

新型食品营养强化剂 - 共轭亚油酸

石红旗 李光友 刘发义

(国家海洋局第一海洋研究所, 青岛 266061)

摘要: 共轭亚油酸(Conjugated linoleic acid, CLA)是一类含有共轭双键的亚油酸的异构体,由于具有特殊的脂肪链结构使得其具有多种生理功能。*c9t11* 和 *t10c12* 异构体是共轭亚油酸的主要活性异构体。本文对共轭亚油酸的生理功能、代谢、安全性等进行综述。

关键词: 共轭亚油酸, 营养强化剂

New Nutrient Supplements: Conjugated Linoleic Acid

Shi Hongqi, Li Guangyou, Liu Fayi

(First Institute of Oceanography, SOA, Qingdao, 266061)

Abstract: Conjugated linoleic acid (CLA) are mixtures of several positional and geometric isomers of conjugated octadecadienoic (18:2) acid. CLA isomers have various physiological activities for their specific fatty acid chain. *cis-9, trans-11* CLA and *trans-10, cis-12* CLA are the main active isomers. The physiological activities, safety, metabolism of CLA have been summarized.

Key words: Conjugated, Linoleic acid, Nutrient supplements

1 CLA 生理功能

共轭亚油酸(CLA)是一种类似于亚油酸的不饱和脂肪酸,是含有共轭双键的亚油酸异构体。近年来越来越受到研究人员和公众的重视。从最初认识到这种脂肪酸具有抗癌作用,到现在已经证明的抗糖尿病、增强免疫力和增加肌肉减少脂肪等功能。CLA 食品补充剂已经在美国上市,是美国食品学会推荐的流行补充剂之一。在我国已经将共轭亚油酸批准为功能食品。CLA 的应用越来越广泛。

大多数体外肿瘤细胞培养和动物肿瘤试验表明,CLA 有降低肿瘤发生的功能。在由化学物质诱导的小鼠乳腺癌中、不管膳食脂肪摄入的数量、种类以及有无亚油酸的存在,在不同肿瘤发生时期 CLA 都能够抑制肿瘤细胞^[1]。除乳腺癌之外,体内细胞试验和动物肿瘤实验表明,CLA 还能预防其它类型的肿瘤,包括:人恶性黑素瘤细胞、结肠肿瘤细胞、肝脏肿瘤细胞、肝癌细胞系、肠癌和前列腺

癌^[2]。

在防治动脉粥样硬化过程中,CLA 可能起到有益的作用。在 22 周动物实验中,血浆中总的胆固醇和低密度胆固醇的含量、低密度胆固醇/高密度胆固醇的比例和甘油三酯含量均大幅度下降。动脉解剖检查表明,喂食 CLA 组比对照组动脉硬化程度明显降低^[3]。

在多种动物实验中,已经证明,CLA 能够诱导体脂减少,同时增加肌肉瘦肉的比例^[4,5]。人体实验表明,摄食 CLA 也能够减少动物体内脂肪,但是,CLA 对整个体重的影响不大^[6]。饮食 CLA 改变人体脂肪组成,但影响没有大鼠试验显著,可能与不同生物 CLA 代谢速率差异有关。

CLA 是天然的脂、糖代谢调节因子。CLA 参与生物体的脂、糖代谢过程,改善失调的脂糖平衡,对于平衡脂肪细胞和血糖有重要作用。在实验室动物实验中,CLA 能够提高基因型糖尿病倾向的动物对葡萄糖的利用,并且能够改善糖尿病的症状。

在饲喂 5% 含量 CLA 的 zuckerfa/fa 大鼠中,其葡萄糖耐受试验血糖反应正常^[7]。

CLA 可以刺激受试动物免疫反应,增强骨骼形成。在动物实验中,CLA 增强免疫系统的同时,还能保护肌体,减轻由于免疫应激而带来的代谢损耗。CLA 能增加淋巴细胞的分化,促进骨形成能力,减少骨外前列腺素(一种强烈的骨吸收激活剂)的产生^[8]。

2 CLA 代谢

Sergiel (2001) 研究了共轭亚油酸(CLA)异构体的氧化代谢。大鼠饲喂 1.5 - 2.6MBq 的 $[1 - ^{14}C]$ 标记的亚油酸、9c,11t-18:2CLA 或 t10c12CLA,连续检测 $^{14}CO_2$ 24 小时。受试鼠宰杀后,检测不同组织中放射性。两种 CLA 异构体氧化性显著高于亚油酸,摄入 CLA 异构体的试验鼠与摄入亚油酸鼠相比,大多数器官具有较低的放射回收率。因此,CLA 氧化代谢程度高于相应的亚油酸^[9]。

Banni (2001) 研究 c9t11CLA 摄入量和大鼠肝脏不同脂层的代谢物。分别饲喂高剂量和低剂量 CLA 饮食(分别为 0.1 或 0.8gCLA/100g 饮食),在高剂量组,所有共轭二烯(CD)脂肪酸(CD18:2 + CD18:3 + CD20:3 + CD20:4)提高了 8 倍。但是,随 CLA 摄入,大鼠肝脏不同脂层中共轭亚油酸分布和代谢没有改变。与亚油酸和亚麻酸分布不同,CD18:2 + CD18:3 + CD20:3 主要结合进入中性脂。非共轭脂肪酸不受 CLA 影响。CD20:4 主要富集在磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇,AA 主要富集在磷脂酰胆碱,很少存在于磷脂酰乙醇胺。结果提示,CLA 可能参与调节二十烷酸代谢^[10]。

Banni (2002) 指出两种 CLA 异构体在生物体中的代谢,与亚油酸相似,经历碳链延长和脱氢过程,同时保持了共轭二烯结构。表明,CLA 有可能干扰二十烷类形成。其它 16 碳原子共轭脂肪酸也检测到了(共轭 16:2 和 16:3,CLA 的 β 氧化及其衍生物)。这表明,CLA 可以充分代谢,在过氧化酶体中的代谢,可能与激活 PPAR 受体相关联^[11]。

Emken (2002) 研究食用共轭亚油酸对 9c-18:1,9c,12c-18:2,10t,12c-18:2,和 9c,11t-18:2 脂肪酸增加以及脂肪酸代谢物的影响^[12]。试验对象为 6 个健康成年女性,正常饮食添加 6 克/天红花油或 3.9 克/天 CLA,试验 63 天。氘

代脂肪酸混合物(10t,12c-18:2-d4,9c,11t-18:2-d6,9c-18:1-d8,9c,12c-18:2-d2) 乙酯,作为每人的添加物,每 48h 作为一个周期,提取 9 个血样。结果显示,饮食 CLA 添加对氘标记的脂肪酸代谢没有影响。这些代谢结果与缺乏 CLA 的饮食的女性影响是一致的,氘代 CLA 异构体代谢是有差别的。血脂中 9c,11t-18:2-d6 和 10t,12c-18:2-d4CLA 聚集的相对百分率为 9 - 73%。在 1-酰基磷脂酰胆碱(PC)中结合的 10t,12c-18:2-d4CLA 是 9c,11t-18:2-d6CLA 的四倍,在胆固醇酯中 9c,11t-18:2-d6CLA 比 10t,12c-18:2-d4CLA 高 2 - 3 倍。与 9c-18:1-d8 和 9c,12c-18:2-d2 相比,10t,12c-18:2-d4,9c,11t-18:2-d6CLA 异构体 20 - 25% 不能很好吸收。相对于 9c-18:1,结合到 2-酰基磷脂酰胆碱和胆固醇酯上的 CLA 异构体低 39 - 84%,10t,12c-18:2 高于 50% 在 1-酰基磷脂酰胆碱。这种选择性结合与歧视性方式同反式和顺式 18:1 位置异构体的代谢相似。检测到碳链延长和脱氢方式的 CLA 代谢。血浆甘油三酯 6c,10t,12c-18:3-d4 浓度为 6.8%,与 10t,12c-18:2-d4 相等,甘油三酯是可以定量检测到的唯一 CLA 代谢的脂层。表明,饮食 CLA 对标记脂肪酸代谢没有影响,CLA 吸收低于 9c-18:1,CLA 位置异构体代谢方式不同,CLA 异构体脱氢和链延长代谢程度低。

Terpstra (2001) 指出,小鼠的代谢速率是人类的 7 倍,CLA 对人类体脂降低影响显著低于小鼠。CLA 降低体脂作用,小鼠大约是人的 7 倍,与理论计算值相似。对于人类和小鼠,CLA 添加将引起相似的相对提高能量消耗。在解释 CLA 降脂功效差异方面,代谢速率不同是主要原因。CLA 在小鼠中对能量代谢的影响应该被谨慎的解释和外推到人类^[13]。

综上所述,CLA 在人体内代谢,与亚油酸类似,发生碳链延长和 β -氧化,产生 16 碳和 20 碳共轭二烯脂肪酸,并且参与 20 烷酸的代谢过程。CLA 生物代谢速率大于亚油酸,其代谢物分布于不同的脂层,参与调节各种生理功能。

3 CLA 安全性

Scimeca (1998) 以雄性 Fischer 344 大鼠为模型的共轭亚油酸毒理学评价^[14]。选取 40 只 Fis-

cher 344 雄性大鼠,进行 36 周试验,分别给予基础饲料,基础饲料加 1.5% CLA。每周测定食物利用率、体重、一般表现,未发现受到 CLA 的影响。试验末期,从每一试验组切除 15 种主要器官,称重、用作组织病理学评价。结果表明,没有试验相关性影响。血生化分析表明,没有显著性差异。试验中大鼠平均每天摄入 CLA 是年轻人摄入量的 80 - 50 倍。因此,试验结果指出,CLA 未产生明显的毒性作用,支持 CLA 进入 GRAS (FDA 基本认为安全) 状态。

Berven (2000) 研究了健康志愿者试食中共轭亚油酸 (CLA) 的安全性,以及 CLA 对体脂组成的影响。试验采用随机、双盲试验,选择 60 个超重肥胖志愿者 (体重指数 27.5 - 39.0 kg/m²)。人群分为两组,每天分别食用 3.4g CLA 或 4.5g 橄榄油,12 周。分析血液指标,初始及 12 周时的临床检测,来评价 CLA 的安全性。分别记录初始、第 6 周、第 12 周时的个体表现和异常情况。生物阻抗分析测定体脂组成。55 人完成试验,异常事件占 10%。两个试验组在异常事件和安全性指标没有显著性差异。个体表现也没有显著性差异。在 CLA 组,平均重量降低 1.1kg,平均 BMI 减少 0.4kg/m²。结果指出,受试剂量 CLA 对于健康人群是安全物质^[15]。

共轭亚油酸已经被列入流行食品补充剂健康专业指南(二版,美国膳食协会(2003))。因此,公认为是安全物质。

4 食品中 CLA 含量

CLA 是从反刍动物(如牛、羊等)的肉中发现的。食品中总的 CLA 含量差别很大,其中牛肉、羊肉和乳制品中含量最高,从 3 - 7mg/g 不等。海产品、猪肉、大部分家禽和植物油中含量不多。CLA 跟脂肪组成有关,所以乳脂含量高的牛奶比脱脂奶中 CLA 含量要高。除了膳食来源之外,人体内可以内源合成少量 CLA,研究表明,11 - 反十八碳脂肪酸在 9 位脱氢酶的作用下可以转化成共轭亚油酸。因此人血液中 CLA 的含量体现了膳食 CLA 的摄入量 and 人体内内源合成的 CLA 的量。人们如果将饮食中脂肪出去,将失去重要的 CLA 来源。

表 1 一些食物中 CLA 含量^[16]

食物	CLA 总的含量 (mg/g 脂肪)	9c,11tCLA (%)
肉类制品		
新鲜搅碎牛肉	4.3	85
牛肉(未加工)	2.9	79
牛肉(热狗)	3.3	83
牛肉(熏肉肠)	3.8	84
小牛肉	2.7	84
羊肉	5.6	92
猪肉	0.6	82
禽类制品		
鸡肉	0.9	84
新鲜火鸡肉	2.5	76
海鲜		
鲑鱼	0.3	-
鳕鱼	0.5	-
虾	0.6	-
乳制品		
均质牛奶	5.5	92
黄油	4.7	88
酸乳	4.6	90
全脂酸奶	4.8	84
冰淇淋	3.6	86
SharpCheddar 奶酪	3.6	93
Mozzarella 奶酪	4.9	95
Colby 奶酪	6.1	92
Cottage 奶酪	4.5	83
去脂瑞士奶酪	6.7	90
美国产奶酪	5.0	93
Cheezwhiz 奶酪植物油	5.0	93
植物油		
红花油	0.7	44
葵花籽油	0.4	38
菜籽油	0.4	38
玉米油	0.2	39

5 CLA 摄入量

有关人类膳食 CLA 的摄入的资料表明,CLA 摄入量可能比先前的估计值 0.5 - 1g/d 低。大部分人远没有达到其生理作用所要求的最低摄入量。影响到 CLA 的膳食摄入因素很多,比如从乳制品和肉中摄入的总脂肪含量,受到人的年龄、性别、生理状态等影响。老年瑞典人 CLA 摄入量 160mg/d^[17];德国男性和女性 CLA 摄入量分别 430 和

350mg/d;加拿大年轻人 c9t11CLA 异构体摄入量平均为 94.9 ± 40.6 mg/d^[18]);美国男性和女性 CLA 总摄入量分别为 212 ± 14 和 151 ± 14 mg/d^[19]。根据动物试验,饮食中含有 0.1gCLA/100g 干物质能够显著降低肿瘤发生。因此,男性和女性 CLA 摄入量分别为 620 和 441mg/d 才能抑制癌症的效果。Kristin 建议膳食中 CLA 建议摄入量为 400 - 600mg/d。

6 CLA 强化的必要性

CLA 参与生物体的脂、糖代谢过程,改善失调的脂糖平衡,对于平衡脂肪细胞和血糖有重要作用。CLA 在调节脂代谢方面扮演着重要角色,这可以解释其多种生理功能性。

CLA 通过激活 PPAR γ , 调节转录 PPAR 相应基因(例如,脂肪组织中的 aP2), 促进脂肪组织中脂质结合蛋白(aP2)mRNA 表达。CLA 通过 $\Delta 6$ 脱氢酶代谢,形成相应的共轭脂肪酸,CLA 的代谢物,即共轭脂肪酸(CD16,CD 亚麻酸,CD 二十碳四烯酸)也可以有效激活 PPAR γ ^[20]。食用富含 CLA 的食物可以提高人类血液和脂肪组织中 CLA 的含量。研究表明,高含量 CLA 饮食有助于疾病的预防,如肥胖、糖尿病及其它病症的发生。

人类实际从饮食中摄取的 CLA 十分有限。特别是中国人的饮食习惯,以植物性食物为主,从肉、奶中摄取的 CLA 非常低,约为 50mg/d(按 250ml 鲜奶 + 100g 猪肉计算),是加拿大人摄入量的 1/2, 美国人摄入量 1/4, 德国人摄入量的 1/8。中国的脂代谢异常和糖尿病发病率逐年上升,特别是糖尿病发病率较高,而国人的 CLA 摄入量严重不足。因此,我国在奶制品和植物油中急需强化脂代谢、糖代谢调节因子 CLA。

参考文献

- Ha YL, Crimmo NK and pariza MW. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* [J]. 1987, 8(1):1881 - 1887
- Lee KN, Kritchevsky D, Pariza MW. Conjugated linoleic acid and atherosclerosis in rabbits. *Atherosclerosis* [J]. 1994, 108(1):19 - 25
- Delany JP, Blohm F, Truer AA, Scimeca JA, West DB. Conjugated linoleic acid rapidly reduces body fat content in mice without affecting energy intake. *Am J Physiol* [J]. 1999, 276(4):R1172 - R1179
- Miner JL, Cederberg CA, Nielsen, Xiaoli C, Baile CA. Conjugated linoleic acid (CLA), body fat, and apoptosis. *Obesity research* [J]. 2001, 9(2):129 - 134
- 石红旗, 缪锦来, 姜伟等. 共轭亚油酸对肥胖模型大鼠减肥作用的研究 [J], 中国海洋药物. 2003, 22(6): 23 - 25
- Sisk MB, Hausman DB, Martin RJ, Azain MJ. Dietary Conjugated linoleic acid reduces adiposity in lean but not obese Zucker rats. *J. Nutr* [J]. 2001, 131(6):1668 - 1.674
- Houseknecht KL, Vanden HJP, Moya-Camarena SY, et al. Dietary conjugated linoleic acid normalizes impaired glucose tolerance in the Zucker diabetic fatty fa/fa rat [J]. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998, 244:678 - 682
- Sugano M, Tsujita A, Yamasaki M. Conjugated linoleic acid modulates tissue levels of chemical mediators and immunoglobulins in rats [J]. *Lipids* 1998, 33(5):521 - 527
- Sergiel JP, Chardigny JM, Sebedio JL, et al. β -Oxidation of conjugated linoleic acid isomers and linoleic acid in rats [J]. *Lipids*. 2001, 36(12):1327 - 1329
- Banni S, Carta G, Angioni E, et al. Distribution of conjugated linoleic acid metabolites in different lipid fractions in the rat liver [J]. *J. Lipid Res*. 2001, 42:1056 - 1061
- Banni S. Conjugated linoleic acid metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*. 2002, 13(3):261 - 6
- Emken EA, Adlof RO, Duval S, et al. Effect of dietary conjugated linoleic acid (CLA) on metabolism of isotope-labeled oleic, linoleic, and CLA isomers in women [J]. *Lipids*. 2002, 37(8):741 - 50
- Terpstra AHH. Differences between humans and mice in efficacy of the body fat lowering effect of conjugated linoleic acid: role of metabolic rate [J]. *J. Nutr*. 2001, 131:2067 - 2068
- Scimeca JA. Toxicological evaluation of dietary conjugated linoleic acid in male Fischer 344 rats [J]. *Food and Chemical Toxicology*. 1998, 36:391 - 395
- Berven G, Bye A, Hals O, et al. Safety of conjugated linoleic acid (CLA) in overweight or obese human volunteers [J]. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2000, 102(7): 455 - 462
- Chin SF, Liu W, Storkson JM, et al. Dietary sources of conjugated dienoic isomers of linoleic acid, a newly recognized class of anticarcinogens [J]. *J Food Comp. Anal*. 1992, 5: 185 - 192
- Jiang J, Wolk A, Vessby B. Relation between the intake of milk fat and the occurrence of conjugated linoleic acid in human adipose tissue [J]. *Am. J. Clin. Nutr*. 1999, 70:21 - 27
- Ens JG, Ma DWL, Cole KS, et al. An assessment of c9t11 linoleic acid intake in a small group of young Canadians [J]. *Nutrition Research*. 2001, 21:955 - 960
- Kristin L R, Michelle K M, Roger F. et al. Estimation of Conjugated Linoleic Acid Intake by Written Dietary Assessment Methodologies Underestimates Actual Intake Evaluated by Food Duplicate Methodology [J]. *J. Nutr*. 2001, 131: 1548 - 1554, .
- Martha AB, Silvia Y MC, Ming L, et al. Conjugated linoleic acid is an activator and proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) [J]. *Nutrition Research*. 2002, 22:817 - 824