ชื่อไทย **ลินิน** (1)

ชื่ออื่น ๆ ป่าน, หู้มั้ว (จีน), Common flax, Flax, Flaxseed, Linseed (1, 2)

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Linum usitatissimum* L. (3)

ชื่อพ้อง *L. crepitans (Boenn.) Dumort.*

L. humile Mill.

L. indehiscens (Neilr.) Vavilov & Elladi

ชื่อวงศ์ LINACEAE (3)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกมีอายุ 1 ปี ลำต้นยาว ดอกมีขนาดเล็ก สีน้ำเงิน สีน้ำเงินอมม่วงหรือขาวออกที่ปลายกิ่ง ผลเป็นแคปซูล แบ่งเป็น 5 ช่อง แต่ละช่องมีเมล็ด 2 เมล็ดสีเหลืองหรือน้ำตาลเข้ม เมล็ดเล็กแบนรูปไข่ เปลือกเมล็ดเป็นมันเงา ป่านมี 2 ชนิดคือ ชนิดที่ปลูกเพื่อผลิตเส้นใย ลักษณะต้นจะค่อนข้างยาวไม่ค่อยแตกกิ่งก้าน อีกชนิดหนึ่งเป็นชนิดที่ปลูกเพื่อผลิตน้ำมันจากเมล็ดต้นจะเตี้ย และแตกกิ่งก้านมาก (4)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของลินินต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ผลต่อ CYP1A2

การศึกษาในหลอดทดลองเพื่อทดสอบฤทธิ์กระตุ้น cytochrome P450 (CYP) ชนิด 1A2 ของน้ำมันเมล็ดลินิน โดยบ่มเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ชนิด LS180 ร่วมกับน้ำมันเมล็ดลินินขนาด 100 มคก./มล. ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลานาน 48 ชม. พบว่าน้ำมันเมล็ดลินินที่ขนาดและระยะเวลาดังกล่าว ไม่มีผลในการกระตุ้น CYP1A2 (5) และการทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง CYP1A2 ของสาร lignans จากเมล็ดลินิน ได้แก่ secoisolariciresinol (SECO), anhydrosecoisolariciresinol (ASECO) และ enterolactone (EL) ในเซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท (rat hepatic microsomal systems) พบว่า SECO ไม่มีผลต่อ CYP1A2, ASECO มีผลยับยั้ง CYP1A2 แบบ uncompetitive โดยมีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) มากกว่า 200 ไมโครโมลาร์ และ EL มีผลยับยั้ง CYP1A2 แบบ competitive โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 441 ไมโครโมลาร์ (6)

ผลต่อ CYP2B/2C11

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง CYP2B/2C11 ของสาร lignans จากเมล็ดลินิน ได้แก่ SECO, ASECO และ EL ในเซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท (rat hepatic microsomal systems) พบว่า SECO ไม่มีผลยับยั้ง CYP2B/2C11 โดยมีค่า IC_{50} มากกว่า 1,600 ไมโครโมลาร์ และสังเกตพบการกระตุ้น CYP2B/2C11, ASECO มีผลยับยั้ง CYP2B/2C11 โดยมีค่า IC_{50} มากกว่า 200 ไมโครโมลาร์ และ EL ไม่มีผลยับยั้ง CYP2B/2C11 โดยมีค่า IC_{50} มากกว่า 500 ไมโครโมลาร์ และสังเกตพบการกระตุ้น CYP2B/2C11 (6)

ผลต่อ CYP2C11

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง CYP2C11 ของสาร lignans จากเมล็ดลินิน ได้แก่ SECO, ASECO และ EL ในเซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท (rat hepatic microsomal systems) พบว่า SECO ไม่มีผลยับยั้ง CYP2C11

โดยมีค่า IC_{50} มากกว่า 1,600 ไมโครโมลาร์, ASECO ไม่มีผลต่อ CYP2C11 และ EL มีผลยับยั้ง CYP2C11 แบบ noncompetitive โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 104 ไมโครโมลาร์ (6)

ผลต่อ CYP3A

การทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A ของสาร lignans จากเมล็ดลินิน ได้แก่ SECO, ASECO และ EL ในเซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท (rat hepatic microsomal systems) พบว่า SECO มีผลยับยั้ง CYP3A แบบ competitive โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 373 ไมโครโมลาร์, ASECO มีผลยับยั้ง CYP3A แบบ uncompetitive โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 36.4 ไมโครโมลาร์ และ EL มีผลยับยั้ง CYP3A แบบ noncompetitive โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 72.9 ไมโครโมลาร์ (6)

ผลต่อ CYP3A4

การทดสอบฤทธิ์กระตุ้น CYP3A4 ของน้ำมันเมล็ดลินินในหลอดทดลอง โดยบ่มเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ชนิด LS180 ร่วมกับน้ำมันเมล็ดลินินขนาด 100 มคก./มล. ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลานาน 48 ชม. พบว่า น้ำมันเมล็ดลินินที่ขนาดและระยะเวลาดังกล่าว ไม่มีผลในการกระตุ้น CYP3A4 (5)

2. ผลของลินินต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ผลต่อ multidrug resistance 1

การศึกษาในหลอดทดลองเพื่อทดสอบฤทธิ์กระตุ้น transporter protein ชนิด multidrug resistance 1 (MDR1) ของน้ำมันเมล็ดลินิน (linseed oil) โดยบ่มเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ชนิด LS180 ร่วมกับน้ำมันเมล็ดลินินขนาด 100 มคก./มล. ที่อุณหภูมิ 37 °C เป็นเวลานาน 48 ชม. พบว่า น้ำมันเมล็ดลินินที่ขนาดและระยะเวลาดังกล่าว ไม่มีผลในการกระตุ้น MDR1 (5)

3. ผลของลินินต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

Tamoxifen

การทดสอบผลของการให้อาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 10% (FS) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง tamoxifen (TAM) ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมในหนูเม้าส์เปลือยที่ถูกตัดรังไข่ออก ได้รับการฉีดเซลล์มะเร็งเต้านม (estrogen-dependent human breast cancer) ชนิด MCF-7 ร่วมกับการถูกฝังด้วย 17β-estradiol (E2) pellet ขนาด 1.7 มก. และเมื่อหนูมีพื้นที่การกระจายตัวของเนื้องอก (tumor area) ขนาด 40 มม.^{2} จะนำ E2 pellet ออก จากนั้นจึงสุ่มแยกเป็น 2 การทดลอง แต่ละการทดลองแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่ม โดยการทดลองที่ 1 กลุ่ม (a) เป็น positive control ได้รับการฝัง E2 pellet ใหม่อีกครั้ง (high E2 level) และได้รับอาหารปกติ, (b) เป็น negative control นำ E2 pellet ออก (low E2 level) และได้รับอาหารปกติ, (c) นำ E2 pellet ออก ได้รับการฝัง tamoxifen (TAM) pellet ขนาด 5 มก. และได้รับอาหารปกติ, (d) นำ E2 pellet ออก และได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 10%, (e) นำ E2 ออก ได้รับการฝัง TAM pellet ขนาด 5 มก. และได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 10% ส่วนการทดลองที่ 2 กลุ่ม (a) และ (b) เป็น positive และ negative control เช่นเดียวกับการทดลองที่ 1, (c) ได้รับการฝัง E2 pellet ใหม่อีกครั้ง ได้รับการฝัง TAM pellet ขนาด 5 มก. และได้รับอาหารปกติ, (d) ได้รับการฝัง E2 pellet ใหม่อีกครั้ง

และได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 10%, (e) ได้รับการฝัง E2 pellet ใหม่อีกครั้ง ได้รับการฝัง TAM pellet ขนาด 5 มก. และได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 10% ทำการศึกษานาน 6 สัปดาห์ โดยเฝ้าสังเกตขนาดของเนื้องอกทุกสัปดาห์ จากการทดลองที่ 1 (หนูกลุ่ม low E2 level) พบว่า หนูที่ได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินิน มีขนาดก้อนเนื้องอกลดลง 74% หนูที่ได้รับการฝัง TAM pellet ก้อนเนื้องอกมีขนาดลดลงในระยะแรก แต่ต่อมากลับมีขนาดเพิ่มขึ้น และเมื่อสิ้นสุดการทดลอง ก้อนเนื้องอกมีขนาดไม่แตกต่างจากก่อนได้รับสารทดสอบ และหนูที่ได้รับการฝัง TAM pellet ร่วมกับการได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินินมีขนาดก้อนเนื้องอกลดลง >53% จากการทดลองที่ 2 (หนูกลุ่ม high E2 level) พบว่า หนูที่ได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินิน หนูที่ได้รับการฝัง TAM pellet และหนูที่ได้รับการฝัง TAM pellet ร่วมกับการได้รับอาหารที่มีเมล็ดลินิน สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้ 22, 41, และ 50% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับ positive control ซึ่งการลดขนาดของเนื้องอก เกิดจากเนื้องอกมีการแบ่งตัวของเซลล์ (cell proliferation) ลดลง และเกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) มากขึ้น แสดงให้เห็นว่า เมล็ดลินินมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม และอาจช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา tamoxifen ในการต้านมะเร็งด้วย (7)

การทดสอบผลของการให้อาหารที่มีเมล็ดลินินร่วมกับยาต้านมะเร็ง tamoxifen (TAM) ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม (estrogen-dependent human breast cancer) ชนิด MCF-7 ในหนูเม้าส์เปลือยที่ถูกตัดรังไข่ออก (ovariectomized athymic mice) และได้รับการเสริมด้วย 17β-estradiol (E2) โดยหนูจะได้รับการฝัง E2 pellet ขนาด 1.7 มก. เข้าใต้ผิวหนัง นาน 6 สัปดาห์ เมื่อหนูมีพื้นที่การกระจายตัวของเนื้องอก (tumor area) ขนาด 40 มม^2 จะถูกสุ่มแยกเป็น 7 กลุ่ม หนูกลุ่มที่ 1-6 จะนำ E2 pellet ออก และใส่ E2 pellet ใหม่ ส่วนหนูกลุ่มที่ 7 (-E2) เป็น negative control จะนำ E2 pellet ออกและใส่ placebo pellet หนูกลุ่มที่ 1 (0FS) ได้รับอาหารปกติ (positive control) หนูกลุ่มที่ 2 (5FS) ได้รับอาหารที่มีส่วนผสมของเมล็ดลินิน 5% หนูกลุ่มที่ 3 (10FS) ได้รับอาหารที่มีส่วนผสมของเมล็ดลินิน 10% หนูกลุ่มที่ 4 (TAM/0FS) ได้รับอาหารปกติและฝังยา TAM 5 มก. เข้าใต้ผิวหนัง หนูกลุ่มที่ 5 (TAM/5FS) ได้รับอาหารที่มีส่วนผสมของเมล็ดลินิน 5% และฝังยา TAM pellet 5 มก. เข้าใต้ผิวหนัง หนูกลุ่มที่ 6 (TAM/10FS) ได้รับอาหารที่มีส่วนผสมของเมล็ดลินิน 10% และฝังยา TAM pellet 5 มก. เข้าใต้ผิวหนัง (หนูกลุ่มที่ 1-3 จะได้รับการฝัง placebo pellet แทน TAM pellet) ทำการเฝ้าติดตามและประเมินการกินอาหาร น้ำหนักตัว และขนาดของก้อนเนื้องอกทุกสัปดาห์ และหลังจากได้รับสารทดสอบนาน 8 สัปดาห์หนูจะถูกฆ่าเพื่อพิสูจน์ซากและวิเคราะห์ผล เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่า การกินอาหาร น้ำหนักตัว และน้ำหนักของอวัยวะต่าง ๆ ของหนูแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบขนาดของก้อนเนื้อก่อนการได้รับสารทดสอบและหลังสิ้นสุดการทดลองพบว่า ขนาดก้อนเนื้องอกในหนูกลุ่ม 0FS (positive control) มีขนาดใหญ่ขึ้นอย่างต่อเนื่องโดยเพิ่มขึ้น 355% ในขณะที่หนูกลุ่ม negative control (-E2) มีขนาดก้อนเนื้องอกลดลงเหลือ 87% ส่วนหนูกลุ่มที่ได้รับอาหารที่มีส่วนผสมของเมล็ดลินิน 5FS และ 10FS การเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกถูกยับยั้ง 26% และ 38% ตามลำดับเมื่อเทียบกับหนูกลุ่ม 0FS ในหนูกลุ่ม TAM/0FS การเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกถูกยับยั้งได้เท่ากับหนูกลุ่ม 10FS ในขณะที่หนูกลุ่ม TAM/5FS และ TAM/10FS การเจริญเติบโตของก้อนเนื้องอกถูกยับยั้งได้ 48% และ 43% ตามลำดับเมื่อเทียบกับหนูกลุ่ม 0FS และถูกยับยั้งได้ 18% และ

10% ตามลำดับเมื่อเทียบกับหนูกลุ่ม TAM/0FS ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการลดการแบ่งตัวของเซลล์และการเพิ่มกระบวนการตายของเซลล์ หนูกลุ่ม TAM/5FS มีการแสดงออกของ estrogen receptor-α (ERα) สูงกว่าหนูกลุ่ม 5FS และ TAM/0FS ในขณะที่หนูกลุ่ม TAM/10FS มี ERα สูงกว่าหนูกลุ่ม 10FS และ TAM/0FS การแสดงออกของ progesterone receptor (PgR) ในหนูทุกกลุ่มลดลงเมื่อเทียบกับหนูกลุ่ม 0FS แต่การแสดงออกของ insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ลดลงเฉพาะในกลุ่มของ 10FS, TAM/5FS และ TAM/10FS ซึ่งการแบ่งตัวของเซลล์จะแปรผันตรงกับการแสดงออกของ PgR และ IGF-1 แต่แปรผกผันกับกระบวนการตายของเซลล์และ ERα ในขณะที่กระบวนการตายของเซลล์จะแปรผันตรงกับ ERα เท่านั้น จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า เมล็ดลินินมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ MCF-7 ซึ่งประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ และสามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา tamoxifen ได้ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ ERα และ growth factor signal transduction pathways (8)

การทดสอบแบบ 2 x 2 factorial design เพื่อศึกษาผลของการให้น้ำมันเมล็ดลินิน (FO) หรือสาร secoisolariciresinol diglucoside (SDG) ซึ่งเป็นสาร lignan ที่แยกได้จากเมล็ดลินิน ร่วมกับยาต้านมะเร็ง tamoxifen (TAM) ในหนูเม้าส์เปลือยที่ตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างและมีเนื้องอก (ovariectomized athymic mice with established tumors) โดยแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ TAM (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับอาหารปกติ (กลุ่มควบคุม) กลุ่มที่ 2 ได้รับ TAM ร่วมกับอาหารที่มีส่วนผสมของ SDG ขนาด 1 ก./อาหาร 1 กก. กลุ่มที่ 3 ได้รับ TAM ร่วมกับอาหารที่มีส่วนผสมของ FO ขนาด 38.5 ก./อาหาร 1 กก. และกลุ่มที่ 4 ได้รับ TAM ร่วมกับอาหารที่มีส่วนผสมของ SDG และ FO ทำการทดสอบนาน 8 สัปดาห์ โดยเฝ้าสังเกตลักษณะของก้อนเนื้อ (palpable tumors) และวิเคราะห์การแบ่งตัวของเซลล์, กระบวนการตายของเซลล์, ER- mediated (ER-alpha, ER-beta, trefoil factor 1, cyclin D1, progesterone receptor, AIBl), growth factor-mediated (epidermal growth factor receptor, human epidermal growth factor receptor-2, insulin-like growth factor receptor-1, phosphorylated mitogen activated protein kinase, PAKT, BCL2) signaling pathways และการเกิด angiogenesis (vascular endothelial growth factor) พบว่าเนื้องอกของหนูทุกกลุ่มมีการเจริญเติบโตลดลง โดยมีการแบ่งตัวของเซลล์ลดลง การแสดงออกของยีนและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ ER และ growth factor-mediated signaling pathways ลดลง โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับ FO ซึ่งเกิดการตายของเซลล์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ TAM เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกัน SDG และ FO ที่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพของ TAM ในการออกฤทธิ์ลดการเจริญเติบโตของเซลล์ได้เช่นกัน แต่ FO มีประสิทธิภาพดีกว่า จากผลการทดสอบแสดงให้เห็นว่า SDG และ FO จากเมล็ดลินินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยา TAM ได้ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ ER และ growth factor signaling pathways และคาดว่า FO ในขนาดที่ทำการทดสอบมีประสิทธิภาพดีที่สุด (9)

การทดสอบแบบ 2 x 2 factorial design เพื่อศึกษาผลของการให้กรดไขมันโอเมกา-3 ที่แยกได้จากใบเลี้ยงของเมล็ดลินิน (*n*-3 fatty acid-rich cotyledon fraction of flaxseed; FC) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง tamoxifen (TAM) ในหนูเม้าส์ที่ตัดรังไข่ออกทั้งสองข้างและมีเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7

(ovariectomised mice with established oestrogen receptor (ER)-positive breast tumours (MCF-7) โดยแบ่งหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับอาหารปกติ (กลุ่มควบคุม; BD) กลุ่มที่ 2 ได้รับอาหารปกติที่มี FC ขนาด 82 ก./อาหาร 1 กก. (FC) กลุ่มที่ 3 ได้รับการฝังยา TAM (TAM implant) ขนาด 5 มก. ร่วมกับอาหารปกติ (TAM) และกลุ่มที่ 4 ได้รับการฝังยา TAM ขนาด 5 มก. ร่วมกับอาหารปกติที่มี FC ขนาด 82 ก./อาหาร 1 กก. (TAM/FC) ทำการทดสอบนาน 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่ม BD, FC และ TAM/FC มีขนาดของเนื้องอก (tumour area) ลดลง แต่ไม่พบผลดังกล่าวในกลุ่ม TAM และการยุบตัวของเนื้องอก (tumour regression) ในกลุ่ม TAM/FC ดีกว่ากลุ่ม TAM นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่ม FC มีการแบ่งตัวของเซลล์และการแสดงออกของ pS2, insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), ERα, phosphospecific ERα, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), phosphospecific HER2 (pHER2) และ amplified in breast 1 (AIB1) ลดลง ในขณะที่กลุ่ม TAM เพิ่มการแสดงออกของ Bcl2, progesterone receptor, IGF-1R, pHER2 และลดการสร้าง ERβ mRNA จากผลการทดสอบแสดงให้เห็นว่า FC สามารถลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมผ่าน ER และ growth factor-mediated signaling pathways และอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยา TAM ได้ (10)

Trastuzumab

การทดสอบผลของการให้น้ำมันเมล็ดลินิน (FO) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง trastuzumab (TRAS) ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม (estrogen receptor positive human breast cancer cell line) ชนิด BT-474 ในหนูเม้าส์เปลือยที่ถูกตัดรังไข่ออก (ovariectomized athymic nude mice) และได้รับการเสริมด้วย estradiol (E2) โดยหนูจะได้รับการฝัง E2 pellet ขนาด 0.36 มก. ร่วมกับ BT-474 หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ หนูจะมีพื้นที่การกระจายตัวของเนื้องอก (tumor area) ขนาด 16.5 มม^2 สุ่มแยกหนูเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับอาหารปกติ กลุ่มที่ 2 และ 3 ได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 2.5 และ 5.0 มก./นน.ตัว 1 กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (TRAS2.5 และ TRAS5) หลังจากได้รับ loading dose ขนาด 5 และ 10 มก./นน.ตัว 1 กก. ตามลำดับ และได้รับอาหารปกติ กลุ่มที่ 4 และ 5 ได้รับ TRAS เหมือนกลุ่มที่ 2 และ 3 แต่ได้รับอาหารที่มี FO เป็นส่วนผสม 80 ก./อาหาร 1 กก. (FO+TRAS2.5 และ FO+TRAS5) ทำการเฝ้าติดตามและประเมินการกินอาหาร น้ำหนักตัว และขนาดของก้อนเนื้องอกทุกสัปดาห์ ทำการทดสอบนาน 6 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่าการกินอาหาร น้ำหนักตัว และน้ำหนักของอวัยวะต่าง ๆ ของหนูแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบขนาดของก้อนเนื้อก่อนและหลังจากได้รับสารทดสอบ 4 สัปดาห์ พบว่า หนูในกลุ่มควบคุมมีการเจริญเติบโตของก้อนเนื้อ 187% ส่วนหนูในกลุ่ม TRAS2.5 ก้อนเนื้อไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่หนูกลุ่ม TRAS5, FO+TRAS2.5 และ FO+TRAS5 การเจริญเติบโตของก้อนเนื้อลดลง 75%, 89%, และ 84% ตามลำดับ และหลังจากหยุดให้ TRAS 2 สัปดาห์ แต่ยังคงให้อาหารเหมือนเดิมพบว่าขนาดก้อนเนื้อของหนูในกลุ่ม FO+TRAS2.5 มีขนาดเล็กกว่าหนูในกลุ่ม TRAS2.5 87% ซึ่งให้ผลไม่แตกต่างจากหนูกลุ่ม TRAS5 และ FO+TRAS5 จะเห็นว่าการให้ TRAS ขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. ร่วมกับ FO สามารถลดการแบ่งตัวของเซลล์และเพิ่มกระบวนการตายของเซลล์ได้ดีกว่าการให้ TRAS ขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. เพียงอย่างเดียว และขนาดที่ดังกล่าวยังมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการให้ TRAS ขนาด 5.0 มก./

นน.ตัว 1 กก. (ทั้งที่มีและไม่มี FO ร่วมด้วย) ทำให้สามารถสรุปได้ว่าน้ำมันเมล็ดลินินสามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา trastuzumab ได้ และการให้น้ำมันเมล็ดลินินร่วมกับยา trastuzumab ในขนาดต่ำอาจช่วยลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา trastuzumab ในขนาดสูงได้ (11)

การทดสอบผลของการให้เมล็ดลินิน (FS) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง trastuzumab (TRAS) ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม (estrogen receptor positive human breast cancer cell line) ชนิด BT-474 ในหนูเม้าส์เปลือยที่ถูกตัดรังไข่ออก (ovariectomized athymic mice) และได้รับการเสริมด้วย estradiol (E2) โดยหนูจะได้รับการฝัง E2 pellet ขนาด 0.36 มก. ร่วมกับ BT-474 หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ หนูจะมีพื้นที่การกระจายตัวของเนื้องอก (tumor area) ขนาด 20.7 มม^2 สุ่มแยกหนูเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับอาหารปกติ กลุ่มที่ 2 ได้รับอาหารที่มี FS เป็นส่วนผสม 10% (FS group) กลุ่มที่ 3 ได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง และได้รับอาหารปกติ (TRAS group) กลุ่มที่ 4 ได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง และได้รับอาหารที่มี FS เป็นส่วนผสม 10% (FS+TRAS group) ทำการศึกษานาน 5 สัปดาห์ พบว่า หลังการทดสอบ 2 สัปดาห์ หนูกลุ่ม FS, TRAS, และ FS+TRAS มีขนาดก้อนเนื้อลดลง 38%, 46%, และ 43% ตามลำดับเมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม และเมื่อสิ้นสุดการทดลองในสัปดาห์ที่ 5 หนูกลุ่ม FS, TRAS, และ FS+TRAS มีขนาดก้อนเนื้อลดลง 8%, 61%, และ 53% ตามลำดับเมื่อเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม เมื่อวิเคราะห์อัตราการรอดชีวิตพบว่า หนูกลุ่ม FS, TRAS, และ FS+TRAS มีอัตราการรอดชีวิต 100%, 81%, และ 93% ตามลำดับ ในขณะที่หนูกลุ่มควบคุมมีอัตราการรอดชีวิตเพียง 50% การศึกษากลไกการออกฤทธิ์พบว่า TRAS ยับยั้ง signaling biomarkers ได้แก่ phosphorylated HER2 และ mitogen-activated protein kinase (MAPK) proteins ชนิด Akt1, Akt2, MAPK, และ estrogen receptor-α mRNA ในขณะที่ FS ยับยั้ง phosphorylated-Akt1 protein ส่วนการให้ FS ร่วมกับ TRAS จะส่งผลต่อ HER2 mRNA และ phosphorylated-Akt1 protein แสดงให้เห็นว่ายา TRAS ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกผ่าน HER2 signaling และถึงแม้ FS จะออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอกได้ไม่ดีเท่า TRAS แต่ FS สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้กับสัตว์ทดลองได้ และไม่มีผลต้านการออกฤทธิ์ของ TRAS ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการรักษาเนื้องอกหรือมะเร็งเมื่อนำมาใช้ร่วมกัน (12)

การทดสอบผลของการให้น้ำมันเมล็ดลินิน (FSO) ร่วมกับยาต้านมะเร็ง trastuzumab (TRAS) ต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด BT-474 (ER+, HER2-overexpressing) ในหนูเม้าส์เปลือยที่ถูกตัดรังไข่ออก (ovariectomized athymic mice) และได้รับการเสริมด้วย estradiol (E2) โดยหนูจะได้รับการฝัง E2 pellet ขนาด 0.36 มก. ร่วมกับ BT-474 หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ หนูจะมีพื้นที่การกระจายตัวของเนื้องอก (tumor area) ขนาด 32.7 มม^2 สุ่มแยกหนูเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ได้รับอาหารปกติ กลุ่มที่ 2 ได้รับอาหารที่มี FSO เป็นส่วนผสม 4% (FSO) กลุ่มที่ 3 ได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 1 มก./นน.ตัว 1 กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง และได้รับอาหารปกติ (TRAS1) กลุ่มที่ 4 ได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง และได้รับอาหารปกติ (TRAS2.5) กลุ่มที่ 5 ได้รับอาหารที่มี FSO เป็นส่วนผสม 4% และได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 1 มก./นน.ตัว 1 กก.

สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (FSO+TRAS1) กลุ่มที่ 6 ได้รับอาหารที่มี FSO เป็นส่วนผสม 4% และได้รับการฉีด TRAS เข้าทางช่องท้องในขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง (FSO+TRAS2.5) ทำการเฝ้าติดตามและประเมินการกินอาหาร น้ำหนักตัว และขนาดของก้อนเนื้องอกทุกสัปดาห์ หลังจากนั้น 4 สัปดาห์ จึงทำการพิสูจน์ซากและวิเคราะห์ผล พบว่าการกินอาหารและน้ำหนักตัวของหนูแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน ขนาดเนื้องอกของกลุ่มควบคุม, FSO, TRAS1, TRAS2.5, FSO+TRAS1, และ FSO+TRAS2.5 เพิ่มขึ้น 168%, 167%, 100%, 74%, 122%, และ 32% ตามลำดับ เมื่อเทียบกับก่อนได้รับสารทดสอบ จากการวิเคราะห์และประเมินผลพบว่า กลุ่มควบคุมและกลุ่ม FSO ให้ผลไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ได้รับ TRAS1 และ TRAS2.5 มีการเจริญเติบโตของเนื้องอกลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและให้ผลไม่แตกต่างกัน กลุ่ม FSO+TRAS2.5 มีการเจริญเติบโตของเนื้องอกลดลงอย่างชัดเจนและให้ผลดีกว่ากลุ่ม TRAS2.5 และ FSO+TRAS1 ในขณะที่กลุ่ม TRAS1 และ FSO+TRAS1 ให้ผลไม่แตกต่างกัน จากผลการทดลองจะเห็นว่าการได้รับ 4% FSO ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของ BT-474 แต่มีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ของ TRAS (ขนาด 2.5 มก./นน.ตัว 1 กก.) เมื่อให้ร่วมกัน ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการลด HER2 signaling ผ่านทาง Akt และ MAPK pathways ส่งผลให้การแบ่งตัวของเซลล์ลดลง และกระบวนการตายของเซลล์เพิ่มขึ้น ทำให้สามารถสรุปได้ว่า น้ำมันเมล็ดลินินอาจเสริมการออกฤทธิ์ต้านมะเร็งเต้านมชนิด HER2+ ของยา trastuzumab หากใช้ร่วมกัน (13)

3.2 ผลต่อฮอร์โมน

เมล็ดลินินมีสาร lignans ซึ่งมีออกฤทธิ์เป็น estrogen receptor agonist และ antagonist จึงอาจเกิดอันตรกิริยากับยาคุมชนิดกิน (oral contraceptive pills) หรือการรักษาด้วยการให้ฮอร์โมนทดแทน (hormone replacement therapy) ได้ (14) โดยน้ำมันเมล็ดลินินอาจลด unbound endogenous sex hormones และสาร lignans จากเมล็ดลินินอาจมีผลต่อ sex-hormone binding globulin (โปรตีนที่จับกับฮอร์โมน estrogen) ทำให้ค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ของฮอร์โมนลดลง (15)

3.3 ผลต่อยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

เมล็ดลินินและน้ำมันจากเมล็ดลินินมีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและทำให้ bleeding time เพิ่มขึ้น การให้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) หรือยาต้านเกล็ดเลือด (antiplatelet drugs) อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะตกเลือดได้ (14)

3.4 ผลต่อยาลดไขมันในเลือด

เมล็ดลินินและน้ำมันจากเมล็ดลินินมีฤทธิ์ลดไขมันในเลือด จึงอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นได้ (14)

3.5 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

เมล็ดลินินมีฤทธิ์ลดความดันโลหิต จึงอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นได้ (14)

3.6 ผลต่อยาระบาย

เมล็ดลินินมีฤทธิ์ช่วยระบาย จึงอาจทำให้การออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นได้ (14)

3.7 ผลต่อยาชนิดรับประทานอื่น ๆ

การรับประทานเมล็ดลินินอาจลดการดูดซึมยาชนิดรับประทาน วิตามิน และแร่ธาตุ หากรับประทานพร้อมกัน (14) และการสำรวจในผู้ป่วย (ไม่ระบุชนิดของโรค) ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป จำนวน 285 คน พบว่ามีจำนวน 45 คนที่ใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารแล้วเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันที่ใช้อยู่เป็นประจำ โดยในจำนวนนี้มี 9 คนที่ใช้เมล็ดลินิน โดยมีการรายงานว่าการใช้เมล็ดลินินร่วมกับยาชนิดรับประทาน (any oral drug) จะลดการดูดซึมของยา (16)

บทสรุป

เมล็ดลินินหรือ flaxseed เป็นสมุนไพรที่มีการใช้มาอย่างยาวนาน โดยมีสรรพคุณเป็นยาระบายและช่วยหล่อลื่นทั้งภายในและภายนอก และปัจจุบันในท้องตลาดมีการจำหน่ายเมล็ดลินินเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารอยู่มากมาย ซึ่งอาจมีการนำมาใช้ร่วมกับยาแผนปัจจุบัน จากการศึกษาข้างต้นจะเห็นว่า สาร lignans จากเมล็ดลินินอาจมีผลยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด 2C11 และ 3A ได้ การศึกษาอันตรกิริยาของเมล็ดลินินและยาแผนปัจจุบันพบว่า เมล็ดลินินอาจเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาต้านมะเร็ง tamoxifen และ trastuzumab ได้ แต่ทั้งหมดยังเป็นเพียงการศึกษาในสัตว์ทดลอง และเมล็ดลินินอาจเกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่มฮอร์โมนเพศ ยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาลดไขมันในเลือด ยาลดความดันโลหิต และยาระบายได้ เนื่องจากมีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาซึ่งพบว่าเมล็ดลินินมีฤทธิ์ดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีการรายงานว่า การใช้เมล็ดลินินร่วมกับวิตามินและเกลือแร่ หรือยาชนิดรับประทานต่าง ๆ อาจทำให้การดูดซึมของยาลดลง ดังนั้นจึงควรรับประทานยาก่อนรับประทานเมล็ดลินิน 1 ชม. หรือหลังจากรับประทานเมล็ดลินิน 2 ชม. เพื่อหลีกเลี่ยงผลดังกล่าว

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของลินินต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
1A2	น้ำมันเมล็ดลินิน 100 มคก./มล.	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด LS180)	48 ชม.	ไม่มีผลกระตุ้น CYP1A2	(5)
	secoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ไม่มีผลต่อ CYP1A2	(6)
	anhydrosecoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 แบบ uncompetitive (IC_{50} >200 ไมโครโมลาร์)	(6)
	enterolactone	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP1A2 แบบ competitive (IC_{50} = 441 ไมโครโมลาร์	(6)
2B/2C11	secoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ไม่มีผลยับยั้ง CYP2B/2C11 (IC_{50} >1,600 ไมโครโมลาร์) และสังเกตพบการกระตุ้น CYP2B/2C11	(6)
	anhydrosecoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2B/2C11 (IC_{50} >200 ไมโครโมลาร์)	(6)
	enterolactone	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ไม่มีผลยับยั้ง CYP2B/2C11 (IC_{50} >500 ไมโครโมลาร์) และสังเกตพบการกระตุ้น CYP2B/2C11	(6)
2C11	secoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ไม่มีผลยับยั้ง CYP2C11 (IC_{50} >1,600 ไมโครโมลาร์)	(6)
	anhydrosecoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ไม่มีผลต่อ CYP2C11	(6)
	enterolactone	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP2C11 แบบ noncompetitive (IC_{50} = 104 ไมโครโมลาร์)	(6)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของลินินต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
3A	secoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A แบบ competitive (IC_{50} = 373 ไมโครโมลาร์)	(6)
	anhydrosecoisolariciresinol	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A แบบ uncompetitive (IC_{50} = 36.4 ไมโครโมลาร์)	(6)
	enterolactone	หลอดทดลอง (เซลล์ไมโครโซมของตับหนูแรท)	-	ยับยั้ง CYP3A แบบ noncompetitive (IC_{50} = 72.9 ไมโครโมลาร์)	(6)
3A4	น้ำมันเมล็ดลินิน 100 มคก./มล.	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด LS180)	48 ชม.	ไม่มีผลกระตุ้น CYP3A4	(5)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของลินินต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
multidrug resistance 1 (MDR1)	น้ำมันเมล็ดลินิน 100 มคก./มล.	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด LS180)	48 ชม.	ไม่มีผลกระตุ้น MDR1	(5)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของลินินต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ผลต่อยาต้านมะเร็ง				
- tamoxifen	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	tamoxifen ขนาด 5 มก. ร่วมกับอาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 10%	6 สัปดาห์	เมล็ดลินินมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง MCF-7 และอาจช่วยเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา tamoxifen (7)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	tamoxifen ขนาด 5 มก. ร่วมกับอาหารที่มีเมล็ดลินินเป็นส่วนผสม 5% หรือ 10%	6 สัปดาห์	เมล็ดลินินมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง MCF-7 ซึ่งประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ และอาจเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา tamoxifen (8)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	tamoxifen (ไม่ระบุขนาด) ร่วมกับอาหารที่มีส่วนผสมของ secoisolariciresinol diglucoside (SDG) ขนาด 1 ก./กก. หรืออาหารที่มีส่วนผสมของน้ำมันเมล็ดลินินขนาด 38.5 ก./อาหาร 1 กก. หรืออาหารที่มีส่วนผสมของ SDG และน้ำมันเมล็ดลินิน	8 สัปดาห์	SDG และน้ำมันเมล็ดลินินสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยา tamoxifen ได้ แต่การให้ร่วมกับน้ำมันเมล็ดลินินมีประสิทธิภาพดีที่สุด (9)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	tamoxifen ขนาด 5 มก. ร่วมกับอาหารที่มีกรดไขมันโอเมกา-3 ที่แยกได้จากใบเลี้ยงของเมล็ดลินิน 82 ก./กก.	8 สัปดาห์	กรดไขมันโอเมกา-3 ที่แยกได้จากใบเลี้ยงของเมล็ดลินินสามารถลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง MCF-7 และอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยา tamoxifen (10)
- trastuzumab	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	trastuzumab ขนาด 2.5 และ 5.0 มก./กก. ร่วมกับอาหารที่มีน้ำมันเมล็ดลินิน 80 ก./กก.	6 สัปดาห์	trastuzumab ขนาด 2.5 มก./กก. ร่วมกับน้ำมันเมล็ดลินินสามารถต้านเซลล์มะเร็ง BT-474 ได้ดีกว่าการให้ trastuzumab ขนาด 2.5 มก./กก. เพียงอย่างเดียว และมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการให้ trastuzumab ขนาด 5.0 มก./กก. (ทั้งที่มีและไม่มีน้ำมันเมล็ดลินิน ร่วมด้วย) แสดงให้เห็นว่าน้ำมันเมล็ดลินินอาจเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา trastuzumab (11)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	trastuzumab ขนาด 2.5 มก./กก. ร่วมกับอาหารที่มีเมล็ดลินิน 10%	5 สัปดาห์	เมล็ดลินินช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้กับสัตว์ทดลองเมื่อให้ร่วมกับยา trastuzumab (12)
	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	trastuzumab ขนาด 1 และ 2.5 มก./กก. ร่วมกับอาหารที่มีน้ำมันเมล็ดลินิน 4%	4 สัปดาห์	อาหารที่มีน้ำมันเมล็ดลินิน 4% ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง BT-474 แต่มีผลเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา trastuzumab ขนาด 2.5 มก./กก. (13)

เอกสารอ้างอิง

1. ราชันย์ ภู่มา, สมราน สุดดี, บรรณาธิการ. ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย เต็ม สมิตินันทน์ ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2557. กรุงเทพฯ: สักนักงานหอพรรณไม้ สำนักวิจัยการอนุรักษ์ป่าไม้และพันธุ์พืช กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช; 2557.
2. นันทวัน บุณยะประภัศร และอรนุช โชคชัยเจริญพร, บรรณาธิการ. สมุนไพร..ไม้พื้นบ้าน (2). กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2541: 640 หน้า.
3. *Linum usitatissimum* L. The plant list. [Internet]. 2013 [cited 2021 Apr 23]. Available from: http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2353429
4. Council of Scientific & Industrial Research. The Wealth of India: A dictionary of raw materials and industrial products Vol. VI. Calcutta: Sree Saraswaty Press Ltd., 1962:483pp.
5. Brandin H, Viitanen E, Myrberg O, Arvidsson AK. Effects of herbal medicinal products and food supplements on induction of CYP1A2, CYP3A4 and MDR1 in the human colon carcinoma cell line LS180. Phytother Res. 2007;21:239-44.
6. Billinsky J, Maloney K,Krol E, Alcorn J. A comparison between lignans from creosote bush and flaxseed and their potential to inhibit cytochrome P450 enzyme activity. In: Vallisuta O, Olimat SM,editors. Drug Discovery Research in Pharmacognosy. London, IntechOpen; 2012. p.145-64.
7. Chen J, Hui E, Ip T, Thompson LU. Dietary flaxseed enhances the inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) in nude mice. Clin Cancer Res. 2004;10(22):7703-11.
8. Chen J, Power KA, Mann J, Cheng A, Thompson LU. Flaxseed alone or in combination with tamoxifen inhibits MCF-7 breast tumor growth in ovariectomized athymic mice with high circulating levels of estrogen. Exp Biol Med (Maywood). 2007;232(8):1071-80.
9. Saggar JK, Chen J, Corey P, Thompson LU. Dietary flaxseed lignan or oil combined with tamoxifen treatment affects MCF- 7 tumor growth through estrogen receptor- and growth factor signaling pathways. Mol Nutr Food Res. 2010;54(3):415-25.
10. Chen J, SaggarJK, Corey P, Thompson LU. Flaxseed cotyledon fraction reduces tumour growth and sensitises tamoxifen treatment of human breast cancer xenograft (MCF-7) in athymic mice. Br J Nutr. 2011;105:339-47.
11. Mason JK, Chen J, Thompson LU. Flaxseed oil-trastuzumab interaction in breast cancer. Food Chem Toxicol. 2010;48(8-9):2223-6.

12. Mason JK, Fu M-H, Chen J, Yu Z, Thompson LU. Dietary flaxseed-trastuzumab interactive effects on the growth of HER2-overexpressing human breast tumors (BT-474). Nutr Cancer 2013;65(3):451-9.
13. Mason JK, Fu M, Chen J, Thompson LU. Flaxseed oil enhances the effectiveness of trastuzumab in reducing the growth of HER2-overexpressing human breast tumors (BT-474). J Nutr Biochem. 2015;26(1):16-23.
14. Basch E, Bent S, Collins J, Dacey C, Hammerness P, Harrison M,et al. Flax and flaxseed oil (*Linumusitatissimum*): a review by the Natural Standard Research Collaboration. J SocIntegrOncol. 2007;5(3):92-105.
15. Wold RS, Lopez ST, Yau CL, Butler LM, Pareo-Tubbeh SL, Waters DL, et al. Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. J Am Diet Assoc. 2005;105(1):54-63.
16. Ly J, Percy L, Dhanani S. Use of dietary supplements and their interactions with prescription drugs in the elderly. Am J Health-Syst Pharm. 2002;59(18):1759-62.