·论　著·

整合网络毒理学与多组学解析双酚类化合物诱发幼年特发性关节炎的分子机制

张洪奎，任薇，李燕蕾，叶夏，楼文珠，陈邦盛

【摘要】**目的**　探究双酚类化合物（BPs）诱发幼年特发性关节炎（JIA）的分子机制。**方法**　基于网络毒理学预测 BPs 毒性特征，收集 BPs 及 JIA 靶点，获取交集靶点后进行功能富集分析；采用蛋白互作网络筛选核心靶点；通过免疫浸润分析其与免疫细胞的相关性；解析核心靶点功能、互作基因及上游调控网络；结合逆向网络药理学筛选潜在中药成分及中药；分子对接验证 BPs 与核心靶点的结合能力。**结果**　共获得 35 个 BPs-JIA 交集靶点，主要富集于白介素-17（IL-17）信号、雌激素等信号通路。筛选出基质金属蛋白酶 9（*MMP9*）、基质金属蛋白酶 1（*MMP1*）、中性粒细胞弹性蛋白酶（*ELANE*）和 B 细胞淋巴瘤 2 样蛋白 1（*BCL2L1*）4 个核心靶点，且核心靶点具备生物标志物潜力，其表达与促炎免疫细胞显著相关。功能与网络分析显示，核心靶点参与线粒体细胞色素 C 释放、基质金属蛋白酶激活等过程，受 MYC、JUN、RELA 等转录因子及 hsa-let-7、hsa-miR-1 等微小 RNA 协同调控。逆向网络药理学筛选出 24 种潜在活性成分及 13 味中药。分子对接证实 BPs 与各核心靶点结合活性良好。**结论**　BPs 可能通过调控 *MMP9* 等核心靶点干扰免疫稳态，影响关节组织重塑，参与 JIA 发病。

【关键词】　双酚类化合物；幼年特发性关节炎；网络毒理学
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.04.003
【中图分类号】　R684　　【文献标志码】　A　　【文章编号】　1671-0800(2026)04-0349-06

Integrated network toxicology and multi-omics study on bisphenols-mediated pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis

Zhang Hongkui, Ren Wei, Li Yanlei, Ye Xia, Lou Wenzhu, Chen Bangsheng (Ningbo Yinzhou No. 3 Hospital, Ningbo 315191, Zhejiang, China)

【**Abstract**】**Objective**　To explore the molecular mechanism of bisphenols (BPs) in inducing juvenile idiopathic arthritis (JIA). **Methods**　Network toxicology was used to predict the toxicity profiles of BPs. The targets of BPs and JIA were collected, and functional enrichment analysis was performed after obtaining the intersecting targets. The core targets were identified by integrating protein-protein interaction network, their correlation with immune cells was analyzed through immune infiltration analysis. The functions of the core targets, interacting genes, and upstream regulatory networks were elucidated. Potential active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) and corresponding TCMs were screened *via* reverse network pharmacology. The binding ability between BPs and the core targets were validated by molecular docking. **Results**　A total of thirty-five overlapping targets between BPs and JIA were obtained, which were primarily enriched in interluekin-17 (IL-17) signaling, estrogen and other signaling pathways. Four core targets, matrix metalloproteinases 9 (*MMP9*), MMP1, neutrophil elastase (*ELANE*), and B-lymphoblastoma 2-like protein 1 (*BCL2L1*) were identified through multi-method integration, these core targets exhibited potential as biomarkers, and their expression levels were significantly correlated with pro-inflammatory immune cells. Functional and network analyses indicated that the core targets were involved in processes such as mitochondrial cytochrome C release and matrix metalloproteinase activation, and were coordinately regulated by transcription factors (MYC, JUN, RELA) and microRNAs (hsa-let-7, hsa-miR-1). Reverse network pharmacology screened twenty-four potential active ingredients and thirteen candidate traditional Chinese medicines. Molecular docking confirmed that BPs exhibit favorable binding affinity to each core target. **Conclusions**　BPs may participate in the pathogenesis of

作者单位：　315191 宁波，宁波市鄞州区第三医院（张洪奎）；宁波市中西医结合医院（楼文珠，任薇，李燕蕾，叶夏，陈邦盛）
通信作者：　陈邦盛，Email：cbs113@126.com

JIA by regulating core targets such as *MMP9*, thereby disrupting immune homeostasis and affecting joint tissue remodeling.

【Key words】 Bisphenols; Juvenile idiopathic arthritis; Network toxicology

[Modern Practical Medicine,2026,38(4):349-354]

双酚类化合物（bisphenols，BPs）是塑料及树脂生产的常用化工原料，包括双酚 A（BPA）、双酚 S（BPS）和双酚 F（BPF）等[1]。BPs 具有内分泌干扰、免疫毒性等健康风险，已成为公共卫生领域的关注重点[2]。儿童代谢系统未成熟，对 BPs 暴露更敏感。产前或儿童期 BPs 暴露与儿童自身免疫性疾病易感性升高密切相关[3]。血清 BPA 水平与甲状腺自身抗体阳性率呈正相关[4]，提示 BPs 暴露是自身免疫性疾病发生的重要环境诱因[5]。

幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis，JIA）是儿童期最常见的慢性自身免疫性关节病，以滑膜炎为核心，可致关节损伤及功能障碍[6]。尽管遗传与免疫因素在 JIA 发病中的作用逐步明确，但是环境诱因如 BPs 暴露的具体致病机制尚待系统阐明。本研究分析 BPs 暴露与 JIA 发病的分子关联，筛选核心靶点并分析其表达特征及调控网络，探索潜在中药干预策略，以期为 JIA 的环境病因机制及中西医结合防治提供理论依据，现报道如下。

1　材料与方法

1.1　BPs 毒性预测　通过 Pub Chem 获取 BPA、BPS、BPF 的 SMILES 号，利用 ADMETlab 3.0 和 ProTox 3.0 评估毒性风险。

1.2　BPs 相关靶点收集　利用 Swiss Target Prediction、Target NET、SEA 和 STITCH 数据库预测 BPs 潜在作用靶点。收集各库中雌激素受体（estrogen receptor，ER）结合率＞ 0 的靶点，整合去重得到 BPs 靶点集。

1.3　JIA 相关靶点收集　以“Juvenile Idiopathic Arthritis”为关键词，检索 Gene Cards 和 OMIM 数据库，收集 JIA 靶点，合并去重后构建 JIA 疾病靶点集。

1.4　GO 和 KEGG 通路富集分析　使用 Venny2.1 工具获取 BPs 与 JIA 的交集靶点。借助 DAVID 数据库对交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。其中，GO 功能涵盖生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cellular component，CC）和分子功能（molecular function，MF）。对 GO 各类别富集最显著的 10 个条目及 KEGG 富集前 20 条通路进行可视化。

1.5　蛋白-蛋白互作（protein-protein interaction，PPI）网络构建　将交集靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络（置信度阈值 0.4），移除孤立节点后使用 Cytoscape 3.10.3 进行拓扑学分析，并利用 MCODE 插件筛选关键子网络模块，该模块包含的节点为关键候选靶点。

1.6　GEO 芯片数据分析　自 GEO 数据库获取包含 JIA 与正常对照的转录组数据集 GSE7753。使用“Bioconductor”和“limma”包进行数据标准化及差异表达分析，筛选阈值为$|\log_2 FC|>1$ 且校正后 $P<0.05$。结果通过“ggplot2”包进行可视化。

1.7　免疫浸润分析　基于 GSE7753 数据集，采用 ssGSEA 算法评估 24 种免疫细胞浸润程度，通过 Spearman 相关分析检验核心靶点表达与免疫浸润的关系，结果用热图可视化。

1.8　功能预测与微小 RNA（miRNA）-转录因子（transcription factor，TF）调控网络构建　利用 Gene MANIA 和 Metascape 数据库分别预测核心靶点的互作基因并进行功能富集分析。通过 Network Analyst 平台中的 Reg Network 数据库构建 miRNA-TF 调控网络，并在 Cytoscape 中进行可视化。

1.9　逆向网络药理学分析　以核心靶点为探针，在 HERB 2.0、TCMSP 数据库检索中药成分（TCMSP 检索前经 Uni Prot 将靶基因名转换为蛋白名）。依据药代动力学及 Lipinski 类药性规则筛选口服吸收好、代谢稳定的活性成分。对筛选所得成分合并去重后，通过 TCMSP 逆向获取中药。采用 Cytoscape 构建“核心靶点-活性成分-中药”网络，通过拓扑分析（度值）识别关键成分及中药，参考《中华人民共和国药典》（2020 版）及《中药学》“十三五”规划教材，分析核心中药的性味归经与功效。

1.10　分子对接验证　使用 Auto Dock Vina 进行半柔性分子对接。配体结构从 Pub Chem 获取，经 Chem 3D 软件进行能量最小化；受体结构来源于 PDB 数据库，并用 Py MOL 去除水分子及原配体。以结合自由能（ΔG）为评价指标，$\Delta G \leq -5.0$ kcal/mol 提示结合活性良好，用 Py MOL 与 Maestro 生成互作示意图。

2　结果

2.1　BPs 毒性预测与靶点收集　BPA、BPS、BPF 对 ER 结合率＞ 0.9，具线粒体膜电位干扰及 CYP3A4 抑制倾向（表 1）。共获得 BPs 靶点 303 个。

2.2　JIA 靶点收集　自 GeneCards 和 OMIM 数据库分别获取 1 142 个和 271 个 JIA 相关靶点，整合去重后得到 1 400 个 JIA 靶点。

2.3　BPs-JIA 交集靶点与功能富集分析　BPs 与 JIA 交集靶点共 35 个（图 1A）。GO 分析显示主要涉及胶原分解代谢、细胞外基质解组装等（图 1B）；KEGG 富集于白介素-17（IL-17）信号、雌激素信号等通路（图 1C）。

2.4　PPI 网络构建与拓扑分析　35 个交集靶点构建 PPI 网络，移除孤立节点后包含 30 个节点、118 条边，平均节点度为 7（图 1D）。MCODE 插件识别得分最高的关键子网络（Score=6.909），含 12 个节点、38 条边，为关键候选靶点（图 1E）。

2.5　GEO 芯片数据分析　筛选出 238 个差异表达基因，201 个上调、37 个下调。筛选出基质金属蛋白酶 9（*MMP9*）、基质金属蛋白酶 1（*MMP1*）、中性粒细胞弹性蛋白酶（*ELANE*）和 B 细胞淋巴瘤 2 样蛋白 1（*BCL2L1*）4 个核心靶点，见图 2。

2.6　核心靶点的调控网络构建　Gene MANIA 预测到 20 个核心靶点互作基因（图 3A），功能富集于线粒体细胞色素 C 释放、基质金属蛋白酶活化等过程（图 3B）。miRNA-TF 调控网络显示，MYC、JUN、RELA 等转录因子与 hsa-let-7、hsa-miR-1 等 miRNA 共同调控核心靶点表达。

2.7　逆向网络药理学分析　筛选出以木犀草素、汉黄芩素等为核心活性成分，对应 13 味核心中药（牛膝、关黄柏等）（图 3C）。中药药性以寒、微寒为主，药味多为苦、甘，归经集中于肝、肺，功效主要为清热解毒、清热燥湿。

2.8　分子对接情况　BPs 与 4 个核心靶点结合自由能均＜－5.0 kcal/mol，表明结合亲和力良好，BPF 与核心靶点结合能力最强（图 4A）。

BPA 主要通过氢键与 *BCL2L1*（ARG183A）、*ELANE*（ASP293C、ASN91A）及 *MMP1*（ASN143）相互作用，并与 *MMP9* 形成疏水作用及π-π堆积（图 4B）。BPF 与 *BCL2L1*（ARG127、GLU135）、*ELANE*（ASP95）、*MMP9*（ALA242）及 *MMP1*（ARG214、HIS228）之间均存在氢键作用（图 4C）。 BPS 则与 *BCL2L1*（SER116）、*ELANE*（ASP239、ASN101、ARG87）、*MMP9*（ALA189、GLN227）及 *MMP1*（ARG202）形成氢键网络（图 4D）。

3　讨论

JIA 是儿童期常见的慢性自身免疫性关节病，发病涉及遗传、环境与免疫失调的交互作用[6]。发病率的显著性别差异提示性激素信号通路参与疾病起始[7]。雌激素通过受体调控免疫细胞功能，影响 Th17/Treg 平衡，是自身免疫病性别差异的核心因素[8]。BPs 作为环境内分泌干扰物因高亲和力结合 ER 并干扰内源性激素稳态而备受关注。

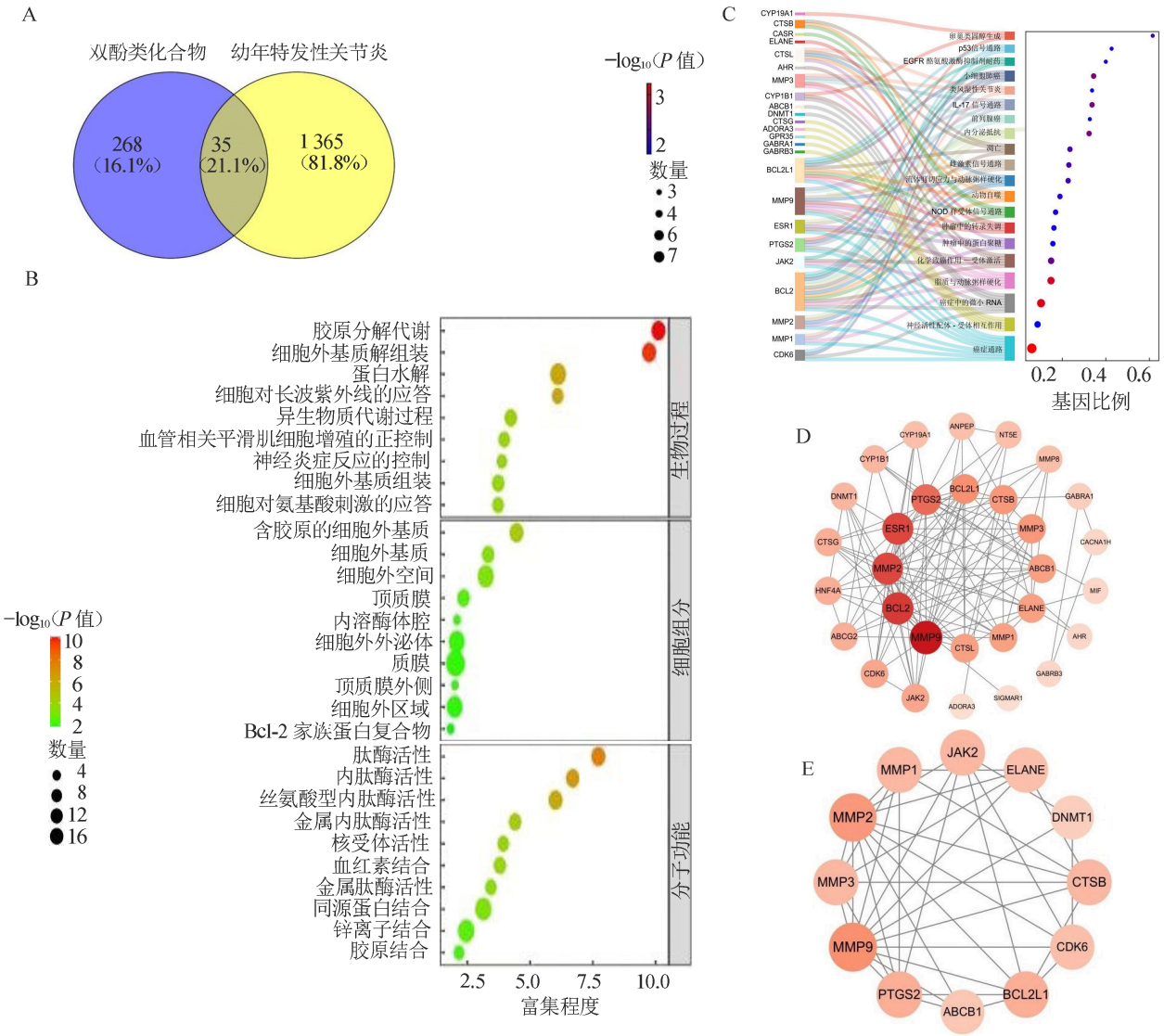
本研究毒性预测显示，BPA、BPS、BPF 对 ER 结合率＞ 0.9，可干扰线粒体膜电位、抑制 CYP3A4，与既往研究一致[9]。通路富集提示，BPs-JIA 交集靶点富集于 IL-17 信号、雌激素信号等通路。IL-17/Th17 轴是 JIA 滑膜炎关键驱动因素，雌激素信号异常可增强 IL-17 转录[10-11]，这提示 BPs 通过“ER 介导-IL-17 通路激活-细胞外基质降解”机制破坏免疫稳态。

本研究筛选出 *MMP9*、*MMP1*、*ELANE* 和 *BCL2L1* 4 个核心靶点，在 JIA 患者外周血中显著上调，诊断效能良好，可作为复合生物标志物。值得注意的是，在活动性皮肌炎患者外周血中也观察到 ELANE 等中性粒细胞颗粒蛋白上调及 Bcl-2 通路相关蛋白改变[12]，这提示该多分子组合在评估系统性自身炎症状态方面可能具有跨疾病普遍价值。

4 个核心靶点构成协同网络：*MMP9* 与 *MMP1* 共同降解关节基质胶原，促进组织破坏；*ELANE* 可激活 MMPs 前体并放大炎症反应[13]；*BCL2L1* 可影

表 1　双酚类化合物的结构及毒性预测表

化合物名称	分子式	分子量（g/mol）	ProTox3.0 预测概率		ADMETlab3.0 预测概率	
			雌激素受体	雌激素受体配体结合域	线粒体膜电位	CYP3A4 抑制
双酚 A	$C_{15}H_{16}O_2$	228.29	1	0.999	0.998	0.969
双酚 S	$C_{12}H_{10}O_4S$	250.27	0.996	0.993	0.974	0.711
双酚 F	$C_{13}H_{12}O_2$	200.23	0.946	0.938	0.976	0.974



注：A 为双酚类化合物与幼年特发性关节炎靶点韦恩图，B 为 GO 分析，C 为 KEGG 桑基-气泡图，D 为蛋白-蛋白协作网络（节点大小/颜色反映度值），E 为 MCODE 关键子网络

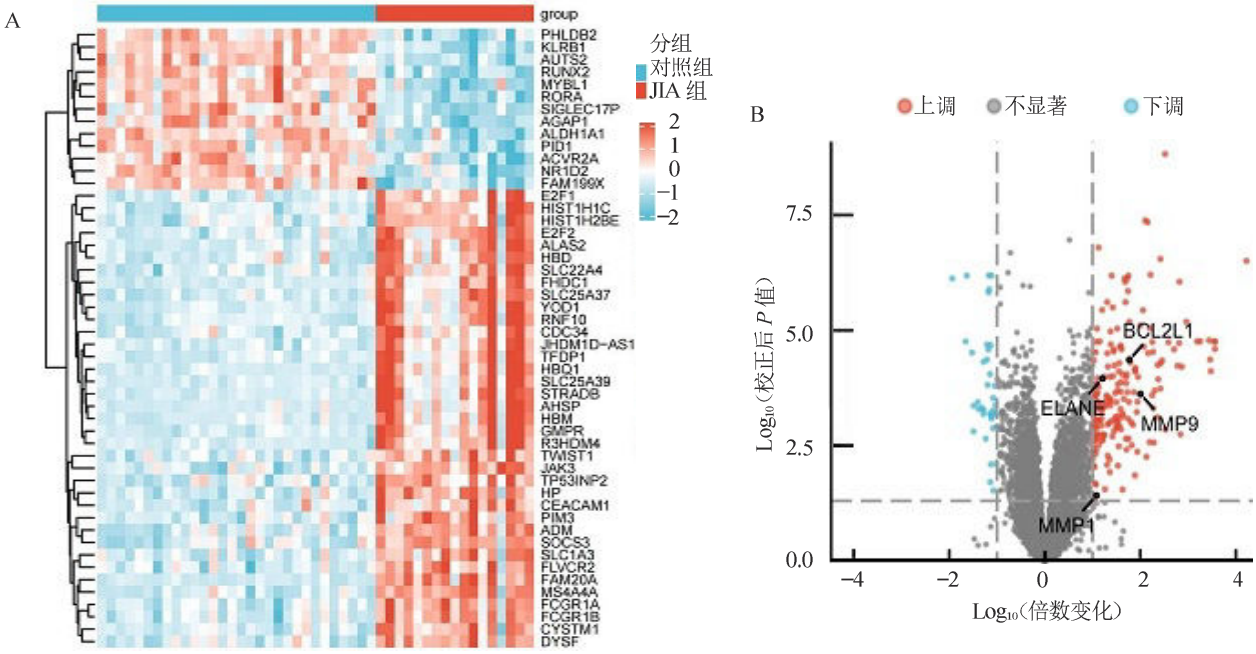
图 1　双酚类化合物致幼年特发性关节炎交集靶点功能富集分析及蛋白-蛋白协作网络

响 Treg 与 Th17 存活平衡加剧自身免疫[14]。免疫浸润分析显示，这些靶点与促炎免疫亚群显著相关，符合 JIA 以免疫细胞活化及炎症因子释放为核心的病理机制。上述免疫细胞是产生炎症因子、导致血沉（ESR）和超敏 C 反应蛋白（CRP）升高的主要来源，也是疾病活动度评分的基础[15]。临床研究证实，血清和滑液中的 *MMP1* 水平与活动性关节计数、ESR 及 CRP 等指标呈正相关[16]。因此，后续亟需通过收集 JIA 患儿血清样本，验证核心靶点作为疾病活动度监测标志物的可行性。

通过逆向网络药理学筛选出木犀草素、汉黄芩素等 24 个活性成分，牛膝、关黄柏等 13 味核心中药。木犀草素可抑制 TLR、MyD88、NF-κB 通路减轻炎症[17]。汉黄芩素通过抑制 NF-κB、MAPK 通路发挥抗炎及软骨保护作用[18]。牛膝、关黄柏已在临床实践中被列为核心用药[19]。核心中药功效与 JIA“湿热痹阻”的中医病机相契合[20]。同时 BPS、BPF 对 ER 仍具高结合活性，BPF 与 *MMP9* 结合能力强于 BPA，安全风险不容忽视。

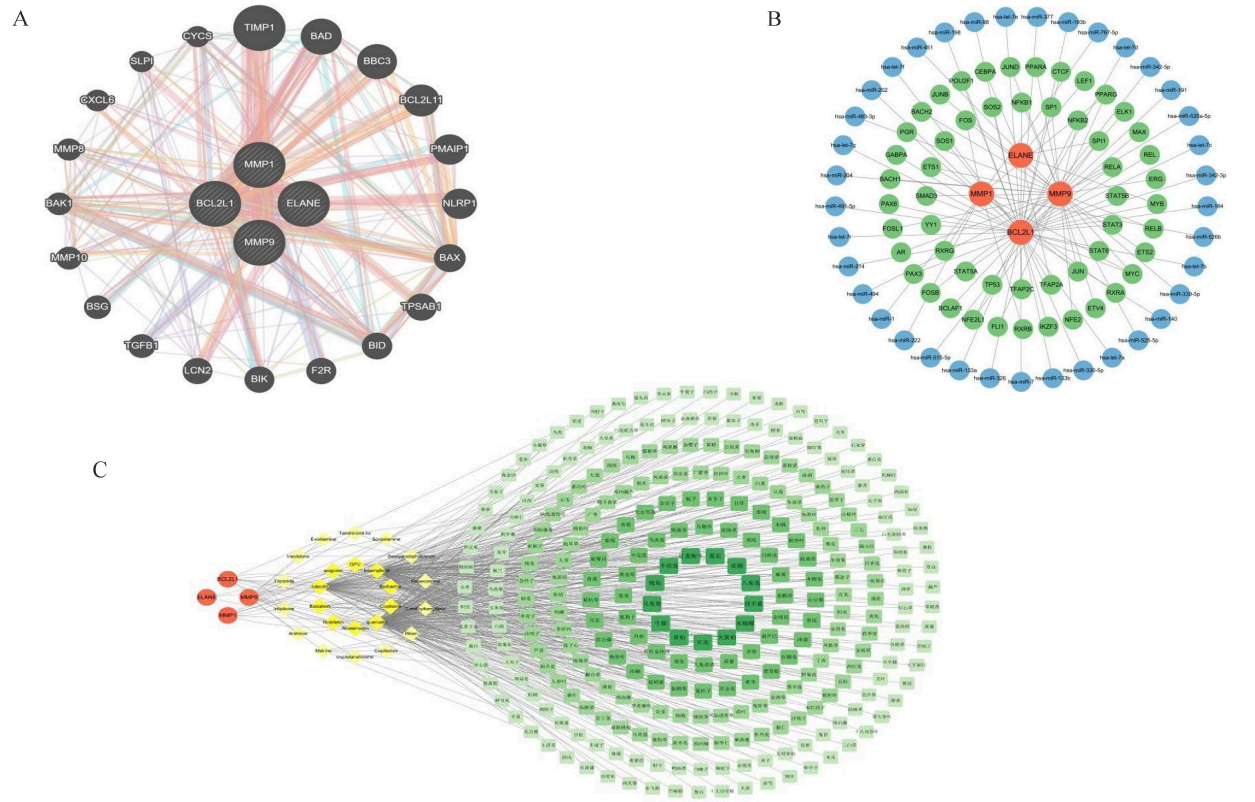
本研究存在局限性：（1）结论为生物信息学预测，需实验验证；（2）样本仅外周血，需补充滑膜组织与滑液数据；（3）缺乏前瞻性队列数据，需进一步验证 BPs 暴露与 JIA 的因果关系。

综上所述，BPs 可能通过调控 *MMP9* 等核心靶点破坏免疫稳态与关节组织重塑，参与 JIA 发病。核心靶点具备生物标志物潜力。筛选出的中药活性成



注：A 为差异表达基因热图，B 为火山图（标注 4 个核心基因）。JIA 为幼年特发性关节炎

图 2　GSE7753 数据集基因差异表达分析



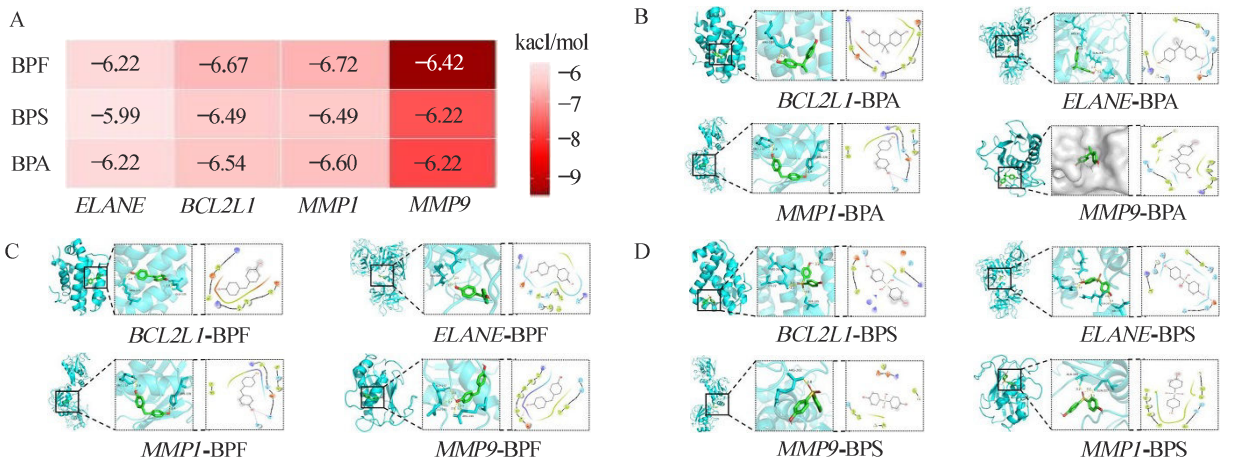
注：A 为核心靶点互作网络，B 为功能富集分析，C 为靶点-成分-中药网络

图 3　核心靶点的调控网络及逆向网络药理学分析

分及核心中药为中西医结合干预提供了组分基础。研究结果不仅为阐明环境内分泌干扰物致 JIA 的机制提供了新视角，也为后续临床验证与转化研究指明了方向。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　张洪奎：实验操作，论文撰写；楼文珠：数据整理，论文修改；任薇，李燕蕾，叶夏：统计学分析；陈邦盛：研究指导，论文修改，经费支持



注：A 为分子对接结合能热图，B 为 BPA 对接模式，C 为 BPF 对接模式，D 为 BPS 对接模式。BPF 为双酚 F，BPS 为双酚 S，BPA 为双酚 A，*MMP9* 为基质金属蛋白酶 9，*MMP1* 为基质金属蛋白酶 1、*ELANE* 为中性粒细胞弹性蛋白酶，*BCL2L1* 为 B 细胞淋巴瘤 2 样蛋白 1

图 4　BPs 与核心靶点的分子对接模式

参　考　文　献

[1] Bousoumah R, Leso V, Iavicoli I, et al. Biomonitoring of occupational exposure to bisphenol A, bisphenol S and bisphenol F: A systematic review[J]. Sci Total Environ, 2021, 783: 146905.

[2] Maniradhan M, Calivarathan L. Bisphenol A-induced endocrine dysfunction and its associated metabolic disorders[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2023, 23(4): 515-529.

[3] Karthikeyan B S, Hyotylainen T, Ghaffarzadegan T, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and cord serum metabolite profiles in future immune-mediated diseases[J]. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2024, 34(4): 647-658.

[4] Chailurkit L O, Aekplakorn W, Ongphiphadhanakul B. The association of serum bisphenol A with thyroid autoimmunity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(11): 1153.

[5] Lazurova Z, Lazurova I, Shoenfeld Y. Bisphenol a as a factor in the mosaic of autoimmunity[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2022, 22(7): 728-737.

[6] Martini A, Lovell D J, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 5.

[7] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国儿童风湿免疫病联盟, 等. 中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023 版)[J]. 中华儿科杂志, 2023,61(5):398-411.

[8] Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, et al. Estrogen receptor signaling in the immune system[J]. Endocr Rev, 2023, 44(1): 117-141.

[9] Ma J, Yang P, Zhou Z B, et al. GYY4137-induced p65 sulfhydration protects synovial macrophages against pyroptosis by improving mitochondrial function in osteoarthritis development[J]. J Adv Res, 2025, 71: 173-188.

[10] Shui X L, Lin W, Mao C W, et al. Blockade of IL-17 alleviated inflammation in rat arthritis and MMP-13 expression[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(10): 2329-2337.

[11] Qin J, Li L, Jin Q, et al. Estrogen receptor β activation stimulates the development of experimental autoimmune thyroiditis through up-regulation of Th17-type responses[J]. Clin Immunol, 2018, 190: 41-52.

[12] Ward J M, Ambatipudi M, O'Hanlon T P, et al. Shared and distinctive transcriptomic and proteomic pathways in adult and juvenile dermatomyositis[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(11): 2014-2026.

[13] Wilkinson D J, Falconer A M D, Wright H L, et al. Matrix metalloproteinase-13 is fully activated by neutrophil elastase and inactivates its serpin inhibitor, alpha-1 antitrypsin: Implications for osteoarthritis[J]. FEBS J, 2022, 289(1): 121-139.

[14] Wu X X, Sun Y, Guo W J, et al. Rebuilding the balance of STAT1 and STAT3 signalings by fusaruside, a cerebroside compound, for the treatment of T-cell-mediated fulminant hepatitis in mice[J]. Biochem Pharmacol, 2012, 84(9): 1164-1173.

[15] Codes-Méndez H, Magallares-López B, Park H S, et al. Diagnostic accuracy of serum calprotectin measured by CLIA and EIA in juvenile idiopathic arthritis: A proof-of-concept study[J]. Front Pediatr, 2024, 12: 1422916.

[16] Yan X, Tang W J, Zhang Z Y, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis: Response differs by disease duration at medication initiation and by phenotype of disease[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 735846.

[17] 沈瑞明,马丽辉,郑颜萍. 木犀草素通过 TLR/MyD88/NF-κB 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中南大学学报(医学版),2020,45(2):115-122.

[18] Li J T, Duan W F, Chai S, et al. Wogonin, a bioactive ingredient from Huangqi Guizhi formula, alleviates discogenic low back pain *via* suppressing the overexpressed NGF in intervertebral discs[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 4436587.

[19] 中国中西医结合学会,中华中医药学会,中华医学会,等.幼年特发性关节炎中西医结合诊疗指南[J].北京医学,2025,47(7):545-555.

[20] 肖臻. 中医药治疗幼年类风湿关节炎临床随机对照试验的质量评价[J].中华中医药学刊,2013,31(6):1395-1397.

收稿日期：2026-01-13

（本文编辑：孙海儿）