



从法尼酯 X 受体探讨女子以肝为先天理论与乳腺癌发病的关系

于书春¹,谷志超¹,安洁心¹,邢晓静²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

摘要:当代常见的女性恶性肿瘤之一就是乳腺癌,这一疾病严重地威胁了女性的身心健康。肝脏在乳腺癌的疾病发病中具有重要的作用,“女子以肝为先天”这一论述在清代中医名著《临证指南医案》中曾被明确提出,在中医基础理论中,肝脏为疏泄和藏血重要脏器,因而情志失调常引起肝之疏泄失调,进而导致人身气机之郁结不畅,肝气不舒又致血行不畅,乳络闭阻,日久疾病发生。法尼酯 X 受体是以胆汁酸为配体的孤儿核受体,主要分布在肝内和胃肠道内。近年来,多项研究表明法尼酯 X 受体在乳腺癌的发病及远期预后中具有重要作用。在女子以肝为先天的理论基础,探讨法尼酯 X 受体与乳腺癌发病的关系为临床提供更多治疗乳腺癌的思路。

关键词:乳腺癌; FXR; 肝

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1671-7813(2023)12-0074-04

Relationship between Liver as Congenital Theory and Breast Cancer in Women from Farnyl X Receptor

YU Shuchun¹, GU Zhichao¹, AN Jiexin¹, XING Xiaojing²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Liaoning Cancer Hospital & Institute, Shenyang 110042, Liaoning, China)

Abstract: One of the common female malignancies in modern times is breast cancer, which seriously threatens women's physical and mental health. The liver plays an important role in the onset of breast cancer diseases, and the discussion that “women take the liver as a congenital” has been clearly proposed in the Qing Dynasty Chinese medicine masterpiece *Medical Records for Clinical Guidance*. In the basic theory of traditional Chinese medicine, the liver is an important organ for soothing and storing blood, so emotional disorders often cause liver failing to soothe, which in turn leads to Qi stagnation, uncomfortable liver Qi can cause poor blood flow, breast collateral obstruction and long-term diseases. Farnes ester X receptors are orphan nuclear receptors with bile acids as ligands, mainly distributed in the liver and gastrointestinal tract. In recent years, a number of studies have shown that farnimate X receptor plays an important role in the onset and long-term prognosis of breast cancer. Under the theoretical basis of women's liver as the innate theory, the relationship between farnimate X receptor and the incidence of breast cancer is explored to provide more ideas for the clinical treatment of breast cancer.

Keywords: breast cancer; farnesoid X receptors; liver

乳腺癌的疾病发病率在近年来呈现出上升的态势,在2021年的年初,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布了全球癌症的统计报告,报告中表明乳腺癌的疾病发病率在2020年时已经超过了肺癌的发病率,目前居全球首位。国内流行病学研究表明,中国女性乳腺癌发病率相较往年均呈显著上升趋势^[1-2],因此乳腺癌防治在当下具有重要研究意义。中医学中将肝和肾分别视为女子和男子的先天之本,与此同时肝主疏泄,又能调畅气机,在乳腺癌中起到重要作用。《薛氏医案选》中将其病因总结为“乳岩乃七情所伤,肝经血气枯槁之证”。而《格致余论》中将病机描述

为“忧怒抑郁,长期淤积,无法消散,肝气不顺”。总的来说,乳腺癌发病与正虚邪犯、情志不遂密切相关,其病机主要为情志内伤、肝脾不调;禀赋不足、正气损伤;脏腑失衡、气血两亏。法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)归属于核受体家族,是一种孤儿核受体,并且具有着典型的锌指结构^[3]。因胆汁酸是 FXR 的配体,它也是最早被发现的胆汁酸受体,所以又叫胆汁酸受体^[4-5]。FXR 在胆汁、胆固醇、脂蛋白以及糖的代谢中均起着重要作用。实验发现,FXR 的表达异常与乳腺癌的增殖密切相关^[6]。可以通过激活 FXR 抑制乳腺癌细胞的活性及相关信号传导^[7]。FXR 与肝也有着密切关系,FXR 阴性的小鼠胆汁酸水平明显增高,促炎细胞因子的表达增加,小鼠的肝损伤和肝癌的发病率升高^[8]。还有实验发现 FXR 可以通过抑制 IL-6、COX-2、NF- κ B 的活性,进而促进肝癌细胞凋亡^[9]。肝作为调畅气机的重要环节,肝气调达能调节胆汁的分泌;胆汁的分泌受阻则影响肝的疏泄功能。实验表明,FXR 可以通过影响胆汁酸影响肝的生理功能。

基金项目: 辽宁省“百千万人才工程”资助项目(2020514)

作者简介: 于书春(1996-),男,辽宁大连人,硕士,研究方向:中西医结合临床肿瘤学。

通讯作者: 邢晓静(1974-),女,辽宁沈阳人,主任医师,博士,研究方向:肿瘤学。E-mail:13940066477@163.com。



1 女子以肝为先天理论与乳腺癌发病

1.1 情志内伤、肝脾不调为病机之始

中医认为肝主疏泄,为将军之官,其性刚强,可疏泄情志,同时与气血的运行、脏腑的活动密切相关。《黄帝内经》中记载了足厥阴肝经的循行路线,肝经上行至膈,散布于胸胁,同时围绕着乳头,阐述了肝经的循行与乳房的关系。《外科正宗》也提到“乳房阳明胃经,乳头厥阴肝经所属”,进一步阐述了乳房与脏器的络属关系。在脏腑病机方面,《外科医镜》认为大凡是乳岩,均由情志忧郁伤肝,以及思虑过度伤脾所致,明确表明肝脾不调是疾病发生的重要原因。肝脾互为先后天之本,同时肝脾关系密切,肝脾不调,则气滞水停,进而导致瘀血阻滞。现代肿瘤专家林丽珠教授认为,情志抑郁、肝气郁结是乳腺癌重要的致病因素^[10]。上述观点的共性之处在于强调情志因素在乳腺癌发生发展中的重要性,其中七情内伤影响乳腺癌主要表现为忧郁、愤怒2种情志。这些证据提示,由情志失调导致的心理问题及其引发的肿瘤疾病成为传统医学和现代医学关注的焦点。在乳腺癌的治疗方面,现代医学的主要治疗方式为放化疗、手术以及内分泌治疗、免疫治疗等,但由于治疗的有创性以及治疗过程中的不良反应,疗程中后期的患者常发生心理问题,包括但不限于一些不同程度的焦虑、抑郁等。进一步加重患者肝气的郁结不畅。而在中医体系中,乳腺癌的重要证型之一是肝郁气滞证,疏肝解郁成为中医临床治疗乳腺癌最常用的治法。一些具有疏肝解郁功效的中药也具有抗乳腺癌的作用,如柴胡、枳壳、香附、郁金、白芍等。乳腺癌从疏肝解郁、理气健脾的治法出发,运用中医方剂和药物防治加以情绪疏导,使肝脾得调、郁得以疏、毒得以解,维持乳腺癌患者机体内部环境稳态,从而调节乳腺癌患者情绪及提高生活质量。

1.2 禀赋不足、正气损伤为内在之因

“女子以肝为先天”是《临证指南医案》中的重要论点,而乳腺癌多为女子所患,乳腺癌常由禀赋不足,外邪乘虚而入,引起人身之气血循行不通畅所致。叶天士曰:“肝为风木之脏,又为将军之官,其性急而动。故肝脏之病,较之他脏为多,而于女子尤甚”。因此,从“女子以肝为先天”阐述从肝论治乳腺癌具有重要意义。肝主疏泄,气行血行,气滞血瘀,肝气条达,则任脉通利;肝主疏泄失司,肝气郁结,气滞血瘀,则脉络阻塞,日久成聚。中医认为女子属阴,有经、带、胎、产的生理特点,均以血为用,故有女子以血为根本之说。但在乳腺癌疾病演变过程中,往往会伴随血瘀,日久则会伤血。《灵枢·五音五味》:“妇人生有余于气,不足于血,以其数脱血也”。肝为藏血之脏,血伤则肝首先受累,肝失血养,疏泄失职,诸病滋生而见其他病症,也可直接影响肝的功能,肝体阴而用阳,体阴表现在藏血功能上,用阳指其病理表现,这与女子以血为根本相互为用,相互影响,互为因果^[11]。同时,先天的基因方面对乳腺癌的致病也有一定的影响。研究表明,具有明确遗传易感基因的乳腺癌,约占全部乳腺癌的10%^[12]。大多数乳腺癌遗传易感基因位于人常染色体上,可以通过常染色体显性的方式,由亲本遗传给子代^[13]。在临床实践中,补虚药也常应用于乳腺癌的治疗中,如白术、甘草、黄芪、白芍、当归等均有大量应用^[14]。王妍彦在临床上使用自拟扶正消瘤方辅助治疗乳腺癌,扶正消瘤方可以增强疗效并且有效控制了肿瘤标志物水平,改善了患者生活质量^[15]。张红卫等^[16]采用扶正消瘤1号方联合顺铂、培美曲塞化疗失败的三阴性乳腺癌患者,结果显示此治疗方案能

降低肝肾损伤、消化道、骨髓抑制等不良反应,改善腰膝酸软和脾胃虚弱等症状。

1.3 脏腑失衡、气血两亏为疾病之渐

中医学认为,乳腺癌以脏腑亏虚、气血不足为发病之本,气郁、痰浊、瘀血、热毒等为发病之标^[17]。《素问·举痛论篇》“百病生于气也”及《外证医案汇编》中言:“正气虚则为岩”。人体之正气匮乏不足,则推动气血运行无力,因而导致气血津液的运行均不畅通,血停乳络,日久则成乳腺癌。而《医宗必读》中也提到“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”。同时,《难经八难》中记载“气者,人之根本也”。更是强调辅助正气的重要性。正气强盛于内,邪气难以侵犯,肿瘤可受到抑制或不发病^[18]。妇女以血为本,以气为用,机体气机逆乱郁滞,脏腑失调,导致全身精气血运行不畅,无法濡养乳房,乳房失养亏虚、阴阳失和,则易导致气血两虚,长此以往,机体状态继续恶化,则终致病机变化,造成乳岩的发生;经络为气血运行之通路,足厥阴肝经、足阳明胃经、足少阳胆经联络于乳络,经络中气血运行失常,经络阻滞,日久化而为岩^[19]。通过化疗、手术、放疗等治疗手段后,患者机体容易不耐攻伐,正气渐损,终致脏腑亏虚;同时,脾胃之气受到化疗药物的损伤,引起脾胃的运化失和,气血津液生化乏源;或因晚期患者肿瘤细胞的生长、扩散,久病脏腑亏损,无力推动气血运行,导致气血两虚^[15]。《医林改错》中提到:人体元气亏虚之时,则不能充养血管,血管内失去气的推动便会导致血停成瘀,表明了气虚血瘀的逻辑关系。临床常用白术、人参、熟地黄、当归等补充气血。刘莹在临床中应用香贝养荣汤治疗晚期乳腺癌的患者,可明显改善相关临床症状,调节免疫系统,同时降低化疗的不良反^[20]。

2 FXR与乳腺癌

法尼酯类X受体是一种核受体超家族成员,主要调控代谢相关的一系列基因,与胆汁酸、葡萄糖和脂质代谢有着密切关系,随后的研究报道鹅去氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)等胆汁酸是其主要的激动剂^[21]。近年来发现还与癌症有着密切的关系^[22]。

研究表明,FXR在乳腺癌的多个阶段和患者的生存中发挥着重要作用。印永祥在临床研究发现,FXR表达率在正常的乳腺组织里是100%,在浸润性导管癌的组织里却仅为55.88%,同时,他还发现了FXR蛋白的表达,在乳腺癌淋巴结转移组中明显高于无淋巴结转移组^[23]。FXR高表达并保留在细胞质中可能与轻微的侵袭性肿瘤有关,这一点在大多数的乳腺癌临床病例中都得到了证实。它还与浸润性乳腺癌患者较长的总体无病生存期有关^[24]。CDCA激活FXR可增强ER+的乳腺癌细胞的增殖,而siRNA和雌激素抑制剂对FXR的抑制可逆转这种作用^[6]。CDCA诱导的FXR-ER二聚体形成增加,通过增加RUNX2的表达,使乳腺癌细胞能够模拟骨组织的表达模式和微环境,从而增强乳腺癌细胞诱导骨组织转移的能力^[25]。IWAO K等^[26]研究发现,胆汁酸通过激活FXR的高表达促进乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖和转移,低浓度的FXR激动剂脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)(10 μmol/L)同样也可有助于乳腺癌MDA-MB-231细胞的存活和迁移。同样,另一种胆汁酸,即胆汁酸盐脱氧胆酸钠(bile acid salt sodium deoxycholate, BSDC),通过激活FXR,尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)和f-肌动蛋白(F-actin)的核积累,促进MDA-MB-231细胞向骨组织



迁移^[27]。

除此之外,也有研究报道了 FXR 在乳腺癌中的肿瘤抑制作用。癌症相关成纤维细胞作为肿瘤微环境中的重要成分,也在乳腺癌的疾病进展中具有多重效用。INES BARONE 等^[28]的实验结果表明,FXR 可以通过抑制癌症相关成纤维细胞的活性和内分泌信号通路来抑制乳腺癌的增殖。FXR 的激活剂 GW4064 对 FXR 的激活可抑制 CAFs 诱导的瘦素及其靶基因,同时增加细胞因子信号传导抑制因子 3 (the cytokine signalling 3, SOCS3) 的表达,从而抑制细胞生长和侵袭^[7]。GW4064 激活的 FXR 通过降低整合素连接激酶、细胞分裂控制蛋白 42 同源蛋白、Ras 同源蛋白家族成员 A、肌球蛋白轻链、Ras 相关 C3 肉毒毒素底物 1 和磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白,从而抑制乳腺肿瘤癌症相关成纤维细胞的迁移^[28]。FXR 激动剂可通过激活 FXR 可以诱导不同表型的乳腺癌细胞 [MCF-7 (受体阴性), MCF-10A (正常), MDA-MB-231 和 MDA-MB-468 (三阴性)] 凋亡并抑制其增殖^[29]。此外,CDCA 和他莫西芬联合治疗通过抑制 egfr 诱导的 HER2 磷酸化和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的激活,也产生了类似的效果^[30]。此外,核桃油提取物及其成分激活 FXR 及其相关靶点,导致 MCF-7 细胞增殖下降^[31]。

3 FXR 与肝

FXR 是第一个被确认的胆汁酸激活的核受体,被认为是胆汁酸稳态的主要调节者^[4]。FXR 作为胆汁酸的主要传感器,介导胆汁酸合成的抑制性反馈,防止胆汁酸水平过高所导致胆汁淤积性肝损伤。在肝脏中,FXR 抑制胆汁酸吸收转运体在窦道膜上的表达,并诱导胆盐输出蛋白 (bile salt export protein, BSEP) 将胆汁酸转运到胆汁中,从而使肝细胞中的胆汁酸维持在很低的水平^[32]。目前肝脏中的 FXR 对葡萄糖和脂质代谢生理调节的影响已被广泛研究^[33]。具体而言,肝脏中 FXR 的激活能够抑制脂肪的再次生成,其具体机制是通过硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1、甾醇调节元件结合蛋白 1、脂肪酸合酶以及乙酰辅酶 A 羧化酶抑制来达成^[34]。并且还通过靶向脂蛋白如磷脂转移蛋白 (phospholipid transfer protein, PTP)^[35] 和载脂蛋白 C-III (apolipoprotein C-III)^[36] 来影响脂质转运。此外,肝脏 FXR 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α 来调节脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO)^[37] 的关键转录因子和上调肝脏 FGF21 的表达和分泌^[38],来诱导甘油三酯的水解并促进脂质氧化和酮生成^[39-40]。肝脏 FXR 的激活也被证明可以抑制碳水化合物反应元件结合蛋白 (carbohydrate-response element-binding protein, ChREBP)^[41],该蛋白调节糖降解相关基因并在慢性高血糖下促进肝脏脂肪生成。

4 小结

乳腺癌在中医里被归纳为“乳岩”“奶岩”“翻花岩”“乳石痈”“石奶”等。在《校注妇人良方》中对乳腺癌各阶段的症状有着详细的描述“乳房中最初有小核或与鳖棋子类似,无痛感、无红肿,病情继续发展后小核长大如山峰,皮肤破溃如熟,或是乳房内破溃如岩穴,血水滴沥,此症状为气血亏损,肝脾郁怒,称之为乳岩”。《丹溪心法·六郁》里认为:当人身之气血调和时,百病不生;反之,若气血怫郁,则百病始生。阐述了气机畅达对于人体的重要性,人体气机不畅,则会导致脏腑失和、气血凝滞,形成肿块。在中医的理论体系中,乳腺癌的发生发展均与肝有着密切的关联,《知医必辨·论肝气》里曾提到:

“五脏之病,肝气居多,而妇人尤甚”。对乳腺癌研究的进一步发展,治疗乳腺癌的方法越来越完善,基于女子以肝为先天理论更是治疗乳腺癌的重要理论之一。女子有经、带、胎、产的生理特点。五脏之中,肝与女子病的关系十分密切。肝藏血,主疏泄,故在病理上常表现为气郁与血虚^[42]。乳腺癌属本虚标实之症,整体虚与局部实互见。正气亏损、脏腑阴阳失调是乳腺癌发生的基础,七情内伤是乳腺癌发病的重要因素。而中医从整体出发,辨证论治,具有广泛的适应性和独特的优势^[43]。

FXR 主要有两种亚型分别是 FXR α 和 FXR β 。FXR α 在人体中主要功能是调控胆汁酸合成、转运和代谢^[44]。由胆汁酸所介导的 FXR α 的激活,能通过调控凋亡、糖脂代谢、细胞增殖以及炎症反应相关的信号通路,进而发挥关键的调控作用^[45]。FXR α 相比,FXR β 的功能尚在探索之中^[46],FXR 在乳腺癌的不同阶段均起到重要作用,FXR 的高表达和低表达均可促进乳腺癌细胞的增殖和迁移。但是,适度的激活 FXR 则可以抑制乳腺癌细胞的增殖,并促进其的凋亡,这表明了 FXR 对乳腺癌有着双向调控的作用。临床应用 FXR 调节剂的时候应谨慎把握用量,精准治疗,并减少不良事件的发生。肝气疏泄,则胆汁化生正常,二者关系密切,而 FXR 能够通过影响胆汁的合成、转运、代谢,从而影响肝和胆的生理功能。中医认为肝与乳腺癌有着密不可分的关系,同时实验表明 FXR 的表达对乳腺癌有着调控作用。基于 FXR 与肝的关系以及女子以肝为先天的理论基础对乳腺癌进行辨证论治,能为乳腺癌的临床治疗提供新的治疗发现和更多的理论依据,但目前该领域的相关研究仍较少,还需要进一步动物实验和临床研究进行验证。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134 (7): 783-791.
- [3] 娄桂予. 人法尼酯 X 受体基因转录调控的研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2007.
- [4] MAKISHIMA M, OKAMOTO AY, REPA JJ, et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids [J]. Science, 1999, 284 (5418): 1362-1365.
- [5] WANG H, CHEN J, HOLLISTER K, et al. Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR [J]. Mol Cell, 1999, 3 (5): 543-553.
- [6] JOURNE F, DURBECQ V, CHABOTEAUX C, et al. Association between farnesoid X receptor expression and cell proliferation in estrogen receptor-positive luminal-like breast cancer from postmenopausal patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115 (3): 523-535.
- [7] GIORDANO C, BARONE I, VIRCILLO V, et al. Activated FXR Inhibits Leptin Signaling and Counteracts Tumor-promoting Activities of Cancer-Associated Fibroblasts in Breast Malignancy [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21782.
- [8] WOLFE A, THOMAS A, EDWARDS G, et al. Increased activation of the Wnt/ β -catenin pathway in spontaneous hepatocellular carcinoma observed in farnesoid X receptor knockout mice [J]. J Pharmacol



- Exp Ther, 2011, 338(1): 12-21.
- [9] WANG YD, CHEN WD, WANG M, et al. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor kappaB in hepatic inflammatory response [J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1632-1643.
 - [10] 陈汉锐, 李阳. 林丽珠教授运用疏肝养肝法治疗乳腺癌经验介绍[J]. *新中医*, 2010, 42(6): 136-137.
 - [11] 王艳娜, 路凤阳, 王亚娟, 等. 从“女子以肝为先天”论治妇科疾病[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(47): 134-135.
 - [12] NORQUIST BM, HARRELL MI, BRADY MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(4): 482-490.
 - [13] 龚珂, 肖钧方, 刘香婷, 等. 乳腺癌易感基因相关研究现状[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(23): 4184-4190.
 - [14] 刘玲, 胡森, 顾佳麟, 等. 基于数据挖掘方法分析乳腺癌的中医证治规律[J]. *浙江中医药大学学报*, 2022, 46(4): 455-462, 467.
 - [15] 王妍彦. 卡培他滨联合扶正消瘤方治疗进展期乳腺癌疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(3): 306-308.
 - [16] 张红卫, 周维, 沈晓燕, 等. 扶正消瘤1号方联合培美曲塞和顺铂治疗晚期三阴性乳腺癌的临床疗效[J]. *肿瘤药学*, 2016, 6(5): 370-374.
 - [17] 高宇, 王晞星. 从“随其所得”理论看乳腺癌各期的证治转化[J]. *中医杂志*, 2013, 54(16): 1434-1436.
 - [18] 吴存恩, 王瑞平. 王瑞平运用补气法治疗恶性肿瘤经验[J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(3): 28-30.
 - [19] 乔元鑫, 樊志龙, 马艳苗, 等. 从情志致病探讨乳腺癌[J]. *中医临床杂志*, 2022, 34(3): 409-412.
 - [20] 刘莹. 香贝养荣汤加减辨治局部晚期乳腺癌(气血两虚证)的近期疗效及对免疫功能的影响分析[J]. *贵州医药*, 2019, 43(12): 1908-1910.
 - [21] KIEWER SA, MANGELSDORF DJ. Bile Acids as Hormones: The FXR-FGF15/19 Pathway[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(3): 327-331.
 - [22] FU T, COULTER S, YOSHIHARA E, et al. FXR Regulates Intestinal Cancer Stem Cell Proliferation[J]. *Cell*, 2019, 176(5): 1098-1112.
 - [23] 印永祥, 张岩, 赵华. 法尼酯X受体FXR在乳腺浸润性导管癌中的表达[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(1): 36-37, 39.
 - [24] GIAGINIS C, KARANDREA D, ALEXANDROU P, et al. High Farnesoid X Receptor (FXR) expression is a strong and independent prognosticator in invasive breast carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2017, 64(4): 633-639.
 - [25] ABSIL L, JOURNÉ F, LARSIMONT D, et al. Farnesoid X receptor as marker of osteotropism of breast cancers through its role in the osteomimetism of tumor cells[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 640.
 - [26] IWAOKI K, MIYOSHI Y, EGAWA C, et al. Quantitative analysis of estrogen receptor- α and - β messenger RNA expression in breast carcinoma by real-time polymerase chain reaction[J]. *Cancer*, 2000, 89(8): 1732-1738.
 - [27] SILVA J, DASGUPTA S, WANG G, et al. Lipids isolated from bone induce the migration of human breast cancer cells[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(4): 724-733.
 - [28] BARONE I, VIRICILLO V, GIORDANO C, et al. Activation of Farnesoid X Receptor impairs the tumor-promoting function of breast cancer-associated fibroblasts [J]. *Cancer Lett*, 2018, 437: 89-99.
 - [29] NOURA ALASMAEL, RATI MOHAN, LISIANE B MEIRA, et al. Activation of the farnesoid x-receptor in breast cancer cell lines results in cytotoxicity but not increased migration potential[J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(2): 250-259.
 - [30] GIORDANO C, CATALANO S, PANZA S, et al. Farnesoid X receptor inhibits tamoxifen-resistant MCF-7 breast cancer cell growth through downregulation of HER2 expression[J]. *Oncogene*, 2011, 30(39): 4129-4140.
 - [31] VANDEN HEUVEL JP, BELDA BJ, HANNON DB, et al. Mechanistic examination of walnuts in prevention of breast cancer[J]. *Nutr Cancer*, 2012, 64(7): 1078-1086.
 - [32] JIAO T Y, MA Y D, GUO X Z, et al. Bile acid and receptors: biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1103-1119.
 - [33] PANZITT K, WAGNER M. FXR in liver physiology: Multiple faces to regulate liver metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(7): 166133.
 - [34] URIZAR NL, DOWHAN DH, MOORE DD. The farnesoid X-activated receptor mediates bile acid activation of phospholipid transfer protein gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(50): 39313-39317.
 - [35] WATANABE M, HOUTEN SM, WANG L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1408-1418.
 - [36] CLAUDEL T, INOUE Y, BARBIER O, et al. Farnesoid X receptor agonists suppress hepatic apolipoprotein CIII expression[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 544-555.
 - [37] PINEDA TORRA I, CLAUDEL T, DUVAL C, et al. Bile acids induce the expression of the human peroxisome proliferator-activated receptor α gene via activation of the farnesoid X receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(2): 259-272.
 - [38] CYPHERT HA, GE X, KOHAN AB, et al. Activation of the farnesoid X receptor induces hepatic expression and secretion of fibroblast growth factor 21[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(30): 25123-25138.
 - [39] XU J, LI Y, CHEN W D, et al. Hepatic carboxylesterase 1 is essential for both normal and farnesoid X receptor-controlled lipid homeostasis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5): 1761-1771.
 - [40] BADMAN MK, PISSIOS P, KENNEDY AR, et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(6): 426-437.
 - [41] CARON S, HUAMAN SAMANEZ C, DEHONDT H, et al. Farnesoid X receptor inhibits the transcriptional activity of carbohydrate response element binding protein in human hepatocytes[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(11): 2202-2211.
 - [42] 孟延兵. 《傅青主女科》从肝论治学术思想探讨[J]. *甘肃中医*, 2009, 22(7): 4-5.
 - [43] 戚益铭, 沈敏鹤, 阮善明, 等. 乳腺癌病因病机及中医证治的研究进展[J]. *黑龙江中医药*, 2014, 43(5): 81-83.
 - [44] KOK T, HULZEBOS CV, WOLTERS H, et al. Enterohepatic circulation of bile salts in farnesoid X receptor-deficient mice: efficient intestinal bile salt absorption in the absence of ileal bile acid-binding protein[J]. *J Biol Chem*. 2003, 278(43): 41930-41937.
 - [46] THOMAS C, PELLICCIARI R, PRUZANSKI M, et al. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007(8): 678-693.
 - [46] TEODORO JS, ROLO AP, PALMEIRA CM. Hepatic FXR: key regulator of whole-body energy metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(11): 458-466.