

文章编号: 1671-9646(2006)12-0028-04

生理活性物质共轭亚油酸减肥的作用机制

刘 华, * 曹郁生, 江英英

(南昌大学 中德联合研究院, 南昌大学 食品科学教育部重点实验室, 南昌 330047)

摘要: 近年来许多研究表明, 共轭亚油酸能影响脂肪代谢, 其作用机制可能通过影响过氧化物酶体增殖物激活受体、解偶联蛋白; 抑制脂肪代谢相关酶脂蛋白酯酶、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶、脂肪酸合成酶等的活性来产生降脂作用。

关键词: 共轭亚油酸; 脂肪代谢; 过氧化物酶体增殖物激活受体

中图分类号: TS201.2

文献标志码: A

Mechanism of Regulating Lipid Metabolism with Conjugated Linoleic Acid

Liu Hua, Cao Yusheng, Jiang Yingying

(Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University Key Laboratory of Food Science of Ministry of Education, Nanchang 330047, China)

Abstract: Isomers of conjugated linoleic acid (CLA) have been shown to regulate lipid metabolism in many studies. The possible mechanisms include: CLA may influence Peroxisome proliferators activated receptor (PPAR), reduce leptin and uncoupling protein; CLA may inhibit the enzymes, lipoprotein lipase (LPL), stearoyl-CoA desaturase (SCD), fatty acid synthase (FAS) and so on, which are related to lipid metabolism.

Key words: CLA; lipid metabolism; mechanism

0 引言

共轭亚油酸 (conjugated linoleic acid, CLA) 是一类含共轭双键的十八碳脂肪酸的总称, 是必需脂肪酸亚油酸的异构体。其共轭双键通常位于 C9 位和 C11 位或 C10 位和 C12 位, 每个双键可以顺式或反式构型存在。天然的共轭亚油酸 CLA 主要存在于反刍动物的肉和乳制品中, 并主要以 cis-9, trans-11CLA 为主, 占 75%~80%。在一些植物中也发现了共轭亚油酸的存在, 但是含量非常少。共轭亚油酸也可以利用化学方法合成。

共轭亚油酸具有多种生理活性。早在 1978 年, Pariza 发现煮过的牛肉比生牛肉具有更显著的抗突变活性, 并确定其中的活性物质就是 CLA。接着又发现 CLA 具有抗癌、抗粥样动脉硬化、抑制脂肪积累、抗氧化、免疫调节、抗糖尿病、促生长因子和降胆固醇等作用。现在的科学研究表明具有这些作用的主要是 cis-9, trans-11CLA 和 trans-10, cis-12 CLA。

1 国内外研究进展

近年来对 CLA 在脂肪代谢中的作用进行了大量的研究。Rahman 等人^[1]先将 12 周龄的雄性大鼠饥饿

24 h, 然后用含 CLA 的食物喂养 48 h, 发现大鼠白色脂肪组织的净质量降低了 27%, 磷脂水解酶 PAP 降低 23%。Kloss 等人^[2]用多种饱和及不饱和脂肪酸喂养大鼠, 发现 CLA 最能有效地控制血脂和脂肪中的脂肪酸。

Kim 等人^[3]的研究结果显示, 在摄食量不变的情况下, CLA 并没有降低仓鼠和大鼠的总体质量, 但显著降低了特定脂肪垫中的脂质含量, 而且仓鼠要比大鼠更加敏感。另一个在猪脂肪细胞增殖分化实验中^[4], CLA 并没有影响过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 和脂蛋白酯酶 (LPL)。说明实验对象的种类、年龄和性别等均可以影响实验的结果。

2 CLA 降脂的作用机制

2.1 过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)

过氧化物酶体增殖物 (peroxisome proliferators, PPs) 是指一些能引起啮齿类动物肝细胞增生肥大的化合物, 主要导致过氧化物酶体的体积与数量增多, 其中包括降脂药、塑料成型剂等。

Issermann (1990 年) 报道了一类能被 PPs 激活的核内受体, 称之为过氧化物酶体增殖物激活受体

收稿日期: 2006-10-13

作者简介: 刘华 (1982-), 男, 江西人, 在读硕士, 研究方向: 营养与食品卫生学。

E-mail: liuhua007430@yahoo.com.cn. * 为通讯作者。

(PPAR δ)^[9]。

PPAR 据其结构及功能可分为 PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 三种亚型,在大多数组织细胞中,PPAR α 、PPAR β 和 PPAR γ 是共表达的,但表达水平相差悬殊。PPAR α 高水平表达在肝细胞、心肌细胞、肠细胞及肾近曲小管细胞,可能参与脂质代谢;PPAR β 组织表达较为广泛,可能与细胞基础脂质代谢有关;PPAR γ 主要在脂肪组织表达,参与脂肪细胞分化与成脂作用。PPAR α 1 分布与 PPAR β 亚型类似;PPAR β 2 主要分布于脂肪组织和免疫系统、大肠和视网膜,在脂肪生成和免疫系统中发挥关键作用;PPAR γ 3 主要在脂肪细胞或者结肠上皮细胞中表达。

PPAR 是配体激活转录因子^[9],它通过与基因上游的过氧化物酶体增殖物效应元件(peroxisome proliferators responsive element, PPRE)结合,并与活化蛋白 1、信号转导和转录活化因子等相互作用,在转录水平上调节靶基因的表达,从而发挥其生物功能。

PPAR 在自然界存在许多天然性配体。如,亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸是 PPAR α 、PPAR β 的配体;白三烯 B₄、硫酸脱氢异雄酮是 PPAR γ 的配体;前列腺素 PG₂ 是 PPAR γ 的特异性配体。CLA 也是 PPAR γ 的配体,结合后激活 PPAR γ 。然而大量实验结果显示 CLA 是降低 PPAR γ mRNA 表达,抑制脂肪形成和前脂肪细胞分化的。

Kang 等人^[7]在 3T3L1 细胞分化过程中用 100 μ M trans-10, cis-12 CLA 和 100 μ M CNA (conjugated nonadecadienoic acid) 处理,发现多种细胞因子包括 PPAR γ mRNA 及蛋白质表达显著降低。同时,用含 5 g/kg CLA 的食料饲喂雄性 ICR 鼠,ICR 鼠体质量减轻,附睾脂肪 PPAR γ mRNA 的表达显著降低。说明 CLA 的降脂作用可能是通过抑制 PPAR γ mRNA 在脂肪组织中的表达来实现的。

Kang 等人^[8]和 Granlund 等人^[9]的研究结果也支持 CLA 可以降低 3T3L1 细胞及动物体脂 PPAR γ mRNA 表达。所以 CLA 对于 PPAR γ 的作用形式不一定是持续激活,后来又可能作为竞争性的抑制剂,和一些 PPAR γ 的激活剂竞争。有报道表明,CLA 可抑制噻唑烷二酮类药物(thiazolidinedione, TZD)对 PPAR γ 的激活。除天然性配体外,PPARs 还存在一些合成性配体。类降脂药等是 PPAR α 、PPAR β 的配体;TZD 对 PPAR γ 有高度选择性;花生四烯酸类似物对 PPAR α 有选择性。

活化的 PPAR 与 PPRE 结合,促进靶基因的表达。PPRE 存在于许多参与脂质代谢的酶基因中,如脂肪酸结合蛋白、硬脂酰辅酶 A 脱氢酶、磷脂转移蛋白与解偶联蛋白等。所以 PPAR 是影响脂质代谢的

重要因子。PPAR 可以调节脂肪酸代谢的各个环节,增加脂肪酸转运蛋白和脂肪酸转运酶的表达,刺激细胞对脂肪酸的摄取和向脂酰 CoA 的转化。PPAR γ 能够诱导肝细胞表达载脂蛋白、脂肪酸氧化酶系与脂蛋白脂酶等,从而促进脂质的氧化代谢,降低血脂浓度;PPAR α 的活化能够选择性诱导与脂肪酸吸收相关的基因在脂肪组织的表达,如脂蛋白脂酶、脂肪酸转运蛋白基因等,但并不改变这些基因在肌肉组织中的表达,就不会导致脂肪酸在肌肉组织中的相对缺失。可见 PPAR 在脂肪代谢中扮演着重要角色。

最近进行的脂肪生成功能缺失实验证明,PPAR γ 是体内和体外脂肪生成所必需的。Rosen 等人^[10]发现 PPAR γ 基因纯合缺失小鼠在胚胎发育的 10 d 左右死亡,10 d 以内的小鼠胚胎还没有形成可检测到的脂肪,而正常的小鼠 10 d 以内的胚胎已经可以检测到脂肪的存在。在体外,PPAR γ 基因纯合缺失的 ES 细胞能分化多种组织,但唯独不能分化成脂肪组织。但 Peter 等人^[11]的实验提出了不同的看法,用含 0.5%CLA 的食物喂养野生老鼠和 PPAR γ 基因缺失老鼠 4 周后,发现两种老鼠的体质量、体脂水平、UCP-2 和脂肪酸合成酶 FAS 等表达减少相同水平,并没有受到 PPAR γ 基因缺失的影响。

2.2 脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL)

调控脂质代谢的酶有很多,其中脂蛋白脂酶(LPL)是关键酶之一。LPL 是由脂肪细胞、骨骼肌细胞、乳腺细胞等实质细胞合成的一种蛋白水解酶,广泛分布在不同组织,其中在脂肪组织和骨骼肌组织中含量较高,在脂肪组织中的活性及其在骨骼肌组织中的相对活性决定了脂肪是储存或是供能。LPL 合成后在肝素的作用下进入血液循环,在毛细血管内皮的腔面与载脂蛋白结合发挥作用,或储存于脂肪组织,或在肌肉中分解供能。该酶在血浆脂蛋白的运输过程中起着重要的作用,能催化水解乳糜微粒和 VLDL 所携带的甘油三酯 1 位和 3 位上的酯键与甘油二酯非 2 位酯键,使之成为相对分子质量小的脂肪酸,以供组织储存和利用。LPL 缺乏的病人临床上表现为显著的血浆脂蛋白紊乱和高脂血症。

影响 LPL 活性的因素有很多,在脂肪细胞中,胰岛素可以上调,肿瘤坏死因子(TNF)可以下调 HR-LPL 的活性。Lin 等人^[12]发现在 3T3L1 细胞实验中,在胰岛素存在的条件下,与对照组比较,trans-10, cis-12 CLA 组对 HR-LPL 活性的抑制作用低 41%。TNF 可以同时抑制胞内 LPL 和 HR-LPL 的活性,而 CLA 只是降低 HR-LPL 活性,对胞内 LPL 活性却没有抑制作用。

LPL 在脂肪的合成中起着重要作用,它可使脂肪酸进入脂肪细胞合成脂质。LPL 的减少或活性降低都可减少脂肪合成。Park 等人^[13]和 Lin 等人^[12]在 3T3-L1

细胞实验中, 观察到大剂量 (100 μM) CLA 抑制 LPL 活性。亚油酸在同等条件下不影响 LPL, 除非它的浓度高达 1 000 μM 。可见 CLA 和亚油酸调节 HR-LPL 活性的机制可能不同。Park 等人^[13, 14]发现 trans-10, cis-12 CLA 的特殊结构对其能够影响 HR-LPL 活性起重要作用。大剂量 (100 μM) 的 CLA 和 (100 μM) 脂肪氧化酶 LOX 抑制剂 NDGA 有很强的协同作用, 更显著降低了 LPL 活性。动物实验结果显示, 饲喂 0.1% CLA 食物 3~4 周的大鼠的 LPL 减少。

但有一些研究结果显示, CLA 能使 LPL 增加, 这可能与 CLA 剂量和异构体特异性有关。说明 CLA 对脂肪合成的影响是在一定环境下起作用的。但总的来说, CLA 能使脂肪合成减少, 影响脂肪合成相关酶的表达, 从而影响脂肪合成。

2.3 硬脂酰辅酶 A 脱氢酶 (stearoyl-CoA desaturase, SCD)

许多研究发现 CLA 能够改变饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的比例。SCD 是这一功能的关键酶, 它能够催化长链饱和脂肪酸成为单不饱和脂肪酸。底物通常就是硬脂酸 (C18:0) 和棕榈酸 (C16:0)。

大量实验结果表明, CLA 能减少 SCD mRNA 表达和降低 SCD 活性, 起作用的主要是 trans-10, cis-12 CLA, 而 cis-9, trans-11CLA 则不产生影响^[15, 16]。Park 等人^[15]发现这与 trans-10, cis-12 CLA 特殊的双键结构有关。同样具有 trans-10, cis-12 双键结构的 9-HODE 和 9-HOO 也能降低 SCD 活性, 而 cis-9, trans-11CLA 和单不饱和十八碳脂肪酸均不能降低 SCD 活性。表明 cis-12 双键是抑制 SCD 活性的关键结构, trans-10 双键可以增强这种抑制作用, 而 9 位置上的双键不能。Peter 等人^[11]用含 0.5%CLA 的食物喂养野生老鼠 4 周后, 发现野生老鼠和 PPAR 缺失老鼠的肝脏 SCD-1 mRNA 表达分别降低 1.5~3 倍和 2~4 倍。

SCD 的减少改变了脂肪酸之间的构成比例, 使 C16:1 和 C18:1 减少, C16:0 和 C18:0 增多, 这样的改变可以抑制脂双层功能, 改变脂双层膜的结构, 减低细胞膜的流动性, 影响膜蛋白的功能, 从而影响脂肪的沉积。

2.4 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS)

动物从食物中摄取能量, 在肝脏和脂肪组织中把多余的能量转变成脂肪储存起来。动物体脂沉积所需要的脂肪酸大多来自脂肪酸的从头合成, 即由 FAS 催化乙酰辅酶 A 和丙二酸单酰辅酶 A 合成脂肪酸。因此 FAS 的量和活性高低对控制体脂沉积具有重要意义。目前已有证据表明, 肝脏和脂肪组织中 FAS 活性及其基因表达受多种激素和日粮营养成分的调控。

Kang 等人^[7]用 100 μM trans-10, cis-12 CLA 处理分化期的 3T3L1 细胞, 发现 FAS mRNA 表达降低。动物 FAS 随激素水平的改变而变化, 参与脂肪合成和脂肪分解反应的激素都可能影响到动物体内 FAS 浓度与 FAS mRNA 丰度。

2.5 其他机制

CLA 影响脂肪代谢还可通过其他机制, 如解偶联蛋白 (uncoupling protein, UCP)、脂肪分解等。UCP 与能量代谢关系密切, 其具有解偶联活性, 能降低线粒体膜电位, 限制 ATP 合成, 增加产热, 维持 NAD⁺/NADH 比例, 参与糖及脂肪酸的利用, 与能量平衡、代谢、体质量调节关系密切。它通过增加底物氧化与 ATP 生成脱偶联来减少能量储存, 大量实验证明 CLA 可以使 UCP-2 增多。Peter 等人^[11]和 Takahashi 等人^[17]报道 CLA 可以使 UCP-2, UCP-1 和 UCP-3 表达均减少。也有实验结果显示, CLA 可以通过增加总能量消耗来降低体质量, 但不增加 UCP 基因表达。

CLA 还有促进脂肪分解的作用, Park 等人^[13, 14]用 100 μM CLA 处理 3T3L1 细胞, 细胞甘油释放量明显增多, 总甘油三酯量减少。

CLA 还可以增加脂肪酸氧化分解相关酶, 如脂酰辅酶 A 合成酶、磷脂水解酶和酰基辅酶氧化酶等, 这些酶加强了脂肪酸氧化, 从而减少合成甘油三酯的原料。还有大量文献报道 CLA 可以通过促进脂肪细胞凋亡等途径来影响脂肪代谢。

3 影响 CLA 降脂效果的因素

CLA 降脂的效果受很多因素影响。由于 CLA 的生理活性具有异构体特异性, 选用不同 CLA 异构体会产生不同的效果。在抑制脂肪沉积中, trans-10, cis-12 CLA 发挥主要作用, 而 cis-9, trans-11CLA 抗癌效果更明显。

Park 等人^[15]和 Choi 等人^[16]发现 trans-10, cis-12 CLA 能降低 SCD 的活性, 但 cis-9, trans-11CLA 不能。

Lin 等人^[12]发现 trans-10, cis-12 CLA 比 cis-9, trans-11CLA 更能降低 HR-LPL 的活力。

Granlunda 等人^[18]也发现 trans-10, cis-12 CLA 降脂效果比 cis-9, trans-11CLA 要好。

降脂效果和用 CLA 处理的时间也有关。Granlund 等人^[9]发现 trans-10, cis-12 CLA 能减少 3T3L1 细胞 PPAR mRNA 表达, 分化开始的 0~6 d 是关键阶段, 其中 3~6 d 尤为重要。在细胞分化期, 随着加入 CLA 时间的增长, 抑制效果增加。

CLA 用量也会影响实验结果。有文献报道, 小剂量 (10 μM) CLA 增加 LPL 活性, 大剂量 (100 μM) 则抑制其活性。

4 结论

(1) CLA 影响脂肪代谢的作用机制可能是多方面的,目前尚没有足够的证据表明何种机制是最关键的。

(2) CLA 的作用可能在不同情况下有不同的机制起作用,有的机制并不是普遍的。但已明确的是,在脂肪代谢中,PPAR 作为关键的转录因子起作用,CLA 作为 PPAR 的配体,通过 PPAR 来影响脂肪的代谢。

(3) 总的来说,CLA 影响脂肪代谢一方面是减少脂肪的合成,另一方面通过增加脂肪分解和增加能量消耗等来调节脂肪代谢。尽管近年来在这些方面取得了一些进展,但是对于 CLA 影响脂肪代谢的作用和机制,还须继续深入研究。

参考文献:

- [1] Shaikh Mizanoor Rahman, Yu-Ming Wang, Seo-Young Han, et al. Effect of short-term administration of conjugated linoleic acid on lipid metabolism in white and brown adipose tissues of starved/refed Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats [J]. *Food Research International*, 2001, 34: 515-520.
- [2] Rebecca Kloss, Janna Linscheid, Amy Johnson, et al. Effects of conjugated linoleic acid supplementation on blood lipids and adiposity of rats fed diets rich in saturated versus unsaturated fat [J]. *Pharmacological Research*, 2005, 51: 503-507.
- [3] Mee Ree Kim, Yeonhwa Park, Karen J. Albright, Michael W. Pariza. Differential responses of hamsters and rats fed high-fat or low-fat diets supplemented with conjugated linoleic acid [J]. *Nutrition Research*, 2002, 22: 715-722.
- [4] Ronald L. McNeel, Harry J. Mersmann. Effects of isomers of conjugated linoleic acid on porcine adipocyte growth and differentiation [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003, 14: 266-274.
- [5] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 1990, 347: 645.
- [6] Karen L Houseknecht, Christopher A Bichwell, Carla P. Portocarrero, et al. Expression and cDNA cloning of porcine peroxisome proliferator activated receptor gamma [J]. *Gene*, 1998, 225 (1, 2): 89-96.
- [7] Kihwa Kang, Wei Liu, Karen J. Albright, et al. trans-10, cis-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR expression [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 303: 795-799.
- [8] Kihwa Kang, Michael W. Pariza. trans-10, cis-12-Conjugated Linoleic Acid Reduces Leptin Secretion from 3T3-L1 Adipocytes [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2001, 287: 377-382.
- [9] Linda Granlund, Jan I. Pedersen, Hilde I. Nebb. Impaired lipid accumulation by trans10, cis12 CLA during adipocyte differentiation is dependent on timing and length of treatment [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1687: 11-22.
- [10] Rosen ED, Sarraf AE, Troy G, et al. PPAR gamma is required for the differentiation of adipose tissue in vivo and in vitro [J]. *Mol Cell*, 1999, 4: 611-617.
- [11] Jeffery M. Peter, Yeonhwa Park b, Frank J. Gonzalez c, et al. Influence of conjugated linoleic acid on body composition and target gene expression in peroxisome proliferator-activated receptor alpha-null mice [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2001, 1533: 233-242.
- [12] Yuguang Lin, Arja Kreeft, Johan A.E. Schuurbiens, et al. Different effects of conjugated linoleic acid isomers on lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2001, 12: 183-189.
- [13] Yeonhwa Park, Michael W. Pariza. Lipoxigenase inhibitors inhibit heparin-releasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance body fat reduction in mice by conjugated linoleic acid [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2001, 1534: 27-33.
- [14] Yeonhwa Park, Jayne M. Storkson, Wei Liu, et al. Structure-activity relationship of conjugated linoleic acid and its cognates in inhibiting heparin-releasable lipoprotein lipase and glycerol release from fully differentiated 3T3-L1 adipocytes [J]. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2004, 15: 561-569.
- [15] Yeonhwa Park, Jayne M. Storkson, James M. Ntambi, et al. Inhibition of hepatic stearoyl-CoA desaturase activity by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid and its derivatives [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 1486: 285-292.
- [16] Y.J. Choi, Y.C. Kim, Y.B. Han, Y. Park, et al. The trans 10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase gene expression in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Nutr.*, 2000, 130: 1920-1924.
- [17] Yoko Takahashi, Masayo Kushihiro, Kazuki Shinohara, et al. Dietary conjugated linoleic acid reduces body fat mass and affects gene expression of proteins regulating energy metabolism in mice [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B*, 2002, 133: 395-404.
- [18] Linda Granlund, Laila N. Larsen, Hilde I. Nebb, et al. Effects of structural changes of fatty acids on lipid accumulation in adipocytes and primary hepatocytes [J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1687: 23-30.

更正:

本刊 2006 年第 11 期第 67 页作者简介,李泽,性别应为女。