

# 共轭亚油酸减少动物脂肪沉积的分子机制研究进展

邹朝霞 李影\*

(重庆师范大学, 生命科学学院, 重庆 401331)

**摘要** 动物性食品中脂肪含量的多少及脂肪酸的组成已成为衡量动物性食品质量的主要因素。脂肪含量的多少由脂肪细胞数量的多少和体积的大小共同决定, 脂肪细胞凋亡也会直接导致脂肪细胞数量的减少。CLAs(conjugated linoleic acids)是一类含有共轭双键的十八碳二烯酸同分异构体的统称, 其活性形式c9, t11-CLA和t10, c12-CLA能够通过调控多种与脂肪生成有关的核转录因子的表达、脂肪酸的摄取、氧化及脂肪的合成来调节脂肪细胞的发育过程进而降低机体脂肪含量, 改变脂肪酸组成, 改善肉质。该文对CLAs在动物脂肪细胞增殖、分化、凋亡、脂代谢、降低体脂以及对该过程中涉及转录因子的表达和信号通路进行总结, 对其在动物脂肪生成和降低体脂以及在动物生产等方面的应用进行探讨, 以为CLAs在动物生产和作为功能食品在人们生活中的应用提供参考。

**关键词** 共轭亚油酸; 脂肪沉积; 能量代谢; 信号通路

## Advances in the Molecular Mechanism of Conjugated Linoleic Acids in Decreasing Fat Deposition

ZOU Zhaoxia, LI Ying\*

(College of Life Science, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China)

**Abstract** The fat content and composition of fatty acids in animal derived food have become the main factors to measure the quality of animal food. The size of adipose tissue is determined by the number and volume of adipocytes. The apoptosis of fat cell also directly leads to the decrease of adipocyte number. CLAs (conjugated linoleic acids) are a class of octadecadienoic acid isomers with conjugated double bonds, and the active form of c9, t11-CLA and t10, c12-CLA can reduce the content of body adipose tissue through regulating the expression of a variety of nuclear transcription factors which relate to the adipogenic, fatty acid uptake, oxidation and fat synthesis, thus changing the fatty acid composition, improving meat quality. The recent progress about the role of CLAs on adipocyte proliferation, differentiation, apoptosis, lipid metabolism, body fat reduction, the expression of the transcription factors and signaling pathway were summarized, and the application of CLAs in adipogenesis and reducing body fat in animals were discussed in this review. It may provide a useful reference for CLAs in animal production and application as functional food in people's lives.

**Keywords** conjugated linoleic acids; fat deposition; energy metabolism; signaling pathway

脂肪组织是动物体内最大的能量贮存场所, 在调控机体的能量平衡中发挥着重要的作用。当前集约化养殖系统的使用使得动物摄入能量过多而导致

白色脂肪过量累积, 而脂肪组织过度积累会严重影响动物的健康以及动物食肉的肉质和口感<sup>[1]</sup>, 从而影响养殖的效益。随着对肥胖和营养认识的不深

收稿日期: 2021-03-31 接受日期: 2021-06-09

重庆市基础与前沿研究计划项目(批准号: cstc2016jcyjA1085、cstc2018jcyjAX0799)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 023-65910315, E-mail: xiaoying86@hotmail.com

Received: March 31, 2021 Accepted: June 9, 2021

This work was supported by the Chongqing Foundation and Frontier Research Program (Grant No.cstc2016jcyjA1085, cstc2018jcyjAX0799)

Corresponding author. Tel: +86-23-65910315, E-mail: xiaoying86@hotmail.com

入,人们对动物性食品的质量提出了更高的要求。造成白色脂肪组织质量升高的主要原因是脂肪细胞体积的增大和脂肪细胞数目的增多。因此,人们越来越关注机体内脂肪酸代谢、脂质生成以及能量代谢的调控机制。同时,人们需求的特殊功能性动物食品除了具有传统的营养价值以外,还应含有一些有益成分。共轭亚油酸(conjugated linoleic acids, CLAs)是一类含有共轭双键的十八碳二烯酸异构体混合物的统称,其中c9, t11-CLA和t10, c12-CLA具有生物活性。共轭亚油酸作为一种营养再分配剂,不仅能降低机体脂肪含量、提高瘦肉含量、改善动物性食品的品质<sup>[2]</sup>,而且其在2009年被我国卫生部批准可作为食品添加剂。近年来,随着共轭亚油酸生产工艺技术的不断提升,生产成本不断降低,CLAs的生物调控作用已成为动物营养学的研究热点。因此,作者结合近年来国内外关于共轭亚油酸的研究,对共轭亚油酸的生物学特性、在动物脂肪生成过程的调控机制进行了综述,为其能调控脂肪细胞增殖、分化及改变脂肪堆积的机制做出合理解释,以期控制养殖动物脂肪组织的积累、为动物性食品生产者生产优质且具有保健功能的动物性食品提供契机。

## 1 共轭亚油酸

共轭亚油酸是亚油酸(linoleic acid, LA)的位置和几何异构体。它最初于1987年被HA等<sup>[3]</sup>发现并

鉴定,是膳食中的多不饱和脂肪酸。近年来,人们对c9, t11(cis-9, trans-11)-CLA和t10, c12(trans-10, cis-12)-CLA的研究较为广泛。c9, t11-CLA在提高动物的生长性能和免疫性能以及抑制癌症生长等方面具有较大的作用<sup>[4-5]</sup>,而t10, c12-CLA主要用于减少动物脂肪沉积以及改善动物体内脂肪的代谢等方面<sup>[11-14]</sup>。

### 1.1 共轭亚油酸的来源与结构

共轭亚油酸主要通过两种途径产生:一是由反刍动物肠道细菌生物氢化产生<sup>[9]</sup>,食品中的共轭亚油酸主要来源于乳制品以及反刍动物的肉源;二是可以通过酶法异构化亚油酸来获得<sup>[10]</sup>。共轭亚油酸是一类含有共轭双键的十八碳二烯酸异构体的集合,与亚油酸双键分别位于碳9和碳12的构型相比,共轭亚油酸双键从碳7到碳13都存在,且具有顺式(cis)和反式(trans)两种不同的构型。具有代表性的两种异构体分别为c9, t11-CLA和t10, c12-CLA(图1)。

### 1.2 共轭亚油酸的生物学功能

共轭亚油酸是一类具有多种生理功能的不饱和脂肪酸。研究表明:CLAs具有抗癌、抗肥胖、减少脂肪沉积、改变脂肪酸组成、增加肌肉含量、改善肉质等作用<sup>[2]</sup>。CLAs可以通过增加能量消耗、促进脂肪酸氧化并抑制脂肪酸的从头合成<sup>[12]</sup>、抑制脂基因的合成<sup>[13]</sup>和促进细胞凋亡<sup>[11]</sup>等多种方式来调控机体成份变化、控制脂肪的形成和代谢,进而减少机体脂肪的累积。

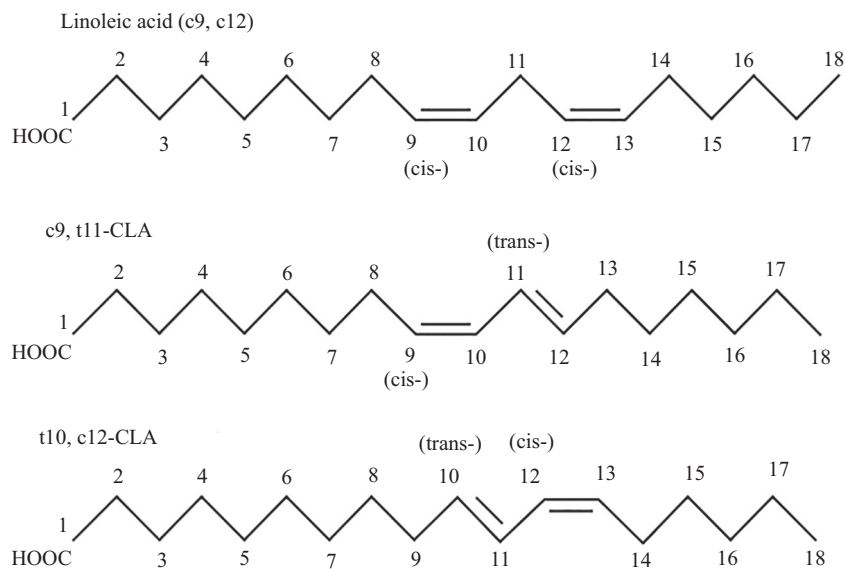


图1 亚油酸、c9, t11-CLA和t10, c12-CLA的结构(根据参考文献[11]修改)

Fig.1 Structure of linoleic acid, c9, t11-CLA and t10, c12-CLA (modified from reference [11])

## 2 共轭亚油酸对脂肪细胞的影响

脂肪组织不仅含有大量的脂肪细胞, 另外还聚集了干细胞、前体脂肪细胞、成纤维细胞、巨噬细胞以及其他免疫细胞等多种细胞类型<sup>[14]</sup>。干细胞、前体脂肪细胞经过增殖、分化, 形成脂肪细胞的过程, 也包含了已分化的脂肪细胞积累大量的甘油三酯(triglyceride, TG)的累积。动物脂肪组织的形成过程主要是由间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)或者前体脂肪细胞经过增殖分化后形成的一种可积累大量脂滴的成熟脂肪细胞的复杂过程<sup>[15-16]</sup>。不成熟的脂肪细胞内含有大量的小脂滴, 而成熟的脂肪细胞中的脂滴一般为单个圆形或者椭圆形的大脂滴。随着脂肪细胞分化过程的进行, 细胞内的脂肪含量会逐渐增加<sup>[14]</sup>。共轭亚油酸是一类能够调节动物体内脂质代谢稳态的多不饱和脂肪酸。体内、体外实验均可表明, CLAs可以通过抑制间充质干细胞和前体脂肪细胞增殖、分化为脂肪细胞以及促进脂肪细胞的凋亡来减少脂肪细胞的数量; 抑制MSCs的增殖、阻碍前体脂肪细胞的分化、减少动物脂肪细胞内的甘油三酯的含量以及诱导白色脂肪棕色化可减少动物白色脂肪组织的体积<sup>[1,11,15-17]</sup>。

### 2.1 共轭亚油酸对已建前体脂肪细胞系增殖、分化的影响

3T3-L1小鼠前体脂肪细胞是研究脂肪发育中常用的细胞系。不同浓度的共轭亚油酸对动物前体脂肪细胞增殖的影响各不相同。YEGANEH等<sup>[18]</sup>报道证实了t10, c12-CLA能够有效抑制3T3-L1前体脂肪细胞的增殖与分化。在用不同浓度(50、100、150  $\mu\text{mol/L}$ )的t10, c12-CLA处理3T3-L1细胞时发现, 这些浓度的t10, c12-CLA均可以抑制细胞的增殖, 且随着浓度的升高抑制作用更加明显; 同时CLA通过抑制细胞脂质积累的方式来抑制大鼠前体脂肪细胞的分化<sup>[18]</sup>。同样地, EVANS等<sup>[19]</sup>研究中使用了不同浓度的t10, c12-CLA(10、50、200  $\mu\text{mol/L}$ )处理3T3-L1细胞, 培养4天后发现细胞的增殖速度随着CLA浓度的升高而受到抑制; 到第6天时发现, 细胞的体积变小, 细胞内TG含量减少。以上的研究结果证实, t10, c12-CLA是通过减少前体脂肪细胞的数目和降低脂肪蓄积的方式来抑制前体脂肪细胞的增殖和分化从而减少机体成熟脂肪细胞数量。但有趣的是, 在杜瑞平等<sup>[7]</sup>、郭常虹<sup>[17]</sup>研究中, 100  $\mu\text{mol/L}$  t10, c12-CLA在猪皮下脂肪细胞和肌间脂肪细胞中的作用效

果截然相反。在猪皮下脂肪细胞中, t10, c12-CLA通过抑制过氧化物酶体增殖剂激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )等基因mRNA的表达, 抑制猪皮下前体脂肪细胞的分化, 同时抑制脂肪细胞的增殖; 但是在猪肌间脂肪细胞中, t10, c12-CLA通过上调猪背部肌肉中的生脂基因mRNA的表达促进了肌肉中前体脂肪细胞的分化, 进而提高了肌肉的脂肪含量。以上研究说明, CLAs对于不同来源脂肪细胞的增殖与分化的影响和调控机制均存在着差异。

### 2.2 共轭亚油酸通过影响细胞周期、促进前体脂肪细胞和成熟脂肪细胞凋亡来减少脂肪细胞数量

细胞凋亡可使细胞的数量减少, 在降低机体脂肪含量的新策略中, 诱导脂肪细胞凋亡已被确认为降低机体脂肪含量的重要途径之一。CLAs可通过改变前体脂肪细胞的细胞周期、诱导凋亡或自噬提高脂肪细胞的死亡率以及抑制脂肪干细胞产生新的脂肪细胞来减少脂肪细胞的数量。当给小鼠喂食含有1%的CLAs异构体的饲料后, 白色脂肪组织中凋亡的脂肪细胞数量增加<sup>[20]</sup>; 当培养的脂肪细胞生长密度为80%~90%时, 用CLAs处理细胞后发现, 前体脂肪细胞增殖减少, 凋亡率更高, S期细胞数量更少<sup>[19]</sup>。HARGRAVE等<sup>[21]</sup>用t10, c12-CLA饲喂小鼠, 发现其能降低小鼠体脂含量且腹膜脂肪细胞中出现了明显的凋亡特征(如脂肪细胞中核小体DNA裂解)。t10, c12-CLA通过上调凋亡基因、促进凋亡相关蛋白的表达来促进成熟脂肪细胞的凋亡, 进而减少脂肪的积累。彭涵等<sup>[22]</sup>在仔猪日粮中分别添加1%、2%的t10, c12-CLA进行仔猪饲养, 结果发现, 仔猪日均增重量与对照组仔猪相比均下降了; 利用Tunel法DAB染色发现, t10, c12-CLA组的白色脂肪细胞出现明显的凋亡特征, 并随着CLA浓度的增大, 凋亡的现象更加明显; 通过qPCR以及WB检测发现, t10, c12-CLA能够上调Caspase-3、Bax和P53等凋亡基因以及Cyt-C蛋白的表达来促进脂肪细胞的凋亡。QI等<sup>[23]</sup>研究了CLAs在猪的脂肪细胞凋亡中的作用。结果显示, CLAs喂养猪的背部脂肪沉积程度显著低于对照组猪的背部脂肪沉积, 同时在饲喂CLAs猪的脂肪细胞中发现, 典型的凋亡脂肪细胞中抗凋亡因子Bcl-2 mRNA表达减少, 而促凋亡因子Bax和P53的mRNA表达增多, 同时CLAs通过提高凋亡基因TNF- $\alpha$ 的表达来诱导脂肪细胞凋亡。综合以上分析可知, CLAs



通过诱导细胞凋亡来减少脂肪细胞数量进而减少脂肪组织。细胞凋亡可以通过作用于细胞表面受体的死亡受体通路或者通过线粒体通路来启动<sup>[24]</sup>。但是CLAs通过哪个途径来诱导脂肪细胞凋亡尚不明确,仍有待研究。

### 2.3 共轭亚油酸通过减少成熟脂肪细胞内TG含量来减小脂肪细胞的体积

白色脂肪组织质量增加的主要原因是脂肪细胞体积的增大和数目的增多。成体动物的脂肪细胞数目相对稳定,肥胖主要由于脂肪细胞体积增大<sup>[42]</sup>。当机体能量摄入量远大于能量消耗量时,脂肪细胞体积的增大优先于脂肪细胞的生成<sup>[43]</sup>。在脂肪细胞中,脂滴占整个细胞体积和重量的绝大部分,脂滴主要组成成分是TG。

CLAs通过减少脂肪细胞中TG的含量来缩小脂肪细胞的体积。EVANS等<sup>[19]</sup>、BROWN等<sup>[25]</sup>以3T3-L1的前体脂肪细胞为研究对象的体外实验表明,与添加了等量亚油酸培养的细胞相比,添加了CLAs的3T3-L1细胞中TG含量更少,细胞体积更小。同时,该实验也证明了t10, c12-CLA对肥胖症的影响比CLAs异构体混合物或者c9, t11-CLA的影响更加明显。体内共轭亚油酸饲喂动物实验也发生了类似的现象。用0.5%和5%的CLAs异构体混合物喂养大鼠和鸡,分别缩小了Zucker大鼠和鸡的脂肪细胞的大小。脂肪组织在发挥作用时会产生并分泌一系列生物活性分子,这些分子参与葡萄糖和脂质代谢、炎症、血压、凝血和食欲控制<sup>[14]</sup>。据AMY报道<sup>[26]</sup>,在研究高血压大鼠中喂养共轭亚油酸混合物(1.5%)的实验中发现,与对照普通饲料喂养的大鼠相比,喂食CLAs异构体混合物大鼠的总体质量与对照组无太大区别,但附睾中的脂肪细胞较对照组而言体积减小,胰岛素敏感性升高。这也说明,CLAs可以改变Zucker大鼠的脂肪细胞的大小,同时提高了胰岛素敏感性和脂肪细胞因子的作用。根据DECLERCQ等<sup>[27]</sup>研究CLAs异构体对高血压Zucker大鼠脂肪细胞大小与成熟脂肪细胞产生脂肪因子关系的结果表明,以c9, t11-CLA和t10, c12-CLA异构体喂养大鼠8周,与正常饲料喂养的大鼠比较发现, t10, c12-CLA异构体通过促进成熟脂肪细胞分泌细胞因子,缩小了附睾脂肪细胞的体积,同时增加了单位面积内脂肪细胞的数量。以上的研究均表明, t10, c12-CLA具有降低TG含量,缩小脂肪细胞体积的作用。然而,

RAMIAH等<sup>[28]</sup>研究了c9, t11-CLA和t10, c12-CLA对鸡脂肪细胞的影响,结果发现, c9, t11-CLA通过抑制鸡脂肪细胞中PPAR $\gamma$ 、脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)等生脂基因mRNA表达,降低了细胞中TG的含量,从而缩小了脂肪细胞的体积;而t10, c12-CLA处理对鸡脂肪细胞内TG含量没有明显的影响。以上研究表明,不同构型的CLAs异构体对不同类型细胞的作用效果会有所差异。

## 3 共轭亚油酸对动物脂肪形成的影响

### 3.1 共轭亚油酸促进机体能量代谢

根据脂肪细胞的结构和功能的差异可以把脂肪组织分为两类:以储能为主的白色脂肪组织(white adipocyte tissue, WAT)和以产热为主的棕色脂肪组织(brown adipocyte tissue, BAT)。BAT通过丰富的线粒体特异性表达解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)产生热量,进而参与能量代谢<sup>[22]</sup>。WAT在受到外界刺激后能够产生一种具有类似于BAT产热功能的米色脂肪组织,用以提高WAT的产热能力,促进能量代谢<sup>[29]</sup>,从而减少WAT的积累。

CLAs降低体脂积累的机理主要与脂肪组织产热、脂质氧化和能量代谢密切相关。组织产热主要与线粒体中UCP、肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyl transferase, CPT)等产热基因表达量的上调有关。UCP、CPT两种酶主要参与线粒体脂肪酸的提取和氧化过程中的限速步骤,它们能够促进质子在线粒体内膜上运输,将能量以热能的形式从ATP中释放出来<sup>[30-31]</sup>。研究显示,CLAs通过促进小鼠WAT中UCP-1、CPT-1、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)等基因的表达,诱导了WAT棕色化来提高脂肪组织的产热量,促进机体能量代谢<sup>[32, 33]</sup>。小鼠经t10, c12-CLA处理后,其附睾WAT中相关褐变基因(包括UCP-1, COX-2等)的mRNA表达水平升高,同时也促进了炎症标志基因的表达。这说明,CLAs介导WAT棕色化的同时引起了机体轻微的炎症反应<sup>[32]</sup>。但SHEN等<sup>[34]</sup>研究发现,在肥胖小鼠的WAT中敲除COX-2基因后,仅仅促进炎症基因的表达,而对t10, c12-CLA介导的脂肪代谢没有影响。这表明, t10, c12-CLA对能量代谢的调控不依赖于炎症信号通路,而是通过促进脂肪酸氧化和机体产热来调节机体的脂肪酸组成和能量代谢。事实上, LAROSE等<sup>[30]</sup>表明,经t10, c12-CLA处理的小鼠,其WAT中

*UCP-1* mRNA的表达在处理的第2, 4, 7, 10天中逐渐增加, 同时与脂肪生物合成相关基因mRNA的表达在下调。总的来说, 这些研究结果显示, CLAs通过增加WAT中线粒体解偶联来提高能量消耗和促进脂肪酸代谢改变机体脂肪酸组成等方式减少机体脂肪的堆积。另外, 在LAURA等<sup>[35]</sup>的实验中, 虽然CLAs可以减少机体脂肪堆积, 但是在实验过程中CLAs也加剧了肝脏脂肪变性, 使得肝脏无法有效进行葡萄糖代谢。因此, 实际应用中还需要进一步对CLAs的安全性进行研究。

### 3.2 共轭亚油酸对动物体脂肪沉积的影响因剂量而存在差异

在不同肥胖动物模型的研究中, CLAs影响机体脂肪酸代谢过程、减少体内脂肪沉积、降低动物的体重的效应因CLAs的添加剂量差异而存在不同的作用效果。在小鼠实验中, 夏珺等<sup>[36]</sup>给肥胖糖尿病小鼠进行200  $\mu$ L共轭亚油酸混合物灌胃给药一个月后, 有效减轻了小鼠体质量、降低了其血液中甘油三酯和胆固醇水平。在肥胖小鼠高脂肪高热量的饲料中添加0.036%、0.072%、0.072% CLAs, 在不引起不良代谢的情况下有效降低肥胖小鼠体质量的增加<sup>[37]</sup>。在LAURA等<sup>[35]</sup>的报道中, 给具有人代谢综合征的肥胖型小鼠饮食中添加1% t10, c12-CLA, 有效地减少了小鼠脂肪沉积, 同时通过增加褐变脂肪组织的产热能力促进了能量消耗和脂肪酸氧化进而减少体重的增加; 但是在实验过程中使用0.5% t10, c12-CLA、0.5% c9, t11-CLA和1% c9, t11-CLA的饲料对于小鼠体内脂肪含量却没有明显的作用效果。这说明, 在共轭亚油酸的异构体当中, 真正发挥减重效果的是t10, c12-CLA, 且其在过低剂量时不发挥作用, 同时单独使用c9, t11-CLA对体重无明显影响。同样, 给予大剂量CLAs喂养的小鼠不仅表现出明显的体重减轻, 还出现了葡萄糖和胰岛素水平的严重紊乱<sup>[20]</sup>。在猪中, 喂食含有0.3%、0.6%的CLAs能降低猪血浆中瘦素和脂联素的浓度, 提高动物的饱腹感, 进而减少能量的摄入, 降低脂肪酸含量<sup>[38]</sup>。在孔龙等<sup>[12]</sup>的研究中, CLAs含量在0.5%~2.5%的饲料喂养草鱼时, CLAs通过上调脂肪代谢相关基因的表达促进了肝脏和肌肉中的脂肪代谢, 从而降低机体增重的速度。然而用含有高剂量(3%) CLAs饲料喂养草鱼时发现, 草鱼肝脏和肌肉细胞中丙二醛(malondialdehyde, MDA)(MDA是机体脂质过氧化的

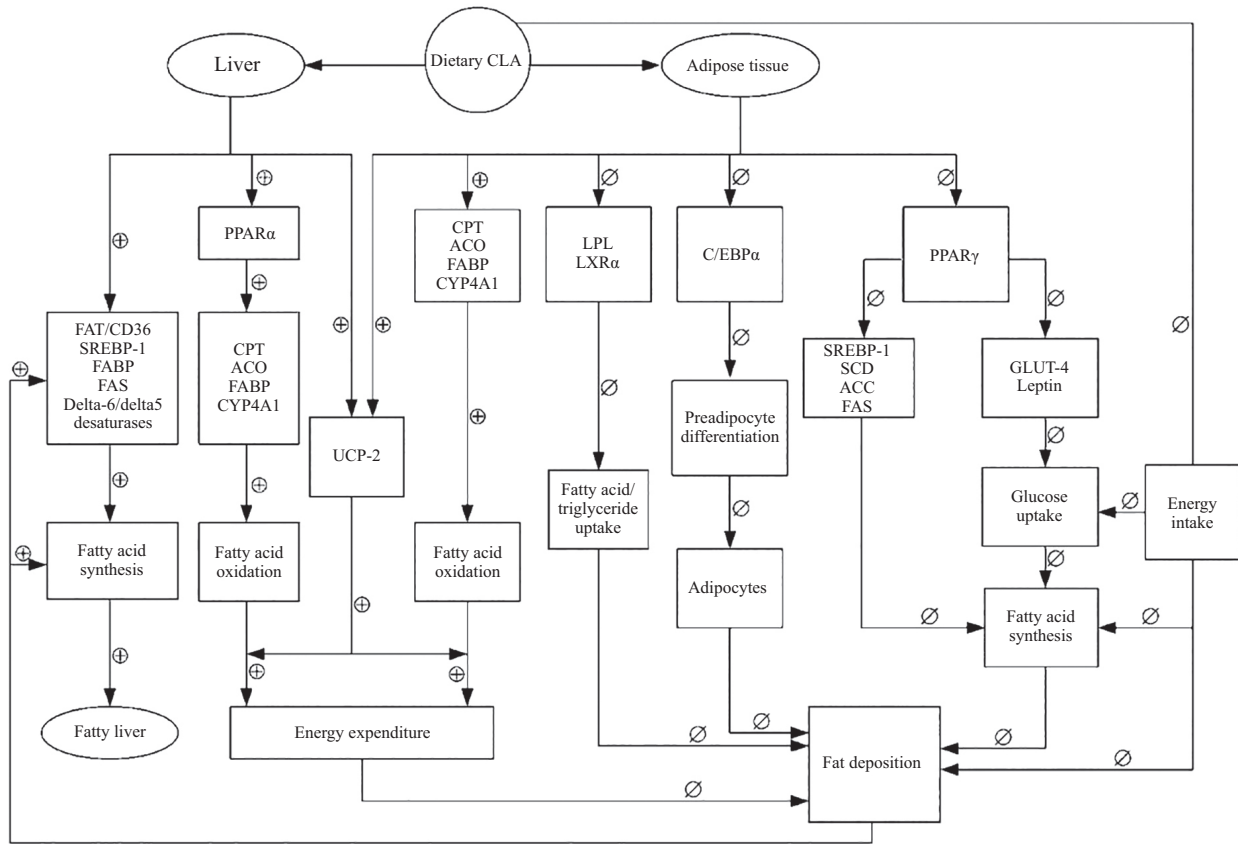
重要标志之一<sup>[39]</sup>)含量增加, 这造成了草鱼肝细胞和肌细胞受损, 不利于草鱼的健康生长。丁志丽等<sup>[40]</sup>研究发现, 日本沼虾在CLAs摄入量高达4.5%时, 会引起肝脏中MDA含量的增加, 导致机体脂质过氧化, 引发鱼体的氧化应激反应, 进而导致机体的组织损伤。因此, 在评估应用CLAs降低动物体脂蓄积、减轻体重时应考虑不同生物之间不同的食物添加剂量, 以免对该动物其他器官造成不良影响, 影响机体健康生长。

## 4 共轭亚油酸通过相关信号通路调控脂肪细胞生理过程, 发挥其生物效应

细胞信号转导是细胞间通讯的关键过程, 细胞通过信号转导途径实现细胞间信息交流和对周围环境的应答, 参与协调细胞间功能、控制细胞生长和分裂、组织发生与形态建成。在机体内, CLAs已被证明可以调节多种信号分子如PPAR $\gamma$ 、C/EBP等的表达, 并通过相应的信号转导途径来调控细胞增殖、分化、凋亡以及生脂等生理过程(图2)。

### 4.1 PPAR $\gamma$ 信号分子在共轭亚油酸调控脂肪沉积中的作用

PPARs参与许多生物学反应, 如细胞增殖、分化、凋亡以及脂肪形成、免疫功能、致癌等<sup>[42]</sup>。在PPARs家族中, PPAR $\gamma$ 在脂肪组织和脂肪细胞中高表达, 具有较高的脂肪专一性, 是脂肪细胞分化和脂质代谢的重要调节因子, 能够促进脂肪细胞的发育, 对脂肪的生成、转运、贮存和脂肪酸氧化起到重要的调节作用<sup>[43]</sup>。ROSEN等<sup>[44]</sup>发现, 在体内体外条件下, PPAR $\gamma$ 均可促进脂肪细胞的分化。CLAs是PPAR $\gamma$ 的天然配体和激活剂, 然而大量实验表明, t10, c12-CLA降低了脂肪细胞中PPAR $\gamma$  mRNA的表达, 减少了脂肪细胞摄取脂肪酸以及合成甘油三酯的含量, 抑制了脂肪形成和前体脂肪细胞的分化<sup>[45-46]</sup>。t10, c12-CLA通过促进PPAR $\gamma$ 和细胞外信号相关激酶(extracellular signal-related kinase, ERK)磷酸化, 降低脂肪组织中PPAR $\gamma$ 的活性, 抑制前体脂肪细胞的分化, 同时通过抑制PPAR $\gamma$  mRNA的表达, 改变脂肪代谢相关蛋白质的活性, 减少脂肪组织中总TG含量, 降低机体脂肪积累<sup>[43]</sup>。KADEGOWDA等<sup>[47]</sup>通过对饲喂含t10, c12-CLA日粮(37 mg/天)的小鼠研究发现, t10, c12-CLA不仅显著抑制PPAR $\gamma$ 信号通路发挥作用, 还下调PPAR $\gamma$ 、固醇调节元件结合蛋白1(sterol



⊕: 促进; ∅: 抑制; ACC: 乙酰辅酶A羧化酶; ACO: 乙酰辅酶A氧化酶; C/EBP: CCAAT/增强子结合蛋白; CPT: 肉毒碱棕榈酰转移酶; CYP4A1: 细胞色素P450IV A1; FABP: 脂肪酸结合蛋白; FAT/CD36: 脂肪酸转移酶CD36; FAS: 脂肪酸合酶; GLUT: 葡萄糖载体; LPL: 脂蛋白脂肪酶; LXR: 肝X受体; PPAR: 过氧化物酶体增殖物激活受体; SCD: 硬脂酰辅酶A去饱和酶; SREBP: 固醇调控元件结合蛋白; UCP: 解偶联蛋白。

⊕: enhance; ∅: suppress; ACC: acetyl-CoA carboxylase; ACO: acyl-CoA oxidase; C/EBP: CCAAT/ enhancer-binding protein; CPT: carnitine palmitoyltransferase; CYP4A1: cytochrome P450IV A1; FABP: fatty acid-binding protein; FAT/ CD36: fatty acid translocase CD36; FAS: fatty acid synthase; GLUT: glucose transporter; LPL: lipoprotein lipase; LXR: liver X receptor; PPAR: peroxisome proliferator- activated receptor; SCD: stearoyl-CoA desaturase; SREBP: sterol regulatory element binding protein; UCP: uncoupling protein.

图2 共轭亚油酸抗肥胖作用的可能机制(根据参考文献[41]修改)

Fig.2 Possible mechanisms of antiadiposity action of conjugated linoleic acids (modified from reference [41])

regulatory element binding protein 1, *SREBP1*)及其他生脂基因的表达,造成内质网应激和细胞凋亡,而且补偿性地激活了ErbB通路。以上研究表明,CLAs能够通过降低PPAR $\gamma$ 基因在脂肪细胞中的表达来减少生脂基因的表达,从而减少脂质的积累。

#### 4.2 共轭亚油酸通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路发挥其抑制生脂作用

近年来,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路(简称Wnt信号通路)在代谢稳态中的作用越来越受关注。研究发现,Wnt信号通路可以通过调控细胞增殖、分化和遗传稳定性来控制生命早期发育过程和体内成熟脂肪组织的稳态<sup>[48]</sup>。在脂肪细胞中,Wnt信号通路可以抑制脂肪细胞的分化与胞内脂质的积累<sup>[49]</sup>。Wnt蛋白通过结合细胞表面受体Fz(frizzled)及其低密度脂蛋白

受体相关蛋白6(low density lipoprotein receptor-related protein6, LRP6)共受体,激活细胞内信号转导途径,对细胞的增殖和分化发挥重要的作用<sup>[50]</sup>。ROSS等<sup>[50]</sup>发现,Wnt信号通路是脂肪生成的开关,能够抑制脂肪合成和前体脂肪细胞的分化,使前体脂肪细胞保持未分化状态。t10, c12-CLA抑制脂肪生成除了基于PPAR $\gamma$  mRNA和蛋白质表达量的降低外,还通过促进 $\beta$ -catenin的表达来抑制脂肪生成进而抑制3T3-L1分化为脂肪细胞,这是经典的Wnt信号通路<sup>[51]</sup>。 $\beta$ -catenin表达量增多导致PPAR $\gamma$ 与Wnt结合,进而抑制PPAR $\gamma$ 和 $\beta$ -catenin的转录活性,t10, c12-CLA通过抑制PPAR $\gamma$  mRNA的表达,抑制细胞分化并改变参与脂肪代谢的蛋白质的活性,最终导致体脂沉积量减少<sup>[52]</sup>。另外,Wnt促进干细胞向前体脂肪细胞的分化,但抑



制前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化<sup>[53-54]</sup>。t10, c12-CLA通过上调Wnt信号来促进MSCs向脂肪细胞的分化<sup>[55]</sup>。在3T3-L1细胞中, Wnt信号通过抑制*C/EBPα*和*PPARγ*的表达来抑制终末脂肪细胞的分化, 维持前体脂肪细胞处于未分化状态, 从而减少机体脂质积累<sup>[56]</sup>。综上, CLAs可以通过激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 下调*PPARγ* mRNA的表达, 从而抑制前体脂肪细胞的分化, 减少脂肪细胞中脂质的积累。这为CLAs能有效减少体脂沉积提供了一个有利的证明。

#### 4.3 共轭亚油酸通过C/EBP信号通路对脂肪细胞产生不同的效应

CCAAT/增强子结合蛋白家族(CCAAT/enhancer binding protein family, C/EBPs)是第一个被证实参与脂质代谢的转录因子, 并具有碱性-亮氨酸拉链(basic leucine zipper, bZIP)结构。C/EBPs通过DNA结合区与靶基因的调控元件结合, 激活特定基因DNA增强子CCAAT重复序列, 因此又被称为CAAT/增强子家族<sup>[57-58]</sup>。在脂肪细胞增殖和分化过程中, C/EBPs发挥着重要的作用。其中C/EBP $\beta$ 在特定条件刺激(如饮食、激素等)下最先被转录激活, 并与启动子结合后激活C/EBP $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 的转录因子, 而C/EBP $\alpha$ 和PPAR $\gamma$ 协同作用于脂质代谢和脂肪细胞特异性代谢表达的全部基因<sup>[57]</sup>, 促使脂肪细胞分化, 并积累大量的脂质。三者共同构成C/EBP $\beta$ 通路, 是脂质代谢的重要参与者; 但是在三者被激活的同时, CLAs发挥抑制作用, 抑制脂肪细胞的增殖和分化。在猪的原代脂肪细胞培养中, CLAs通过抑制PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\beta$ 的表达来抑制猪前体脂肪细胞的分化<sup>[59]</sup>。DECLER-CQ等<sup>[6]</sup>用25  $\mu$ mol/L CLAs异构体混合物处理3T3-L1前体脂肪细胞, 结果显示CLAs能明显抑制脂肪细胞中C/EBP $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 以及脂肪酸结合蛋白aP2的表达水平, 表明CLAs能明显抑制脂肪细胞的增殖和分化。C/EBP $\alpha$ 的表达在PPAR $\gamma$ 后, 在参与脂肪细胞的脂质生成过程中需要PPAR $\gamma$ 的协同作用, 对脂肪细胞终末分化发挥着重要的作用, 在成熟脂肪细胞中可以转录激活一些基因的表达<sup>[14,60-61]</sup>。C/EBP $\alpha$ 可以诱导脂肪细胞分化并促进PPAR $\gamma$ 高表达, 而C/EBP $\alpha$ 反义mRNA会抑制3T3-L1前体脂肪细胞分化成成熟的脂肪细胞<sup>[29,32]</sup>。外源性转染表达C/EBP $\alpha$ 的质粒可使没有受到诱导刺激因子作用的3T3-L1前体脂肪细胞进入完全分化状态; 持续表达C/EBP $\alpha$ 的3T3-L1前体脂肪细胞能分化成脂肪细胞, 此外, C/EBP $\alpha$ 能够有

效促进小鼠成纤维细胞向脂肪细胞分化<sup>[33]</sup>。C/EBP $\alpha$ 还具有抗有丝分裂的能力, 在细胞分化早期抑制有丝分裂、启动细胞分化及保持脂肪细胞形态中具有重要作用<sup>[30]</sup>。敲除C/EBP $\alpha$ 的小鼠体内不形成白色脂肪组织, 从而表明C/EBP $\alpha$ 在脂肪组织发育中具有关键作用<sup>[31,46]</sup>。在LINDA等<sup>[62]</sup>的研究当中, 用不同浓度的c9, t11-CLA和t10, c12-CLA或者两种异构体的混合处理3T3-L1细胞, 发现三者均能够降低PPAR $\gamma$ 和C/EBP $\alpha$ 的表达, 但单独用t10, c12-CLA的抑制效果最为明显, 且随浓度的增大作用效果越明显。t10, c12-CLA通过增加钙沉积、ALP活性和Wnt10b和骨钙素的表达, 减少PPAR $\gamma$ 和C/EBP $\alpha$ 的表达来促进MSC分化为成熟的脂肪细胞。由此可见, C/EBP通路级联反应可介导脂质生成, 调控脂质代谢, 影响全身脂肪含量; 而CLAs能够抑制C/EBP或者PPAR $\gamma$ 的表达来减少脂质的积累。但是在陈胜锋等<sup>[63]</sup>的研究大鼠离体脂肪细胞中, 100  $\mu$ mol/L CLAs异构体混合物能够降低PPAR $\gamma$  mRNA的表达, 却对C/EBP $\alpha$ 的表达无明显影响。CLAs对于C/EBP的影响是否会存在个体差异, 还需要进一步验证。

## 5 共轭亚油酸对动物生产性能的影响

过去几年, 人们致力于研究能够提高饲料转化效率和改变胴体组成的饲料添加剂, 尤其是能减少脂肪沉积和改善肉质且对动物本身无害的饲料添加剂。共轭亚油酸不仅具有调节动物脂质蓄积的功能, 而且还能作为一种营养再分配剂, 改进动物生产性能、提高饲料的转化率、增加经济效益<sup>[64]</sup>。

徐蔼宣等<sup>[65]</sup>、JIANG等<sup>[66]</sup>、FU等<sup>[67]</sup>研究了日粮中添加共轭亚油酸对肉鸡的生长性能的影响。实验表明, 共轭亚油酸对鸡平均日采食量、平均日增量和料重比均无明显的影响, 但是会通过增加饱和脂肪酸(saturated fatty acid, SFA)与多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)的比例来改变鸡肉组织中的脂肪酸组成, 降低腹部脂肪含量。PUFA容易被氧化, 当PUFA含量增加时, 会优先沉积于脂肪组织当中, 对动物性食品的品质以及储存产生不利影响; 同时共轭亚油酸增强了肉鸡血清、胸肉和肝脏的总超氧化物歧化酶活性, 降低了丙二醛的含量。因此, 添加共轭亚油酸的饲料在对鸡的生长性能无不利影响的情况下, 能够对鸡的肉质、抗氧化能力和脂肪酸的组成有积极的影响。PANISSON等<sup>[68]</sup>研

究了日粮中添加共轭亚油酸对高瘦肉量猪仔在育肥期最后26天的生产性能和胴体性状的影响。研究显示,日粮中添加0.3%和0.6%的共轭亚油酸的组别中平均日采食量显著低于对照组,但饲料转化率显著高于对照组,并提高了猪的整体生产性能(表现为降低了背部脂肪的厚度,提高了整体瘦肉率的产出),从而提高了生产效率。TOUS等<sup>[69]</sup>的研究中4% CLAs对猪肌肉中的肌内脂肪含量没有影响,但是减少了肾脏周围的脂肪以及背部脂肪;同时日粮中添加共轭亚油酸对脂肪酸组成有组织特异性的影响,增加了所有组织中的SFA,降低了胸最长肌及其皮下脂肪中的单不饱和脂肪酸(monounsaturated fatty acid, MUFA)的百分比,降低了LT皮下脂肪、肝脏以及羊膜肌中的PUFA,这样能减少猪肉脂肪的氧化,有利于改善猪肉的整体口感。ARACELI等<sup>[70]</sup>研究了共轭亚油酸对猪的生长性能、肉质以及脂肪酸组成的影响。结果显示,添加共轭亚油酸对猪的生长性能没有影响,但是会增加猪肉中的饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸的比例,减缓猪肉的氧化,有利于改善猪肉食品的质量以及延长保存时间。郭雁华<sup>[71]</sup>研究了不同CLAs对母牛生产性能及肉品质的影响,结果表明:不同水平CLAs对干物质采食量、日增重、料重比等指标无明显的影响,但0.5%和1.0% CLAs可以促进粗纤维的消化,改善母牛的消化能力,1.0%和1.5% CLAs组的背膘厚度比对照组低,胴体重屠宰率以及眼肌面积随着水平的升高有上升的趋势。综合实验结果:1.0% CLAs有提高母牛生长性能的趋势,且经济效益较为客观,改善肉质品质的效果好于0.5%和1.5% CLAs。在CLAs添加到日粮的实验过程中,不同物种的饮食方式、生长周期以及代谢方式会导致CLAs研究结果的差异,且凌利等<sup>[72]</sup>通过急性毒理实验、三项遗传毒性试验和30天喂养实验,证明了共轭亚油酸食品的安全性,但是最佳投喂量还需要进一步研究。

## 6 小结和展望

过量的脂肪沉积,不仅会造成饲料资源的浪费和动物生产效益的降低,还会导致机体代谢紊乱等疾病的增加。CLAs能够减少体脂沉积、改变脂肪酸组成以及改善肉质,因此研究CLAs在动物脂肪生成过程中的调控机制,以期CLAs在改善动物体脂沉积问题和优质动物性食品生产中的合理应用等方面提供参考。但是,CLAs的作用因日粮的能量水平、

动物的物种、生理状态、CLAs的添加量以及持续作用时间等方面的不同而呈现出一定的差异性。因此,充分利用现代分子生物学技术来深入研究CLAs在脂肪生成和代谢中的规律和作用机理,依然是今后研究的重点。

## 参考文献 (References)

- [1] 彭涵. 共轭亚油酸对仔猪脂肪细胞凋亡的影响[D]. 重庆: 西南大学, 2015.
- [2] PARIZA M W, PARK Y, COOK M E. The biologically active isomers of conjugated linoleic acid [J]. *Prog Lipid Res*, 2001, 40(4): 283-98.
- [3] 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): 1881-7.
- [4] 王璇琳, 檀英霞, 郁成雨, 等. 自制酸奶乳脂中c9,t11-共轭亚油酸对小鼠免疫调节作用的影响[J]. *食品科学*(WANG X L, TAN Y X, YU C Y, et al. Immunoregulatory effect of laboratory prepared yogurt containing c9, t11-conjugated linoleic acid in mice [J]. *Food Sci*), 2010, 31(5): 288-92.
- [5] ZENG Y, LIU P, YANG X, et al. The dietary c9, t11-conjugated linoleic acid enriched from butter reduces breast cancer progression *in vivo* [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(4): e13163.
- [6] DECLERCQ V, ZAHRADKA P, TAYLOR C G. Dietary t10, c12-CLA but not c9, t11-CLA reduces adipocyte size in the absence of changes in the adipose renin-angiotensin system in fa/fa Zucker rats [J]. *Lipids*, 2010, 45(11): 1025-33.
- [7] 杜瑞平, 高民, 卢德勋. t10, c12-CLA对猪皮下和背最长肌脂肪前体细胞增殖与分化的影响[J]. *饲料工业*(DU R P, GAO M, LU D X. Effect of t10, c12-CLA on the proliferation and differentiation of subcutaneous and longest dorsal muscle adipose precursor cells in pig [J]. *Feed Industry*), 2010, 31(13): 26-30.
- [8] 孙冬岩. 共轭亚油酸对生长肥育猪脂肪代谢的影响[D]. 北京: 中国农业大学, 2004.
- [9] MOSLEY E E, SHAFII B, MOATE P J, et al. Cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid is synthesized directly from vaccenic acid in lactating dairy cattle [J]. *J Nutr*, 2006, 136(3): 570-5.
- [10] CHIN S F, STORKSON J M, LIU W, et al. Conjugated linoleic acid (9,11- and 10,12-octadecadienoic acid) is produced in conventional but not germ-free rats fed linoleic acid [J]. *J Nutr*, 1994, 124(5): 694-701.
- [11] 刘华. 共轭亚油酸对前体脂肪细胞3T3-L1的作用研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [12] 孔龙, 邹琦, 程时焰, 等. 共轭亚油酸对草鱼肝脏和肌肉组织的细胞学形态、抗氧化能力以及脂肪代谢相关基因表达的影响[J]. *水生生物学报*(KONG L, ZOU Q, CHENG S Y, et al. Effects of conjugated linoleic acid on cytological morphology, antioxidant capacity and expression of genes related to lipid metabolism in liver and muscle tissues of grass carp [J]. *Acta hydrobiologica sinica*), 2019, 43(4): 708-22.
- [13] KONG L, CHENG S, XIANG X, et al. Dietary conjugated linoleic acid modulates morphology, selective immune parameters, and gene expressions in the intestine of grass carp [J]. *Fish Shellfish Immun*, 2019, 86: 536-48.
- [14] CINTI S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation:



- Plasticity of the adipose organ [J]. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25(10): 823-35.
- [15] 苗丽, 张晨亮, 李欣, 等. 间充质干细胞成骨和成脂分化调控机制研究[J]. *药物评价研究*(MIAO L, ZHANG C L, LI X, et al. Regulation mechanism of osteogenic differentiation and adipogenic differentiation in mesenchymal stem cells [J]. *Drug Evaluation Res*), 2020, 43(12): 2363-71.
- [16] 吕涛, 肖苒, 曹谊林. 脂肪组织来源间充质干细胞生物学特性及与肥胖的关系[J]. *中国细胞生物学学报*(LÜ T, XIAO R, CAO Y L. Adipose tissue-derived stem cells biological properties and its role in obesity [J]. *Chin J Cell Biol*), 2014, 36(2): 236-41.
- [17] 郭常虹. 反10, 顺12-共轭亚油酸对猪不同部位前体脂肪细胞增殖、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.
- [18] 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.
- [19] EVANS M, GEIGERMAN C, COOK J, et al. Conjugated linoleic acid suppresses triglyceride accumulation and induces apoptosis in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *Lipids*, 2000, 35(8): 899-910.
- [20] 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): 1534-42.
- [21] HARGRAVE K M, LI C, MEYER B J, et al. Adipose depletion and apoptosis induced by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid in mice [J]. *Obes Res*, 2002, 10(12): 1284-90.
- [22] CHOUCANI E T, KAZAK L, SPIEGELMAN B M. New advances in adaptive thermogenesis: UCP1 and beyond [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 27-37.
- [23] QI R, YANG F, HUANG J, et al. Supplementation with conjugated linoleic acid decreases pig back fat deposition by inducing adipocyte apoptosis [J]. *Bmc Vet Res*, 2014, 10(1): 141.
- [24] KURIBAYASHI K, MAYES P A, EL-DEIRY W S. What are caspases 3 and 7 doing upstream of the mitochondria [J]? *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(7): 763-65.
- [25] BROWN M, EVANS M, MCINTOSH M. Linoleic acid partially restores the triglyceride content of conjugated linoleic acid-treated cultures of 3T3-L1 preadipocytes [J]. *J Nutr Biochem*, 2001, 12(7): 381-7.
- [26] NOTO A, ZAHRADKA P, YURKOVA N, et al. Dietary conjugated linoleic acid decreases adipocyte size and favorably modifies adipokine status and insulin sensitivity in obese, insulin-resistant rats [J]. *Metabolism*, 2007, 56(12): 1601-11.
- [27] DECLERCQ V, TAYLOR C G, ZAHRADKA P. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on blood pressure, adipocyte size and function [J]. *Brit J Nutr*, 2012, 107(10): 1413-21.
- [28] RAMIAH S K, MENG G Y, SHEAU WEI T, et al. Dietary conjugated linoleic acid supplementation leads to downregulation of PPAR transcription in broiler chickens and reduction of adipocyte cellularity [J]. *PPAR Res*, 2014, 2014: 1-10.
- [29] GIORDANO A, SMORLESI A, FRONTINI A, et al. Mechanisms in endocrinology: white, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(5): R159-71.
- [30] LAROSA P C, MINER J, XIA Y, et al. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid causes inflammation and delipidation of white adipose tissue in mice: a microarray and histological analysis [J]. *Physiol Genomics*, 2006, 27(3): 282-94.
- [31] MARTIN J C, GREGOIRE S, SIESS M H, et al. Effects of conjugated linoleic acid isomers on lipid-metabolizing enzymes in male rats [J]. *Lipids*, 2000, 35(1): 91-8.
- [32] SHEN W, CHUANG C, MARTINEZ K, et al. Conjugated linoleic acid reduces adiposity and increases markers of browning and inflammation in white adipose tissue of mice [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(4): 909-22.
- [33] WENDEL A A, PURUSHOTHAM A, LIU L, et al. Conjugated linoleic acid induces uncoupling protein 1 in white adipose tissue of ob/ob mice [J]. *Lipids*, 2009, 44(11): 975-82.
- [34] SHEN W, BALDWIN J, COLLINS B, et al. Low level of trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid decreases adiposity and increases browning independent of inflammatory signaling in overweight Sv129 mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(6): 616-25.
- [35] HARTIGH L H J, WANG S, GOODSPEED L, et al. Metabolically distinct weight loss by 10, 12 CLA and caloric restriction highlight the importance of subcutaneous white adipose tissue for glucose homeostasis in mice [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e172912.
- [36] 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*(XIA J, ZHENG M Y, LI L J, et al. Conjugated linoleic acid improves glucose and lipid metabolism in diabetic mice [J]. *J South Med Univ*), 2019, 39(6): 740-6.
- [37] MARTÍN-GONZÁLEZ M Z, PALACIOS H, RODRÍGUEZ M A, et al. Beneficial effects of a low-dose of conjugated linoleic acid on body weight gain and other cardiometabolic risk factors in cafeteria diet-fed rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 408.
- [38] PANISSON J C, MAIORA A, OLIVEIRA S G, et al. Effect of ractopamine and conjugated linoleic acid on performance of late finishing pigs [J]. *Animal*, 2020, 14(2): 277-84.
- [39] NOGUEIRA C W, QUINHONES E B, JUNG E A C, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activity of diphenyl diselenide [J]. *Inflamm Res*, 2003, 52(2): 56-63.
- [40] 丁志丽, 孔有琴, 张易祥, 等. 共轭亚油酸对日本沼虾生长、抗氧化及脂质代谢的影响 [J]. *水产学报*(DING Z L, KONG Y Q, ZHANG Y X, et al. Effects of conjugated linoleic acid on growth, antioxidant and lipid metabolism in Japanese marsh shrimp [J]. *J fisheries of Chin*), 2017, 41(1): 123-33.
- [41] WANG Y W, JONES P J H. Conjugated linoleic acid and obesity control: efficacy and mechanisms [J]. *Int J Obesity*, 2004, 28(8): 941-55.
- [42] AMENT Z, MASOODI M, GRIFFIN J L. Applications of metabolomics for understanding the action of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in diabetes, obesity and cancer [J]. *Genome Med*, 2012, 4(4): 32.
- [43] KENNEDY A, CHUNG S, LAPOINT K, et al. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid antagonizes ligand-dependent PPAR $\gamma$  activity in primary cultures of human adipocytes [J]. *J Nutr*, 2008, 138(3): 455-61.
- [44] ROSEN E D, SARRAF P, TROY A E, et al. PPAR $\gamma$  is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro* [J]. *Mol Cell*, 1999, 4(4): 611-17.
- [45] KANG K, LIU W, ALBRIGHT K J, et al. Trans-10, cis-12 CLA inhibits differentiation of 3T3-L1 adipocytes and decreases PPAR $\gamma$  expression [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2003, 303(3): 795-9.

- [46] GRANLUND L, JUVET L K, PEDERSEN J I, et al. Trans10, cis12-conjugated linoleic acid prevents triacylglycerol accumulation in adipocytes by acting as a PPAR $\gamma$  modulator [J]. *J Lipid Res*, 2003, 44(8): 1441-52.
- [47] KADEGOWDA A K G, KHAN M J, PIPEROVA L S, et al. Trans-10, cis12-conjugated linoleic acid-induced milk fat depression is associated with inhibition of PPAR $\gamma$  signaling and inflammation in murine mammary tissue [J]. *J Lipids*, 2013, 2013: 1-16.
- [48] MACDONALD B T, TAMAI K, HE X. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. *Dev Cell*, 2009, 17(1): 9-26.
- [49] CHEN N, WANG J. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and obesity [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 792.
- [50] BENNETT C N, ROSS S E, LONGO K A, et al. Regulation of Wnt signaling during adipogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(34): 30998-1004.
- [51] YEGANEH A, ZAHRADKA P, TAYLOR C G. Trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid (t10- c12 CLA) treatment and caloric restriction differentially affect adipocyte cell turnover in obese and lean mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 49: 123-32.
- [52] LIU X, JOSEPH S V, WAKEFIELD A P, et al. High dose trans-10, cis-12 CLA increases lean body mass in hamsters, but elevates levels of plasma lipids and liver enzyme biomarkers [J]. *Lipids*, 2012, 47(1): 39-46.
- [53] BOWERS R R, LANE M D. Wnt signaling and adipocyte lineage commitment [J]. *Cell Cycle*, 2014, 7(9): 1191-6.
- [54] CRISTANCHO A G, LAZAR M A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2011, 12(11): 722-34.
- [55] PLATT I D, EL-SOHEMY A. Regulation of osteoblast and adipocyte differentiation from human mesenchymal stem cells by conjugated linoleic acid [J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(12): 956-64.
- [56] ROSS S E. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling [J]. *Science*, 2000, 289(5481): 950-3.
- [57] ZHANG Y, LI X, QIAN S, et al. Transcriptional activation of histone H4 by *C/EBP $\beta$*  during the mitotic clonal expansion of 3T3-L1 adipocyte differentiation [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(13): 2165-74.
- [58] TANG Q, ZHANG J, DANIEL LANE M. Sequential gene promoter interactions of *C/EBP $\beta$* , *C/EBP $\alpha$* , and PPAR $\gamma$  during adipogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319(1): 235-39.
- [59] 甄鑫, 周佳勃, 刘娣. *C/EBP $\beta$* 基因与PPAR $\gamma$ 基因在胎猪脂肪组织和原代培养的脂肪细胞中的表达[J]. 黑龙江畜牧兽医(ZHEN X, ZHOU J B, LIU D. Expression of *C/EBP $\beta$*  gene and PPAR $\gamma$  gene in fetal pig adipose tissue and primary cultured adipocytes [J]. *Heilongjiang Animal Sci and Veterinary Medicine*), 2008(9): 8-11.
- [60] WU J, BOSTRÖM P, SPARKS L M, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human [J]. *Cell*, 2012, 150(2): 366-76.
- [61] BUSIELLO R A, SAVARESE S, LOMBARDI A. Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 36.
- [62] GRANLUND L, PEDERSEN J I, NEBB H I. Impaired lipid accumulation by trans10, cis12 CLA during adipocyte differentiation is dependent on timing and length of treatment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1687(1/2/3): 11-22.
- [63] 江青艳, 陈胜锋, 朱晓彤, 等. IGF- I、GH和CLA对脂肪前体细胞增殖、分化和基因表达的影响[J]. 农业生物技术学报(JIANG Q Y, CHEN S F, ZHU X T, et al. Effects of IGF- I, GH and CLA on the proliferation, differentiation and transcription factor mRNA expression of preadipocytes, [J]. *J Agr Biotechnol*), 2007(4): 649-53.
- [64] 张培松, 周玉香. 共轭亚油酸在畜禽生产中的应用[J]. 饲料研究(ZHANG P S, ZHOU Y X. Application of conjugated linoleic acid in livestock and poultry production [J]. *Feed Res*), 2011(7): 16-7.
- [65] 徐蔼宣, 杨建, 陈志勇, 等. 饲料中添加共轭亚油酸和铬对热应激肉鸡生长性能、胴体性能、肉品质及脂肪沉积的影响[J]. 动物营养学报(XU A X, YANG J, CHEN Z Y, et al. Effects of adding conjugated linoleic acid and chromium to diets on growth performance, carcass performance, meat quality and fat deposition in heat-stressed broiler chickens [J]. *Chin J Animal Nutr*), 2021, 33(3): 1418-29.
- [66] JIANG W, NIE S, QU Z, et al. The effects of conjugated linoleic acid on growth performance, carcass traits, meat quality, antioxidant capacity, and fatty acid composition of broilers fed corn dried distillers grains with solubles [J]. *Poultry Sci*, 2014, 93(5): 1202-10.
- [67] FU C, ZHANG Y, WANG W, et al. Supplementing conjugated linoleic acid (CLA) in breeder hens diet increased CLA incorporation in liver and alters hepatic lipid metabolism in chick offspring [J]. *Brit J Nutr*, 2021, doi: 10.1017/S0007114521000763.
- [68] PANISSON J C, MAIORKA A, OLIVEIRA S G, et al. Effect of ractopamine and conjugated linoleic acid on performance of late finishing pigs [J]. *Animal*, 2020, 14(2): 277-84.
- [69] TOUS N, LIZARDO R, VILÀ B, et al. Effect of a high dose of CLA in finishing pig diets on fat deposition and fatty acid composition in intramuscular fat and other fat depots [J]. *Meat Sci*, 2013, 93(3): 517-24.
- [70] CORDERO G, ISABEL B, MENOYO D, et al. Dietary CLA alters intramuscular fat and fatty acid composition of pig skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue [J]. *Meat Sci*, 2010, 85(2): 235-9.
- [71] 郭雁华. 不同水平共轭亚油酸对淘汰母牛生产性能及肉品质的影响[D]. 银川: 宁夏大学, 2019.
- [72] 兰波, 凌利. 富含共轭亚油酸的食用油安全性毒理学试验研究[J]. 江西食品工业(LAN B, LING L. Conjugated linoleic acid-rich oil of safety research toxicological tests [J]. *Jiangxi Food Industry*), 2010(1): 27-31.