP/PSE mice. *Addict Biol*, 2021, 26: e12883
- [58] Valverde O, Karsak M, Zimmer A. Analysis of the endocannabinoid system by using CB1 cannabinoid receptor knockout mice. *Handb Exp Pharmacol*, 2005, (168): 117-45
- [59] Bialuk I, Winnicka MM. AM251, cannabinoid receptors ligand, improves recognition memory in rats. *Pharmacol Rep*, 2011, 63: 670-9
- [60] Kruk-Slomka M, Dzik A, Budzyska B, et al. Endocannabinoid system: the direct and indirect involvement in the memory and learning processes-a short review. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 8332-47
- [61] Trezza V, Campolongo P. The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front Behav Neurosci*, 2013, 7: 100
- [62] Bonilla-Del Río I, Puente N, Peñasco S, et al. Adolescent ethanol intake alters cannabinoid type-1 receptor localization in astrocytes of the adult mouse hippocampus. *Addict Biol*, 2019, 24: 182-92
- [63] Peñasco S, Rico-Barrio I, Puente N, et al. Intermittent ethanol exposure during adolescence impairs cannabinoid type 1 receptor-dependent long-term depression and recognition memory in adult mice. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 309-18
- [64] Oppong-Damoah A, Gannon BM, Murnane KS. The endocannabinoid system and alcohol dependence: will cannabinoid receptor 2 agonism be more fruitful than cannabinoid receptor 1 antagonism? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2022, 21: 3-13
- [65] Mitirattanakul S, López-Valdés HE, Liang J, et al. Bidirectional alterations of hippocampal cannabinoid 1 receptors and their endogenous ligands in a rat model of alcohol withdrawal and dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, 31: 855-67
- [66] Balla A, Dong B, Shilpa BM, et al. Cannabinoid-1 receptor neutral antagonist reduces binge-like alcohol consumption and alcohol-induced accumbal dopaminergic signaling. *Neuropharmacology*, 2018, 131: 200-8
- [67] Dulman RS, Zhang H, Banerjee R, et al. CB1 receptor neutral antagonist treatment epigenetically increases neuropeptide Y expression and decreases alcohol drinking. *Neuropharmacology*, 2021, 195: 108623
- [68] Kim J, Li Y. Chronic activation of CB2 cannabinoid receptors in the hippocampus increases excitatory synaptic transmission. *J Physiol*, 2015, 593: 871-86
- [69] Li Y, Kim J. CB2 cannabinoid receptor knockout in mice impairs contextual long-term memory and enhances spatial working memory. *Neural Plast*, 2016, 2016: 9817089
- [70] Ehrhart J, Obregon D, Mori T, et al. Stimulation of

- cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 29
- [71] Roche M, Finn DP. Brain CB₂ receptors: implications for neuropsychiatric disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2010, 3: 2517-53
- [72] Carrier EJ, Kearns CS, Barkmeier AJ, et al. Cultured rat microglial cells synthesize the endocannabinoid 2-arachidonylglycerol, which increases proliferation via a CB2 receptor-dependent mechanism. *Mol Pharmacol*, 2004, 65: 999-1007
- [73] Walter L, Franklin A, Witting A, et al. Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *J Neurosci*, 2003, 23: 1398-405
- [74] Han QW, Shao QH, Wang XT, et al. CB2 receptor activation inhibits the phagocytic function of microglia through activating ERK/AKT-Nurr1 signal pathways. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 2253-66
- [75] Correa F, Hernangómez M, Mestre L, et al. Anandamide enhances IL-10 production in activated microglia by targeting CB(2) receptors: roles of ERK1/2, JNK, and NF- κ B. *Glia*, 2010, 58: 135-47
- [76] Stella N. Endocannabinoid signaling in microglial cells. *Neuropharmacology*, 2009, 56 Suppl 1: 244-53
- [77] Martín-Sánchez A, Warnault V, Montagud-Romero S, et al. Alcohol-induced conditioned place preference is modulated by CB2 cannabinoid receptors and modifies levels of endocannabinoids in the mesocorticolimbic system. *Pharmacol Biochem Behav*, 2019, 183: 22-31
- [78] Ishiguro H, Iwasaki S, Teasentz L, et al. Involvement of cannabinoid CB2 receptor in alcohol preference in mice and alcoholism in humans. *Pharmacogenomics J*, 2007, 7: 380-5
- [79] Powers MS, Breit KR, Chester JA. Genetic versus pharmacological assessment of the role of cannabinoid type 2 receptors in alcohol reward-related behaviors. *Alcohol Clin Exp Res*, 2015, 39: 2438-46
- [80] Crews FT, Robinson DL, Chandler LJ, et al. Mechanisms of persistent neurobiological changes following adolescent alcohol exposure: NADIA consortium findings. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43: 1806-22
- [81] García-Baos A, Puig-Reyne X, García-Algar Ó, et al. Cannabidiol attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure in a mice model. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111813
- [82] Chagas LR, Silva JA, Jr., de Almeida Pires J, et al. Expression of mPGES-1 and IP mRNA is reduced by LLLT in both subplantar and brain tissues in the model of peripheral inflammation induced by carrageenan. *Lasers Med Sci*, 2015, 30: 83-8
- [83] Koo JH, Kwon IS, Kang EB, et al. Neuroprotective effects of treadmill exercise on BDNF and PI3-K/Akt signaling pathway in the cortex of transgenic mice model of Alzheimer's disease. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2013, 17: 151-60
- [84] Tantimonaco M, Ceci R, Sabatini S, et al. Physical activity and the endocannabinoid system: an overview. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71: 2681-98
- [85] Erickson KI, Kramer AF. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med*, 2009, 43: 22-4
- [86] Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67: 133-43
- [87] Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003, 58: 176-80
- [88] van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96: 13427-31
- [89] Loprinzi PD, Frith E, Edwards MK, et al. The effects of exercise on memory function among young to middle-aged adults: systematic review and recommendations for future research. *Am J Health Promot*, 2018, 32: 691-704
- [90] Loprinzi PD, Scott TM, Ikuta T, et al. Association of physical activity on changes in cognitive function: Boston Puerto Rican health study. *Phys Sportsmed*, 2019, 47: 227-31
- [91] Helfer JL, Goodlett CR, Greenough WT, et al. The effects of exercise on adolescent hippocampal neurogenesis in a rat model of binge alcohol exposure during the brain growth spurt. *Brain Res*, 2009, 1294: 1-11
- [92] Moosavi Sohroforouzani 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
- [93] De Miguel Z, Khoury N, Betley MJ, et al. Exercise plasma boosts memory and dampens brain inflammation via clusterin. *Nature*, 2021, 600: 494-9
- [94] Kim SE, Ko IG, Shin MS, et al. Treadmill exercise and wheel exercise enhance expressions of neutrophilic factors in the hippocampus of lipopolysaccharide-injected rats. *Neurosci Lett*, 2013, 538: 54-9
- [95] Vetreno RP, Bohnsack JP, Kusumo H, et al. Neuroimmune and epigenetic involvement in adolescent binge ethanol-induced loss of basal forebrain cholinergic neurons: restoration with voluntary exercise. *Addict Biol*, 2020, 25: e12731
- [96] Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, et al. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev*, 2009, 15: 6-41
- [97] Guo Y, Yan M, Li L, et al. Treadmill exercise prevents cognitive impairments in adolescent intermittent ethanol rats by reducing the excessive activation of microglia cell in the hippocampus. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 14701
- [98] Sampedro-Piquero P, Millón C, Moreno-Fernández RD, et al. Treadmill exercise buffers behavioral alterations related to ethanol binge-drinking in adolescent mice. *Brain Sci*, 2020, 10: 576
- [99] Vetreno RP, Crews FT. Adolescent binge ethanol-induced loss of basal forebrain cholinergic neurons and neuroimmune activation are prevented by exercise and indomethacin. *PLoS One*, 2018, 13: e0204500

- [100] He XF, Liu DX, Zhang Q, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid β and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10: 144
- [101] 李朋大, 王楠, 罗丽. 运动对小胶质细胞的调控作用研究进展. *中国运动医学杂志*, 2021, 40: 224-9
- [102] Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 607-15
- [103] Phillips C, Baktir MA, Srivatsan M, et al. Neuroprotective effects of physical activity on the brain: a closer look at trophic factor signaling. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 170
- [104] Kohut ML, McCann DA, Russell DW, et al. Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of β -blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. *Brain Behav Immun*, 2006, 20: 201-9
- [105] 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
- [106] Meyer JD, Crombie KM, Cook DB, et al. Serum endocannabinoid and mood changes after exercise in major depressive disorder. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51: 1909-17
- [107] Coccaro EF, Hill MN, Robinson L, et al. Circulating endocannabinoids and affect regulation in human subjects. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 92: 66-71
- [108] Gomes da Silva S, Araujo BH, Cossa AC, et al. Physical exercise in adolescence changes CB1 cannabinoid receptor expression in the rat brain. *Neurochem Int*, 2010, 57: 492-6
- [109] Desai S, Borg B, Cuttler C, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise on the endocannabinoid system. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2022, 7: 388-408
- [110] Watkins BA. Endocannabinoids, exercise, pain, and a path to health with aging. *Mol Aspects Med*, 2018, 64: 68-78
- [111] 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
- [112] Wang H, Han J. The endocannabinoid system regulates the moderate exercise-induced enhancement of learning and memory in mice. *J Sports Med Phys Fitness*, 2020, 60: 320-8
- [113] De Meij J, Alfanek Z, Morel L, et al. Microglial cannabinoid type 1 receptor regulates brain inflammation in a sex-specific manner. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2021, 6: 488-507
- [114] Hill MN, Patel S, Campolongo P, et al. Functional interactions between stress and the endocannabinoid system: from synaptic signaling to behavioral output. *J Neurosci*, 2010, 30: 14980-6
- [115] Liu YF, Chen HI, Yu L, et al. Upregulation of hippocampal TrkB and synaptotagmin is involved in treadmill exercise-enhanced aversive memory in mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2008, 90: 81-9
- [116] O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: a comparison of LTP, spatial- and non-spatial learning. *Behav Brain Res*, 2007, 176: 362-6
- [117] Krüger K, Bredehöft J, Mooren FC, et al. Different effects of strength and endurance exercise training on COX-2 and mPGES expression in mouse brain are independent of peripheral inflammation. *J Appl Physiol (1985)*, 2016, 121: 248-54
- [118] Loprinzi PD. Does brain-derived neurotrophic factor mediate the effects of exercise on memory? *Phys Sportsmed*, 2019, 47: 395-405
- [119] da Costa Daniele TM, de Bruin PFC, de Matos RS, et al. Exercise effects on brain and behavior in healthy mice, Alzheimer's disease and Parkinson's disease model-a systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res*, 2020, 383: 112488
- [120] Loprinzi PD, Edwards MK, Frith E. Potential avenues for exercise to activate episodic memory-related pathways: a narrative review. *Eur J Neurosci*, 2017, 46: 2067-77
- [121] Loprinzi PD. The role of astrocytes on the effects of exercise on episodic memory function. *Physiol Int*, 2019, 106: 21-8