

运动干预药物依赖的神经生物学机制研究进展

柯钰婷¹, 周文华^{1,2}

(1. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211; 2. 宁波戒毒研究中心, 浙江 宁波 315000)

摘要: 流行病学研究证实, 有规律的有氧运动能降低药物滥用的可能性。基础和临床研究显示, 运动可作为药物依赖的一种潜在的干预手段, 在成瘾依赖的各个阶段产生有益和持久的保护作用。运动的这种保护作用与其调节药物依赖相关的神经适应性改变有关。运动可调节各种神经递质系统以及细胞内信号传递, 增加脑源性神经营养因子水平, 促进神经再生和胶质细胞再生和调控表观遗传学变化等提升大脑对成瘾物质损害的抵抗力, 降低大脑对药物的渴求感, 预防复吸。此外, 运动的强度、时间和类型不同也会产生不同的神经生物学机制。本文着重从运动干预药物依赖的神经生物学机制方面综述了以运动为基础的单或辅助其他治疗手段干预药物成瘾。

关键词: 运动; 物质相关性障碍; 神经可塑性

中图分类号: R964 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2015)04-0599-08

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2015.04.011

药物依赖是一种表现为持续性渴求和强迫性觅药行为的慢性复发性脑病^[1]。目前治疗阿片类药物依赖的方式主要有药物治疗(如美沙酮和丁丙诺啡替代疗法)和非药物治疗(如行为和心理矫正)等^[2]。丰富环境(enriched environment, EE)作为一种可选择的非药物强化方式用以消除觅药行为并减少复吸风险^[3]。运动作为 EE 的一个重要手段, 对药物成瘾的各个阶段包括起始阶段、维持阶段、戒断阶段以及复吸过程均有保护作用, 运动对预防药物成瘾和复吸也有积极的作用。基础和临床研究表明, 经过 ≥ 6 周中等强度运动能降低起始和维持阶段的药物摄入量和奖赏动机^[4-5], 戒断阶段进行 > 12 周中等强度运动能减少戒断症状和觅药行为^[6-7], 减轻抑郁和焦虑等负性情绪^[8-9], 预防复吸, 治疗药物依赖^[10]。此外, 运动还具有长时程治疗效应, 其对复吸行为影响的作用持续时间超过了运动的时间^[11]。因此, 运动可作为一种潜在的干预手段预防和治疗药物依赖。运动的这种保护作用与其调节药物依赖相关的神经适应性改变有关。长期滥用药物会使大脑产生适应性改变, 主要表现为

脑内多巴胺(dopamine, DA)、谷氨酸、阿片肽和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能与奖赏系统有关的神经递质改变, 一些脑区的突触可塑性、神经再生和神经营养因子释放的改变等。药物的长期滥用还会通过神经元染色体重塑的方式使基因表达发生变化^[12]。近来认为, 表观遗传调控介导的基因长时程表达改变可能是药物成瘾的这种稳定的行为异常模式的机制之一^[13]。运动能通过多种作用机制协助药物滥用者摆脱毒瘾, 其能调节各种神经递质系统以及细胞内信号传递, 增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平, 促进神经再生和胶质细胞再生和调控表观遗传学变化等提升大脑对成瘾物质损害的抵抗力, 降低大脑对药物的渴求感, 预防复吸。本文主要就运动对药物依赖的神经可塑性机制和调节进行阐述, 揭示运动干预药物依赖的神经生物学机制, 为药物依赖治疗提供新的理论构架。

1 运动对神经递质的影响

运动具有正性强化作用, 它所影响的与介导药物正性强化的信号分子和神经解剖结构类似, 这可能是运动干预药物依赖有效性的神经机制之一。长时程和短时程运动都会导致神经递质的改变, 如强迫和自愿运动会改变去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、GABA 和内源性大麻素的浓度。所有这些递质在成瘾的形成和发展中都起着重要的作用。

基金项目: “十二五”支撑项目(2012BAI01B07); 国家自然科学基金(U1132602)

作者简介: 柯钰婷, 女, 硕士研究生, 从事药物成瘾机制及防治的研究, E-mail: killua5213@163.com; 周文华, 男, 研究员, 主要从事海洛因成瘾防治及神经生物学机制的研究。

通讯作者: 周文华, E-mail: whzhou@vip.163.com, Tel: (0574)87273530

1.1 运动对多巴胺、5-羟色胺和去甲肾上腺素的影响

DA 是主要的儿茶酚胺类递质,由脑内分泌,直接影响情绪、感觉和欣快感。中脑边缘和中脑皮质的 DA 能系统是药物产生奖赏效应的主要部位,在药物成瘾中有重要作用^[14]。而长期滥用药物会导致中脑边缘功能减退,内源性 DA 释放减少,机体只能通过促进吸食药物来弥补 DA 缺失所造成的快感缺乏等^[15]。近年来研究发现,不同水平的运动能影响 DA 能系统信号传递,增加 DA 的释放。Goekint 等^[16]发现,2 h 的快速运动(如跑步)能诱导海马 DA 释放,其释放量是静止组大鼠的 2 倍。长期自愿和强迫运动能增加脑内酪氨酸羟化酶(DA 合成过程中的限速酶)和 DA 受体偶联蛋白表达,促进 DA 的合成^[17]。尤其是自愿运动能激活中脑腹侧被盖区的 DA 能神经元^[18],增加伏隔核(nucleus accumbens, NAc) DA 浓度^[19]。而药物滥用所产生的正性强化作用部分是通过增加 NAc DA 浓度介导的^[20]。

长期吸毒会使 DA 系统产生神经适应性改变,如上调 D1 样受体,下调 D2 样受体,敏化长期戒断后的 DA 系统信号通路^[21]。运动能调节药物诱发的神经适应性,改变个体对药物的易感性,减少复吸。例如,缓慢运动不仅降低了去氧麻黄碱(甲基苯丙胺)诱导的觅药行为,还减少了杏仁核和纹状体中因药物刺激诱导的 DA 释放^[22]。O'Dell 等^[23]发现,运动能减弱甲基苯丙胺诱导的纹状体 DA 能损伤以及 5-HT 能神经元损伤。另外,强迫和自愿运动不仅能增加正常动物的 DA 水平,还能使患有某些特定疾病(高血压、癫痫等)所致的 DA 水平过低的动物恢复正常甚至增加^[24]。值得注意的是,运动条件不同会产生不同的神经生物学效应。Greenwood 等^[17]研究发现,长期高水平自愿运动会使奖赏通路产生神经适应性改变,这些改变与长期滥用药物后产生的效应类似。这些发现说明运动能使长期用药后的中脑边缘的功能减退正常化。

5-HT 主要在增加成瘾易感性特征的情感和认知(如抑郁、强迫等)系统中发挥作用^[25]。NA 主要涉及大脑觉醒、认知、应激和情感等方面的功能^[26]。两者均在药物成瘾和戒断后药物复吸中有关键作用。Valim 等^[27]随机平行试验发现,有氧训练会增加血清中 5-HT 水平,有利于缓解长期吸毒后戒断时期的抑郁等负性情感状态。在动物模型中,NA 对应激诱导的和可卡因诱导的复吸有重要的作用。如 Soares 等^[28]发现,运动训练能减少前额皮质

(prefrontal cortex, PFC) NA 的释放,减弱应激和可卡因诱导的复吸行为。

总之,在长期吸毒的 DA 系统信号传递中,运动通过与药物类似的作用增加 DA 的浓度和 DA 受体偶联蛋白的表达,激活奖赏通路,拮抗药物引起的神经适应性改变,起到保护药物依赖人群和减少其复吸的作用。

1.2 运动对谷氨酸的影响

谷氨酸是中枢神经系统内广泛分布的、重要的兴奋性氨基酸类神经递质,谷氨酸及其受体参与了阿片躯体及精神依赖、条件化行为的形成^[29]。N-甲基-D-天门冬氨酸受体是一个离子通道偶联的大分子复合体,具有谷氨酸、甘氨酸和多氨类等多种配体的结合位点,其功能受多种内源性物质及药物的精细调节,在神经可塑性方面具有重要作用^[30]。研究表明,长期使用成瘾药物会使谷氨酸内环境稳态失调,下调胶质细胞谷氨酸转运体水平,增加对药物相关刺激的敏感性,使突触谷氨酸释放增加^[31]。谷氨酸能系统信号传递改变对长期用药后的觅药行为和复吸具有重要的作用。运动能使机体谷氨酸水平恢复正常,保护对抗长期吸毒后药物对谷氨酸受体的过度刺激。Guezennec 等^[32]给予大鼠 6 周的强迫运动后,与对照组一起进行疲劳测试,结果发现,运动组谷氨酸浓度明显减少。Biedermann 等^[33]用核磁共振技术观察到自愿运动大鼠海马体积增加,伴随着海马区谷氨酸水平降低。Real 等^[34]则研究显示,强迫跑步机运动能增加纹状体代谢型谷氨酸受体 2/3 基因的表达,促进谷氨酸受体突触可塑性改变,抑制谷氨酸能系统信号传导,降低药物易感性。

总之,运动能使谷氨酸恢复到正常水平,对抗长期滥用药物后对谷氨酸受体的过度刺激,改善机体功能,降低药物易感性,减少复吸。

1.3 运动对内源性阿片肽的影响

内源性阿片肽是存在于体内的具有阿片样作用的多肽,主要有脑啡肽、内啡肽和强啡肽 3 类,它们分别作用于阿片受体亚型 μ (μ), κ (κ) 和 δ (δ),与情绪改变,痛觉感知和执行能力有关。强迫和自愿运动能增加血浆 3 类内源性阿片肽的浓度。Malinowski 等^[35]对在跑步机运动前、中、后的 14 匹马的血浆 β -内啡肽浓度进行了测量,结果发现,锻炼后血浆 β -内啡肽浓度显著增加。Debrulle 等^[36]在给雌大鼠进行 3 周电动跑步机训练后,证实了大鼠血清中总的阿片样物质(脑啡肽、内啡肽和强啡肽)增多。长期运动还能使阿片受体结合蛋白产生适应性改变,降低对外部阿片受体激

动剂的敏感性^[37]。Lett 等^[38]发现,自愿转轮运动产生的正性情感状态可被阿片受体拮抗剂纳洛酮阻滞,说明运动对药物依赖的有益效应可能是通过阿片受体介导的。Mello 和 Walker 等^[39-40]通过有氧运动研究证实,阿片受体在可卡因和乙醇的强化过程中起着重要的调节作用,而运动能使过度摄入药物时期的内源性阿片肽系统正常化。此外,转轮运动还能减少吗啡戒断时的行为表现,其机制可能是通过增加内源性阿片肽的释放^[41]。运动释放内源性阿片肽能持续很长时间。Hoffmann 等^[42]发现,让训练有素的大鼠进行单期转轮运动后,脑脊液 β -内啡肽浓度一直升高直到 48 h 之后。

运动训练能代替药物释放内源性阿片肽,与美沙酮和其他减少药物使用的激动剂替代疗法机制一样,以非药理学方法阻止复吸,对药物成瘾者产生保护作用。

2 运动调节药物依赖的神经可塑性

神经可塑性包括神经系统结构与功能的可塑性,宏观上表现为脑功能(如学习及记忆功能)、行为及精神活动改变;微观上则表现为神经元突触、神经环路超微结构与功能的改变,包括神经化学、神经电生理,如长时程增强(long-term depression, LTD)和长时程抑制(long-term depression, LTD)等变化^[43]。成瘾性药物会导致神经元可塑性和适应性改变,其长时程效应是造成成瘾者心理渴求和复吸行为的主要原因。运动同样能影响大脑奖赏系统,对神经递质、突触可塑性、细胞内信号传递、神经营养素、神经再生和表观遗传等产生有益作用。

2.1 运动与突触可塑性

突触可塑性是指突触在形态结构和功能上的变动性和可修饰性,包括形态结构和功能的可塑性^[44]。突触可塑性有多种形式,包括经典的 LTP 与 LTD,已被广泛研究且普遍认为是学习与记忆的重要机制^[45]。

突触可塑性易受突触前递质释放量和突触后受体数目和电导变化等因素影响。运动能促进海马区(学习记忆的关键部位)突触可塑性形态结构的形成。早期报道的运动对大脑的作用,证明了其能导致大脑解剖学结构的改变,例如增加大脑的质量和尺寸,以及区域性地增大皮质尺寸。随后的分析研究也显示出了其能导致一些神经形态学改变,如能增加树突长度和树突棘密度,增加树突嵴树状分枝,扩增神经前体细胞,更新海马区齿状回神经再生^[46]。而以上这些形态学变化普遍被认为是储存

记忆的机制,因此,运动可能诱导改善海马的形态和功能。此外,运动还能增强海马区的 LTP。Farmer 等^[47]取自海马区齿状回组织切片显示,与静止不动的大鼠相比,运动的大鼠,无论是强迫跑步机训练还是滚轮训练都能增强海马齿状回区域的 LTP,降低 LTD 的出现阈值并延长 LTD。而突触强度改变被认为是哺乳动物大脑对学习和记忆适应过程的潜在机制之一。有趣的是,相似的修饰性作用也发生在长期药物暴露之后^[48]。尽管目前运动对成瘾动物或人的突触可塑性研究非常少,运动也可能改善成瘾者的突触可塑性。

2.2 运动与细胞内信号分子

PFC 的神经元活动可能与药物觅求行为相关^[49]。磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶(phospho-extracellular signal-regulated kinase, pERK)位于 PFC 中,是神经元信号传递的一个标志物,需要同时激活 DA 和谷氨酸信号通路才能使 ERK 磷酸化。ERK 分子是一个涉及药物强化作用的细胞内信号分子。有关研究表明,药物戒断后的觅药行为与 PFC 中的 pERK 呈正相关,降低 PFC 中的 pERK 水平会使可卡因觅药行为减少^[50]。而 Lynch 等^[11]研究发现,在早期戒断期给大鼠进行转轮运动,不仅阻碍了一段时间戒断后 ERK 磷酸化水平的升高,还减少了随后的可卡因觅药行为和药物引起的神经适应性改变,抑制了环境线索诱导的复吸行为。此外,运动还调控 DA 和 cAMP 调节的蛋白(蛋白激酶 A 抑制剂),一个对药物产生强化作用至关重要的蛋白激酶 A 靶点,影响多巴胺 D1 受体介导的 cAMP-蛋白激酶 A 信号通路,抑制蛋白激酶 A,减少药物摄入和觅药行为^[51]。

总之,运动能通过调节一些细胞内信号分子活性消除顽固的觅药行为模式,降低复吸易感性,治疗药物成瘾。

2.3 运动与神经元和胶质细胞再生

大脑是少数几个不能再生的器官之一,但成年期也能形成新的神经元,海马区齿状回的颗粒下层和侧脑室的室管膜下层是新神经元形成的两个主要区域^[52]。最近研究显示,药物成瘾对神经再生有影响。Arguello 等^[53]报道,长期滥用药物会损害成年大鼠海马区的神经再生。而 Noonan 等^[54]发现,海马区神经再生的减少会增加可卡因自身给药行为,抑制可卡因的消退,增加线索诱导的复吸。运动能增加海马区的神经再生,是其调节药物自身给药和觅药行为的机制之一^[55]。有氧运动能诱导海马许多区域的神经再生,而海马神经再生的减少与药物

摄入有关^[56]。此外,有氧运动还能增加大鼠 PFC 中神经胶质细胞再生,对药物依赖行为有积极作用^[57]。而 PFC 功能不足已被证明在药物成瘾的许多过渡阶段有作用,对觅药行为和戒断后的复吸行为也有作用^[58]。运动通过增强海马区神经再生和 PFC 胶质细胞再生缓冲对抗适应药物滥用的不良模式。

2.4 运动与表观遗传调控

表观遗传调控包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 调控,所有这些修饰都会导致基因激活或者沉默,影响基因转录,改变基因诱导的转录复合物的形成,但没有改变基因的编码序列^[59]。目前对药物成瘾的大量研究表明,这些表观遗传学改变可能是导致药物成瘾这种稳定的不正常行为的机制之一^[60]。

运动能通过染色体重塑、改变基因表达等表观遗传调控方式对药物成瘾者产生长期保护作用,抑制觅药行为,减少复吸,并可作为辅助治疗手段增加治疗效果。Takizawa 等^[61]报道,运动能产生分子水平的染色质结构适应性改变,降低个体药物滥用易感性,抑制觅药行为。Zlebnik 等^[62]发现,自愿转轮运动会使 NAc、纹状体、内侧 PFC (medial PFC, mPFC) 和眶额叶皮质中 *c-fos* 基因表达减少 (功能活性的一个标志物),降低药物滥用易感性。此外,自愿转轮运动还能使 PFC 中 BDNF 启动子 IV 区域的组蛋白 H3 乙酰化,并减少 DNA 甲基化,增加 BDNF 基因的表达^[63]。这一作用能抵消因戒断早期 BDNF 基因表达减少而在戒断后期负反馈增加的 BDNF 基因表达效应,降低药物对兴奋性突触的敏化作用,减少觅药行为和复吸^[64]。

2.5 运动与神经营养因子

运动有利于大脑健康,改善认知功能,其机制可能与增加 BDNF 有关^[65]。BDNF 是调节神经可塑性的一个关键因子,能诱导成年海马神经再生、突触再生和突触可塑性形成,影响精神疾病和认知功能,并被认为是反复引起复吸行为的因素之一^[66]。Lu 等^[67-68]将 BDNF 注入大鼠腹侧被盖区、NAc 和 PFC 后,发现对大鼠觅药行为有很大的影响,据此推断 BDNF 参与戒断后药物引燃的复吸。此外,BDNF 基因及其相关的表观遗传调控产物还与药物滥用易感性有关^[69]。Vassoler 等^[70]给雄鼠进行一段时间的可卡因自身给药后,发现它们能把可卡因持久表型遗传给其雄性后代,增加其 mPFC 中 BDNF 启动子 IV 区域的 H3 组蛋白乙酰化,使其拥有更低的可卡因自身给药起始获得率。

最近研究表明,运动能调节人类和动物的大脑 BDNF 基因转录,阻碍药物诱导的染色体结构改变,增加 BDNF 表达,减少觅药行为。Zoladz 等^[71]报道,运动通过表观遗传调控包含 BDNF 基因的染色体而增加血清 BDNF 水平,提高骨骼肌 BDNF 基因表达,而此 BDNF 基因与药物易感性相关。另外,运动还能使反复用药引起的一些突触可塑性改变正常化,通过调控这些结构中对药物强化作用有反应的 BDNF 信号传递。

运动对 BDNF 作用的潜在分子机制仍然未知。Wrann 等^[72]发现,耐力训练能选择性地诱导小鼠海马区氧化物酶体增殖活化受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) 和含 III 型纤连蛋白域蛋白 5 (fibronectin type III domain containing protein 5, FNDC5) 基因的表达,过表达或者敲除 PGC-1 α 分别会增加或降低 FNDC5 基因的表达,这些发现证明 PGC-1 α 能调控 FNDC5 基因的表达。而 FNDC5 在皮质神经元表达时会增加 BDNF 的表达, RNAi 介导的 FNDC5 基因敲除能减少 BDNF 的表达。FNDC5 最先被运动诱导的肌肉蛋白识别,分泌鸢尾素 (irisin, FNDC5 表达量大小通过检测血液中的鸢尾素量得知),这是运动对健康产生保护效应的机制之一^[73]。此外,运动能选择性地诱导海马区 REEA 基因的表达,PGC-1 α 过表达会增加雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor- α , ERR- α) 基因 (结合伴侣) 表达,破坏 ERR- α /PGC-1 α 复合物会减少 FNDC5 的表达^[72]。因此,运动诱导海马区 BDNF 基因表达,可能通过选择性地增加转录复合物 ERR- α /PGC-1 α , 而刺激 FNDC5 基因表达,进而提高海马区 BDNF 水平调控^[74]。

总之,运动能提高大脑 BDNF 水平,通过表观遗传调节包含 BDNF 基因的染色质结构,降低药物滥用易感性,减少复吸。

3 展望

运动通过影响神经递质系统、突触可塑性、信号分子、神经再生、表观遗传和 BDNF 等对成瘾者产生长期保护作用。从分子机制上通过神经适应性调节降低药物滥用易感性,改变染色质结构从而减少觅药行为,通过增强海马区神经再生和 PFC 胶质细胞再生缓冲对抗适应药物滥用的不良模式,减少复吸。值得注意的是,运动的条件不同会产生不同的神经生物学效应。有些甚至带来与药物依赖相似的神经理学改变。这与运动的水平、类型、时间有

关,未来还需要更多的研究确定运动能产生最大保护作用的条件,研究其分子机制,并设计出最优方案来治疗成瘾者和保护滥用高危人群。运动对相关脑区神经递质、认知功能及表观遗传学等方面研究相对较多,而运动对药物依赖的神经生物学作用研究甚少。流行病学研究发现,运动训练与吸毒程度的负相关关系,运动对生理和心理有益作用,运动戒毒势必作为未来的一种潜在的、有效的、预防和治疗药物依赖的措施。阐明其有效性的神经机制,亦成为未来研究的热点。此外,运动作为一种药物依赖的辅助治疗手段鲜见报道,其药物相互作用机制也未能得知。根据现有的研究表明,运动联合药物治疗能起到节约开支,增加治疗结果的作用。探索其辅助治疗的条件及阐明其机制也是未来研究的一个热点。

参考文献:

- [1] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D. Addiction circuitry in the human brain [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2012, **52**:321-336.
- [2] Nielsen DA, Nielsen EM, Dasari T, Spellacy CJ. Pharmacogenetics of addiction therapy [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, **1175**:589-624.
- [3] Mesa-Gresa P, Ramos-Campos M, Redolat R. Enriched environments for rodents and their interaction with nicotine administration [J]. *Curr Drug Abuse Rev*, 2013, **6**(3):191-200.
- [4] Smith MA, Schmidt KT, Iordanou JC, Mustroph ML. Aerobic exercise decreases the positive-reinforcing effects of cocaine [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, **98**(1-2):1*29-135.
- [5] Korhonen T, Kujala UM, Rose RJ, Kaprio J. Physical activity in adolescence as a predictor of alcohol and illicit drug use in early adulthood: a longitudinal population-based twin study [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2009, **12**(3):261-268.
- [6] Devaud LL, Walls SA, McCulley WD 3rd, Rosenwasser AM. Voluntary wheel running attenuates ethanol withdrawal-induced increases in seizure susceptibility in male and female rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, **103**(1):18-25.
- [7] Brown RA, Abrantes AM, Minami H, Read JP, Marcus BH, Jakicic JM, et al. A preliminary, randomized trial of aerobic exercise for alcohol dependence [J]. *J Subst Abuse Treat*, 2014, **47**(1):1-9.
- [8] Henkel K, Reimers CD, Knapp G, Schneider F. Physical training for neurological and mental diseases [J]. *Nervenarzt*, 2014, **85**(12):1521-1528.
- [9] Wiles NJ, Haase AM, Lawlor DA, Ness A, Lewis G. Physical activity and depression in adolescents: cross-sectional findings from the ALSPAC cohort [J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2012, **47**(7):1023-1033.
- [10] Segat HJ, Kronbauer M, Roversi K, Schuster AJ, Vey LT, Roversi K, et al. Exercise modifies amphetamine relapse: behavioral and oxidative markers in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2014, **262**:94-100.
- [11] Lynch WJ, Piehl KB, Acosta G, Peterson AB, Hemby SE. Aerobic exercise attenuates reinstatement of cocaine-seeking behavior and associated neuroadaptations in the prefrontal cortex [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, **68**(8):774-777.
- [12] Gozen O, Balkan B, Yildirim E, Koylu EO, Pogun S. The epigenetic effect of nicotine on dopamine D1 receptor expression in rat prefrontal cortex [J]. *Synapse*, 2013, **67**(9):545-552.
- [13] Tuesta LM, Zhang Y. Mechanisms of epigenetic memory and addiction [J]. *EMBO J*, 2014, **33**(10):1091-1103.
- [14] Di Chiara G, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, **7**(1):69-76.
- [15] Melis M, Spiga S, Diana M. The dopamine hypothesis of drug addiction: hypodopaminergic state [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2005, **63**:101-154.
- [16] Goekint M, Bos I, Heyman E, Meeusen R, Michotte Y, Sarre S. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2012, **112**(4):535-541.
- [17] Greenwood BN, Foley TE, Le TV, Strong PV, Loughridge AB, Day HE, et al. Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2011, **217**(2):354-362.
- [18] Wang DV, Tsien JZ. Conjunctive processing of locomotor signals by the ventral tegmental area: a neuronal population [J]. *PLoS One*, 2011, **6**(1):e16528.
- [19] Mathes WF, Nehrenberg DL, Gordon R, Hua K, Garland T Jr, Pomp D. Dopaminergic dysregulation in mice selectively bred for excessive exercise or obesity [J]. *Behav Brain Res*, 2010, **210**(2):155-163.
- [20] Wise RA, Koob GF. The development and maintenance

- nance of drug addiction[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **39**(2):254-262.
- [21] Henry DJ, Hu XT, White FJ. Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D1 and D2 receptor-selective agonists: relevance to cocaine sensitization [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1998, **140**(2):233-242.
- [22] Sobieraj JC, Kim A, Fannon MJ, Mandym CD. Chronic wheel running-induced reduction of extinction and reinstatement of methamphetamine seeking in methamphetamine dependent rats is associated with reduced number of periaqueductal gray dopamine neurons[J]. *Brain Struct Funct*, 2014, **349**(1):21-28.
- [23] O'Dell SJ, Galvez BA, Ball AJ, Marshall JF. Running wheel exercise ameliorates methamphetamine-induced damage to dopamine and serotonin terminals[J]. *Synapse*, 2012, **66**(1):71-80.
- [24] Sutoo D, Akiyama K. Regulation of brain function by exercise[J]. *Neurobiol Dis*, 2003, **13**(1):1-14.
- [25] Müller CP, Homberg JR. The role of serotonin in drug use and addiction [J]. *Behav Brain Res*, 2015, **277C**:146-192.
- [26] Sara SJ. The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(3):211-223.
- [27] Valim V, Natour J, Xiao Y, Pereira AF, Lopes BB, Pollak DF, et al. Effects of physical exercise on serum levels of serotonin and its metabolite in fibromyalgia: a randomized pilot study[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2013, **53**(6):538-541.
- [28] Soares J, Holmes PV, Renner KJ, Edwards GL, Bunnell BN, Dishman RK. Brain noradrenergic responses to footshock after chronic activity-wheel running[J]. *Behav Neurosci*, 1999, **113**(3):558-566.
- [29] Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(8):561-572.
- [30] Zhong HJ, Huo ZH, Dang J, Chen J, Zhu YS, Liu JH. Functional polymorphisms of the glutamate receptor N-methyl D-aspartate 2A gene are associated with heroin addiction [J]. *Genet Mol Res*, 2014, **13**(4):8714-8721.
- [31] Schmidt HD, Pierce RC. Cocaine-induced neuroadaptations in glutamate transmission: potential therapeutic targets for craving and addiction [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, **1187**:35-75.
- [32] Guezennec CY, Abdelmalki A, Serrurier B, Merino D, Bigard X, Berthelot M, et al. Effects of prolonged exercise on brain ammonia and amino acids [J]. *Int J Sports Med*, 1998, **19**(5):323-327.
- [33] Biedermann S, Fuss J, Zheng L, Sartorius A, Falfón-Melgoza C, Demirakca T, et al. In vivo voxel based morphometry: detection of increased hippocampal volume and decreased glutamate levels in exercising mice [J]. *Neuroimage*, 2012, **61**(4):1206-1212.
- [34] Real CC, Ferreira AF, Hernandez MS, Britto LR, Pires RS. Exercise-induced plasticity of AMPA-type glutamate receptor subunits in the rat brain [J]. *Brain Res*, 2010, **1363**:63-71.
- [35] Malinowski K, Shock EJ, Rochelle P, Kearns CF, Guimarda PD, McKeever KH. Plasma beta-endorphin, cortisol and immune responses to acute exercise are altered by age and exercise training in horses [J]. *Equine Vet J Suppl*, 2006, (36):267-273.
- [36] Debrulle C, Luyckx M, Ballester L, Brunet C, Odou P, Dine T, et al. Serum opioid activity after physical exercise in rats [J]. *Physiol Res*, 1999, **48**(2):129-133.
- [37] de Oliveira MS, da Silva Fernandes MJ, Scorza FA, Persike DS, Scorza CA, da Ponte JB, et al. Acute and chronic exercise modulates the expression of MOR opioid receptors in the hippocampal formation of rats [J]. *Brain Res Bull*, 2010, **83**(5):278-283.
- [38] Lett BT, Grant VL, Koh MT, Flynn G. Prior experience with wheel running produces cross-tolerance to the rewarding effect of morphine [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, **72**(1-2):101-105.
- [39] Mello NK, Negus SS. Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioid abuse using drug self-administration procedures [J]. *Neuropsychopharmacology*, 1996, **14**(6):375-424.
- [40] Walker BM, Zorrilla EP, Koob GF. Systemic κ -opioid receptor antagonism by nor-binaltorphimine reduces dependence-induced excessive alcohol self-administration in rats [J]. *Addict Biol*, 2011, **16**(1):116-119.
- [41] Balter RE, Dykstra LA. The effect of environmental factors on morphine withdrawal in C57BL/6J mice: running wheel access and group housing [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, **224**(1):91-100.
- [42] Hoffmann P, Terenius L, Thorén P. Cerebrospinal fluid immunoreactive beta-endorphin concentration is increased by voluntary exercise in the spontane-

- ously hypertensive rat [J]. *Regul Pept*, 1990, **28** (2):233-239.
- [43] Hübener M, Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period [J]. *Cell*, 2014, **159** (4):727-737.
- [44] Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, **8** (11): 844-858.
- [45] Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2000, **23**:649-711.
- [46] Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease [J]. *Cell Metab*, 2012, **16** (6):706-722.
- [47] Farmer J, Zhao X, van Praag H, Wodtke K, Gage FH, Christie BR. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats *in vivo* [J]. *Neuroscience*, 2004, **124** (1):71-79.
- [48] Robinson TE, Kolb B. Structural plasticity associated with exposure to drugs of abuse [J]. *Neuropharmacology*, 2004, **47** (Suppl 1):33-46.
- [49] Martín-García E, Courtin J, Renault P, Fiancette JF, Wurtz H, Simonnet A, *et al.* Frequency of cocaine self-administration influences drug seeking in the rat: optogenetic evidence for a role of the pre- limbic cortex [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **39** (10):2317-2330.
- [50] Koya E, Uejima JL, Wihbey KA, Bossert JM, Hope BT, Shaham Y. Role of ventral medial prefrontal cortex in incubation of cocaine craving [J]. *Neuropharmacology*, 2009, **56** (Suppl 1):177-185.
- [51] Lynch WJ, Taylor JR. Persistent changes in motivation to self-administer cocaine following modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) activity in the nucleus accumbens [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, **22** (5):1214-1220.
- [52] Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis [J]. *Cell*, 2008, **132** (4):645-660.
- [53] Arguello AA, Harburg GC, Schonborn JR, Mandyam CD, Yamaguchi M, Eisch AJ. Time course of morphine's effects on adult hippocampal subgranular zone reveals preferential inhibition of cells in S phase of the cell cycle and a subpopulation of immature neurons [J]. *Neuroscience*, 2008, **157** (1):70-79.
- [54] Noonan MA, Bulin SE, Fuller DC, Eisch AJ. Reduction of adult hippocampal neurogenesis confers vulnerability in an animal model of cocaine addiction [J]. *J Neurosci*, 2010, **30** (1):304-315.
- [55] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation [J]. *Trends Neurosci*, 2007, **30** (9):464-472.
- [56] Rhodes JS, van Praag H, Jeffrey S, Girard I, Mitchell GS, Garland T Jr, *et al.* Exercise increases hippocampal neurogenesis to high levels but does not improve spatial learning in mice bred for increased voluntary wheel running [J]. *Behav Neurosci*, 2003, **117** (5):1006-1016.
- [57] Mandyam CD, Wee S, Eisch AJ, Richardson HN, Koob GF. Methamphetamine self-administration and voluntary exercise have opposing effects on medial prefrontal cortex gliogenesis [J]. *J Neurosci*, 2007, **27** (42):11442-11450.
- [58] Van den Oever MC, Spijker S, Smit AB, De Vries TJ. Prefrontal cortex plasticity mechanisms in drug seeking and relapse [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, **35** (2):276-284.
- [59] Duman RS, Newton SS. Epigenetic marking and neuronal plasticity [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, **62** (1):1-3.
- [60] Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of drug addiction [J]. *Neuropharmacology*, 2014, **76** (Pt BP): 259-268.
- [61] Takizawa T, Meshorer E. Chromatin and nuclear architecture in the nervous system [J]. *Trends Neurosci*, 2008, **31** (7):343-352.
- [62] Zlebnik NE, Hedges VL, Carroll ME, Meisel RL. Chronic wheel running affects cocaine-induced c-Fos expression in brain reward areas in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2014, **261**:71-78.
- [63] Peterson AB, Abel JM, Lynch WJ. Dose-dependent effects of wheel running on cocaine-seeking and prefrontal cortex Bdnf exon IV expression in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2014, **231** (7):1305-1314.
- [64] Lu H, Cheng PL, Lim BK, Khoshnevisrad N, Poo MM. Elevated BDNF after cocaine withdrawal facilitates LTP in medial prefrontal cortex by suppressing GABA inhibition [J]. *Neuron*, 2010, **67** (5):821-833.
- [65] Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities [J]. *Compr Physiol*, 2013, **3** (1):403-428.
- [66] Otis JM, Fitzgerald MK, Mueller D. Infralimbic BDNF/TrkB enhancement of GluN2B currents fa-

- cillitates extinction of a cocaine-conditioned place preference[J]. *J Neurosci*, 2014, **34**(17):6057-6064.
- [67] Lu L, Dempsey J, Liu SY, Bossert JM, Shaham Y. A single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the ventral tegmental area induces long-lasting potentiation of cocaine seeking after withdrawal[J]. *J Neurosci*, 2004, **24**(7):1604-1611.
- [68] Lu L, Wang X, Wu P, Xu C, Zhao M, Morales M, et al. Role of ventral tegmental area glial cell line-derived neurotrophic factor in incubation of cocaine craving[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, **66**(2):137-145.
- [69] Schmidt HD, McGinty JF, West AE, Sadri-Vakili G. Epigenetics and psychostimulant addiction [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013, **3**(3):a012047.
- [70] Vassoler FM, White SL, Schmidt HD, Sadri-Vakili G, Pierce RC. Epigenetic inheritance of a cocaine-resistance phenotype[J]. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(1):42-47.
- [71] Zoladz JA, Pilc A. The effect of physical activity on the brain derived neurotrophic factor: from animal to human studies[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, **61**(5):533-541.
- [72] Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FND5 pathway[J]. *Cell Metab*, 2013, **18**(5):649-659.
- [73] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise[J]. *Metabolism*, 2012, **61**(12):1725-1738.
- [74] Xu B. BDNF (I) rising from exercise[J]. *Cell Metab*, 2013, **18**(5):612-614.

Exercise intervention for drug dependence: evidence from neurobiological mechanism research

KE Yu-ting¹, ZHOU Wen-hua^{1,2}

(1. School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China; 2. Ningbo Addiction Research and Treatment Center, Ningbo 315000, China)

Abstract: Epidemiological studies reveal that individuals who are engaged in regular aerobic exercise are less prone to drug abuse. Results from animal and human studies indicate that exercise may serve as a potential intervention for drug dependence, producing beneficial and lasting protective effects on different phases of the addiction process. The beneficial effects are connected with neural adaptation which is related to drug dependence. Exercise can regulate various neurotransmitter systems and intracellular signal transmission, increasing levels of brain-derived neurotrophic factors, promoting hippocampal neurogenesis and regulating epigenetic molecular mechanisms in resistance to and/or recovery from drug addiction. Therefore, exercise plays an important role in reducing drug craving and preventing relapse. Moreover, exercise generally produces different neurobiological mechanisms, depending on the level/type/timing of exercise exposure, the stage of addiction, the drug involved, and the subject population. This paper, from the perspective of neurobiological mechanisms, reviews exercise-based interventions alone or as an adjunct to other strategies for treating drug addiction.

Key words: exercise; substance-related disorders; neuroplasticity

Foundation item: The project supported by National Key Technology R&D Program in the 12th Five-Year Plan of China(2012BAI01B07); and National Natural Science Foundation of China(U1132602)

Corresponding author: ZHOU Wen-hua, E-mail: whzhou@vip.163.com, Tel: (0574)87273530

(收稿日期: 2014-11-18 接受日期: 2015-03-03)

(本文编辑: 乔虹)