

- zearealenone; an oestrogenic mycotoxin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(1): 1-18.
- [36] Collins T F, Sprando R L, Black T N, et al. Effects of zearalenone on in utero development in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(9): 1455-1465.
- [37] Wang H, Camargo R O, Memili E. Mycotoxin alpha-zearalenol impairs the quality of preimplantation porcine embryos [J]. *J Reprod Dev*, 2012, 58(3): 338-343.
- [38] Schoevers E J, Fink-Gremmels J, Colenbrander B, et al. Porcine oocytes are most vulnerable to the mycotoxin deoxynivalenol during formation of the meiotic spindle [J]. *Theriogenology*, 2010, 74(6): 968-978.
- [39] Malekinejad H, Schoevers E J, Daemen I J, et al. Exposure of oocytes to the Fusarium toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs [J]. *Biol Reprod*, 2007, 77(5): 840-847.
- [40] Ishigami N, Shinozuka J, Katayama K, et al. Apoptosis in mouse fetuses from dams exposed to T-2 toxin at different days of gestation [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 52(6): 493-501.
- [41] Sehata S, Kiyosawa N, Atsumi F, et al. Microarray analysis of T-2 toxin-induced liver, placenta and fetal liver lesions in pregnant rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2005, 57(1): 15-28.
- [42] Sehata S, Kiyosawa N, Makino T, et al. Morphological and microarray analysis of T-2 toxin-induced rat fetal brain lesion [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(11): 1727-1736.
- [43] Ishigami N, Shinozuka J, Katayama K, et al. Apoptosis in the developing mouse embryos from T-2 toxin-inoculated dams [J]. *Histol Histopathol*, 1999, 14(3): 729-733.
- [44] Collins T F, Sprando R L, Black T N, et al. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36(8): 673-685.
- [45] Voss K A, Riley R T, Snook M E, et al. Reproductive and sphingolipid metabolic effects of fumonisin B(1) and its alkaline hydrolysis product in LM/Bc mice; hydrolyzed fumonisin B(1) did not cause neural tube defects [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 112(2): 459-467.
- [46] Floss J L, Casteel S W, Johnson G C, et al. Developmental toxicity in hamsters of an aqueous extract of *Fusarium moniliforme* culture material containing known quantities of fumonisin B1 [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1994, 36(1): 5-10.
- [47] Pellanda H, Forges T, Bressenot A, et al. Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(6): 976-985.

## 综述

# 植物甾醇的安全性研究进展

张波, 刘河汝, 安秀峰, 代晓曼

(北京联合大学应用文理学院 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191)

**摘要:** 植物甾醇是一类以环戊烷全氢菲为主体骨架, 3位羟基的甾体化合物, 广泛存在于各种植物油、坚果、植物以及蔬菜水果中。植物甾醇具有降低血清中胆固醇的作用, 在防治前列腺疾病、抗癌、抗炎、提高免疫力等方面也具有重要作用。目前作为功能性食品添加剂和食品原料出现在各类食品中。本文就植物甾醇的应用与安全性研究新进展进行综述。

**关键词:** 新资源食品; 植物甾醇; 胆固醇; 安全性

中图分类号: O629.2; R151.3      文献标志码: A      文章编号: 1004-8456(2013)05-0478-05

## Progress of safety research on phytosterols in foods

ZHANG Bo, LIU He-ru, AN Xiu-feng, DAI Xiao-man

(Key Laboratory for Bioactive Material and Functional Food, College of Arts and Science  
Beijing Union University, Beijing 100190, China)

**Abstract:** Phytosterols is a kind of steroidal compound with perhydrocyclopentanophenanthrene as the main structure. Phytosterols are natural components of oil seeds, legumes, and grains. It has been reported that phytosterols could prevent and cure prostate gland disease and act as immune system modulators, and they also have antiinflammation and anticancer properties. Presently, dietary application of phytosterols and phytosterolesters keeps increasing in many food types. In this paper, the application and safety issue of novel food phytosterols is discussed.

**Key words:** Novel food; phytosterols; cholesterol; safety

植物甾醇(phytosterols)主要存在于植物细胞膜中,在各种植物油、坚果及植物种子中含量丰富,尤其是在米糠油、菜籽油以及玉米油中含量较高,植物甾醇的含量平均为总油量的0.3%~0.4%。植物甾醇主要成分为 $\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)、豆甾醇(stigmasterol)和菜油甾醇(campesterol),其中以 $\beta$ -sitosterol为主,占总植物甾醇的60%~90%。近十余年的研究表明<sup>[1]</sup>,每天摄入一定量的植物甾醇可降低血清胆固醇浓度。美国食品药品监督管理局(FDA)、欧盟食品科学委员会(SCF)等发布相关健康声称:适量摄入植物甾醇和植物甾烷醇可降低血液中的胆固醇并确证了植物甾醇类食品的功效性和安全性<sup>[1]</sup>。美国FDA指出,每天总服用量不少于1.3 g植物甾醇酯,可降低心血管疾病的发病率<sup>[2]</sup>。1999年,美国FDA允许在食品涂抹用料中加入20%的植物甾醇酯,世界其他国家的食品公司也相继推出含植物甾醇的功能食品投放市场。近年来,植物甾醇作为功能性食品和添加剂受到了国外食品行业的高度重视,美国、加拿大、澳大利亚、新西兰和许多欧洲国家均允许销售添加植物甾醇的功能食品,用于降低人群血液胆固醇的含量<sup>[2-3]</sup>。在我国,随着人们对植物甾醇保健功能认识的不断深化,功能性植物甾醇食品的开发速度也逐步加快。2010年3月我国卫生部正式批准植物甾醇和植物甾醇酯为新资源食品,由此引起了我国食品行业对开发富含植物甾醇的食用油以及添加植物甾醇食品的重视。目前,我国卫生部、美国FDA以及欧盟推荐的植物甾醇摄入量为1.3~3.0 g/d。植物甾醇及植物甾醇酯在多种食品中的应用呈现不断增加的趋势。

## 1 植物甾醇的化学结构

植物甾醇的结构与动物甾醇(主要是胆固醇,也称为胆固醇)相似,都属于4-无甲基甾醇。结构上唯一不同之处是环戊烷全氢菲骨架带有侧链,正是这些侧链上的微小差异导致了植物甾醇与胆固醇生理功能的极大不同。主要的植物甾醇以及胆固醇的结构式如图1所示。

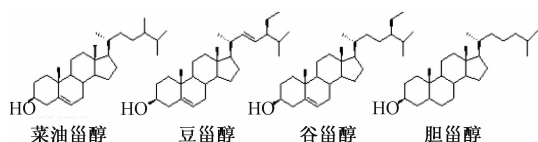


图1 主要的植物甾醇以及胆固醇(胆固醇)的结构

Figure 1 The main phytosterols and cholesterol structure

## 2 植物甾醇的吸收与作用

植物甾醇的结构与胆固醇(胆固醇)相似,其在

人体的吸收途径和胆固醇一样,通过胆固醇吸收蛋白(Niemann Pick C1 like 1, NPC1L1)进行吸收<sup>[3]</sup>,故食用植物甾醇可竞争性地抑制人体肠道对胆固醇的吸收,从而起到降低血液中胆固醇的作用。目前普遍认为,植物甾醇通过抑制小肠对外源性胆固醇(从食物中摄取)以及内源性胆固醇(来源于胆汁)的吸收从而起到降低血清中胆固醇的作用<sup>[4-5]</sup>。前期的研究表明,每天服用2.2 g左右的植物甾醇或植物甾醇酯即可使血浆中胆固醇降低60%左右,低密度脂蛋白胆固醇降低12%左右<sup>[6-9]</sup>。而血清中高水平的总胆固醇或低密度脂蛋白胆固醇是冠心病和缺血性脑卒中等心脑血管疾病的独立危险因素之一。因此近年来,植物甾醇以及植物甾醇酯常作为辅助降低胆固醇的膳食补充剂或功能性食品用于预防动脉粥样硬化和心血管疾病。Demonty等人<sup>[10-11]</sup>的研究表明,低密度脂蛋白胆固醇5年中保持较低水平可使冠心病的发病风险降低27%。我国学者陈茂彬等人<sup>[12]</sup>将3种植物甾醇酯(植物甾醇乙酸酯、油酸酯和硬脂酸酯)对小鼠高脂血症的作用进行比较研究,结果表明,3种植物甾醇酯可不同程度地降低高脂血症小鼠的血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及动脉硬化指数(AI),同时还降低了高脂血症小鼠的肝重、肝脏总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇。付佳等<sup>[13]</sup>运用系统评价方法对植物甾醇/甾烷醇的降血脂作用进行了系统评价,Meta分析结果显示,当饮料以及人造黄油等食品中添加植物甾醇/甾烷醇(每人1.5~3.0 g/d)时,与对照组比较,可以明显降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯的水平。武韬等<sup>[14]</sup>对100名血脂异常的患者进行了植物甾醇酯的干预试验。干预组每人每天服用含1.35 g植物甾醇酯的奶粉,对照组服用安慰剂,试食期为48 d,结果表明,植物甾醇酯对血脂异常患者具有辅助降低总胆固醇和低密度胆固醇的作用。

## 3 植物甾醇的安全性研究

### 3.1 动物试验研究

近年来,有关大量摄入植物甾醇以及植物甾醇酯会引起机体的毒副作用的研究引起学者的广泛关注<sup>[15-16]</sup>。Naito等人<sup>[17-19]</sup>在膳食中添加10%的菜籽油(总植物甾醇含量为0.71 g/kg饲料)给予自发性高血压脑卒中大鼠(SHRSP)、自发性高血压大鼠(SHR)和正常血压的Wistar-Kyoto(WKY)大鼠,共13周,与添加10%的大豆油对照组(总植物甾醇含量为0.29 g/kg饲料)比较,收缩压显著升高,故认为菜籽油中较高的植物甾醇含量可引起大鼠的

血压升高。后来的研究也得出了类似的结果,如Chen等人<sup>[20]</sup>用SHRSP大鼠和WKY大鼠进行植物甾醇酯的干预试验,食物中添加2.0 g/kg的植物甾醇酯,共5周。试验结果表明,食物中添加2.0 g/kg植物甾醇酯可引起SHRSP大鼠心脏舒张压明显升高2~3倍,血管紧张素原(angiotensinogen, Agt)、血管紧张素转换酶1(angiotensin I-converting enzyme 1, *Ace1*)、一氧化碳氧合酶1和3(nitric oxide synthase, *Nos1*, *Nos3*)、环氧合酶2(cyclooxygenase 2, *Cox2*)等的表达量明显升高,因此,作者认为植物甾醇酯引起SHRSP大鼠血压明显升高有可能与肾脏的血压调节基因表达的改变有关,尤其与*Ace1*、*Nos1*、*Nos3*、*Cox2*和*Spon1*基因表达的上调有关。进一步,CHEN等人<sup>[21]</sup>采用雄性WKY大鼠进行试验,每天分别给予WKY大鼠0.2 g/kg的植物甾醇和植物甾烷醇,共5周。结果表明,植物甾醇组其肝脏、主动脉以及肾脏中植物甾醇含量增加了3~4倍,而胆固醇分别降低了40%、31%和19%。植物甾烷醇组其肝脏、主动脉以及肾脏中植物甾醇含量增加了9倍而胆固醇分别降低了16%、20%和14%。植物甾醇和植物甾烷醇组大鼠其胆固醇/植物甾醇或植物甾烷醇比值也均明显降低。另外,植物甾醇和植物甾烷醇还使大鼠的收缩压和舒张压明显升高,肾脏血管紧张素肽原的表达水平明显提高,即大量摄入植物甾醇和植物甾烷醇会引起WKY大鼠在低盐膳食条件下血压仍明显升高,故该作者提出在临床上使用植物甾醇和植物甾烷醇是否对心血管患者有利还有待研究,尤其对一些敏感个体。摄入这类物质可能会增加其与其他物质的相互作用。因此,尽管植物甾醇和植物甾烷醇可显著降低血液中胆固醇的含量,但是对心血管健康的综合效应急需进一步研究。Weingärtner等人<sup>[21]</sup>通过膳食给予小鼠0.2 g/kg的植物甾醇酯,共4周。结果表明,小鼠的血管舒张能力受损并增加了大脑缺血性损伤程度。为了研究植物甾醇酯对胆固醇的降低作用,该研究将载脂蛋白E基因敲除小鼠(*apolipoprotein E gene knockout mice*, *ApoE*<sup>-/-</sup>)随机分成高脂饲料加植物甾醇酯组和高脂饲料加降脂药组。结果表明,高脂饲料加植物甾醇酯组血小板含量明显高于高脂饲料加降脂药组,血浆中植物甾醇浓度与动脉粥样硬化程度呈正相关。该研究表明,食品中添加植物甾醇酯会损伤血管内皮细胞功能,加重缺血性脑损伤,加重小鼠动脉粥样硬化的程度。同时,Weingärtner等人<sup>[22]</sup>还分别给予*ApoE*<sup>-/-</sup>小鼠0.34 g/kg的植物甾醇和植物甾烷醇,共6周。结果表明,在食物中添加植物甾醇和植物甾烷醇使血浆中

胆固醇浓度明显降低,但也使植物甾醇和植物甾烷醇在血浆中的浓度明显升高,而且在肝脏和脑组织中的含量也明显增加,另外还增加了血液中单核细胞的数量以及超氧化和脂质过氧化产物的含量。基于这些结果,该作者强调指出,有必要深入研究食物中添加植物甾醇和植物甾烷醇的安全性和临床有效性。Vanmierlo等人<sup>[23]</sup>的研究也表明,每天从食物中给予C57BL/6Ncrl小鼠0.2 g/kg体重的植物甾醇,共6周,可使血液中低密度胆固醇降低10%左右,但同时也使血液中植物甾醇含量增加2倍以上,并对动脉血管产生不利影响,使血压升高,有促动脉粥样化作用以及促炎症作用。植物甾醇还大量积累在脑和肝脏等组织中高达2~3倍。同时还发现,不同的植物甾醇穿过血-脑屏障的能力不同,体外培养脑内皮细胞试验也表明,菜油甾醇透过血-脑屏障的能力远大于谷甾醇。该项试验结果表明,植物甾醇可透过血-脑屏障,不可逆地积累在脑组织中,其对机体及各个器官的影响还需进一步深入研究。Martinena等人<sup>[24]</sup>在最新的一项研究中指出,用含植物甾烷醇0.8%的饲料饲喂*Apc*<sup>Min</sup>小鼠9周,测定盲肠内容物以及肠黏膜的植物甾醇和植物甾烷醇的含量,采用Western blotting测定 $\beta$ -catenin( $\beta$ -联蛋白)、细胞周期蛋白cyclin D1以及表皮生长因子受体EGFR(epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞外信号调节激酶1或2(extracellular signal-regulated kinase1/2, *ERK* 1/2)的含量。试验结果表明,植物甾烷醇可诱导小肠腺瘤数量的增加但没有影响腺瘤的大小。另外,植物甾烷醇也使磷酸化 $\beta$ -catenin、核细胞周期蛋白cyclin D1、总EGFR以及磷酸化EGFR的含量增加,即植物甾烷醇可能通过激活EGFR等,EGFR通过促使 $\beta$ -catenin磷酸化并转移到核内,刺激细胞周期蛋白cyclin D1的高表达,从而诱导小肠肿瘤的形成。

### 3.2 人类流行病学研究

人类流行病学研究结果也表明,大量补充植物甾醇可使血液中低密度脂蛋白胆固醇降低,但也可能对心血管系统产生不利影响。如Weingärtner<sup>[22]</sup>的研究表明,受试者食用含植物甾醇酯的人造黄油后,血浆和总动脉瓣膜中植物甾醇酯含量明显增加,尤其是总动脉瓣膜中植物甾醇酯含量增加了5倍。Assmann等人<sup>[25]</sup>的研究结果表明,血浆中高植物甾醇含量会增加患动脉粥样硬化的风险,尤其对于植物甾醇血症患者,目前认为其血浆中高浓度的植物甾醇是患冠心病的高风险因子。Rajaratnam等人<sup>[26]</sup>的研究表明,绝经期后的妇女谷甾醇/胆固醇、菜油甾醇/胆固醇比值较高者其患冠状动脉粥

样硬化的风险也较高。Sudhop 等人<sup>[27]</sup>的研究表明,冠心病家族史受试者的患病风险与性别、年龄以及血浆中甘油三酯以及低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇没有明显的相关性而与植物甾醇含量相关,受试者血浆中菜油甾醇和谷甾醇的含量较高且菜油甾醇/胆固醇以及谷甾醇/胆固醇的比例也明显高于正常人。这些结果均支持植物甾醇可能是冠心病的致病因子。但也有一些相反的研究报道,如 Pinedo 等人<sup>[28]</sup>对 373 名冠心病患者以及 758 名正常人群的研究表明,血浆中较高的但仍然在生理允许范围内的植物甾醇含量与冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)没有明显的相关性,在身体健康状况正常的个体也没有观察到冠状动脉粥样硬化。因此该作者指出,在生理范围内,膳食中添加植物甾醇还是比较安全的。Windler 等人<sup>[29]</sup>对绝经期前后的妇女进行的人群研究数据也并未显示血清中植物甾醇含量与冠心病之间有明显的相关性。Fassbender 等人<sup>[30]</sup>在一项研究人类老龄化问题的研究项目中,对 1 242 名平均年龄 65 岁的人群研究表明,冠心病患者血浆中植物甾醇含量以及植物甾醇/胆固醇比值明显低于正常人,但是高  $\beta$ -sitosterol 浓度可明显降低冠心病的风险 ( $OR = 0.78, CI: 0.62 \sim 0.98, P < 0.05$ )。相反,研究组中各个体间植物甾醇、胆固醇合成标志物(烯胆固醇、羊毛甾醇和链甾醇)以及植物甾醇、胆固醇合成标志物与胆固醇的比值差异无统计学意义。因此该项研究认为,植物甾醇对于冠心病的作用是中立的或许还有保护作用。Richelle 等人<sup>[31]</sup>的临床研究还表明,每人每天以饮料的形式补充 2.2 g 植物甾醇,与对照组比较,胆固醇的吸收降低 60%,但同时人体对  $\beta$ -胡萝卜素的吸收也降低了 50%、 $\alpha$ -生育酚的吸收降低了 20%,而维生素 A、D、K 在血浆中的浓度变化差异无统计学意义。Hendriks 等人<sup>[32]</sup>通过在面包中添加植物甾醇,研究植物甾醇对胆固醇的降低作用以及对脂溶性维生素的影响作用。结果表明,与普通面包组比较,食用添加了较低剂量的植物甾醇面包(每人 0.83、1.61、3.24 g/d)的受试者,其血清中总胆固醇以及低密度脂蛋白胆固醇含量降低,低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的比值也降低,差异均有统计学意义。食用添加了不同剂量植物甾醇面包的受试者血清中维生素 K1、25-羟基-维生素 D、番茄红素以及  $\alpha$ -生育酚含量变化差异无统计学意义,但是中、高剂量植物甾醇面包组(植物甾醇含量分别为 1.61 和 3.24 g)受试者,其血清中胡萝卜素(包括  $\alpha$ -胡萝卜素和  $\beta$ -胡萝卜素)含量分别降低了 11% 和 19%。该

研究的结论是,大量摄入植物甾醇会影响脂溶性维生素的吸收。造成这种作用的原因可能是,植物甾醇在小肠中不仅仅抑制胆固醇的吸收也可抑制其他亲脂分子的吸收以及影响在乳糜颗粒中的相互作用。因此学者们认为,膳食补充植物甾醇可降低血浆中胆固醇的含量但也降低了人体对脂溶性维生素以及脂溶性抗氧化物质如  $\beta$ -胡萝卜素、叶黄素、番茄红素等的吸收。降低这些物质的生物利用度,需要另外补充这些物质以维持体内的平衡。但植物甾醇以低于 1.6 g 的剂量添加到食品中就可明显降低胆固醇以及低密度脂蛋白胆固醇的含量而不至于引起脂溶性维生素吸收的改变。

#### 4 总结

综上所述,目前的动物研究以及临床和流行病学资料还无法确定长期膳食补充植物甾醇和植物甾醇对人类心血管疾病以及其他器官的利弊。目前唯一能肯定的是,膳食补充植物甾醇和植物甾醇能够降低血浆中胆固醇的含量。因此,进一步全面深入地研究植物甾醇和植物甾醇的作用机理,明确其对人类心血管疾病以及其他器官的影响是目前急需进行的研究内容。

#### 参考文献

- [1] Food and Drug Administration, Health and Human Services. // Food labeling: health claims; plant sterol/stanol esters and coronary heart disease; interim final rule[J]. Fed. Regist, 2000, 65(8): 54685-54739.
- [2] Wester I. Cholesterol-lowering effect of plant sterols[J]. Eur J Lipid Sci Tech. 2000, 102(1):37-44.
- [3] L'abbé M R, Dumais L, Chao E. et al. Health claims on foods in Canada[J]. J Nutr, 2008, 138(6):1221S-1227S.
- [4] Ostlund RE Jr. Phytosterols in human nutrition[J]. Annu Rev Nutr, 2002, 22:533-549.
- [5] Weststrate J A, Meijer G W. Plant sterol enriched margarines and reduction of plasma total and LDL cholesterol concentrations in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolaemic subjects [J]. Eur J Clin Nutr 1998, 52:334-343.
- [6] Lees A M, Mok H Y I, Lees R S, et al. Plant sterols as cholesterol-lowering agents: clinical trials in patients with hypercholesterolemia and studiessterol balance [J]. Arteriosclerosis, 1977, 28(3):325-328.
- [7] Harry R D, ZHU L J, Lizbeth M H, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(32):33586-33592.
- [8] Lichtenstein A H, Appel L J, Brands M, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26:2186-2191.
- [9] Law M. Plant sterol and stanol margarines and health[J]. BMJ,

- 2000,320(7238):861-864.
- [10] Von Bergmann K, Sudhop T, Lütjohann D. Cholesterol and plant sterol absorption; recent insights[J]. *Am J Cardiol* 2005, 96(1): 10-14.
- [11] Demonty I, Ras R T, Knaap van der Knaap HC, et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake[J]. *J Nutr*, 2009, 139(2): 271-284.
- [12] 陈茂彬, 黄琴, 吴谋成. 三种植物甾醇酯预防小鼠高脂血症作用的比较[J]. *中国粮油学报*, 2005, 20(2): 80-82.
- [13] 付佳, 杨月欣, 张立实, 等. 植物甾醇/甾烷醇对血脂作用的系统评价研究[J]. *营养学报*, 2008, 30(2): 181-189.
- [14] 武韬, 卢长林, 马小丽, 等. 植物甾醇酯对血脂异常患者血脂调节作用的临床观察研究[J]. *首都公共卫生*, 2012, 6(3): 105-109.
- [15] Weingärtner O, Lütjohann D, Shengbo Ji, et al. Vascular effects of diet supplementation with plant sterols [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51(16): 1553-1561.
- [16] Calpe-Berdiel L, Méndez-González J, Blanco-Vaca F, et al. Increased plasma levels of plant sterols and atherosclerosis: a controversial issue [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11(5): 391-398.
- [17] Naito Y, Kasama K, Yoshida H, et al. Thirteen-week dietary intake of rapeseed oil or soybean oil as the only dietary fat in Wistar Kyoto rats change in blood pressure [J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(9): 811-816.
- [18] Naito Y, Konishi C, Katsumura H, et al. Increase in blood pressure with enhanced Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats after 4-weeks intake of rapeseed oil as the sole dietary fat [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2000, 87(3): 144-148.
- [19] Naito Y, Yoshida H, Nagata T, et al. Dietary intake of rapeseed oil or soybean oil as the only fat nutrient in spontaneously hypertensive rats and Wistar Kyoto rats—blood pressure and pathophysiology [J]. *Toxicology*, 2000, 146(2-3): 197-208.
- [20] CHEN Q, Gruber H, Swist E, et al. Influence of dietary phytosterols and phytostanols on diastolic blood pressure and the expression of blood pressure regulatory genes in SHRSP and WKY inbred rats [J]. *Br J Nutr*, 2009, 102(1): 93-101.
- [21] CHEN Q, Gruber H, Swist E, et al. Dietary phytosterols and phytostanols decrease cholesterol levels but increase blood pressure in WKY inbred rats in the absence of salt-loading [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7(1): 2-11.
- [22] Weingärtner O, Ulrich C, Lütjohann D, et al. Differential effects on inhibition of cholesterol absorption by plant stanol and plant sterol esters in apoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(3): 484-492.
- [23] Vanmierlo T, Weingärtner O, Pol Svd, et al. Dietary intake of plant sterols stably increases plant sterol levels in the murine brain [J]. *The Journal of Lipid Research*, 2012, 53(4): 726-735.
- [24] Marttinena M, Päivrintaa E, Storvikb M, et al. Plant stanols induce intestinal tumor formation by up-regulating Wnt and EGFR signaling in Apc Min mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1): 343-352.
- [25] Assmann G, Cullen P, Erbey J, et al. Plasma sitosterole elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men; results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, 16(1): 13-21.
- [26] Rajaratnam R A, Gylling H, Miettinen T A. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women [J]. *J Am. Coll Cardiol*, 2000, 35(5): 1185-1191.
- [27] Sudhop T, Gottwald B M, von Bergmann K. Serum plant sterols as a potential risk factor for coronary heart disease [J]. *Metabolism*, 2002, 51(12): 1519-1521.
- [28] Pinedo S, Vissers M N, von Bergmann K, et al. Plasma levels of plant sterols and the risk of coronary artery disease: the prospective EPIC-Norfolk Population Study [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(1): 139-144.
- [29] Windler E, Zyriax B C, Kuipers F, et al. Association of plasma phytosterol concentrations with incident coronary heart disease. Data from the CORA study, a case control study of coronary artery disease in women [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 284-290.
- [30] Fassbender K, Lütjohann D, Dik M G, et al. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk—The LASA study [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 283-288.
- [31] Richelle M, Enslin M, Hager C, et al. Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -tocopherol in normocholesterolemic humans [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 171-177.
- [32] Hendriks H F J, Weststrate J A, Van Vliet T, et al. Spreads enriched with three different concentrations of vegetable oil sterols and the degree of cholesterol lowering in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic subjects [J]. *Eur J Clin Nutr*, 1999, 53(4): 319-327.