

共轭亚油酸降脂及分子机理研究进展

李海玲¹, 张思晨¹, 赵志敏^{1,2}, 何国瑞³, 杨得坡^{1,2}

(1. 中山大学 药学院, 广州 510006; 2. 广东省现代中药工程技术研究开发中心, 广州 510006;

3. 中山市尤利卡天然药物有限公司, 广东 中山 528437)

摘要: 共轭亚油酸是一类具有两个共轭双键的十八碳多不饱和脂肪酸混合物的总称, 具有确切的减肥降脂活性与可验证的临床安全性, 使其成为国际减肥市场的宠儿。简要回顾了共轭亚油酸减肥降脂的研究成果, 并从调控能量代谢、脂代谢、骨骼肌代谢和糖代谢, 介导脂肪细胞的分化与凋亡以及调节肠道微生物群 6 个方面总结了共轭亚油酸减肥降脂的作用机制, 同时对其存在问题及发展机会做了分析与讨论。共轭亚油酸作为减肥降脂的天然产物, 具有更大、更广阔的发展潜力。

关键词: 共轭亚油酸; 减肥降脂; 分子机理

中图分类号: TS201.4; TS201.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-7969(2022)01-0060-08

Progress in fat reduction of conjugated linoleic acid and its molecular mechanism

LI Hailing¹, ZHANG Sichen¹, ZHAO Zhimin^{1,2}, HE Guorui³, YANG Depo^{1,2}

(1. School of Pharmaceutical Science, Sun Yat - Sen University, Guangzhou 510006, China;

2. Guangdong Technology Research Center for Advanced Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

3. Zhongshan Unicare Natural Medicine Co., Ltd., Zhongshan 528437, Guangdong, China)

Abstract: Conjugated linoleic acid, a mixture of eighteen carbon polyunsaturated fatty acid with conjugated double bonds, has many activities in weight loss and fat reduction of the body and verifiable clinical safety, which makes it become one of the hotspots among the international market of losing weight. The research results on weight loss and fat reduction of conjugated linoleic acid was briefly introduced, and the mechanisms on weight loss and fat reduction was summarized from 6 aspects of regulating energy metabolism, lipid metabolism, skeletal muscle metabolism, glucose metabolism, mediating adipocyte differentiation and apoptosis and intestinal microflora, also the existing problems and future opportunity were reviewed and discussed. As a natural product used to lose weight and reduce fat, conjugated linoleic acid has a greater and broader development potential.

Key words: conjugated linoleic acid; weight loss and fat reduction; molecular mechanism

共轭亚油酸(CLA)是一类具有两个共轭双键的十八碳多不饱和脂肪酸混合物的总称。根据共轭双键在碳链上的几何构象和分布位置的不同, CLA 可分为多种异构体, 其中 *t*10, *c*12 - CLA 和 *c*9, *t*11 - CLA 是最主要的两种异构体。1987 年, Ha 等^[1]首次发现 CLA 并提出“共轭亚油酸”这一概念, 通过小

鼠实验提出 CLA 具有抗肿瘤活性。自此之后大量研究表明, 除了抗癌活性^[2-4], CLA 还具有多种生理活性, 如调节肌肉代谢^[5]、抗炎^[6]等。另外, CLA 的安全性在国内外均得到承认, 1994 年 CLA 作为食品补充剂在美国上市, 被美国食品协会列为流行食品添加剂。CLA 作为一种天然来源的食品补充剂, 还具有减肥降脂的功效^[7-8]。但目前对于 CLA 降脂具体分子药理机制仍不清楚。因此, 本文对 CLA 减肥降脂的研究及其具体分子药理机制进行综述, 并对其取得的成果、存在的问题及未来工作进行讨论, 以期对 CLA 的进一步研究和开发提供参考。

收稿日期: 2021-03-11; 修回日期: 2021-09-09

作者简介: 李海玲(1998), 女, 硕士研究生, 研究方向为天然产物化学与活性评价(E-mail) lihling35@mail2.sysu.edu.cn。

通信作者: 杨得坡, 教授, 博士生导师(E-mail) lssydp@mail.sysu.edu.cn。

1 共轭亚油酸减肥降脂的研究

肥胖是糖尿病、心血管疾病以及癌症等多种疾病的常见诱因,而造成肥胖的重要原因之一是脂肪

在人体多个器官组织的过度沉积。目前已有大量研究表明,CLA 能通过减少肝脏、附睾组织、骨骼肌等部位的脂肪沉积,在不同程度上达到降脂的效果。

1.1 减少肝脏脂肪沉积

肝脏是人体最重要的代谢器官,生活习惯、环境等因素易产生肝脏脂肪沉积的现象。肝脏脂肪的过度沉积会导致非酒精性脂肪肝等疾病,加重肝脏损伤。因此,降低肝脏脂肪的沉积是治疗该类疾病的重要方向之一,CLA 能通过多种机制减少肝脏脂肪的沉积。研究发现,CLA 及其异构体均能减少肥胖小鼠肝脏脂滴蓄积^[9-10]。Nagao 等^[11]研究发现,CLA 能缓解肥胖大鼠的肝肿大,减少肝脏的甘油三酯蓄积和抑制大鼠血浆肝损伤标志物升高,延缓肥胖大鼠非酒精性脂肪肝的发生发展。除此之外,CLA 可能通过诱导脂肪细胞凋亡进而缓解肥胖小鼠的肝肿大。如研究者通过连续 32 周给小鼠灌胃 CLA,发现 CLA 可能通过诱导脂肪细胞凋亡进而减少肥胖小鼠肝脏质量^[12]。

1.2 减少附睾组织脂肪沉积

内脏脂肪是指位于人体内部,围绕人体脏器的脂肪。在目前常见的实验动物中,内脏脂肪主要包括胃肠周围脂肪、肾周围脂肪、附睾周围脂肪和腹膜后脂肪。其中,由于附睾组织是小鼠脂肪蓄积的重要部位之一,大量研究者把附睾组织脂肪过度蓄积定为肥胖小鼠造模成功的标志,附睾组织脂肪的过度堆积也成为了小鼠内脏脂肪过度蓄积的重要指征之一。CLA 主要通过影响脂肪组织的脂解来减少附睾组织的脂肪蓄积。研究表明,通过连续 13 d 给雄性小鼠灌胃 1.5% CLA,发现 CLA 能使小鼠附睾组织白色脂肪组织发生异常脂解^[13]。有文献报道,小鼠在连续 13 d 摄入含有 CLA 的饲料后,小鼠的附睾脂肪和棕色脂肪含量显著减少^[14]。而有研究表明,通过连续 4 周给高脂饮食诱导的肥胖大鼠灌胃 CLA,能降低肥胖大鼠血清 Leptin 浓度,同时降低附睾脂肪组织的湿重^[15]。

1.3 减少骨骼肌脂肪沉积

骨骼肌是人体运动的主要肌肉群,占身体总质量的近 40%,在整体能量代谢中起着重要作用。目前研究发现,CLA 能影响骨骼肌合成代谢,调节肌肉脂肪含量变化,改变肌肉成分组成,从而影响肌肉纤维类型组成。杨得坡等^[16]通过实验发现,CLA - Ca 能营养性地改善实验猪机体肌肉组成,促进营养

物质再分配。齐仁立等^[17]研究发现,t10,c12 - CLA 对于肌肉细胞的生脂分化和脂肪沉积具有极强的抑制作用。

2 共轭亚油酸减肥降脂作用机理

目前,研究者已在细胞水平探讨了 CLA 的减肥降脂作用分子机理,具体可归纳为以下 6 个方面。

2.1 调控能量代谢平衡

能量平衡主要包括能量摄入、能量消耗和能量储存,当能量摄入等于能量消耗时,身体处于能量平衡状态,身体能量(通常相当于体质量)是稳定的。而当能量摄入超过能量消耗时,会出现正能量失调,通常结果是体质量增加,肥胖是能量平衡失调导致的最常见的病理性结果^[18]。因此,从能量平衡的角度出发,改变能量摄入和能量消耗从而恢复机体能量平衡状态成为预防和治疗肥胖症的新方向。人们常以进食的形式摄取能量,满足机体对能量的需求。Park 等^[19]报道 CLA 能显著降低小鼠的摄食量,然而 Tsuboyama - Kasaoka 等^[12]的研究结果表明,CLA 具有降脂作用但并不影响小鼠摄食量。Mougios 等^[7]的研究表明,补充 CLA 并不引起志愿者摄食量的变化。对于 CLA 是否能够通过减少食物的摄入进而起到降脂作用还有待探究,需要更多的实验进行验证。

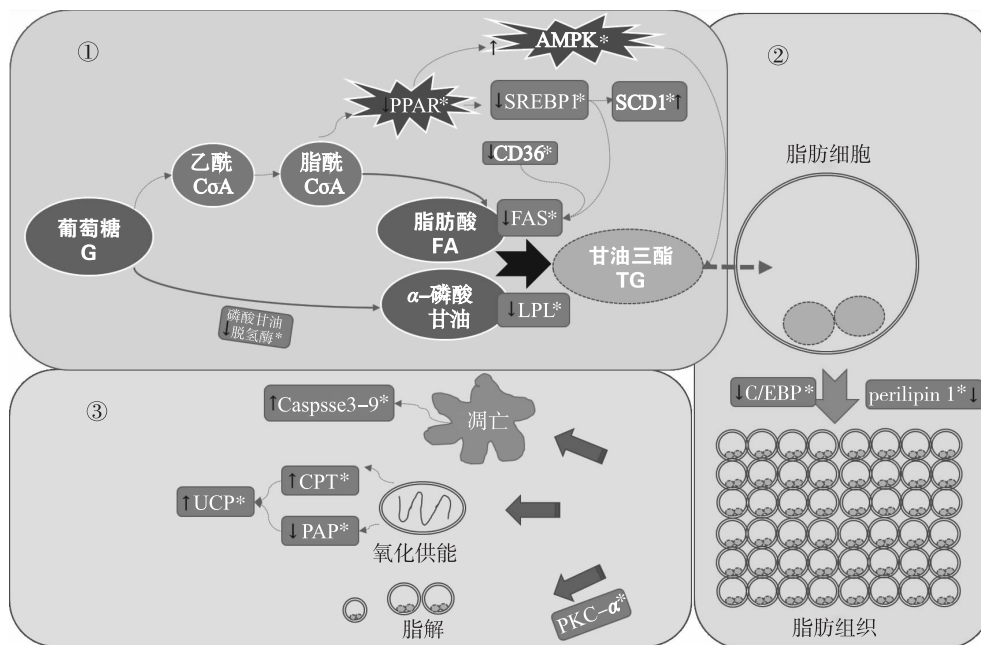
能量消耗以能量代谢为主,静息代谢率、食物的热效应(吸收和代谢消耗的食物能量成本)以及通过体力活动消耗的能量是评价能量消耗的主要指标。Nagao 等^[20]研究发现,连续 4 周摄取 CLA 混合物能增加 OLETF 大鼠的耗氧量和能量消耗,降低肥胖大鼠血清和肝脏中甘油三酯的含量,其中 t10,c12 - CLA 活性显著,为主要活性成分。另有研究表明,在结合运动的条件下,CLA 能降低青春期肥胖大鼠的肌肉吸氧量和总吸氧量、肌肉能耗和总能耗,增加静息状态能量代谢水平,使得肥胖大鼠的体质量下降^[21-22]。

此外,能量代谢平衡与多种因素相关,其中线粒体功能是影响的主要因素,对细胞代谢能量平衡稳态的维持至关重要,线粒体动力学通过调节线粒体在细胞质中的定位、细胞器间的相互作用、细胞代谢物转移、线粒体降解来保持能量稳态^[23]。CLA 能通过调节线粒体功能进而影响能量代谢状态。研究表明,连续 8 周补充 CLA 能增加小鼠机体能量代谢,诱导解偶联蛋白家族(UCP)成员 UCP - 5 表达,减少活性氧释放或直接诱导解偶联蛋白氧化磷酸化,改善海马线粒体动力学,增加机体代谢,促进能量消

耗^[24]。Mollica 等^[25]研究发现,CLA 的两种异构体均能减轻高脂饮食诱导的肥胖大鼠的肝脏脂肪变性,其中 *c9, t11* - CLA 能更显著改善肝脏线粒体功能障碍和降低炎症因子和氧化应激标志物的浓度,机制可能为激活核因子 E2 相关因子 2 (Nuclear Factor E2, Nrf2) 途径和改善线粒体功能。Park 等^[26]研究发现,CLA 通过促进脂肪酸 β - 氧化来增加能量消耗和自主运动,能明显减缓体质量增加,具有降低体脂的效果。因此,运动与 CLA 的结合是增加能量消耗的重要降脂策略。

2.2 调控脂代谢

脂代谢主要包括甘油三酯合成、脂肪组织形成和成熟脂肪组织消耗降解 3 个阶段。机体摄入的食物经消化吸收后,以葡萄糖的形式转运入血,并通过一系列生化过程逐步转化合成甘油三酯,甘油三酯在相应场所蓄积形成成熟的脂肪组织,成熟脂肪组织可通过脂解、氧化供能、凋亡 3 种途径进行消耗代谢^[27]。在脂肪合成到脂肪代谢的全过程,CLA 在多个环节均起到重要作用,涉及的靶点总结如图 1 所示。



注: * 为 CLA 作用部位。

图 1 CLA 调控脂代谢涉及的靶点

当机体摄入的葡萄糖转运入血后,葡萄糖在体内转化为乙酰 CoA,并在乙酰 CoA 羧化酶 (ACC) 调控下形成脂酰 CoA,脂酰 CoA 进一步在脂肪合成酶 (FAS)、固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP1)、过氧化物酶体增殖剂激活受体家族 (PPAR)、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (SCD1) 等调控下形成脂肪酸。CLA 可通过调控脂肪酸合成相关的酶或受体的表达抑制脂肪酸合成,减少脂肪生成。王武等^[28]报道 CLA 可显著降低小鼠肝脏 FAS 含量,抑制脂肪酸的合成。Zhang 等^[29]在细胞水平上证明 *t10, c12* - CLA 通过影响 SREBP1 与固醇调节元件 (SRE) 相应位点的结合调节 SCD1,从而改变脂肪酸的构成比例和双层膜的流动性进而影响膜上的蛋白,减少脂肪酸生成。还有研究表明,CLA 通过下调 CD36 蛋白和 SREBP1,抑制 FAS 表达和促进 ACC 磷酸化,减少脂肪酸的合成^[30]。PPAR 包括 PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 三个亚型。PPAR α 主要分布在肝脏、

心肌、肠等部分;PPAR γ 主要分布在脂肪组织和免疫系统。CLA 可作为 PPAR 的配体,影响 PPAR 表达^[31]。

在脂肪酸转运到前脂肪细胞中进一步合成甘油三酯的过程中,脂肪酸转运酶如脂蛋白酯酶 (LPL) 和 FAS 起到了至关重要的作用。CLA 通过抑制 PPAR γ 激活物的形成抑制 LPL 的表达,减少脂肪酸进入前脂肪细胞。有文献报道 CLA 可抑制乳腺和肝脏中 FAS、6 - 磷酸葡萄糖酸脱氢酶的表达来抑制甘油三酯的合成^[32]。此外,在甘油三酯合成过程中, α - 磷酸甘油的表达同样重要。CLA 可通过抑制 SREBP1 的表达来减少磷酸甘油脱氢酶含量,抑制 α - 磷酸甘油的生成^[27]。AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 通路也是 CLA 抑制甘油三酯合成的重要的调控环节。已有研究证明,CLA 可通过激活 AMPK 介导的通路来抑制脂肪的合成。Jiang 等^[33]发现 *t10, c12* - CLA 通过激活 AMPK 通路,提高细

胞中前列腺素(PG)的表达水平来降低3T3-L1脂肪细胞的甘油三酯水平。

体内合成的甘油三酯在前脂肪细胞中沉积或代谢,前脂肪细胞经过增殖、分化形成成熟脂肪组织。在此过程中,CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)是关键靶点蛋白。两个亚型C/EBP β 、C/EBP δ 刺激PPAR γ -2表达增加,进而诱导另一个亚型C/EBP α 增多,PPAR γ -2和C/EBP α 协同作用,诱导成脂基因表达进而促进脂肪生成。在此过程中,CLA可以抑制PPAR γ 的表达进而抑制脂肪生成。另有研究报道,CLA能明显抑制3T3-L1前脂肪细胞中C/EBP α 、PPAR γ 以及脂肪酸结合蛋白(aP2)的表达水平^[34]。脂肪组织由大量的脂肪细胞集群而成,其形成与脂滴外壳蛋白有关。围脂滴蛋白(PAT)家族影响脂滴外壳蛋白的形成,PAT家族中围脂滴蛋白perilipin 1作为重要靶点在脂肪降解的过程中起到重要作用。有文献报道CLA能通过上调TNF- α 和下调PPAR- γ 表达,使perilipin 1和perilipin 2在脂滴表面互换,下调perilipin 1启动子活性,抑制perilipin 1表达,进而促进脂肪细胞的降解^[35]。小鼠实验表明CLA还能通过抑制皮质醇的表达,影响糖皮质激素受体(GR)表达和活性,进一步抑制GR靶基因perilin1的表达,从而诱导脂肪组织的异常降解^[13]。

同时,CLA可调控成熟脂肪组织相关基因表达,从而促进机体脂肪酸氧化分解和脂解。线粒体是脂肪酸进行 β -氧化的主要场所,UCP与脂肪酸的氧化息息相关。小鼠实验表明CLA可降低白色脂肪(WAT)和棕色脂肪(BAT)的质量,调控脂肪组织中的UCP mRNA的表达^[36]。研究发现^[37],*t10*,*c12*-CLA对小鼠生长和代谢的影响可能与UCP-2的上调有关。除了介导UCP的表达,CLA还能通过与其他分子结合的形式降低肥胖大鼠肝脏和血清中的甘油三酯的水平,显著提高肝脏线粒体肉碱脂酰转移酶(CPT)活性,降低线粒体磷脂酸磷酸水解酶(PAP)活性,间接促进脂肪氧化分解^[38]。

2.3 调控骨骼肌代谢

CLA能通过影响骨骼肌代谢来调节肌内脂肪含量,有效促进营养再分配。CLA还能通过调控相关基因的表达来影响相应肌纤维类型的表达,进而调控骨骼肌代谢,而CLA对骨骼肌的调控作用被认为与AMPK有关,AMPK是能量和肌肉代谢的主要调节器。CLA能激活AMPK α /PPAR δ 和AMPK α /Tfam信号通路以刺激线粒体生成,或通过调控AMPK通路影响肌肉纤维类型的表达、肌肉纤维转

化通路相关的基因的表达以及相关酶活性。研究表明,CLA能通过调控影响肌肉生长的miRNAs,激活AMPK通路,促进下游PPAR γ 、PGC-1 α 、MEF-2C、C/EBP α 等与肌肉合成相关的蛋白或受体的表达,增加葡萄糖转运,提高肌酸激酶、琥珀酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶等氧化代谢酶活性,增加肌肉氧化代谢,使得肌肉类型向氧化型转化,氧化型的肌纤维表达增加^[39-40]。

另外,CLA异构体通过PGC-1 α /NRF-1/Tfam信号通路促进线粒体生物合成^[41]。作为线粒体 β -氧化的指标,CPT的活性受CLA调控,CPT表达水平越高,表明线粒体的 β -氧化越多。以雄性大鼠为例,CLA能增强大鼠的红色腓肠肌中CPT活性^[15]。基因组学表明CLA能上调CPT-1基因水平^[42]。CPT对骨骼肌中线粒体的生物合成起到重要的作用,CLA能通过影响CPT的表达和活性来调节骨骼肌代谢。

CLA还能通过抑制肌肉细胞的生脂分化,促进肌肉细胞的生肌分化来促进骨骼肌的生长发育。有文献报道不同的CLA异构体均能抑制C2C12肌肉细胞的生脂分化作用,但不同的异构体对其生肌作用影响不同,*t10*,*c12*-CLA抑制C2C12细胞生肌分化,而*c9*,*t11*-CLA一定程度促进生肌分化^[17]。这说明对肌肉细胞生脂分化的抑制可能是CLA抑制脂肪合成,降低脂肪沉积的途径之一。

2.4 调控糖代谢

摄入食物中的糖类成分以葡萄糖的形式入血转运,葡萄糖进入细胞需要葡萄糖转运体(GLUT)的协助。研究表明,补充CLA可以显著降低小鼠WAT和BAT中GLUT4的mRNA水平,同时也降低了WAT和BAT的质量^[31]。另外,有研究报道CLA降低小鼠角化细胞中花生四烯酸和前列腺素E2的表达,而GLUT4的表达与花生四烯酸的表达密切相关^[36,43]。提示CLA可能通过两种途径来抑制葡萄糖进入细胞,一是直接抑制GLUT4的表达,二是通过抑制花生四烯酸的表达进而抑制GLUT4的表达。

另外,CLA能调节骨骼肌葡萄糖的摄取水平,通过促进骨骼肌对葡萄糖的摄取,增加葡萄糖的代谢,间接减少脂肪合成。Mohankumar等^[44]研究发现*t10*,*c12*-CLA能通过上调钙离子浓度激活LKB1途径,进而激活AMPK介导的通路,促进AS160磷酸化,促使L6肌管增强葡萄糖摄取。Szynkowska等^[45]发现CLA通过调节C57BL/6J小鼠肌肉细胞糖原合成酶(GSK)和GSK3 α 基因的表达来影响肌

细胞糖原的合成。*t10, c12* - CLA 通过激活 AMPK P13 - 激酶, 促进 P13 - 激酶 P85 亚基和 AS160 磷酸化, 通过调节 GLUT4 转位和葡萄糖摄取来激活骨骼肌葡萄糖代谢。相关研究表明, 不同 CLA 异构体对骨骼肌糖代谢的作用机制不同^[46]。

2.5 介导脂肪细胞的分化和凋亡

研究证实, CLA 可通过影响脂肪细胞大小、诱导脂肪细胞凋亡来减少脂质^[12, 36-37]。Corino 等^[47]以重型猪为实验对象, 发现 CLA 显著影响脂肪细胞大小并通过下调一氧化氮介导的脂解途径诱导脂肪细胞凋亡。大量研究表明, CLA 影响脂肪细胞大小是由于 CLA 抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化, 减少脂肪细胞的体积变化。郭常虹^[48]研究发现, *t10, c12* - CLA 对猪的不同部位的前脂肪细胞作用效果不同, *t10, c12* - CLA 促进猪背最长肌前脂肪细胞分化, 显著抑制猪皮下脂肪细胞分化, 但对两种部位的前脂肪细胞增殖均无明显影响。研究发现, CLA 两种异构体在不同的细胞时期对前脂肪细胞的分化均有影响, *c9, t11* - CLA 和 *t10, c12* - CLA 均促进前脂肪细胞早期分化, 而仅 *t10, c12* - CLA 抑制前脂肪细胞晚期分化, *t10, c12* - CLA 抑制脂滴生成作用可能与激活 PKC α 通路、调控相关脂肪酶活性、抑制脂滴生成并促进脂解有关^[49]。

2.6 调节肠道微生物群

CLA 能通过调节肠道微生物群来减轻高脂饮食诱导的肥胖动物的体质量, 实现降脂。Chaplin 等^[50]研究发现, 高脂小鼠连续 54 d 补充红花籽油后, 盲肠微生物群中丝状拟杆菌、阿卡曼氏菌的含量增加, 这两种细菌与肥胖、糖尿病、炎症和代谢紊乱呈负相关。Marques 等^[51]连续 8 周给肥胖小鼠补充 *t10, c12* - CLA, 并对小鼠粪便进行采样和 16S rRNA 焦磷酸测序, 发现补充 *t10, c12* - CLA 的肥胖小鼠肠道微生物组成发生改变, 表现为厚壁菌减少、拟杆菌增加、盲肠中的微生物发酵增多, 导致短链脂肪酸异丁酸酯、乙酸酯和丙酸酯浓度较高, 提出 *t10, c12* - CLA 不仅能有效降低血清和肝脏中的甘油三酯水平, 且降脂作用可能部分与肠道微生物群的组成有关。尽管研究表明 CLA 可改变肠道微生物群组成进而影响肥胖, 但仍需更多的研究以更好地了解 CLA 对人体微生物群的影响。

3 共轭亚油酸产业存在的问题与机会

3.1 问题

CLA 作为减肥膳食辅助剂, 能够较为安全地发挥降脂作用。但也正如前述所提到的, CLA 并不是在所有的文献中都体现出有益的一面。首先是安全

性, 作为天然来源的减肥食品辅助剂, 其安全性虽然得到了国内外临床试验结果证实, 但也有文献报道 CLA 不仅不能降低肝脏脂肪, 反而会产生脂肪肝的副作用。如 Clément^[52]、Pang^[53] 等发现, 当小鼠连续 4 周摄入富含 *t10, c12* - CLA 的饲料时, 小鼠会产生高胰岛素血症和脂肪肝, 而高剂量 CLA 甚至会诱导哺乳期小鼠产生脂肪肝、胰岛素抵抗和泌乳功能减退的现象。另外, 有报道指出曾有案例出现 CLA 引起偏头痛^[54] 或者加速结肠癌发展的趋势^[55]。不良反应的产生与多种因素有关, 包括研究人员实验条件、实验用 CLA 的纯度和来源、CLA 的给药剂量和浓度、种属特异性、实验对象肥胖程度等。因此, 需要更进一步深入研究, 阐明起效的具体机制和产生不良反应的可能原因。另外, 实验对象需要考虑种属特异性, 目前大部分研究集中于小鼠、大鼠、猪等动物, 对人的临床研究还较少。同时, 目前的临床研究强调了 CLA 对肥胖患者的影响, 而少了对健康人群的影响。为了明确 CLA 的安全性, 需要丰富 CLA 对不同种以及健康人群的研究。

3.2 机会

肥胖是指由于环境和生活习惯的因素所造成的人体脂肪的过量蓄积的状态, 常常伴随着高血脂等的发生, 肥胖也是糖尿病、心血管疾病以及癌症等多种疾病的常见诱因。世界卫生组织最新数据显示, 截至 2016 年, 全世界 18 岁及以上的成年人中逾 19 亿人超重, 其中超过 6.5 亿人肥胖。另外, 超过 3.4 亿 5~19 岁儿童和青少年超重或肥胖, 全球肥胖流行率在 1975—2016 年间增长近 3 倍, 肥胖患者数量在世界范围内正以惊人的速度增加。肥胖患者常使用药物辅助减肥, 目前国际市场销售的减肥药种类极少, 仅包括 Orlistat (脂肪酶抑制剂)、Lorcaserin (选择性 5 羟色胺受体激动剂, 食欲抑制剂)、Phentermine/topiramate (食欲抑制剂)、Naltrexone/Bupropion (食欲抑制剂) 和 Liraglutide (胰高血糖素样肽 - 1 受体激动剂, 食欲抑制剂)^[56-58]。除 Orlistat 在临床上安全使用 20 多年外, 其他药物均存在一定不良反应, 安全性和耐受性尚待确认。因此, 寻找安全可靠的高效减肥降脂药物或补充剂具有重要意义。CLA 主要来源于天然产品中, 如牛奶、羊奶等反刍动物的乳制品, 也可以从红花籽油中提取加工获得。相比于前文提到的 5 种减肥产品, CLA 作为一种药食同源的减肥降脂补充剂, 其安全性在国际上得到承认, 已经获得 FDA 的 GRAS 认证, 可用于食品药品中。CLA 作为新型减肥产品, 能在降低脂肪的同时增加骨骼肌, 减肥市场潜力

巨大。

除了减肥降脂,CLA在其他生理活性方面也展示出了巨大的潜力。有报道发现,CLA具有一定的神经保护作用,主要活性形式是 *c9*, *t11* - CLA。同时,有文献报道称,CLA具有一定的抗疲劳作用^[59],这也解释了运动结合CLA会产生更好的降脂效果的原因,提示研究人员可以从运动后膳食补充辅助剂的角度进行深入研究。

4 结束语

CLA减肥降脂功能的发挥,可通过调控能量代谢、脂代谢、骨骼肌代谢和糖代谢,介导脂肪细胞的分化与凋亡以及调节肠道微生物群6个方面综合调控。由于CLA减肥降脂的作用机制十分复杂,且有些作用机制通路仍不明确,为了使更多的肥胖人群从补充药食同源的CLA中获益,还需细化的研究来深入揭示CLA减肥降脂的作用机制。此外,补充高剂量CLA可能存在潜在的健康问题,包括葡萄糖稳态、氧化应激、脂肪肝等。另外,对CLA安全性还需进一步研究,对于促进CLA在食品、药品、饲料、化妆品领域的合理应用,改善人体健康状态以及畜牧养殖效益等都具有深远的意义。

参考文献:

- [1] HA Y L, GRIMM N K, PARIZA M W. Anticarcinogens from fried ground beef: heat - altered derivatives of linoleic acid[J]. *Carcinogenesis*, 1987, 8(12): 1881 - 1887.
- [2] SOEL S M, CHOI O S, BANG M H, et al. Influence of conjugated linoleic acid isomers on the metastasis of colon cancer cells in vitro and in vivo[J]. *J Nutr Biochem*, 2007, 18(10): 650 - 657.
- [3] IP M M, MASSO - WELCH P A. Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of the stroma and the epithelium[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2003, 8(1): 103 - 118.
- [4] LIEW C, SCHUT H A, CHIN S F, et al. Protection of conjugated linoleic acids against 2 - amino - 3 - methylimidazo [4, 5 - f] quinoline - induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms[J]. *Carcinogenesis*, 1995, 16(12): 3037 - 3043.
- [5] VAUGHAN R A, GARCIA - SMITH R, BISOFFI M, et al. Conjugated linoleic acid or *omega* 3 fatty acids increase mitochondrial biosynthesis and metabolism in skeletal muscle cells[J]. *Lipids Health Dis*, 2012, 11(1): 142 - 151.
- [6] BHATTACHARYA A, BANU J, RAHMAN M, et al. Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(12): 789 - 810.
- [7] MOUGIOS V, MATSAKAS A, PETRIDOU A, et al. Effect of supplementation with conjugated linoleic acid on human serum lipids and body fat[J]. *J Nutr Biochem*, 2001, 12(10): 585 - 594.
- [8] MADRY E, MALESZA I J, SUBRAMANIAPILLAI M, et al. Body fat changes and liver safety in obese and overweight women supplemented with conjugated linoleic acid: a 12 - week randomised, double - blind, placebo - controlled trial [J/OL]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1811 [2021 - 03 - 11]. <https://doi.org/10.3390/nu12061811>.
- [9] 夏珺,郑明月,李灵杰,等.共轭亚油酸改善肥胖糖尿病小鼠的糖脂代谢[J].南方医科大学学报,2019,39(6): 740 - 746.
- [10] 李灵杰.共轭亚油酸改善肥胖糖尿病小鼠脂代谢的作用及其分子机制研究[D].广州:南方医科大学,2018.
- [11] NAGAO K, INOUE N, WANG Y M, et al. Dietary conjugated linoleic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease in Zucker (fa/fa) rats[J]. *J Nutr*, 2005, 135(1): 9 - 13.
- [12] TSUBOYAMA - KASAOKA N, TAKAHASHI M, TANEMURA K, et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice[J]. *Diabetes*, 2000, 49(9): 1534 - 1542.
- [13] 蔡德敏.共轭亚油酸诱导小鼠附睾脂肪减少发生机制的研究[D].郑州:河南农业大学,2012.
- [14] 曲晓利.糖皮质激素受体通路在共轭亚油酸诱导的小鼠脂肪组织减少以及二花脸猪高皮质醇耐受中的作用[D].郑州:河南农业大学,2013.
- [15] RAHMAN S M, WANG Y M, YOTSUMOTO H, et al. Effects of conjugated linoleic acid on serum leptin concentration, body - fat accumulation, and *beta* - oxidation of fatty acid in OLETF rats[J]. *Nutrition*, 2001, 17(5): 385 - 390.
- [16] 杨得坡,曾晓晖,林海燕,等.共轭亚油酸钙营养性改善机体肌肉组成的实验研究[J].中国油脂,2006,31(8): 45 - 47.
- [17] 齐仁立,王琪,王敬,等.共轭亚油酸对C2C12肌细胞生脂和生肌分化的影响[J].动物营养学报,2016,28(9): 2778 - 2785.
- [18] HILL J O, WYATT H R, PETERS J C. Energy balance and obesity[J]. *Circulation*, 2012, 126(1): 126 - 132.
- [19] PARK Y, STORKSON J M, ALBRIGHT K J, et al. Evidence that the *trans* - 10, *cis* - 12 isomer of conjugated linoleic acid induces body composition changes in mice[J]. *Lipids*, 1999, 34(3): 235 - 241.
- [20] NAGAO K, WANG Y M, INOUE N, et al. The 10*trans*, 12*cis* isomer of conjugated linoleic acid promotes energy

- metabolism in OLETF rats [J]. *Nutrition*, 2003, 19 (7/8): 652 – 656.
- [21] 张皓月, 柏友萍, 林潺, 等. 运动与共轭亚油酸对青春期肥胖大鼠能量代谢、体重和 Lee's 指数的影响[J]. *江苏师范大学学报(自然科学版)*, 2015, 33 (4): 82 – 86.
- [22] 李萌, 柏友萍, 陈晨, 等. 运动与共轭亚油酸对青春期肥胖大鼠 PPAR γ 的影响[J]. *卫生研究*, 2015, 44(2): 179 – 184.
- [23] YU S B, PEKKURNAZ G. Mechanisms orchestrating mitochondrial dynamics for energy homeostasis[J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(21): 3922 – 3941.
- [24] ROSSIGNOLI C P, DECHANDT C R P, SOUZA A O, et al. Effects of intermittent dietary supplementation with conjugated linoleic acid and fish oil (EPA/DHA) on body metabolism and mitochondrial energetics in mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 60: 16 – 23.
- [25] MOLLICA M P, TRINCHESE G, CAVALIERE G, et al. $c9$, $t11$ – Conjugated linoleic acid ameliorates steatosis by modulating mitochondrial uncoupling and Nrf2 pathway [J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(5): 837 – 849.
- [26] PARK Y, PARK Y. Conjugated fatty acids increase energy expenditure in part by increasing voluntary movement in mice [J]. *Food Chem*, 2012, 133 (2): 400 – 409.
- [27] 毕晋明. 共轭亚油酸对脂肪代谢调控机制的研究进展 [J]. *饲料工业*, 2005(21): 28 – 34.
- [28] 王武, 李琪玲, 潘见. 共轭亚油酸对小鼠肥胖的抑制作用[J]. *食品科学*, 2016, 37(3): 211 – 216.
- [29] ZHANG T Y, LI C, HUANG L, et al. Regulation of stearoyl – coenzyme A desaturase 1 by *trans* – 10, *cis* – 12 conjugated linoleic acid via SREBP1 in primary goat mammary epithelial cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(5): 1463 – 1469.
- [30] TAN J Y, WAN L P, CHEN X F, et al. Conjugated linoleic acid ameliorates high fructose – induced hyperuricemia and renal inflammation in rats via NLRP3 inflammasome and TLR4 signaling pathway [J/OL]. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63 (12): 1801402 [2021 – 03 – 10]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801402>.
- [31] TAKAHASHI Y, KUSHIRO M, SHINOHARA K, et al. Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice [J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2002, 133(3): 395 – 404.
- [32] AYASHI A A, MEDEIROS S R D, HOJAIJ CARVALHO M, et al. Conjugated linoleic acid (CLA) effects on pups growth, milk composition and lipogenic enzymes in lactating rats [J]. *J Dairy Res*, 2007, 74(2): 160 – 166.
- [33] JIANG S, CHEN H, WANG Z, et al. Activated AMPK and prostaglandins are involved in the response to conjugated linoleic acid and are sufficient to cause lipid reductions in adipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2011, 22 (7): 656 – 664.
- [34] BRODIE A E, MANNING V A, FERGUSON K R, et al. Conjugated linoleic acid inhibits differentiation of pre – and post – confluent 3T3 – L1 preadipocytes but inhibits cell proliferation only in preconfluent cells [J]. *J Nutr*, 1999, 129(3): 602 – 606.
- [35] CAI D, LI H, ZHOU B, et al. Conjugated linoleic acid supplementation caused reduction of perilipin1 and aberrant lipolysis in epididymal adipose tissue [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 422 (4): 621 – 626.
- [36] KAHN B B. Dietary regulation of glucose transporter gene expression; tissue specific effects in adipose cells and muscle [J]. *J Nutr*, 1994, 124(8): 1289 – 1295.
- [37] 李世丽. *trans* 10, *cis* 12 共轭亚油酸对小鼠生长和代谢的影响 [D]. 北京: 中国农业大学, 2015.
- [38] WANG Y M, RAHMAN S, NAGAO K, et al. Comparison of the effects of triacylglycerol – CLA and free fatty acid – CLA on hepatic lipid metabolism in OLETF obese rats [J]. *J Oleo Sci*, 2003, 52(3): 121 – 128.
- [39] 苏展. 共轭亚油酸对生长育肥肉猪肉质和肌纤维类型的影响 [D]. 重庆: 西南大学, 2012.
- [40] 赵雅娟. AMPK 活性调控对纤维类型组成的影响及机制初探 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2017.
- [41] KIM Y, PARK Y. Conjugated linoleic acid (CLA) stimulates mitochondrial biogenesis signaling by the upregulation of PPAR γ coactivator 1 α (PGC – 1 α) in C2C12 cells [J]. *Lipids*, 2015, 50(4): 329 – 338.
- [42] 李杰梅, 徐娟娟, 杨得坡, 等. 共轭亚油酸对脂肪代谢相关基因表达的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2011, 23(4): 704 – 708.
- [43] LIU K, BELURY M A. Conjugated linoleic acid reduces arachidonic acid content and PGE2 synthesis in murine keratinocytes [J]. *Cancer Lett*, 1998, 127(1): 15 – 22.
- [44] MOHANKUMAR S K, TAYLOR C G, SIEMENS L, et al. Acute exposure of L6 myotubes to *cis* – 9, *trans* – 11 and *trans* – 10, *cis* – 12 conjugated linoleic acid isomers stimulates glucose uptake by modulating Ca²⁺/calmodulin – dependent protein kinase II [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(8): 1321 – 1330.
- [45] SZYMKOWSKA A, SIWIEC E, GUTOWSKA I, et al. Conjugated linoleic acids diminish glycogen synthase and glycogen synthase kinase – 3 expression in muscle cells of C57BL/6J mice – in vitro and in vivo study [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(6): 943 – 953.

- [46] TRINCHESE G, CAVALIERE G, CIMMINO F, et al. Decreased metabolic flexibility in skeletal muscle of rat fed with a high - fat diet is recovered by individual CLA isomer supplementation via converging protective mechanisms [J/OL]. *Cells*, 2020, 9(4):823 [2021 - 03 - 11]. <https://doi.org/10.3390/cells9040823>.
- [47] CORINO C, GIANCAMILLO A D, ROSSI R, et al. Dietary conjugated linoleic acid affects morphofunctional and chemical aspects of subcutaneous adipose tissue in heavy pigs[J]. *J Nutr*, 2005,135(6):1444 - 1450.
- [48] 郭常虹. 反10,顺12-共轭亚油酸对猪不同部位前脂肪细胞增殖、分化及脂肪代谢关键酶的影响[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2010.
- [49] YEGANEH A, TAYLOR C G, TWOREK L, et al. *Trans* - 10, *cis* - 12 conjugated linoleic acid (CLA) interferes with lipid droplet accumulation during 3T3 - L1 preadipocyte differentiation[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016,76:39 - 50.
- [50] CHAPLIN A, PARRA P, SERRA F, et al. Conjugated linoleic acid supplementation under a high - fat diet modulates stomach protein expression and intestinal microbiota in adult mice [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0125091 [2021 - 03 - 10]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125091>.
- [51] MARQUES T M, WALL R, O'SULLIVAN O, et al. Dietary *trans* - 10, *cis* - 12 - conjugated linoleic acid alters fatty acid metabolism and microbiota composition in mice[J]. *Br J Nutr*, 2015,113(5):728 - 738.
- [52] CLÉMENT L, POIRIER H, NIOT I, et al. Dietary *trans* - 10, *cis* - 12 conjugated linoleic acid induces hyperinsulinemia and fatty liver in the mouse[J]. *J Lipid Res*, 2002,43(9):1400 - 1409.
- [53] PANG K, ZHU Z, ZHU S, et al. A high dose of conjugated linoleic acid increases fatty liver and insulin resistance in lactating mice[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0214903 [2021 - 03 - 10]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214903>.
- [54] ELIASSON J H, BIRGISDOTTIR B E, GUDMUNDSSON L S. A case of complete scotoma following intake of conjugated linoleic acid supplement [J]. *J Head Face Pain*, 2018, 58(5):761 - 763.
- [55] MOREIRA T G, HORTA L S, GOMES - SANTOS A C, et al. CLA - supplemented diet accelerates experimental colorectal cancer by inducing TGF - β - producing macrophages and T cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(1):188 - 199.
- [56] HUNT W T, KAMBOJ A, ANDERSON H D, et al. Protection of cortical neurons from excitotoxicity by conjugated linoleic acid [J]. *J Neurochem*, 2010, 115(1):123 - 130.
- [57] RITCHEY M E, HARDING A, HUTER S, et al. Cardiovascular safety during and after use of phentermine and topiramate [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019,104(2):513 - 522.
- [58] SHUKLA A P, KUMAR R B, ARONNE L J. Lorcaserin HCl for the treatment of obesity [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015,16(16):2531 - 2538.
- [59] TERASAWA N, OKAMOTO K, NAKADA K, et al. Effect of conjugated linoleic acid intake on endurance exercise performance and anti - fatigue in student athletes [J]. *J Oleo Sci*, 2017, 66(7):723 - 733.

(上接第52页)

- [9] SONG Y L, QIN R Q, YANG S M, et al. Improvement of foaming and emulsifying properties of gluten by conjugation with fructose through Maillard reaction [J]. *Grain Oil Sci Technol*, 2018,1(3):119 - 125.
- [10] 林素丽. 超高压处理对米糠蛋白功能及结构特性的影响研究[D]. 杭州:浙江大学,2016.
- [11] 黎卫. 芡实蛋白组分的结构表征及其理化性质研究[D]. 江苏无锡:江南大学,2015.
- [12] 郝天舒,王长远. 微波处理对米糠蛋白结构及功能性的影响[J]. *天然产物研究与开发*, 2015, 27(5):774 - 779,784.
- [13] ADAM J, QUEK H, BLAKE A, et al. Structure and function characterization of the $\alpha 1\alpha 2$ motifs of *Streptococcus pyogenes* M protein in human plasminogen binding [J]. *J Mol Biol*, 2019,431(19):3804 - 3813.
- [14] ZHANG M, HUANG T S, MU T H. Improvement of thermal, microwave and ultrasonication pretreatment on the production of antioxidant peptides from sweet potato protein via in vitro gastrointestinal digestion [J]. *Int J Food Sci Technol*, 2019,54(7):2338 - 2345.
- [15] 吴伟,吴晓娟,蔡勇建,等. 米糠贮藏期间米糠谷蛋白结构变化的研究[J]. *中国粮油学报*, 2017, 32(7):98 - 102,120.