

内源性大麻素系统介导的帕金森病的运动防治研究进展

刘淑敏, 陈平*, 张凯, 黄柳婷, 杨全, 曾媛

(吉首大学体育科学学院, 吉首 416000)

摘要: 内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)组分在基底神经节(basal ganglia, BG)中高度表达,并与多巴胺(dopamine, DA)、谷氨酸(glutamic acid, Glu)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能信号传递系统相互作用。帕金森病(Parkinson's disease, PD)状态下纹状体间接通路过度激活与ECS受损有关,通过ECS相关药物治疗可以改善PD状态下的运动功能障碍,以及发挥抗Glu兴奋性毒作用和神经保护作用。而不同的运动疗法在缓解PD相关运动功能障碍方面具有积极的作用,并影响内源性大麻素(endocannabinoids, eCBs)、大麻素受体(cannabinoid receptor, CBR)及合成酶与代谢酶的表达水平。因此,本文对运动干预通过调节eCBs、CBR及合成酶与代谢酶来改善PD相关运动功能障碍的研究现状进行综述,以期对PD治疗药物研发及无创舒适的物理性疗法的改进和推广提供参考。

关键词: 内源性大麻素系统; 帕金森病; 运动防治

中图分类号: R742.5; G804.7 文献标识码: A

Research progress in the prevention and treatment of Parkinson's disease motor symptoms mediated by the endocannabinoid system

LIU Shu-Min, CHEN Ping*, ZHANG Kai, HUANG Liu-Ting, YANG Quan, ZENG Yuan

(College of Sports Science, Jishou University, Jishou 416000, China)

Abstract: Components of the endocannabinoid system are highly expressed in the basal ganglia and interact with dopamine, glutamic acid, and γ -aminobutyric acid energy signal transmission systems. Excessive activation of the striatal indirect pathway in Parkinson's disease is associated with impaired ECS, and ECS-related drug therapy can improve motor dysfunction in PD, as well as exert anti-Glu excitotoxic and neuroprotective effects. Different exercise therapies have positive effects on relieving PD-related motor dysfunction, and affect the expression levels of endocannabinoids, cannabinoid receptor type, synthetases and metabolic enzymes. Therefore, this article reviews the current research status of exercise intervention to improve PD-related motor dysfunction by regulating eCBs, CBR and synthetases and metabolic enzymes in order to provide a reference for the research and development of PD therapeutic drugs and the improvement and promotion of noninvasive and comfortable physical therapy.

Key words: endogenous cannabinoid system; Parkinson's disease; exercise prevention and treatment

流行病学调查研究显示,中国65岁以上人群帕金森病(Parkinson's disease, PD)患病率为1.7%,预估到2030年中国PD患病人数将达到500万^[1]。PD的主要运动症状包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓

以及姿势平衡障碍^[1]。这些症状主要归因于中脑黑质(substantia nigra, SN)多巴胺(dopamine, DA)能神经元发生退行性损伤,神经元向基底神经节(basal ganglia, BG)内关键核团纹状体投射释放的

收稿日期: 2025-06-17; 修回日期: 2025-09-26

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(32360217); 湖南省教育厅科学研究重点项目(23A0413); 湖南省研究生科研创新重点项目(LXBZZ2024300); 湖南省普通本科高校教学改革研究重点项目(202401000933)

*通信作者: E-mail: stemph2021@163.com

DA显著减少,进而破坏中枢环路对运动的正常调控功能^[2]。BG经典环路模型对解释DA如何影响运动输出以及中脑DA能神经元缺失后如何导致PD运动症状具有重要意义;正常状态下,在BG的直接通路中,兴奋性的皮质传出刺激抑制苍白球内侧部-黑质网状部(globus pallidus internus-substantia nigra pars reticulata, GPi-SNr)复合体,导致丘脑处于去抑制状态,使得丘脑向皮质反馈大量的兴奋冲动;而在BG的间接通路中,兴奋性的皮质输出刺激使苍白球外侧部(globus pallidus external segment, GPe)受到抑制,而STN脱抑制,STN传递兴奋至GPi-SNr复合体抑制丘脑活性^[2]。病理状态下,DA能神经元坏死导致纹状体DA传入减少,使得维持运动的直接通路变为低兴奋状态,而抑制运动的间接通路变得过度兴奋,导致肌肉僵直、运动迟缓,并且难以维持进行的动作,进而引起运动徐缓等改变^[2]。内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)受损在PD发生发展中发挥重要作用,研究表明内源性大麻素(endocannabinoids, eCBs)具有抗氧化和抗炎作用,可以对抗细胞氧化损伤和神经炎症,可能减缓PD进展并改善PD症状^[3]。动物实验也表明,大麻素受体(cannabinoid receptor type, CBR)的激活可以改善PD动物模型中的震颤和运动障碍等症状:研究发现大麻素受体1型(cannabinoid receptor type 1, CB₁R)可抑制 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸(glutamic acid, Glu)从突触前末梢释放,这是CB₁R介导抗兴奋性毒性神经保护作用的潜在机制^[4]。此外,大麻素受体2型(cannabinoid receptor type 2, CB₂R)在PD发病过程中还发挥其他重要作用。研究发现,在PD发病过程中星形胶质细胞和小胶质细胞被激活,产生大量炎症因子,导致DA能神经元变性死亡,而激活胶质细胞上的CB₂R可以通过抑制炎症因子的释放来保护DA能神经元^[5]。运动作为一种辅助疗法,已被证明可以改善PD的行为功能障碍,具体机制是:运动可以通过下调G蛋白信号调节因子4(regulator of G protein signaling 4, RGS4)来提高eCBs水平,而eCBs通过与突触前CB₁R结合抑制胞内Glu释放从而缓解PD症状^[6]。此外,运动可上调CB₂R表达,降低炎症介质释放,并下调炎症因子表达^[7,8],由此推测运动可通过调控CB₂R改善PD神经炎症。虽然已有研究揭示了ECS在PD神经调控中的重要作用,并表明运动可调节ECS活性,但

目前尚缺乏系统性的综述或实验研究探讨运动干预通过调节ECS改善PD运动障碍的具体分子机制。本研究尝试整合上述两个研究领域,提出运动-ECS-BG调控通路新视角,为开发非药物性PD干预策略提供理论依据。

1 内源性大麻素系统

ECS在生理功能调控中发挥关键作用,包括情绪、疼痛、摄食行为和运动控制等,同时也与多种精神疾病和神经疾病的发病机制相关^[9]。ECS是一个复杂的调控网络,由eCBs、CBR以及eCBs的合成酶和降解酶组成。

eCBs包括N-花生四烯酸乙醇胺(anandamide, AEA)和2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)、N-棕榈酰乙醇胺(N-palmitoylethanolamide, PEA)和油酰乙醇酰胺(oleoylethanolamide, OEA); CBR包括CB₁R、CB₂R、辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、G蛋白偶联受体55(G protein-coupled receptor 55, GPR55)^[10]。其中,2-AG和AEA是主要的eCBs,均从突触后释放并作用于突触前CB₁R及CB₂R。AEA和2-AG由质膜磷脂裂解合成,钙作为生物传感器使膜去极化,以活性依赖性方式诱导相关合成过程。(1)AEA的合成始于前体N-酰基磷脂酰乙醇胺(N-acylphosphatidylethanolamine, NAPE),NAPE可直接被N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶D(N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D, NAPE-PLD)水解形成AEA;NAPE也可以在磷脂酶C(phospholipase C, PLC)介导下形成磷酸化的AEA,然后被非受体酪氨酸磷酸酶22(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, PTPN22)去磷酸化,最终生成AEA;此外,NAPE还可以在 α/β -水解酶4(alpha/beta-hydrolase 4, Abh4)的连续脱酰基作用下形成甘油磷酸-N-酰基乙醇胺,随后甘油磷酸残基裂解,形成AEA。(2)2-AG的主要前体是二脂酰甘油(diacylglycerol, DAG),DAG通过二脂酰甘油脂肪酶(diacylglycerol lipase alpha/beta, DAGL α/β)酶转化为2-AG。AEA和2-AG主要被脂肪酸酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)及丝氨酸水解酶单酰基甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)代谢为花生四烯酸(arachidonic acid, AA)^[11]。

CB₁R和CB₂R属于G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR),CB₁R主要位于GABA能

和Glu能神经元突触末梢,负责调控神经递质的释放;CB₂R介导小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元发挥免疫调节作用^[12](图1)。ECS的信号传递方式与传统神经递质不同,具有逆行调节的特点:突触后神经元被激活后会通过DAG及NAPE合成eCBs, eCBs作为脂溶性分子,可穿过突触间隙扩散至突触前膜与CB₁R结合,CB₁R被激活后通过G蛋白信号通路抑制突触前膜钙离子内流,导致兴奋性神经递质Glu减少,最终负反馈调节突触传递强度,维持神经元活动的平衡^[13]。CB₂R与CB₁R在功能和作用机制上存在显著差异:CB₂R的核心功能是调控炎症和免疫反应,同时参与修复组织和保护细胞,其作为ECS的免疫-炎症调节核心,通过G_{i/o}蛋白偶联的信号通路,在外周和中枢发挥调控作用,其分布特异性(主要在免疫和胶质细胞)使其在治疗炎症、疼痛和神经退行性疾病等方面具有独特优势^[14]。接下来

围绕PD中ECS的异常变化、基于ECS的PD药物治疗、运动对PD的调控作用,以及运动如何通过ECS改善PD行为功能障碍展开讨论。

2 ECS与PD的发生发展

eCBs在BG中高度表达,并且在PD患者和PD动物模型中其表达发生显著变化^[3]。Marchioni等^[16]通过高效液相色谱-串联质谱发现,PD患者脑脊液中的2-AG水平降低,AEA水平升高。Klatt-Schreiner等^[17]采用同样的方法发现,PD患者血浆中AEA水平降低。Stasiłowicz-Krzemień等^[18]发现在6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)损伤大鼠中,其尾壳核中AEA水平降低。研究人员推测,PD患者脑脊液中AEA水平升高,可能是由于BG Glu能神经元过度激活、DA能神经元抑制作用减弱,激活NAPE-PLD的表达或增强其活性,最终促进了AEA

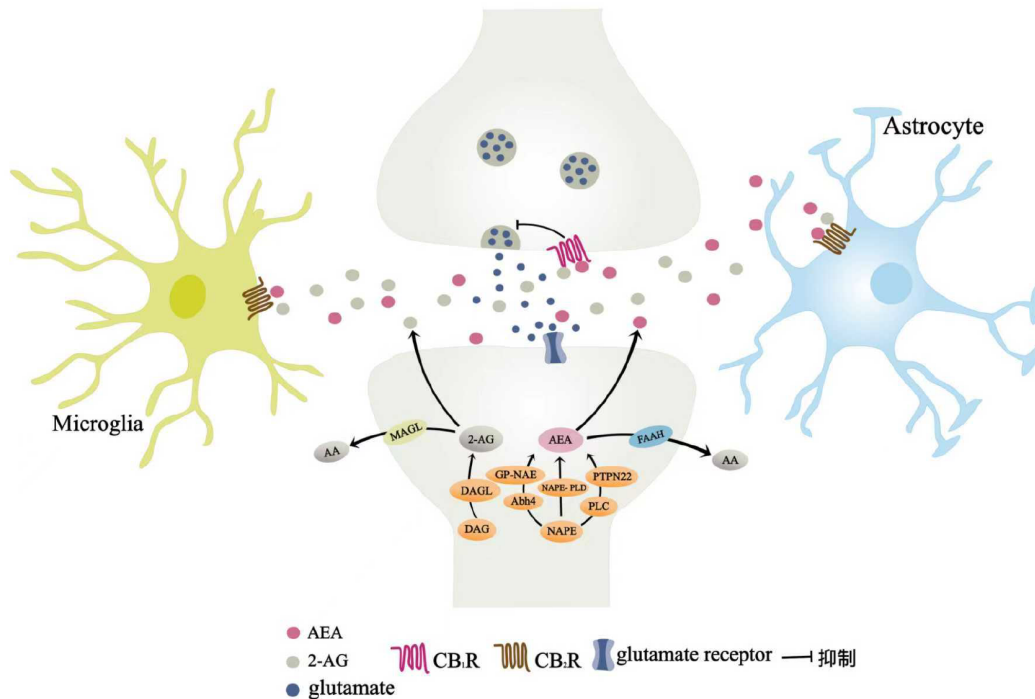


图1 eCBs合成与分解^[15]

Astrocyte:星形胶质细胞;microglia:小胶质细胞;glutamate:谷氨酸;glutamate receptor:谷氨酸受体;NAPE:N-酰基磷脂酰乙醇胺;NAPE-PLD:N-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶D;PLC:磷脂酶C;PTPN22:非受体酪氨酸磷酸酶22;Abh4:α/β-水解酶4;GP-NAE:甘油磷酸-(N-酰基)乙醇胺;AEA:N-花生四烯酸乙醇胺;FAAH:脂肪酸酰胺水解酶;AA:花生四烯酸;DAG:二脂酰甘油;DAGL:二脂酰甘油脂肪酶;2-AG:2-花生四烯酸甘油;MAGL:丝氨酸水解酶单酰基甘油脂肪酶。

Figure 1 Synthesis and degradation of eCBs^[15]

NAPE: N-acylphosphatidylethanolamine; NAPE-PLD: N-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D; PLC: phospholipase C; PTPN22: protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22; Abh4: α/β-hydrolase domain-containing protein 4; GP-NAE: glycerophospho-N-acyl ethanolamine; AEA: anandamide; FAAH: fatty acid amide hydrolase; AA: arachidonic acid; DAG: diacylglycerol; DAGL: diacylglycerol lipase; 2-AG: 2-arachidonoylglycerol; MAGL: monoacylglycerol lipase.

的合成;表明ECS可能通过内源性抑制性反馈,对环路过度兴奋进行缓冲,并对BG失衡环路实施代偿性神经调控^[19]。

关于CBR在PD中的变化,已有研究提示,CB₁R的变化与PD病程进展密切相关,并呈现一定的阶段性特征。García-Arencibia等^[20]在PARK1、PARK2和PARK6基因缺失小鼠中发现,疾病早期阶段(≤12个月)尾壳核CB₁R mRNA水平显著下降,并常伴随SN和苍白球CB₁R结合能力减弱;而随着病程进一步进展,BG内CB₁R又出现继发性上调。作者据此认为,CB₁R功能失衡可能是PD相关神经退行性改变中的早期事件,而后期上调则更可能代表机体对环路异常兴奋和神经损伤的代偿性调节反应。Casteels等^[21]采用^[18F]MK-9470 PET成像技术研究发现,在6-OHDA单侧损毁的早期PD大鼠模型中,双侧纹状体CB₁R结合水平显著下降。一项以^[18F]FMPEP-d2为CB₁R选择性示踪剂的正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)研究显示,与健康对照受试者相比,PD受试者在SN、BG中CB₁R可用性降低^[22]。García等^[23]观察到在PD患者中,CB₂R在SN酪氨酸羟化酶阳性神经元中的表达水平明显低于对照组。同样,在MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)诱导的PD小鼠模型中,其SN中的CB₂R表达也下调^[24]。此外,在PD小鼠模型中,CB₂R缺陷导致小胶质细胞显著激活和SN中DA能神经元显著恶化,表明该受体在PD中发挥潜在神经保护作用^[25]。Grünblatt等^[26]研究发现,与健康对照组相比,PD患者小脑和海马中CB₂R基因表达下调。Temianov等^[27]发现尾壳核中CB₂R上调缓解了运动障碍及DA能神经元的丢失程度。总体而言,CBR在PD中存在明显的异常表达特征,其中CB₁R表达随PD病程呈现早期下调、后期继发性上调的阶段性变化,而CB₂R在PD患者及动物模型的多个相关脑区多呈下调趋势,且其表达异常与PD神经退行性损伤及运动障碍密切相关,提示CBR的异常表达可能参与PD的病理生理进程。

Liu等^[28]发现,在小鼠SN DA能神经元中敲低DAGLβ会降低SN中2-AG水平,并损害小鼠的旋转运动技能学习;而在PD患者中观察到的其他脑区2-AG水平的升高,很可能是由于PD相关DA能神经元进行性退变导致SN DA能神经元中DAGLβ介导的2-AG生成减少而产生的代偿性反应。Rojo-Bustamante

等^[29]通过qPCR检测ECS中基因的表达变化,发现PD动物模型壳核中FAAH的mRNA水平显著升高,GPe中MAGL mRNA水平显著升高,而DAGL与NAPE-PLD在壳核与GPe中的mRNA水平均下降。PD中ECS的异常不仅体现在CBR表达和功能的改变上,还涉及eCBs合成酶及代谢酶的区域性失衡,提示2-AG及AEA代谢紊乱可能参与PD相关运动功能障碍的发生,并可能反映机体对DA能神经元退变的代偿性调节。

综上所述,ECS功能失调不仅与PD发病相关,还会加剧PD患者及动物模型的运动功能障碍。

3 ECS与PD治疗

3.1 AEA、FAAH与PD

FAAH是负责分解代谢AEA的主要酶,通过药理学抑制FAAH来提高AEA水平可以缓解PD症状。已发现FAAH特异性抑制剂URB597对丙磺舒和MPTP诱导的PD模型具有保护作用^[30];URB597可预防MPTP诱导的运动损伤,但不能维持SN纹状体通路中的DA水平或调节神经胶质细胞活化;在氟哌啶醇诱导的僵住症模型中已证实URB597对运动症状的缓解作用,且其抗僵住症作用可被两种CBR的拮抗剂阻断。另一项研究表明,URB597长期治疗可预防MPTP诱导的黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)神经退行性变和运动缺陷^[31]。对脑内ECS的调节是包括PD在内的神经退行性疾病的一种治疗选择,尤其是通过抑制代谢酶提高eCBs水平。Pasquarelli等^[32]评估了FAAH高选择性抑制剂PF-3845的治疗潜力,发现在慢性MPTP/丙磺舒PD小鼠模型中PF-384可提高AEA水平。还有研究发现,在PD中,URB597能抑制DA能神经元死亡、降低小胶质细胞免疫反应性,缓解MPTP诱导的运动能力下降,改善PD症状^[33]。此外,左旋多巴是治疗PD的核心药物,其作为一种DA前体药物,通过在大脑中转化为DA来缓解PD患者中脑SN中DA能神经元丢失导致的纹状体DA不足,从而改善静止性震颤、肌强直等运动障碍^[34]。当左旋多巴和URB597共同给药时,URB597可使左旋多巴诱导的总活动量和多动程度分别降低32%和52%,但对左旋多巴的抗PD作用无显著影响^[34]。这表明FAAH抑制剂可减轻左旋多巴治疗PD时的副作用(如冲动控制障碍和DA失调综合征),而不会妨碍其治疗益处。

3.2 2-AG、MAGL与PD

2-AG是脑内含量最丰富的eCBs,也是CB₁R和CB₂R的完全激动剂。研究表明,2-AG作为一种重要的逆行信使,参与调节中枢神经系统中抑制性GABA能突触和兴奋性Glu能突触的传递与可塑性;同时,2-AG在机体应对有害损伤时还可发挥内源性抗炎调节作用,从而有助于维持脑内稳态^[35]。已有研究发现,药物性抑制2-AG降解可提高SN中2-AG水平,增强DA能神经元活性和DA释放,并改善运动技能学习缺陷;该研究表明,DAGLβ缺乏可能参与PD发病过程,提示DAGLβ介导的2-AG生物合成在SN DA能神经元活动调节及DA释放中发挥重要作用,同时也提示增强2-AG信号传导可能对缓解PD具有潜在益处^[28]。据估计,脑内约85%的2-AG由MAGL水解为AA^[35]。既往研究表明,在PD、阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、癫痫和多发性硬化等多种神经系统疾病动物模型中,药物抑制MAGL可缓解神经炎症和神经病理损伤,并改善突触及认知功能^[35]。在MPTP诱导的PD小鼠模型中,药理学抑制MAGL或MAGL基因沉默可减轻MPTP诱导的DA能神经元变性,并提高纹状体和SN中的DA水平^[36]。长期应用MAGL抑制剂JZL184还可预防MPTP诱导的运动障碍,并保护SN-纹状体通路^[37]。此外,有研究发现,外源性补充2-AG并抑制其降解可减少MPTP诱导的细胞死亡;若联合应用炎症介质环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的选择性抑制剂DFU,上述保护作用进一步增强^[38]。研究进一步发现,MPTP处理后,2-AG水平呈时间和脑区特异性升高,提示ECS可能构成机体对抗炎症反应的天然防御机制,其适度增强可带来潜在治疗获益^[38]。研究还发现,2-AG可通过抑制COX-2的表达发挥神经保护作用^[39]。另一方面,2-AG本身也是COX-2的代谢底物,COX-2可将其转化为潜在有害的前列腺素类物质,从而加重炎症反应与神经变性;而2-AG可作为一种内源性COX-2抑制剂,防止COX-2过度表达,保护神经元免受有害损伤^[39]。因此,限制COX-2表达一方面有助于抑制COX-2介导的2-AG代谢产物积累,避免潜在炎症介质增多;另一方面,也可保留更多2-AG,通过CB₁R发挥可能的神经保护作用。由此可见,以ECS为靶点,通过抑制2-AG降解酶MAGL和AEA降解酶FAAH,可在一定程度上延长CB₁R激活时间,并避免外源性大麻素直接刺激CB₁R

产生不良反应,为延缓PD相关病理进程提供了潜在干预策略。

3.3 CBR与PD

CB₁R主要分布于中间神经元的GABA能末梢、中等多棘神经元(medium spiny neurons, MSNs)侧支以及Glu能神经元末梢,而在DA能神经元末端分布较少;此外,CB₁R还定位于MSNs的树突区域^[40]。CB₁R在多个与学习和记忆相关的脑区广泛表达,主要集中于Glu能和GABA能突触前末梢,因此被认为是调节兴奋性和抑制性轴突末梢传递的重要逆行信号分子^[41]。持续刺激纹状体相关突触可诱导长时程抑制(long-term depression, LTD)和长时程增强(long-term potentiation, LTP),这两类突触可塑性对维持正常运动功能与构建学习相关神经环路具有重要意义^[42]。其中,eCBs参与皮质-纹状体LTD的形成,在维持纹状体突触正常神经环路中发挥关键作用^[42]。近期研究表明,皮质-纹状体Glu能突触可塑性的重塑是改善PD行为功能的重要因素^[43]。在PD状态下,Glu能调节受损可导致皮质-纹状体Glu能通路过度激活,进而引发运动障碍;而CB₁R的激活能够抑制皮质-纹状体Glu能突触传递,并促进突触结构和功能的重塑^[44]。eCBs介导的逆行信号对皮质-纹状体LTD,即eCB-LTD(内源性大麻素诱导的长时程抑制)的形成至关重要。eCB-LTD主要发生于纹状体间接通路MSNs,并受D₂R调控^[45,46]。在PD实验模型中,间接通路MSNs相关突触的LTD常明显受损甚至消失;而应用D₂R激动剂喹吡罗或FAAH抑制剂URB597可在一定程度上弥补这一缺陷^[45,46]。此外,在另一项PD模型研究中,URB597与喹吡罗还表现出减少异常运动并增加自主活动的作用^[47]。因此,恢复eCBs介导的皮质-纹状体突触可塑性,可能有助于改善PD运动症状。

与CB₁R不同,CB₂R主要分布于免疫细胞,尤其与神经炎症调控密切相关,其激活在PD中被认为具有神经保护作用^[48]。Zhu等^[49]通过体外实验发现,CB₂R激活可抑制LPS+ATP或MPP⁺诱导的NLRP3/Caspase-1/IL-1β通路活化,从而减轻神经炎症并改善小鼠疾病表型。一项体内研究发现,应用非选择性CB₁R激动剂WIN55212-2或CB₂R激动剂JWH-015进行药理学干预,可通过抑制小胶质细胞活化减轻MPTP诱导的SN-纹状体变性^[50]。此外,CB₂R激动剂AM1241可显著抑制MPTP介导的神经毒性,并以

剂量依赖方式增强SN DA能神经元再生^[51]。在鱼藤酮诱导的PD动物模型中,天然CB₂R激动剂β-石竹烯可减轻氧化/亚硝化应激和神经炎症,抑制胶质增生及促炎性细胞因子释放,并减轻SN-纹状体通路变性^[52]。García等^[53]还研究了植物性大麻素Δ⁹-THCV的作用,发现该化合物兼具阻断CB₁R和激活CB₂R的特性。在大鼠和小鼠PD模型中,急性Δ⁹-THCV处理可通过调节Glu能传递减轻6-OHDA诱导的运动抑制,而长期给药则可凭借其抗氧化作用减少SN中酪氨酸羟化酶阳性神经元的丢失^[53]。另有研究发现,LPS可促进纹状体和SN中多种促炎介质基因表达,而选择性激活CB₂R能够降低纹状体中促炎介质如诱导型一氧化氮合酶的表达^[54]。Chung等^[55]在MPTP诱导的PD小鼠模型中进一步证实,选择性CB₂R激动剂JWH-133可防止SN DA能神经元及纹状体纤维发生变性;同时,非选择性CB₂R激动剂WIN55212-2可模拟这一作用,而CB₂R反向激动剂AM630可阻断JWH-133和WIN55212-2的神经保护效应,提示CB₂R在其中发挥关键作用^[55]。综上,具有抗氧化和抗炎活性的CB₂R激动剂可能在改善PD症状及延缓相关病理进程方面具有潜在应用价值。

4 运动与PD

运动对PD的益处是多层面的,既可以对症改善运动与非运动症状,提高生活质量,又能通过神经保护、抗炎、调节神经环路等机制延缓疾病进展,因此被认为是一种安全、经济且有效的综合管理手段。

研究表明有氧运动对PD患者具有广泛的健康益处,包括降低心血管疾病发病率、降低死亡率和改善骨骼健康^[56]。Jansen等^[57]采用固定的半卧自行车对PD患者下肢进行高强度有氧运动干预后,发现患者双手功能得到增强。另一项为期8周的有氧骑行研究显示,该干预可显著提高轻至中度PD患者的步态速度,并改善其步态生物力学特征^[58]。

除有氧运动外,传统身心运动和节律性训练同样对PD患者具有良好效果。据报道,太极拳训练6个月后可减轻轻至中度PD患者的平衡障碍^[59]。Li等^[60]进一步发现,经过12个月太极拳训练后,PD患者的运动功能,尤其是步态和平衡能力显著改善,步态冻结明显减少,同时促炎细胞因子水平下调。Cheung等^[61]研究发现,12周瑜伽训练可以改善PD患者的运动功能、身体活动和生活质量。Gyrling

等^[62]发现,12周舞蹈训练可有效改善PD患者的运动功能、认知功能和精神状态;另有研究表明,12周舞蹈训练还可显著改善PD患者的步态表现^[63]。

抗阻训练同样在PD康复中显示出积极作用。研究表明,9周渐进式抗阻训练可减少轻度至中度PD患者的运动迟缓,并改善步行、转身、坐站转换及步行速度等功能表现^[64]。一项为期24个月的渐进式抗阻训练研究发现,PD患者的上肢肌力和运动速度均显著提高^[65]。此外,在8~10周内每周进行2~3次中等强度渐进式抗阻训练,也可显著改善PD患者的肌力、平衡能力及运动症状^[66]。

综上所述,不同类型的运动干预均可在一定程度上改善PD患者的活动能力、步态、平衡能力及肌肉力量。由此提示,运动不仅是缓解PD相关功能障碍的重要非药物手段,还可能对疾病进程产生积极影响。

5 运动与ECS

运动不仅能够改善机体体能状态,还可通过调节ECS参与机体稳态维持,并对情绪、疼痛及神经功能产生重要影响。

Sparling等^[67]于2003年首次探讨了体力活动对人类eCBs的影响,结果显示,在跑步机或功率自行车上进行45 min中等强度运动后,受试者血浆AEA水平升高。随后研究进一步证实,eCBs与跑步者的兴奋感有关,不仅增强欣快感,还具有抗焦虑作用,当运动强度达到最大心率的70%~85%时,体内eCBs水平明显升高^[68]。Brellenthin等^[69]同样发现,中等强度至高强度的有氧运动可显著提高循环中AEA和2-AG水平。另有研究表明,高强度跑步30 min可显著提高AEA水平,而低强度步行30 min则不会引起显著变化^[70]。这些结果提示,运动对ECS的激活具有一定的强度依赖性。除外周循环变化外,ECS还参与调节运动动机和中枢功能。研究表明,ECS可通过位于GABA能神经元的CB₁R对小鼠跑步的内在动机进行主动性调控,即使在存在其他奖赏刺激时,这种调节作用仍然存在^[71]。Heyman等^[72]发现,有氧运动及阻力运动可使骨骼肌中FAAH基因表达下调,但关于MAGL在运动中的变化目前报道仍相对较少。

运动可通过调节ECS改善疾病状态。Stensson等^[73]在纤维肌痛女性患者中发现,15周的抗阻运动

可显著提高AEA和2-AG水平,同时降低疼痛强度和抑郁评分,并增强肌力,且肌力与2-AG水平呈正相关。动物研究也表明,中枢神经系统中的eCBs会随运动发生变化,例如8 d的自愿运动可提高AEA水平^[74];急性有氧运动后,大鼠中枢和外周均可出现eCBs依赖性镇痛作用^[75]。此外,短期跑轮运动可上调小鼠纹状体中的eCBs信号^[76],而热量限制联合有氧运动也可改变肥胖人群腹部脂肪组织中FAAH基因的表达^[77]。这些研究提示,运动对ECS的调节同时涉及中枢和外周多个层面。

运动还可影响CB₁R的表达。Binda等^[78]采用放射自显影术研究发现,经6-OHDA注射的安静组动物同侧SN中^[3H]SR141716A(CB₁R反向激动剂)特异性结合明显下降,运动干预后这一下降幅度减轻,但纹状体中未见明显变化。另一项PET研究则显示,6-OHDA模型尾状核-壳核中的^[18F]MK-9470(CB₁R放射性配体)结合减少^[21],提示纹状体中CB₁R可用性下降。上述结果并不完全一致,可能与不同研究中6-OHDA注射剂量、模型严重程度及所模拟的PD病程阶段不同有关^[78]。此外,随机对照研究表明,3 d等长握力练习可提高血液中AEA和2-AG水平,并增加CB₁R表达,从而产生镇痛效应^[79]。Wang等^[80]进一步指出,ECS参与运动后的学习记忆增强过程:给予Glu能神经元CB₁R拮抗剂或敲除其CB₁R,均可削弱运动对学习记忆的促进作用,并抑制运动诱导的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)在海马体中的上调。相较于CB₁R,运动对CB₂R的影响常与炎症和神经保护相关。Kurd等^[81]发现,6周的耐力训练显著提高糖尿病大鼠海马中的CB₂R水平。另有研究表明,3周游泳训练可提高小鼠AEA和CB₂R水平,同时下调脊髓中促炎细胞因子(TNF- α 和IL-1 β)以及Iba1(小胶质细胞标志物)表达,减轻炎症性肌肉疼痛^[82]。在PD大鼠中,三叉神经节及脊三叉神经脊束核尾侧亚核中疼痛相关基因表达升高,同时CB₁R和CB₂R表达下降,而跑步机运动干预后可上调CB₁R和CB₂R的表达^[7]。然而,也有研究发现,在慢性应激模型中,抑制CB₂R与体育锻炼联合应用可改善应激诱导的行为损伤和情绪异常,表现为探索行为增加及焦虑样行为减轻^[83]。这提示运动对CB₂R的调节并非固定不变,而可能取决于具体病理生理状态、脑区及运动方式。总体而言,在以炎症和神经损伤为

主的疾病状态下,运动更可能通过上调CB₂R发挥神经保护作用;而在某些以情绪紊乱为主的应激状态中,运动与CB₂R之间可能存在不同的协同调节关系。

综上,现有证据表明,运动可通过调节eCBs水平、代谢酶活性及大麻素受体表达,对机体的疼痛、情绪、认知及神经功能产生广泛影响。然而,目前相关研究仍以有氧运动为主,不同运动方式、运动强度、持续时间及不同病理状态下ECS的响应特征尚未完全阐明。未来仍需进一步系统比较不同运动方案对ECS的调节效应,以更好地阐明运动-ECS互作在疾病干预中的作用机制。

6 ECS介导的PD运动防治

运动防治PD的生物学机制目前尚未完全阐明。eCB-LTD是纹状体突触可塑性的重要表现形式,主要发生于纹状体D₂-MSNs中,并受D₂R调控,其调控机制为:DA激活D₂R后,通过G_i蛋白偶联抑制cAMP/PKA信号通路,降低下游调节因子RGS4的活性^[84]。RGS4是一种GTP酶激活蛋白,可促进与代谢型谷氨酸受体1/5(mGluR1/5)偶联的G_q蛋白 α 亚基发生GTP水解,从而缩短其活化状态并削弱mGluR1/5-G_q信号转导;因此,RGS4活性降低有利于增强mGluR1/5介导的信号转导,进而促进eCBs的合成^[84]。在PD状态下,DA耗竭会破坏纹状体D₂R依赖的信号调控^[85]。药理学研究表明,DA对eCBs介导的突触可塑性具有重要调节作用,而在PD模型中,D₂R激动剂可恢复eCBs介导的突触可塑性^[85]。Lerner等^[86]进一步证实,降低RGS4水平或增强CB₁R活性均能够恢复D₂-MSNs中的皮层-纹状体LTD。已有研究提示,eCBs参与运动对皮层-纹状体Glu突触兴奋性毒作用的调节过程^[76]。De Chiara等^[76]表明自主运动可以增强大鼠皮层-纹状体通路突触前膜CB₁R的表达,降低纹状体Glu的浓度。林湘明等^[6]证实,4周跑台运动可下调纹状体RGS4及CB₁R表达,缓解纹状体外Glu浓度增高的趋势,进而改善PD大鼠运动整合能力和平衡能力。De Chiara等^[76]的研究对象为正常大鼠,该模型的ECS功能完整,为运动调控皮层-纹状体Glu能神经通路提供了生理层面的基础证据,揭示了CB₁R在这一过程中的关键作用;而林湘明等^[6]的研究则基于PD病理模型,进一步拓展了“运动-ECS-PD”治疗机制,为运动干预PD的神经

生物学机制提供了更直接的实验证据。最近的一项研究表明,跑台训练可逆转纹状体突触可塑性的异常改变,并改善PD模型小鼠的运动表现和学习能力;此外,免疫荧光和RT-PCR结果均表明,跑台运动后PD模型小鼠背内侧纹状体中CB₁R的表达下调,而SNr中CB₁R表达上调^[87]。这种脑区特异性的CB₁R表达差异提示,GABA能神经传递系统可能存在代偿性适应,从而部分抵消DA缺失所致的神经环路功能紊乱;此外,小鼠背内侧纹状体CB₁R降低可能是对eCBs缺乏状态的一种代偿性反应^[87]。既往临床研究推测,跑台运动可恢复BG中CB₁R的可用性^[88]。近期一项临床前研究进一步证实,运动能够调控PD模型动物ECS的区域特异性适应,且该调控效应在与疼痛相关的SN及海马神经环路中表现尤为显著^[78];研究发现,慢性跑台训练可有效恢复PD模型动物SN区CB₁R的结合能力,其对CB₁R功能的正常化调节效应与临床常用的DA替代疗法相当,这一结果提示运动或可作为PD干预中一种安全可行的非药物辅助手段。

综上所述,运动通过eCBs介导的作用机制可能是:运动下调纹状体RGS4表达或活性,增强mGluR1/5相关信号转导,促进eCBs的生成;随后,eCBs释放至突触间隙并作用于突触前膜上的CB₁R,抑制突触前Glu释放,进而促进eCBs介导的皮层-纹状体突触可塑性形成(图2);该突触可塑性可调节皮层-纹状体通路Glu释放,而Glu兴奋性毒性与eCBs介导的突触可塑性异常密切相关。上述结果提示,ECS可能通过参与运动对皮层-纹状体Glu能通路的调控,改善PD的行为功能障碍。因此,ECS介导的皮层-纹状体Glu能突触可塑性,可能是运动缓解PD行为功能障碍的重要神经生物学机制之一^[89]。

神经炎症在PD病理过程中发挥重要作用,并伴随星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,活化的星形胶质细胞和小胶质细胞可释放大量致病性细胞因子,从而导致DA能神经元持续变性^[91]。CB₂R在PD中具有神经保护作用^[48]。研究表明,激活CB₂R可显著减轻小鼠的运动障碍,同时减少星形胶质细胞上NLRP3的沉积^[49];体外细胞实验进一步显示,

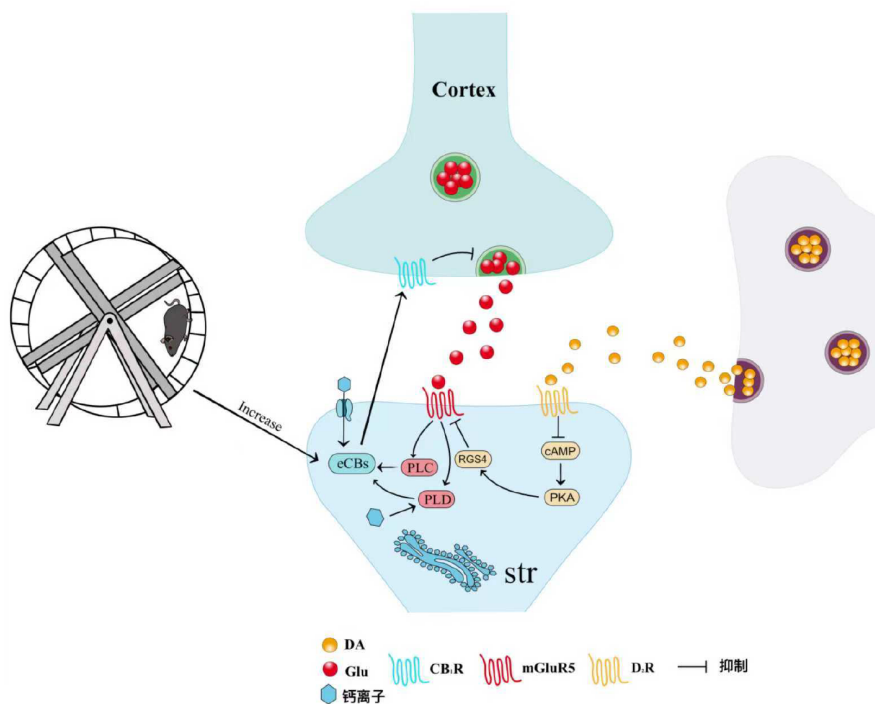


图2 运动通过eCBs调节皮层-纹状体突触可塑性模式图^[90]

Cortex: 皮层; Str: 纹状体; eCBs: 内源性大麻素; PLC: 磷脂酶C; PLD: 磷脂酶D; RGS4: G蛋白信号调节因子4; cAMP: 环磷酸腺苷; PKA: 蛋白激酶A; mGluR5: 代谢性谷氨酸受体5。

Figure 2 Schematic of exercise-modulated cortical-striatal synaptic plasticity through eCBs^[90]

Str: Striatum; eCBs: endocannabinoids; PLC: phospholipase C; PLD: phospholipase D; RGS4: regulator of G protein signaling 4; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PKA: protein kinase A; mGluR5: metabotropic glutamate receptor 5.

CB₂R激活减弱了LPS+ATP或MPP⁺诱导的NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 通路的激活,主要表现为NLRP3、IL-1 β 释放减少^[49]。Wang等^[92]的研究表明,CB₂R激活可通过PI3K/Akt/Nrf2信号通路促进MPP⁺诱导的小胶质细胞从M1表型向M2表型转化,进一步研究发现,加入CB₂R激动剂后,激活PI3K/Akt信号通路,且Nrf2核转位增加,提示CB₂R激活可能通过PI3K/Akt-Nrf2通路增强细胞抗氧化应激能力,为阐明CB₂R的细胞保护机制提供了分子层面的证据。另一项研究表明,活化的CB₂R可能通过 β -arrestin2/ERK1/2和PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路促进核受体相关蛋白1(nuclear receptor related 1 protein, Nurr1)在细胞内的表达,抑制BV-2细胞的吞噬功能^[93]。研究表明,不同的运动方式均可缓解PD相关神经炎症,Malczynska-Sims等^[8]对PD患者进行为期12周的高强度间歇训练后发现,TNF- α 表达下调而IL-10表达上调。Moon等^[94]对PD患者实施为期12周的气功干预后发现,IL-1 β 和IL-6浓度呈下降趋势。本实验室前期研究表明,4周跑台运动可降低小鼠纹状体内

促炎因子(NLRP3、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的表达。另有一项针对单侧6-OHDA大鼠模型的疼痛相关研究显示,每周3次、持续4周的轻度/中度跑台运动不仅能提高痛觉阈值,还可调节疼痛相关脑区中CB₂R的表达,具体表现为:前扣带回皮层和中脑导水管周围灰质中CB₂R表达增加,以及中脑导水管周围灰质中CB₁R表达增加^[95]。现有研究多通过药理学手段靶向CB₂R以改善PD,而结合上述结果可知,运动可上调CB₂R表达,并缓解PD中的神经炎症,同时CB₂R本身在PD中具有明确的神经保护作用。由此推测,运动可能通过调控神经元eCBs的合成与释放,激活星形胶质细胞及小胶质细胞上的CB₂R,进而改善PD相关神经炎症(图3)。但是,上述机制仍需结合现有干预手段进行验证,如CB₂R敲除或特异性拮抗剂阻断实验,以明确运动通过CB₂R防治PD的具体分子通路。目前,该领域多数研究仍局限于动物模型(如MPTP/6-OHDA诱导PD小鼠模型)及细胞实验层面,针对人类PD患者的临床研究相对匮乏,导致研究结论向临床转化的证据链尚不完整。值得关注的是,

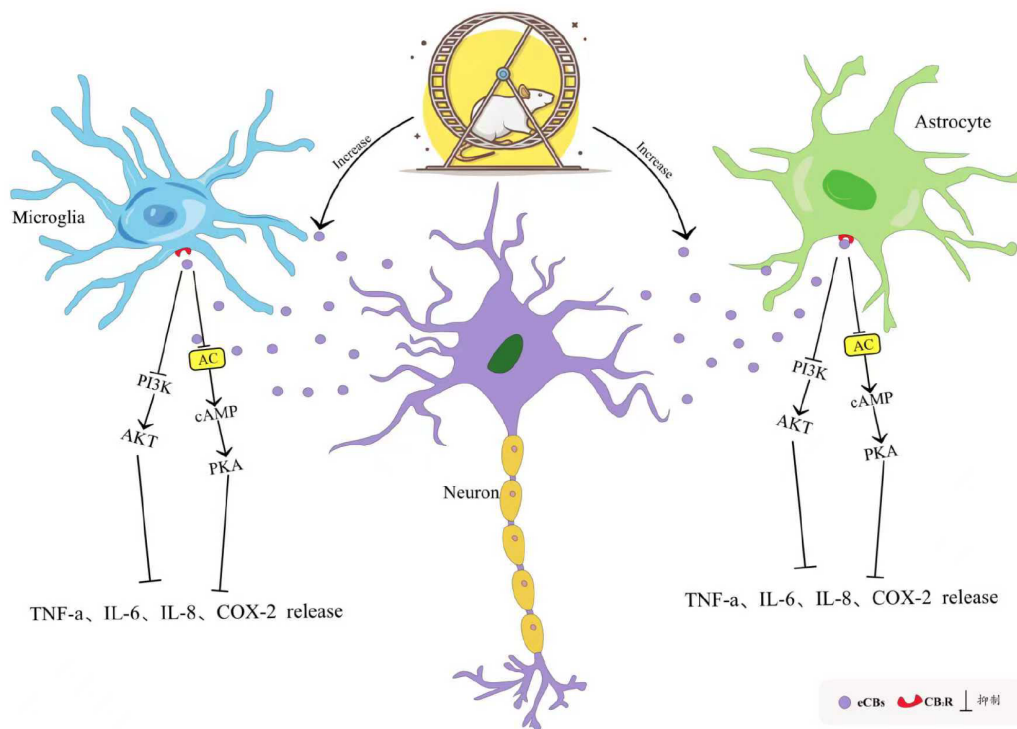


图3 运动通过eCBs调节神经炎症模式图^[97]

AC:腺苷酸环化酶;cAMP:环磷酸腺苷;PKA:蛋白激酶A;PI3K:磷脂酰肌醇3-激酶;AKT:蛋白激酶B;TNF α :肿瘤坏死因子- α ;IL-6:白介素-6;IL-8:白介素-8;COX-2:环氧合酶-2。

Figure 3 Schematic of eCBs-mediated regulation of neuroinflammation by exercise^[97]

AC: adenylyl cyclase; cAMP: cyclic adenosine monophosphate; PKA: protein kinase A; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; AKT: protein kinase B; TNF α : tumor necrosis factor- α ; IL-6: interleukin-6; IL-8: interleukin-8; COX-2: cyclooxygenase-2.

近期美国一项针对PD患者的临床研究已完成^[96](临床试验注册号NCT04322461),该研究设计为对PD患者实施每周3次的有氧运动干预,并检测干预前后血浆eCBs水平,以探索运动通过ECS调控PD病理进程的潜在机制。尽管该研究目前尚未公开发布结果,但其聚焦“运动-ECS-PD”的临床研究设计,在一定程度上填补了该领域中由动物实验机制向人类临床验证过渡的空白,并为后续明确ECS介导运动对PD的干预效应提供了重要的临床研究基础。

7 小结与展望

综上所述,ECS在PD等疾病的治疗中具有重要的潜在价值,药理学干预及运动等治疗方式均可在一定程度上改善PD。尤其是在PD治疗中,运动作为一种辅助疗法,可通过调节ECS恢复突触可塑性、减轻神经炎症并发挥神经保护作用,从而改善PD相关症状及行为功能障碍。因此,总结不同形式的运动对ECS的调节作用,有望为PD及其行为功能障碍的干预提供新的研究视角和理论依据。对ECS介导运动防治PD的研究仍存在诸多关键问题亟待解决:(1)需进一步明确ECS在PD中的病理生理机制,尤其是其与DA能神经元损伤、神经炎症等核心病理过程之间的关系;(2)应结合药理学手段(如CB₁R激动剂/拮抗剂)与运动干预,在PD动物模型中系统验证ECS介导运动效应的分子通路;(3)目前关于运动通过CB₂R治疗PD的分子机制研究相对匮乏,未来需深入探讨不同运动形式(如耐力运动、抗阻运动)对CB₂R的调控规律及下游信号通路;(4)运动通过调控ECS中eCBs合成酶和代谢酶发挥PD治疗作用的机制尚不明确,仍需进一步探究。

参考文献

- [1] 王坚, 邬剑军, 常颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书. 中国临床神经科学, 2024, 32: 1–41.
Wang J, Wu JJ, Chang Y, et al. The bluebook for Parkinsonian disorders in China. *Chin J Clin Neurosci*, 2024, 32: 1–41.
- [2] 杨全, 陈平, 刘兵, 等. 纹状体A_{2A}R在运动防治帕金森病中的作用研究进展. 中国细胞生物学学报, 2024, 46: 2117–26.
Yang Q, Chen P, Liu B, et al. Progress on the role of striatal A_{2A}R in the prevention and treatment of Parkinson's disease by exercise. *Chin J Cell Biol*, 2024, 46: 2117–26.
- [3] Khaspekov LG, Illarioshkin SN. Therapeutic application of modulators of endogenous cannabinoid system in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 8520.
- [4] Reyes-Resina I, Lillo J, Raich I, et al. The expression and functionality of CB₁R-NMDAR complexes are decreased in a Parkinson's disease model. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 3021.
- [5] Kang X, Zhang B, Du W, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation regulates astrocyte activation by modulating the endocannabinoid system in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*, 2022, 59: 5121–34.
- [6] 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.
Lin XM, Liu XL, Shi KX, et al. Experimental study that treadmill exercise inhibit striatal glutamate excitotoxicity by regulating endocannabinoid system in a rat model of unilateral parkinsonism. *J Tianjin Sport Univ*, 2017, 32: 261–8.
- [7] Binda KH, Chacur M, Martins DO. Exercise improves orofacial pain and modifies neuropeptide expression in a rat model of Parkinson's disease. *Neurotox Res*, 2023, 41: 459–70.
- [8] Malczynska-Sims P, Chalimoniuk M, Wronski Z, et al. High-intensity interval training modulates inflammatory response in Parkinson's disease. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34: 2165–76.
- [9] Urmeneta-Ortiz MF, Tejada-Martínez AR, González-Reynoso O, et al. Potential neuroprotective effect of the endocannabinoid system on Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2024, 2024: 5519396.
- [10] Lowe H, Toyang N, Steele B, et al. The endocannabinoid system: a potential target for the treatment of various diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 9472.
- [11] Meccariello R, Santoro A, D'Angelo S, et al. The epigenetics of the endocannabinoid system. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1113.
- [12] Pennant NM, Hinton CV. The evolution of cannabinoid receptors in cancer. *WIREs Mech Dis*, 2023, 15: e1602.
- [13] Musella A, Centonze D. Electrophysiology of endocannabinoid signaling. *Methods Mol Biol*, 2023, 2576: 461–75.
- [14] Yu X, Jia Y, Dong Y. Research progress on the cannabinoid type-2 receptor and Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci*, 2024, 15: 1298166.
- [15] Scheyer A, Yasmin F, Naskar S, et al. Endocannabinoids

- at the synapse and beyond: implications for neuropsychiatric disease pathophysiology and treatment. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48: 37–53.
- [16] Marchioni C, Santos-Lobato BL, Queiroz MEC, et al. Endocannabinoid levels in patients with Parkinson's disease with and without levodopa-induced dyskinesias. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127: 1359–67.
- [17] Klatt-Schreiner K, Valek L, Kang JS, et al. High glucosylceramides and low anandamide contribute to sensory loss and pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2020, 35: 1822–33.
- [18] Stasiłowicz-Krzemień A, Nogalska W, Maszewska Z, et al. The use of compounds derived from *Cannabis sativa* in the treatment of epilepsy, painful conditions, and neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 5749.
- [19] Kelly R, Bemelmans AP, Joséphine C, et al. Time-course of alterations in the endocannabinoid system after viral-mediated overexpression of α -synuclein in the rat brain. *Molecules*, 2022, 27: 507.
- [20] García-Arencibia M, García C, Kurz A, et al. Cannabinoid CB1 receptors are early downregulated followed by a further upregulation in the basal ganglia of mice with deletion of specific park genes. *J Neural Transm Suppl*, 2009, 73: 269–75.
- [21] Casteels C, Lauwers E, Baitar A, et al. *In vivo* type 1 cannabinoid receptor mapping in the 6-hydroxydopamine lesion rat model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2010, 1316: 153–62.
- [22] Ajalin RM, Al-Abdulrasul H, Tuisku JM, et al. Cannabinoid receptor type 1 in Parkinson's disease: a positron emission tomography study with [^{18}F]FMPEP-d2. *Mov Disord*, 2022, 37: 1673–82.
- [23] García MC, Cinquina V, Palomo-Garo C, et al. Identification of CB2 receptors in human nigral neurons that degenerate in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2015, 587: 1–4.
- [24] Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, et al. Potential of the cannabinoid CB₂ receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 200–8.
- [25] Basile MS, Mazzon E. The role of cannabinoid type 2 receptors in Parkinson's disease. *Biomedicines*, 2022, 10: 2986.
- [26] Grünblatt E, Zander N, Bartl J, et al. Comparison analysis of gene expression patterns between sporadic Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis*, 2007, 12: 291–311.
- [27] Ternianov A, Pérez-Ortiz JM, Solesio ME, et al. Overexpression of CB2 cannabinoid receptors results in neuroprotection against behavioral and neurochemical alterations induced by intracaudate administration of 6-hydroxydopamine. *Neurobiol Aging*, 2012, 33: 421.
- [28] Liu Z, Yang N, Dong J, et al. Deficiency in endocannabinoid synthase DAGLB contributes to early onset Parkinsonism and murine nigral dopaminergic neuron dysfunction. *Nat Commun*, 2022, 13: 3490.
- [29] Rojo-Bustamante E, Abellanas MA, Clavero P, et al. The expression of cannabinoid type 1 receptor and 2-arachidonoyl glycerol synthesizing/degrading enzymes is altered in basal ganglia during the active phase of levodopa-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis*, 2018, 118: 64–75.
- [30] Celorrio M, Fernández-Suárez D, Rojo-Bustamante E, et al. Fatty acid amide hydrolase inhibition for the symptomatic relief of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 94–105.
- [31] Batista LA, Cabral LM, Moreira TS, et al. Inhibition of anandamide hydrolysis does not rescue respiratory abnormalities observed in an animal model of Parkinson's disease. *Exp Physiol*, 2022, 107: 161–74.
- [32] Pasquarelli N, Porazik C, Bayer H, et al. Contrasting effects of selective MAGL and FAAH inhibition on dopamine depletion and GDNF expression in a chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 2017, 110: 14–24.
- [33] Viveros-Paredes JM, Gonzalez-Castañeda RE, Escalante-Castañeda A, et al. Effect of inhibition of fatty acid amide hydrolase on MPTP-induced dopaminergic neuronal damage. *Neurologia (Engl Ed)*, 2019, 34: 143–52.
- [34] Johnston TH, Huot P, Fox SH, et al. Fatty acid amide hydrolase (FAAH) inhibition reduces L-3,4-dihydroxyphenylalanine-induced hyperactivity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned non-human primate model of Parkinson's disease. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336: 423–30.
- [35] Hu M, Zhu D, Zhang J, et al. Enhancing endocannabinoid signalling in astrocytes promotes recovery from traumatic brain injury. *Brain*, 2022, 145: 179–93.
- [36] Nomura DK, Morrison BE, Blankman JL, et al. Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation. *Science*, 2011, 334: 809–13.
- [37] Fernández-Suárez D, Celorrio M, Riezu-Boj JI, et al. Monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 is neuroprotective and alters glial cell phenotype in the chronic MPTP mouse model. *Neurobiol Aging*, 2014,

- 35: 2603–16.
- [38] Mounsey RB, Mustafa S, Robinson L, et al. Increasing levels of the endocannabinoid 2-AG is neuroprotective in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2015, 273: 36–44.
- [39] Zhang J, Chen C. Endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol protects neurons by limiting COX-2 elevation. *J Biol Chem*, 2008, 283: 22601–11.
- [40] Soti M, Ranjbar H, Kohlmeier KA, et al. Parkinson's disease related alterations in cannabinoid transmission. *Brain Res Bull*, 2022, 178: 82–96.
- [41] Xu JY, Chen C. Endocannabinoids in synaptic plasticity and neuroprotection. *Neuroscientist*, 2015, 21: 152–68.
- [42] Augustin SM, Lovinger DM. Functional relevance of endocannabinoid-dependent synaptic plasticity in the central nervous system. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9: 2146–61.
- [43] Rebelo D, Oliveira F, Abrunhosa A, et al. A link between synaptic plasticity and reorganization of brain activity in Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118: e2013962118.
- [44] More SV, Choi DK. Promising cannabinoid-based therapies for Parkinson's disease: motor symptoms to neuroprotection. *Mol Neurodegener*, 2015, 10: 17.
- [45] Behl T, Kaur G, Bungau S, et al. Distinctive evidence involved in the role of endocannabinoid signalling in Parkinson's disease: a perspective on associated therapeutic interventions. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6235.
- [46] Pisani V, Madeo G, Tassone A, et al. Homeostatic changes of the endocannabinoid system in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26: 216–22.
- [47] Kreitzer AC, Malenka RC. Endocannabinoid-mediated rescue of striatal LTD and motor deficits in Parkinson's disease models. *Nature*, 2007, 445: 643–7.
- [48] Kibret BG, Ishiguro H, Horiuchi Y, et al. New insights and potential therapeutic targeting of CB2 cannabinoid receptors in CNS disorders. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 975.
- [49] Zhu H, Xiao F, Xiao Y, et al. Targeting CB2R in astrocytes for Parkinson's disease therapy: unraveling the Foxg1-mediated neuroprotective mechanism through autophagy-mediated NLRP3 degradation. *J Neuroinflammation*, 2023, 20: 304.
- [50] Huang B, Zhenxin Y, Chen S, et al. The innate and adaptive immune cells in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1315248.
- [51] Shi J, Cai Q, Zhang J, et al. AM1241 alleviates MPTP-induced Parkinson's disease and promotes the regeneration of DA neurons in PD mice. *Oncotarget*, 2017, 8: 67837–50.
- [52] Javed H, Azimullah S, Haque ME, et al. Cannabinoid type 2 (CB2) receptors activation protects against oxidative stress and neuroinflammation associated dopaminergic neurodegeneration in rotenone model of Parkinson's disease. *Front Neurosci*, 2016, 10: 321.
- [53] García C, Palomo-Garo C, García-Arencibia M, et al. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*, 2011, 163: 1495–506.
- [54] Gómez-Gálvez Y, Palomo-Garo C, Fernández-Ruiz J, et al. Potential of the cannabinoid CB2 receptor as a pharmacological target against inflammation in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 200–8.
- [55] Chung YC, Shin WH, Baek JY, et al. CB2 receptor activation prevents glial-derived neurotoxic mediator production, BBB leakage and peripheral immune cell infiltration and rescues dopamine neurons in the MPTP model of Parkinson's disease. *Exp Mol Med*, 2016, 48: e205.
- [56] Schootemeijer S, van der Kolk NM, Bloem BR, et al. Current perspectives on aerobic exercise in people with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 2020, 17: 1418–33.
- [57] Jansen AE, Koop MM, Rosenfeldt AB, et al. High intensity aerobic exercise improves bimanual coordination of grasping forces in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 87: 13–9.
- [58] Linder SM, Baron E, Learman K, et al. An 8-week aerobic cycling intervention elicits improved gait velocity and biomechanics in persons with Parkinson's disease. *Gait Posture*, 2022, 98: 313–5.
- [59] Lei H, Ma Z, Tian K, et al. The effects of different types of Tai Chi exercises on motor function in patients with Parkinson's disease: A network meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 936027.
- [60] Li G, Huang P, Cui SS, et al. Mechanisms of motor symptom improvement by long-term Tai Chi training in Parkinson's disease patients. *Transl Neurodegener*, 2022, 11: 6.
- [61] Cheung C, Bhimani R, Wyman JF, et al. Effects of yoga on oxidative stress, motor function, and non-motor symptoms in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Pilot Feasibility Stud*, 2018, 4: 162.
- [62] Gyrling T, Ljunggren M, Karlsson S. The impact of dance activities on the health of persons with Parkinson's disease in Sweden. *Int J Qual Stud Health Well-being*,

- 2021, 16: 1992842.
- [63] Haputhanthirige NKH, Sullivan K, Moyle G, et al. Effects of dance on gait and dual-task gait in Parkinson's disease. *PLoS One*, 2023, 18: e0280635.
- [64] Vieira de Moraes Filho A, Chaves SN, Martins WR, et al. Progressive resistance training improves bradykinesia, motor symptoms and functional performance in patients with Parkinson's disease. *Clin Interv Aging*, 2020, 15: 87–95.
- [65] Garcia Ruiz PJ, Luquin Piudo R, Martinez Castrillo JC. On disease modifying and neuroprotective treatments for Parkinson's disease: physical exercise. *Front Neurol*, 2022, 13: 938686.
- [66] Chung CL, Thilarajah S, Tan D. Effectiveness of resistance training on muscle strength and physical function in people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*, 2016, 30: 11–23.
- [67] Sparling PB, Giuffrida A, Piomelli D, et al. Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 2003, 14: 2209–11.
- [68] Siebers M, Biedermann SV, Fuss J. Do endocannabinoids cause the runner's high? Evidence and open questions. *Neuroscientist*, 2023, 29: 352–69.
- [69] 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.
- [70] Raichlen DA, Foster AD, Gerdeman GL, et al. Wired to run: Exercise-induced endocannabinoid signaling in humans and cursorial mammals with implications for the 'runner's high'. *J Exp Biol*, 2012, 215: 1331–6.
- [71] 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.
- [72] Heyman E, Gamelin FX, Aucouturier J, et al. The role of the endocannabinoid system in skeletal muscle and metabolic adaptations to exercise: potential implications for the treatment of obesity. *Obes Rev*, 2012, 13: 1110–24.
- [73] Stensson N, Gerdle B, Ernberg M, et al. Increased anandamide and decreased pain and depression after exercise in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52: 1617–28.
- [74] 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.
- [75] Galdino G, Romero TR, Silva JF, et al. The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology*, 2014, 77: 313–24.
- [76] 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.
- [77] You T, Disanzo BL, Wang X, et al. Adipose tissue endocannabinoid system gene expression: depot differences and effects of diet and exercise. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 194.
- [78] Binda KH, Landau AM, Chacur M, et al. Treadmill exercise modulates nigral and hippocampal cannabinoid receptor type 1 in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Brain Res*, 2023, 1814: 148436.
- [79] Crombie KM, Brellenthin AG, Hillard CJ, et al. Endocannabinoid and opioid system interactions in exercise-induced hypoalgesia. *Pain Med*, 2018, 19: 118–23.
- [80] 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.
- [81] Kurd M, Valipour Dehnou V, Tavakoli SA, et al. Effects of endurance training on hippocampus DJ-1, cannabinoid receptor type 2 and blood glucose concentration in diabetic rats. *J Diabetes Investig*, 2019, 10: 43–50.
- [82] Dos Santos RS, Sorgi CA, Peti APF, et al. Involvement of spinal cannabinoid CB2 receptors in exercise-induced antinociception. *Neuroscience*, 2019, 418: 177–88.
- [83] Rodrigues RS, Moreira JB, Mateus JM, et al. Cannabinoid type 2 receptor inhibition enhances the antidepressant and proneurogenic effects of physical exercise after chronic stress. *Transl Psychiatry*, 2024, 14: 170.
- [84] Zhai S, Shen W, Graves SM, et al. Dopaminergic modulation of striatal function and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126: 411–22.
- [85] Gorodetski L, Loewenstern Y, Faynveitz A, et al. Endocannabinoids and dopamine balance basal ganglia output. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 639082.
- [86] Lerner TN, Kreitzer AC. RGS4 is required for dopaminergic control of striatal LTD and susceptibility to parkinsonian motor deficits. *Neuron*, 2012, 73: 347–59.
- [87] Zikereya T, Liu C, Wei L, et al. The cannabinoid receptor 1 mediates exercise-induced improvements of motor skill learning and performance in parkinsonian mouse. *Exp Neurol*, 2025, 391: 115289.
- [88] Matei D, Trofin D, Jordan DA, et al. The endocannabinoid system and physical exercise. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:

- 1989.
- [89] 王海军, 牛亚凯, 陈巍. 内源性大麻素系统在运动促进脑健康中的研究进展. *生命科学*, 2021, 33: 1096–103. Wang HJ, Niu YK, Chen W. Research progress on the role of endocannabinoid system in promoting brain health through exercise. *Chin Bull Life Sci*, 2021, 33: 1096–103.
- [90] Wang M, Liu H, Ma Z. Roles of the cannabinoid system in the basal ganglia in Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 832854.
- [91] Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22: 657–73.
- [92] Wang M, Liu M, Ma Z. Cannabinoid type 2 receptor activation inhibits MPP⁺-induced M1 differentiation of microglia through activating PI3K/Akt/Nrf2 signal pathway. *Mol Biol Rep*, 2023, 50: 4423–33.
- [93] 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.
- [94] Moon S, Sarmiento CVM, Smirnova IV, et al. A pilot randomized clinical trial examining the effects of Qigong on inflammatory status and sleep quality in people with Parkinson's disease. *J Bodyw Mov Ther*, 2024, 40: 1002–7.
- [95] Binda KH, Real CC, Ferreira AFF, et al. Antinociceptive effects of treadmill exercise in a rat model of Parkinson's disease: The role of cannabinoid and opioid receptors. *Brain Res*, 2020, 1727: 146521.
- [96] Cunnane S. Effect of exercise, endocannabinoids and ketones on cerebral metabolism in a cognitive disorders population (PARKA)[EB/OL]. [2025-09-26]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322461#study-overview>.
- [97] Cassano T, Calcagnini S, Pace L, et al. Cannabinoid receptor 2 signaling in neurodegenerative disorders: From pathogenesis to a promising therapeutic target. *Front Neurosci*, 2017, 11: 30.