PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2025，52（6）：1321~1336
www.pibb.ac.cn

神经递质及其受体在运动中枢性疲劳中的作用机制*

管露露[1)] 戚博特[1)] 冯读硕[1)] 谭景旺[1)] 曹 蔓[2)] 邹 昱[1)**]
（[1)] 浙江大学教育学院体育学系，杭州 310058；[2)] 深圳大学体育学院，深圳 518060）

摘要 运动疲劳是一种复杂的生理和心理现象，既包括远端肌肉的外周性疲劳，也涉及在大脑中发生的中枢性疲劳。运动中枢性疲劳的产生和调控高度依赖神经递质及其受体，神经递质释放和受体活性的改变能够直接影响兴奋性和抑制性信号传导，从而调控机体对疲劳的感知以及运动表现。本文聚焦神经递质及其受体在调控运动中枢性疲劳中的关键作用，探讨多种神经递质（如5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素、腺苷等）的合成与代谢变化、神经递质受体在运动疲劳中的不同调控机制，以及多种神经递质之间的相互作用和对运动表现的影响。此外，还结合药理学实验详细梳理了神经递质受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂等药物对运动疲劳的影响，总结了神经递质及其受体在运动中枢疲劳中的作用。最后，本文总结了食源性活性成分和经颅电刺激等新兴手段通过调节多种神经递质及其受体的代谢水平来缓解运动疲劳，展望了神经调控技术在运动疲劳研究中的潜力，为理解运动中枢性疲劳提供新的理论视角。

关键词 运动中枢性疲劳，神经递质，受体
中图分类号 G8 **DOI**：10.16476/j.pibb.2025.0056 **CSTR**：32369.14.pibb.20250056

运动疲劳是指在运动过程中，身体机能工作效率下降，难以维持特定水平或预定运动强度的生理过程[1]。运动疲劳广泛存在于竞技运动员和一般健身人群中，会影响运动表现、提高受伤风险。关于运动疲劳产生的机制，通常从外周疲劳和中枢疲劳的角度进行解释。以往研究主要关注肌肉本身收缩功能障碍相关的外周疲劳，并提出了衰竭假说、突变假说、堵塞假说、能量耗竭 假说等经典学说[2]。近年来，随着脑科学和神经科学技术的不断发展，中枢疲劳逐渐成为运动科学领域的研究热点。

中枢神经递质的代谢变化被认为是中枢疲劳产生的机制之一。1974年，Romanowski和Grabiec[3]最早提出中枢神经递质在运动疲劳中的潜在介导作用，将5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）与大脑氧化还原过程中可能存在的抑制作用相联系。而后，多巴胺（dopamine，DA）在疲劳形成中的作用也通过一系列动物实验得到证实[4-6]。随着“中枢疲劳假说”在学界逐步获得认可，单胺类神经递质如5-HT、DA、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）在运动神经信号转导中的作用成为研究者关注的焦点。尤其是5-HT和DA，研究者们基于它们与不同受体的结合以及上下游信号转导，深入探讨了其在疲劳产生与调节中的机制[7]。最近，其他神经递质及其受体，如腺苷（adenosine，ADO）、谷氨酸（glutamic acid，Glu）和γ氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）在调节神经递质平衡和疲劳感中的潜在作用也受到了关注。这些神经递质受体大多属于G蛋白偶联受体（G-protein coupled receptor，GPCR）家族，是一类具有七次跨膜结构的膜蛋白。近些年GPCR的结构生物学研究取得了突破性进展，高分辨率的GPCR结构解析为理解神经递质与其受体的识别、受体激活和变构调节的分子机制提供了基础[8]，也为了解特定神经递质-受体信号通路在运动中枢性疲劳中的调控机制以及基于结构的药物设计提供了指导。

越来越多的研究证明，神经递质的合成和代谢

* 浙江大学百人计划（0019892）资助项目。
** 通讯联系人。
Tel：0571-88273691，E-mail：zouyuzy@zju.edu.cn
收稿日期：2025-02-08，接受日期：2025-04-26

水平会随着运动强度和持续时间的变化而改变，进而影响中枢神经系统对疲劳的感知。神经递质受体的表达和功能也会在运动至疲劳这一过程中发生变化，从而影响神经信号的传递。不仅如此，神经递质之间还存在着复杂的相互作用，调节神经元网络的兴奋性和抑制性平衡，进一步影响疲劳感。本文从不同神经递质及其受体的视角出发，综述其在运动过程中的动态变化及其对疲劳产生的影响。并且通过系统梳理药理学相关证据，总结不同神经递质药物（如激动剂或拮抗剂）对运动疲劳感知与运动表现的影响。最后，列举通过调节神经递质水平来抗疲劳和提升运动表现的潜在手段。本综述为深入理解中枢疲劳的调控机制提供重要线索，并为缓解运动疲劳和提升运动表现提供新的干预策略。

1 神经递质及其受体调控运动中枢性疲劳的机理

神经递质及其受体在调节运动中枢性疲劳中发挥着至关重要的作用。不同类型的神经递质通过调节中枢神经系统的兴奋和抑制性平衡，直接影响运动过程中的疲劳感知。随着神经科学技术的不断发展，研究发现，神经递质的合成、释放、代谢以及与特定受体的结合均会对疲劳发生和恢复产生重要影响。

1.1 5-羟色胺（5-HT）

5-HT作为一种重要的调节因子，广泛参与调控情感、睡眠和食欲等行为。研究表明，脑内5-HT浓度的增加与困倦、疲劳、疼痛感增强以及唤醒水平降低等行为变化相关联[9]。5-HT主要存在于血清中，部分分布于大脑。大脑中的5-HT仅能在脑内合成，色氨酸作为其前体物质，经特定载体转运穿过血脑屏障，在色氨酸羟化酶的作用下转化为5-羟色氨酸，最终在芳香族氨基酸脱羧酶的作用下脱羧生成5-HT。5-HT能神经元主要分布于脑干中线两侧的中缝核群，包含9个小核团，主要投射至前脑区域。这些神经元将5-HT释放到突触间隙，并与特定的5-HT受体结合，触发一系列生理反应[10]。5-HT受体家族是神经递质受体中最为复杂的家族之一，已确定的7个主要受体包括5-HT1~5-HT7受体，这些主要受体至少存在14个亚型。除5-HT3受体为离子型门控通道外，其余受体均为GPCR。这些受体的激活能够促进神经递质5-HT的释放，调节中枢神经系统的兴奋性与抑制性平衡。

脑内5-HT浓度升高与运动中枢性疲劳的产生密切相关。Newsholme[11]首次指出，大脑5-HT活性的增加可能加剧疲劳感和嗜睡感，降低唤醒水平，最终导致运动单位的募集减少。此发现随后在大鼠模型上得到了验证，研究通过测量大鼠脑内5-HT主要代谢物5-羟基吲哚乙酸以及色氨酸的浓度，发现长时间跑台运动会导致大鼠大脑中5-HT浓度增加[4]。为了进一步探究大脑中5-HT浓度与运动时间的联系，Bailey等[12-13]对大鼠在运动疲劳过程中大脑神经递质的时间动态变化进行了分析。结果显示，大鼠运动1 h后，除海马外其他脑区的5-HT和5-羟基吲哚乙酸浓度均明显升高，而海马中仅5-羟基吲哚乙酸浓度增加，运动3 h后，大鼠所有脑区的5-HT浓度均显著升高，且中脑和纹状体中5-羟基吲哚乙酸浓度进一步增加。之后，一系列不同运动条件下的体内实验研究进一步证实了5-HT在运动疲劳过程中发挥了关键作用[14-16]。此外，体外实验揭示了5-HT诱发中枢性疲劳的潜在细胞机制，通过刺激脊髓神经元信号通路，模拟运动期间的神经元活动，发现短时间刺激能够增加神经元的兴奋性，而长时间持续刺激则导致脊髓神经元兴奋性下降和放电率降低。这是由于适度神经元刺激引发5-HT释放并激活5-HT2受体，而长时间高强度的刺激则导致过量的5-HT从突触间隙溢出至轴突初始段，激活5-HT1A受体，从而抑制运动神经元的动作电位，影响运动单位的募集并阻碍肌肉收缩[17]。这一发现揭示了5-HT在运动神经元调控中的潜在双重作用机制（图1）。一方面，适度运动导致5-HT释放促进运动神经元的活性，维持肌肉的有效收缩；另一方面，长时间高强度运动可能触发负反馈抑制，限制神经系统对肌肉的有效控制，加速疲劳发生。

1.2 多巴胺（DA）

DA是儿茶酚胺类神经递质家族的成员，主要由酪氨酸合成。在酪氨酸羟化酶的催化作用下，酪氨酸转化为L-3,4-二羟基苯丙氨酸，随后在DA羧化酶的作用下转化为DA。DA能传出神经元源于黑质和腹侧被盖区，其传出途径包括：黑质投射到纹状体（调控运动功能）、腹侧被盖区投射到皮质和边缘区域（调节奖赏行为），以及黑质投射到下丘脑通路（调控内分泌功能）[10]。DA通过终末神经释放，与5种不同的DA受体结合，发挥其生物学效应。这些受体包括D1样受体（D1和D5受体）和D2样受体（D2、D3和D4受体），均属于GPCR。

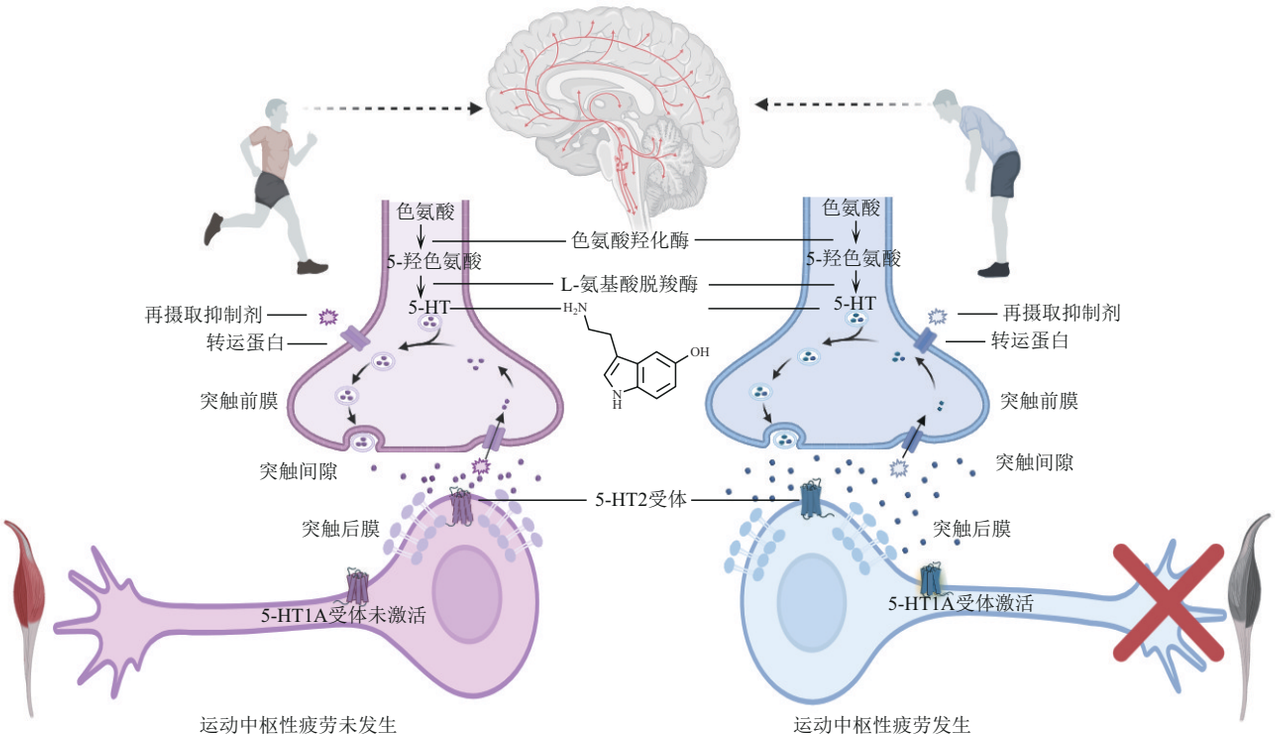


Fig. 1　Dual mechanism of action of 5-HT in motor neuron regulation

图1　5-HT在运动神经元调控中的双重作用机制

5-HT：5-羟色胺；5-HT1A受体：5-羟色胺1A受体；5-HT2受体：5-羟色胺2受体。

DA能系统活动与疲劳的形成也密不可分。与5-HT类似，在运动开始后，DA的分泌会随之增加。1971年，Bliss等[18]首次报道，雄性大鼠在37°C条件下游泳1 h或自发跑轮运动30 min后，其全脑匀浆中DA及其代谢产物高香草酸的含量增加。随着运动强度的持续提升，大鼠大脑中的DA含量在运动疲劳前达到峰值，而后逐渐恢复至静息水平[12]。通过直接增加DA合成，刺激细胞外DA释放，抑制DA再摄取，以及激活DA神经元或DA受体，均能够增加运动期间的DA能神经元传递，延缓疲劳并提高运动表现[19-21]。DA受体在调控DA代谢中发挥着重要作用，与运动动机产生直至运动终止这一过程密切相关。DA与尾状壳核D1受体结合能够激活基底神经节的直接通路来促进运动，而DA与尾状壳核D2受体结合能够抑制基底神经节间接通路的激活来促进运动。在直接途径中，D1受体是位于GABA能中棘神经元上的兴奋性受体，这些神经元共同表达P物质和强啡肽，并投射到基底神经节的网状部（substantia nigra pars compacta，SNpr）和苍白球的内部节段（globus pallidus internal，GPi）[22]。当DA与D1受体结合时，GABA能神经传递到SNpr-GPi复合物的信号增强，这将导致GABA能神经元受到抑制，进而引起丘脑中Glu能神经元的去抑制，刺激运动皮层中的Glu能神经元，从而激活运动神经元[23]。在间接途径中，D2受体是位于GABA能中棘神经元上的抑制性受体，这些神经元共同表达脑啡肽，并投射到苍白球的外部节段（globus pallidus external，GPe）[22]。当DA与D2受体结合时，GABA能释放至GPe的神经传递会减少，这将致使GPe的GABA能神经元抑制减少，而GABA能释放至丘脑底核（subthalamic nucleus，STN）神经传递得到增强。之后，GABA抑制STN中Glu能神经元的激活，导致SNpr-GPi复合物中GABA能神经元的激活减少，丘脑中Glu神经元得到激活，进一步刺激运动皮层中其他Glu神经元，最终促进运动皮层的激活[23]。

1.3　去甲肾上腺素（NE）

NE同样属于儿茶酚胺类神经递质，在中枢神经系统中广泛分布，可调节多种大脑功能，在运动动机产生、行动决策、行动实时控制，直至运动行为中止这一全方位过程中起着关键作用[24]。NE是

DA经由多巴胺β羟化酶转化而来，其发挥不同的作用主要取决于靶神经元上存在的受体类型[25]。这些受体可大致分为α1、α2、β1和β2型，均属于GPCR家族。作为内源性配体，NE结合不同受体亚型后，可激活不同的下游信号通路，从而发挥其生理功能。

在运动至疲劳过程中，大脑中的NE浓度会发生变化，这一变化受运动强度和运动持续时间的影响。一般认为，在短时间运动时，中枢NE浓度升高[26]。也有人指出急性运动对动物全脑NE浓度没有显著影响[27]，而在力竭运动后NE浓度会下降[19]。贾龙等[28]建立大鼠运动疲劳模型，通过测量大鼠大脑皮质中NE的表达情况，发现皮质区域NE阳性表达面积明显减少，表达水平也明显降低，大脑兴奋性下降，并伴随结构损伤[28]。最近的研究还发现，没有经过热预适应处理过的大鼠中枢NE的含量较低，跑步持续时间明显缩短，疲劳出现时间提前[29]。抑制NE的释放会对运动控制过程产生负面调控作用，加速运动疲劳的产生。相反，NE浓度的升高通过作用于血管上的受体，促进组织代谢，缓解运动中的能量消耗，有助于维持大脑皮质发出兴奋性神经冲动[30-31]。

1.4 腺苷（ADO）

ADO是腺苷三磷酸代谢的产物，其合成过程包括以下几个步骤：a. 腺苷三磷酸去磷酸化变成腺苷二磷酸；b. 腺苷二磷酸迅速水解为腺苷一磷酸；c. 腺苷一磷酸水解为ADO[32]。ADO作为一种嘌呤类神经递质，清醒期间会在大脑中逐渐积聚，并在睡眠中消散[33]。腺苷三磷酸是运动时肌肉收缩的唯一直接能源，在运动过程中腺苷三磷酸水解释放能量，致使ADO积聚水平升高。目前已知的ADO受体有A1、A2A、A2B和A3受体4种亚型，在中枢神经系统均有分布，各部位分布差异较大。A1受体几乎存在于所有脑区，在海马体、大脑和小脑皮质以及某些丘脑核中含量最高，A2A受体则主要集中在大脑DA含量丰富的区域（如纹状体），A3受体多位于海马和小脑区域[10]。

在运动过程中，ADO生成增多和ADO受体表达增加对运动疲劳的发生起着重要作用。在中枢神经系统中，激活A1与A2A受体能够调节其他神经递质释放，并降低神经元的兴奋性，从而抑制神经传导。具体而言，突触前A1受体激活可通过减少Ca^{2+}内流，降低乙酰胆碱、Glu、NE、儿茶酚乙胺等常见神经递质的释放能力，抑制神经元的兴奋传导[34]。此外，A2A与D2受体存在直接拮抗关系，A2A受体的激活会由于D2受体活化而受到影响[35]。A2A受体活性受阻时，能有效促进DA发挥作用，改善运动表现并延缓疲劳的出现。最近的研究还发现，A2A受体和D2受体可以形成二聚体，从而影响DA的信号通路。当中枢神经系统内ADO生成增多时，会干扰DA对基底神经节到皮层间接通路的抑制作用，导致基底神经节对皮层过度抑制使运动冲动发放不足，最终诱发疲劳[36-37]。因此，在运动至力竭过程中，ADO生成增多，ADO受体的表达也随之增加，从多个层面影响其他神经递质的功能，促进大脑保护性抑制，并降低神经系统的兴奋性。

1.5 多种神经递质相互作用

中枢性疲劳的发生并非单一神经递质系统作用的结果，而是多种神经递质相互作用的综合体现。除了上文所提及的ADO对其他神经递质的影响，5-HT能系统与DA能系统之间的相互作用也在运动中枢性疲劳的发展中发挥着重要作用。疲劳状态下，5-HT的浓度升高会导致DA浓度降低，这表明5-HT与DA之间存在拮抗关系。进一步研究发现，低比率的5-HT/DA有利于提高运动表现，而高比率则会降低运动动机、增加嗜睡感，导致运动表现下降[7, 38]。此外，5-HT能够抑制不同脑区的DA功能，在中脑、前脑和皮层中，通过直接刺激5-HT神经元、注射5-HT受体激动剂或选择性5-HT再摄取抑制剂使得5-HT浓度增加后均可导致DA神经元的活性降低，从而抑制DA能系统[39-41]。

5-HT还能够调节海马、额叶皮质、下丘脑和腹侧被盖区中NE的释放[42]。5-HT2A受体激活会增强氨基酸类神经递质GABA受体的活性，进而减少NE神经元的放电。5-HT1B受体的激活则能够抑制谷氨酸（glutamic acid，Glu）的释放，并促进GABA的释放，进一步抑制NE神经元的兴奋性[43]。Glu和GABA分别是中枢神经系统中主要的兴奋性和抑制性神经递质，在正常情况下，Glu和GABA的分泌维持平衡，其比值反映了机体神经元的兴奋性变化。刘军等[36]的研究发现，大鼠在出现疲劳时，黑质网状部和苍白球内侧部神经元兴奋性增强，胞外Glu浓度升高，GABA浓度降低，在丘脑腹外侧核和皮质辅助运动区，神经元兴奋性减弱，胞外Glu浓度降低，GABA浓度升高。这些神经递质的动态变化及其相互作用，形成了一个复杂的网络，对运动表现和疲劳发生具有重要影响。因

此，需考虑多种神经递质之间的复杂关系和动态变化，来深入探讨其对运动表现与疲劳的综合影响。

2　神经递质及其受体影响运动中枢性疲劳的药理学证据

为了进一步阐明神经递质在运动中枢性疲劳中发挥的作用，许多药理学研究使用神经递质受体激动剂、拮抗剂以及再摄取抑制剂调控神经递质的代谢变化，探究神经递质与运动疲劳的关系。本文梳理了使用中枢类神经递质药物影响运动疲劳的人体和动物实验研究（表1，2）。

2.1　激动剂作用于神经递质受体的药理学证据

激动剂是一类通过刺激特定神经递质受体来增强神经传递的药物，近年来越来越多的研究使用激动剂来调节神经递质活性，进而影响运动疲劳。动物实验表明，大鼠注射5-HT受体激动剂能够显著提高中枢5-HT的含量，导致大鼠跑轮运动表现显著下降[14]。人体实验表明，服用5-HT1A受体激动剂丁螺环酮（buspirone）的受试者小指展肌的F波面积与持久性，以及肱二头肌的颈髓运动诱发电位波幅均降低，与基线水平呈现显著差异[16]。除5-HT受体激动剂外，ADO受体激动剂也会对运动疲劳产生影响。将非选择性A1受体和A2A受体激动剂5'-N-乙基酰胺注射到摄入过咖啡因的大鼠脑中，发现5'-N-乙基酰胺能够抵消咖啡因的增能作用，且与只摄入咖啡因的大鼠组相比，摄入5'-N-乙基酰胺的大鼠力竭时间显著缩短[44]。此外，关于DA能系统的药理学研究也被用于探究DA受体与运动疲劳中的关系。例如，盐酸喹吡罗（quinpirole）作为一种D2受体激动剂，注射大鼠体内后，旷场实验中大鼠运动速度增加，跑台运动中力竭时间也显著增加[45]。但D1受体激动剂对于经过选择性培育的基因改良后的大鼠没有效果，可能是因为特殊品种大鼠对药物的敏感性降低，D1受体表达降低，大脑中DA能投射范围存在差异等[46]。总之，这些使用激动剂的药理学研究为神经递质参与调控运动疲劳增加了有力证据。

2.2　拮抗剂作用于神经递质受体的药理学证据

与激动剂相反，拮抗剂通过抑制神经递质与其受体的结合来调控神经系统功能，在调节神经递质活性方面具有一定作用，对于调控运动疲劳的效果也各有不同。研究者期望5-HT1A受体拮抗剂苯噻啶（pizotifen）能够改善运动表现，但在跑步至力竭和完成骑行计时赛的时间上均未发现显著差异[47-48]。然而，5-HT1A受体拮抗剂WAY-100635能够显著降低特殊品种（经过选择性繁殖培育，能够进行更高水平的自愿跑轮和更高耐力跑台运动）大鼠的耐力，力竭时间更短[14]。赛庚啶（cyproheptadine）是5-HT2受体拮抗剂，受试者服用后，运动诱发电位幅值下降22.3%，最大力矩降低，且肘关节最大屈曲时的二头肌静息期延长[49]。赛庚啶在另外一项实验中，则降低快速等长收缩期间未疲劳和疲劳肌肉的扭矩发展率（峰力矩/达到峰力矩时间）和运动单位放电率[50]。在DA受体拮抗剂方面，研究结果呈现一致。将SCH23390（D1受体拮抗剂）和依替必利（eticlopride，D2受体拮抗剂）注射到大鼠腹腔中，能够阻断中枢神经系统的DA活性，使得运动期间大鼠体温持续升高并加速疲劳的发生[51]；舒必利（sulpiride）是一种5-HT1A/D2受体拮抗剂，经注射后，大鼠力竭运动时间、距离、最大速度均明显减少[45]。不仅如此，D2受体拮抗剂氟哌啶醇（haloperidol）还能够逆转其他兴奋剂的增能作用，明显减少了大鼠穿越旷场的次数以及跑台运动的速度[52]。

ADO受体拮抗剂咖啡因（caffeine）在抑制ADO的释放、增强大脑任务处理能力和提升运动表现方面获得一致认可[53]。人体实验表明，咖啡因在3~6 mg/kg的剂量范围内可显著延长高强度跑步和骑自行车的耐力时间，增幅达20%~50%，且副作用相对较小[54-55]；同样的效果也在大鼠长时间跑轮运动实验中得到验证[44]。而另一种ADO受体拮抗剂槲皮素（quercetin）却未能提高运动表现[56]。这种差异可能源于ADO受体的增能效果受多种因素的影响，包括剂量、先前的药物耐受性、训练状态以及个体差异等。

2.3　再摄取抑制剂作用于神经递质的药理学证据

再摄取抑制剂通过抑制神经递质的再摄取，调节神经递质的浓度，从而增强其活性，但在调控运动疲劳方面还存在相互矛盾的证据。选择性5-HT再摄取抑制剂能够通过抑制5-HT在突触前神经末梢的再摄取来延长其作用时间，多项研究探讨了选择性5-HT再摄取抑制剂药物帕罗西汀（paroxetine）对运动表现的影响。其中两项报告显示，摄入帕罗西汀后降低了最大自主收缩中的肌肉激活，肱二头肌静息期的延长，力竭时间减少，主观疲劳测试量表评分更高[57-58]。但在另外一项研究中，帕罗西汀抑制了肘屈肌疲劳时的生理性震颤并增加了力量稳定性[59]。选择性5-HT再摄取抑制

剂虽然可以提高突触间隙5-HT的浓度，但其对运动表现的影响仍存在争议，这可能是由于锻炼方案、剂量和药物使用等因素存在差异。

针对儿茶酚胺类神经递质DA和NE再摄取抑制剂影响运动疲劳的研究结果也存在差异。例如，哌甲酯（methylphenidate，DA再摄取抑制剂）被证明可以增强运动表现，增加功率输出，并延长任务持续时间[60]。在另一项研究中，哌甲酯对运动表现没有影响，但服用瑞波西汀后（reboxetine，NE再摄取抑制剂）需要更多的时间才能完成计时赛[61]。目前尚无法确定这是否仅仅是通过中枢层面所致，因为瑞波西汀可能还通过交感神经系统产生外周效应，如血管舒张和心率加快等，这些因素对运动表现的影响不容忽视。此外，苯丙胺和可卡因是最早通过激活神经递质系统来控制运动表现、避免运动疲劳的药物，这类物质在许多耐力运动中（尤其是自行车运动）有长期滥用的历史并被世界反兴奋剂机构列为禁用药品[62]。

双重再摄取抑制剂在调控运动疲劳中的效果不明显，有待进一步验证。在两项运动试验中，注射文拉法辛[63]（venlafaxine，双重5-HT/NE再摄取抑制剂）的运动员被要求在以65%W_{max}功率进行90 min骑行计时赛，这种药物虽然明显改变了中枢神经递质水平，对运动表现却未提高亦或降低。安非他酮（bupropion，双重NE/DA再摄取抑制剂）能够影响男性进行骑行任务时的体温调节，但对于固定强度下和完成计时赛时的骑行功率和速度没有影响[64]。但在另一项女性服用安非他酮后的研究中，受试者在30 min骑行测试的总功率提高，耐力表现提升[65]。运动中枢性疲劳是一种复杂而多方面的现象，在解释药理学实验的研究结果时，应考虑所用药物、剂量以及所采用的运动方案等方面的差异性。

Table 1 Pharmacological manipulations of central neurotransmission in animals

表1 摄入中枢神经递质药物的动物实验研究

作者	实验动物	药物	靶向目标	实验方案	数据指标	研究结果
Heyes等[5]	15只雄性大鼠	阿扑吗啡	D1受体激动剂	从9 m/min增加至33 m/min跑台运动直至力竭	跑台运动至力竭时间	延长运动至疲劳的时间
Bailey等[12]	24只雄性和12只雌性大鼠	喹哌嗪；托西米定	5-HT1A受体激动剂；5-HT1A受体拮抗剂	以20 m/min、5%坡度进行跑台运动直至力竭	跑台运动至力竭时间，血浆皮质酮浓度、儿茶酚胺浓度	喹哌嗪使得运动至疲劳的时间缩短；托西米定使得运动至疲劳的时间延长
Claghorn等[14]	96只雄性大鼠	8-OH-DPAT；WAY-100635	5-HT1A/1B受体激动剂；5-HT1A受体拮抗剂	以4 m/min、25°坡度进行跑台运动直至力竭，每2 min增加1.5 m/min	跑台运动至力竭时间，跑台运动距离，跑轮转数	8-OH-DPAT使得大鼠耐力增加；WAY-100635使得大鼠耐力减少
刘军等[36]	30只雄性大鼠	SCH58261；喹吡罗	A2受体拮抗剂和D2受体激动剂	递增负荷运动方案：一级8.2 m/min，15 min；二级为15 m/min，15 min；三级为20 m/min，持续运动至力竭	跑台运动至力竭时间，苍白球细胞外液中GABA和Glu水平	SCH58261和喹吡罗均使大鼠自主运动期（疲劳初期）时间延长，大鼠跑台运动至力竭时间显著增加
刘军等[37]	30只雄性大鼠	SCH58261；喹吡罗	A2受体拮抗剂；D2受体激动剂	递增负荷运动方案：一级8.2 m/min，15 min；二级为15 m/min，15 min；三级为20 m/min，持续运动至力竭	跑台运动至力竭时间，苍白球局部场电位的动态变化	增加运动至疲劳的时间，延缓苍白球神经元兴奋性下降程度
Zheng等[44]	9只雄性大鼠	咖啡因；5'-N-乙基酰胺	A1/A2受体激动剂	以18 m/min、5%坡度进行跑台运动直至力竭	跑台运动至力竭时间	咖啡因使跑步至力竭时间增加了52%，5'-N-乙基酰胺使跑步至力竭时间显著减少了65%

续表1

作者	实验动物	药物	靶向目标	实验方案	数据指标	研究结果
侯莉娟等[45]	54只雄性大鼠	喹吡罗；舒必利	D2受体激动剂；D2受体拮抗剂	递增负荷运动方案：一级运动速度8.2 m/min，运动时间15 min；二级速度15 m/min，运动时间15 min；三级速度为20 m/min，运动至力竭	跑台运动至力竭时间，旷场运动平均速度、最大速度、距离	盐酸喹吡罗使旷场实验中大鼠运动速度增加，跑台运动中力竭时间也显著增加；舒必利使大鼠力竭运动时间、距离、最大速度均明显减少
Roberts等[46]	80只雄性和79只雌性大鼠	SKF82958；SCH-23390	D1受体激动剂；D2受体拮抗剂	自愿跑轮运动	跑轮距离，伏隔核中D1受体、D2受体、D5受体、BDNF、FBJ骨肉瘤癌基因B（FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B，FosB）的mRNA表达	没有增加大鼠的夜间跑步距离
Balthazar等[51]	18只雄性大鼠	SCH-23390；依替必利	D1受体拮抗剂；D2受体拮抗剂	从10 m/min、5%坡度开始，每3 min增加1 m/min跑台运动直至疲劳	跑台运动至力竭时间，耗氧量，最大摄氧量	显著降低了跑步表现和最大摄氧量
Alves等[52]	112只雄性小鼠	氟哌啶醇	D2受体拮抗剂	以5 m/min的速度开始跑10 min，然后5 m/min和10 m/min的速度各跑5 min，最后以10 m/min的速度跑10 min	旷场穿越次数，握力时间，平均握力，跑步功率	明显减少了小鼠穿越旷场的次数以及跑台运动的速度
Davis等[66]	33只雄性大鼠	5'-N-乙基酰胺	A1/A2受体激动剂	以20 m/min和23 m/min、7.5%坡度跑台运动直至力竭	跑台运动至力竭时间，肌肉糖原浓度、血浆葡萄糖、游离脂肪酸和皮质酮浓度	可显著缩短运动至疲劳时间
Kalinski等[67]	15只雄性大鼠	甲基苯丙胺	D1受体拮抗剂	以35 m/min进行跑台运动直至力竭	跑台运动至力竭时间，纹状体DA、DOPAC、NE浓度，下丘脑和心脏左心室中的DA和NE浓度	可显著缩短运动至疲劳时间
Hasegawa等[68]	43只大鼠	安非他酮	双重DA/NE再摄取抑制剂	以26 m/min跑台运动直至力竭	跑台运动至力竭时间，核心体温	高温条件下可延长跑步至力竭的时间，提高运动表现

GABA：γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid）；Glu：谷氨酸（glutamic acid）；BDNF：脑源性神经营养因（brain-derived neurotrophic factor）；DA：多巴胺（dopamine）；DOPAC：3,4-二羟基苯乙酸（3,4-dihydroxyphenylacetic acid）：NE：去甲肾上腺素（norepinephrine）。

Table 2　Pharmacological manipulations of central neurotransmission in humans

表2　摄入中枢神经递质药物的人体实验研究

作者	参与者	药物	靶向目标	实验方案	数据指标	研究结果
Pannier等[47]	8名男性	苯噻啶	5-HT2C受体拮抗剂	以70% VO_{2max}的强度跑步至力竭	最大摄氧量，心率和自觉疲劳评分量表，血乳酸、血糖，血细胞比容的浓度	没有增加运动表现

续表2

作者	参与者	药物	靶向目标	实验方案	数据指标	研究结果
Strachan等[48]	6名男性 1名女性	苯噻啶	5-HT2C受体激动剂	41 km计时赛	完成计时赛的时间，骑行速度，主观疲劳测试量表评分，心率，血浆葡萄糖和乳酸浓度，血红蛋白浓度和血细胞比容，血清催乳素浓度、血清皮质醇浓度	运动后期速度有变慢的趋势
Thorstensen等[49]	8名男性 1名女性	赛庚啶	5-HT2受体拮抗剂	进行20%、40%、60%、80%和100%最大自主收缩	运动诱发电位，最大自主收缩力矩	赛庚啶组的运动诱发电位幅度显著低于安慰剂组且最大力矩降低
Goodlich等[50]	9名男性	赛庚啶	5-HT2C受体激动剂	进行30%、50%和70%最大自主收缩，并评估运动单位活动	肌肉扭矩发展率，运动单位放电率	快速等长收缩期间未疲劳和疲劳肌肉的扭矩发展率（峰力矩/达到峰力矩时间）和运动单位放电率降低
Cheuvront等[56]	10名男性	咖啡因；槲皮素	A1受体拮抗剂	30 min的50% VO_{2max}强度进行功率自行车计时训练，然后进行15 min计时赛	心率，直肠和皮肤温度，主观疲劳测试量表评分	补充咖啡因或槲皮素不会改善高温下的耐力锻炼表现
Henderson等[57]	3名女性， 14名男性	帕罗西汀	5-HT再摄取抑制剂	12次等长肘屈曲，每次持续2 min，强度为20%最大自主收缩，间隔40 s	最大自主收缩力矩，肌肉疲劳程度，运动诱发电位	降低最大自主收缩中的肌肉激活
Kavanagh等[58]	8名男性， 7名女性	帕罗西汀	5-HT再摄取抑制剂	进行持续最大自主收缩（MVC）直至下降到60%MVC	最大自主收缩力矩，主观疲劳测试量表评分	持续的最大收缩中维持时间缩短，主观疲劳测试量表评分更高
Henderson等[59]	22名男性	帕罗西汀	5-HT再摄取抑制剂	肘屈肌在不同收缩强度下进行等长收缩	等长收缩	帕罗西汀组在进行等长收缩时，生理性震颤被抑制，力量稳定性得到增强
King等[60]	14名男性 15名女性	哌甲酯	DA再摄取抑制剂	40次握力最大自主收缩，每次持续12~13 s，间隔5~7 s	平均握力，最大自主收缩	哌甲酯组的平均握力显著高于安慰剂组
Klass等[61]	10名男性	哌甲酯；瑞波西汀	DA再摄取抑制剂；NE再摄取抑制	以55%W_{max}的固定强度骑行60 min以及30 min内完成75%最大功率强度的计时赛	完成计时赛的时间，不同强度的收缩期间的运动诱发电位	哌甲酯不影响运动表现，但服用瑞波西汀后完成计时赛时间增加9%且膝关节伸肌的自愿激活下降
Piacentini等[63]	7名男性	文拉法辛	双重5-HT/NE再摄取抑制剂	65% W_{max}进行90 min骑行计时赛	最大摄氧量，血乳酸和心率	运动表现没有改变
Onus等[64]	8名男性	安非他酮	双重NE/DA再摄取抑制剂	以50%W_{max}的固定强度骑行30 min以及进行30 min计时赛	最大摄氧量，平均功率输出，骑行距离	骑行总距离、平均功率输出、最大速度没有显著差异
Cordery等[65]	9名女性	安非他酮	双重NE/DA再摄取抑制剂	30.2°C环境中以固定功率60%VO_{2max}骑行1 h	功率输出，心率	测试期间总功率提高，耐力表现提升

续表2

作者	参与者	药物	靶向目标	实验方案	数据指标	研究结果
Marvin等[69]	30名男性	丁螺环酮	5-HT1A受体激动剂	以80% VO_{2max}的强度骑行至力竭	最大摄氧量，心率，血乳酸浓度，血糖浓度，血清催乳素浓度，主观疲劳测试量表评分，运动至疲劳的时间	主观疲劳测试量表评分更高，运动至力竭所需时间显著下降了约1/3
Wilson等[70]	7名男性	帕罗西汀	5-HT再摄取抑制	以70% VO_{2max}的强度骑自行车至力竭	运动至力竭的时间，血乳酸浓度，心率，自觉疲劳评分量表	运动至力竭时间显著减少
Strüder等[71]	10名男性	帕罗西汀	5-HT再摄取抑制	自行车骑行直至力竭	运动至疲劳的时间，心率，血乳酸，血浆胰岛素、游离脂肪酸、5-HT、β内啡肽、游离色氨酸、支链氨基酸、酪氨酸、催乳素、生长激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇、去甲肾上腺素、肾上腺素浓度	运动至力竭时间有所减少
Strachan等[72]	8名男性	帕罗西汀	5-HT再摄取抑制	以60% VO_{2max}进行两次自行车骑行至力竭	体温，心率，血容量，血浆葡萄糖和乳酸浓度，血红蛋白浓度和血细胞比容，血清催乳素和皮质醇浓度，主观疲劳测试量表评分	运动表现没有改变
Swart等[73]	8名男性	哌甲酯	DA再摄取抑制剂	在主观疲劳测试量表评分为16的强度下骑行	功率输出、耗氧量、心率、通气量和血乳酸	功率输出、耗氧量、心率、通气量和血乳酸浓度明显更高
Roelands等[74]	9名男性	瑞波西汀	NE再摄取抑制	以55% VO_{2max}的强度骑行计时赛	完成计时赛所需时间，功率，心率，核心体温，皮肤温度，热应激评分，血液乳酸、皮质醇、促肾上腺皮质激素、生长激素、催乳素浓度，主观疲劳测试量表评分	运动表现降低
Piacentini等[75]	8名男性	安非他酮	双重DA/NE再摄取抑制剂	65% W_{max}进行90 min骑行计时赛	完成计时赛所需时间，血液促肾上腺皮质激素、催乳素、皮质醇、生长激素、β内啡肽和儿茶酚胺浓度	运动表现没有改变

VO_{2max}：最大摄氧量（maximal oxygen uptake）；MVC：最大自主收缩（maximum voluntary contraction）；W_{max}：最大功率输出（peak power output）。

3　调节神经递质影响运动中枢性疲劳的新兴手段

3.1　食源性活性成分

越来越多研究关注通过膳食补充食源性活性成分（如多糖类、生物活性肽类、多酚类、皂苷类、生物碱和氨基酸）来缓解运动疲劳。大多数神经递质，包括DA、GABA、5-HT、Glu和乙酰胆碱，均可在肠道和脑内合成，部分动物食品、水果、可食用植物和根类食品是这些神经递质的天然来源[76]，因此，补充食源性活性成分能够通过调节神经递质的水平发挥抗疲劳的作用。其中，生物活性肽在运动过程中对神经递质的调节尤为显著。研究发现，长期摄入富含谷氨酰胺的小麦肽可调节中

枢神经系统中5-HT的含量，帮助缓解疲劳[77]。咖啡因作为一种高效的ADO拮抗剂，其结构与ADO相似，具有亲脂性，能够轻易穿过血脑屏障，与ADO受体结合并抑制其激活[78]。咖啡因可通过抑制A1受体激活来提高腺苷酸环化酶及离子通道活性，升高cAMP浓度，促进Glu等神经递质的合成与释放，进而增强兴奋性信号传递[79]。咖啡因也可通过拮抗GABA神经元上的A2受体，抑制腺苷酸环化酶活性，降低cAMP含量，增强与之存在拮抗作用的D2受体活性，间接减少GABA等抑制性神经递质的合成与释放，从而延缓疲劳的出现[53，80]（图2a）。此外，人参皂苷类化合物被认为能够通过调节5-HT，降低色氨酸与支链氨基酸的比值，以对抗中枢疲劳[81]。茶氨酸也被证实能够提高前额皮质、伏隔核、纹状体、杏仁核和海马中NE和DA等单胺类神经递质的水平，对中枢神经系统具有积极作用[82]。支链氨基酸能够降低色氨酸进入大脑的速率，抑制脑内5-HT形成并减缓中枢疲劳的进程[83]。以上研究表明，食源性活性成分可以通过多种通路调节神经递质，来缓解运动引起的中枢性疲劳。

3.2 经颅电刺激

近年来，研究人员尝试通过向特定脑区施加不同模式的低强度电流调节大脑皮质区域的神经元活动，改善认知行为和运动表现。其中，经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）通过刺激神经元膜电位，调节静息膜电位的极化，诱导神经元放电，改变皮质兴奋状态。低强度阴极tDCS刺激运动皮质，使静息膜电位发生超极化，提升动作电位产生的阈值，降低运动皮质兴奋性；低强度阳极tDCS刺激运动皮质，使静息膜电位发生去极化，降低动作电位产生的阈值，提高皮质兴奋性[84-85]，这种极化机制是tDCS电流影响大脑皮质兴奋性急性效应的基础。此外，tDCS还会引起干预后持续至24 h以上的长期效应，其中涉及神经递质活性调节的神经可塑性被认为是主要机制[84，86]。阳极刺激后，Glu受去极化的影响，浓度升高，激活N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartate，NMDA）受体和钙离子通道，增加神经细胞内钙离子浓度，导致长时程增强；阴极刺激后，Glu受超极化的影响，浓度降低，激活GABA受体，抑制NMDA受体和钙离子通道，降低神经细胞内钙离子浓度，导致长时程抑制[87-88]（图2b）。

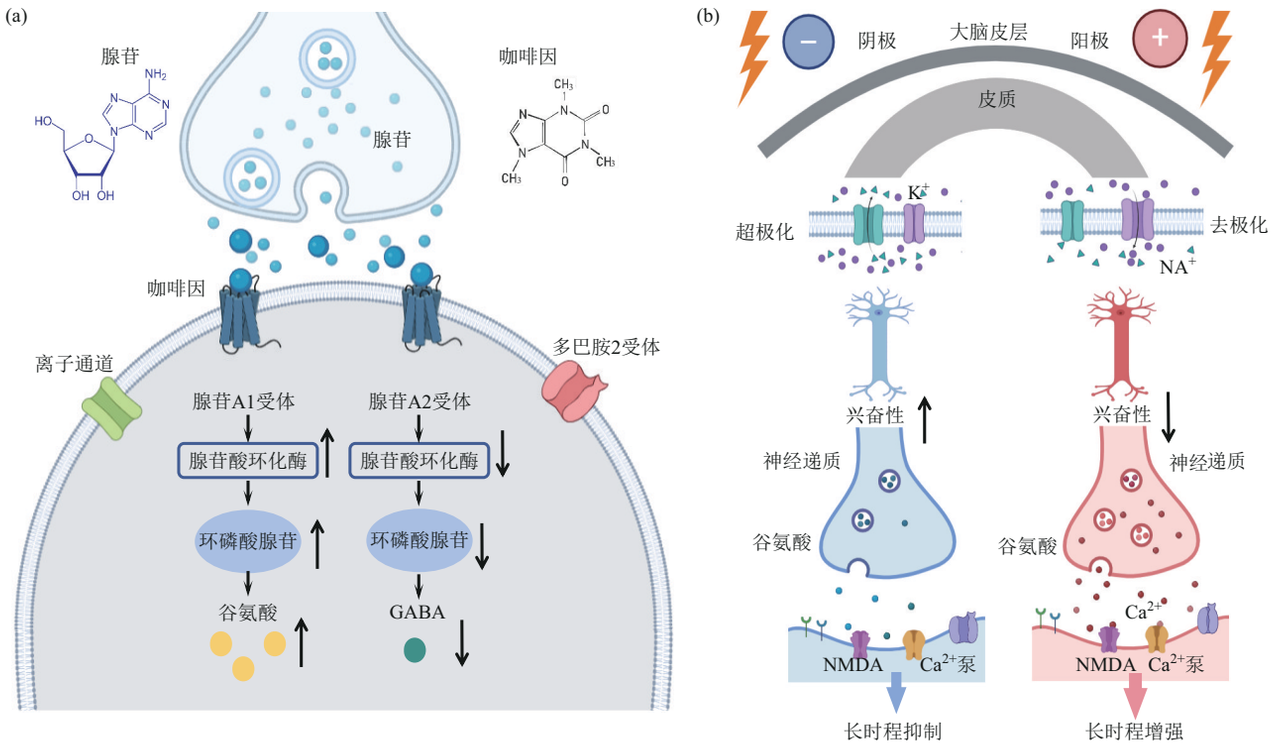


Fig. 2 The mechanisms of caffeine and tDCS on exercise central fatigue

图2 咖啡因和tDCS影响运动中枢性疲劳的神经机制

（a）咖啡因作用于腺苷A1、A2受体缓解运动中枢性疲劳的神经机制；（b）阴极和阳极tDCS影响运动中枢性疲劳的神经机制。GABA：γ-氨基丁酸；NMDA：N-甲基-D-天冬氨酸。

其他神经递质如5-HT、DA、ADO和乙酰胆碱也与tDCS诱导的神经可塑性长期效应机制有关[89-92]。tDCS通过影响这些神经递质，调节大脑兴奋性和抑制性之间的动态平衡，进而影响中枢性疲劳。

4 总结与展望

本综述深入探讨了神经递质及其受体在运动中枢性疲劳中的重要作用，揭示了不同神经递质如5-HT、DA、NE以及ADO等在运动过程中的动态变化以及对疲劳产生的影响，并总结了这些神经递质及其受体通过复杂的相互作用调控疲劳感知和运动表现的机制，但仍存在一定的局限性。本文尚未系统讨论GABA、Glu、乙酰胆碱等神经递质的合成代谢途径、受体激活特征及信号转导过程，这些递质与5-HT、DA、NE及ADO构成的复杂调控网络尚未完全阐明，未来应聚焦于神经递质系统间的交互调控，以期更全面地阐释运动疲劳的神经生物学机制。此外，虽然已有药理学研究探索了神经递质受体激动剂、拮抗剂以及再摄取抑制剂对运动疲劳的影响，但不同药物对疲劳的干预效果和机制尚不完全明晰，有待进一步研究。新兴干预手段如食源性活性成分和经颅电刺激通过调控神经递质水平及其受体活性，可能为运动疲劳的预防和缓解提供新的思路与策略。未来研究应继续深入探讨神经递质及其受体与疲劳发生之间的关系，为提升运动表现提供科学依据。

近年来，GPCR结构生物学研究取得了突破性进展，这些新发现不仅揭示了GPCR的三维结构和功能特性，还阐明了GPCR与神经递质的结合模式以及GPCR构象变化与信号通路激活的关联，为理解神经递质受体调控疲劳的神经生物机制开辟了新视角。不仅如此，随着神经科学技术的持续进步，以荧光探针和光遗传技术为代表的前沿工具有望为深入理解运动疲劳的机制开辟新途径。荧光探针具有高灵敏度、高选择性、实时监测和可视化等优点，可以用于研究不同运动强度和持续时间下特定脑区神经递质的释放和代谢情况，从而更精确地评估运动疲劳的程度和类型。另外，光遗传学等神经调控技术，可以通过光刺激对突触前特定神经递质的释放进行控制，精确调节神经元的放电时序和频率，操控光敏蛋白实现探索复杂神经回路机制，为揭示运动中枢性疲劳的神经调节策略提供关键线索。未来的研究应积极探索这些新兴技术在运动疲劳中的应用，以便于更深入地理解运动疲劳的神经机制。

参 考 文 献

[1] 黄浩洁, 史冀龙, 侯莉娟, 等. 大鼠力竭运动时皮层-基底神经节通路振荡电活动特征研究. 中国体育科技, 2024, **60**(12): 81-92
Huang H J, Shi J L, Hou L J, *et al*. China Sport Sci Technol, 2024, **60**(12): 81-92

[2] 邓树勋, 王建, 乔德才, 等. 运动生理学. 北京: 高等教育出版社, 2015: 268-269
Deng S X, Wang J, Qiao D C, *et al*. Exercise Physiology. Beijing: Higher Education Press, 2015: 268-269

[3] Romanowski W, Grabiec S. The role of serotonin in the mechanism of central fatigue. Acta Physiol Pol, 1974, **25**(2): 127-134

[4] Chaouloff F, Laude D, Merino D, *et al*. Amphetamine and alpha-methyl-p-tyrosine affect the exercise-induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat. Neuropharmacology, 1987, **26**(8): 1099-1106

[5] Heyes M P, Garnett E S, Coates G. Central dopaminergic activity influences rats ability to exercise. Life Sci, 1985, **36**(7): 671-677

[6] Acworth I, Nicholass J, Morgan B, *et al*. Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched-chain amino acids and brain amines. Biochem Biophys Res Commun, 1986, **137**(1): 149-153

[7] Cordeiro L S, Rabelo P R, Moraes M M, *et al*. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. Braz J Med Biol Res, 2017, **50**(12): e6432

[8] Congreve M, de Graaf C, Swain N A, *et al*. Impact of GPCR structures on drug discovery. Cell, 2020, **181**(1): 81-91

[9] 姚鸿恩, 刘坤, 荣湘江. 中枢性运动疲劳相关神经递质5-HT的研究进展. 北京体育大学学报, 2006, **29**(7): 941-943
Yao H E, Liu K, Rong X J. J Beijing Sport Univ, 2006, **29**(7): 941-943

[10] 韩济生. 神经科学. 北京: 北京大学医学出版社, 2009: 364-382
Han J S. Neuroscience. Beijing: Peking University Medical Press, 2009: 364-382

[11] Newsholme E. Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise//Benzi G. Advances in Myochemistry. London: Libbey Eurotext, 1987: 127-133

[12] Bailey S P, Davis J M, Ahlborn E N. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-HT activity during prolonged exercise to fatigue. J Appl Physiol (1985), 1993, **74**(6): 3006-3012

[13] Bailey S P, Davis J M, Ahlborn E N. Serotonergic agonists and antagonists affect endurance performance in the rat. Int J Sports Med, 1993, **14**(6): 330-333

[14] Claghorn G C, Fonseca I A T, Thompson Z, *et al*. Serotonin-mediated central fatigue underlies increased endurance capacity in mice from lines selectively bred for high voluntary wheel running. Physiol Behav, 2016, **161**: 145-154

[15] Liu Z, Wu Y, Liu T, *et al*. Serotonin regulation in a rat model of exercise-induced chronic fatigue. Neuroscience, 2017, **349**: 27-34

[16] D'Amico J M, Butler A A, Héroux M E, *et al*. Human motoneurone excitability is depressed by activation of serotonin 1A receptors with buspirone. J Physiol, 2017, **595**(5): 1763-1773

[17] Cotel F, Exley R, Cragg S J, *et al*. Serotonin spillover onto the axon initial segment of motoneurons induces central fatigue by inhibiting action potential initiation. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, **110**(12): 4774-4779

[18] Bliss E L, Ailion J. Relationship of stress and activity to brain dopamine and homovanillic acid. Life Sci I, 1971, **10**(20): 1161-1169

[19] Foley T E, Fleshner M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. Neuromolecular Med, 2008, **10**(2): 67-80

[20] Rodrigues Q T, Drummond L R, Lima P M A, *et al*. Exercise performance effect of central dopamine is mediated by hypothalamic neuronal activation. Behav Brain Res, 2025, **480**: 115406

[21] Yang X, Xue Y, Liu R, *et al*. Dopamine release impairments accompany movement vigor deficiency in an exercise-induced fatigue mouse model. ACS Chem Neurosci, 2023, **14**(13): 2443-2449

[22] Adell A, Artigas F. The somatodendritic release of dopamine in the ventral tegmental area and its regulation by afferent transmitter systems. Neurosci Biobehav Rev, 2004, **28**(4): 415-431

[23] Chaudhuri A, Behan P O. Fatigue and basal ganglia. J Neurol Sci, 2000, **179**(S1-2): 34-42

[24] Delbono O, Wang Z M, Messi M L. Brainstem noradrenergic neurons: identifying a hub at the intersection of cognition, motility, and skeletal muscle regulation. Acta Physiol (Oxf), 2022, **236**(3): e13887

[25] Gaskill P J, Khoshbouei H. Dopamine and norepinephrine are embracing their immune side and so should we. Curr Opin Neurobiol, 2022, **77**: 102626

[26] Ercan Z, Bulmus O, Kacar E, *et al*. Treadmill exercise improves behavioral and neurobiological alterations in restraint-stressed rats. J Mol Neurosci, 2023, **73**(9/10): 831-842

[27] Goekint M, Bos I, Heyman E, *et al*. Acute running stimulates hippocampal dopaminergic neurotransmission in rats, but has no influence on brain-derived neurotrophic factor. J Appl Physiol (1985), 2012, **112**(4): 535-541

[28] 贾龙, 袁琼嘉. 长时间大强度游泳训练对大鼠大脑皮质NE、5-HT的影响. 成都体育学院学报, 2007, **33**(1): 92-95
Jia L, Yuan Q J. J Chengdu Sport Univ, 2007, **33**(1): 92-95

[29] 曹庆雷, 李小兰, 邓中原. 热预适应对大鼠中枢疲劳后脑神经递质DA、5-HT、NE分泌的影响研究. 山东体育学院学报, 2019, **35**(1): 58-63
Cao Q L, Li X L, Deng Z Y. J Shandong Sport Univ, 2019, **35**(1): 58-63

[30] McMorris T. Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: lessons from animal studies. Physiol Behav, 2016, **165**: 291-299

[31] Mennitti C, Farina G, Imperatore A, *et al*. How does physical activity modulate hormone responses. Biomolecules, 2024, **14**(11): 1418

[32] Khan H, Kaur P, Singh T G, *et al*. Adenosine as a key mediator of neuronal survival in cerebral ischemic injury. Neurochem Res, 2022, **47**(12): 3543-3555

[33] Roig M, Cristini J, Parwanta Z, *et al*. Exercising the sleepy-ing brain: exercise, sleep, and sleep loss on memory. Exerc Sport Sci Rev, 2022, **50**(1): 38-48

[34] Choudhury H, Chellappan D K, Sengupta P, *et al*. Adenosine receptors in modulation of central nervous system disorders. Curr Pharm Des, 2019, **25**(26): 2808-2827

[35] 刘军, 刘晓莉, 乔德才. 纹状体 $A_{2A}R/D_2DR$ 表达及DARPP-32磷酸化在运动疲劳调控中的作用. 西安体育学院学报, 2015, **32**(4): 460-467
Liu J, Liu X L, Qiao D C. J Xi'an Phys Educ Univ, 2015, **32**(4): 460-467

[36] 刘军, 刘晓莉, 乔德才. 纹状体 $A_{2A}R$ 和 D_2DR 对大鼠力竭运动过程中苍白球GABA和Glu释放的调控研究. 中国运动医学杂志, 2016, **35**(3): 248-256
Liu J, Liu X L, Qiao D C. Chin J Phys Med, 2016, **35**(3): 248-256

[37] 刘军, 刘晓莉, 乔德才. 力竭运动过程中大鼠苍白球局部场电的动态变化及 $A_{2A}R$ 拮抗剂和 D_2DR 激动剂的干预研究. 北京体育大学学报, 2017, **40**(7): 36-42, 105
Liu J, Liu X L, Qiao D C. J Beijing Sport Univ, 2017, **40**(7): 36-42, 105

[38] 黄浩洁, 史冀龙, 侯莉娟, 等. 脑内5-HT能和DA能系统在运动疲劳调控作用中的研究进展. 武汉体育学院学报, 2020, **54**(2): 87-92
Huang H J, Shi J L, Hou L J, *et al*. J Wuhan Inst Phys Educ, 2020, **54**(2): 87-92

[39] James T A, Starr M S. Rotational behaviour elicited by 5-HT in the rat: evidence for an inhibitory role of 5-HT in the substantia nigra and corpus striatum. J Pharm Pharmacol, 1980, **32**(3): 196-200

[40] Yan K, Gao H, Liu X, *et al*. Establishment and identification of an animal model of long-term exercise-induced fatigue. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, **13**: 915937

[41] Kok A. Cognitive control, motivation and fatigue: a cognitive neuroscience perspective. Brain Cogn, 2022, **160**: 105880

[42] González-Hernández A, Marichal-Cancino B A, MaassenVanDenBrink A, *et al*. Serotonergic modulation of neurovascular transmission: a focus on prejunctional 5-HT receptors/mechanisms. Biomedicines, 2023, **11**(7): 1864

[43] 胡琰茹, 刘晓莉, 乔德才. "黑质/苍白球-丘脑-皮质"通路5-羟色胺$_{1B}$受体及多巴胺1型受体在大鼠运动疲劳调控中的作用. 中国康复医学杂志, 2017, **32**(5): 501-508
Hu Y R, Liu X L, Qiao D C. Chin J Rehabil Med, 2017, **32**(5): 501-508

[44] Zheng X, Hasegawa H. Administration of caffeine inhibited adenosine receptor agonist-induced decreases in motor performance, thermoregulation, and brain neurotransmitter

release in exercising rats. Pharmacol Biochem Behav, 2016, **140**: 82-89

[45] 侯莉娟, 成佳俐, 王晓昕, 等. 运动疲劳引起纹状体突触超微结构变化及 D2DR 介导的行为学干预研究. 体育科学, 2017, **37**(6): 62-68
Hou L J, Cheng J L, Wang X X, *et al*. China Sport Sci, 2017, **37**(6): 62-68

[46] Roberts M D, Gilpin L, Parker K E, *et al*. Dopamine D1 receptor modulation in nucleus accumbens lowers voluntary wheel running in rats bred to run high distances. Physiol Behav, 2012, **105**(3): 661-668

[47] Pannier J L, Bouckaert J J, Lefebvre R A. The antiserotonin agent pizotifen does not increase endurance performance in humans. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 1995, **72**(1/2): 175-178

[48] Strachan A T, Leiper J B, Maughan R J. Serotonin 2C receptor blockade and thermoregulation during exercise in the heat. Med Sci Sports Exerc, 2005, **37**(3): 389-394

[49] Thorstensen J R, Taylor J L, Kavanagh J J. Human corticospinal-motoneuronal output is reduced with 5-HT_2 receptor antagonism. J Neurophysiol, 2021, **125**(4): 1279-1288

[50] Goodlich B I, Horan S A, Kavanagh J J. Blockade of 5-HT_2 receptors suppresses rate of torque development and motor unit discharge rate during rapid contractions. J Neurophysiol, 2022, **127**(1): 150-160

[51] Balthazar C H, Leite L H R, Ribeiro R M M, *et al*. Effects of blockade of central dopamine D1 and D2 receptors on thermoregulation, metabolic rate and running performance. Pharmacol Rep, 2010, **62**(1): 54-61

[52] De Bem Alves A C, de Souza Santos N, Santos A P T, *et al*. Adenosine A2A and dopamine D2 receptor interaction controls fatigue resistance. Front Pharmacol, 2024, **15**: 1390187

[53] Guest N S, VanDusseldorp T A, Nelson M T, *et al*. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. J Int Soc Sports Nutr, 2021, **18**(1): 1

[54] Wang Z, Qiu B, Gao J, *et al*. Effects of caffeine intake on endurance running performance and time to exhaustion: a systematic review and meta-analysis. Nutrients, 2022, **15**(1): 148

[55] Cao Y, He W, Ding L, *et al*. Dose-response effects of caffeine during repeated cycling sprints in normobaric hypoxia to exhaustion. Eur J Appl Physiol, 2025, **125**(1): 223-236

[56] Cheuvront S N, Ely B R, Kenefick R W, *et al*. No effect of nutritional adenosine receptor antagonists on exercise performance in the heat. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, **296**(2): R394-R401

[57] Henderson T T, Taylor J L, Thorstensen J R, *et al*. Enhanced availability of serotonin limits muscle activation during high-intensity, but not low-intensity, fatiguing contractions. J Neurophysiol, 2022, **128**(4): 751-762

[58] Kavanagh J J, McFarland A J, Taylor J L. Enhanced availability of serotonin increases activation of unfatigued muscle but exacerbates central fatigue during prolonged sustained contractions. J Physiol, 2019, **597**(1): 319-332

[59] Henderson T T, Thorstensen J R, Morrison S, *et al*. Physiological tremor is suppressed and force steadiness is enhanced with increased availability of serotonin regardless of muscle fatigue. J Neurophysiol, 2022, **127**(1): 27-37

[60] King M, Van Breda K, Stein D J, *et al*. Predicting the ergogenic response to methylphenidate. Eur J Appl Physiol, 2018, **118**(4): 777-784

[61] Klass M, Roelands B, Lévénez M, *et al*. Effects of noradrenaline and dopamine on supraspinal fatigue in well-trained men. Med Sci Sports Exerc, 2012, **44**(12): 2299-2308

[62] Verroken M. Drug use and abuse in sport. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, **14**(1): 1-23

[63] Piacentini M F, Meeusen R, Buyse L, *et al*. No effect of a selective serotonergic/noradrenergic reuptake inhibitor on endurance performance. Eur J Sport Sci, 2002, **2**(6): 1-10

[64] Onus K, Cannon J, Liberts L, *et al*. Acute effects of a dopamine/norepinephrine reuptake inhibitor on neuromuscular performance following self-paced exercise in cool and hot environments. J Therm Biol, 2016, **60**: 60-69

[65] Cordery P, Peirce N, Maughan R J, *et al*. Dopamine/noradrenaline reuptake inhibition in women improves endurance exercise performance in the heat. Scand J Med Sci Sports, 2017, **27**(11): 1221-1230

[66] Davis J M, Zhao Z, Stock H S, *et al*. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003, **284**(2): R399-R404

[67] Kalinski M I, Dluzen D E, Stadulis R. Methamphetamine produces subsequent reductions in running time to exhaustion in mice. Brain Res, 2001, **921**(1/2): 160-164

[68] Hasegawa H, Piacentini M F, Sarre S, *et al*. Influence of brain catecholamines on the development of fatigue in exercising rats in the heat. J Physiol, 2008, **586**(1): 141-149

[69] Marvin G, Sharma A, Aston W, *et al*. The effects of buspirone on perceived exertion and time to fatigue in man. Exp Physiol, 1997, **82**(6): 1057-1060

[70] Wilson W M, Maughan R J. Evidence for a possible role of 5-hydroxytryptamine in the genesis of fatigue in man: administration of paroxetine, a 5-HT re-uptake inhibitor, reduces the capacity to perform prolonged exercise. Exp Physiol, 1992, **77**(6): 921-924

[71] Strüder H K, Hollmann W, Platen P, *et al*. Influence of paroxetine, branched-chain amino acids and tyrosine on neuroendocrine system responses and fatigue in humans. Horm Metab Res, 1998, **30**(4): 188-194

[72] Strachan A T, Leiper J B, Maughan R J. Paroxetine administration to influence human exercise capacity, perceived effort or hormone responses during prolonged exercise in a warm environment. Exp Physiol, 2004, **89**(6): 657-664

[73] Swart J, Lamberts R P, Lambert M I, *et al*. Exercising with reserve: evidence that the central nervous system regulates prolonged exercise performance. Br J Sports Med, 2009, **43**(10): 782-788

[74] Roelands B, Goekint M, Heyman E, *et al*. Acute norepinephrine

reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature. J Appl Physiol (1985), 2008, **105**(1): 206-212

[75] Piacentini M F, Meeusen R, Buyse L, *et al*. Hormonal responses during prolonged exercise are influenced by a selective DA/NA reuptake inhibitor. Br J Sports Med, 2004, **38**(2): 129-133

[76] Dhailappan A, Samiappan S. Impact of diet on neurotransmitters// Rajagopal S, Ramachandran S, Sundararaman G, *et al*. Role of Nutrients in Neurological Disorders. Singapore: Springer Singapore, 2022: 363-383

[77] Zheng Z, Yang X, Liu J, *et al*. Effects of wheat peptide supplementation on anti-fatigue and immunoregulation during incremental swimming exercise in rats. RSC Adv, 2017, **7**(69): 43345-43355

[78] Sheth S, Brito R, Mukherjea D, *et al*. Adenosine receptors: expression, function and regulation. Int J Mol Sci, 2014, **15**(2): 2024-2052

[79] Kashfi S, Ghaedi K, Baharvand H, *et al*. A_1 adenosine receptor activation modulates central nervous system development and repair. Mol Neurobiol, 2017, **54**(10): 8128-8139

[80] Jacobson K A, Gao Z G, Matricon P, *et al*. Adenosine A2A receptor antagonists: from caffeine to selective non-xanthines. Br J Pharmacol, 2022, **179**(14): 3496-3511

[81] 陈昱, 李念. 人参总皂甙对运动性疲劳大鼠海马组织中单胺类递质的影响. 西安体育学院学报, 2011, **28**(1): 99-101, 128
Chen Y, Li N. J Xi' an Phys Educ Univ, 2011, **28**(1): 99-101, 128

[82] Shen M, Yang Y, Wu Y, *et al*. L-theanine ameliorate depressive-like behavior in a chronic unpredictable mild stress rat model *via* modulating the monoamine levels in limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic-circuit related brain regions. Phytother Res, 2019, **33**(2): 412-421

[83] Newsholme E A, Blomstrand E. Branched-chain amino acids and central fatigue. J Nutr, 2006, **136**(1 Suppl): 274S-276S

[84] Brunoni A R, Nitsche M A, Bolognini N, *et al*. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. Brain Stimul, 2012, **5**(3): 175-195

[85] Stagg C J, Antal A, Nitsche M A. Physiology of transcranial direct current stimulation. J ECT, 2018, **34**(3): 144-152

[86] Stagg C J, Nitsche M A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. Neuroscientist, 2011, **17**(1): 37-53

[87] Stagg C J, Bachtiar V, Johansen-Berg H. The role of GABA in human motor learning. Curr Biol, 2011, **21**(6): 480-484

[88] Clark V P, Coffman B A, Trumbo M C, *et al*. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a ^{1}H magnetic resonance spectroscopy study. Neurosci Lett, 2011, **500**(1): 67-71

[89] Brunoni A R, Kemp A H, Shiozawa P, *et al*. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, **23**(11): 1530-1540

[90] McLaren M E, Nissim N R, Woods A J. The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: a brief review. Brain Stimul, 2018, **11**(1): 52-58

[91] Fonteneau C, Redoute J, Haesebaert F, *et al*. Frontal transcranial direct current stimulation induces dopamine release in the ventral striatum in human. Cereb Cortex, 2018, **28**(7): 2636-2646

[92] Kuo H I, Paulus W, Batsikadze G, *et al*. Acute and chronic effects of noradrenergic enhancement on transcranial direct current stimulation-induced neuroplasticity in humans. J Physiol, 2017, **595**(4): 1305-1314

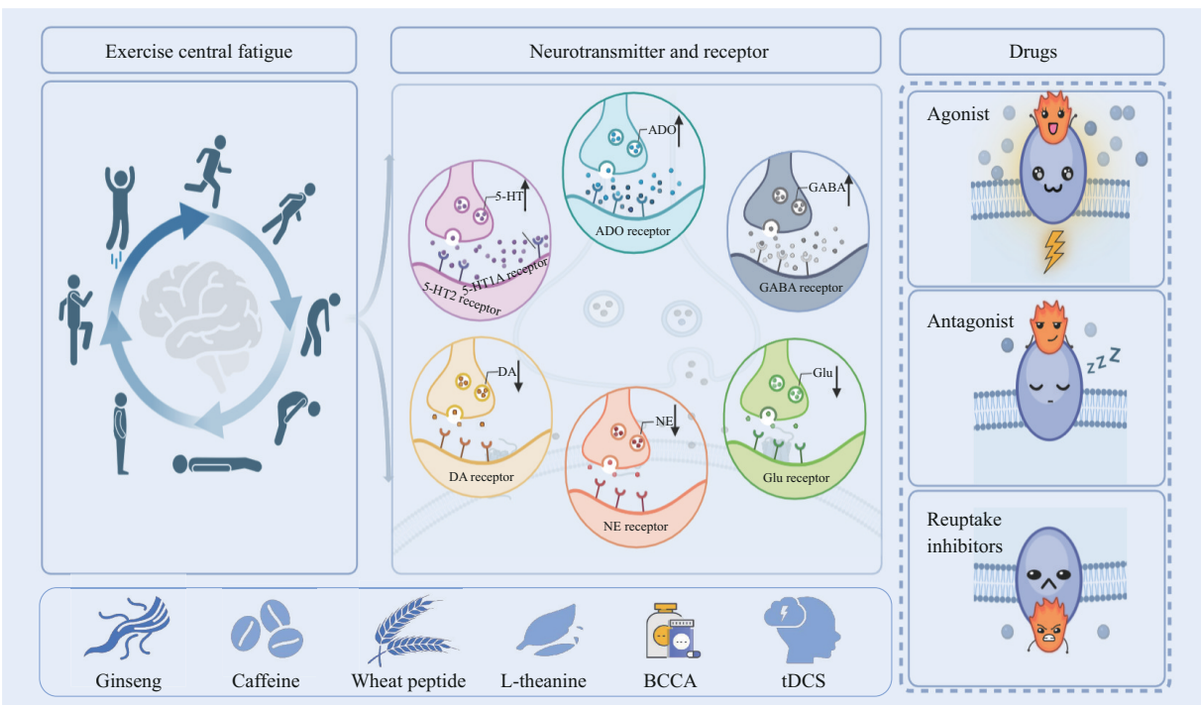
The Mechanisms of Neurotransmitters and Their Receptors in Exercise Central Fatigue*

GUAN Lu-Lu[1)], QI Bo-Te[1)], FENG Du-Shuo[1)], TAN Jing-Wang[1)], CAO Meng[2)], ZOU Yu[1)**]

([1)]*Department of Sport and Exercise Science, College of Education, Zhejiang University, Hangzhou* 310058, China;

[2)]*Sports College, Shenzhen University, Shenzhen* 518060, China)

Graphical abstract



Abstract Exercise fatigue is a complex physiological and psychological phenomenon that includes peripheral fatigue in the muscles and central fatigue in the brain. Peripheral fatigue refers to the loss of force caused at the distal end of the neuromuscular junction, whereas central fatigue involves decreased motor output from the primary motor cortex, which is associated with modulations at anatomical sites proximal to nerves that innervate skeletal muscle. The central regulatory failure reflects a progressive decline in the central nervous system's capacity to recruit motor units during sustained physical activity. Emerging evidence highlights the critical involvement of central neurochemical regulation in fatigue development, particularly through neurotransmitter-mediated modulation. Alterations in neurotransmitter release and receptor activity could influence excitatory and inhibitory signal pathways, thus modulating the perception of fatigue and exercise performance. Increased

*This work was supported by a grant from Zhejiang University 100 Young Professor Project (0019892).

** Corresponding author.

Tel：86-571-88273691，E-mail：zouyuzy@zju.edu.cn

Received：February 8，2025 Accepted：April 26，2025

serotonin (5-HT) could increase perception of effort and lethargy, reduce motor drive to continue exercising, and contribute to exercise fatigue. Decreased dopamine (DA) and noradrenaline (NE) neurotransmission can negatively impact arousal, mood, motivation, and reward mechanisms and impair exercise performance. Furthermore, the serotonergic and dopaminergic systems interact with each other; a low 5-HT/DA ratio enhances motor motivation and improves performance, and a high 5-HT/DA ratio heightens fatigue perception and leads to decreased performance. The expression and activity of neurotransmitter receptors would be changed during prolonged exercise to fatigue, affecting the transmission of nerve signals. Prolonged high-intensity exercise causes excess 5-HT to overflow from the synaptic cleft to the axonal initial segment and activates the 5-HT1A receptor, thereby inhibiting the action potential of motor neurons and affecting the recruitment of motor units. During exercise to fatigue, the DA secretion is decreased, which blocks the binding of DA to D1 receptor in the caudate putamen and inhibits the activation of the direct pathway of the basal ganglia to suppress movement, meanwhile the binding of DA to D2 receptor is restrained in the caudate putamen, which activates the indirect pathway of the basal ganglia to influence motivation. Furthermore, other neurotransmitters and their receptors, such as adenosine (ADO), glutamic acid (Glu), and γ-aminobutyric acid (GABA) also play important roles in regulating neurotransmitter balance and fatigue. The occurrence of central fatigue is not the result of the action of a single neurotransmitter system, but a comprehensive manifestation of the interaction between multiple neurotransmitters. This review explores the important role of neurotransmitters and their receptors in central motor fatigue, reveals the dynamic changes of different neurotransmitters such as 5-HT, DA, NE, and ADO during exercise, and summarizes the mechanisms by which these neurotransmitters and their receptors regulate fatigue perception and exercise performance through complex interactions. Besides, this study presents pharmacological evidence that drugs such as agonists, antagonists, and reuptake inhibitors could affect exercise performance by regulating the metabolic changes of neurotransmitters. Recently, emerging interventions such as dietary bioactive components intake and transcranial electrical stimulation may provide new ideas and strategies for the prevention and alleviation of exercise fatigue by regulating neurotransmitter levels and receptor activity. Overall, this work offers new theoretical insights into the understanding of exercise central fatigue, and future research should further investigate the relationship between neurotransmitters and their receptors and exercise fatigue.

Key words exercise central fatigue, neurotransmitter, receptor

DOI：10.16476/j.pibb.2025.0056 **CSTR**：32369.14.pibb.20250056