



探索高强度运动对静坐少动生活方式大学生 代谢应答的影响 Effect of High Intensity Exercise on Metabolic Response Sedentary Lifestyle in College Students

苏利强¹, 陈海春^{1*}, 温岱宗¹, 李加鹏^{1,2}, 袁恩³, 周立分³, 李国庆¹
SU Liqiang¹, CHEN Haichun^{1*}, WEN Daizong¹, LI Jiapeng^{1,2},
YUAN En³, ZHOU Lifeng³, LI Guoqing¹

摘要:目的:探索高强度运动对静坐少动生活方式(sedentary lifestyle, SDLS)人群代谢应答的影响。方法:对14名SDLS大学生进行为期6周的高强度运动(4~5次/周)干预,每次练习密度为50%~60%,运动强度高于80% HR_{max},每次练习时间为50~90 min,分别在运动前后测试身体形态机能指标,在干预前和干预后24 h收集晨尿用于差异代谢物分析。结果:SDLS大学生进行6周高强度运动可以显著提高 $\dot{V}O_{2max}$ 、立定跳远和坐位体前屈等体质健康指标的成绩;运动前、后对尿代谢组学分析,筛选和鉴定出17种差异代谢物,经ROC曲线分析,显示差异代谢物具有良好的诊断力。结论:研究筛选和鉴定出的17种差异代谢物与SDLS大学生6周高强度运动后的代谢应答变化有关。差异代谢物涉及了脂肪酸、胆固醇和支链氨基酸等代谢途径,高强度运动引起的这些代谢途径的改善可能与SDLS大学生获得的有氧能力提升以及有益的健康适应有一定关联。

关键词:静坐少动;高强度运动;脂肪酸;胆固醇;支链氨基酸

Abstract: Objective: To explore the effect of high intensity exercise on the metabolic response of sedentary lifestyle. Methods: Fourteen sedentary lifestyle students underwent a 6-week high intensity exercise intervention. Each practice training density was 50%~60%, intensity was higher than 80% of maximum heart rate, each practice time was 50~90 min. Morphological function indicators were tested before and after exercise, morning urine was collected for differential metabolite analysis before and 24 hours after intervention. Results: Six-week high intensity exercise in sedentary lifestyle students significantly improved $\dot{V}O_{2max}$, scores of physical health indicators such as standing long jump and sit-and-reach; analyzing urinary metabolomics before and after exercise, screening and identifying 17 differential metabolites, it showed that differential metabolites have good diagnostic power by ROC analysis. Conclusion: The 17 different metabolites screened and identified in this study were related to the metabolic response of sedentary lifestyle college students after 6 weeks of high intensity exercise. Differential metabolites involve metabolic pathways such as fatty acids, cholesterol and branched-chain amino acids, the improvement of these metabolic pathways caused by high intensity exercise may be related to the improvement of aerobic ability and beneficial health adaptation of sedentary lifestyle college students.

Keywords: sedentary; high intensity exercise; fatty acid; cholesterol; branched chain amino acid
中图分类号: G804.2 **文献标识码:** A

第一作者简介:

苏利强(1979-),男,副教授,在读博士研究生,主要研究方向为运动与健康促进,E-mail: s-2005100153@163.com。

*通信作者简介:

陈海春(1962-)男,教授,博士研究生导师,主要研究方向为体质健康与促进,E-mail: chc1129@163.com。

作者单位:

1. 福建师范大学,福建 福州 350108;
2. 福建中医药大学,福建 福州 350122;
3. 江西中医药大学,江西 南昌 330004
1. Fujian Normal University, Fuzhou 350108, China;
2. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;
3. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China.

静坐少动行为(sedentary behaviour)是在清醒状态下,坐位或卧位时所有能量消耗不超过1.5 METs的行为(Tremblay, 2012; Viir et al., 2012),是2型糖尿病、代谢综合征、心血管疾病和癌症等疾病的发病风险因素(Dohrn et al., 2018; Patterson et al., 2018; Wilmot et al., 2012)。研究显示,每天超过7 h静坐少动行为与死亡率增加有关(Chau et al., 2013),超过10 h/天者的死亡风险是静坐少动行为6.5 h/天受试者的

2.5 倍(Dohrn et al., 2018)。来自 54 个国家的调查数据显示,静坐少动行为导致的死亡约占成人全因死亡率的 3.8%(Rezende et al., 2016)。静坐少动行为及其带来的健康危害备受关注,澳大利亚政府在 2014 年提出,静坐少动行为风险的时间节点大约是每天 7 或 8 h(Ku et al., 2018),而最近基于 10 个国家 12 个地区 18~66 岁成人的调查结果显示,受试者静坐少动行为时间平均每天为 (8.65 ± 1.8) h (Van Dyck et al., 2015)。可见,较长时间的静坐少动行为已成为世界范围内严重的公共卫生问题(Biddle et al., 2016)。

增加体力活动、减少静坐少动时间是改善健康的重要途径。来自几项调查研究的结果显示,静坐少动行为对人体带来的危害独立于体力活动(Coqueiro et al., 2017; Loprinzi et al., 2018; Theou et al., 2017),可见在改善健康方面,增加体力活动和减少静坐时间缺一不可。Ekelund 等(2016)通过控制静坐少动行为时间,让受试者进行每天 60~75 min 的中高强度体力活动(MVPA)可部分降低长时间静坐少动行为造成的死亡风险。为探索不同强度体力活动与死亡率的关系,有研究分别用轻度体力活动(LPA)和 MVPA 代替 30 min 的静坐少动行为,结果发现 LPA 和 MVPA 可分别降低 14% 和 50% 的死亡风险(Fishman et al., 2016; Schmid et al., 2016)。Lee 等(2018)研究显示,体力活动总量与全因死亡率呈负相关,其中 MVPA 与死亡率的负相关性更高,可见,增加体力活动,尤其是增加 MVPA 可降低全因死亡率。

体力活动可降低全因死亡率的原因在于体力活动对机体产生了有益于健康的适应。前瞻性研究结果发现,从事较长时间高强度体力活动(VPA)和 MVPA 的受试人群具有较低的心血管疾病风险和良好的胰岛素、甘油三酯(TG)、胆固醇代谢能力(Vaisto et al., 2019)。Allen 等(2017)采用临床对照试验对招募的静坐少动生活方式(sedentary lifestyle, SDLS)受试者进行 9 周高强度间歇训练(HIIT; 30 s 全速跑, 4~5 min 被动恢复)或间歇全速跑训练(PIST; 10 s 全速跑, 2~3 min 中度运动),结果发现两种干预方式都能有效地提高 $\dot{V}O_{2peak}$ 。有研究比较 15 周 MVPA 和 VPA 对 SDLS 肥胖成人脂代谢和血压的影响,结果发现 VPA 组的 LDL-C 和舒张压显著降低,且 VPA 组降低 LDL-C 和舒张压的效果优于 MVPA 组(Kannan et al., 2014)。6 周 VPA 训练后可使 SDLS 受试者尿中 8-ISO-PGF 2α (脂质过氧化的体内标志物)和 TG 显著降低,提示 VPA 可以改善氧化应激(Lessiani et al., 2016)。Ibrahim 等(2018)通过让 SDLS 男性进行 12 周循环训练,发现运动后免疫细胞计数提高,推断循环训练可以提高 SDLS 者的免疫机能。总之, VPA 使 SDLS 个体获得的健康适应已有关于心肺机能、脂代谢、氧化应激和免疫机能等方面的实验证据,但对低分子量(小于 1 000 道尔顿)的内源性小

分子代谢物的应答规律尚不明确。

小分子代谢物参与机体新陈代谢、维持生命体正常功能,是基因组、转录组和蛋白组的下游产物,也是最终产物,它能够更直接、更准确地反映生命体的病理和生理状况(Arab Sadeghabadi et al., 2018)。从小分子代谢物入手研究 VPA 对 SDLS 人群身体机能的影响,有助于从微观层面阐释 VPA 促进健康适应的生理机制,对 SDLS 人群个性化运动方案的制定和有关体育政策的出台有指导作用。代谢物组学可系统的对小分子代谢物进行定性和定量分析,可作为分析运动影响机体内源性代谢物应答的手段。本研究以 SDLS 大学生为受试对象,进行 6 周 VPA 干预,筛选运动前后的差异代谢物,分析代谢通路,探索差异代谢物及代谢通路与健康适应的关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

招募于江西中医药大学 SDLS 男性大学生,对志愿者进行疾病筛查与体力活动调查。纳入标准:1)年龄:18~22 岁;2)无心血管疾病、肝病、肾病等慢性疾病;3)近期身体健康,未服用药物;4)符合 SDLS 标准,对 SDLS 的界定采用第九版《ACSM 运动测试与运动处方指南》(美国运动医学学会, 2015)中的定义:未参加每周至少 3 天、每天不少于 30 min MVPA,且持续 3 个月以上。排除标准:1)超重或肥胖者以及消瘦者;2)有运动禁忌症;3)不能完成全程运动者。受试者同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 形态指标测试

受试者于清晨空腹进行指标测试,身高采用身高仪器测试(精确到 0.5 cm),体质量和身体成分采用生物阻抗身体成分分析仪测试(Inbody-270),根据肌肉重量和脂肪重量计算肌肉占体质量百分比(肌肉%) and 脂肪占体质量百分比(Fat%)。

1.2.2 体质健康指标测试

立定跳远、坐位体前屈、肺活量、1 000 m 跑和 50 m 跑按照大学生体质测试要求进行测试。20 m 往返跑测试(20 meter shuttle run test, 20-mSRT)是常用的用于评价有氧能力及心肺耐力的亚极限负荷方法(Mehmet, 2017)。受试者完成准备活动后进入 20-mSRT 测试,在相隔 20 m 的两条线之间进行由慢到快的往返跑,跑步节奏完全由音乐节拍器控制,音乐节拍由美国库珀有氧研究所 Fitnessgram 测试组提供,在听到音乐节拍中“笛”的声音指令后开始向对面跑,到达后停止,等待下一声“笛”的声音,初始跑速为 8.5 km/h,每过 1 min 节奏加快一级,速度增加 0.5 km/h,受试者跑步速度逐渐加快,在连续 3 次不能在规定时间内按要求踏上或踏过端线,或感到确实无法坚持运动时停止测试,通过完成水平评价 $\dot{V}O_{2max}$ 。

1.2.3 干预方案

通过健康教育规范志愿者的饮食和起居习惯,对志愿者进行运动安全与注意事项的健康教育;参照体育与健康《课程标准》(季浏, 2018)制定如下运动方案:每次课练习密度为 50%~60%,练习时运动强度应达到 80% HR_{max} 以上,包括正式训练准备活动和训练后的整理活动各 5 min, 1~2 周每次总练习时间控制住 50 min(4 次/周), 3~6 周每次总练习时间逐步增加到 90 min(5 次/周),运动形式以跑、跳为主,结合体操和街舞等运动形式。

运动干预的实施:运动方案的执行由课题组老师完成,采用心率与主观疲劳感觉(RPE)对学生运动强度进行监测(何志金 等, 2016)。通过对学生自我监督的培训,包括 Polar 表监测心率,计算最大心率百分比,结合 RPE 监控个人运动强度(吴景程 等, 2011)。训练采用集中训练,课题组指导老师负责监控训练强度以及掌控训练的安全。通过考勤记录缺勤情况,将不能完成 3/4 者终止实验,其中 2 名受试者未能完成 3/4 的考勤,最终 12 名受试者完成全程运动干预(图 1)。

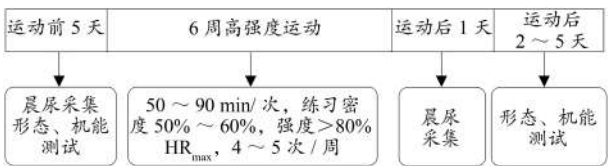


图1 实验流程图
Figure1. Flow Chart of Experiment

2 样品采集与分析

2.1 尿液预处理

分别在运动方案实施前和在完成运动方案后 24 h 后取空腹晨尿 5 mL, 3 000 g(4℃)离心 10 min, 取上清液 100 μ L 加甲醇 400 μ L, 涡旋 1 min 后冰上孵化 10 min, 14 000 g(4℃)离心 15 min, 取上清液 300 μ L, 0.22 μ m 微孔过滤, 加入进样瓶, -80℃ 冰箱保存待测。待全部尿液收集处理完成后,对尿样进行逐一测试。

2.2 样品分析

2.2.1 仪器及实验条件

色谱仪器为岛津 LC-30A, 色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C18(1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 100 mm), 柱温为 40℃, 流速为 0.3 mL/min, 进样量为 1 μ L, 流动相采用乙腈-0.1% 甲酸水, 二元梯度洗脱, 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液, 流动相 B: 乙腈溶液, 洗脱流程见表 1。

2.2.2 质谱条件

质谱仪器为 AB Sciex Triple TOF 5600+, 离子源为电喷雾离子源(ESI), 辅气和碰撞气使用为高纯氮气(99.99%), 分辨率: 35 000(FWHM)。离子化模式为电喷雾正和负离子模式, 一级质谱母离子扫描范围为 50~

1 000 da, IDA 设置响应值超过 100 cps 的 6 个最高峰进行二级质谱扫描, 子离子扫描范围为 50~1 000 da, 开启动态背景扣除(DBS)。

表1 流动相梯度洗脱程序

Table1	Gradient Elution of Mobile Phase							/%
流动相	0.01	20	25	26	35	35.1	40	
	min	min	min	min	min	min	min	
A	95	65	47	5	5	95	stop	
B	5	35	53	95	95	5		

3 数据统计分析

3.1 数据预处理

UPLC-QTOS-MS 所得原始数据通过 MarkerView v1.2.1(AB SCIEX)软件进行数据的预处理, 包括峰识别、比对等, 处理后的变量矩阵导入 SIMCA-P 14.1(Umetric, Umeå, Sweden)软件进行分析。

3.2 差异代谢物的筛选与鉴定

通过 SIMCA-P 14.1 对预处理后的数据进行无监督的主要成分分析(PCA)和有监督的正交化偏最小二乘判别分析(OPLS-DA), 通过排列实验和 CV-ANOVA 的方法对模型的有效性进行验证, 依据 OPLS-DA 模型分析得出的变量重要投影(VIP)值用于筛选运动前后相关差异代谢物, 本研究以 VIP 为标准筛选运动前后显著差异的代谢, 结合 t 检验, 将 $VIP > 1.5$ (Qiu et al., 2010; Yin et al., 2009)和 $P < 0.05$ 作为运动前后的差异代谢物。依据不同的加合离子模式结合监测到差异物对应的 m/z 值在 HMDB 数据库中搜索, m/z 值偏差在 5 ppm 以内, 将初步筛选处理的化合物结合 MEDTLIN 和 HMDB 等数据库提供的二级离子质谱碎片进行进一步验证, 最终确定代谢物。

3.3 ROC 曲线分析

通过 SPSS 19.0 软件对运动前后筛选出来的差异代谢物进行 ROC 曲线分析, 评估运动前后差异代谢物的诊断效力, 既这些代谢物可区分运动前和运动后代谢变化的能力。一般认为 AUC 在 0.5~0.7 之间是该诊断方法具有较低的诊断效力, 在 0.7~0.9 之间有良好的诊断效力, 当 $AUC > 0.9$ 时具有就较高的诊断效力(Shi et al., 2016; Sumner et al., 2009)。

3.4 统计学方法

连续变量采用均数 $\pm$ 标准差($M \pm SD$)表示, 采用 t 检验方法进行均数比较, 数据统计采用 SPSS 19.0 软件完成, $P < 0.05$ 为差异显著性水平。

4 结果

4.1 正、负总离子流图结果

由图 2 可以看出, 正、负离子模式下尿离子流图在运动前后色谱峰存在一定的差异。

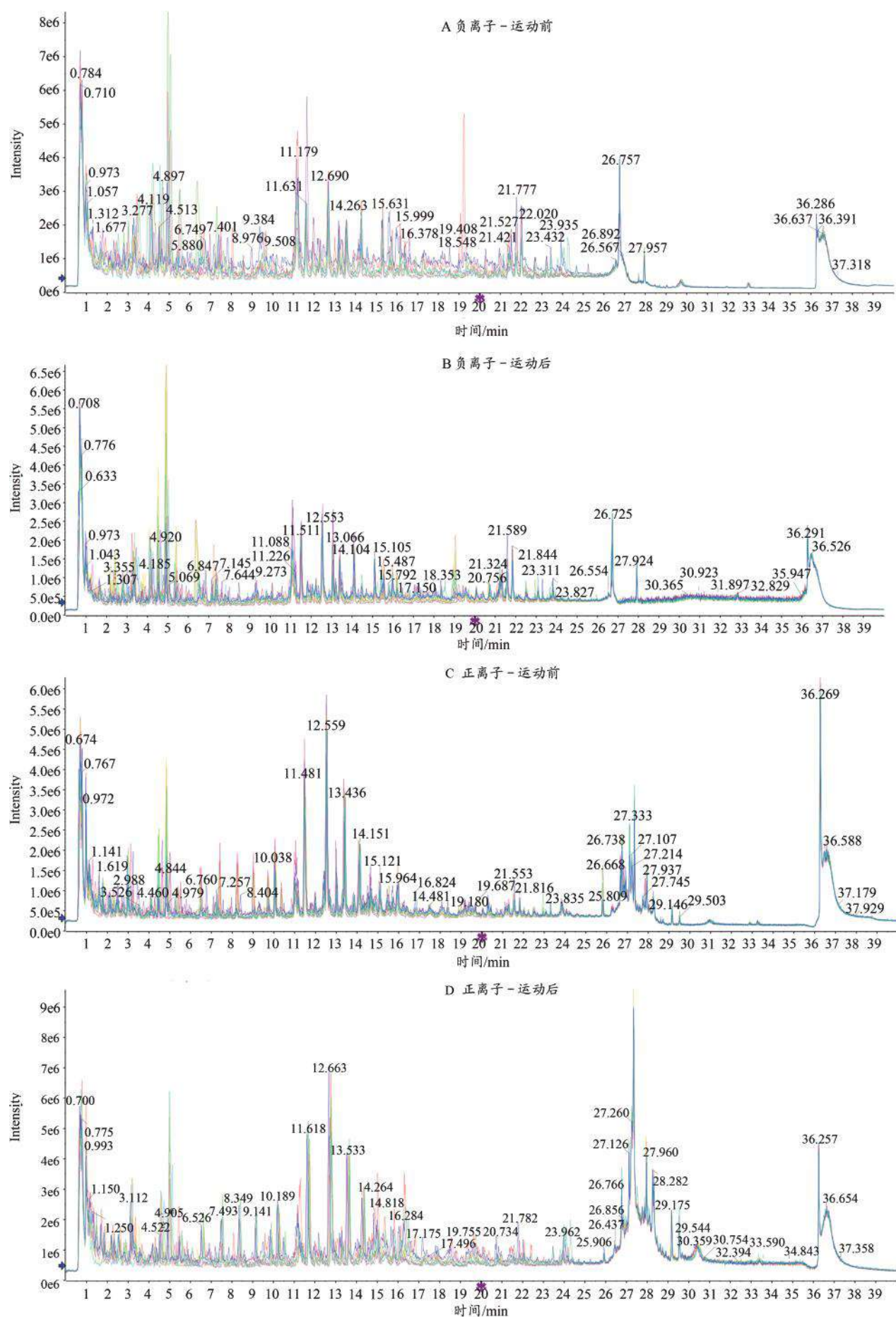


图2 运动前后负、正离子模式条件下尿离子流图

Figure 2. Urine Ion Flow Diagram in Negative and Positive Ion Mode before and after Exercise

4.2 PCA和OPLS-DA结果

由负、正离子模式下PCA得分图可以看出,运动前和

运动后两组代谢物在图中区分良好(图3),可以认为运动前后代谢产物存在一定的差异。

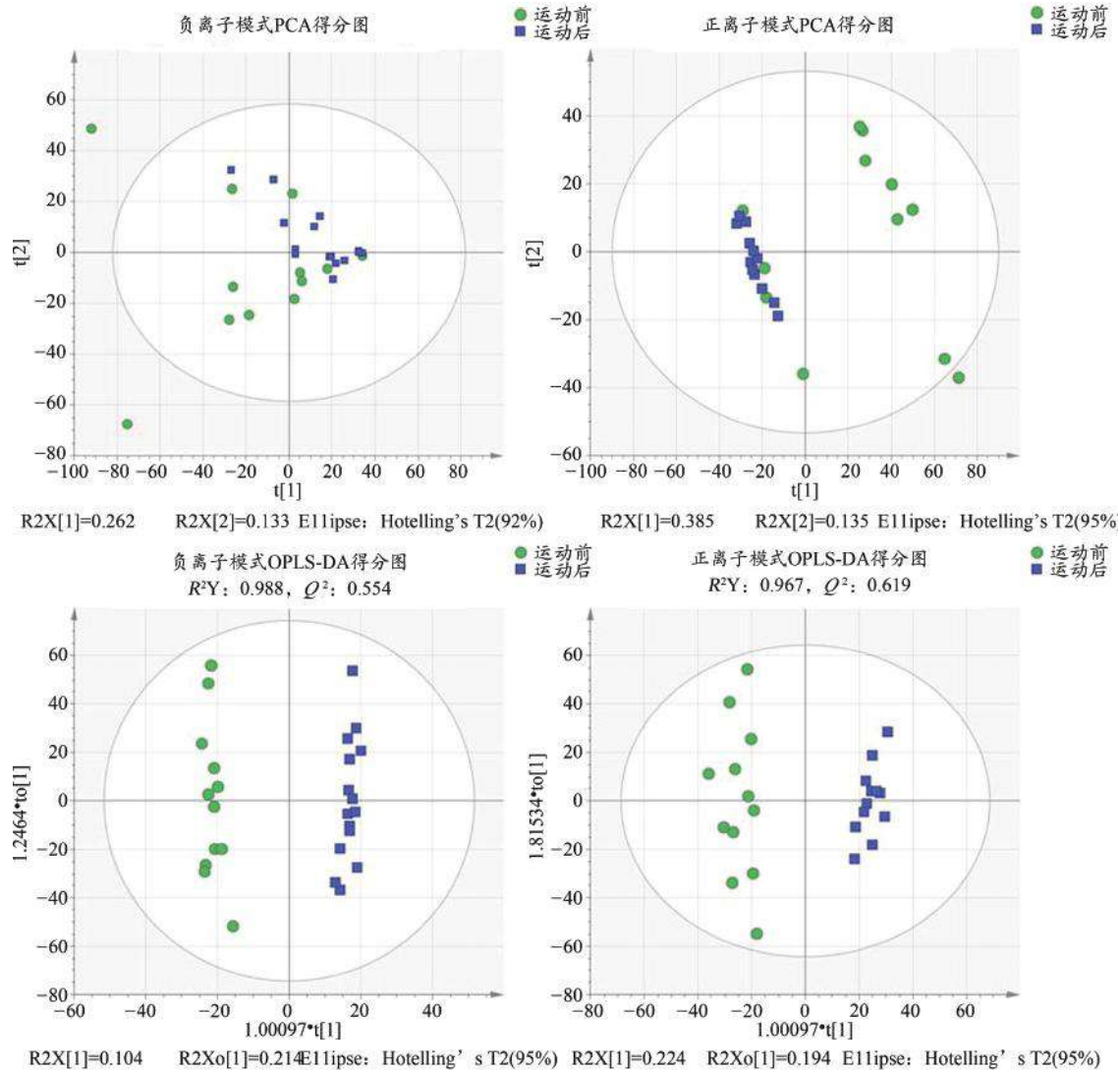


图3 负、正离子模式下运动前后尿代谢组学PCA和OPLS-DA得分图

Figure 3. Scores of Urinary Metabolomics PCA and OPLS-DA in Negative and Positive Ion Mode before and after Exercise

在负、正离子模式下,通过分析OPLS-DA模型得分图,可看出运动前和运动后两组代谢物得分在图中聚类良好,分离理性,并无重叠,也没有交叉,其中,负离子模式 $Q^2=0.554>0.4$, $R^2Y=0.988$,正离子模式 $Q^2=0.619>0.4$, $R^2Y=0.967$,显示该模型具有良好的拟合优度和预测能力。采用了CV-ANOVA分析和随机排列实验对OPLS-DA模型的有效性进行检验,CV-ANOVA分析结果显示,负离子模式下的OPLS-DA模型 $P=0.0335246<0.05$,正离子模式下的OPLS-DA模型 $P=0.00594414<0.05$,随机排列实验对该模型进行200次排列实验,随机排列后的正、负离子模式下OPLS-DA模型 R^2Y 值和 Q^2 值均小于实际模型值(图4),可见OPLS-DA模型有效。

4.3 差异代谢物

本研究将运动前后组间区分做出显著贡献($VIP>$

1.5)的代谢物,且离子强度均值存在显著性差异的代谢物作为差异代谢物,通过分析 m/z 和该离子的质谱信息鉴定出来17个差异代谢物,除了甲氧基羟基苯乙二醇在运动后上调外,其他代谢物在运动后均下调(表2)。

4.4 差异代谢物的诊断能力分析

为评估差异代谢物对运动前后代谢特征的区分能力,本研究对17个差异代谢物进行了ROC分析(图5),结果显示,单个差异代谢物均 $AUC>0.7$,可见,17个差异代谢物均表现出良好的诊断能力,其中卟啉胆色素原、3-甲基-2-氧戊酸、癸二酸、噻酰甘氨酸、高香草酸硫酸的 $AUC>0.9$,对运动前后代谢特征的区分有更高的诊断力(表3)。

4.5 运动前后形态机能变化情况

由表4可知,6周VPA后SDLS大学生体质量和形态学指标没有显著性变化,而 $\dot{V}O_{2max}$ 、立定跳远、坐位体前屈

等成绩均显著提高,可见 VPA 在改善大学生身体机能和 体质健康方面具有明显的作用。

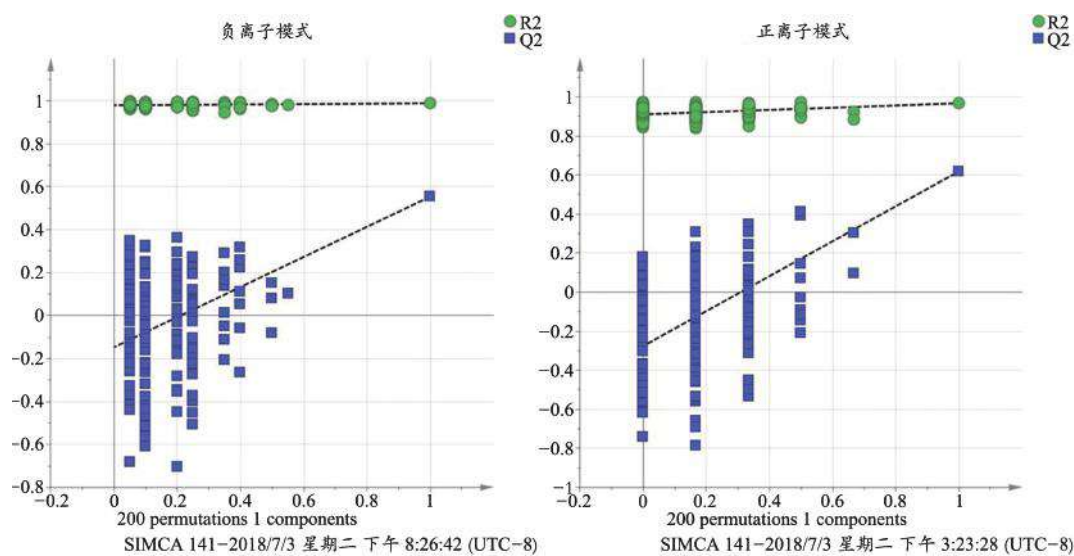


图4 OPLS-DA模型排列实验($n=200$)
Figure 4. OPLS-DA Model Permutation Experiment ($n=200$)

表2 差异代谢物信息及运动后的变化趋势

Table 2 Differential Metabolite Information and Trends after Exercise

序号	保留时间 /min	差异代谢物	分子式	加合离子	理论 m/z	观察 m/z	误差	VIP	P	变化趋势
B1	2.67	甲基戊酸	$C_6H_{12}O_4$	2M-H	148.073 6	295.138 6	4	1.52	0.006 148	↓
B2	2.03	卟啉胆色素原	$C_{10}H_{14}N_2O_4$	M-H	226.095 4	225.088 1	0	1.57	0.038 387	↓
B3	16.30	3-羟基十四烷二酸	$C_{14}H_{26}O_5$	M-H ₂ O-H	274.178 0	255.159 9	1	1.54	0.007 049	↓
B4	3.28	3-甲基-2-氧戊酸	$C_6H_{10}O_3$	M+Hac-H	130.063 0	189.077 7	5	1.73	0.001 060	↓
B5	11.58	顺式-4-癸二酸	$C_{10}H_{16}O_4$	M-H	200.104 9	199.097 6	0	1.57	0.053 600	↓
B6	25.35	己基甘氨酸	$C_8H_{15}NO_3$	M+Na-2H	173.105 2	194.080 8	5	1.71	0.000 090	↓
B7	14.43	癸二酸	$C_{10}H_{18}O_4$	M-H	202.120 5	201.112 9	2	1.71	0.000 452	↓
B8	2.97	辛二酸	$C_8H_{14}O_4$	M-H	174.089 2	173.081 4	3	1.51	0.010 058	↓
B9	11.34	反式-2-十二碳烯二酸	$C_{12}H_{20}O_4$	M-H	228.136 2	227.127 8	5	1.54	0.013 389	↓
B10	4.57	噻酰甘氨酸	$C_7H_{11}NO_3$	M+2Na-H	157.073 9	202.045 0	0	1.58	0.000 423	↓
B11	5.10	N-乙酰-5-羧色胺	$C_{12}H_{14}N_2O_2$	M+TFA-H	218.105 5	331.092 1	3	1.54	0.001 064	↓
B12	17.76	甲氧基羧基苯乙二醇	$C_9H_{12}O_4$	2M-H	184.073 6	367.138 4	4	1.61	0.001 003	↑
B13	2.78	4-氨基马尿酸	$C_9H_{10}N_2O_3$	M-H	194.069 1	193.061 7	1	1.54	0.001 043	↓
B14	2.00	硫酸化去甲肾上腺素	$C_8H_{11}NO_6S$	M-H ₂ O-H	249.030 7	230.012 4	0	1.50	0.001 536	↓
B15	7.97	4-羟基壬烯醛	$C_9H_{16}O_2$	M-H	156.115 0	155.107 2	4	1.32	0.006 591	↓
B16	2.70	高香草酸硫酸	$C_9H_{10}O_7S$	M-H	262.014 7	261.007 1	1	1.58	0.000 228	↓
B17	26.75	单乙基己基邻苯二甲酸	$C_{16}H_{22}O_4$	M-H	278.151 8	277.145 2	2	1.62	0.000 314	↓

5 讨论

1985—2008年间6次全国学生体质调查资料显示,各年代大学生身体素质呈下降趋势(尹小俭等,2012),基于2000—2014年我国4次国民体质健康监测数据的结果,发现大学生的耐力、速度、爆发力、力量素质继续下降(苟明等,2015)。其中,SDLS在体质下降中扮演重要角色,SDLS人群较长时间处于较低的能量消耗状态,使MVPA对代谢的调控能力降低,导致代谢灵活性降低,不

仅造成体质下降,而且增加疾病和死亡风险。本研究结果显示,VPA可影响脂肪酸、胆固醇和支链氨基酸的代谢,改善SDLS大学生有氧工作能力和体质健康水平。

5.1 VPA对SDLS大学生有氧能力的影响

人体的有氧能力与骨骼肌利用氧的能力关系密切。研究显示,久坐受试者的骨骼肌比从事耐力训练者具有更低的氧化代谢能力,且体内最大脂肪氧化率低于耐力训练者,骨骼肌利用氧的能力降低可能是SDLS人群有

氧能力低于经常参与体育锻炼者的原因之一(Lund et al., 2018)。骨骼肌利用氧的能力取决于线粒体,UQCRB是线粒体呼吸链蛋白泛素细胞色素C还原酶的一个亚单位,UQCRB mRNA在骨骼肌中的表达量和 $\dot{V}O_{2max}$ 呈正相关,对 $\dot{V}O_{2max}$ 具有较强的预测能力(Mootha et al., 2003),研究显示,SDLS人群中UQCRB mRNA的表达显著低于经常参与体育锻炼者,因此,推测静坐时间延长可能影响细胞线粒体的电子传递功能,从而对机体有氧能力造成负面影响(Mootha et al., 2003)。

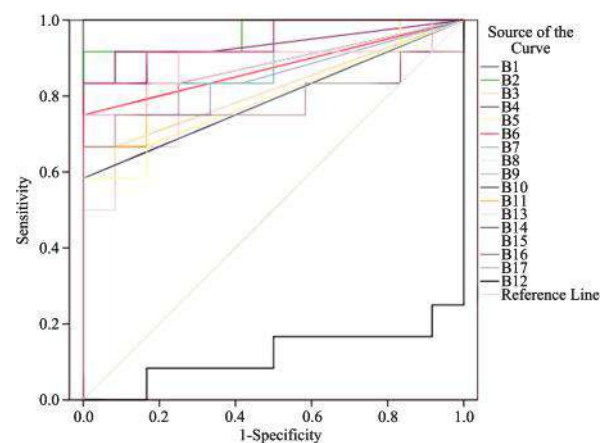


图5 潜在差异代谢物ROC曲线
Figure 5. Potential Differential Metabolite ROC Curve

表3 ROC曲线下面积及其相关参数

Table 3 Area under ROC Curve and Related Parameters				
序号	差异代谢物	AUC	标准误	P
B1	甲羟戊酸	0.861	0.080	0.003
B2	卟啉胆色素原	0.965	0.037	0.000
B3	3-羟基十四烷二酸	0.819	0.093	0.008
B4	3-甲基-2-氧戊酸	0.938	0.058	0.000
B5	顺式-4-癸二酸	0.875	0.077	0.002
B6	己基甘氨酸	0.875	0.080	0.002
B7	癸二酸	0.917	0.061	0.001
B8	辛二酸	0.840	0.084	0.005
B9	反式-2-十二碳烯二酸	0.854	0.085	0.003
B10	噻酰甘氨酸	0.999	0.001	0.000
B11	N-乙酰-5-羟色胺	0.806	0.096	0.011
B12	甲氧基羟基苯乙二醇	0.882	0.078	0.001
B13	4-氨基马尿酸	0.889	0.078	0.001
B14	硫酸化去甲肾上腺素	0.792	0.098	0.015
B15	4-羟基壬烯醛	0.792	0.097	0.015
B16	高香草酸硫酸	0.944	0.047	0.000
B17	单乙基己基邻苯二甲酸	0.792	0.106	0.015

本研究发现,运动后 $\dot{V}O_{2max}$ 、肺活量、1 000 m跑、50 m跑、立定跳远和坐位体前屈成绩显著提高,可见,VPA可改善SDLS大学生的有氧能力、爆发力和柔韧素质。研究显示,VPA不仅可以提升每搏输出量(Helgerud et al.,

2007),也可以提高骨骼肌柠檬酸合成酶、丙酮酸脱氢酶(Perry et al., 2008),3-羟酰辅酶A脱氢酶(Burgomaster et al., 2008; Talanian et al., 2007)和细胞色素氧化酶(Gibala et al., 2006)的活性,使线粒体功能和外周氧利用率提高,从而提升机体的 $\dot{V}O_{2max}$;VPA还可促进儿茶酚胺、肾上腺素(Williams et al., 2013)、去甲肾上腺素(Zouhal et al., 2008)和生长因子(Freda et al., 2008)的分泌,对机体机能的提升有促进作用。本研究结果显示,VPA可提升SDLS人群的有氧工作能力和体质健康水平。

表4 运动前后体成分和体质指标变化

Table 4 Indicator Change of Body Composition and Fitness before and after Exercise				
	运动前	运动后	t	P
体质量/kg	55.21±4.03	54.84±3.30	0.238	0.814
Fat%	10.26±5.62	9.67±5.66	0.260	0.798
肌肉%	50.05±3.43	50.83±3.50	0.554	0.585
$\dot{V}O_{2max}$ (ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	38.71±4.17	44.37±3.68	3.525	0.002
立定跳远/m	2.26±0.13	2.40±0.14	0.940	0.021
坐位体前屈/cm	8.8±4.6	16.6±5.7	3.708	0.001
肺活量/mL	3855±279	4136±201	-5.318	0.000
1 000 m跑/s	255.8±11.6	234.8±9.0	6.306	0.000
50 m跑/s	8.31±0.38	7.31±0.40	9.780	0.000

本研究在分析VPA对SDLS大学生有氧工作能力和体质健康水平的影响外,还筛选了运动前后的差异代谢物,并鉴定出17个代谢物。这些变化的代谢物是机体在多种基因、mRNA、蛋白等调控下,为了适应相应生活方式和内外环境改变而做出的代谢应答反映,因此,差异代谢物在一定程度上可反映SDLS者运动前后代谢应答的变化。代谢应答变化反映在整体上应该与运动后机体获得的健康适应有关,差异代谢物的变化与健康适应存在什么样的联系?

5.2 VPA对SDLS大学生线粒体功能和脂肪酸代谢的影响

SDLS人群较低的有氧能力与较低的线粒体功能有关(Zoll et al., 2002),因为较长时间的静坐少动行为可导致线粒体含量减少和功能下降(Figueiredo et al., 2009)。由于SDLS人群与经常参与体育锻炼者之间的静息代谢率没有差异(Schrauwen et al., 1999),而SDLS人群的线粒体含量较低、功能差(Figueiredo et al., 2009),因此,SDLS人群需要较高的线粒体氧通量才能满足细胞的能量需求(Schrauwen et al., 1999)。Conley等(2013)的实验结果也证实了这一观点,SDLS受试者的肌肉中含有较低电子传递链复合物含量,与身体活动活跃的受试者相比,SDLS受试者肌肉中的ATP_{max}显著下降[(0.69±0.07)vs.(1.07±0.06)mM/s],但两组间安静状态时肌肉中的O₂通量不变,导致SDLS受试者线粒体中O₂通量与ATP_{max}比值增加[(3.3±0.3)vs.(1.7±0.2)μMO₂/mMATP],另外发现

SDLS 受试者肌肉中线粒体偶联 ($P/O=1.41 \pm 0.1$ vs. 2.1 ± 0.3) 程度低于活跃受试者, 反映线粒体膜通道含量的 UCP3/CIII (6.0 ± 0.7 vs. 3.8 ± 0.3) 高于活跃受试者, 因此, SDLS 受试者线粒体容量的减少伴随着线粒体呼吸和解偶联的增加, 导致 SDLS 受试者的线粒体需要更努力地工作, 以满足相同的细胞能量需求。

运动是改善线粒体功能的重要手段, 本研究通过分析运动前后的差异代谢物及其功能, 在 17 个差异代谢物中发现有 8 个 (3-羟基十四烷二酸、顺式-4-癸二酸、己基甘氨酸、癸二酸、辛二酸、噻酰甘氨酸、4-氨基马尿酸和单乙基己基邻苯二甲酸) 与线粒体中脂肪酸氧化直接相关。其中, 3-羟基十四烷二酸是脂肪酸不完全氧化的产物 (Manteiga et al., 2017); 顺式-4-癸二酸、癸二酸是一类已知的中链脂肪酸化合物, 主要位于膜中, 是不饱和二羧酸, 尿中含量增加可能预示着酰基辅酶 A 脱氢酶活性或表达水平下降 (Burckhardt et al., 2001; Fisher et al., 2018; Izzedine et al., 2003; Mingrone et al., 2013), 酰基辅酶 A 脱氢酶活性下降可导致脂肪酸的 β 氧化异常 (Tserng et al., 1990); 噻酰甘氨酸、己基甘氨酸和 4-氨基马尿酸均是酰基甘氨酸, 正常脂肪酸代谢这些中间产物是微量的, 当线粒体内脂肪酸 β 氧化过程出现障碍时会造成这些代谢物增加; 单乙基己基邻苯二甲酸可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、增强胞浆磷酸烯醇丙酮酸羧激酶的表达、降低了脂肪酸的释放, 从而影响脂肪酸氧化 (El-lero-Simatos et al., 2011); 另外, 尿液中高表达的辛二酸也是脂肪酸代谢紊乱的特征 (Liang et al., 2017)。SDLS 大学生经过 6 周 VPA 干预后尿中这些代谢物低于基线水平, 显示 VPA 可能促进脂肪酸充分氧化, 减少线粒体内脂肪酸 β 氧化过程中不完全、不充分代谢产物的产生, 从而提高了线粒体的氧化功能。

Mendham 等 (2016) 为了验证一次不同模式运动对线粒体功能的影响, 采用 80 min 非接触式足球小游戏和自行车训练两种模式对 9 名 SDLS 肥胖男性受试者进行交叉干预, 在运动前、运动后 30 min、运动后 120 min 测试反映线粒体功能的指标 PGC1- α 、p53 和 AMPK (Thr172), 结果发现, 干预后 30 min 骨骼肌 AMPK (Thr172) 表达在自行车训练组显著增加, 但在非接触式足球小游戏组 AMPK (Thr172) 的表达没有显著变化, 干预后 240 min 两种运动模式使骨骼肌 PGC1- α 蛋白和 mRNA 表达显著增加, 在两种运动模式干预结束后 p53 和 AMPK 变化趋势不同, 可见运动强度和收缩类型会对线粒体功能产生不同的影响。Vargas-ortiz 等 (2018) 采用 12 周有氧运动 (3 天/周, 40 min/天, 70%~80% HR_{max}) 干预 SDLS 的肥胖青少年, 结果发现, 干预后可增加股外侧线粒体蛋白 SIRT3 和 PGC1- α 、NFR1 的表达, 从而改善线粒体代谢功能, 并提高 $\dot{V}O_{2peak}$ 。结合 Mendham 等 (2016) 和 Vargas-

ortiz 等 (2018) 的研究成果推测, 适当的运动可以通过改善骨骼肌线粒体蛋白含量来提高线粒体的氧化能力 (图 6)。

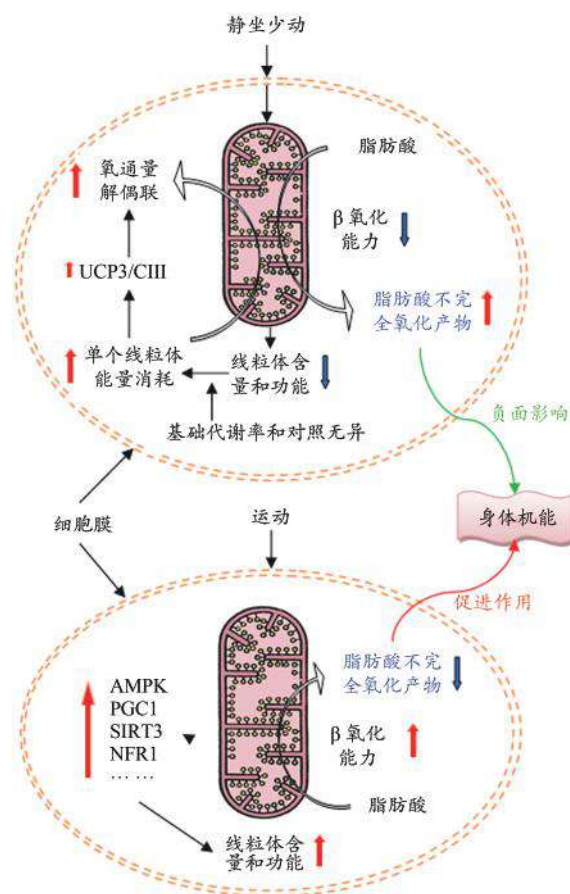


图 6 静坐少动和运动分别对线粒体脂肪酸代谢影响的模型图

Figure 6. Models of the Effects of Sedentary and Exercise on Mitochondrial Fatty Acid Metabolism

注: 本研究筛选鉴定出脂肪酸不完全氧化的代谢产物有 3-羟基十四烷二酸、顺式-4-癸二酸、己基甘氨酸、癸二酸、辛二酸、噻酰甘氨酸、4-氨基马尿酸和单乙基己基邻苯二甲酸; $\uparrow$: 提高, $\downarrow$: 降低。

本研究发现, VPA 干预后脂肪酸氧化不充分氧化代谢产物下降, 促使脂肪酸氧化更充分, 继而使线粒体脂肪酸氧化过程的副产品产生较少, 这些代谢应答变化可能对提高线粒体氧化功能、改善脂代谢、减少疾病风险有积极作用。

5.3 VPA 对 SDLS 大学生胆固醇代谢的影响

胆固醇是维持机体细胞膜流动性和通透性的重要成分, 可通过乙酰辅酶 A 在内质网 (ER) 中合成 (Sozen et al., 2017)。ER 中的胆固醇含量虽然很低, 但它是胆固醇水平检测和调节的主要细胞器 (Rohrl et al., 2018), 当机体胆固醇含量较少时, ER 中新合成的胆固醇可通过非囊泡运输的方式向质膜转移来补充胆固醇, 当细胞质中游离胆固醇的积累增多时, 可导致 ER 应激的延长和细胞内胆固醇代谢的失衡 (Yang et al., 2017)。胆固醇动态平衡

的打破可导致动脉粥样硬化、血管功能障碍和血流阻塞等病变,这些因素可能与心血管疾病的发生有关,已有研究显示,血液胆固醇谱发生改变是心血管疾病发生的重要诱因(Mittleman et al., 2015)。

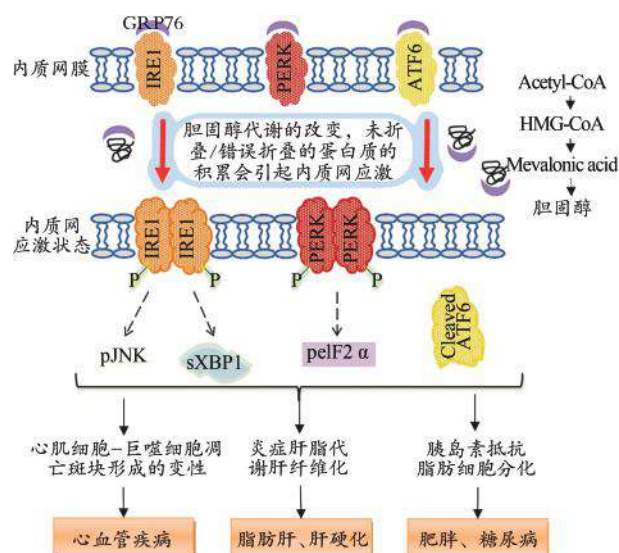


图7 内质网应激与代谢性疾病的关系模型图(Sozen et al., 2017)

Figure7. Endoplasmic Reticulum Stress and its Relation to Metabolic Diseases (Sozen et al., 2017)

注:甲羟戊酸为本研究筛选和鉴定出来的差异代谢物。

SDLS 人群的胆固醇谱变化与心血管疾病高风险密切相关。调查研究显示,较低水平身体活动者与参与 MVPA 者相比可能具有不利的血脂轮廓,尤其表现为较低的高密度脂蛋白(HDL)和较高的 TG、低密度脂蛋白(LDL)(Crichton et al., 2015)。久坐行为与炎症因子有一定关系,Nayak 等(2016)研究发现,24 周的较长久坐行为时间与总胆固醇和 HDL 的增加有关,较长的久坐行为时间与较低的 IL-6、较高的 IL-10 和 TNF- α 水平有关。可见,长时间的久坐行为不仅影响胆固醇代谢,也可引发机体慢性炎症、降低机体机能调控水平。另外,长时间久坐少动、不良饮食习惯等因素导致的非酒精性脂肪肝、心血管疾病似乎与 ER 功能障碍有关(Passos et al., 2015),ER 功能障碍及 ER 应激对心力衰竭、缺血再灌注和动脉粥样硬化有一定的影响(Sozen et al., 2017)。所以,由于较长时间久坐少动产生的高心血管疾病风险可能与 ER 应激引起的胆固醇代谢变化有关。

本研究结果发现,VPA 干预后受试者差异代谢物甲羟戊酸在尿中含量下降。甲羟戊酸与胆固醇的合成密切相关,甲羟戊酸途径(Mevalonate pathway)是以乙酰辅酶 A 为原料合成异戊二烯单位,异戊二烯单位是胆固醇合成的重要前体。甲羟戊酸还参与胆固醇合成调控,在胆固醇生物合成途径中,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)生产甲羟戊酸是限速步骤,是胆固

醇代谢中的重要调控点(Liu et al., 2016)。所以,甲羟戊酸不仅是胆固醇合成的前体,也对胆固醇代谢有一定的调控作用。本研究发现干预后受试者尿甲羟戊酸下调,显示 VPA 可能通过甲羟戊酸途径影响胆固醇的代谢。

有研究显示,运动可以改善外周血胆固醇谱,12 周 HIIT 可以减低超重或肥胖青少年总胆固醇($P < 0.05$)和 TG($P < 0.05$)含量(Khammassi et al., 2018)。Rubio-Perez 等(2017)对 49 名 SDLS 受试者进行了 12 周有氧运动干预,结果发现总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和 TG 较运动前显著下降,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著增加。然而外周血胆固醇谱的变化与 ER 功能密切相关,ER 错误折叠蛋白积累导致的心血管疾病风险增加与 ER 应激有关(Bozi et al., 2016)。研究显示,慢性 ER 应激可以通过凋亡、炎症和氧化应激信号传导途径损伤内皮细胞,而运动训练可以调控 ATF6 (activating transcription factor 6)、IRE1 α (inositol-requiring protein 1 α) 和 PERK (protein kinase RNA-like ER kinase)等途径来减轻 ER 应激程度,降低内皮细胞的损伤,减轻心血管疾病风险(Hong et al., 2017)。适宜的运动降低心血管疾病风险可能与 ER 应激改变有关,Hong 等(2018)研究发现,运动可以减少久坐少动者内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、解偶联蛋白-2 (ucp-2)和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1)等重要下游信号通路信号分子的表达,从而减轻动脉内皮功能紊乱造成的动脉粥样硬化。Lee 等(2015)对 2 型糖尿病青少年采用 12 周 HIIT 后发现,运动可以改善身体成分、血糖控制和 ER 应激,减轻心血管疾病风险。可见,长期适宜的运动可以改善久坐少动者 ER 应激,减轻胆固醇代谢紊乱造成的动脉内皮损伤,从而降低心血管疾病风险。

本研究认为,运动后 SDLS 大学生体质健康水平提高可能与胆固醇代谢改善有关,胆固醇代谢的改善可能是通过调控胆固醇合成中间产物甲羟戊酸来实现的,有关运动引起甲羟戊酸合成胆固醇的代谢通路变化和调控机制的研究尚需深入探索。

5.4 VPA 对 SDLS 大学生支链氨基酸代谢的影响

机体有氧工作能力的提升对 SDLS 人群的健康适应有积极意义,本研究结果显示,SDLS 大学生通过 6 周 VPA 可提高有氧能力。有氧能力提高与支链氨基酸供能密切相关,经过查找本研究筛选和鉴定出的差异代谢物功能发现,3-甲基-2-氧戊酸与支链氨基酸代谢关系紧密,3-甲基-2-氧戊酸是支链氨基酸不完全分解产生的异常代谢物,是一种酸性的神经毒素和金属毒素,可对神经细胞和神经组织造成损伤(金宏等, 2001)。本研究通过 6 周 VPA 干预,发现干预后尿中 3-甲基-2-氧戊酸的含量显著下降,而该物质在体液中降低可减少对机体的有害效应,

另外其在体液中减少还可以间接反映支链氨基酸异常代谢途径的减弱和充分供能作用的增加。因此,SDLS 大学生经过 6 周 VPA 引起的 3-甲基-2-氧戊酸减少不仅降低了其带来的毒素效应,同时还预示着支链氨基酸供能效应的改善。本研究中提及 3-甲基-2-氧戊酸带来的毒素效应降低有益于健康的代谢适应,而支链氨基酸供能效应的改善可能与 SDLS 个体的有氧工作能力提高有关。

当然,VPA 促进 SDLS 大学生健康适应的相关代谢途径和差异代谢物还有很多,除了与脂肪酸、胆固醇和支链氨基酸代谢有关的代谢途径和代谢物外,本研究鉴定出了其他差异代谢物,如卟啉胆色素原、N-乙酰-5-羟色胺、反式-2-十二碳烯二酸、甲氧基苯基乙二醇、硫酸化去甲肾上腺素、高香草酸硫酸等。卟啉胆色素原是生产血红素的中间产物,N-乙酰-5-羟色胺是 5-羟色胺合成的前体,硫酸化去甲肾上腺素与去甲肾上腺素代谢有关,而血红素、5-羟色胺和去甲肾上腺素都参与了运动健康适应的过程,可见,VPA 导致 SDLS 大学生代谢适应性变化可能与这些差异代谢物及其相关代谢途径有关。

在剖析差异代谢物与运动引起健康适应的关系时,尚存在一定的局限性。受检测技术水平限制,运动前后很多差异代谢物还未能发现,很多代谢物的功能尚未知,因此,在阐述差异代谢物与运动健康适应关系方面还存在一定的局限性。本研究虽不能克服这些局限性,但在代谢层面也发现了一些差异代谢物与 SDLS 人群运动健康适应有关。

6 结论

SDLS 大学生经过 6 周 VPA 引起的代谢应答变化与本研究筛选和鉴定出的 17 种差异代谢物有关。17 种差异代谢物涉及了脂肪酸、胆固醇和支链氨基酸等代谢途径,高强度运动引起这些代谢物及代谢途径的变化与 SDLS 大学生获得的有氧能力提升以及有益的健康适应有一定关联。高强度运动对 SDLS 大学生脂肪酸代谢的改善可能与脂肪酸氧化过程中副产品的产生减少有关,对胆固醇代谢的优化可能与胆固醇合成中间产物的减少有关,对支链氨基酸代谢的影响可能与降低支链氨基酸异常代谢、增加支链氨基酸供能有关。

参考文献:

苟明,曹型厚,张亚妮,等. 2015. 重庆市大学生 2005—2014 年体质健康状况动态分析[J]. 中国学校卫生, 36(12): 1818-1820,1823.
何志金,彭莉,易东平,等. 2016. 基于 RPE 值判定运动健身强度的实证研究[J]. 中国体育科技, 52(4): 63-67.
季浏. 2018. 我国《普通高中体育与健康课程标准(2017 年版)》解读[J]. 体育科学, 38(2): 3-20.
金宏,高兰兴,许志勤,等. 2001. 支链氨基酸对运动大鼠骨骼肌线粒体功能的影响[J]. 中国运动医学杂志, (4): 432-434.
美国运动医学学会. 2015. ACSM 运动测试与运动处方指南[G]. 第

9 版. 北京:北京体育大学出版社: 231-456.
吴景程,彭莉,曹泽亮,等. 2011. 对不同运动负荷方案下的心率及 RPE 效度研究[J]. 中国体育科技, 47(4): 95-99.
尹小俭,杜建强,季浏,等. 2012. 中国大学生体质健康变化趋势的研究[J]. 北京体育大学学报, 35(9): 79-84.
ALLEN N G, HIGHAM S M, MENDHAM A E, et al., 2017. The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations[J]. Eur J Appl Physiol, 117(6): 1249-1256.
ARAB SADEGHABADI Z, NOURBAKHS M, PASALAR P, et al., 2018. Reduced gene expression of sirtuins and active AMPK levels in children and adolescents with obesity and insulin resistance [J]. Obes Res Clin Pract, 12(2): 167-173.
BIDDLE S J, BENNIE J A, BAUMAN A E, et al., 2016. Too much sitting and all-cause mortality: Is there a causal link? [J]. BMC Public Health, 16: 635.
BOZI L H, JANNIG P R, ROLIM N, et al., 2016. Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats[J]. J Cell Mol Med, 20(11): 2208-2212.
BURCKHARDT G, BAHN A, WOLFF N A, 2001. Molecular physiology of renal p-aminohippurate secretion[J]. News Physiol Sci, 16: 114-118.
BURGOMASTER K A, HOWARTH K R, PHILLIPS S M, et al., 2008. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans[J]. J Physiol, 586(1): 151-160.
CHAU J Y, GRUNSEIT A, MIDTHJELL K, et al., 2015. Sedentary behaviour and risk of mortality from all-causes and cardiometabolic diseases in adults: Evidence from the HUNT3 population cohort [J]. Br J Sports Med, 49(11): 737-742.
CHAU J Y, GRUNSEIT A C, CHEY T, et al., 2013. Daily sitting time and all-cause mortality: A meta-analysis [J]. PLoS One, 8(11): e80000.
CONLEY K E, AMARA C E, BAJPEYI S, et al., 2013. Higher mitochondrial respiration and uncoupling with reduced electron transport chain content in vivo in muscle of sedentary versus active subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 98(1): 129-136.
COQUEIRO R D, DE QUEIROZ B M, OLIVEIRA D S, et al., 2017. Cross-sectional relationships between sedentary behavior and frailty in older adults[J]. J Sports Med Phys Fit, 57(6): 825-830.
CRICHTON G E, ALKERWI A, 2015. Physical activity, sedentary behavior time and lipid levels in the observation of cardiovascular risk factors in Luxembourg study[J]. Lipids Health Dis, 14: 87.
DOHRN I M, KWAK L, OJA P, et al., 2018a. Replacing sedentary time with physical activity: A 15-year follow-up of mortality in a national cohort[J]. Clin Epidemiol, 10: 179-186.
DOHRN I M, SJOSTROM M, KWAK L, et al., 2018b. Accelerometer-measured sedentary time and physical activity: A 15 year follow-up of mortality in a Swedish population-based cohort[J]. J Sci Med Sport, 21(7): 702-707.
EKELUND U, STEENE-JOHANNESSEN J, BROWN W J, et al., 2016. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detri-

- mental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women[J]. *Lancet*, 388(10051): 1302-1310.
- ELLERO-SIMATOS S, CLAUS S P, BENELLI C, et al., 2011. Combined transcriptomic- (1)H NMR metabonomic study reveals that monoethylhexyl phthalate stimulates adipogenesis and glyceroneogenesis in human adipocytes [J]. *J Proteome Res*, 10 (12) : 5493-5502.
- FIGUEIREDO P A, POWERS S K, FERREIRA R M, et al., 2009. Impact of lifelong sedentary behavior on mitochondrial function of mice skeletal muscle[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 64(9): 927-939.
- FISHER L, DAVIES C, AL-DIRBASHI O Y, et al., 2018. A novel method for quantitation of acylglycines in human dried blood spots by UPLC-tandem mass spectrometry [J]. *Clin Biochem*, 54: 131-138.
- FISHMAN E I, STEEVES J A, ZIPUNNIKOV V, et al., 2016. Association between objectively measured physical activity and mortality in NHANES[J]. *Med Sci Sports Exer*, 48(7): 1303-1311.
- FREDA P U, SHEN W, HEYMSFIELD S B, et al., 2008. Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue deposits in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 93(6): 2334-2343.
- GIBALA M J, LITTLE J P, VAN ESSEN M , et al., 2006. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: Similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance[J]. *J Physiol*, 575(Pt 3): 901-911.
- HELGERUD J, HOYDAL K, WANG E, et al., 2007. Aerobic high-intensity intervals improve $\dot{V}O_{2max}$ more than moderate training[J]. *Med Sci Sports Exer*, 39(4): 665-671.
- HONG J, KIM K, KIM J H, et al., 2017. The role of endoplasmic reticulum stress in cardiovascular disease and exercise[J]. *Int J Vasc Med*, doi: 10.1155/2017/2049217.
- HONG J, KIM K, PARK E, et al., 2018. Exercise ameliorates endoplasmic reticulum stress-mediated vascular dysfunction in mesenteric arteries in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 8(1): 7938.
- IBRAHIM N S, OOI F K, CHEN C K, et al., 2018. Effects of probiotics supplementation and circuit training on immune responses among sedentary young males[J]. *J Sports Med Phys Fit*, 58(7-8): 1102-1109.
- IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, ISNARD-BAGNIS C, et al., 2003. Drug-induced Fanconi's syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 41 (2): 292-309.
- KANNAN U, VASUDEVAN K, BALASUBRAMANIAM K, et al., 2014. Effect of exercise intensity on lipid profile in sedentary obese adults[J]. *J Clin Diagn Res*, 8(7): BC08-BC10.
- KHAMMASSI M, OUERGI N, HADJ-TAIEB S, et al., 2018. Impact of a 12-week high-intensity interval training without caloric restriction on body composition and lipid profile in sedentary healthy overweight/obese youth[J]. *J Exerc Rehabil*, 14(1): 118-125.
- KU P W, STEPTOE A, LIAO Y, et al. 2018. A cut-off of daily sedentary time and all-cause mortality in adults: a meta-regression analysis involving more than 1 million participants[J]. *BMC Med*, 16 (1):1-9.
- LEE I M, SHIROMA E J, EVENSON K R, et al., 2018. Accelerometer-measured physical activity and sedentary behavior in relation to all-cause mortality: The women's health study[J]. *Circulation*, 137 (2): 203-205.
- LEE S S, YOO J H, SO Y S, 2015. Effect of the low- versus high-intensity exercise training on endoplasmic reticulum stress and GLP-1 in adolescents with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Phys Ther Sci*, 27 (10): 3063-3068.
- LESSIANI G, SANTILLI F, BOCCATONDA A, et al., 2016. Arterial stiffness and sedentary lifestyle: Role of oxidative stress[J]. *Vascul Pharmacol*, 79: 1-5.
- LIANG W C, LIN Y F, LIU T Y, et al., 2017. Neurite growth could be impaired by ETFDH mutation but restored by mitochondrial cofactors[J]. *Muscle Nerve*, 56(3): 479-485.
- LIU X, YOU W, CHENG H, et al., 2016. Effect of mevalonic acid on cholesterol synthesis in bovine intramuscular and subcutaneous adipocytes[J]. *J Appl Genet*, 57(1): 113-118.
- LOPRINZI P D, FRITH E, 2018. Effects of sedentary behavior, physical activity, frequency of protein consumption, lower extremity strength and lean mass on all-cause mortality [J]. *J Lifestyle Med*, 8(1): 8-15.
- LUND J, HELLE S A, LI Y, et al., 2018. Higher lipid turnover and oxidation in cultured human myotubes from athletic versus sedentary young male subjects[J]. *Sci Rep*, 8(1): 1-11.
- MANTEIGA S, LEE K, 2017. Monoethylhexyl phthalate elicits an inflammatory response in adipocytes characterized by alterations in lipid and cytokine pathways[J]. *Environ Health Perspect*, 125(4): 615-622.
- MEHMET T, 2017. Evaluation of certain biochemical parameters of wrestlers before and after the 20 m shuttle run test[J]. *J Educ Training Stud*, 5(9): 187-192.
- MENDHAM A E, DUFFIELD R, COUTTS A J, et al., 2016. Similar mitochondrial signaling responses to a single bout of continuous or small-sided-games-based exercise in sedentary men[J]. *J Appl Physiol* (1985), 121(6): 1326-1334.
- MINGRONE G, CASTAGNETO-GISSEY L, MACE K, 2013. Use of dicarboxylic acids in type 2 diabetes[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 75(3): 671-676.
- MITTLEMAN M A, TAYLOR W C, SMETANA G, et al., 2015. Treatment of blood cholesterol to reduce risk for atherosclerotic cardiovascular disease: Grand rounds discussion from the beth Israel Deaconess Medical Center[J]. *Ann Intern Med*, 163(4): 280-290.
- MOOTHA V K, LINDGREN C M, ERIKSSON K F, et al., 2003. PGC-1 α -responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes[J]. *Nat Genet*, 34(3): 267-273.
- NAYAK M, PEINHaupt M, HEINEMANN A, et al., 2016. Sedentary behavior in obese pregnant women is associated with inflammatory markers and lipid profile but not with glucose metabolism[J]. *Cytokine*, 88: 91-98.
- PASSOS E, ASCENSAO A, MARTINS M J, et al., 2015. Endoplasmic reticulum stress response in non-alcoholic steatohepatitis: The

- possible role of physical exercise[J]. *Metabolism*, 64(7): 780-792.
- PATTERSON R, MCNAMARA E, TAINIO M, et al., 2018. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: A systematic review and dose response meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 33(9): 811-829.
- PERRY C G, HEIGENHAUSER G J, BONEN A, et al., 2008. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33(6): 1112-1123.
- QIU Y, CAI G, SU M, et al., 2010. Urinary metabonomic study on colorectal cancer[J]. *J Proteome Res*, 9(3): 1627-1634.
- REZENDE L F M, SA T H, MIELKE G I, et al., 2016. All-cause mortality attributable to sitting time: Analysis of 54 countries worldwide[J]. *Am J Prev Med*, 51(2): 253-263.
- ROHRL C, STANGL H, 2018. Cholesterol metabolism-physiological regulation and pathophysiological deregulation by the endoplasmic reticulum[J]. *Wien Med Wochenschr*, 168(11-12): 280-285.
- RUBIO-PEREZ F J, FRANCO B L, IBARRETXE G D, et al., 2017. Effect of an individualised physical exercise program on lipid profile in sedentary patients with cardiovascular risk factors [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 29(5): 201-208.
- SCHMID D, RICCI C, BAUMEISTER S E, et al., 2016. Replacing sedentary time with physical activity in relation to mortality [J]. *Med Sci Sports Exer*, 48(7): 1312-1319.
- SCHRAUWEN P, TROOST F J, XIA J, et al., 1999. Skeletal muscle UCP2 and UCP3 expression in trained and untrained male subjects[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 23(9): 966-972.
- SHI J, ZHOU J, MA H, et al., 2016. An in vitro metabolomics approach to identify hepatotoxicity biomarkers in human L02 liver cells treated with pekinenal, a natural compound[J]. *Anal Bioanal Chem*, 408(5): 1413-1424.
- SOZEN E, OZER N K, 2017. Impact of high cholesterol and endoplasmic reticulum stress on metabolic diseases: An updated mini-review[J]. *Redox Biol*, 12: 456-461.
- SUMNER S, SNYDER R, BURGESS J, et al., 2009. Metabolomics in the assessment of chemical-induced reproductive and developmental outcomes using non-invasive biological fluids: Application to the study of butylbenzyl phthalate[J]. *J Appl Toxicol*, 29(8): 703-714.
- TALANIAN J L, GALLOWAY S D, HEIGENHAUSER G J, et al., 2007. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women[J]. *J Appl Physiol* (1985), 102(4): 1439-1447.
- THEOU O, BLODGETT J M, GODIN J, et al., 2017. Association between sedentary time and mortality across levels of frailty [J]. *Cmaj*, 189(33): E1056-E1064.
- TREMBLAY M, 2012. Letter to the editor: Standardized use of the terms “sedentary” and “sedentary behaviours”[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37(3): 540-542.
- TSERNG K Y, JIN S J, KERR D S, et al., 1990. Abnormal urinary excretion of unsaturated dicarboxylic acids in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. *J Lipid Res*, 31(5): 763-771.
- VAISTO J, HAAPALA E A, VIITASALO A, et al., 2019. Longitudinal associations of physical activity and sedentary time with cardio-metabolic risk factors in children [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 29(1): 113-123.
- VAN DYCK D, CERIN E, DE BOURDEAUDHUI I, et al., 2015. International study of objectively measured physical activity and sedentary time with body mass index and obesity: IPEN adult study [J]. *Int J Obes (Lond)*, 39(2): 199-207.
- VARGAS-ORTIZ K, PEREZ-VAZQUEZ V, FIGUEROA A, et al., 2018. Aerobic training but no resistance training increases SIRT3 in skeletal muscle of sedentary obese male adolescents [J]. *Eur J Sport Sci*, 18(2): 226-234.
- VIIR R, VERAKSITS A, 2012. Discussion of “letter to the editor: Standardized use of the terms sedentary and sedentary behaviours” sitting and reclining are different states [J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 37(6): 1256-1257.
- WILLIAMS C B, ZELT J G, CASTELLANI L N, et al., 2013. Changes in mechanisms proposed to mediate fat loss following an acute bout of high-intensity interval and endurance exercise[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 38(12): 1236-1244.
- WILMOT E G, EDWARDSON C L, ACHANA F A, et al., 2012. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: Systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 55(11): 2895-2905.
- YANG X, YU Y, WANG D, et al., 2017. Overexpressed PLTP in macrophage may promote cholesterol accumulation by prolonged endoplasmic reticulum stress[J]. *Med Hypotheses*, 98: 45-48.
- YIN P Y, WAN D F, ZHAO C X, et al., 2009. A metabonomic study of hepatitis B-induced liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma by using RP-LC and HILIC coupled with mass spectrometry [J]. *Molecular Biosystems*, 5(8): 868-876.
- ZOLL J, SANCHEZ H, N'GUESSAN B, et al., 2002. Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle[J]. *J Physiol*, 543(Pt 1): 191-200.
- ZOUHAL H, JACOB C, DELAMARCHE P, et al., 2008. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender[J]. *Sports Med*, 38(5): 401-423.

(收稿日期: 2019-06-24; 修订日期: 2020-03-17; 编辑: 丁合)