

# 共轭亚油酸的抗癌效果及机制

魏 莲

(青海大学农牧学院,青海 西宁 810003)

**摘要:**共轭亚油酸主要是从反刍动物脂肪和牛奶中发现的天然活性物质,是与亚油酸的不饱和双键位置和空间构型不同的异构体的混合物,文中根据国外的研究资料综述了共轭亚油酸的抗癌效果及机制。

**关键词:**共轭亚油酸;抗癌效果;机制

中图分类号:Q54 文献标识码:A 文章编号:1006-8996(2003)01-0012-04

## Anti - carcinogenesis effects and mechanisms of Conjugated Linoleic Acid

WEI Lian

(Agriculture and Animal Husbandry College of Qinghai University, Xining 810003, China)

**Abstract:** This paper summarized the anti - carcinogenesis effects and mechanisms of conjugated linoleic acid (CLA). CLA is a natural substance found mainly in the fat of ruminants and dairy products and covers several constitutional isomers and stereoisomers of octadecadienoic acid having conjugated double bonds.

**Key words:** Conjugated Linoleic Acid; anti - carcinogenesis effects; mechanism

共轭亚油酸(conjugated linoleic acid, CLA)是一组亚油酸的几何异构体和位置异构体共轭二烯酸的统一体,是食物中的天然成分。Pariza 等<sup>[1]</sup>学者 1983 年从研磨的牛肉中发现了 CLA,并对其抗突变作用进行了研究。20 世纪 90 年代以来,国外诸多学者对 CLA 的抗癌作用和机制进行了广泛深入的研究,为人类对癌症的预防和治疗提供了理论依据,本文对国外的有关研究综述如下。

### 1 CLA 抗癌作用效果

有研究表明<sup>[2,3]</sup>,增加膳食脂肪摄入量,特别是增加亚油酸摄入量,能促进乳腺癌的发生,而 CLA 却能抑制肿瘤的发生发展。Ha 等<sup>[4]</sup>首先用人工合成的游离 CLA 观察其对由 7,12-二甲基苯蒽(DMBA)诱导的小鼠皮肤癌起始阶段的影响,结果发现 20 mg CLA 实验组乳头状瘤的数量为对照亚油酸组的一半。在由 DMBA 激发和促长剂 12-O-十四酰佛波醇-13-乙酸酯(TPA)诱导建立的小鼠皮肤癌模型研究中发现,含 1%~1.5%合成 CLA 的膳食对小鼠皮肤癌的促长阶段也具有明显的抑制作用<sup>[5]</sup>。在由 H(a)P 诱导的小鼠前胃癌动物模型研究中发现<sup>[6]</sup>,CLA 组动物的肿瘤发生率及肿瘤数与对照组相比明显减少。在由 2-氨基-3-甲基咪唑[4,5-f]喹啉(IQ)诱导的 F344 大鼠结肠癌动物模型研究中发现<sup>[7]</sup>,CLA 对结肠癌起始阶段也具有明显的抑制作用,CLA 组动物结肠异常腺体增生(ACF)小体和 IQ-DNA 加合物的形成明显少于对照组。在由 DMBA 诱导的大鼠乳腺癌动物模型研究中发现<sup>[8]</sup>,CLA 对高、低剂量 DMBA 诱导的乳腺癌起始阶段都具有明显的抑制作用,并且有明显的剂量-效应关系,在 10 mg DMBA 高剂量组,当膳食 CLA 浓度分别为 0.5%、1%、1.5%时,六个月后发现各组动物肿

瘤数与对照组相比分别减少了 32%、56%、66% ; 在 5 mg DMBA 低剂量组 , 当膳食 CLA 浓度分别为 0.05%、0.1%、0.25%、0.5% 时 , 9 个月后发现各组动物肿瘤数分别减少了 22%、36%、50%、58%。为了进一步探讨短期给予 CLA 是否也具有同样明显的抗癌效果 , Ip 等<sup>[9]</sup>选用两种不同的致癌剂 : 需要体内代谢活化的 DMBA (10 mg) 和直接烷化剂 N - 甲基 - N - 亚硝基脲 (MNU, 6 mg) , 观察从断奶到给予致癌剂一周后 ( 为乳腺发育期 , 乳腺组织有明显的形态变化 ) 共 5 周给予 CLA 的短期抗癌作用 , 结果发现 , 短期给予 1% CLA 也能明显抑制由 DMBA 和 MNU 诱导的肿瘤 , 与对照组相比肿瘤数分别减少了 39% 和 34%。后来 Ip 等<sup>[10]</sup>又报道了游离 CLA 和 TG - CLA 对 MNU 诱导的乳腺癌起始阶段和促长阶段的影响 , 发现酯化 CLA 与游离 CLA 的抑癌作用相同 , 并且对乳腺癌的起始阶段和促长阶段都有明显的抑制作用。Liu 等<sup>[11]</sup>在诱导小鼠前胃癌模型中 , 研究了 CLA 对肿瘤启动阶段的影响 , 测定了 TPA 诱导的鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 的活性。在给予 TPA 前 1、2 周或 4 周灌胃给予雌性 IRC 小鼠 100 mg CLA 2 次/周。结果显示 , 在 CLA 处理的 4 周以下的 ODC 活性峰值比对照组 ( 仅含 TPA 无 CLA ) 降低 80%。Liu 等<sup>[12]</sup>用<sup>14</sup>C 标记 CLA、亚油酸和花生四烯酸等脂肪酸与鼠角质细胞一起孵育来研究 CLA 抑制 TPA 诱导的皮肤肿瘤启动的作用。结果显示 TPA 诱导的<sup>14</sup>C - CLA 组的放射活性比<sup>14</sup>C - 亚油酸和<sup>14</sup>C - 花生四烯酸均高出 1.5 倍 , 也就是说 CLA 掺入细胞的浓度大于亚油酸和花生四烯酸 , 然而细胞培养中<sup>14</sup>C 前列腺素 E (PGE) 在<sup>14</sup>C - CLA 的释放量比用<sup>14</sup>C - 亚油酸和<sup>14</sup>C - 花生四烯酸低 6 倍和 13 倍。进而 ,<sup>14</sup>C - CLA 增加 ODC 活性的能力比用亚油酸或花生四烯酸处理的细胞低。Schultz 等<sup>[13,14]</sup>用不同生理浓度的 CLA (  $1.8 \times 10^{-5}$  mol/L ~  $7.1 \times 10^{-5}$  mol/L ) 与 3 种人体肿瘤细胞 : 恶性黑色素细胞 (M21 - HPB) , 结肠直肠癌细胞 (HT - 29) , 乳腺癌细胞 (MCF - 7) 共同孵育 , 与对照相比 CLA 能显著降低细胞增值率 (18% ~ 100%) , 细胞的成活率具有剂量依赖和时间依赖性。CLA 在  $3.6 \times 10^{-5}$  mol/L 的浓度下能有效地对抗 MCF - 7 增殖 , 孵育 12d 之后 , 可产生完全的抑制作用。对 CLA 在蛋白质、RNA 和 DNA 合成中的作用研究发现 ,  $7.1 \times 10^{-5}$  mol/L CLA 剂量组 MCF - 7 中的 [<sup>3</sup>H] 亮氨酸、[<sup>3</sup>H] 尿嘧啶、[<sup>3</sup>H] 胸腺嘧啶比对照组分别少 45%、63% 和 46% ; M21 - MPB、HT - 29 中 [<sup>3</sup>H] 胸腺嘧啶掺入则增加。Zu 等<sup>[15]</sup>用灌胃法研究 CLA 对 ODF1 小鼠 IQ - DNA 加合物形成的作用 , CLA 的剂量 ( 以每 48 h 计 ) 为 : 第 1 ~ 24 d 50  $\mu$ L , 第 25 ~ 45 d 100  $\mu$ L , 总计 45 d , 第 46 d 对所有动物灌胃给予同一剂量的 IQ ( 50 mg/kg ) , 24 h 后收集组织 , 用<sup>32</sup>P 后标记测定组织中的 IQ - DNA 加合物的形成。结果在两个靶器官 ( 雄鼠肝脏、雌鼠肝和肺 ) 和非靶器官 ( 雌鼠大肠和肾 ) , CLA 均可抑制 IQ - DNA 加合物形成 ; 特别是在雌鼠肾脏 CLA 几乎可以全部抑制 ( > 95% ) IQ - DNA 加合物的形成 , 而对靶器官胃和非靶器官小肠无抑制作用。因此 , CLA 可以显著地减少小鼠肝、前胃和肺中 IQ - DNA 加合物的形成 , 从而达到解毒及抑制肿瘤形成的作用。Schut 等<sup>[16]</sup>给刚断乳的雌性 F344 大鼠喂饲 2 - 氨基 - 1 - 甲基 - 6 - 酚咪唑 [ 4, 5 - b ] 吡啶 ( PnIp ) ( 0.01% ~ 0.04% ) 1 ~ 4 周 , 同时给予含 CLA ( 0.1% ~ 1.0% ) 的饲料。结果发现 , 可抑制包括乳腺和结肠在内的器官的 PnIp - DNA 加合物的形成 ( 58% ~ 99% ) 。Bonardon 等<sup>[17]</sup>用生理浓度的 CLA 或者亚油酸与 3T3 细胞共同孵育 , 以研究磷脂酶 C 的活性 , 结果显示 CLA 在调节 TPA 刺激磷脂酶 C 活性方面比亚油酸更有效。

## 2 作用机理

关于 CLA 的抑癌机理目前还不明确 , 由于 CLA 对许多器官组织的肿瘤形成在起始阶段都有抑制作用 , 因此其抑癌作用机理很可能是多方面的。体内外实验显示<sup>[18]</sup> , CLA 在组织内是一个较强的抗氧化剂。与其它抗氧化剂相比 , 在抑制硫氰酸铁形成过氧化物反应中 , CLA 是一个与丁基茴香醚 (BHT) 相当而强于  $\alpha$  - 生育酚的抗氧化剂。另外 , 在抑制生物体系脂质过氧化的标志物硫代巴比妥酸反应底物 (TBARS) 生成的反应体系 , CLA 的抗氧化性能与维生素 E 和 BHT 的抗氧化性能相当<sup>[6]</sup>。Stangl 研究<sup>[19]</sup>发现 , 用 3% 和 5% CLA 混合能显著增加 SD 大鼠肝脏中过氧化氢酶的 (catalase CTA) 活性。Igarashi 等<sup>[20]</sup>用 5 ~ 40  $\mu$ mol CLA 混合物培养 HepG<sub>2</sub> 细胞发现 , 在培养 72 h 后 , CLA 培养组细胞磷脂中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 形成抑制率为 75% , 而亚油酸 (LA) 和空白对照组相比抑制率只有 50%。Cantwell 等<sup>[21]</sup>用 CLA 培养大鼠肝细胞时发现 , CLA 能显著提高细胞内抗氧化系酶活性。Leung 等<sup>[22]</sup>在体外实验中发现 ,  $\mu$ 10 , C12 - CLA 清除氧自

由基的能力比 t9 ,C11 - CLA 更强。Mohan 等<sup>[23]</sup>用四氧嘧啶诱导大鼠胰腺细胞自由基增殖 然后给其补充多不饱和脂肪酸 结果发现 多不饱和脂肪酸能明显地抑制血浆中脂质过氧化 提高血浆中一氧化氮酶(NOS)的活性。同时红细胞中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - PX)、谷光甘肽还原酶和谷光甘肽硫转移酶活性明显增加,总谷光甘肽、维生素 E、血浆铜蓝蛋白和尿素等抗氧化剂的浓度显著升高。因此消除自由基 维持生物机体氧化系统和抗氧化系统的平衡是 CLA 的抗癌机制之一。相反,也有一些研究<sup>[24]</sup>认为,CLA 的抗癌作用是由于 CLA 增加了癌细胞脂质过氧化。Igarashi 等<sup>[20]</sup>的近期研究结果认为,CLA 对 HepG<sub>2</sub> 细胞增殖的抑制效应是由于细胞脂肪酸代谢的改变,而不是脂质过氧化。Stangl<sup>[19]</sup>用不同浓度的 CLA 混合物饲喂大鼠 5 周,然后测定动物机体磷脂时发现,3%和 5%的 CLA 可引起磷脂亚型分布的明显变化,包括降低低溶血性磷脂乙醇胺(LPE)和乙醇胺缩醛磷脂(EPL),增加磷脂酰胆碱(PC)和其它组相比,5%CLA 可增加肝脏中磷脂酰丝氨酸(PS)水平;同时还发现,CLA 增加了单个甘油磷脂中  $\omega$ -3 脂肪酸的比例。Cook 等<sup>[25]</sup>发现,膳食中添加 CLA 可以部分地取代大鼠磷脂中花生四烯酸(AA),花生四烯酸是廿碳烷衍生物前列腺素(PG)的重要来源,前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)与癌症的发生呈正相关,抑制前列腺素 E<sub>2</sub> 合成能有效地抑制肿瘤的产生。Liu 等<sup>[26]</sup>用 16g/L 浓度的 CLA 培养小鼠角化细胞,结果发现,CLA 与 LA 相比能显著降低 AA 结合到细胞磷脂酰胆碱中的量,显著降低前列腺素 E<sub>2</sub> 的合成。因此,CLA 的抗癌作用机制还有可能是通过与其它的脂肪酸竞争细胞膜磷脂,调节廿碳烷合成,改变细胞信号传导来实现<sup>[27]</sup>。

### 3 结论

CLA 是一组存在于动物的乳汁、脂肪及肌肉中的生物活性成分。CLA 具有提高生物机体抗氧化水平,降低血液胆固醇和甘油三酯水平,促进蛋白质合成,增强免疫功能,因而能够预防多种癌症。CLA 生理作用的深入研究和富含 CLA 功能食品的开发,在理论和实践上,为人类很多疾病的防治提供新的依据。

#### 参考文献:

- [1] Pariza M W, Loretz L J, Storkson J M, et al. Mutagen and modulator of mutagenesis in fried ground beef [J]. *Cancer Res*, 1983, 43(Suppl):2444s - 2448s.
- [2] Ip C. Review of the effects of trans fatty acids, Linoleic acid, n-3 poly unsaturated fatty acid, and conjugated linoleic acid on mammary carcinogenesis in animal [J]. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66(suppl):1523s - 1529s.
- [3] Ip C, Scimeca J A. Conjugated Linoleic acid and Linoleic acid are distinctive modulator of mammary carcinogenesis [J]. *Nutr Cancer*, 1997, 27(2):131 - 135.
- [4] Ha Y Z, Grimm N K, Pariza M W. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid [J]. *Carcinogenesis*, 1987, 8:1881 - 1887.
- [5] Belury M A, Nickel K P, C E, et al. Dietary Conjugated Linoleic acid modulation of phorbol ester skin tumour promotion [J]. *Nutr Cancer*, 1996, 26:149 - 157.
- [6] Ha Y L, Storkson J, Pariza M W. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid [J]. *Cancer Res*, 1990, 50:1097 - 1101.
- [7] Liew C, Schut H A J, Chin S F, et al. Protection of conjugated linoleic acid against 2-amino-3-methylimidazo(4,5-f)quinoline-induced colon carcinogenesis in the F334 rat: a study of inhibitory mechanisms [J]. *Carcinogenesis*, 1995, 16:3037 - 3043.
- [8] Ip C, Briggs S P, Hsegele A D, et al. The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17:1045 - 1050.
- [9] Ip C, Jiang C, Thompson H J, et al. Retention of conjugated linoleic acid in the mammary gland is associated with tumour inhibition during the post-initiation phase of carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 1997, 18:755 - 759.
- [10] Ip C, Scimeca J A. conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis [J]. *Nutr Cancer*, 1997, 27:131 - 135.
- [11] Liu K L, Belury M A. Conjugated linoleic acid modulation of phorbol ester-induced events in murine keratinocytes [J]. *Lipids*, 1997, 32:725 - 730.
- [12] Liu K L, Belury M A. Conjugated linoleic acid reduces arachidonic acid content and PGE<sub>2</sub> synthesis in murine keratinocytes [J]. *Cancer Letters*, 1998,

127 :15 - 22.

- [ 13 ] Schultz T D , Chew B P. Differential stimulatory and inhibitory responses of human MCF - 7 breast cell to linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture [ J ]. *Anticancer Res* ,1992 ,12 :2143 - 2145.
- [ 14 ] Schultz T D , Chew B P. Inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives of linoleic acid and  $\beta$  - carotene on the in vitro growth of human cancer cells [ J ]. *Cancer Lett* ,1992 ,63 :125 - 133.
- [ 15 ] Zu H X , Schut H A J. Inhibition of 2 - amino - 3 - methylimidazo[ 4 , 5 - f ]quinoline - DNA adduct formation in CDF1 mice by heat - altered derivatives of linoleic acid [ J ]. *Food and Chemical Toxicology* ,1992 ,30 :9 - 16.
- [ 16 ] Schut H A J , Cummings D A , Smale M H E. et al. DNA adducts of heterocyclic amines : formation , removal and inhibition by dietary components [ J ]. *Mutation Research* ,1997 ,376 :185 - 194.
- [ 17 ] Bonordon W. *FASEB J* . 1993 ,7 :A618.
- [ 18 ] Ha Y L , Storkson J M , Pariza M W. Inhibition of benz( a )pyrene - induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid [ J ]. *Cancer Res* ,1990 ,50 :1097 - 1101.
- [ 19 ] Stangl G I. High dietary levels of a conjugated linoleic acid mixture alter hepatic glycerophospholipid class profile and cholesterol - carrying serum lipoproteins of rats [ J ]. *J Nut Biochem* .2000 ,11 :184 - 191.
- [ 20 ] Igarashi M , Miyazawa T. The growth inhibitory effect of conjugated linoleic acid on a human hepatoma cell line ,HepG2 is induced by a change in fatty acid metabolism but not the facilitation of lipid peroxidation in the cell [ J ]. *Biochimica et Biophysica Acta* ,2001 ,1530 :162 - 171.
- [ 21 ] Cantwell H , Devery R , O Shea M , et al. The effect of conjugated linoleic acid on the anti - oxidant enzyme defense system in rat hepatocytes [ J ]. *Lipids* ,1999 ,34( 8 ) :883 - 839.
- [ 22 ] leung Y H , Liu R H. Trans - 10 - cis - 12 - conjugated linoleic acid isomer exhibits stronger oxyradical scavenging capacity than cis - 9 - trans - 11 - conjugated linoleic acid isomer [ J ]. *J Agric Food Chem* ,2000 ,48 :5496 - 5475.
- [ 23 ] Mohan I K , Das U N. Prevention of chemically induced diabetes mellitus in experimental animals by polyunsaturated fatty acids [ J ]. *Nutrition* ,2001 ,17 :126 - 151.
- [ 24 ] Basu S , Smedman A , Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in humans [ J ]. *FEBS Letters* ,2000 ,468 :33 - 36.
- [ 25 ] Cook M E , Miller C C , Park Y , Pariza M. Immune modulation by altered nutrient metabolism : nutritional control of immune - induced growth depression [ J ]. *Poultry Sci* ,1993 ,72 :1301 - 1305.
- [ 26 ] Liu K L , Belury M A. Conjugated Linoleic acid reduces arachidonic acid content and PGE<sub>2</sub> synthesis in murine keratinocytes [ J ]. *Cancer Letters* ,1998 ,127 :15 - 22.
- [ 27 ] Belury M A , Vanden Heuvel J P. Protection against cancer and heart disease by conjugated linoleic acid : potential mechanisms of action [ J ]. *Nutr Disease Update* ,1998 ,1 :58 - 63.

( 责任编辑 张文英 )

( 上接第 3 页 )

- [ 4 ] Spicer L J , Eung K L , Convey E M , et al. Anovulation in postpartum suckled beef cows . I. associations among size and numbers of ovarian follicles , uterine involution and Hormones in serum and follicular fluid [ J ]. *J Anim Sci* ,1986 ( 62 ) :734-741.
- [ 5 ] Lucy M C , Thatcher W W , MacMillan K L , et al. Ultrasonic identification of follicular populations and return to estrus in early postpartum dairy cattle given intravaginal progesterone for 15 days [ J ]. *Theriogenology* ,1990 ,34( 2 ) :325-337.
- [ 6 ] Spicer L J. 著 , 郭年藩译 . 牛卵泡的生长、功能及更新 [ J ]. *国外畜牧科技* ,1987 ( 3 ) :16-23.
- [ 7 ] 甘肃农业大学 . 兽医产科学( 第二版 ) [ M ]. 北京 : 农业出版社 ,1990. 60-64.
- [ 8 ] 王建辰 . 家畜生殖内分泌学 [ M ]. 北京 : 农业出版社 ,1998. 159-162.
- [ 9 ] YU S J , Huang Y M , Chen B X. Reproductive patterns of the Yak . II . progesterone and oestradiol - 17 $\beta$  levels in plasma and milk just before the breeding season ; also during normal and short oestrous cycles [ J ]. *Br Vet J* ,1993 ,149 :585-593.

( 责任编辑 张文英 )