

# 共轭亚油酸抑制肿瘤的研究进展

冯海洲, 宋振辉

(西南大学 动物科学学院, 重庆 400000)

**摘要:** 共轭亚油酸(CLA)具有多种生物活性,如能影响免疫功能并具有预防肥胖、糖尿病和动脉粥样硬化的作用,同时还具有抑制肿瘤的作用,如具有延缓皮肤癌、促进人乳腺癌和前列腺癌细胞的凋亡等作用。对近年来CLA抑制肿瘤作用机制的研究进展进行综述,包括调节类二十烷酸的代谢影响癌细胞凋亡(内质途径),作为配体激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )调节细胞的分化和代谢(核途径),以及诱导癌细胞产生内质网应激途径调节细胞代谢。同时对CLA的安全性和CLA特殊衍生物的抑制肿瘤作用进行论述,以期CLA作为抑癌添加剂的综合利用提供基础资料。

**关键词:** 共轭亚油酸;内质网应激;癌细胞;细胞凋亡;过氧化物酶体增殖剂激活受体;共轭亚油酸衍生物

中图分类号:TQ641;R73-3

文献标识码:A

文章编号:1003-7969(2021)04-0057-06

## Progress in inhibiting tumor of conjugated linoleic acid

FENG Haizhou, SONG Zhenhui

(College of Animal Science, Southwest University, Chongqing 400000, China)

**Abstract:** Conjugated linoleic acid (CLA) has a variety of biological activities such as affecting immune function and preventing obesity, diabetes and atherosclerosis. It also has the effect of inhibiting tumors, such as delaying skin cancer, promoting the apoptosis of human breast cancer and prostate cancer cells. The research progress of the mechanism of CLA on inhibiting tumor in recent years was reviewed, including the regulation of eicosanoid metabolism to affect cancer cell apoptosis (endoplasmic pathway), as a ligand activating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) to regulate cell differentiation and metabolism (nuclear pathway), and inducing cancer cells to produce endoplasmic reticulum stress pathways to regulate cell metabolism, the safety of CLA and the anti-tumor effect of special derivatives of CLA were also reviewed, in order to provide basic information for the comprehensive utilization of CLA as a cancer suppressing additive.

**Key words:** conjugated linoleic acid; endoplasmic reticulum stress; cancer cell; apoptosis; peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ; conjugated linoleic acid derivatives

共轭亚油酸(CLA)是一种在反刍动物产品都含有的天然物质,是亚油酸(LA)的异构体混合物。CLA结构包括两个双键,由于这两个双键都可以形成顺式或反式结构并可沿着18个碳排列在不同位

置,因此CLA至少存在28种异构体,但其主要活性形式是*c*9,*t*11-CLA和*t*10,*c*12-CLA<sup>[1]</sup>(图1)。在自然界中CLA主要以*c*9,*t*11-CLA的形式存在于反刍动物的肉和乳中。此外,CLA还少量存在于其他动物的体液、肌肉等组织中,一些植物也含有少量*c*9,*t*11-CLA<sup>[1-2]</sup>。研究表明,CLA具有延缓皮肤癌的发生<sup>[3]</sup>、促进人乳腺癌<sup>[4]</sup>和前列腺癌<sup>[5]</sup>细胞的凋亡等作用,但也有一些研究表明某些特定CLA异构体不仅会阻碍肿瘤的生长,在特定情况下还可能促进肿瘤的生长和癌细胞的转移<sup>[6-7]</sup>。本文就近年来CLA对肿瘤作用机制的研究进展及安全性进

收稿日期:2020-07-06;修回日期:2020-12-11

基金项目:中央高校基本业务基金(XDJK2020RC001);2019年西南大学大学生创新创业训练项目(X201910635051)

作者简介:冯海洲(2000),男,在读本科,专业为动物医学(E-mail)2512652394@qq.com。

通信作者:宋振辉,副教授(E-mail)szh7678@swu.edu.cn。

行综述,为 CLA 预防以及治疗肿瘤奠定理论基础。

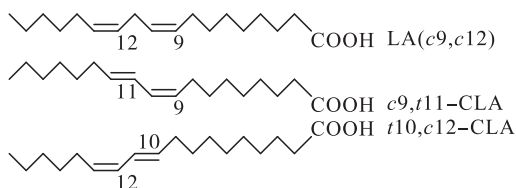


图1 LA 和常见具有生物活性的 CLA 异构体的结构

### 1 CLA 抑制肿瘤生长的作用机制

研究表明,CLA 调节肿瘤的产生、生长和转移的生物学特性主要归功于 *c9,t11-CLA* 和 *t10,c12-CLA*。在一定条件下, *c9,t11-CLA* 和 *t10,c12-CLA* 能通过改变癌细胞的脂质过氧化,组织脂肪酸的组成,类花生酸代谢,基因表达,细胞周期调节,细胞增殖和凋亡等途径来抑制肿瘤生长。目前提出了至少三种关于 CLA 促进癌细胞凋亡的途径<sup>[8]</sup>。其中内质途径表明部分 CLA 单体可以通过竞争性抑制的方式干扰类二十烷酸及其产物的形成<sup>[9]</sup>。同时,核途径提出 CLA 作为一些核受体的高亲和力配体调节与细胞周期和细胞凋亡相关的基因。此外,研究发现 CLA 的抑癌作用可能与内质网应激相关。

#### 1.1 内质途径

类二十烷酸的代谢与多种癌症如乳腺癌、结肠癌和前列腺癌等有关<sup>[10]</sup>。此处仅综述部分重要的 CLA 单体与类二十烷酸在癌症中的相互作用关系。在内质途径中,CLA 通过充当花生四烯酸以及亚油酸的拮抗剂来产生竞争性抑制,这种干扰使得下游的类二十烷酸产物减少,进而调节有关炎症和癌症细胞因子的产生<sup>[11]</sup>。如图2所示为 CLA 替代花生四烯酸和亚油酸导致 COX 和 LOX 表达量减少,从而影响前列腺素、血栓素和白三烯的合成。通过该反应途径能缓解肿瘤增殖和炎症的刺激<sup>[12-13]</sup>。

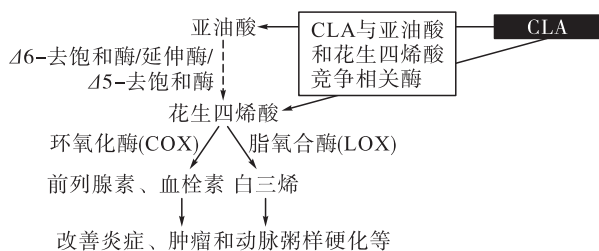


图2 竞争性抑制作用

COX 又称“前列腺素过氧化物合成酶”,是花生四烯酸转化为前列腺素和血栓素的关键酶,同时也是亚油酸代谢途径中的一个限速酶。COX 异构体包括 COX-1 和 COX-2,两种异构体均与基底细胞癌的发病机理有关<sup>[14]</sup>。其中 COX-1 在大多数组织如胃肠、肾脏等均有表达,目前研究发现抑制结肠

癌细胞和乳腺癌细胞的 COX-1 表达可诱导癌细胞的凋亡<sup>[15-16]</sup>。COX-2 能被很多因素诱导生成,包括各种细胞因子、生长因子和肿瘤促进因子等,与 COX-2 过表达相关的癌症包括食道癌、前列腺癌和胰腺癌等<sup>[17]</sup>。CLA 能拮抗 COX 的转化,即能下调在花生四烯酸代谢过程中所需要的酶的表达量或活性,从而发挥其抗肿瘤等作用。

5-LOX (5-Lipoxygenase) 为脂氧合酶基因家族的成员,是协助花生四烯酸转化为白三烯的关键酶<sup>[14]</sup>。5-LOX 的过表达和乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌、胃肠道癌和肾癌等有着密切关系<sup>[18-19]</sup>。研究发现,5-LOX 催化产生的白三烯可由肿瘤细胞分泌并刺激肿瘤中的其他肿瘤细胞增殖、迁移和释放游离脂肪酸<sup>[3,20]</sup>,而 CLA 竞争性抑制 5-LOX 的表达从而达到抗肿瘤作用<sup>[18-19,21-22]</sup>。

#### 1.2 核途径

核途径表明 CLA 可通过作为配体激活过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPARs) 来调节细胞分化和新陈代谢等<sup>[23-24]</sup>。PPARs 有三种亚型——PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$ 、PPAR $\gamma$ ,其中 PPAR $\gamma$  与肿瘤的发生关系密切。激活 PPAR $\gamma$  被认为是 CLA 抑制肿瘤的主要作用机制<sup>[24-25]</sup>。该途径(图3)指出:首先由高亲和力配体 CLA 激活 PPARs 核受体,然后被配体激活的 PPAR 转录因子与类视黄醇 X 受体 (RXR) 结合形成异源二聚体,并诱导启动子或增强子区域的过氧化物酶体增殖物反应元件 (PPRE) 靶基因表达,从而调节已知可控的细胞周期和细胞凋亡基因。此途径自发现以来,已为包括糖尿病、动脉粥样硬化和癌症在内的多种代谢疾病的治疗提供了新的方向<sup>[25-27]</sup>。某些 CLA 异构体如 *c9,t11-CLA* 可通过核途径引起细胞的  $\beta$ -氧化增强、线粒体生物合成胰岛素敏感性增加等,从而达到减小肿瘤体积,治疗癌症的目的<sup>[27-30]</sup>。

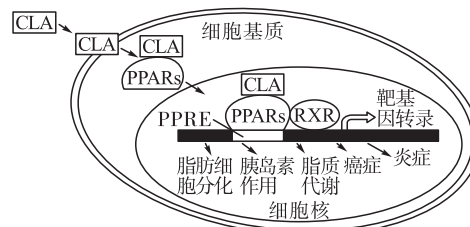


图3 核途径

#### 1.3 内质网应激途径

内质网应激是指细胞受到内外因素刺激时,内质网形态、功能和平衡状态受到破坏后发生生化改变,蛋白质加工运输受阻,内质网内累积大量未折叠或错误折叠的蛋白质,细胞会采取相应的应答措施,

缓解内质网压力,促进内质网正常功能的恢复。引发内质网应激的因素很多,如缺血低氧、葡萄糖或营养物质匮乏、钙离子紊乱等,当内质网应激过强或持续时间过长,超过细胞自身的调节能力,就会伤害细胞引起细胞代谢紊乱和凋亡<sup>[31-33]</sup>。目前大量研究证明只有 *t10,c12-CLA* 能在不影响正常细胞的情况下引发癌细胞的强烈内质网应激。*t10,c12-CLA* 通过刺激细胞使活性氧(ROS)含量增加,ROS 能诱发内质网应激反应,使得氧化还原电势改变或诱导可与蛋白质结合的醛类物质(如 4-羟基壬烯醛)产生,从而改变细胞的稳定性。强烈的内质网应激能激活未折叠蛋白反应,继而上调 *Caspase-3*、*Caspase-9* 和 *CHOP* 表达量,诱导癌细胞凋亡<sup>[33-34]</sup>。

## 2 CLA 的安全性及潜在不良反应

### 2.1 CLA 安全性

关于 CLA 安全性的研究主要来自体内和体外模型,这些研究表明 CLA 的单体在一定剂量和摄入时间等条件下,会抑制肿瘤或癌细胞的生长。

在目前研究的几种动物模型中,饲喂动物 CLA 异构体混合物可抑制化学诱导的乳腺、皮肤、结肠和前胃肿瘤<sup>[35-36]</sup>。研究表明,基础饲料中的脂肪含量和类型不影响 CLA 的抑制效果,肿瘤抑制效果取决于饲料中 CLA 混合物的浓度,当 CLA 占饲料量的 0.05% ~ 1% 时抑制效果最好,同时饲喂添加 CLA 饲料的持续时间和动物的年龄阶段也决定着抑制效果的好坏<sup>[37-38]</sup>。Kota 等<sup>[23]</sup>对妊娠及哺乳期的雌鼠饲喂含有 1.3% *c9,t11-CLA* 和 *t10,c12-CLA* 混合物的食物,从而使母乳中含有 CLA,哺乳期结束雌性仔鼠不再进食添加 CLA 的食物,培育的仔鼠在注射 DMBA 后,发现与生长全期饲喂 CLA 的雌性仔鼠组在肿瘤数量和质量上减少的结果相近。说明在雌性仔鼠的生长发育初期添加 CLA 能显著提高抑制乳腺肿瘤生长的能力。

多个体外模型研究结果表明,*c9,t11-CLA* 表现出最强抑制多种癌细胞生长作用,如 MCF-7 乳腺癌细胞、Caco-2 和 HT-29 结肠癌细胞等<sup>[39-43]</sup>。

### 2.2 CLA 的潜在不良反应

大部分的研究证明了 CLA 在预防癌症和抑制肿瘤生长方面有着显著效果,但研究发现,CLA 在某些情况下可促进癌症的发展,主要是 *t10,c12-CLA* 在动物模型中引起的促癌作用<sup>[44-45]</sup>。这些研究发现 CLA 能促进结肠癌细胞的转移、乳腺肿瘤的生长、子宫癌细胞的生长等。有关 CLA 具体促进癌症的机制和条件研究有限。这里提出两种观点,一种观点认为:*t10,c12-CLA* 能通过作为 PPAR $\gamma$  拮

抗剂抑制细胞 PPAR $\gamma$  的表达(图 4),进而影响到细胞凋亡。首先 *t10,c12-CLA* 通过 ERK 和 AMPK 蛋白激酶抑制配体-PPAR $\gamma$  的磷酸化,然后配体-PPAR $\gamma$  经过泛素化修饰再被蛋白酶降解,同时 *t10,c12-CLA* 调节 PPAR $\gamma$  的靶基因抑制 RXR 的合成,从而影响到 RXR 与 PPAR $\gamma$  结合形成异源二聚体(PPRE),进而影响 PPRE 对 *GLUT4*、*aP2*、*ACC-1*、*LPL* 等基因的调节<sup>[44-47]</sup>。

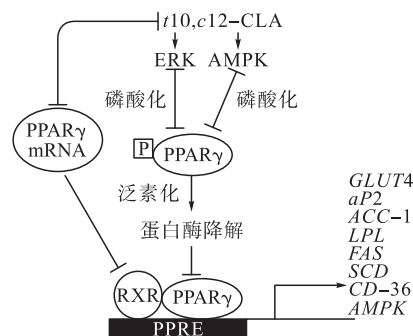


图 4 *t10,c12-CLA* 抑制 PPAR $\gamma$  的表达

另一种观点认为:在肿瘤微环境中癌细胞经常会处于营养缺乏、缺氧、低 pH 状态,这会促进线粒体产生 ROS,而 CLA 通过内质网应激途径也能促进 ROS 产生。ROS 大量累积导致内质网应激引发细胞自噬,但是某些情况下 CLA 的促进作用不足以引发细胞凋亡,相反内质网应激产生的未折叠蛋白反应可使癌细胞适应不利的环境条件,并导致生长停滞进入休眠状态,从而躲避和欺骗免疫系统,增强对常规化学疗法的抵抗力和为远端转移做准备(图 5)<sup>[32,48-49]</sup>。

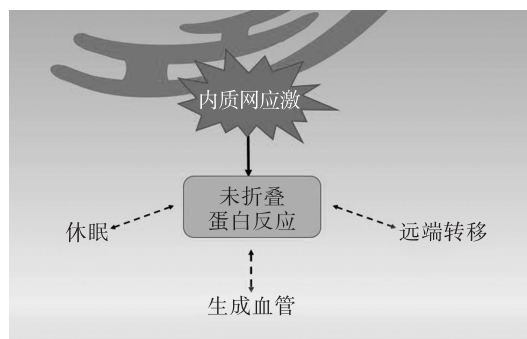


图 5 内质网应激促进肿瘤生长的途径

总之,虽然大量的体内和体外实验证明了 CLA 的多种有益的生物学活性,其中包括对癌症的抑制作用,但是在一些实验中,*t10,c12-CLA* 在一定条件下却表现出了负面影响。因此,有必要对 CLA 单体的安全剂量范围、摄入方式或年龄条件等使用条件进行更细致的研究。

## 3 CLA 特殊衍生物及抑制肿瘤作用

由于 CLA 的某些生理功效不显著和起效缓慢

等缺点,近年来许多研究者通过对其结构进行改造或与其他化学材料相结合等方式,以寻求高效低毒的产物。研究表明,CLA 功能化的超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIONs)减少了细胞的数量和活力,从而达到有效抑制癌细胞生长的目的<sup>[50-51]</sup>。Luis 等<sup>[52]</sup>研究表明,CLA 被确定为胃内硝化共轭亚油酸(NO<sub>2</sub>-CLA)形成的重要底物,在炎症的刺激下机体的巨噬细胞可产生内源性 NO<sub>2</sub>-CLA,通过在体外和体内的研究发现,无论是内源性 NO<sub>2</sub>-CLA 还是外源产生的 NO<sub>2</sub>-CLA 均能减弱 NF- $\kappa$ B 依赖性基因的表达,降低炎症细胞因子的产生,并上调 Nrf2 调节的蛋白,从而减少癌症的发生和转移。

#### 4 结束语

从 CLA 被发现开始,由于其与健康相关的特性而激起人们的各种研究,包括抗癌、抗糖尿病、抗炎、抗肥胖和抗动脉粥样硬化,这些均已在体内和体外得到证实。通常,CLA 对人体的作用远小于在动物中观察到的效果。一个可能的原因是与人体研究相比,小鼠研究中使用的 CLA 浓度更高。在这方面,尚不清楚动物和人类中 CLA 的有效剂量。同时,当前市场上所有的 CLA 产品都包含各种 CLA 异构体混合物或比例为 50:50 的 c9,t11-CLA 和 t10,c12-CLA。但是,不同的 CLA 异构体对健康和疾病的影响不同。在某些情况下,t10,c12-CLA 甚至可能显示出负面影响。因此,有必要对 CLA 单体在不同类型的细胞的作用机制和具体的安全摄入量进行进一步研究,以便更好地了解 CLA 结构与功能关系。

#### 参考文献:

- [1] 张根旺. 油脂的营养与健康[J]. 中国油脂, 2008, 33(5):4-7.
- [2] PARIZA M W, PARK Y, COOK M E. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid[J]. Prog Lipid Res, 2001, 40(4):283-298.
- [3] SONG H J, SNEDDON A A, HEYS S D, et al. Induction of apoptosis and inhibition of NF- $\kappa$ B activation in human prostate cancer cells by the cis-9, trans-11 but not the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid[J]. Prostate, 2006, 66(8):839-846.
- [4] EL ROZ A, BARD J M, HUVELIN J M, et al. The anti-proliferative and pro-apoptotic effects of the trans9, trans11 conjugated linoleic acid isomer on MCF-7 breast cancer cells are associated with LXR activation [J]. Prostag, Leukotr Ess Fatty Acids, 2013, 88(4):265-272.
- [5] HWANG D M, KUNDU J K, SHIN J W, et al. Cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid down-regulates phorbol ester-induced NF- $\kappa$ B activation and subsequent COX-2 expression in hairless mouse skin by targeting I $\kappa$ B kinase and PI3K-Akt [J]. Carcinogenesis, 2007(2):363-371.
- [6] MOREIRA T G, HORTA L S, GOMES-SANTOS A C, et al. CLA-supplemented diet accelerates experimental colorectal cancer by inducing TGF- $\beta$ -producing macrophages and T cells[J]. Mucosal Immunol, 2019, 12(1):188-199.
- [7] SHAHZAD M M K, FELDER M, LUDWIG K, et al. Trans10, cis12 conjugated linoleic acid inhibits proliferation and migration of ovarian cancer cells by inducing ER stress, autophagy, and modulation of Src [J/OL]. PLoS One, 2018, 13(1):e0189524 [2020-06-20]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189524>.
- [8] BELURY M A. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action[J]. J Nutr, 2002, 132(10):2995-2998.
- [9] DEGNER S C, KEMP M Q, BOWDEN G T, et al. Conjugated linoleic acid attenuates cyclooxygenase-2 transcriptional activity via an anti-AP-1 mechanism in MCF-7 breast cancer cells[J]. J Nutr, 2006, 136(2):421-427.
- [10] JUN H K, YOO K, YOUNG J K, et al. Conjugated linoleic acid: potential health benefits as a functional food ingredient[J]. Ann Res Food Sci Technol, 2016, 7:221-244.
- [11] MCCARTHY C, MICHELLE M D, DECLAN M, et al. IL-10 mediates the immunoregulatory response in conjugated linoleic acid-induced regression of atherosclerosis[J]. Faseb J, 2013, 27(2):499-510.
- [12] DIANA R, JULIA H, DANIELA M H, et al. Influence of different CLA isomers on insulin resistance and adipocytokines in pre-diabetic, middle-aged men with PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism[J]. Genes Nutr, 2012, 7(4):499-509.
- [13] SHEN W, MARTINEZ K, CHUANG C C, et al. The phospholipase C inhibitor u73122 attenuates trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid-mediated inflammatory signaling and insulin resistance in human adipocytes[J]. J Nutr, 2013, 143(5):584-590.
- [14] SMITH W L, BERGEAT P, FITZPATRICK F A. Chapter 10 the eicosanoids: cyclooxygenase, lipoyxygenase, and epoxygenase pathways [J]. New Compreh Biochem, 1991,20:297-325.
- [15] PANNUNZIO A, COLUCCIA M. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 inhibitors in cancer: a review of oncology and medicinal chemistry literature [J/OL]. Pharmaceuticals, 2018, 11(4):101 [2020-07-06].

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314310>.
- [16] CATHCART M C, O'BYRNE K J, REYNOLDS J V, et al. COX - derived prostanoid pathways in gastrointestinal cancer development and progression: novel targets for prevention and intervention [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1825(1):49 - 63.
- [17] GORADEL N H, NAJAFI M, SALEHI E, et al. Cyclooxygenase - 2 in cancer: a review [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5683 - 5699.
- [18] GILLIAN M, GRAHAM P. Cross - talk between cancer cells and the tumour microenvironment: the role of the 5 - lipoxygenase pathway [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):236 [2020 - 07 - 06]. <https://europepmc.org/article/PMC/5343774#impact>.
- [19] KENNEDY A, MARTINEZ K, CHUNG S, et al. Inflammation and insulin resistance induced by *trans* - 10, *cis* - 12 conjugated linoleic acid depend on intracellular calcium levels in primary cultures of human adipocytes [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(7), 1906 - 1917.
- [20] KEMP M Q, JEFFY B D, ROMAGNOLO D F. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53 - dependent mechanism: effects on the expression of G1 - restriction points in breast and colon cancer cells [J]. *J Nutr*, 2003(11):3670 - 3677.
- [21] KIM J H, HUBBARD N E, ZIBOH V, et al. Attenuation of breast tumor cell growth by conjugated linoleic acid via inhibition of 5 - lipoxygenase activating protein [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1736(3):244 - 250.
- [22] MONICA V, RAQUEL H, JOSEP B R. Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785:87 - 95.
- [23] KOTA B P, HUANG T, HSUN W, et al. An overview on biological mechanisms of PPARs [J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(2):85 - 94.
- [24] SŁOWIKOWSKI B K, DRZEWIECKA H, MALESZA M, et al. The influence of conjugated linoleic acid on the expression of peroxisome proliferator - activated receptor -  $\gamma$  and selected apoptotic genes in non - small cell lung cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 466(1/2):65 - 82.
- [25] DEN HARTIGH L J. Conjugated linoleic acid effects on cancer, obesity, and atherosclerosis: a review of pre - clinical and human trials with current perspectives [J/OL]. *Nutrients*, 2019, 11(2):370 [2020 - 07 - 06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30754681>.
- [26] LU G Z, ZHANG G Q, ZHENG X, et al.  $\epsilon 9$ ,  $t11$  - Conjugated linoleic acid induces HCC cell apoptosis and correlation with PPAR -  $\gamma$  signaling pathway [J]. *Am J Trans Res*, 2015, 7(12):2752 - 2763.
- [27] KIM J L, KIM B R, KIM D Y, et al. Cannabidiol enhances the therapeutic effects of TRAIL by upregulating DR5 in colorectal cancer [J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(5):642 [2020 - 07 - 06]. <https://doi.org/10.3390/cancers11050642>.
- [28] WANG X, SUN Y, WONG J, et al. PPAR $\gamma$  maintains ERBB2 - positive breast cancer stem cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(49):5512 - 5521.
- [29] EVANS N P, MISYAK S A, SCHMELZ E M, et al. Conjugated linoleic acid ameliorates inflammation - induced colorectal cancer in mice through activation of PPAR $\gamma$  [J]. *J Nutr*, 2010, 140(3):515 - 521.
- [30] MCCARTHY C, LIEGGI N T, BARRY D S, et al. Macrophage PPAR  $\gamma$  co - activator - 1  $\alpha$  participates in repressing foam cell formation and atherosclerosis in response to conjugated linoleic acid [J]. *Embo Mol Med*, 2013, 5(9): 1443 - 1457.
- [31] LIU Y, YU J, SHI Y, et al. The role of inflammation and endoplasmic reticulum stress in obesity - related cognitive impairment [J/OL]. *Life Sci*, 2019, 233: 116707 [2020 - 06 - 20]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116707>.
- [32] CORAZZARI M, GAGLIARDI M, FIMIA G M, et al. Endoplasmic reticulum stress, unfolded protein response, and cancer cell fate [J/OL]. *Front Oncol*, 2017, 7:78 [2020 - 07 - 06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28491820>.
- [33] ZEESHAN H M A, LEE G H, KIM H R, et al. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3):327 [2020 - 07 - 06]. <https://doi.org/10.3390/ijms17030327>.
- [34] CUBILLOS RUIZ J R, BETTIGOLE S E, GLIMCHER L H, et al. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 692 - 706.
- [35] AGNIESZKA B, MAŁGORZATA J, ANDRZEJ T. Influence of maternal diet enrichment with conjugated linoleic acids on lipoxygenase metabolites of polyunsaturated fatty acids in serum of their offspring with 7, 12 - dimethylbenz [a] anthracene induced mammary tumors [J]. *Prostag Oth Lipid M*, 2015, 116/117: 10 - 18.
- [36] SEBASTIANO B, ELISABETTA A, ELISABETTA M, et al. Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland [J]. *Nutr Cancer*, 2001, 41(1/2):91 - 97.
- [37] HUBBARD N E, LIM D, ERICKSON K L. Effect of separate conjugated linoleic acid isomers on murine

- mammary tumorigenesis [J]. *Cancer Lett*, 2003, 190: 13 – 19.
- [38] FLORE L, VERONIQUE C, JEAN – CHARLES M, et al. Dietary purified *cis* – 9, *trans* – 11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemically induced mammarytumors in rats[J]. *Nutr Cancer*, 2003, 45(6):525 – 532.
- [39] TORRE A D L, DEBITON E, DURAND D, et al. Conjugated linoleic acid isomers and their conjugated derivatives inhibit growth of human cancer cell lines[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(6B):3943 – 3949.
- [40] TANMAHASAMUT P, LIU J B, HENDRY L B, et al. Conjugated linoleic acid blocks estrogen signaling in human breast cancer cells[J]. *J Nutr*, 2004, 134(3): 674 – 680.
- [41] HITOMI C, MASAO Y, SHINSUKE N, et al. Effect of conjugated linoleic acid isomers on growth factor – induced proliferation of human breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2003, 202 (1):81 – 87.
- [42] JULIO J, OCHOA A J, FARQUHARSON I G, et al. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for *cis* – 9, *trans* – 11 and *trans* – 10, *cis* – 12 isomers [J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(7):1185 – 1191.
- [43] MASAO Y, HITOMI C, YASUKO K, et al. Potent cytotoxic effect of the *trans* 10, *cis* 12 isomer of conjugated linoleic acid on rat hepatoma dRLh – 84 cells[J]. *Cancer Lett*, 2002, 188(1/2):171 – 180.
- [44] GRACE E, BERRYHILL J M, GLOVICZKI J F, et al. Diet – induced metabolic change induces estrogen – independent allometric mammary growth[J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 2012, 109 (40):16294 – 16299.
- [45] IP M M, MCGEE S O, MASSO – WELCH P A, et al. The *t10*, *c12* isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice over – expressing *erbB2* in the mammary epithelium[J]. *Carcinogenesis*, 2007, 28(6):1269 – 1276.
- [46] BASSAGANYA – RIERA J, GURI A J, HONTECILLAS R. Treatment of obesity – related complications with novel classes of naturally occurring PPAR agonists [J/OL]. *J Obesity*, 2011, 2011:897894 [2020 – 06 – 20]. <https://doi.org/10.1155/2011/897894>.
- [47] SANDRI E C, CAMÈRA M, SANDRI E M, et al. Peroxisome proliferator – activated receptor gamma (PPAR $\gamma$ ) agonist fails to overcome *trans* – 10, *cis* – 12 conjugated linoleic acid (CLA) inhibition of milk fat in dairy sheep[J]. *Animal*, 2017, 12(7):1405 – 1412.
- [48] HOTAMISLIGIL S. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease[J]. *Cell*, 2010, 140(6):900 – 917.
- [49] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J]. *Ann Rev Pathol*, 2015, 10:173 – 194.
- [50] MARINA R, MARTA M, CRISTINA M, et al. PPARs are mediators of anti – cancer properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) functionalized with conjugated linoleic acid[J]. *Chem Biol Int*, 2018, 292: 9 – 14.
- [51] GIULIANA M, MARTA M, SARA F, et al. Innovative superparamagnetic iron – oxide nanoparticles coated with silica and conjugated with linoleic acid; effect on tumor cell growth and viability[J]. *Mater Sci Eng*, 2017, 76: 439 – 447.
- [52] LUIS V, LUCIA M, SONIA R S, et al. In situ generation, metabolism and immunomodulatory signaling actions of nitro – conjugated linoleic acid in a murine model of inflammation[J]. *Redox Biol*, 2018, 15:522 – 531.

· 公益广告 ·

