

亚麻木酚素的药理作用研究进展

杨思雁¹, 周玉晶¹, 易灏森¹, 袁月¹, 钱余培¹, 余润宇¹, 杨芷胭¹, 赵文昌^{1,2*}, 宋丽军^{1,2*}

1. 广东医科大学, 广东 东莞 523808

2. 东莞市中药抗炎成分筛选与研究重点实验室, 广东 东莞 523808

摘要: 亚麻木酚素主要来源于亚麻籽, 具有显著的生物活性。亚麻木酚素具有抗氧化作用、抗炎作用、抗肿瘤作用、抗心血管疾病、抗骨质疏松作用、抗凋亡作用、降糖作用等。综述了亚麻木酚素药理作用的研究进展, 以期为亚麻木酚素的研究和开发利用提供依据。

关键词: 亚麻木酚素; 抗氧化作用; 抗炎作用; 抗肿瘤作用; 抗心血管疾病; 抗骨质疏松作用; 抗凋亡作用; 降糖作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)04-1061-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.04.043

Research progress on pharmacological effect of flax lignan

YANG Siyan¹, ZHOU Yujing¹, YI Haosen¹, YUAN Yue¹, QIAN Yupei¹, YU Runyu¹, YANG Zhiyan¹, ZHAO Wenchang^{1,2}, SONG Lijun^{1,2}

1. Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. Dongguan Key Laboratory of Screening and Research on Anti-inflammatory Components of Traditional Chinese Medicine, Dongguan 523808, China

Abstract: Flax lignan mainly comes from the seeds of *Linum usitatissimum* L. and has significant biological activity. Flax lignan has antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumor, anti-cardiovascular, anti-osteoporosis, anti-apoptotic, and hypoglycemic effects. This article reviews the research progress on pharmacological effects of flax lignan, in order to provide a basis for the research, development, and utilization of flax lignan.

Key word: flax lignan; antioxidant effect; anti-inflammatory effect; anti-tumor effect; anti-cardiovascular effect; anti-osteoporosis effect; anti-apoptotic effect; hypoglycemic effect

亚麻木酚素又名开环异落叶松酚二葡萄糖苷, 分子式是 $C_{32}H_{46}O_{16}$, 相对分子质量是 686, 为黄色粉末, 熔点为 199~201 °C, 不溶于水和冷石油醚, 易溶于丙酮、甲醇、乙醇、醋酸乙酯。亚麻木酚素主要来源于亚麻籽, 是亚麻籽中主要的膳食木酚素, 占整个亚麻籽的 0.7%~1.9%^[1], 作为食物补充剂被广泛使用。亚麻木酚素具有显著的生物活性, 能够清除氧自由基, 发挥抗氧化活性^[2]。亚麻木酚素是一种与人体雌激素十分相似的植物雌激素, 可通过调节表皮生长因子受体、雌激素受体信号传导增强乳腺分化, 从而防止大鼠成年期发生乳

腺癌^[3]。亚麻木酚素由肠道菌群代谢为肠内酯、肠二醇, 肠内酯和肠二醇已被证明可以拮抗雌激素 E2 的信号传导, E2 的信号传导能增加肿瘤侵袭性^[4-5]。还有研究发现, 适当浓度的亚麻木酚素可以显著抑制大鼠生长板中软骨细胞的凋亡^[6]。另外, 亚麻木酚素的几种代谢物也被发现具有降血脂的活性^[7]。亚麻木酚素具有抗氧化作用、抗炎作用、抗肿瘤作用、抗心血管疾病、抗骨质疏松作用、抗凋亡作用、降糖作用等。因此本文综述了亚麻木酚素药理作用的研究进展, 以期为亚麻木酚素的研究和开发利用提供依据。

收稿日期: 2024-01-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973548)

作者简介: 杨思雁 (1999—), 女, 广东湛江人, 硕士研究生。E-mail: siyany969@163.com

*通信作者: 赵文昌 (1967—), 男, 教授, 博士生导师。E-mail: zhaowenchang@126.com

宋丽军 (1969—), 女, 教授, 硕士生导师。E-mail: songlijun6981@126.com

1 抗氧化作用

1.1 清除自由基

亚麻木酚素能清除超氧化自由基,防止细胞损伤,其活性可以直接反映细胞对氧自由基的清除能力,在维持组织细胞氧化和抗氧化平衡中起关键作用,这可能与它结构中的酚羟基有关^[8]。李静^[9]研究了亚麻木酚素清除自由基能力和对组织氧化损伤的影响,结果发现亚麻木酚素具有较强的还原能力,并随着浓度的增加还原能力逐渐升高,而且对 1,1-二苯基-2-苦基肼(DPPH)、超氧阴离子、过氧化氢都表现出良好的清除能力。

1.2 抗脂质过氧化

正常机体内存在脂质过氧化与新陈代谢的动态平衡,平衡一旦被打破,会导致新陈代谢紊乱、免疫力下降,引起一系列的氧化连锁反应,对机体造成损害^[10],其中丙二醛(MDA)的含量高低能够间接反映出机体内脂质过氧化的程度。王荣等^[11]研究发现,在 2,2'-偶氮二异丁基脒二盐酸盐(AAPH)诱导的红细胞氧化应激模型中,100、150 μmol/L 亚麻木酚素显著降低损伤 4 h 时 MDA 含量,在 AAPH 诱导的肝组织模型中,150 μmol/L 亚麻木酚素能有效降低不同 AAPH 损伤 1~4 h 所增加的 MDA 含量,表明亚麻木酚素具有抑制脂质过氧化活性。

1.3 增强抗氧化酶活性

在抗氧化过程中,机体的抗氧化酶活性提高也是增强机体抗氧化的一个重要机制。亚麻木酚素能增强机体内总超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)的活性。Puukila 等^[12]以 500 μmol/L 亚麻木酚素培养 H9c2 心肌细胞,抗氧化酶类 GSH-Px、CAT、SOD 基因表达水平显著增加,且 SOD 浓度显著增加,说明亚麻木酚素能有效抑制铁负荷过多所造成的氧化损伤。

2 抗炎作用

亚麻木酚素可通过抑制炎症小体的生成和降低炎症因子的表达起到抗炎的作用。Wang 等^[13]研究表明亚麻木酚素可降低葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠和 RAW264.7 小鼠巨噬细胞群白细胞介素(IL)-1β、IL-18 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的水平,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 1(NLRP1)炎症小体的活化。这些发现表明亚麻木酚素通过抑制葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎和脂多糖诱导的炎症细胞中的 NLRP1 炎症小体来减少炎症过程,并且部分依赖于核因子-κB(NF-κB)活

化的破坏。刘寒等^[14]研究发现,慢性间歇性低氧组 C57BL/6N 小鼠肾脏组织的 SOD 活性降低,MDA 含量增多,硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-1β 和 IL-18 的蛋白水平上调,经过亚麻木酚素治疗后均显著下降,表明亚麻木酚素可减轻慢性间歇性低氧小鼠的肾脏炎症损伤,机制可能与抑制氧化应激和 NLRP3 炎症小体的激活有关。Ge 等^[15]研究表明亚麻木酚素能够显著降低苯并芘引起的小鼠肝脏和肾脏一氧化氮(NO)、髓过氧化物酶(MPO)异常升高;此外,还发现苯并芘刺激 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等炎症相关因子的表达,而亚麻木酚素可显著降低这些炎症因子的表达。

3 抗肿瘤作用

研究表明,亚麻木酚素可以防治一些恶性肿瘤,如乳腺癌、肺癌、结肠癌和前列腺癌,因为它具有很强的抗增殖、抗氧化、抗雌激素和抗血管生成活性。此外亚麻木酚素的抗癌活性被认为与抑制参与致癌作用的酶有关^[16]。

3.1 乳腺癌

由于乳腺癌细胞中的锌浓度高于正常乳腺细胞中的锌浓度,亚麻木酚素被认为可以保护乳腺细胞主要因为它调节了锌转运体的表达水平,限制了血管生成^[17]。Tan 等^[18]研究证明,大鼠在哺乳期间摄入 10%的亚麻籽或等效的亚麻木酚素时可促进子代正常乳腺的分化,因而可降低乳腺癌发生的风险。除此之外,亚麻木酚素也被证明可以降低甲基亚硝基脲诱导的乳腺肿瘤的侵袭性^[19],抑制人 MDA-MB-435 乳腺癌细胞源性肿瘤的转移^[20]。

3.2 肺癌

亚麻木酚素具有抑制癌细胞生长和诱导癌细胞凋亡的作用。郑书国等^[21]研究表明采用 C57BL/6 小鼠腋下接种 Lewis 肺癌细胞后,亚麻木酚素可显著抑制 Lewis 肺癌生长和肺转移,其机制与抑制 *EMMPRIN* mRNA 表达,进而抑制基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 蛋白表达有关。李先伟等^[22]研究发现亚麻木酚素能通过 Caspase 依赖性途径促进细胞凋亡、抑制细胞的增殖,可明显降低肺癌 A549 细胞的侵袭能力。

3.3 结肠癌

结肠癌是发达国家最常见的癌症之一,病因复杂,虽然其潜在机制多不清楚,但饮食被认为是一

个重要原因, 研究人员认为很多人因饮食习惯而有罹患结肠癌的风险^[23-24]。近年来, 亚麻籽被认为是一种重要的功能性食品, 有助于预防癌症。为了研究亚麻籽及其所含亚麻木酚素等成分对结肠癌风险的影响, Jenab 等^[25]给予雄性 SD 大鼠饲喂基础高脂饲料添加 1.5 mg 亚麻木酚素, 大鼠节食 100 d 后确定异常隐窝和异常隐窝病灶的存在, 治疗组中异常隐窝数量减少, 且未观察到微腺瘤和息肉, 表明亚麻木酚素可降低异常隐窝的多重性, 从而预防结肠癌。这种对结肠癌的保护作用与 β -葡萄糖醛酸苷酶和亚麻木酚素排泄的剂量相关性增加有关, 与短链脂肪酸的产生或 pH 值无关。然而, 亚麻木酚素预防结肠癌的潜在机制尚未完全阐明。Özgöçmen 等^[26]使用免疫组织化学和基因表达技术通过单层和球状体培养物评估亚麻木酚素在结肠癌细胞系中凋亡作用。在单层和球形培养中, Caspase-3 染色和相对 Caspase-3 基因表达水平以时间相关方式增加, 表明亚麻木酚素可能使用了 Caspase-3 依赖的凋亡途径。Ezzat 等^[27]研究了 6 个不同的亚麻籽品种。其中 1 个品种中亚麻木酚素浓度最高, 在两种不同的细胞系中表现出最显著的细胞毒性和 Caspase-3 依赖性的凋亡增加。在体实验表明, 体内饲料摄入亚麻籽可减少肿瘤体积、雌激素、胰岛素生长因子、孕酮、血管内皮生长因子 (VEGF) 和 MMP-2 表达, 并可增强 Caspase-3 的表达。

3.4 前列腺癌

Demark-Wahnefried 等^[28-29]研究表明, 补充亚麻木酚素、限制脂肪的饮食可能会影响前列腺癌生物学和相关生物标志物。亚麻木酚素的代谢物肠内酯对 5 α 还原酶同工酶 1、2 均有抑制作用, 导致睾酮向 5 α 二氢睾酮转化减少, 降低了前列腺癌细胞间雌激素作用, 减缓了前列腺癌细胞的生长^[30]。

4 抗心血管疾病

亚麻木酚素及其代谢物表现出心血管保护作用, 降低了总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油水平, 并使高密度脂蛋白胆固醇、葡萄糖代谢正常化, 从而减少了心血管并发症^[31]。Tse 等^[7]研究表明亚麻木酚素和亚麻木酚素聚合物在胃和小肠中释放, 代谢为肠内酯和肠二醇, 这些代谢物会降低血脂, 包括胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和脂质过氧化产物。Guo 等^[32]研究了 96.1% 的亚麻木酚素和 50% 亚麻木酚素聚合物治疗大鼠高胆固醇血症, 在使用富含亚麻木酚素或亚麻木酚素

聚合物的 23 d 干预之前, Wistar 雌性大鼠被喂以 1% 的高胆固醇饮食, 进行 1 周的适应性训练。与对照组相比, 用富集亚麻木酚素处理的大鼠体质量减少, 肝脏质量正常。富集的亚麻木酚素和亚麻木酚素聚合物均减少了血清三酰甘油 (分别为 19%、15%), 增加了高密度脂蛋白胆固醇 (分别为 15%、24%)。

动脉粥样硬化是心血管疾病的病理基础, 高血脂症、高血压是动脉粥样硬化发生的主要原因。Prasad 等^[33]研究表明极低剂量 (15 mg/kg) 亚麻木酚素抑制了 73% 的高胆固醇血症性动脉粥样硬化的发展, 这种作用与血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和氧化应激的降低以及高密度脂蛋白胆固醇水平的增加有关。因此亚麻木酚素可以防止或延缓动脉粥样硬化的发展, 从而预防冠心病、中风和外周动脉血管疾病的发生。

5 抗骨质疏松作用

雌激素对骨代谢有着重要作用, 雌激素缺乏与骨质疏松症的发病存在广泛关联, 亚麻木酚素与雌激素结构十分相似, 对雌激素依赖性骨质疏松有防治作用。张进丽^[34]研究表明, 经过亚麻木酚素治疗的患者骨密度、血清钙明显上升, 而雌激素虽然不可增加骨量, 但可有效防止骨质流失, 通过改变骨组织对甲状腺旁腺激素的敏感性, 重新催生新的骨基质, 同时雌激素还能起到抑制骨吸收, 降低其转换率的效果。李兴勇等^[35]研究表明亚麻木酚素能增加模型大鼠股骨质量, 升高血清钙和磷的水平, 增加骨钙含量, 也能不同程度提高最大载荷、最大挠度、最大弯矩和骨应变, 提示其对骨质疏松有一定的对抗作用。Yang 等^[36]研究表明在斑马鱼模型上, 80 $\mu\text{mol/L}$ 亚麻木酚素及其代谢物肠内酯、肠二醇均表现出显著的抗骨质疏松作用, 亚麻木酚素在 20 $\mu\text{mol/L}$ 时表现出最显著的浓度相关性效应。

6 抗凋亡作用

Zhang 等^[37]研究表明亚麻木酚素抑制脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 损伤和细胞凋亡。亚麻木酚素还可以减少脂多糖治疗的 HUVEC 的 NO 释放和促炎反应。同时亚麻木酚素抑制了 HUVEC 中脂多糖诱导的 NF- κ B 通路, 并下调了蛋白激酶 B (Akt) 表达。这些发现表明, 亚麻木酚素通过调节 Akt/核因子 κ B 抑制因子 (IkB)/NF- κ B 途径, 在脂多糖处理的 HUVEC 的背景下发挥其细胞保护作用。Huang 等^[38]研究表明亚麻木酚素可以发

挥抗凋亡作用, 亚麻木酚素以剂量相关的方式增加 Janus 激酶 2 (JAK2) 的磷酸化, 而 Src 的磷酸化没有改变。这些结果表明, 亚麻木酚素可能通过激活 JAK2 来激活信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号传导。总之 JAK2/STAT3 信号通路的激活促成了亚麻木酚素的抗凋亡活性, 因此亚麻木酚素可能是一种潜在的 JAK2 激活剂。

7 降糖作用

亚麻木酚素在预防糖尿病发生、发展中发挥重要作用, 其可能通过抗氧化、改善脂质代谢、提高胰岛素敏感性等多种途径阻止和延缓糖尿病的发生、发展。杨野全^[39]研究表明含亚麻木酚素的亚麻籽油可降低氧化产物 MDA 的含量, 并同时提高抗氧化剂 SOD 和 GSH 的含量, 具有明显的抗氧化作用, 并具有辅助降低糖尿病大鼠血糖的功能。Wang 等^[40]研究了亚麻木酚素对肥胖小鼠葡萄糖止血的疗效和机制, 结果亚麻木酚素降低了空腹血糖、胰岛素和游离脂肪酸水平, 改善了高脂肪饮食小鼠的口服葡萄糖耐量、胰岛素反应和平衡模型评估的胰岛素抵抗指数, 还增加了葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达, 并倾向于增加肌肉组织中磷酸化的 Akt 与总 Akt 的比率, 表明亚麻木酚素可能通过增加 Akt 磷酸化和 GLUT4 蛋白表达来提高胰岛素敏感性, 从而达到降低空腹血糖的目的。

8 其他作用

亚麻木酚素对狼疮性肾炎、骨强度和肾脏疾病有影响。Clark 等^[41]研究表明亚麻木酚素能显著延缓蛋白尿的发生, 肾小球滤过率和肾脏大小的保留呈剂量相关性。Sacco 等^[42]研究表明亚麻木酚素与低剂量雌激素治疗相结合可最大程度地防止卵巢切除术引起的骨质流失。Ogborn 等^[43]研究表明亚麻木酚素在慢性肾脏疾病中具有有益作用, 如减轻体重、肾脏炎症和多囊肾病中的脂质过氧化物。

近年来, 有研究表明亚麻木酚素还具有抗过敏、治疗肥胖的作用。亚麻木酚素肠道代谢物肠二醇能缓解过敏性鼻炎。肠二醇主要以葡萄糖醛酸苷形式 (EDGlu) 在血液中循环, EDGlu 在鼻道中与肠二醇糖苷配基发生解偶联; 在由 β -葡萄糖醛酸酶介导的过敏性鼻炎诱导后, 其活性增强。进一步发现 IgE 介导的脱颗粒被肠二醇糖苷配基抑制, 但不受 EDGlu 抑制, 以 G 蛋白偶联受体 30 相关性方式。这些结果为亚麻木酚素的抗过敏特性及其代谢提供了新的见解^[44]。Wei 等^[45]研究了亚麻木酚素对

高脂高果糖饮食诱导的肝脂代谢紊乱的影响和机制, 补充 40 mg/kg 亚麻木酚素持续 12 周后, 高脂高果糖饮食喂养的小鼠的体质量以及肝脏、脂肪组织与体质量的比例明显下降。由于脂质合成基因下调和脂质氧化基因上调, 血清和肝脏三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平恢复正常, 肝脂代谢紊乱减轻。HepG2 细胞的结果证实, 亚麻木酚素通过雌激素受体应激- Ca^{2+} -线粒体相关途径调节脂质代谢紊乱, 为治疗肥胖及其相关合并症提供了策略。

9 结语与展望

亚麻木酚素的药理作用广泛、不良反应低, 在医学、食品、保健品等领域具有广泛的应用前景。亚麻木酚素具有显著的抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗心血管疾病、抗骨质疏松、抗凋亡以及降糖作用, 其中亚麻木酚素的代谢物肠内酯、肠二醇表现出明显的生物活性, 主要通过调节雌激素发挥作用。因此, 亚麻木酚素及其代谢物具有显著的研究价值, 但其作用机制尚未完全明确, 建议既要在前人的研究基础上进一步考察亚麻木酚素的作用机制, 也要大胆摸索亚麻木酚素的其他药理作用, 如抗病毒、抗菌作用, 并且还要增加亚麻木酚素在临床上的研究, 拓宽亚麻木酚素的药用价值和临床适用范围, 完善亚麻木酚素的研究。目前亚麻木酚素具有较丰富的体内外研究, 表现出显著的生物活性和药用价值, 随着药物分析、药理学、仪器分析和实验方法的不断发展, 亚麻木酚素可更加经济、安全、高效地用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dikshit A, Gao C, Small C, *et al.* Flaxseed and its components differentially affect estrogen targets in pre-neoplastic hen ovaries [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 159: 73-85.
- [2] Prasad K. Hydroxyl radical-scavenging property of secoisolariciresinol diglucoside (SDG) isolated from flaxseed [J]. *Mol Cell Biochem*, 1997, 168(1-2): 117-123.
- [3] Tan K P, Chen J, Ward W E, *et al.* Mammary gland morphogenesis is enhanced by exposure to flaxseed or its major lignan during suckling in rats [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2004, 229(2): 147-157.
- [4] Spillman M A, Manning M G, Dye W W, *et al.* Tissue-specific pathways for estrogen regulation of ovarian cancer

- growth and metastasis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(21): 8927-8936.
- [5] Mueller S O, Simon S, Chae K, *et al.* Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor alpha (ERalpha) and ERbeta in human cells [J]. *Toxicol Sci*, 2004, 80(1): 14-25.
- [6] 梁国辉, 谢艳, 郭云鹏, 等. 亚麻木酚素对大鼠生长板软骨细胞凋亡的影响 [J]. *中国骨伤*, 2022, 35(11): 1087-1094.
- [7] Tse T J, Guo Y, Shim Y Y, *et al.* Availability of bioactive flax lignan from foods and supplements [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(29): 9843-9858.
- [8] 杨宏志, 李静. 亚麻木酚素的抗氧化性能 [J]. *食品科学*, 2011, 32(3): 27-29.
- [9] 李静. 亚麻木酚素抗氧化活性研究 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2011.
- [10] Knapp L T, Klann E. Role of reactive oxygen species in hippocampal long-term potentiation: Contributory or inhibitory? [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(1): 1-7.
- [11] 王荣, 杨宽, 陈春妮, 等. 亚麻木酚素对 AAPH 诱导的红细胞和肝组织氧化应激的保护作用 [J]. *中国油脂*, 2019, 44(7): 98-102.
- [12] Puukila S L. The effect of secoisolariciresinol diglucoside on oxidative stress and inflammation in cardiac iron overload [D]. Thunder Bay: Lakehead University, 2012.
- [13] Wang Z, Chen T, Yang C, *et al.* Secoisolariciresinol diglucoside suppresses dextran sulfate sodium salt-induced colitis through inhibiting NLRP1 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 78: 105931.
- [14] 刘寒, 郭亚净, 赵亚硕, 等. 亚麻木酚素通过抑制 TXNIP 和激活 NLRP3 炎症小体减轻慢性间歇性低氧小鼠肾脏炎症损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(9): 1631-1638.
- [15] Ge J, Hao R, Rong X, *et al.* Secoisolariciresinol diglucoside mitigates benzo[a]pyrene-induced liver and kidney toxicity in mice via miR-101a/MKP-1-mediated p38 and ERK pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159: 112733.
- [16] Imran M, Ahmad N, Anjum F M, *et al.* Potential protective properties of flax lignan secoisolariciresinol diglucoside [J]. *Nutr J*, 2015, 14: 71.
- [17] Zhang L Y, Wang X L, Sun D X, *et al.* Regulation of zinc transporters by dietary flaxseed lignan in human breast cancer xenografts [J]. *Mol Biol Rep*, 2008, 35: 595-600.
- [18] Tan K P, Chen J, Ward W E, *et al.* Mammary gland morphogenesis is enhanced by exposure to flaxseed or its major lignan during suckling in rats [J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2004, 229(2): 147-157.
- [19] Rickard S E, Yuan Y V, Chen J, *et al.* Dose effects of flaxseed and its lignan on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats [J]. *Nutr Cancer*, 1999, 35(1): 50-57.
- [20] Chen J, Wang L, Thompson L U. Flaxseed and its components reduce metastasis after surgical excision of solid human breast tumor in nude mice [J]. *Cancer Lett*, 2006, 234(2): 168-175.
- [21] 郑书国, 杨慧, 王宏婷, 等. 亚麻木酚素抑制 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺癌生长及肺转移 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(7): 745-749.
- [22] 李先伟, 唐丽娟, 杨解人. 亚麻木酚素对肺癌 A549 细胞的抑制作用及其机制 [J]. *中草药*, 2011, 42(3): 550-554.
- [23] Pfister D G, Rubin D M, Elkin E B, *et al.* Risk adjusting survival outcomes in hospitals that treat patients with cancer without information on cancer stage [J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(9): 1303-1310.
- [24] Saura-Calixto F. Dietary fiber as a carrier of dietary antioxidants: An essential physiological function [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(1): 43-49.
- [25] Jenab M, Thompson L U. The influence of flaxseed and lignans on colon carcinogenesis and beta-glucuronidase activity [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(6): 1343-1348.
- [26] Özgöçmen M, Bayram D, Yavuz Türel G, *et al.* Secoisolariciresinol diglucoside induces caspase-3-mediated apoptosis in monolayer and spheroid cultures of human colon carcinoma cells [J]. *J Food Biochem*, 2021, 45(5): e13719.
- [27] Ezzat S M, Shouman S A, Elkhoely A, *et al.* Anticancer potentiality of lignan rich fraction of six Flaxseed cultivars [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 544.
- [28] Demark-Wahnefried W, Price D T, Polascik T J, *et al.* Pilot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate cancer before surgery: Exploring the effects on hormonal levels, prostate-specific antigen, and histopathologic features [J]. *Urology*, 2001, 58(1): 47-52.
- [29] Demark-Wahnefried W, Polascik T J, George S L, *et al.* Flaxseed supplementation (not dietary fat restriction) reduces prostate cancer proliferation rates in men presurgery [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17(12): 3577-3587.
- [30] Bylund A, Zhang J X, Bergh A, *et al.* Rye bran and soy protein delay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice [J]. *Prostate*, 2000, 42(4): 304-314.
- [31] Zanzwar A A, Hegde M V, Rojekar S R, *et al.* Isolation, characterization and antihyperlipidemic activity of

- secoisolariciresinol diglucoside in poloxamer-407-induced experimental hyperlipidemia [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(9): 1094-1103.
- [32] Guo Y, Yang X, Tse T J, *et al.* Hypcholesterolemic efficacy of secoisolariciresinol diglucoside and its polymer in rat [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(11): 2845-2850.
- [33] Prasad K, Jadhav A. Prevention and treatment of atherosclerosis with flaxseed-derived compound secoisolariciresinol diglucoside [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(2): 214-220.
- [34] 张进丽. 亚麻木酚素(SDG)治疗中老年女性骨质疏松症的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(31): 64-66.
- [35] 李兴勇, 魏晓辉, 李喜香, 等. 亚麻木酚素对实验性骨质疏松大鼠骨生物力学和 AKP 活性的影响 [J]. 西部中医药, 2015, 28(10): 37-39.
- [36] Yang X Y, Wu D D, Zhuang C C, *et al.* Anti-osteoporosis effects of mammalian lignans and their precursors from flaxseed and safflower seed using zebrafish model [J]. *J Food Sci*, 2023, 88(12): 5278-5290.
- [37] Zhang S, Cheng M, Wang Z, *et al.* Secoisolariciresinol diglucoside exerts anti-inflammatory and antiapoptotic effects through inhibiting the Akt/I κ B/NF- κ B pathway on human umbilical vein endothelial cells [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 3621261.
- [38] Huang G, Huang X, Liu M, *et al.* Secoisolariciresinol diglucoside prevents the oxidative stress-induced apoptosis of myocardial cells through activation of the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3570-3576.
- [39] 杨野全. 亚麻籽油抗氧化及降血糖功效的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [40] Wang Y, Fofana B, Roy M, *et al.* Flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside improves insulin sensitivity through upregulation of GLUT4 expression in diet-induced obese mice [J]. *J Funct Foods*, 2015, 18: 1-9.
- [41] Clark W F, Muir A D, Westcott N D, *et al.* A novel treatment for lupus nephritis: Lignan precursor derived from flax [J]. *Lupus*, 2000, 9: 429-436.
- [42] Sacco S M, Jiang J M, Reza-López S, *et al.* Flaxseed combined with low-dose estrogen therapy preserves bone tissue in ovariectomized rats [J]. *Menopause*, 2009, 16: 545-554.
- [43] Ogborn M R, Nitschmann E, Bankovic-Calic N, *et al.* Effects of flaxseed derivatives in experimental polycystic kidney disease vary with animal gender [J]. *Lipids*, 2006, 41: 1141-1149.
- [44] Sawane K, Nagatake T, Hosomi K, *et al.* Anti-allergic property of dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside through microbial and β -glucuronidase-mediated metabolism [J]. *J Nutr Biochem*, 2022: 109219.
- [45] Wei L, Zhao C, Dong S, *et al.* Secoisolariciresinol diglucoside alleviates hepatic lipid metabolic misalignment involving the endoplasmic reticulum-mitochondrial axis [J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 3952-3963.

[责任编辑 解学星]