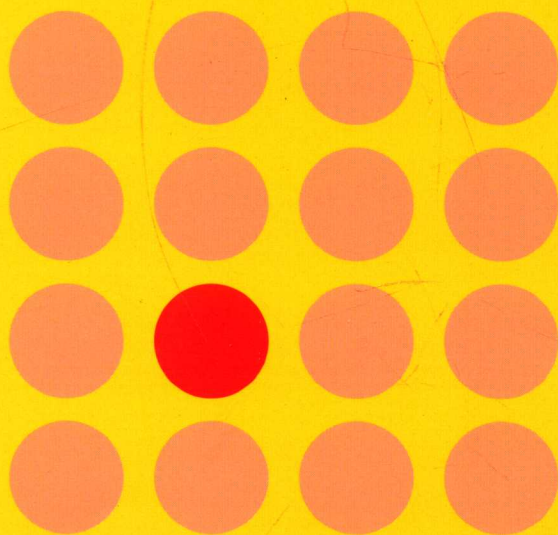


中国体育博士文丛

老年人健步走的减脂效果与 脂联素等基因多态性的关联性研究

李晓霞 著



北京体育大学出版社

中国体育博士文丛

老年人健步走的减脂效果与 脂联素等基因多态性的关联性研究

李晓霞 著

北京体育大学出版社

策划编辑 苏丽敏 文冰成
责任编辑 闫文龙
审稿编辑 苏丽敏
责任校对 文冰成
责任印制 陈 莎

图书在版编目(CIP)数据

老年人健步走的减脂效果与脂联素等基因多态性的关联性研究/李晓霞著. -北京:北京体育大学出版社,2011.7
ISBN 978-7-5644-0808-4

I. ①老… II. ①李… III. ①老年人-步行-健身运动-研究 IV. ①R161.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 185819 号

老年人健步走的减脂效果与脂联素等
基因多态性的关联性研究 李晓霞 著

出 版 北京体育大学出版社
地 址 北京海淀区信息路 48 号
邮 编 100084
邮 购 部 北京体育大学出版社读者服务部 010-62989432
发 行 部 010-62989320
网 址 www.bsup.cn
印 刷 北京昌联印刷有限公司
开 本 787×1092 毫米 1/16
印 张 10.5

2011 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

定 价 33.00 元

(本书因装订质量不合格本社发行部负责调换)



作者简介

李晓霞，女，山东体育学院研究生处副处长、教授、硕士研究生导师，研究方向为运动与体质健康。

1984年7月毕业于山东体育学院体育教育专业，获得学士学位。

1984~1996年在济南市体委工作，职称讲师。

1996~2009年在山东体育学院工作，职称教授。

1999~2002年在北京体育大学攻读硕士研究生，运动人体科学专业，获硕士学位。

2006~2009年在北京体育大学攻读博士研究生，运动人体科学专业，获博士学位。

现为教育部、国家科技部科技支撑计划项目《全民健身关键技术研究及信息系统开发》课题之四——《中国国民运动健身科学指导与效果评价关键技术的研究》、课题之五——《潜优势项目专项选材与青少年训练的研究》的主要完成人，山东省科技攻关计划《健步走对老年肥胖人群减脂效果及与

脂联素基因多态性的关联研究》课题主持人。

博士在读期间发表的作品：

1. 人类脂联素与 PPAR γ 相互作用的分子机制及与运动的关联性研究. 山东体育学院学报, 2007. 6
2. 系统解剖学应试向导. 同济大学出版社, 2006. 9
3. 奥运会竞赛与欣赏. 北京体育大学, 2009. 3
4. 2008 - 中国国民运动健身科学指导与效果评价关键技术研究, 教育部
5. 2008 - 潜优势项目运动员专项选材与青少年基础训练的研究, 教育部
6. 院级课题 2007. 11 - 运动干预对肥胖中老年人血清脂联素水平的影响, 编号 071116

摘 要

目的：研究健步走对中老年人 BMI（身体质量指数）、体成分等体测量指标和血液、脂肪细胞因子的影响，以及与过氧化物酶增殖物活化受体 $\gamma 2$ 、脂联素等基因多态性的关联性，探讨可用于制订中老年人个性化运动处方的分子标记。

方法：将 92 名中老年（50~65 岁）单纯型肥胖患者，随机分为实验组（70 人）和对照组（22 人），实验组根据 BMI 进行分组，BMI ≥ 25 为肥胖组， $23 \leq \text{BMI} < 25$ 为超重组。通过递增负荷运动试验测定其功能能力 F.C.，从而推算靶心率。有氧健步走作为主要方式，运动强度范围为开始的 40%~50% F.C. 至 50%~65% F.C.，有效运动时间分别为 40 分钟/次，运动频率为 5 次/周，运动周期为 3 个月。

通过实验研究得出以下结论。

1. 健步走可以降低中老年超重、肥胖人群的 BMI、体重、腰围、腰臀比、腹部皮褶、游离脂肪酸。

2. 健步走是中老年肥胖人群降低体脂百分比、血脂，提高脂联素水平，改善体测量指标的有效健身方法。

3. APM-1 T45G 基因 TT 基因型与 BMI、体重、血脂指标独立关联，TG 基因型与体脂百分比、脂联素独立关联。TT、TG 基因型均可考虑作为运动的基因敏感标记。APM-1 基因 G 276 T 多态性变化规律与 T45G 多态性相似，运动后 GT 基因型与 BMI、体重、体脂百分比、总

胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇独立关联。GT 基因型可以考虑作为预测运动减脂敏感效果的基因标记。

4. PPAR γ 2 Pro12Ala 基因 CC 基因型与 BMI、体重、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇独立关联。PPAR γ 2 C161T 基因 CC 基因型与血脂、脂联素、游离脂肪酸独立关联。CC 基因型可以考虑作为预测血液、体质量指标运动敏感效果的基因标记。

关键词：肥胖；健步走；脂联素；PPAR γ 2；基因多态性

Abstract

Objects: The paper is to find out how gene polymorphism sign follows the genovatisation and which genotype is more sensible to exercise, by exploring the relation between walking exercise, BIM, body constit, blood body-measure, and phenotype, also with the connection between PPAR γ 2 gene, adiponectin, and gene adipose cell factor being considered, thus to offer the theoretical basis for individualization exercise prescription of the old and the molecule signal

Method: By survey investigation and health examination, 92 person (aged between 50 ~ 65), including fracture - type and adipositas - type, are choosen and randomly divided to EG (70) and CG (22). According BMI, those with $BMI \geq 25$ being adipositas, those with $23 \leq BMI < 25$ being overweight. By taking the maximal cycle ergometer exercise, their functional capacity (F. C.) and target heart rate are to be determined. It is set that the exercise intensity is 40% ~ 50% F. C. 50% ~ 65%, the efficient time of FC is 40min/once, exercise frequency is 5times/week, the exercise circle is 3months, all of which is to interview the connection between phenotype and gene polymorphism sign.

Conclusions:

1. walking Exercise can significant decrease the body fat, BIM, weight, WHR, WC, ABSW and FFA of overweight - group and obesity - group.
2. walking Exercise is a in effect method which can decrease the fat%, blood fat of the obesity people and increase the ADPN level, improve body measure index of the old fat people,
3. The correlation research between aerobic walking interfering the fat of

the old and the APM - 1 gene T45G polymorphism shows, TT gene type have a independence correlation with BMI, weight, TC, LDLC. While TG gene type have a independence correlation with fat% , and ADPN. thus TT, TG gene type are capable of being the sensitive gene signal of exercise, while it seems the principle of APM - 1 gene G276 polymorphism' s change is the same as that of T45G. After exercise, GT gene have a independence correlation with BMI, weight, fat% , TC, and LDLC, thus GT gene type are capable of being the sensitive gene signal of exercise as estimation defatting

4. The correlation research between aerobic walking interfering the fat of the old and the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism shows, CC gene type have a independence correlation with BMI, weight, TC, LDLC. The PPAR γ 2 C161T polymorphism shows, CC gene type have a independence correlation with blood fat, ADPN, FFA, thus CC gene type are capable of being the sensitive gene signal of exercise as estimation blood, body quality guideline

Key Words: overweight, walking exercise, middle - aged, Adiponectin, PPAR γ 2, polymorphis

目 录

1	前 言	(1)
2	文献综述	(5)
2.1	超重、肥胖相关概念及分类	(5)
2.2	肥胖的流行病学及其危险性	(6)
2.3	有氧运动减肥的机制	(17)
2.4	运动项目、运动处方及注意事项	(30)
2.5	遗传与肥胖	(40)
3	研究方案	(49)
3.1	技术路线	(49)
3.2	研究对象和方法	(49)
4	研究结果	(62)
4.1	问卷调查结果	(62)
4.2	健步走对人体各类指标影响的实验结果	(63)
4.3	健步走干预中老年人体脂效果与 APM -1 基因 SNP/G276T、SNP /T45G 和 PPAR γ 2 基因 Pro12Ala、 C161T 多态性的关联结果	(76)
4.4	健步走对老年肥胖人群减肥效果的综合评价标准研究	(101)

4.5	老年肥胖人群健步走锻炼预测减重的数学模型研究	(105)
5	分析与讨论	(110)
5.1	健步走运动对人体形态测量学指标、血液生化指标的影响分析	(110)
5.2	健步走干预中老年人人体脂效果及与 APM -1 基因 T45G、G276T 和 PPAR γ 2 基因 Pro12Ala、C161T 多态性的关联分析	(119)
6	结 论	(129)
	展 望	(130)
	致 谢	(131)
	参考文献	(132)
	附件 1 济南市中老年人身体状况调查表	(143)
	附件 2 营养调控	(146)
	附件 3 老年肥胖人群运动减脂效果评价标准	(147)
	附件 4	(148)
	附件 5	(150)
	附件 6 老年肥胖人群 6 分钟健步走步数的实验步骤研究方法	(155)

1 前言

随着我国综合国力的不断增强，社会文明的不断进步，物质生活水平的不断提高，体重超标者越来越多，肥胖已成为危害人们健康的大问题。过于肥胖不仅影响外在形象，给工作生活带来诸多不便，而且与冠心病、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病，以及某些肿瘤的发生密切相关。绝大多数心梗的发生与吸烟、血脂异常、高血压、糖尿病、肥胖、紧张、每天缺少运动并酗酒等危险性因素相关。

肥胖的研究由来已久，保守估计，发达国家每年由于肥胖症所带来的经济损失占医疗费用的2%~7%。在美国，约一半的成人身高体重指数BMI \geq 25千克/米²，每4个成年人中即有1个肥胖者；我国的肥胖病患者已经超过7000万人。在经济较发达的地区，肥胖症的发病率更高。WHO已将身体过重列入导致疾病负担的十大危险因素之一。^[1]2000年国际生命科学学会肥胖症研讨会上，专家认为建立适合充分揭示肥胖发生的机理的研究平台已经成为非常紧迫的医学问题和社会问题。

随着社会经济的发展，人们生活水平不断提高，以及膳食结构的变化和体力活动日渐减少，体重超过标准者越来越多。在西方发达国家引起高度关注的肥胖问题，也日益成为影响我国人民生命健康的重大公共卫生问题。在2005年2月举行的第三届亚太地区肥胖学术研讨会上，来自亚洲和太平洋地区的几乎所有国家和地区的400多位代表普遍认为：肥胖已是全世界最重要的慢性病诱发因素之一，其相关并发症在全世界均为主要死亡原因之一，全社会应该广泛重视，从社会学、心理学、营养学、体育运动学和生活习惯改变等多角度进行调整，消除亚健康状态，提高生存质量。就肥胖的发展规律而言，超重一般是肥胖的先兆。据文献资料显示，目前我国超重者与肥胖者的比例为8:1，在世界上已是首屈一指，今后我国肥胖人数的增加速度还可能进一步提高。中国医学科学院阜外心血管病医院武阳丰、周北凡教授指出：对我国人群

进行超重与肥胖的干预已迫在眉睫。

随着我国人口构成的逐步变化,老年人占总人口的比例越来越大。资料显示,我国各地老年人人群中超重与肥胖的发生率呈上升趋势。若不加以干预,则会导致与肥胖有关的心血管疾病,特别是冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中等疾病的发病率大幅度上升,并且使目前已成为第一死因的心脑血管病发病率进一步提高。

肥胖症被认为是一个增加全社会财政负担、影响生命质量、致残甚至导致早死的重要公共卫生问题。控制肥胖这一中间性的健康问题是进一步防控其它多种慢性病的關鍵。肥胖症一旦发生,治疗起来比较困难,重点在于预防。预防肥胖的流行被称为21世纪上半叶全球所面临的最大的公共卫生挑战。

人类对于肥胖发生的机理还了解甚少,因此目前有限的几种减肥药的开发设计机理也只是抑制食欲或者抑制吸收。人们逐渐倾向于通过遗传与运动的结合研究来改善和有效控制肥胖。尽管人类的遗传性状或遗传病有多种多样,遗传方式也不尽相同,但人类的初始表现形式却是健康平衡。由于遗传结构的缺陷或周围环境的显著改变,这种平衡被打破,这就意味着疾病。在不同疾病的病因中,遗传因素和环境因素所占比重各有不同。一些等位基因对该遗传性状形成的作用甚微,所以也称微效基因(minor gene),但是多对等位基因的作用累加起来,可以形成一个明显的表型效应,即累积效应(additive effect)。从遗传学角度讲,任何表型都是基因型和环境因素共同作用的结果,肥胖这种表型也不例外。通过查对这种疾病的遗传候选基因发现,PPAR γ 、脂联素基因是影响体脂与血脂水平等的共同的遗传基础,肥胖症以脂肪组织病理性增加为特征。脂肪组织不仅是能量储存的场所,近年来人们还发现脂肪组织可以合成和分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、瘦素、抵抗素、纤溶酶原激活剂抑制剂(PAI-1)及脂联素(APM1)等多种具有生物活性的细胞因子,参与代谢性疾病及血管病变的调节。研究认为,脂联素的表达水平越高,患肥胖、2型糖尿病(T2DM)和心血管等疾病的几率就越小。研究发现,编码脂联素的基因定位于染色体3q27上,全基因组扫描证实该位点正是T2DM和肥胖的易感位点。目前已发现十余个脂联素基因常见的单核苷酸多态性(SNPs)及一些罕见的错义突变,其中脂联素基因外显子2上+45核苷酸位点存在T-G转换(Gly15Gly),第二内含子上+276核苷酸位点存在G-T转换,该多态性最为常见,

可能影响脂联素基因的表达、分泌及血清水平。过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 是一类配体激活的转录因子, 是核受体超家族的成员。PPARs 有 3 个基因型: α 、 β 和 γ , 表达范围较窄, 主要存在于脂肪组织。PPAR γ 是脂肪细胞的特异性分化转录因子, 能促使脂肪细胞分化中起关键作用的基因转录, 最终导致血三酰甘油分解, 增加脂肪组织三酰甘油合成, 刺激脂肪细胞分化, 增强胰岛素敏感性。PPAR γ 作为多种基因转录调控因子, 能识别多种脂肪细胞中的基因并调节它们的表达。同时有研究表明, PPAR γ 基因 6 号外显子 C161-T 变异与肥胖、心血管疾病有关。编码瘦素、脂联素、纤溶酶原激活剂抑制剂 (PAI-1) 的基因上游均有 PPAR γ 的转录结合位点, Stumvoll 和 Ferre 等研究者认为脂肪组织正是通过 PPAR γ 的介导调控着这些与 IR 相关的脂肪细胞因子的表达和活性。近年发现, PPAR γ 基因及其下游脂联素 (apM1) 基因均可能与肥胖及胰岛素抵抗有关。apM1 基因处于 PPAR γ 基因下游, 通过启动子区域的转录结合位点接受 PPAR γ 的转录调控。

大量研究证实, 长期规律运动能够有效防治肥胖, 但到目前为止有关运动防治肥胖的研究还一直处在初级阶段, 即训练形式没有形成区别对待, 训练方法没有个体差异性的鉴别, 训练量没有衡量的有力依据, 个体差异、脂代谢相关基因多态性与运动效果的关系机制还不十分清楚, 针对不同基因型个体制订特殊运动处方还未引起足够的重视。脂代谢相关基因变异不仅影响体脂及血脂水平, 而且还影响不同治疗方式对高 BMI 及高脂血等病症患者的治疗效果。本文旨在通过等位基因频率和基因型频率上的个体变化, 推测与所研究表型的关联, 确定人类运动与肥胖相关的基因多态标记, 即对比某一生理指标 (体脂、血脂、骨密度、肺活量等) 在不同基因变异运动前后的变化, 从而确定哪种变异 (基因型) 对于运动更敏感。为此, 本课题以北方汉族人群中老年单纯超重肥胖患者为研究对象, 使用流行病学方法、分子生物学方法, 应用聚合酶链式反应-限制性片断长度多态性分析 (PCR-RFLP), 分析实验对象的 BMI、血液、体脂、脂肪细胞因子等各表型指标, 并对这些人群检测 APM-1 基因 T45G 多态、G276T 多态和 PPAR γ 2 基因 Pro12Ala、C161T 多态性, 以分析这两个基因的突变频率及其联合作用与中老年北方汉族人群的肥胖的可能关系, 寻找其肥胖的可能易感基因。研究这些人 APM-1 基因 T45G、G276T 多态性和 PPAR γ 2 基因 Pro12Ala、C161T 多态性的变异频率在肥胖发病中的可能作用, 以及这

些基因对运动的敏感度。通过分析生化和遗传标志物,研究健步走对中老年人BMI、体成分等体测量指标和血液脂肪细胞因子的影响,以及过氧化酶增殖物活化受体 $\gamma 2$ 、脂联素等基因多态性的关联性,探讨可用于制定中老年人个性化运动处方的分子标记。为制定基于不同基因型人群采取有针对性的治疗方案,实现减肥治疗个体化提供理论依据,并且为今后的全民健身、心血管病防治提供理论基础。

基于基因多态性的个性化运动处方,不仅可以使普通运动者根据个体的遗传背景选择合理的运动强度与运动量,取得更好的训练和体育锻炼效果,而且可以为专业运动员训练方向的选择提供参考,提高运动成绩。

2 文献综述

2.1 超重、肥胖相关概念及分类

一个好的划分标准应当给出精确而明晰的定义, 准确的范围。

肥胖 (Obesity): 是指人体脂肪的过量储存, 表现为脂肪细胞增多或细胞体积增大, 即全身脂肪组织块增大且与其它组织失去正常比例的状态。多数肥胖是由于各种原因引起机体能量供需失调, 摄入能量多于机体消耗量, 过剩的能量以脂肪形式储存于体内。^[2]

超重 (overweight): 科学地说, 是指整个体重的数量过大, 包括了所有组织 (如脂肪、骨、肌肉) 及水分的重量。^[3]

身体成分是指组成人体各组织、器官的总成分。

人体由骨骼、肌肉、脂肪等组织及内脏器官组成, 人体的体重就是这些组织重量的总和。根据生理功能的不同, 常把体重分为脂肪重、体脂重、去脂体重和体脂百分比。^[4] 肥胖症 (Obesity) 公认的定义是: 体内贮积的脂肪量超过理想体重的 20% 以上, 而不是指实际体重超过理想体重的 20% 以上。然而, 由于目前临床上除 DEXA 外尚无简单判定机体脂肪含量的方法, 故实际判定肥胖的指标仍为后者 (实际体重超过理想体重的 20% 以上), 或者是 $BMI \geq 25$ 千克/米²。

对于肥胖的分类, 综合起来有以下几种分类方法。

(1) 按肥胖发生的原因, 可分为: ①单纯性肥胖, 这种肥胖是在成年后才发生的肥胖, 是获得性肥胖, 用饮食控制方法减肥难以见效。在肥胖者中多是单纯性肥胖, 单纯性肥胖的确切原因尚不明确, 有多种学说来解释单纯性肥胖产生的机制, 主要包括高胰岛素学说、脂肪细胞增殖学说、嗜食学说、运动不足学说、褐色脂肪细胞功能小个学说等。总之, 单纯性肥胖的原因是多方面的、综合性的, 但根本的是热量在体

内的蓄积超过了消耗。^[5-6]②继发性肥胖，由于内分泌紊乱或代谢障碍引起的一类疾病，肥胖只是其重要症状之一，同时还有其它临床症状。③药物引起的肥胖，某些药物有使身体发胖的副作用，如肾上腺皮质激素类药物、治疗精神病的吩噻嗪类药物等。

(2) 按脂肪细胞学特征，分增大型、增殖型和混合型肥胖。

(3) 按体脂分布状况可分为 I 型（也称全身型肥胖，即脂肪没有明显分布到某一特定部位）、II 型（也称躯干型肥胖，体脂大多集中在躯干部位）、III 型（也称腹内脏器型肥胖或中心型肥胖，腹腔内脏器官周围脂肪过度堆积）、IV 型（也称末梢型或梨型肥胖，即下肢皮下脂肪过度堆积）。^[7] 本文主要研究的是单纯性肥胖。

2.2 肥胖的流行病学及其危险性

2.2.1 肥胖的判断标准

BMI (Body Mass Index)，国内也译成体质指数、身体质量指数、体块指数、肥胖指数等，本文采用中国肥胖问题工作组对 BMI 的译名“体重指数”。体重指数，是国际上较为广泛地应用于身体相对肥胖程度的评定及相关疾病危险性预测最常用的指标。运用体重指数评定肥胖程度的临界值，意见不太一致，争议主要集中在标准如何适用于不同人种的评价上。1997 年，WHO 对成人超重和肥胖确定了一个国际评价标准： $BMI \geq 25$ 千克/米² 为超重 (overweight)， $BMI \geq 30$ 千克/米² 为肥胖 (obesity)（以下简称“国际标准”）；WHO 肥胖特别工作组考虑到亚洲人的特点提出亚太地区的标准，定义 $BMI \geq 23$ 千克/米² 为超重， $BMI \geq 25$ 千克/米² 为肥胖（以下简称“亚太标准”）；中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组于 2002 年提出中国人肥胖的 BMI 特点，定义 $BMI \geq 24$ 千克/米² 为超重， $BMI \geq 28$ 千克/米² 为肥胖（以下简称“中国标准”）。（表 1）