



“跑步者高潮”的神经生物学机制*

王云腾¹⁾ 梁家旗¹⁾ 苏婉棠¹⁾ 赵丽^{1,2)} 李岩^{1,2)**}

(¹⁾ 北京体育大学运动人体科学学院, 北京 100084; (²⁾ 北京体育大学北京市运动机能评定与技术分析重点实验室, 北京 100084)

摘要 “跑步者高潮”(runner's high)指在跑步或其他锻炼活动中突然出现的一过性欣快感,具有抗焦虑、镇痛等作用。“跑步者高潮”产生的神经生物学机制未明。本综述总结了研究“跑步者高潮”的人体模型和动物模型,分析了参与“跑步者高潮”产生的神经递质与神经环路,并阐明其与“跑步者高潮”有关的证据与不足,对未来研究进行了展望。研究发现,超过30 min且强度超过70%最大心率的运动可以产生“跑步者高潮”。多巴胺、内源性阿片肽、内源性大麻素、脑源性神经营养因子等物质在运动后升高,可能与“跑步者高潮”有关,但需注意这些物质在中枢与外周及中枢不同部位的功能差异。中脑边缘多巴胺系统、前额叶皮质-伏隔核投射、红核-中脑腹侧被盖区投射、小脑-中脑腹侧被盖区投射、脑-肠轴等神经环路可能参与“跑步者高潮”的调控,但均缺乏直接证据。本文对后期深入研究具有重要意义。

关键词 跑步者高潮, 奖赏, 多巴胺, 内源性大麻素, 神经环路

中图分类号 Q42

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0273

CSTR: 32369.14.pibb.20240273

运动可以促进脑健康、防治神经精神疾病已成为共识^[1-2]。有研究者发现,跑步时会产生“上瘾”的感觉^[3],与吸食成瘾药物产生的感觉相似,由此,“跑步者高潮”(runner's high)的概念被提出。“跑步者高潮”的本质是运动引起的奖赏效应。深入探究“跑步者高潮”的神经生物学机制,对于阐明运动促进脑健康、防治神经精神疾病的生物学机制,寻找运动促进精神健康的潜在靶标和客观评价手段具有理论意义,对于科学地促进大众积极参与体育运动具有潜在应用价值。本文系统梳理了“跑步者高潮”的概念,总结了研究“跑步者高潮”的人体和动物模型,对产生“跑步者高潮”的有关分子和神经环路进行了综述,指出了目前研究存在的不足,对未来的研究内容进行了展望。

1 “跑步者高潮”的概念

目前,在运动心理学领域,将“跑步者高潮”定义为在跑步或其他锻炼活动中突然出现的一过性欣快感,表现为强烈的健康幸福感和时空障碍超越

感等。多年来,“跑步者高潮”的定义一直在被完善(表1),精神医学研究领域早期认为“跑步者高潮”是一种积极的成瘾行为^[4],随后,科研人员开始用“欣快感”和“镇痛感”描述“跑步者高潮”的特征^[5]。随着对“跑步者高潮”认识的加深,“跑步者高潮”的内涵也逐渐被丰富,新近的研究认为“跑步者高潮”是运动引起的疼痛敏感性降低、镇静、欣快和焦虑减少等感觉^[6]。随着研究的深入,“跑步者高潮”的神经生物学机制也在不断被探寻,当前学术界认为“跑步者高潮”的本质就是运动引起的奖赏效应。

* 国家自然科学基金(32000838),国家重点研发计划(2022YFC3600201)和中央高校基本科研业务费专项资金(2024JNPD002, 2023046)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-62989582, E-mail: bsuliyang@bsu.edu.cn

收稿日期: 2024-06-28, 接受日期: 2024-09-27

Table 1 The development of the definition of “runner’s high”

表1 “跑步者高潮”定义的发展

作者	年份	定义
Carmack等 ^[3]	1979	跑步是一种“瘾”
Sachs等 ^[7]	1979	对有规律的体育活动的心理和/或生理成瘾, 其特征是在24~36 h不运动后出现戒断症状
Wagemaker等 ^[8]	1980	跑步者在进行长跑中产生的愉悦状态
Farrell等 ^[4]	1982	长期锻炼者可能会对他们的运动产生心理依赖或“上瘾”
Hinton等 ^[5]	1986	由一种以镇痛和欣快感为特征的超验体验组成
Masters ^[9]	1992	一种积极的全身“放松”和快乐的感受
Dietrich等 ^[10]	2004	被主观地描述为纯粹的快乐、兴高采烈、与自我和/或自然统一的感觉、无尽的平静、内心的和谐、无限的能量和痛感的减少
Boecker等 ^[11]	2008	长跑后的一种欣快状态, 产生包括“愉悦”、“内心和谐”、“无限的能量”, 甚至像毒品一样的“狂欢”感觉
Raichlen等 ^[12]	2012	在中等强度或高强度的有氧运动后产生的神经生物学奖励现象
Fuss等 ^[13]	2015	一种突如其来的愉悦感, 这种愉悦感可以缓解焦虑、镇静和镇痛
Gupta ^[14]	2015	形容任何从事剧烈运动的人所经历的一种欣快状态
Fernandes等 ^[15]	2015	是一种提升毅力的运动, 从而增加运动带来的积极性回报的行为
Hicks等 ^[16]	2019	常用于描述参加耐力跑的运动员所经历的愉悦感
Siebers等 ^[17]	2021	在耐力运动中以欣快和焦虑减轻为特征的一种幸福感
Siebers等 ^[6]	2023	在耐力训练期间或之后的一种情绪状态, 其特征是疼痛敏感性降低、镇静、欣快和焦虑减少, 同时失去时间感并感觉毫不费力

2 “跑步者高潮”的本质是运动奖赏

奖赏指在经受特定刺激后, 产生愉悦的感受, 并希望再次得到此类刺激。近年来, “运动奖赏”的概念被提出, 是指运动后大脑会向与运动有关的区域发送“奖赏”信号, 促使人进行运动, 形成良性效果。运动产生的奖赏效应不仅可以使人体产生“快感”, 增强锻炼者再次从事运动的欲望, 也会对抑郁等精神异常中的快感缺失有改善作用^[18]。

奖赏效应产生的结构基础是脑中的奖赏环路。奖赏环路的组成包括中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area, VTA)、伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、海马和前额叶皮质 (prefrontal cortex, PFC) 等脑区, VTA是奖赏环路的核, 其中的多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元分别与NAc和PFC等形成投射关系, 组成中脑边缘多巴胺系统和皮质多巴胺系统。几乎所有可以引起奖赏效应的物质均会作用于VTA, 引起NAc中DA大量释放, 产生正性奖励作用。前人研究发现, 运动可以增加纹状体DA的含量, 提高DA转换率; 本课题组的研究发现, 跑步运动可以增强VTA DA合成限速酶——酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 表达^[19], 而且可以弥补药物成瘾戒断期奖赏刺激的不足^[20], 这些结果都提示“跑步者高潮”的本质是运动奖赏。近年来研究发

现, 红核 (red nucleus, RN)、NAc、黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc) 以及小脑 (cerebellum, Cb) 等都是与“运动奖赏”有关联的脑区^[21-27], 这些脑区之间相互投射, 形成中脑边缘多巴胺系统 (mesolimbic dopamine system, MLDS)、PFC-NAc、RN-VTA、小脑-VTA等奖赏环路, 这些可能是产生“跑步者高潮”的结构基础。

3 “跑步者高潮”的研究模型

3.1 人体模型

目前对于“跑步者高潮”的人体实验多采用跑步台进行运动干预, 这些研究在运动强度、运动时间、“跑步者高潮”判断方法、急性运动和长期运动等方面存在差异 (图1)。有研究让受试者进行中等强度运动, 希望可以使他们达到“跑步者高潮”^[12]。也有研究发现受试者的运动强度至少要达到最大心率的70%以上才可以出现“跑步者高潮”^[16, 28]。在运动时长方面, 有研究发现运动30 min可以产生“跑步者高潮”^[12], 但也有研究显示, 受试者至少进行55 min的运动才能产生明显的“跑步者高潮”^[16]。这些研究结果之间存在差异的原因可能与研究者判断“跑步者高潮”的方法有关。有研究人员使用Likert 10级评分法在跑者运动结束后15 min调查“跑步者高潮”的出现情况,

此问卷包含情绪、时间感丧失、跑步质量和“跑步者高潮”表现4个指标。达到“跑步者高潮”需满足以下4个标准中的3个：a. 情绪改善（在表情评分表中得分大于1分）；b. 时间感丧失（在跑步过程中至少30 min不看表）；c. 跑步质量高于平均水平（在10分量表中得分高于5分）；d. 至少有一种“跑步者高潮”表现（“强烈”、“轻松”、“放松”和“愉悦”）^[16]。研究显示，中枢和外周的内源性大麻素可能是产生“跑步者高潮”的生物标志物，中等强度以上的运动会引起血浆中花生四烯酸乙醇胺（N-arachidonylethanolamine, AEA）的水平显著升高^[28-30]。随着多组学和生物信息学技术的应用，更多的“跑步者高潮”生物标志物被发现。京都基因和基因组数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）通路富集探寻了“跑步者高潮”与使用成瘾药物（如吗啡）后存在相似变化规律的标志物，在460种唾液miRNA中，有3种miRNA（miR-1237-3p、miR-6743-5p、miR-4254）在“跑步者高潮”人群中产生上升趋势，1种miRNA（miR-4425）在“跑步者高潮”人群中产生下降趋势，2种miRNA（miR-194-5p、miR-4676-3p）在非“跑步者高潮”人群中产生上升趋势。在这6种miRNA的目标mRNA中，miR-1237-3p的目标mRNA——丝裂原活化蛋白激酶11（mitogen-activated protein kinase 11, MAPK11）在“跑步者高潮”人群中的表达显著高于非“跑步者高潮”人群，而且在运动后非“跑步者高潮”人群MAPK11含量进一步降低，提示可以通过静息状态MAPK11的表达水平以及跑后MAPK11表达水平的变化分辨易产生“跑步者高潮”的人群，以及“跑步者高潮”是否产生^[16]。研究人员还对比了产生“跑步者高潮”与未产生“跑步者高潮”个体之间的某些易检测的指标（如心率、血压和唾液血清素等）是否存在差异，以期找到判断“跑步者高潮”的简便方法，但目前尚未发现“跑步者高潮”人群在这些指标上存在特征性变化^[16]。目前关于“跑步者高潮”的人体实验研究多采用一次性的急性运动干预，较少有长期运动干预后的结果。只有一项针对健康人群的为期12周的中等强度有氧运动实验发现，在进行3次/周，40 min/次的运动干预后，运动组的血浆AEA水平下调^[31]，与急性运动后血浆AEA水平变化不一致，这说明血液内源性大麻素对运动的应激和适应结果存在差异，在采用此指标进行“跑步者高潮”

评价时应考虑运动强度和运动时长等因素。在长期运动后出现的“跑步者高潮”现象不能确定是“长期运动”的适应性效果还是检测前“最后一次运动”的急性反应效果。因此，应首先明确一次性运动产生“跑步者高潮”的持续时间、消退时程，进而对长期运动“跑步者高潮”变化特征进行较深入的研究。

3.2 动物模型

目前对于“跑步者高潮”的动物实验多采用自愿跑轮进行运动干预，并通过行为学测试判断动物是否到达“跑步者高潮”（图1）。研究多采用长期运动干预且不限运动强度的方式进行实验，但对于运动时间的限制标准不一。在运动干预方式的选择上，大多数研究采用自主跑轮运动，这是因为同跑台、游泳等运动形式相比，自主跑轮运动更能反应实验动物参与运动的主动性，这与“跑步者高潮”的情绪反应一致。在自主跑轮运动干预过程中，实验人员通过运动总距离判断实验动物的运动量，但是无法对运动强度进行评价。研究发现，运动过程中神经系统的应激反应具有强度依赖性^[32]，“跑步者高潮”的产生也与运动强度密切相关^[16, 28]，但是自主跑轮运动在这方面研究存在局限性。

对于确定实验动物是否产生“跑步者高潮”，科研人员使用多种指标进行评价。“跑步者高潮”的本质是运动奖赏，因此需要确定实验动物是否“爱上”运动或者对运动“成瘾”，有研究使用自主跑轮的运动量进行评价，在两项各为期24 d的大鼠跑轮实验中发现，给予大鼠2 h/d在暗环境中自由使用跑轮，大鼠跑量增加了4倍，而给予大鼠4 h/d在暗环境中自由使用跑轮时，大鼠跑量显著增加^[33]，这提示自主跑量越高，“跑步者高潮”越明显。然而有些实验动物表现为运动量减少，有作者解释这是产生了运动疲劳，但也有作者解释这是产生了“跑步者高潮”的良好情绪反应——镇静^[13]。也有研究使用成瘾医学领域常用的条件性位置偏爱（conditioned place preference, CPP）行为学范式进行评价，研究者分别给予大鼠2周和6周CPP跑轮训练（跑轮放置在CPP的一个箱体中），允许大鼠在夜间自由使用跑轮，而在白天将跑轮锁定，CPP测试后发现，训练6周的大鼠对有活动跑轮的箱体产生偏好，但训练2周的大鼠并没有产生偏好，同时发现，训练6周的大鼠在与奖赏环路有关的脑区VTA、NAc的神经元突触可塑性发生改变^[34]，提

示运动产生的有益效果会随着时间的推移而增强。也有研究使用“跑步者高潮”的情绪反应进行评价, 如急性自愿跑轮运动后的小鼠在明暗箱实验中焦虑样行为减少(在明亮箱中时间增多), 并且在热板实验中表现出更低的热疼痛敏感性(第一次舔爪或跳跃行为时间延迟)^[13]。研究者也使用血液生化指标判断“跑步者高潮”的发生。有研究发现内源性大麻素系统对“跑步者高潮”所表现出的愉悦感、抗焦虑和镇痛等有重要作用^[13, 35]。因此大多数研究人员认为内源性大麻素是判断实验动物是否出现“跑步者高潮”的潜在生物标志物。但一项长

期运动干预的研究发现, 平均日跑量与血浆AEA水平成负相关^[36], 这种相反的结果也对使用内源性大麻素作为生物标志物提出了挑战。综上所述, 评价“跑步者高潮”尚缺乏较准确的客观指标, 可能与不同实验的受试对象、运动方案、采样时间和检测方法的差异有关。建议在后续研究中, 针对特定受试对象, 使用多组学技术, 筛选“跑步者高潮”中产生的潜在生物靶标, 针对重点的有变化的物质, 采用梯度强度, 明确潜在生物靶标和运动强度、主观感受的线性或非线性关系, 寻找判断“跑步者高潮”的准确客观指标。

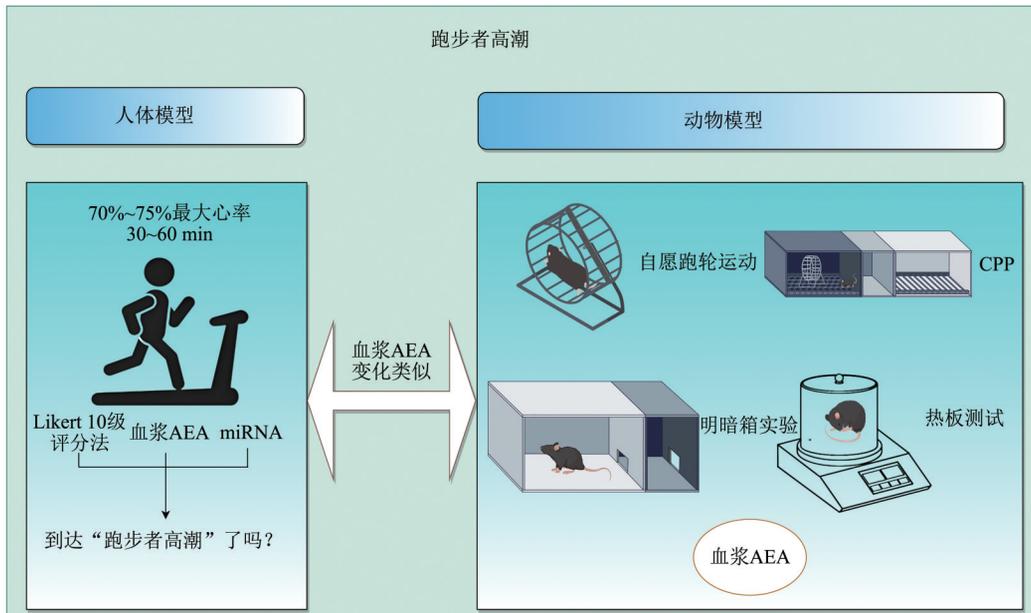


Fig. 1 The researchs model of “runner ’ s high ”

图1 “跑步者高潮” 的研究模型

人体实验多采用跑台运动干预, 并通问卷调查、测量血浆AEA和miRNA等指标进行评价; 动物实验多采用自愿跑轮运动干预, 通过条件性位置偏爱 (CPP)、明暗箱实验 (焦虑情绪)、热板实验 (痛觉敏感性) 等行为学实验以及测量血浆AEA等指标进行评价。AEA: 花生四烯酸乙醇胺 (N-arachidonylethanolamine); miRNA: 微小RNA (microRNA); CPP: 条件性位置偏爱 (conditioned place preference)。图片由Figdraw绘制。

4 “跑步者高潮” 的神经生物学机制

4.1 介导“跑步者高潮” 的分子

4.1.1 多巴胺 (dopamine, DA)

DA是奖赏环路中重要的神经递质。中脑边缘多巴胺系统和 中脑皮质多巴胺系统在奖赏效应调节中发挥重要作用。多个研究发现有氧运动可以增加纹状体、下丘脑、脑干和海马中的DA以及DA代谢产物3,4-二羟基苯乙酸 (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 水平^[37-40],

这些研究似乎为DA介导“跑步者高潮”提供了证据。但是以上研究存在两个问题。第一, 这些研究并没有特异性检测奖赏环路中的DA含量, 而DA在脑中的分布复杂, 不同脑区的DA作用不同, 并非都具有奖赏作用, 如黑质纹状体通路所涉及脑区中DA主要参与运动行为的调节, 而结节漏斗部通路所涉及脑区中DA参与控制催乳素的分泌; 第二, 这些研究检测的是脑区整体的DA含量, 而DA是依赖于动作电位发放形式释放的递质, 奖励刺激出现时, VTA的DA能神经元呈现簇状放电,

会使NAc的DA大量释放,介导产生奖赏行为,因此只有特异性检测奖赏中枢的胞外DA释放才具有一定意义。本课题组前期发现,运动增加小鼠VTA的TH^[19],但运动对DA能神经元簇状放电模式和神经元激活程度没有影响^[41]。这些结果说明DA介导“跑步者高潮”的观点尚需更多的证据。我们认为如果要对“DA介导‘跑步者高潮’产生”这一观点提供强有力证据,需要满足以下几个方面:a.在产生“跑步者高潮”的同时在NAc等检测到胞外DA的释放;b.阻断DA的受体或消除DA的释放,可以抵消“跑步者高潮”的产生;c.促进DA的释放可以产生类似“跑步者高潮”的效应,如增加了实验动物对运动装置所在环境的偏爱程度。

4.1.2 内源性阿片肽 (endogenous opioid peptides, EOP)

EOP主要包括 β 内啡肽、强啡肽和脑啡肽。强啡肽和脑啡肽分别与 κ 阿片受体(κ OR)和 δ 阿片受体(δ OR)结合发挥调控作用, β 内啡肽与 μ 阿片受体(μ OR)和 δ OR结合发挥作用。先前研究表明,下丘脑、VTA、室旁核、NAc等脑区中强啡肽含量增加可促进食物奖赏和药物奖赏,且 β 内啡肽与 μ OR结合促进食物奖赏也已被证实^[42]。

1985年Morgan^[43]提出“跑步者高潮”是由中枢神经系统阿片能传递的变化介导的。在强度较低的跑步运动后,跑者血浆内 β 内啡肽即显著上升,并且具有强度依赖性^[44-45]。规律的有氧运动可以逆转神经性疼痛的迹象,并增加脑中调节疼痛区域的EOP含量^[46],说明运动的镇痛效果是由EOP的上调引起的。对慢性肌肉疼痛大鼠注射阿片受体拮抗剂纳洛酮后进行低强度运动干预,发现纳洛酮在大鼠体内抑制了镇痛效果,而对照组的镇痛效果显著,这为阿片受体可能介导了“跑步者高潮”中的镇痛效果提供了更充分的证据^[47]。也有研究表明,吗啡成瘾小鼠经过跑步机训练后腹侧苍白球(ventral pallidum, VP)脑啡肽异常增高得到恢复^[48],与运动后EOP含量上调的结果相反。

但是近年来不少学者对“内啡肽假说”提出了质疑,认为“跑步者高潮”的产生不是由EOP介导的。 β 内啡肽属于水溶性肽,外周产生的内啡肽无法透过血脑屏障作用于中枢神经系统,从而产生“跑步者高潮”^[49-50]。Siebers等^[17]通过纳洛酮(可穿过血脑屏障)阻断受试者阿片类受体后,让受试者进行45 min的中等强度跑步或步行,发现阿片

类药物阻断并没有阻止“跑步者高潮”带来的欣快感以及焦虑减少。此研究虽然证明外周和中枢产生的内啡肽无法促使“跑步者高潮”的产生,但在实验方法上采用的是使用问卷询问受试者的主观感觉,这会使实验结果的信服度下降。

目前对于“内啡肽假说”学者们态度不一。支持的证据是阻断阿片类受体会减少运动的镇痛效果^[51];反对的证据是外周EOP无法通过血脑屏障,而且阻断阿片类受体对运动引起的愉悦感和抗焦虑作用无影响。镇痛的作用主要是由脊髓的阿片类受体介导,而愉悦和焦虑减轻等高级认知变化是大脑产生的,因此“跑步者高潮”的评价方式以及阿片类受体的作用机制可能是造成以上研究结果存在差异的原因。因此,EOP在“跑步者高潮”中的作用需要进行进一步深入研究,这也提示应谨慎解释运动后血液EOP升高与奖赏效应或情绪改善的因果关系。

4.1.3 内源性大麻素系统 (endocannabinoid system, ECS)

ECS包括内源性大麻素(endocannabinoids, eCBs)、大麻素受体、合成和降解eCBs的酶。eCBs包括AEA与2-花生四烯酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG)。大麻素受体主要包括CB1受体(cannabinoid receptor 1)和CB2受体(cannabinoid receptor 2)两种亚型,都属于G蛋白偶联受体。CB1受体主要在中枢神经系统和某些外周器官中表达,CB2受体主要在免疫细胞中表达。ECS在中枢与学习记忆、神经可塑性、奖赏、神经元发育以及情绪和压力调节相关,在外周与能量平衡、摄食、消化、代谢等生理活动相关^[52]。

eCBs在调节大脑奖赏功能和情绪方面有着重要作用^[53-55],被认为参与介导“跑步者高潮”的产生。人体实验发现急性运动可以使血液eCB增加(表2),并认为eCBs容易穿过血脑屏障(甚至可以通过连接蛋白质复合物调节血脑屏障的通透性)^[56],引起“跑步者高潮”。以70%~80%最大心率进行50 min跑步或骑自行车可以激活eCBs,血浆AEA水平显著提升,产生镇痛效应。由于AEA的高度亲脂性,使其更容易穿过血脑屏障,与CB1受体结合产生作用^[29]。动物研究发现,前脑 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元CB1受体被敲除的小鼠进行急性自愿跑轮运动后,“跑步者高潮”带来的抗焦虑作用消失,当外周CB1和CB2受体被阻断的小鼠进行急性自愿跑轮

运动后,“跑步者高潮”带来的镇痛效果消失^[13]。以上研究结果表明“跑步者高潮”中的不同情绪反应分别由中枢和外周的eCB受体介导(图2)。

对人体和动物模型进行长期中等强度运动训练后研究发现,血浆AEA水平下调;并且血浆AEA水平与平均运动量有关,在适应运动量后产生下调^[31, 36]。一项为期6周的大鼠中等强度跑台干预研究发现,大鼠脑内CB1受体水平无显著性改变^[57]。而另一项为期10周的大鼠中等强度跑台干预研究发现,运动组大鼠淋巴细胞亚群中CB1、CB2受体分别有不同程度的改变^[58],但这两项研究均没有对实验动物的“跑步者高潮”现象进行评价,因此长期运动通过调控eCB产生“跑步者高潮”需要更深入的研究。

综上所述,ECS与“跑步者高潮”之间的研究还在起步阶段,目前证据已经可以证明,ECS在“跑步者高潮”中至关重要,但运动如何增加AEA和2-AG,以及哪一局部的器官或细胞受到运动干预后会增加eCBs的释放还未被探明。此外,运动诱导的中枢eCB增加是由外周合成穿过血脑屏障进入中枢还是直接由中枢合成也尚不清楚。目前已有的文献都聚焦于自己研究的靶点或靶细胞上(如前脑GABA能神经元的CB1受体),但eCB在中枢的受体既位于不同类型的神经元上,也位于神经胶质细胞上,分别发挥调节神经递质释放和免疫反应的作用,运动诱导中枢内的eCB升高后,是否会同时与多个位点的受体结合,结合后产生什么复杂效应也值得深入研究。

4.1.4 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

BDNF是脑内含量最丰富的蛋白质,具有促进神经元生长和突触可塑性的作用。最近的研究发现BDNF也参与了“跑步者高潮”的产生。人体研究发现,急性有氧运动后和长期有氧运动后血浆BDNF均显著增加^[59-60];动物实验发现,运动可以增加脑组织中的BDNF表达^[61]。因此,BDNF在运动促进脑健康中发挥重要作用^[62-63]。BDNF还可以调节奖赏中枢的突触可塑性,可卡因、尼古丁等成瘾物质暴露可以诱导NAc中BDNF表达增加,促进NAc的突触传递,从而导致成瘾的发生^[64-65]。

新近的研究发现,30 d自愿跑轮运动可以增加背侧纹状体BDNF水平,并促进纹状体DA释放^[25],产生运动奖赏效应,这说明BDNF可能参与“跑步者高潮”的产生。本课题组的研究发现,尼古丁成瘾小鼠在戒断期负性情绪增加、奖赏效应降低,NAc的BDNF表达水平增加,导致谷氨酸稳态失衡,促进兴奋性突触传递,运动对正常小鼠和成瘾戒断(奖赏降低)小鼠NAc的BDNF表达表现出差异性调节作用,上调正常小鼠的BDNF表达,下调奖赏降低小鼠的BDNF表达^[65]。另有研究发现,中、低强度强迫运动可以上调吗啡成瘾小鼠认知中枢海马的BDNF水平^[66]。这说明BDNF介导“跑步者高潮”的作用机制可能比较复杂,运动促进正性奖励时,通过上调奖赏中枢的BDNF实现,运动产生奖赏效应以弥补正性奖励缺失时,通过降低过度表达的BDNF实现,即运动通过调控奖赏中枢BDNF表达的稳态产生“跑步者高潮”。

Table 2 Partial research on the changes in circulation levels of endogenous cannabinoid through exercise

表2 有关运动改变内源性大麻素循环水平的部分研究及其主要结果

研究对象	运动干预方式	运动强度	运动持续时间	对照控制方式	实验主要结果 (循环水平)	
					AEA	2-AG
健康成人 (n=10) ^[28]	步行或跑步	强度I: HR<50%AAMHR	30 min	前后比较	强度II ↑ *	-
		强度II: HR~70%AAMHR			强度III ↑ *	
		强度III: HR~80%AAMHR			强度I ↔	
		强度IV: HR~90%AAMHR			强度IV ↔	
男性大学生 (n=24) ^[29]	跑步或骑自行车	70%~80%MHR	45 min	久坐	跑步组 ↑ *	跑步组 ↑
					骑行组 ↑ *	骑行组 ↑
					对照组 ↔	对照组 ↔

续表2

研究对象	运动干预方式	运动强度	运动持续时间	对照控制方式	实验主要结果 (循环水平)	
					AEA	2-AG
年轻男性自行车手 (n=11) [30]	功率自行车骑行	先以55% W_{max} 骑行, 然后以75% W_{max} 骑行	55% W_{max} 60 min 75% W_{max} 约30 min	前后比较	75% W_{max} 骑行后 ↑ *	↔
健康成年人 (n=63) [17]	步行或跑步	70%~85%AAMHR	45 min	<50%AAMHR的步行	运动组 ↑ * 对照组 ↑ *	运动组 ↑ * 对照组 ↑ *
21~50岁的PTSD女性患者 (n=35) [67]	步行或跑步	70%~75%MHR	30 min	45%~50%MHR的步行	运动组 ↑ * 对照组 ↔	运动组 ↔ 对照组 ↔
年轻健康男性 (n=12) [68]	野外徒步	方案1: 低海拔徒步, 约1650 m的累积高度的上升 方案2: 徒步登高约1 780 m	方案1: 4~4.5 h 方案2: 3.5~5.5 h	乘直升机被动上升约1 780 m	方案1 ↑ * 方案2 ↑ * 对照组 ↔	方案1 ↑ 方案2 ↔ 对照组 ↔
健康男性 (n=16) [69]	功率自行车骑行	75% VO_2 储备	30 min	前后比较	↔	运动后15 min ↑ *

HR: 心率; AAMHR: 根据年龄调整的最大心率; PTSD: 创伤性应激障碍; MHR: 最大心率; W_{max} : 最大输出功率。↑增加; ↓降低; ↔无显著变化; - 不适用。* $P<0.05$ 。

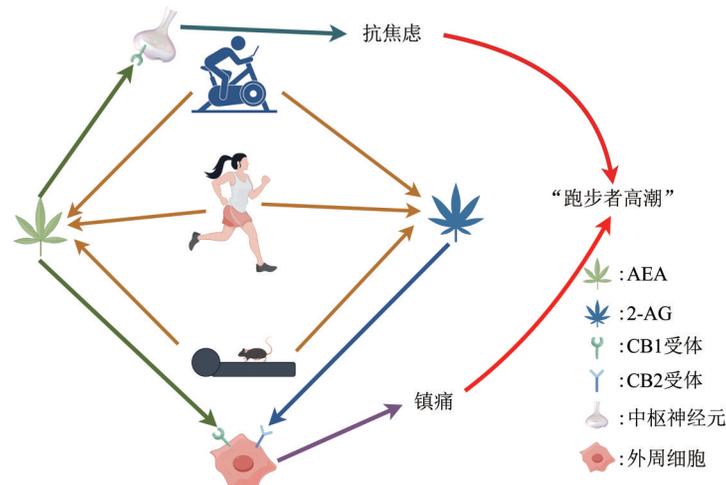


Fig. 2 endocannabinoid system and “runner’s high”

图2 内源性大麻素系统与“跑步者高潮”

“跑步者高潮”诱导的中枢eCBs主要产生抗焦虑作用, 而外周eCBs主要产生镇痛作用。ECS: 内源性大麻素系统 (endocannabinoid system); eCBs: 内源性大麻素 (endocannabinoids); AEA: 花生四烯酸乙醇胺 (N-arachidonylethanolamine); 2-AG: 2-花生四烯酸甘油酯 (2-arachidonoylglycerol); CB1R: I型大麻素受体 (cannabinoid receptor 1); CB2R: II型大麻素受体 (cannabinoid receptor 2)。图片由Figdraw绘制。

4.2 介导“跑步者高潮”的神经环路

4.2.1 中脑边缘多巴胺系统 (mesolimbic dopamine system, MLDS)

VTA是奖赏环路的起始部位, VTA中有DA能神经元 (60%~65%)、GABA能神经元 (30%~35%) 和谷氨酸 (glutamate, Glu) 能神经元 (2%~3%), MLDS是由VTA的DA能神经元投射

到与边缘系统有关的通路组成, 主要涉及VTA、NAc、PFC、杏仁核和纹状体等脑区。NAc分为NAc核部 (core) 和NAc壳部 (shell), NAc核部在奖赏效应中起重要作用。NAc中主要输出神经元包含GABA能的中等多棘突神经元 (medium spiny neurons, MSNs) 和少部分无棘胆碱能中间神经元 (cholinergic interneurons, CINs) (图3)。

Herrera 等^[70] 使用成年雄性大鼠进行自愿或强迫的跑轮运动, 结果发现, 无论是自愿还是强迫运动的大鼠, VTA DA 能神经元激活增加, NAc 中与奖励有关的可塑性标记物 Δ FosB 积累增加。成年大鼠进行 6 周自愿跑轮运动后, VTA 中 TH 的 mRNA 水平增高, 且 NAc 中 Δ FosB 表达增多^[34]。在运动对疼痛的抑制作用研究中发现, 慢性疼痛模型小鼠在 2 周低速跑轮训练后, 疼痛阈值显著增高, 但是在运动期间, 当从 VTA 投射到 NAc 的 DA 能神经元被抑制时, 小鼠的疼痛阈值显著降低^[71]。本课题组发现, 长期规律有氧运动可以增强 VTA DA 能神经元的抑制性突触传递效能, 这可能是运动时 VTA-NAc 环路强力激活, 从而反馈性地使 VTA 的抑制性功能增强, 这种适应效果可以抵抗成瘾物质暴露导致的 DA 能神经元过度激活, 维持 NAc DA 稳态^[19]。药物成瘾的戒断期, VTA DA 能神经元抑制性传递增强, 导致 NAc 的 DA 释放减少, 奖赏缺失, 出现负性情绪; 运动可以弱化 DA 能神经元的抑制性突触传递, 弥补 NAc DA 不足^[20]。前人研究发现, 成瘾物质暴露降低大鼠对跑轮的偏爱程度, 即运动奖赏或“跑步者高潮”的产生可能与药物成瘾的形成共享同一个神经环路^[72]。这些研究结果都表明运动可能通过增强 VTA-NAc 环路产生正性奖赏效应或缓解奖赏不足所致的负性情绪。

NAc MSNs 根据表达的 DA 能受体 (D1 样或 D2 样受体) 分为 D1R-MSNs 和 D2R-MSNs, 这两类神经元的激活分别会把奖赏刺激转化为促进和抑制运动的信号。6 周高强度间歇训练 (high intensity interval training, HIIT) 增强 NAc shell D2R 的结合能力, 但对 D1R 无影响^[73]。因此, NAc 的 D1R-MSNs 和 D2R-MSNs 可能都参与“跑步者高潮”的产生。

虽然目前研究发现运动会分别激活 VTA 和 NAc 的神经元, 从而产生“运动奖赏”效应, 但并没有直接证据 (如使用光遗传或化学遗传) 显示操控 VTA-NAc 环路可以影响“跑步者高潮”的产生。此外, VTA-NAc 环路激活后通过什么受体和信号分子介导“跑步者高潮”也未见报道。

4.2.2 PFC-NAc 投射

PFC-NAc 通路由 NAc 接受 PFC 的 Glu 能兴奋性投射 (图 3, 4)。成瘾药物的寻求是由于 PFC 投射至 NAc 的 Glu 能传递增强有关, 并且 NAc 接受的 Glu 能传递增强是成瘾药物复吸的关键^[74]。Zlebnik 等^[26] 对雌性大鼠进行 21 d 自愿跑轮运动后注射可卡因, 同时对大鼠 PFC 和 NAc 脑区进行 c-Fos 染色, 发现运动组 PFC 和 NAc 脑区 c-Fos 染色低于对照组, 说明运动可以作用于 PFC 和 NAc 产生奖赏效应, 从而降低动物对可卡因的成瘾性, 这

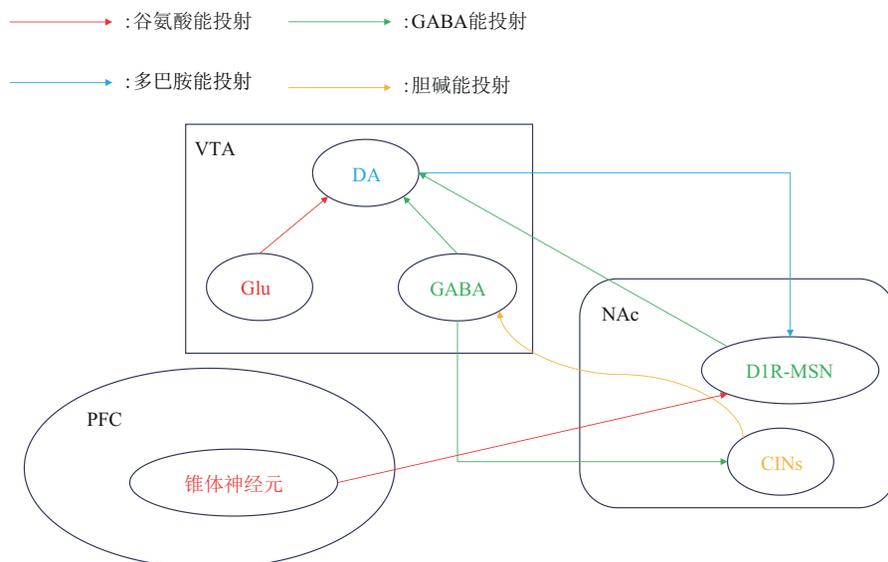


Fig. 3 MLDS and PFC-NAc projection

图3 中脑边缘多巴胺系统和PFC-NAc投射

NAc是引起“跑步者高潮”的关键脑区, 同时接受VTA DA能和GABA能投射以及PFC谷氨酸能投射, 并对VTA产生GABA能和胆碱能投射。PFC: 前额叶皮质 (prefrontal cortex); NAc: 伏隔核 (nucleus accumbens); VTA: 中脑腹侧被盖区 (ventral tegmental area); DA: 多巴胺 (dopamine); Glu: 谷氨酸 (glutamate); GABA: γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid); D1R-MSN: 表达多巴胺受体1的中等多棘突神经元 (medium spiny neuron expressing D1 dopamine receptor); CINs: 胆碱能中间神经元 (cholinergic interneurons)。

为运动通过作用于PFC和NAc产生“跑步者高潮”提供了间接证据。但运动是特异性作用于PFC-NAc环路，还是分别激活了VTA-PFC和VTA-NAc环路而产生“跑步者高潮”尚未可知。后期应至少在以下几方面提供直接研究证据：a. “跑步者高潮”出现时，该环路被激活；b. 使用光遗传或化学遗传等技术阻断该环路可以影响“跑步者高潮”的产生；c. 使用光遗传或化学遗传等技术激活该环路可以产生近似“跑步者高潮”的效果；d. 运动可通过调控该环路缓解奖赏功能障碍有关的精神疾病。

青春期是吸毒、酗酒等成瘾行为的高发期，这些行为的发生与个体的认知控制与奖赏调节能力有关。研究发现，啮齿类和人体的PFC功能相同^[75]，PFC的发育程度是个体认知控制和奖赏调节能力强弱的基础。PFC发育不成熟是青春期对成瘾物质和行为易感的重要原因。PFC在青春期高度发展，与奖赏关系密切的多巴胺输入纤维在青春期持续增加^[76]，多巴胺的增加可以促进突触可塑性、触发PFC结构和功能发育的关键期^[77]。在此关键期内，与奖赏效应关系密切的DA、DA受体、2-AG、AEA、eCBs受体都逐渐增加，DA受体和eCBs受体表达出现峰值^[78]。因此，PFC在未成年和成年期“跑步者高潮”中的作用机制是否相同成为学术界关注的问题。动物实验发现，跑轮运动增加未成年动物PFC的突触可塑性但是对成年动物没有影响，这说明发育期的PFC可能对运动刺激比较敏感^[79]。这一观点也在人体实验上得到了证实，对于未成年人，即使低强度、持续时间短的体力活动也能增强PFC的功能活动^[80]。另有人体实验发现，未成年人和成年人在进行一次性运动过程中PFC的耗氧量均出现增多，且均具有运动强度依赖性；但青少年递增负荷运动过程中PFC的耗氧量变化存在明显的拐点，70%最大负荷以后，PFC的耗氧量出现显著增加，在80%最大负荷以后，PFC耗氧量出现显著降低^[81-82]，这可以解释大强度运动会使“跑步者高潮”（愉悦感）降低的现象^[83]。以上结果提示，运动强度和运动时长对于未成年人PFC的激活程度具有重要影响，青少年的体育运动应达到一定强度且持续足够长时间，以使其出现“跑步者高潮”，但过大强度和过长时间的运动易使青少年对运动的主观感受降低。新近的研究发现，青春期酒精暴露可以导致PFC的突触结构损伤，而运动干预可以缓解这一损伤^[84]，这说明运动虽然是一种奖赏刺激，但与其他奖赏（如酒精）共同作用

于未成年的PFC时并不会导致协同作用，甚至起到与成瘾物质相反的效果，这说明运动作为一种奖赏刺激对PFC的作用十分复杂，尚需进行进一步深入研究。

4.2.3 vHP-NAc投射

腹侧海马（ventral hippocampus, vHP）与奖赏相关情景和环境线索的学习记忆有关。vHP与NAc同时接受VTA的DA能投射（图4），当机体受到奖赏刺激时，DA能神经元在vHP和NAc同时释放DA，从而在vHP储存与奖赏相关的环境线索信息。vHP与NAc之间的Glu能投射调节奖赏行为^[85]，该投射与自然奖赏的寻求^[86-87]和药物奖赏寻求均有关^[85, 88]。成瘾个体的vHP-NAc Glu能传递增强会触发对成瘾物质的寻求^[85]。本课题组研究发现，有氧运动干预后小鼠NAc脑区c-Fos增加，theta-高频gamma相位振幅耦合增强，化学遗传学的证据表明运动通过降低vHP-NAc环路的激活程度弥补成瘾模型戒断期的奖赏缺失^[89]，这说明vHP-NAc环路在运动奖赏效应中也具有一定作用，是潜在的产生“跑步者高潮”的结构基础。

4.2.4 RN-VTA投射

RN位于中脑被盖中央，与上丘高度一致。He等^[21]近期发现RN-VTA具有投射关系（图4）。他们通过ISH测定法测出红核大细胞部（RNm）中有超过75%的巨型和大型Glu能神经元，红核小细胞部（RNp）中有约50%的中小型Glu能神经元。神经环路示踪结果表明，RNm与对侧的VTA存在直接的投射关系，光遗传学和电生理学的结果表明，RNm-VTA的投射是Glu能投射，在小鼠进行自愿跑轮运动后，该环路与c-Fos存在共激活。RNm是中脑的关键运动结构，整合了来自皮质和皮质下脑区的输入，小鼠进行自愿跑轮运动后，RNm对各种输入信息进行整合，再通过Glu能神经元直接投射至VTA，激活VTA DA能神经元，产生“运动奖赏”效应。RN-VTA介导的运动奖赏效应可以减少成瘾药物的摄入，且这种效果在雌性小鼠上更明显。红核脊髓束是锥体外系的重要组成部分，在运动过程中参与运动控制，RN是红核脊髓束的起点，在运动过程中强烈激活，很可能是运动时产生奖赏效应的始动因素。但是目前对于RN-VTA在“跑步者高潮”中的作用机制研究还有很多问题亟待解决。a. 从RN至VTA DA能神经元的Glu能投射是直接的？还是通过红核脊髓束的侧支穿过VTA？b. RN Glu能神经元是否也投射到SNc

DA能神经元? c. RN Glu能神经元是否投射到VTA或SNc中的其他非DA能神经元, 或投射到NAc等其他脑区? d. 尚不清楚RNp中的GABA能神经元是否也投射到中脑DA能或非DA能神经元上等。

4.2.5 小脑-VTA投射

小脑皮质中有5类神经元, 其中Glu能的兴奋性中间神经元颗粒细胞, 接受来自脊髓、脑干等的兴奋性投射^[90], 还有4类GABA能的抑制性神经元, 包括Golgi II型细胞、梨状细胞、篮细胞和星状细胞。其中颗粒细胞可以详细地接受感觉和运动环境信息, 实现对正常运动的调控, 将细微的环境变化传递给下游的梨状细胞^[91]。Carta等^[24]使用神经环路示踪技术证明小脑深部核团(deep cerebellum nuclei, DCN)与VTA DA能神经元存在直接纤维联系, 他们进一步使用电生理学结合光遗传学技术证明小脑至VTA的神经投射是Glu能的

兴奋性投射(图4), 在设定的4个象限中, 在“奖励象限”中光激活该环路可以使小鼠对该象限产生短时间偏爱行为, 在明暗箱实验中, 小鼠天生偏爱阴暗环境, 但当小鼠进入明亮箱体后激活该环路, 小鼠对明箱的偏爱显著增加, 表明DCN至VTA的投射与奖赏行为关系密切, 进而认为此环路是“跑步者高潮”产生的结构和功能基础。但是, 关于小脑-VTA环路投射激活是“跑步者高潮”产生的机制这一结论只是一个推论, 这一推论基于两个基础: a. 小脑是躯体运动中枢, 在运动时激活; b. 光遗传激活该环路会产生“奖赏效应”。但目前尚缺乏运动时该环路被激活或降低该环路阻断“跑步者高潮”产生的直接证据。尽管许多小脑核与VTA都产生联系^[92-93], 但是除Glu能神经元之外, 其他类型神经元与VTA DA能神经元是否形成联系, 最终产生“奖赏效应”的研究还未见报道。

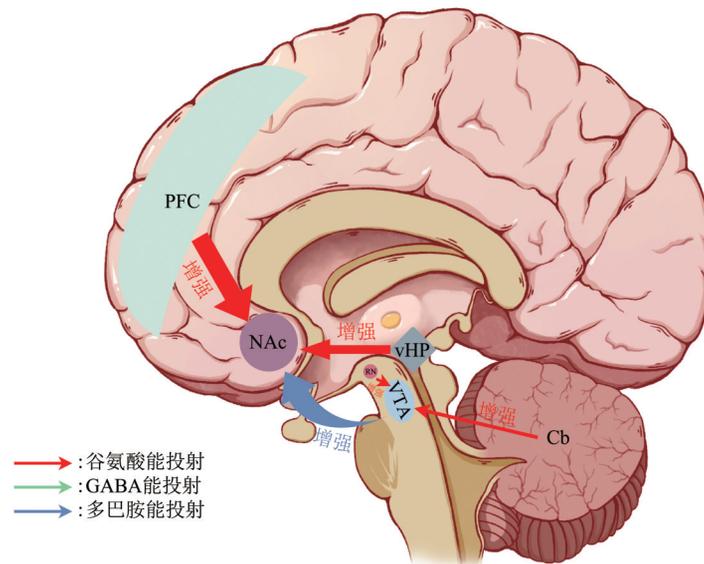


Fig. 4 The neural circuits that mediate “runner’s high”

图4 介导“跑步者高潮”的神经环路

PFC、NAc、VTA、RN、Cb等脑区均参与调控“跑步者高潮”, 产生“跑步者高潮”时增强的神经环路包括Cb→VTA(谷氨酸能)、RN→VTA(谷氨酸能)、vHP→NAc(谷氨酸能)、VTA→NAc(多巴胺能)、PFC→NAc(谷氨酸能)。PFC: 前额叶皮质(prefrontal cortex); NAc: 伏隔核(nucleus accumbens); VTA: 中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area); RN: 红核(red nucleus); Cb: 小脑(cerebellum); vHP: 腹侧海马(ventral hippocampus); GABA: γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid)。图片由Figdraw绘制。

4.2.6 脑-肠轴

脑-肠轴是大脑与肠道之间互通的双向调节轴, 主要由肠神经系统、神经免疫系统、中枢神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴等组成^[94]。近期对肠道与纹状体之间的神经通路研究发现, 运动对纹状体DA水平的影响是通过肠道脂肪酸酰胺(fatty acid

amides, FAAs)代谢产物介导的^[95]。肠道FAAs的代谢产物通过与CB1受体结合, 刺激TRPV1⁺感觉神经元, 将运动诱导的传入信号发送至大脑, 使得纹状体中可降解DA的单胺氧化酶(MAO)含量下调, 提高DA水平, 增强运动能力。同时他们提出“跑步者高潮”所带来的镇痛作用依赖于肠道菌群

定植和外周的CB1信号传导。但是运动能力的提高与“跑步者高潮”的产生并不相同，因此对于脑道与纹状体之间神经通路的机制还需进一步探究。

5 总结与展望

虽然早在20世纪人们就已经发现“跑步者高潮”这个现象，但是对于“跑步者高潮”的研究才刚刚开始。目前研究已经发现“跑步者高潮”与“成瘾”极其相似，其中的神经生物学机制也与“奖赏环路”有关。但是对于“跑步者高潮”的机制研究方面还有很多问题亟待解决。a. 目前关于“跑步者高潮”的研究大多是进行一次性运动，长期运动中的“跑步者高潮”变化特征仍有待探索。b. 在“跑步者高潮”的人体实验中，多采用量表的方法对受试者进行评价，缺少客观指标，部分有潜力的生物标志物（如内源性大麻素）在一次性运动和长期运动后的变化特征不一致，增加了研究难度。c. 当前对于DA、EOP和eCB参与形成“跑步者高潮”的证据几乎都来自于运动后外周和/或中枢中这些物质出现了增加，但应注意外周的物质（如EOP）是否能进入血脑屏障和递质（如DA）在不同脑区与不同受体结合作用完全不同等问题。d. 在“跑步者高潮”中枢环路机制的研究中，目前多数证据为运动后部分脑区出现了激活。这些脑区之间是否存在介导“跑步者高潮”的功能性环路？调控这些环路是否可影响“跑步者高潮”的产生？在与“跑步者高潮”有关的神经递质以及神经环路中，哪一种或哪几种递质或环路对于“跑步者高潮”的产生有较为明显的作用？e. 虽然已有研究发现在特定的运动强度下进行训练可以触发“跑步者高潮”，但是不论是在有训练经验的跑者还是在业余跑者中，都有相当一部分人群没有经历过“跑步者高潮”。能否通过更科学的训练方法或技术手段使大众更容易经历“跑步者高潮”，从而更愿意进行运动？f. “跑步者高潮”与“成瘾”行为极其相似，并有实验报道运动可以逆转烟草、毒品等成瘾行为，但为什么运动人群乃至运动员中仍有相当大一部分人群吸烟或使用成瘾性药物，而不是去追求运动所带来的“快感”？解决以上问题对于增强主观运动的意愿，促进运动改善神经精神疾病的临床应用，以及增强全民体质有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Verhoeven J E, Han L K M, Lever-van Milligen B A, *et al.* Antidepressants or running therapy: comparing effects on mental and physical health in patients with depression and anxiety disorders. *J Affect Disord*, 2023, **329**: 19-29
- [2] Li Y, Zhou L, Xiao L, *et al.* Wheel running during pregnancy alleviates anxiety-and depression-like behaviors during the postpartum period in mice: the roles of NLRP3 neuroinflammation activation, prolactin, and the prolactin receptor in the hippocampus. *Neurochem Res*, 2024, **49**(9): 2615-2635
- [3] Carmack M A, Martens R. Measuring commitment to running: a survey of runners' attitudes and mental states. *J Sport Psychol*, 1979, **1**(1): 25-42
- [4] Farrell P A, Gates W K, Maksud M G, *et al.* Increases in plasma beta-endorphin/beta-lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1982, **52**(5): 1245-1249
- [5] Hinton E R, Taylor S. Does placebo response mediate runner's high?. *Percept Mot Skills*, 1986, **62**(3): 789-790
- [6] Siebers M, Biedermann S V, Fuss J. Do endocannabinoids cause the runner's high? Evidence and open questions. *Neuroscientist*, 2023, **29**(3): 352-369
- [7] Sachs M L, Pargman D. Running addiction: a depth interview examination. *J Sport Behav*, 1979, **2**: 143-155
- [8] Wagemaker H, Goldstein L. The runner's high. *J Sports Med Phys Fitness*, 1980, **20**(2): 227-229
- [9] Masters K S. Hypnotic susceptibility, cognitive dissociation, and runner's high in a sample of marathon runners. *Am J Clin Hypn*, 1992, **34**(3): 193-201
- [10] Dietrich A, McDaniel W F. Endocannabinoids and exercise. *Br J Phys Med*, 2004, **38**(5): 536-541
- [11] Boecker H, Sprenger T, Spilker M E, *et al.* The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex*, 2008, **18**(11): 2523-2531
- [12] Raichlen D A, Foster A D, Gerdeman G L, *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**(Pt 8): 1331-1336
- [13] Fuss J, Steinle J, Bindila L, *et al.* A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(42): 13105-13108
- [14] Gupta S, Mittal S. Runner's high: a review of the plausible mechanisms underlying exercise-induced ecstasy. *Saudi J Sports Med*, 2015, **15**(3): 207
- [15] Fernandes M F A, Matthys D, Hryhorczuk C, *et al.* Leptin suppresses the rewarding effects of running via STAT3 signaling in dopamine neurons. *Cell Metab*, 2015, **22**(4): 741-749
- [16] Hicks S D, Jacob P, Perez O, *et al.* The transcriptional signature of a runner's high. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, **51**(5): 970-978
- [17] Siebers M, Biedermann S V, Bindila L, *et al.* Exercise-induced euphoria and anxiolysis do not depend on endogenous opioids in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, **126**: 105173
- [18] Smith P J, Merwin R M. The role of exercise in management of

- mental health disorders: an integrative review. *Annu Rev Med*, 2021, **72**: 45-62
- [19] 李岩, 张杰, 顾博雅, 等. 有氧运动改善尼古丁成瘾小鼠中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元“去抑制”. *北京体育大学学报*, 2022, **45**(2): 96-106
Li Y, Zhang J, Gu B Y, *et al.* *J Beijing Sport Univ*, 2022, **45**(2): 96-106
- [20] 吉春燕, 汪澳哲, 吕媛媛, 等. 有氧运动对尼古丁戒断小鼠 VTA 多巴胺神经元抑制性突触传递效能的影响. *中国实验动物学报*, 2022, **30**(8): 1023-1033
Ji C Y, Wang A Z, Lyu Y Y, *et al.* *Acta Lab Animalis Sci Sin*, 2022, **30**(8): 1023-1033
- [21] He Y, Madeo G, Liang Y, *et al.* A red nucleus-VTA glutamate pathway underlies exercise reward and the therapeutic effect of exercise on cocaine use. *Sci Adv*, 2022, **8**(35): eabo1440
- [22] Gan Y, Dong Y, Dai S, *et al.* The different cell-specific mechanisms of voluntary exercise and forced exercise in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, 2023, **240**: 109714
- [23] Almikhlaifi M A. The role of exercise in Parkinson's disease. *Neurosciences (Riyadh)*, 2023, **28**(1): 4-12
- [24] Carta I, Chen C H, Schott A L, *et al.* Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior. *Science*, 2019, **363**(6424): eaav0581
- [25] Bastioli G, Arnold J C, Mancini M, *et al.* Voluntary exercise boosts striatal dopamine release: evidence for the necessary and sufficient role of BDNF. *J Neurosci*, 2022, **42**(23): 4725-4736
- [26] Zlebnik N E, Hedges V L, Carroll M E, *et al.* Chronic wheel running affects cocaine-induced c-Fos expression in brain reward areas in rats. *Behav Brain Res*, 2014, **261**: 71-78
- [27] Zhou Y, Stubbs R J, Finlayson G. A neurocognitive perspective on the relationship between exercise and reward: implications for weight management and drug addiction. *Appetite*, 2023, **182**: 106446
- [28] Raichlen D A, Foster A D, Seillier A, *et al.* Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity. *Eur J Appl Physiol*, 2013, **113**(4): 869-875
- [29] Sparling P B, Giuffrida A, Piomelli D, *et al.* Exercise activates the endocannabinoid system. *Neuroreport*, 2003, **14**(17): 2209-2211
- [30] Heyman E, Gamelin F X, Goekint M, *et al.* Intense exercise increases circulating endocannabinoid and BDNF levels in humans—possible implications for reward and depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, **37**(6): 844-851
- [31] Belitardo de Oliveira A, de Mello M T, Tufik S, *et al.* Weight loss and improved mood after aerobic exercise training are linked to lower plasma anandamide in healthy people. *Physiol Behav*, 2019, **201**: 191-197
- [32] Matei D, Trofin D, Iordan D A, *et al.* The endocannabinoid system and physical exercise. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(3): 1989
- [33] Eikelboom R, Lattanzio S B. Wheel access duration in rats: II. day-night and within-session changes. *Behav Neurosci*, 2003, **117**(4): 825-832
- [34] Greenwood B N, Foley T E, Le T V, *et al.* Long-term voluntary wheel running is rewarding and produces plasticity in the mesolimbic reward pathway. *Behav Brain Res*, 2011, **217**(2): 354-362
- [35] Galdino G, Romero T R L, Silva J F P, *et al.* The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology*, 2014, **77**: 313-324
- [36] Biedermann S V, Auer M K, Bindila L, *et al.* Restricted vs. unrestricted wheel running in mice: effects on brain, behavior and endocannabinoids. *Horm Behav*, 2016, **86**: 45-54
- [37] Foley T E, Fleshner M. Neuroplasticity of dopamine circuits after exercise: implications for central fatigue. *Neuromolecular Med*, 2008, **10**(2): 67-80
- [38] Boecker H, Daamen M, Maurer A, *et al.* Fractional amplitude of low-frequency fluctuations associated with μ -opioid and dopamine receptor distributions in the central nervous system after high-intensity exercise bouts. *Front Neuroimaging*, 2024, **3**: 1332384
- [39] Tang C, Liu M, Zhou Z, *et al.* Treadmill exercise alleviates cognition disorder by activating the FNDC5: dual role of integrin $\alpha V/\beta 5$ in Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(9): 7830
- [40] Hattori S, Naoi M, Nishino H. Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Res Bull*, 1994, **35**(1): 41-49
- [41] 李浩. 有氧运动对尼古丁成瘾戒断小鼠外侧缰核神经元群体编码特征的影响[D]. 北京: 北京体育大学, 2024
Li H. Effect of Aerobic Exercise on the Encoding in Neuronal Populations of LHB in Nicotine Withdrawal Mice[D]. Beijing: Beijing Sport University, 2024
- [42] Conway S M, Mikati M O, Al-Hasani R. Challenges and new opportunities for detecting endogenous opioid peptides in reward. *Addict Neurosci*, 2022, **2**: 100016
- [43] Morgan W P. Affective beneficence of vigorous physical activity. *Med Sci Sports Exerc*, 1985, **17**(1): 94-100
- [44] Colt E W D, Wardlaw S L, Frantz A G. The effect of running on plasma β -endorphin. *Life Sci*, 1981, **28**(14): 1637-1640
- [45] Howlett T A, Tomlin S, Ngahfoong L, *et al.* Release of beta endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1984, **288**(6435): 1950-1952
- [46] Stagg N J, Mata H P, Ibrahim M M, *et al.* Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: role of endogenous opioids. *Anesthesiology*, 2011, **114**(4): 940-948
- [47] Bement M K, Sluka K A. Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, **86**(9): 1736-1740
- [48] Dong Y G, Gan Y, Fu Y, *et al.* Treadmill exercise training inhibits morphine CPP by reversing morphine effects on GABA neurotransmission in D2-MSNs of the accumbens-pallidal pathway in male mice. *Neuropsychopharmacology*, 2024, **49**: 1700-1710
- [49] Pardridge W M, Triguero D, Buciak J L. Beta-endorphin chimeric peptides: transport through the blood-brain barrier *in vivo* and

- cleavage of disulfide linkage by brain. *Endocrinology*, 1990, **126**(2): 977-984
- [50] Ślusarz M J. Molecular insights into the mechanism of sugar-modified enkephalin binding to opioid receptors. *Comput Biol Chem*, 2022, **101**: 107783
- [51] Jelen L A, Stone J M, Young A H, *et al.* The opioid system in depression. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **140**: 104800
- [52] Aizpurua-Olaizola O, Elezgarai I, Rico-Barrio I, *et al.* Targeting the endocannabinoid system: future therapeutic strategies. *Drug Discov Today*, 2017, **22**(1): 105-110
- [53] Parsons L H, Hurd Y L. Endocannabinoid signalling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2015, **16**(10): 579-594
- [54] Martín-Pérez C, Contreras-Rodríguez O, Pastor A, *et al.* Endocannabinoid signaling of homeostatic status modulates functional connectivity in reward and salience networks. *Psychopharmacology*, 2022, **239**(5): 1311-1319
- [55] Kwee C M B, Leen N A, Van der Kamp R C, *et al.* Anxiolytic effects of endocannabinoid enhancing compounds: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, **72**: 79-94
- [56] Hagan K, Varelas P, Zheng H. Endocannabinoid system of the blood-brain barrier: current understandings and therapeutic potentials. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2022, **7**(5): 561-568
- [57] Swenson S, Hamilton J, Robison L, *et al.* Chronic aerobic exercise: lack of effect on brain CB1 receptor levels in adult rats. *Life Sci*, 2019, **230**: 84-88
- [58] Valencia-Sánchez S, Nava-Castro K E, Palacios-Arreola M I, *et al.* Chronic exercise modulates the cellular immunity and its cannabinoid receptors expression. *PLoS One*, 2019, **14**(11): e0220542
- [59] Bugge Kambestad O, Sirevåg K, Mrdalj J, *et al.* Physical exercise and serum BDNF levels: accounting for the Val66Met polymorphism in older adults. *Cogn Behav Neurol*, 2023, **36**(4): 219-227
- [60] Dai Y, Ding H, Lu X, *et al.* CCRT and aerobic exercise: a randomised controlled study of processing speed, cognitive flexibility, and serum BDNF expression in schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2022, **8**(1): 84
- [61] Zhang S, Gu B, Zhen K, *et al.* Effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease models: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, 2024, **126**: 105538
- [62] Koo J H, Kwon I S, Kang E B, *et al.* Neuroprotective effects of treadmill exercise on BDNF and PI₃K/Akt signaling pathway in the cortex of transgenic mice model of Alzheimer's disease. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2013, **17**(4): 151-160
- [63] Sohroforouzani A M, Shakerian S, Ghanbarzadeh M, *et al.* Effect of forced treadmill exercise on stimulation of BDNF expression, depression symptoms, tactile memory and working memory in LPS-treated rats. *Behav Brain Res*, 2022, **418**: 113645
- [64] McGinty J F. BDNF as a therapeutic candidate for cocaine use disorders. *Addict Neurosci*, 2022, **2**: 100006
- [65] 王世娇, 郭燕霞, 安莎莎, 等. 高强度间歇运动对尼古丁成瘾小鼠戒断期伏隔核谷氨酸摄取功能的影响//中国体育科学学会. 第十三届全国体育科学大会论文摘要集——墙报交流(体质与健康分会)(二). 天津: 中国体育科学学会, 2023: 60-61
- Wang S J, Guo Y X, An S S, *et al.* The effect of high-intensity interval exercise on glutamate uptake function in the nucleus accumbens of nicotine addicted mice during withdrawal period// Chinese Society of Sports Science. Abstract Collection of the 13th National Sports Science Conference— Wall Newspaper Exchange (Physical Fitness and Health Branch) (2). Tianjin: Chinese Society of Sports Science, 2023:60-61
- [66] Malekloo R, Nematollahi S, Vafaei A A, *et al.* Effects of different intensities of treadmill exercise on cued fear extinction failure, hippocampal BDNF decline, and Bax/Bcl-2 ratio alteration in chronic-morphine treated male rats. *Behav Brain Res*, 2022, **421**: 113732
- [67] Crombie K M, Sartin-Tarm A, Sellnow K, *et al.* Exercise-induced increases in anandamide and BDNF during extinction consolidation contribute to reduced threat following reinstatement: preliminary evidence from a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, **132**: 105355
- [68] Feuerecker M, Hauer D, Toth R, *et al.* Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions. *Eur J Appl Physiol*, 2012, **112**(7): 2777-2781
- [69] Cedernaes J, Fanelli F, Fazzini A, *et al.* Sleep restriction alters plasma endocannabinoids concentrations before but not after exercise in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, **74**: 258-268
- [70] Herrera J J, Fedynska S, Ghasem P R, *et al.* Neurochemical and behavioural indices of exercise reward are independent of exercise controllability. *Eur J Neurosci*, 2016, **43**(9): 1190-1202
- [71] Wakaizumi K, Kondo T, Hamada Y, *et al.* Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: a study for specific neural control with gi-DREADD in mice. *Mol Pain*, 2016, **12**: 1744806916681567
- [72] Aarde S M, Huang P K, Dickerson T J, *et al.* Binge-like acquisition of 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) self-administration and wheel activity in rats. *Psychopharmacology*, 2015, **232**(11): 1867-1877
- [73] Tyler J, Podaras M, Richardson B, *et al.* High intensity interval training exercise increases dopamine D2 levels and modulates brain dopamine signaling. *Front Public Health*, 2023, **11**: 1257629
- [74] Su H, Bai J, Fan Y, *et al.* The distinct roles of various neurotransmitters in modulating methamphetamine-induced conditioned place preference in relevant brain regions in mice. *Neuroreport*, 2022, **33**(3): 101-108
- [75] Mashour G A, Pal D, Brown E N. Prefrontal cortex as a key node in arousal circuitry. *Trends Neurosci*, 2022, **45**(10): 722-732
- [76] Reynolds L M, Pokinko M, Torres-Berrio A, *et al.* DCC receptors drive prefrontal cortex maturation by determining dopamine axon targeting in adolescence. *Biol Psychiatry*, 2018, **83**(2): 181-192
- [77] Larsen B, Luna B. Adolescence as a neurobiological critical period

- for the development of higher-order cognition. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, **94**: 179-195
- [78] Peters K Z, Naneix F. The role of dopamine and endocannabinoid systems in prefrontal cortex development: adolescence as a critical period. *Front Neural Circuits*, 2022, **16**: 939235
- [79] Eddy M C, Green J T. Running wheel exercise reduces renewal of extinguished instrumental behavior and alters medial prefrontal cortex neurons in adolescent, but not adult, rats. *Behav Neurosci*, 2017, **131**(6): 460-469
- [80] Naito T, Oka K, Ishii K. Hemodynamics of short-duration light-intensity physical exercise in the prefrontal cortex of children: a functional near-infrared spectroscopy study. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 15587
- [81] Ganesan G, Leu S Y, Cerussi A, *et al.* Cerebral and muscle tissue oxygenation during incremental cycling in male adolescents measured by time-resolved near-infrared spectroscopy. *Pediatr Exerc Sci*, 2016, **28**(2): 275-285
- [82] Giles G E, Bruny  T T, Eddy M D, *et al.* Acute exercise increases oxygenated and deoxygenated hemoglobin in the prefrontal cortex. *Neuroreport*, 2014, **25**(16): 1320-1325
- [83] Vandoni M, Codrons E, Marin L, *et al.* Psychophysiological responses to group exercise training sessions: does exercise intensity matter?. *PLoS One*, 2016, **11**(8): e0149997
- [84] Hamilton G F, Criss K J, Klintsova A Y. Voluntary exercise partially reverses neonatal alcohol-induced deficits in mPFC layer II/III dendritic morphology of male adolescent rats. *Synapse*, 2015, **69**(8): 405-415
- [85] Griffin W C, Lopez M F, Woodward J J, *et al.* Alcohol dependence and the ventral hippocampal influence on alcohol drinking in male mice. *Alcohol*, 2023, **106**: 44-54
- [86] D carie-Spain L, Liu C M, Lauer L T, *et al.* Ventral hippocampus-lateral septum circuitry promotes foraging-related memory. *Cell Rep*, 2022, **40**(13): 111402
- [87] Nguyen R, Sivakumaran S, Lambe E K, *et al.* Ventral hippocampal cholecystokinin interneurons gate contextual reward memory. *iScience*, 2024, **27**(2): 108824
- [88] Allingbjerg M L, Hansen S N, Secher A, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptors in nucleus accumbens, ventral hippocampus, and lateral septum reduce alcohol reinforcement in mice. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2023, **31**(3): 612-620
- [89] 蔡伽佳. 有氧运动调节腹侧海马-伏隔核环路神经元群体协同编码促进尼古丁成瘾记忆消除的机制研究[D]. 北京:北京体育大学, 2024
- Cai J J. Study on The Mechanisms of Aerobic Exercise-induced Reduction in Addiction Memory by Regulating the Cooperative Coding of Neurons in Ventral Hippocampus-nucleus Accumbens Circuit[D]. Beijing: Beijing Sport University, 2024
- [90] Bengtsson F, J rntell H. Sensory transmission in cerebellar granule cells relies on similarly coded mossy fiber inputs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(7): 2389-2394
- [91] Lee J H, Khan M M, Stark A P, *et al.* Cerebellar granule cell signaling is indispensable for normal motor performance. *Cell Rep*, 2023, **42**(5): 112429
- [92] O'Shea I M, Popal H S, Olson I R, *et al.* Distinct alterations in cerebellar connectivity with substantia nigra and ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 3289
- [93] Manto M, Adamaszek M, Apps R, *et al.* Consensus paper: cerebellum and reward. *Cerebellum*, 2024, **23**(5): 2169-2192
- [94] Stilling R M, van de Wouw M, Clarke G, *et al.* The neuropharmacology of butyrate: the bread and butter of the microbiota-gut-brain axis?. *Neurochem Int*, 2016, **99**: 110-132
- [95] Dohnalov L, Lundgren P, Carty J R E, *et al.* A microbiome-dependent gut-brain pathway regulates motivation for exercise. *Nature*, 2022, **612**(7941): 739-747

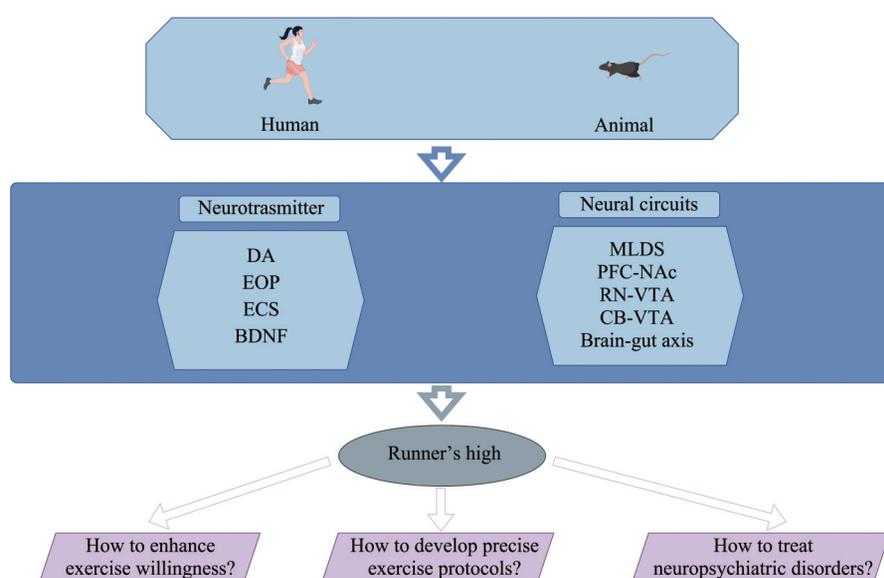
The Neurobiological Mechanisms of Runner's High*

WANG Yun-Teng¹, LIANG Jia-Qi¹, SU Wan-Tang¹, ZHAO Li^{1,2}, LI Yan^{1,2}**

¹*School of Sport Science, Beijing Sport University, Beijing 100084, China;*

²*Beijing Key Laboratory of Sports Performance and Skill Assessment, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)*

Graphical abstract



Abstract “Runner’s high” refers to a momentary sense of pleasure that suddenly appears during running or other exercise activities, characterized by anti-anxiety, pain relief, and other symptoms. The neurobiological mechanism of “runner’s high” is unclear. This review summarizes human and animal models for studying “runner’s high”, analyzes the neurotransmitters and neural circuits involved in runner’s high, and elucidates the evidence and shortcomings of researches related to “runner’s high”. This review also provides prospects for future research. Research has found that exercise lasting more than 30 min and with an intensity exceeding 70% of the maximum heart rate can reach a “runner’s high”. Human experiments on “runner’s high” mostly use treadmill exercise intervention, and evaluate it through questionnaire surveys, measurement of plasma AEA, miRNA and other indicators. Animal experiments often use voluntary wheel running intervention, and evaluate it through behavioral experiments such as conditional place preference, light dark box experiments (anxiety), hot plate experiments (pain sensitivity), and measurement of plasma AEA and other indicators. Dopamine, endogenous opioid peptides, endogenous cannabinoids, brain-derived neurotrophic factor, and other substances

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32000838), National Key R & D Program of China (2022YFC3600201), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2024JNPD002, 2023046).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-62989582, E-mail: bsuliyang@bsu.edu.cn

Received: June 28, 2024 Accepted: September 27, 2024

increase after exercise, which may be related to the “runner’s high”. However, attention should be paid to the functional differences of these substances in the central and peripheral regions, as well as in different brain regions. Moreover, current studies have not identified the targets of the neurotransmitters or neural factors mentioned above, and further in-depth researches are needed. The mesolimbic dopamine system, prefrontal cortex-nucleus accumbens projection, ventral hippocampus-nucleus accumbens projection, red nucleus-ventral tegmental area projection, cerebellar-ventral tegmental area projection, and brain-gut axis may be involved in the regulation of runner’s high, but there is a lack of direct evidence to prove their involvement. There are still many issues that need to be addressed in the research on the neurobiological mechanisms of “runner’s high”. (1) Most studies on “runner’s high” involve one-time exercise, and the characteristics of changes in “runner’s high” during long-term exercise still need to be explored. (2) The using of scales to evaluate subjects lead to the lacking of objective indicators. However, some potential biomarkers (such as endocannabinoids) have inconsistent characteristics of changes after one-time and long-term exercise. (3) The neurotransmitters involved in the formation of the “runner’s high” all increase in the peripheral and/or central nervous system after exercise. Attention should be paid to whether peripheral substances can enter the blood-brain barrier and the binding effects of neurotransmitters to different receptors are completely different in different brain regions. (4) Most of the current evidence show that some brain regions are activated after exercise. Is there a functional circuit mediating “runner’s high” between these brain regions? (5) Although training at a specific exercise intensity can lead to “runner’s high”, most runners have not experienced “runner’s high”. Can more scientific training methods or technological means be used to make it easier for people to experience the “runner’s high” and thus be more willing to engage in exercise? (6) The “runner’s high” and “addiction” behaviors are extremely similar, and there are evidences that exercise can reverse addictive behaviors. However, why is there still a considerable number of people in the sports population and even athletes who smoke or use addictive drugs instead of pursuing the “pleasure” brought by exercise? Solving the problems above is of great significance for enhancing the desire of exercise, improving the clinical application of neurological and psychiatric diseases through exercise, and enhancing the overall physical fitness of the population.

Key words runner’s high, reward, dopamine, endogenous cannabinoids, neural circuits

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0273

CSTR: 32369.14.pibb.20240273