

# 共轭亚油酸对小鼠的减肥作用

李琪玲, 王 武\*, 章立新

(合肥工业大学生物与食品工程学院, 安徽 合肥 230009)

**摘 要:** 建立小鼠营养肥胖模型法, 以昆明小鼠为实验动物, 建模成功后, 连续给予小鼠灌胃共轭亚油酸(CLA) 4周, 观察 CLA 对小鼠质量、体脂、血脂、肝脏脂肪酸合成酶(FAS)的影响, 并探讨肝脏脂肪酸合成酶与肥胖的相关性。结果表明: CLA 各剂量组小鼠 Lee's 指数、脂肪系数、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、肝脏脂肪酸合成酶(FAS)含量与肥胖模型对照组相比均有极显著差异( $\alpha=0.01$ ), 高密度脂蛋白(HDL-C)高剂量与肥胖模型对照组相比有极显著差异( $\alpha=0.01$ ), FAS 含量与 Lee's 指数、脂肪系数、HDL-C、LDL-C 均有一定的相关性, 说明 CLA 具有减肥作用, 进一步证实了 FAS 是导致肥胖的潜在靶点这一观点。

**关键词:** 共轭亚油酸; 小鼠; 减肥; 脂肪酸合成酶

## Effect of Conjugated Linoleic Acid on Weight Loss of Obesity Mice

LI Qi-ling, WANG Wu\*, ZHANG Li-xin

(School of Biology and Food Technology, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China)

**Abstract:** The effect of intragastric administration of conjugated linoleic acid (CLA) for 4 consecutive weeks on body weight, body fats, blood lipids and liver fatty acid synthase in animal models of dietary obesity created using Kunming mice. Meanwhile, the correlation between FAS and obesity was also explored. The results showed that Lee's index, fat coefficient, serum total cholesterol (TC), serum total triglyceride (TG), serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and liver FAS in obese mice administered with CLA at the dosages investigated exhibited a significant difference from those in obese mouse models. Moreover, an obvious correlation between FAS and Lee's index, fat coefficient or blood lipid was observed. Therefore, CLA has effective weight-lowering effect. Furthermore, the view that FAS is the potential target of obesity is further confirmed.

**Key words:** conjugated linoleic acid; mouse; weight loss; fatty acid synthase

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2011)21-0229-04

随着人们生活水平的日益提高, 由于不健康饮食生活习惯, 越来越多的人受到肥胖的困扰<sup>[1]</sup>。与此同时, 市面上形形色色的减肥药应运而生, 但是很多减肥药都会带来毒副作用, 引起身体的不良反应。共轭亚油酸(CLA)是一种天然活性物质, 没有任何毒性, 有研究发现, CLA 具有降低人和动物体脂肪, 增加肌肉等生理功能<sup>[2-3]</sup>。目前国内外对共轭亚油酸的生理功能研究很多, 然而对于减肥作用的机理还尚未证实, 有研究报道脂肪酸合成酶是导致肥胖的潜在靶点<sup>[4-6]</sup>。本研究以昆明小鼠为实验动物, 对 CLA 的减肥作用进行研究, 结合脂肪酸合成酶(FAS)这一检测指标研究其与肥胖的相关性, 以期为 CLA 的开发利用提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

昆明小鼠(清洁级, 6~8 周龄, 质量 18~22g) 安徽医科大学动物中心, 动物合格证号皖(实)1 号; 基础饲料(小麦粉、玉米粉、麦麸、大豆粉、鱼粉、骨粉及多种维生素组成); 营养饲料(每 1000g 基础饲料加入鸡蛋 10 个、猪油 200g、奶粉 200g、白砂糖 100g、盐 10g)。

共轭亚油酸(其中两种主要异构体 *c9,t11* 占 36.40%, *t10,c12* 占 36.26%, 其余 7.14%, 棕榈酸  $C_{16:0}$  占 5.9%, 硬脂酸  $C_{18:0}$  占 1.7%, 油酸  $C_{18:1}$   $C9$  占 10.3%, 亚油酸  $C_{18:2}$   $C9,C12$  占 1.7%, 酸值 196.0) 青岛澳海生物有限公司; 色拉油金龙鱼公司; 总胆固醇(TC)测定试剂盒、甘油三酯(TG)测

收稿日期: 2011-07-15

作者简介: 李琪玲(1987—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品化学。E-mail: liqiling87220@163.com

\* 通信作者: 王武(1968—), 男, 副教授, 研究方向为农产品生物化工。E-mail: ww68@163.com

定试剂盒、高密度脂蛋白(HDL-C)测定试剂盒、低密度脂蛋白(LDL-C)测定试剂盒 长春汇力生物技术有限公司；小鼠脂肪酸合成酶 ELISA 检测试剂盒 美国 R&D 公司。

## 1.2 仪器与设备

722E 型可见分光光度计 上海光谱仪器有限公司；318MC 高速双波长酶标仪 上海精密科学仪器有限公司；TDL-50B 型离心机 上海安亭科学仪器厂。

## 1.3 方法

### 1.3.1 剂量选择

参考共轭亚油酸的有关毒理学实验<sup>[7]</sup>，选择低剂量组为 0.05mL/10g(以体质量计)，中剂量组为 0.1mL/10g，高剂量组为 0.15mL/10g，经口灌胃给予。

### 1.3.2 建立小鼠肥胖模型

选用昆明小鼠共 100 只，雌雄对半，10 只一组，分笼饲养。小鼠适应性一周，期间自由进食基础饲料和饮水。饲养环境：温度为 20~30℃，相对湿度为 60%~70%。随机分为 2 组：基础饲料喂食组(20 只)和营养饲料喂食组(80 只)，每周定时称质量一次，6 周后比较两组质量变化，出现显著性差异，表明肥胖模型建立成功<sup>[8]</sup>。

### 1.3.3 减肥实验设计

模型建立成功后，将营养饲料喂食组随机分为 5 组，分别为 CLA 高剂量组、中剂量组、低剂量组，基础饲料对照组和肥胖模型对照组，每组 20 只，雌雄对半。CLA 各剂量组对其灌胃 CLA，基础饲料对照组和肥胖模型对照组以中剂量色拉油灌胃，所有组别都喂食基础饲料。4 周后处死，检测指标。

### 1.3.4 检测指标及方法

实验期满，各组小鼠禁食不禁水 12h。各组小鼠称质量，摘眼球取血，分离血清<sup>[9-10]</sup>，随即颈椎脱臼处死，记录小鼠解剖前小鼠鼻尖到肛门的长度，记为体长，计算 Lee's 指数<sup>[11]</sup>：

$$\text{Lee's 指数} = \sqrt[3]{m} \times 10^3 / L \quad (1)$$

式中： $m$  为小鼠体质量/g； $L$  为小鼠体长/cm。

脂肪系数的测定：剖腹取小鼠体内脂肪(全部右下腹股沟脂肪组织、生殖器周脂肪组织和双肾周脂肪组织)称质量，按照脂肪系数<sup>[12-13]</sup>，计算脂肪系数(FC)。

$$\text{FC}/\% = \frac{m_1}{m} \times 100 \quad (2)$$

式中： $m_1$  为脂肪质量/g； $m$  为小鼠质量/g。

脏器系数的测定<sup>[14]</sup>：剥离肾脏、肝脏、脾脏、心及大脑，立刻称取其质量。

$$\text{脏器系数}/\% = \frac{m_1}{m} \times 100 \quad (3)$$

式中： $m_1$  为脏器质量/g； $m$  为小鼠质量/g。

肝脏 FAS 含量的测定：称取 0.5g 肝脏混入 4.5mL 生理盐水于匀浆器中充分匀浆制成 1g/10mL 的匀浆<sup>[15]</sup>，3000r/min 离心 10min 取上清液，按照试剂盒方法测定肝脏 FAS 含量。

血清生化指标的测定：分离出的血清按照试剂盒要求的测定条件和程序测定 TC、TG、HDL-C、LDL-C 含量。

### 1.3.5 数据统计处理

实验结果以“平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )”表示，组间采用 Duncan's(邓肯氏)新复极差法进行多重比较。

## 2 结果与分析

### 2.1 小鼠生长发育状态的观察

经过观察和记录，实验期间各组小鼠毛色自然而有光泽，无行为异常，进食排便正常，生长发育正常，说明喂食的营养饲料和灌胃的 CLA 对小鼠没有产生不良影响。

### 2.2 肥胖小鼠模型建立情况

营养饲料喂食组的质量为(32.42 ± 2.17)g，基础饲料喂食组的质量为(24.51 ± 1.21)g，营养饲料喂食组质量极显著高于基础饲料喂食组( $\alpha = 0.01$ )，证明模型建立成功。

### 2.3 CLA 对 Lee's 指数和脂肪系数的影响

表 1 CLA 对小鼠 Lee's 指数和脂肪系数的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

Table 1 Effect of CLA on Lee's index and fat coefficient of obese mice( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

组别	Lee's 指数	脂肪系数
肥胖模型对照组	343.40 ± 3.52 <sup>A,a</sup>	3.04 ± 0.12 <sup>A,a</sup>
CLA 低剂量组	328.28 ± 2.68 <sup>B,b</sup>	2.78 ± 0.16 <sup>B,b</sup>
CLA 中剂量组	319.37 ± 3.22 <sup>B,c</sup>	2.59 ± 0.15 <sup>B,b</sup>
CLA 高剂量组	313.41 ± 2.88 <sup>B,d</sup>	2.09 ± 0.17 <sup>B,c</sup>
基础饲料对照组	321.19 ± 2.32	1.98 ± 0.13

注：各组肩标字母不同表示有统计学差异；大写字母表示显著性水平  $\alpha = 0.01$ ，小写字母表示显著性水平  $\alpha = 0.05$ 。下同。

CLA 对小鼠 Lee's 指数和脂肪系数的影响如表 1 所示。CLA 各剂量组与肥胖模型对照组比较，Lee's 指数极显著低于肥胖模型对照组( $\alpha = 0.01$ )，CLA 各剂量组之间也有显著性差异( $\alpha = 0.05$ )，并且 CLA 剂量越高对小鼠的 Lee's 指数降低越明显。

从脂肪系数水平看，CLA 各剂量组与肥胖模型对照组相比均有极显著差异( $\alpha = 0.01$ )，CLA 各剂量组之间也有显著性差异( $\alpha = 0.05$ )，且随着剂量的增加脂肪系数指标越小。许多研究表明 CLA 能使脂肪细胞减少对脂质的摄取<sup>[16-18]</sup>。本实验中喂食 CLA 的剂量组脂肪系数均极

表2 CLA对小鼠血清生化指标的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )  
Table 2 Effect of CLA on blood lipid of obese mice( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

组别	TC含量/(mmol/L)	TG含量/(mmol/L)	HDL-C含量/(mmol/L)	LDL-C含量/(mmol/L)
肥胖模型对照组	2.36 ± 0.38 <sup>A,a</sup>	2.17 ± 0.17 <sup>A,a</sup>	0.93 ± 0.15 <sup>B,c</sup>	2.01 ± 0.24 <sup>A,a</sup>
CLA低剂量组	2.01 ± 0.36 <sup>B,b</sup>	1.81 ± 0.21 <sup>B,b</sup>	1.44 ± 0.29 <sup>B,b</sup>	1.83 ± 0.31 <sup>B,b</sup>
CLA中剂量组	1.52 ± 0.24 <sup>B,c</sup>	1.62 ± 0.24 <sup>B,b</sup>	0.63 ± 0.18 <sup>B,b</sup>	1.53 ± 0.42 <sup>B,c</sup>
CLA高剂量组	1.09 ± 0.35 <sup>B,d</sup>	1.13 ± 0.46 <sup>B,c</sup>	1.82 ± 0.21 <sup>A,a</sup>	1.19 ± 0.40 <sup>B,d</sup>
基础饲料对照组	0.90 ± 0.35	1.12 ± 0.24	1.12 ± 0.17	1.22 ± 0.64

显著低于肥胖模型对照组,可以判断出CLA使小鼠体内的脂肪下降。

#### 2.4 CLA对小鼠血脂水平的影响

由表2可知,CLA各剂量组TC含量均极显著低于肥胖模型对照组( $\alpha = 0.01$ ),说明CLA能够显著降低小鼠体内的TC含量,CLA各剂量组之间也有显著性差异( $\alpha = 0.05$ ),并且CLA剂量越高,TC含量越低,说明TC含量与CLA剂量有一定的关系,CLA剂量越高,TC含量越低。

CLA各剂量组TG含量与肥胖模型对照组相比有极显著差异( $\alpha = 0.01$ ),CLA高剂量组与低、中剂量组有显著性差异( $\alpha = 0.05$ ),说明TG含量与CLA剂量有一定的关系,CLA剂量越高,TG含量下降越多。

CLA高剂量组HDL-C含量极显著高于其余各组( $\alpha = 0.05$ ),CLA低中剂量组与肥胖模型组相比也有显著性差异( $\alpha = 0.05$ ),说明HDL-C含量与CLA剂量有一定的关系,CLA剂量越大HDL-C含量越高。

CLA各剂量组LDL-C含量与肥胖模型对照组相比有极显著差异( $\alpha = 0.01$ ),CLA各剂量组之间有显著性差异( $\alpha = 0.05$ ),说明LDL-C含量与CLA剂量有一定的关系,CLA剂量越高,LDL-C含量下降越多。

Gavino等<sup>[19]</sup>的研究发现,用添加含10%共轭亚油酸的氢化椰子油和含0.05%胆固醇的食物喂养仓鼠2~6周后,仓鼠血浆中甘油三酯和TC含量显著降低,但HDL-C的含量无明显变化。但是本实验的结果中HDL-C含量有显著变化,可能是因为喂食的共轭亚油酸纯度更高,对于HDL-C含量的影响更显著。

#### 2.5 CLA对小鼠肝脏FAS含量的影响

如表3所示,CLA各剂量组的肝脏FAS含量与肥胖模型对照组有极显著差异( $\alpha = 0.01$ ),CLA各剂量组之间有显著性差异( $\alpha = 0.05$ ),说明小鼠肝脏FAS含量和CLA的剂量有一定的关系,并且CLA剂量越大FAS含量越低。

表3 CLA对小鼠肝脏FAS含量的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )  
Table 3 Effect of CLA on liver FAS content of obese mice( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

组别	FAS含量/(nmol/L)
肥胖模型对照组	6.634 ± 1.765 <sup>A,a</sup>
CLA低剂量组	4.189 ± 1.569 <sup>B,b</sup>
CLA中剂量组	2.413 ± 1.845 <sup>B,c</sup>
CLA高剂量组	1.234 ± 1.227 <sup>B,d</sup>
基础饲料对照组	4.558 ± 1.434

#### 2.6 小鼠肝脏FAS含量与肥胖指标的相关性

表4 FAS含量与Lee's指数、脂肪系数、血清生化指标的相关性系数

Table 4 Correlation coefficients between FAS and Lee's index, fat coefficient or blood lipids

指标	Lee's指数	脂肪系数	TC含量	TG含量	HDL-C含量	LDL-C含量
相关性系数	0.9210	0.5786	0.6295	0.6693	-0.9674	0.6060

由表4可见,FAS含量与Lee's指数的相关性系数较高并且成正相关,与脂肪系数及血清TC、TG、LDL-C含量成一定的正线性关系,与HDL-C成较高的负线性相关关系。

FAS在脂肪酸生物合成过程中起到将小分子碳单位聚合成长链脂肪酸的作用。正常情况下,FAS主要在肝脏和脂肪等组织中表达,其主要功能是将碳水化合物合成脂肪酸。FAS含量增高,游离脂肪酸合成过量,在细胞中堆积,造成肥胖<sup>[20]</sup>。本实验表明,饲喂CLA的小鼠肝脏中FAS含量显著降低。FAS含量与Lee's指数、脂肪系数及TC、TG和LDL-C含量成一定的正线性关系,与HDL-C含量负线性相关。可以说,CLA的减肥功能很可能和它能降低FAS含量有关。

#### 2.7 CLA对小鼠脏器的影响

观察剥离后的小鼠肾脏、脾脏、心及大脑等脏器器官,各组小鼠的脏器颜色均正常,未发现病变异常现象,说明CLA对小鼠脏器安全无毒害作用。但是肥胖模型对照组的肝脏颜色发白,有脂肪肝的病变意象。

### 3 结 论

本实验以构建的昆明小鼠肥胖模型为研究对象,探讨了CLA的减肥作用。主要得出如下结论:

1)配制的营养饲料喂食小鼠后,小鼠终质量显著高于喂食基础饲料的小鼠,说明该配方的营养饲料能诱导小鼠肥胖。2)CLA各剂量组小鼠Lee's指数、脂肪系数及血清TC、TG、LDL-C含量均极显著低于肥胖模型对照组,高剂量组HDL-C含量极显著高于肥胖模型对照组,表明CLA具有减肥的作用;3)CLA各剂量组的小鼠肝脏中FAS含量极显著降低,FAS含量与Lee's指

数、脂肪系数及 TC、TG 和 LDL-C 含量成一定的正线性关系,与 HDL-C 含量负线性相关,证实了 FAS 极有可能是导致肥胖的潜在靶点这一观点;4)饲喂 CLA 的小鼠脏器颜色、脏器系数均正常,说明 CLA 对于小鼠的生长没有毒副作用。

综上所述,CLA 具有减肥的作用,CLA 很有可能是 FAS 抑制剂,但具体 CLA 中是哪种异构体或是异构体的综合作用还需要进一步研究,其在 FAS 上的作用部位和作用机制也需要深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 徐芳,赵春,张雪辉,等.螺旋藻胶囊对营养性肥胖大鼠减肥作用的研究[J].云南中医中药杂志,2005,26(6):34-36.
- [2] MINER J L, CEDERBERG C A, NIELSEN X C, et al. Conjugated linoleic acid(CLA), body fat, and apoptosis[J]. Obesity Research, 2001, 9 (2): 129.
- [3] SISK M B, HAUSMAN D B, MARTIN R J, et al. Dietary conjugated linoleic acid reduces adiposity in lean but not obese zucker rats[J]. J Nutr, 2001, 131(6): 1668.
- [4] LOFTUS T M, JAWORSKY D E, FREHYWOT G L, et al. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibition[J]. Science, 2000, 288(30): 3450-3454.
- [5] BOUCHARD C. Inhibition of food intake by inhibitors of fatty acid synthase[J]. N Engl J Med, 2000, 343(25): 1888-1889.
- [6] LI Lichun, TIAN Weixi. New evolution: inhibitors of fatty acid synthase and fat-reducing study[J]. Chin Sci Bull, 2002, 47(2): 89-91.
- [7] 蓝波,凌利.富含共轭亚油酸的食用油安全性毒理学实验研究[J].江西食品工业,2010(1):27-33.
- [8] 于燕,颜虹,胡森科,等.姜黄素对单纯性肥胖大鼠的减肥作用及其机制研究[J].西安交通大学学报:医学版,2006,27(4):387-388.
- [9] 郭于瑜.血液的抗凝及血清的分离方法简介[J].贵州畜牧兽医,2002,26(3):29-30.
- [10] 陆洁,武大林.一次性塑料试管对血清分离的影响[J].中国现代医学杂志,2000,10(11):105.
- [11] 韩超,范小兵,王少康,等.表没食子儿茶素没食子酸酯对肥胖模型大鼠减肥作用的实验研究[J].现代医学,2008,36(3):197-199.
- [12] 邱伟强,陈舜胜,王建中,等.章鱼胺对营养性肥胖小鼠减肥作用的研究[J].湖南农业科学,2009(12):15-17.
- [13] 陈光亮,李莉,严尚学,等.盐酸西布曲明对营养性肥胖大鼠的减肥作用[J].中国临床药理学与治疗学,2003,8(1):55-58.
- [14] 张学良,张莉,李志西,等.绿茶桑葚醋饮料对小白鼠的减肥降血脂作用[J].西北农林科技大学学报,2008,36(9):181-184.
- [15] 贝伟剑,郭姣,胡因铭,等.快速筛选调节肝脂酶活性中药成分方法的研究[J].广东药学院学报,2009,25(6):599-603.
- [16] CHOI Y, KIM Y C, HAN Y B, et al. The *trans*-10,*cis*-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes[J]. J Nutr, 2000, 130(8): 1920-1924.
- [17] BRODIE A E, MANNING V A, FERGUSON K R, et al. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation only in preconfluent cells[J]. J Nutr, 1999, 129: 602-606.
- [18] PARK Y, ALBRIGHT K J, LIU W, et al. Effect of conjugated linoleic acid on body composition in mice[J]. Lipids, 1997, 32: 853-858.
- [19] GAVINO V C, GAVINO G, LEBLANC M J, et al. An isomeric mixture of conjugated linoleic acids but not pure *cis*-9,*trans*-11-octadecadienoic acid affects body weight gain and plasma lipids in hamsters[J]. J Nutr, 2000, 130(1): 27-29.
- [20] 孔悦,张冰,刘小青,等.高甘油三酯高血糖血症大鼠脂糖代谢相关酶活性变化的实验研究[J].中国现代医学杂志,2006,16(23):3544-3545.