

基于网络毒理学、分子对接技术探讨双酚A对尿道下裂的作用机制

吴 限¹, 牛帅宇¹, 汤井源¹, 魏云飞^{1,2*}

¹南京中医药大学附属医院泌尿外科, 江苏 南京

²伊犁哈萨克自治州中医医院泌尿外科, 新疆 伊宁

收稿日期: 2026年1月3日; 录用日期: 2026年1月28日; 发布日期: 2026年2月5日

摘 要

目的: 探索双酚A (Bisphenol A, BPA)毒性机制对防治尿道下裂的意义。方法: 采用网络毒理学结合分子对接技术, 通过PubChem、ChEMBL、GeneCards等数据库筛选BPA的作用靶点及尿道下裂相关靶点, 利用韦恩图分析交集基因。构建蛋白质-蛋白质相互作用网络筛选核心靶点, 并通过基因本体论和京都基因与基因组百科全书富集分析揭示通路机制。最后, 利用AutoDock进行分子对接验证核心靶点与BPA的结合模式。结果: 共筛选出36个BPA诱导尿道下裂的潜在靶点, 其中ESR1、PPARG为核心靶点(结合能分别为-6.84 kcal/mol、-8.10 kcal/mol)。富集分析表明BPA通过内分泌抵抗、雌激素信号通路、MAPK信号通路、PI3K-AKT信号通路调控尿道下裂进程。分子对接证实BPA与核心靶点通过氢键和疏水作用稳定结合。结论: 通过网络毒理学为BPA诱导尿道下裂的分子机制提供初步见解, ESR1和PPARG可能在BPA诱导尿道下裂中发挥关键作用, 为环境毒物与疾病关联的机制探索提供新的方法学参考。

关键词

尿道下裂, 双酚A, 网络毒理学, 分子对接

Investigating the Mechanism of Bisphenol A in Hypospadias Based on Network Toxicology and Molecular Docking

Xian Wu¹, Shuaiyu Niu¹, Jingyuan Tang¹, Yunfei Wei^{1,2*}

¹Department of Urology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu

²Department of Urology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Ili Kazak Autonomous Prefecture, Yining Xinjiang

Received: January 3, 2026; accepted: January 28, 2026; published: February 5, 2026

*通讯作者。

文章引用: 吴限, 牛帅宇, 汤井源, 魏云飞. 基于网络毒理学、分子对接技术探讨双酚A对尿道下裂的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1227-1237. DOI: 10.12677/acm.2026.162507

Abstract

Objective: To explore the significance of bisphenol A toxicity mechanisms for the prevention and treatment of hypospadias. **Methods:** Network toxicology and molecular docking techniques were used. Targets of BPA action and hypospadias-related targets were screened through databases such as PubChem, ChEMBL, and GeneCards. Intersecting genes were analyzed using a Venn diagram. A protein-protein interaction network was constructed to screen core targets, and the pathway mechanisms were elucidated through Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes enrichment analyses. Finally, AutoDock was used for molecular docking to verify the binding modes between core targets and BPA. **Results:** A total of 36 potential targets for BPA-induced hypospadias were screened, with ESR1 and PPARG identified as core targets (binding energies of -6.84 kcal/mol and -8.10 kcal/mol, respectively). Enrichment analysis indicated that BPA regulates the progression of hypospadias through endocrine resistance, the estrogen signaling pathway, the MAPK signaling pathway, and the PI3K-AKT signaling pathway. Molecular docking confirmed that BPA stably binds to the core targets via hydrogen bonds and hydrophobic interactions. **Conclusion:** This study, using network toxicology, provides preliminary insights into the molecular mechanisms of BPA-induced hypospadias. ESR1 and PPARG may play key roles in BPA-induced hypospadias, offering a new methodological reference for exploring the mechanisms linking environmental toxins and diseases.

Keywords

Hypospadias, Bisphenol A, Network Toxicology, Molecular Docking

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

双酚 A (Bisphenol A, BPA) 作为一种典型的内分泌干扰物, 广泛用于合成聚碳酸酯和环氧树脂等材料中, 主要通过皮肤、消化道及呼吸道进入人体内, 并在人体内蓄积潜伏, 对人体造成伤害[1][2]。BPA 的化学结构类似于雌激素, 具有微弱的雌激素活性和强大的抗雄激素活性[3], 因此 BPA 与许多内分泌疾病和男性发育异常相关[4]。动物研究表明, BPA 可通过诱导线粒体自噬进而驱动铁死亡, 破坏精子的产生[5]。在针对孕期小鼠的实验中证明, 妊娠期 BPA 可通过调节雄性生殖细胞中 DNA 甲基化和组蛋白修饰进一步增强其精子功能和雄性生殖能力的抑制作用, 并展示出多代抑制的可能[6]。流行病学研究显示, 男性尿液 BPA 的总浓度与精子 DNA 损伤呈现正相关, 具有较为明确的生殖毒性[7]。

尿道下裂是一种常见的先天性泌尿生殖系统畸形[8], 其全球发病率约为千分之二, 近年来随着经济水平的提高, 该病的发病率呈现上升趋势[9]。尿道下裂的临床表现为尿道开口异常, 部分患儿可伴阴茎或包皮异常, 按照尿道口开口位置可分为近端型、中间型和远端型[10], 当前手术治疗是该病唯一的治疗方式[11]。尿道下裂病因尚未明确, 但研究表明, 除遗传易感性外, 环境暴露因素在该疾病的发生发展中发挥着重要作用。流行病学研究发现, 孕期双酚类暴露与男性子代的肛门生殖器距离缩短存在关联, 其尿道下裂的发病风险也相应升高[12]。在动物模型中, 母鼠孕期暴露于 BPA 后, 其雄性子代的尿道下裂等生殖器官发育异常的概率增加, 进一步揭示了 BPA 可能对尿道下裂发生发展的影响[13]。尽管现有研究已经初步揭示了 BPA 与尿道下裂之间存在关联, 但其参与该疾病发生发展的具体分子机制仍需进一步探索。

近年来,系统生物学领域的技术革新为解析毒物的毒理机制提供了创新研究范式。网络毒理学与分子对接的交叉应用,为阐明 BPA 与尿道下裂的分子机制提供了新路径。网络毒理学作为网络药理学的交叉学科方法,通过整合计算毒理学、系统生物学与网络分析方法,构建“毒物-靶点-疾病”多层互作网络,系统揭示环境毒物对生物体的有害效应机制,从而实现对环境毒物的多维度评估[14]。分子对接可预测化合物及靶标蛋白的结合模式与亲和力,从而在原子水平解析化学-生物相互作用的分子基础[15]。

本文采用网络毒理学与分子对接技术,对 BPA、尿道下裂及其潜在靶点的关联进行探索性分析,初步评估 BPA 诱导尿道下裂的潜在毒性效应及其分子作用机制,为探索相关环境毒物暴露水平及其潜在危害提供理论依据。

2. 研究方法

2.1. BPA 的靶点收集

在 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)输入关键词“双酚 A (Bisphenol A)”进行搜索,收集化合物 SMILE 式,并下载为 SDF 文件。将 BPA 的 SMILE 式字符分别提交至 Swiss Target Prediction 平台(<https://www.swisstargetprediction.ch>)、ChEMBL 数据库(<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)进行相关靶点预测,预测时将物种选为“智人”,以识别 BPA 作用于人体的潜在靶点。之后,将 BPA 的 SMILE 式提交至 STITCH 数据库(<https://stitch-db.org>)以扩大靶点覆盖范围。使用 Perl 计算机程序语言编写的脚本对活性成分和靶点进行对应筛选并去重,显示出药物靶标的名称和序号;在此基础上把药物成分名称通过 UniProt (<https://www.uniprot.org>)数据库转化成基因标签,最后将各数据库的预测结果取并集进行整合与去重,最终构建成靶点库。

2.2. 尿道下裂靶点和共同潜在靶点的收集

以“Hypospadias(智人)”为检索词,检索 GeneCard (<https://www.genecards.org>)、OMIM (<https://www.omim.org/>)、DrugBank (<https://go.drugbank.com>)等数据库,下载其疾病靶点并进行整合分析,构建尿道下裂靶点库。随后,使用 R 语言 VennDiagram 程序包对数据进行处理并做出 Venn 图,得到 BPA-尿道下裂对应的数据。通过对药物靶点的筛选,发现 36 个潜在靶点,即 BPA 和尿道下裂的潜在靶点。

2.3. 蛋白质相互作用网络构建和确定核心靶点

将 BPA 诱导尿道下裂的潜在靶点信息导入 String 数据库中分析蛋白质-蛋白质间的相互作用。为确保构建相互作用网络的可靠性,参数设置如下:物种限定为“智人”;设置评分值(置信度) >0.9 (高可信度);错误发现率设置为高(1%)。

运用 Cytoscape 3.10.3 软件中的 CytoHubba 插件对连线结果进行富集和可视化分析,构建生成蛋白质-蛋白质互作网络图(PPI)。核心靶点的筛选条件:中介中心性(Betweenness Centrality) \geq 中位数;紧密中心性(Closeness Centrality) \geq 中位数;径向度(Radiality) \geq 中位数;度中心性(Degree Value) \geq 两倍中位数。

2.4. 基因本体注释及京都基因与基因组百科全书通路富集分析

基因本体(Gene Ontology, GO)分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)信号通路分析使用 R 语言 BiocManager 数据包对 BPA 和尿道下裂的潜在靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析将基因功能分为生物过程、细胞组成和分子功能三类,为明确 BPA 诱导的尿道下裂相关靶点的主要生物学功能提供系统注释。KEGG 富集分析揭示了与 BPA 诱导的尿道下裂潜在靶点的相关通路。并利用 R 语言对 GO 分析和 KEGG 进行可视化分析。

2.5. 分子对接

目标蛋白及其相应配体的相应结构分别从 UniProt 数据库及 PubChem 数据库获得。经 AutoDock Tool 1.5.6 进行氢化和脱氢处理, 然后将得到的结构进行保存, 导出 pdbqt 格式。利用 AutoDock Vina 1.2.7 进行分子对接, 并使用 PyMOL 3.03 进行可视化分析。

3. 结果

3.1. BPA 诱导尿道下裂靶点的筛选

在 PubChem 数据库中输入关键词“双酚 A (Bisphenol A, BPA)”进行搜索, 获得 BPA 的 SMILE 式, 如图 1 所示。从 Swiss Target Prediction 平台、STITCH 数据库、ChEMBL 数据库中筛选出 133 个 BPA 相关靶点。分别在 GeneCard 数据库、OMIM 数据库、DrugBank 数据库检索与尿道下裂发病机制相关的基因靶点, 并对这些靶点进行整理和汇总, 共筛选出与尿道下裂相关的 5033 个靶点。通过 Venn 图分析 BPA 与尿道下裂靶点的相关交集情况, 共分析出 36 个共同靶点, 如图 2 所示。

3.2. 潜在靶点的蛋白质相互作用网络的构建和核心靶点的筛选

利用 String 数据库对 BPA 与尿道下裂的共同靶点进行蛋白质相互作用网络的构建, 如图 2 所示。通过 Cytoscape 软件中的 CytoHubba 插件对网络节点进行拓扑特征分析, 包括度值和中位中心性等参数, 节点的

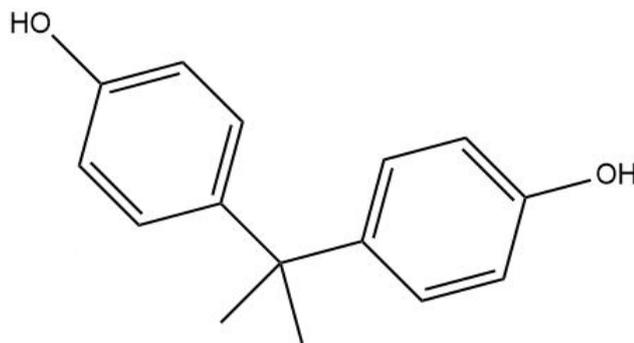


Figure 1. Structure of Bisphenol A (BPA)

图 1. BPA 的结构

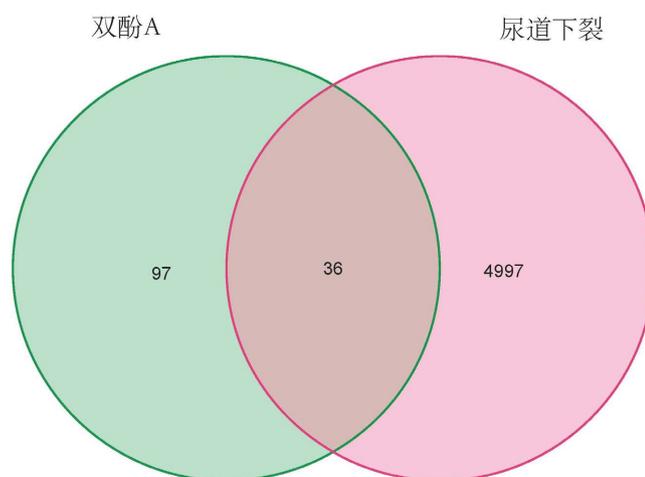


Figure 2. Venn diagram of BPA potentially inducing hypospadias

图 2. BPA 潜在诱导尿道下裂的韦恩图

大小和颜色决定相应基因的度值,度值越大,红色色调越深。ESR1、PPARG、BCL2、EGFR、MAPK3、ARKRAS、MAPK1 等基因的度值较高,其节点较大,红色较深,如图 3、图 4 所示。图 5 对相关核心靶点进行了可视化柱状图分析,基于度值排序,ESR1 和 PPARG 最终被确定为 BAP 诱导尿道下裂的关键候选基因。

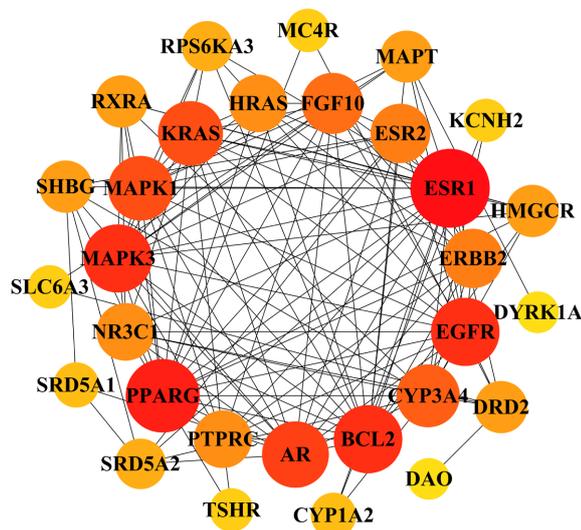


Figure 3. PPI network of BPA-induced hypospadias
图 3. BPA 诱导尿道下裂的 PPI 网络

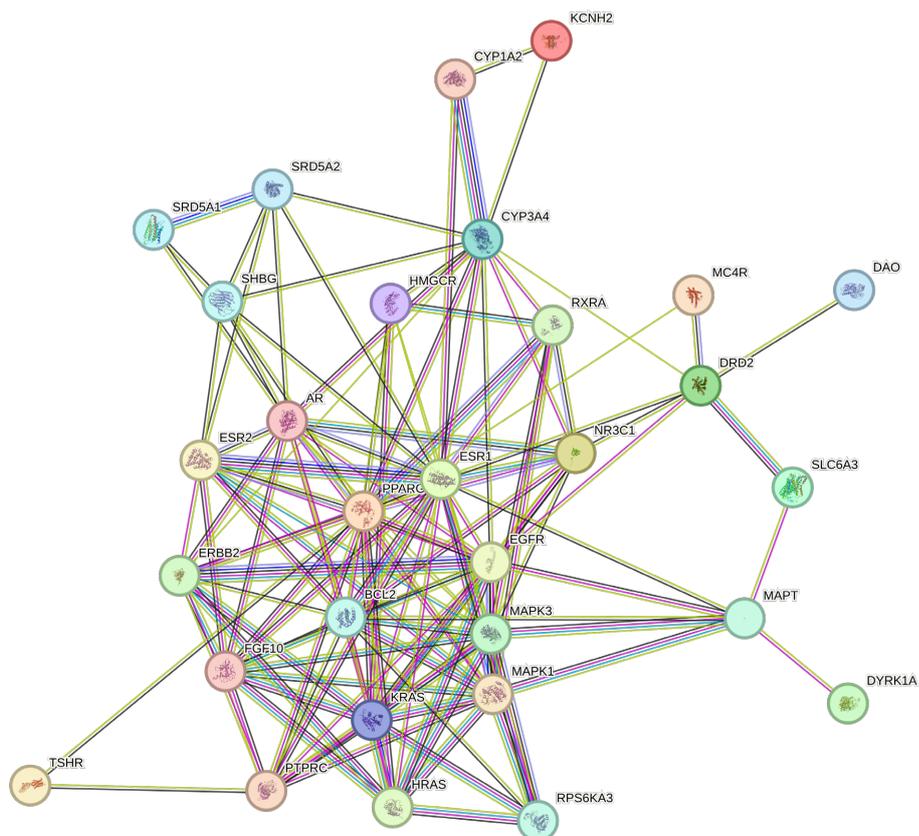


Figure 4. Identification of core modules
图 4. 核心模块的识别

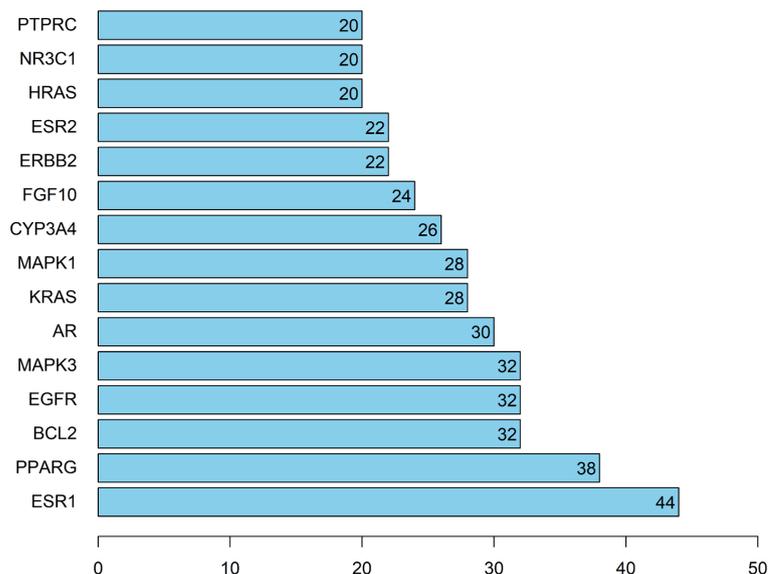


Figure 5. Degree value analysis of core targets

图 5. 核心靶点的度值分析

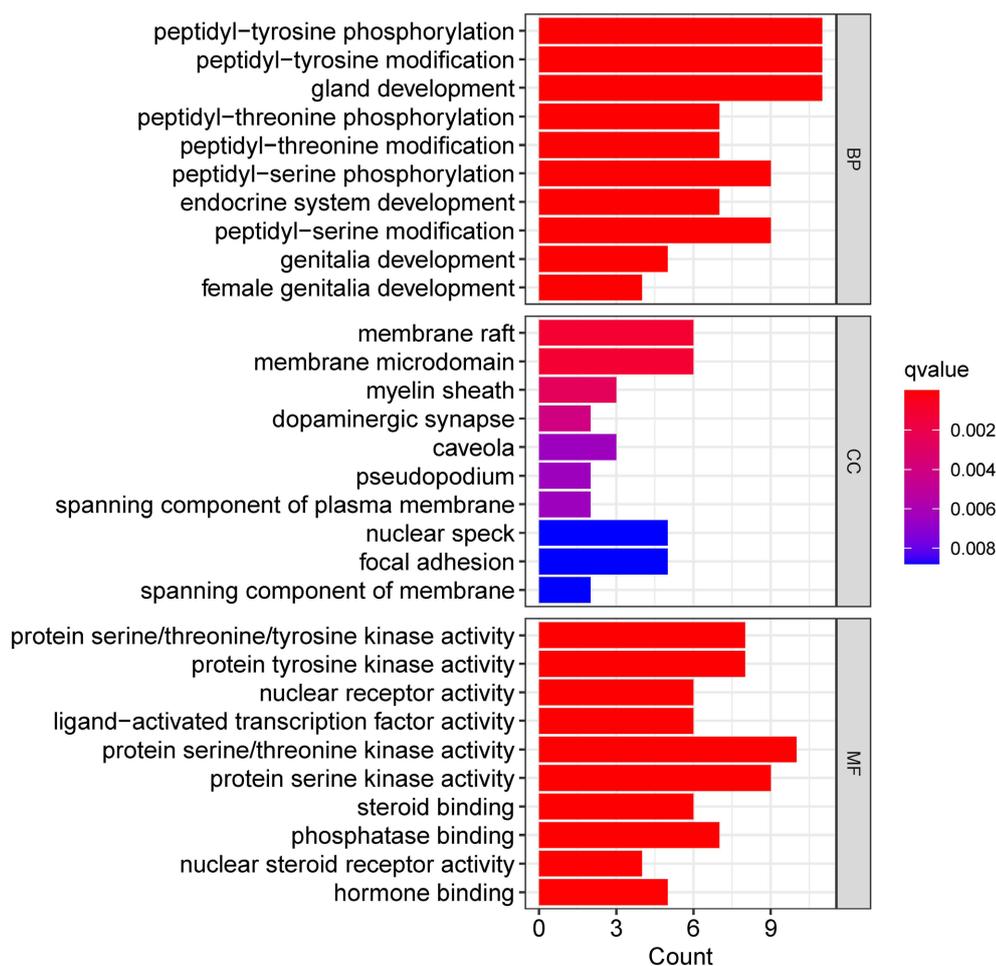


Figure 6. GO analysis of potential targets associated with BPA-induced hypospadias (bar chart)

图 6. 与 BPA 诱导尿道下裂相关的潜在靶点的 GO 分析(柱状图)

3.3. GO 分析

将上述潜在基因靶点进行 GO 分析, 获得 1046 个生物过程(BP), 23 个细胞组分(CC), 57 个分子功能(MF), 按照 FDR 小于 0.05 对 GO 术语进行排序, 采用统计柱状图(见图 6)和气泡图(见图 7)对 FDR 小于 0.05 的 10 个 BP、CC、MF 进行可视化呈现。GO 分析显示, BPA 诱导尿道下裂的相关靶点主要富集于肽酰-酪氨酸磷酸化、腺体发育、肽酰-酪氨酸修饰等生物学过程, 膜筏、膜微、髓鞘等细胞组分, 蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、配体转活的转录因子活性等分子功能。

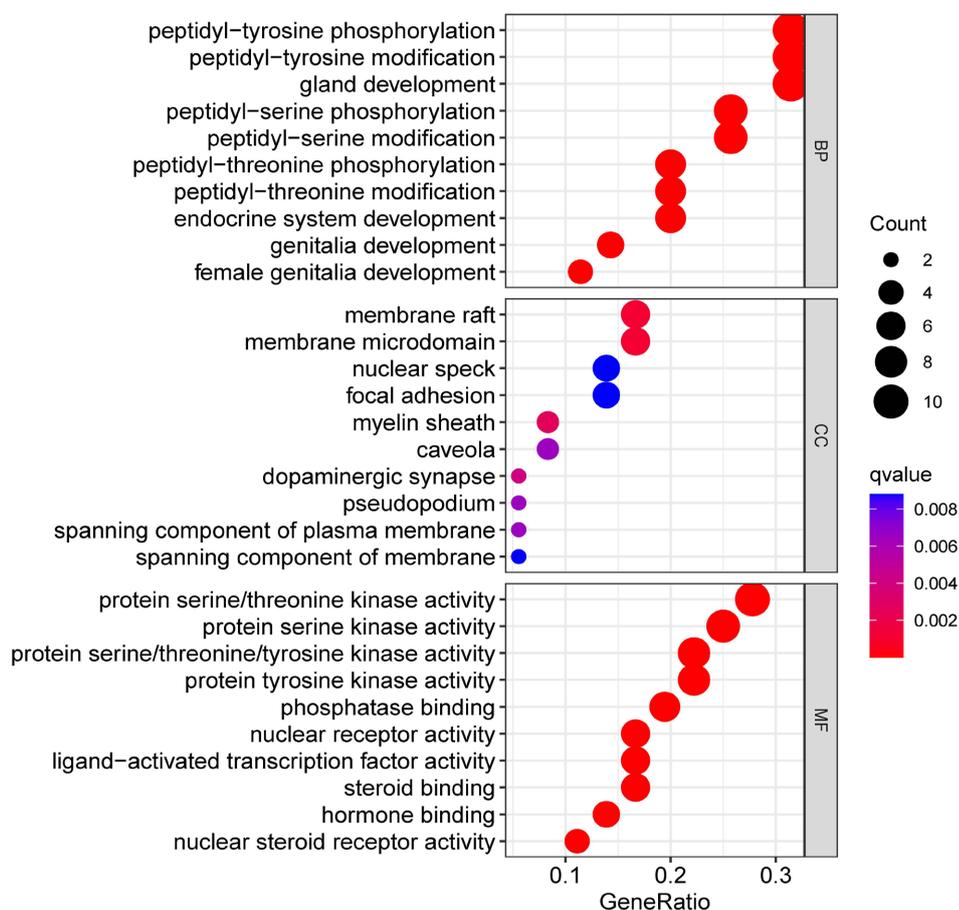


Figure 7. GO analysis of potential targets associated with BPA-induced hypospadias (bubble plot)
图 7. 与 BPA 诱导尿道下裂相关的潜在靶点的 GO 分析(气泡图)

3.4. KEGG 富集分析

将上述潜在基因靶点进行 KEGG 富集分析, 共获得 128 富集的信号通路, 按照 FDR 小于 0.05 对 KEGG 通路进行排序, 采用统计柱状图(见图 8)和气泡图(见图 9)对 FDR 小于 0.05 的 34 条 KEGG 信号通路进行可视化呈现。KEGG 通路进一步显示, 化学致癌作用-受体激活、内分泌抵抗、雌激素信号通路、MAPK 信号通路、PI3K-AKT 信号通路等 34 条信号通路与 BPA 诱导的尿道下裂存在显著关联。

3.5. 分子对接

通过软件 AutoDock Vina 1.2.7 进行分子对接, 设置对接构象数为 10 个, 选取对接结果中结合能(Binding Energy)数值绝对值最大的构象, 然后利用 PyMOL 3.03 分析并作图。通过分子对接结果分析各小分子配体

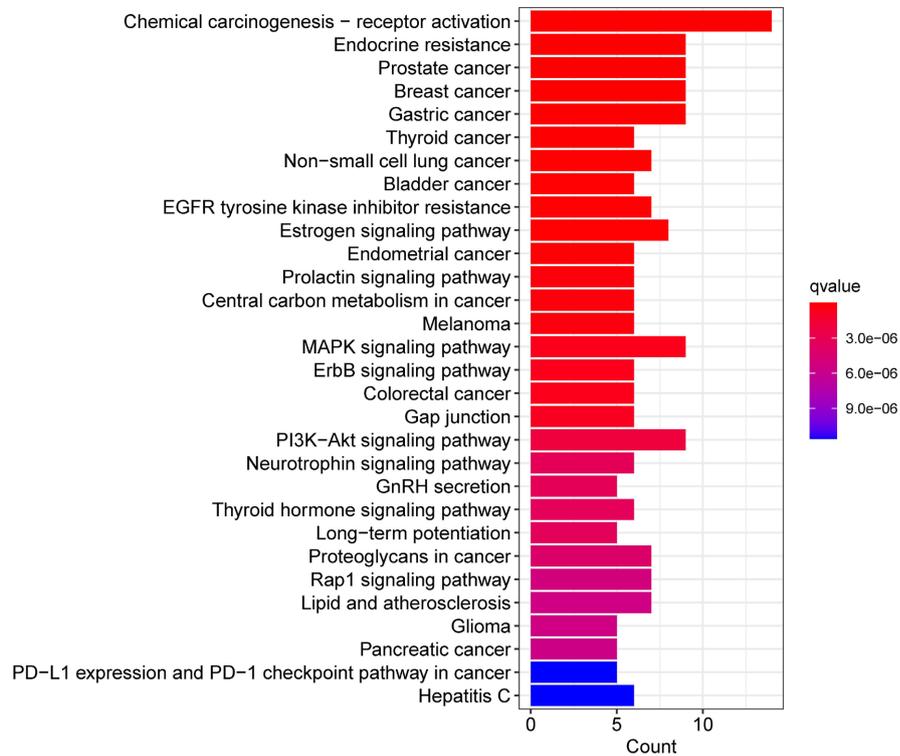


Figure 8. KEGG enrichment analysis of potential targets associated with BPA-induced hypospadias (bar chart)
图 8. 与 BPA 诱导尿道下裂相关的潜在靶点的 KEGG 富集分析(柱状图)

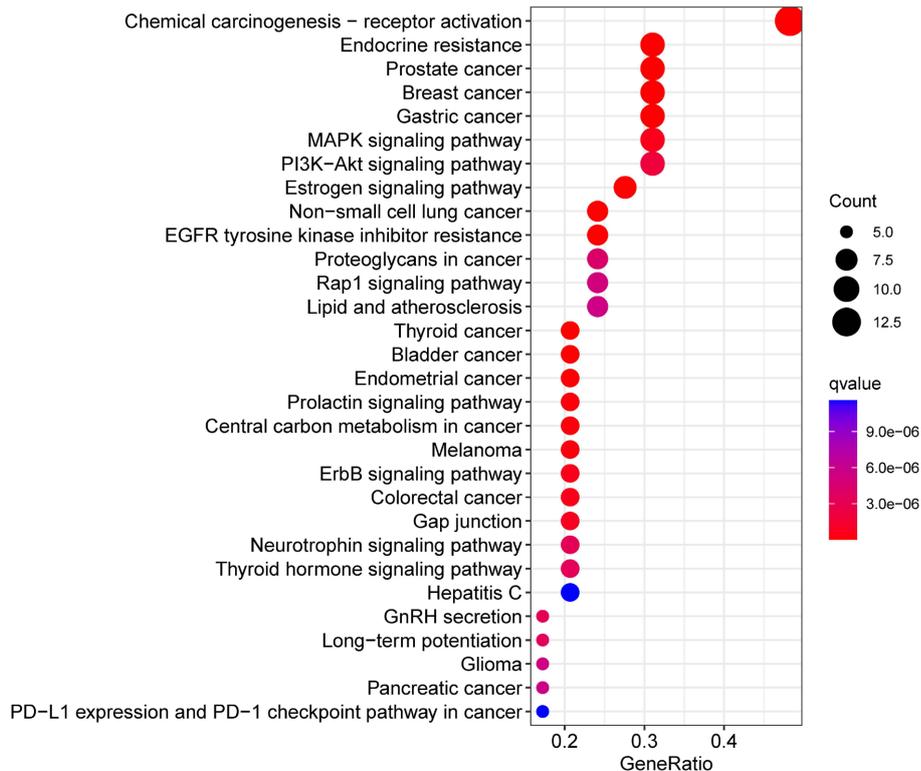


Figure 9. KEGG enrichment analysis of potential targets associated with BPA-induced hypospadias (bubble plot)
图 9. 与 BPA 诱导尿道下裂相关的潜在靶标的 KEGG 富集分析(气泡图)

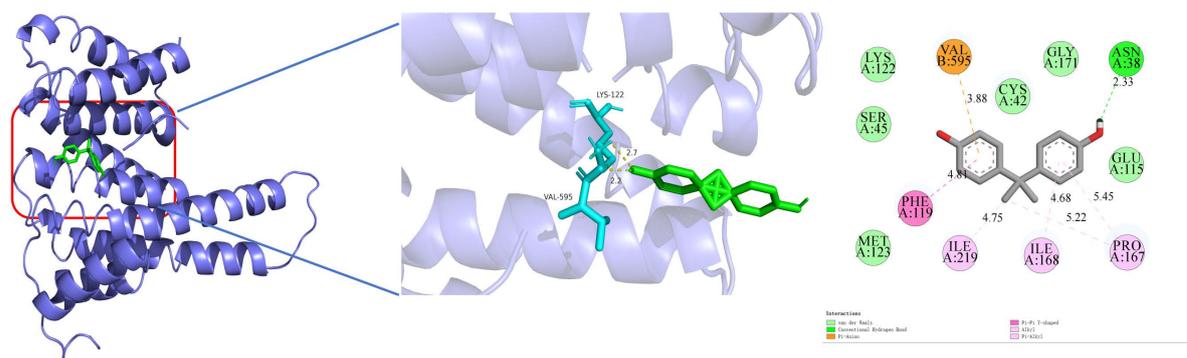


Figure 10. Molecular docking of BPA and ESR1

图 10. BPA 和 ESR1 分子对接

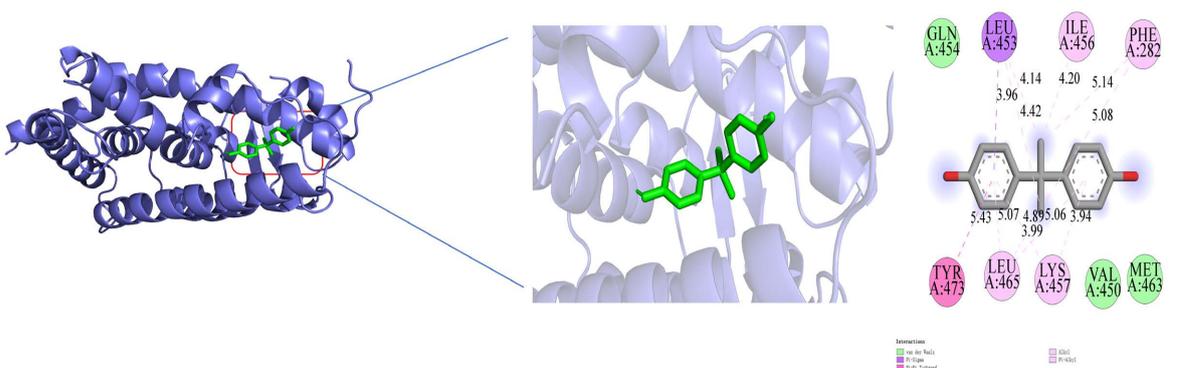


Figure 11. Molecular docking of BPA and PPAR γ

图 11. BPA 和 PPAR γ 分子对接

与各蛋白受体的结合能力强弱，一般认为，结合能绝对值越高，结合亲和力越高。结果显示，ESR1 和 PPAR γ 分子对接结合能均低于 -5 kcal/mol，其中 ESR1 的分子对接结合能为 -6.84 kcal/mol (图 10)，PPAR γ 的分子对接结合能为 -8.10 kcal/mol (图 11)，提示 BPA 与关键靶点间可能具有良好结合活性。上述结果进一步表明，ESR1 和 PPAR γ 作为 BPA 诱导尿道下裂的关键基因，对尿道下裂的发生发展发挥了作用。

4. 讨论

本研究综合运用网络毒理学与分子对接技术，首次系统性地构建了 BPA 诱导尿道下裂的相互作用网络。成功筛选出 36 个潜在交集靶点，并通过拓扑分析将 ESR1、PPAR γ 识别为核心靶点。分子对接进一步证实，BPA 与这两个关键靶点均能形成稳定的结构。这些发现不仅从系统层面支持了 BPA 暴露与尿道下裂的关联，更揭示了其潜在作用机制。

ESR1 又称雌激素受体 1，作为雌激素受体重要亚型之一，在调节生殖过程、骨骼形成和代谢中发挥关键作用[16]。流行病学研究显示，ESR1 基因的特定单倍型在尿道下裂的患儿中较为常见，这提示 ESR1 可能作为遗传易感因素参与尿道下裂的疾病发生[17]。相关动物研究表明，ESR1 敲除小鼠会出现轻度尿道下裂表型，这一证据证明 ESR1 在尿道正常形态发生中不可或缺[18]。尿道下裂的发生与尿道板成纤维细胞异常增殖与凋亡失衡密切相关[19]。有研究表明，ESR1 异常激活后，会特异性调控线粒体自噬核心通路 PINK1-Parkin 信号轴，线粒体自噬增强会减少线粒体来源的活性氧蓄积，进而抑制脂质过氧化及铁死亡过程，同时调控铁死亡相关蛋白表达，进一步阻断铁死亡通路[20]。研究显示，铁死亡与早期胚胎发育、卵母细胞发育等过程相关[21] [22]。ESR1 介导的铁死亡受到抑制会导致尿道板成纤维细胞的异常增

殖, 引发尿道开口异常、融合不全, 形成尿道下裂。此外, 通过 KEGG 富集分析, 发现相关靶点富集于 PI3K-AKT、MAPK 等信号通路。这些通路在调控细胞增殖、存活与分化中发挥功能。BPA 作为环境雌激素, 可通过模拟雌二醇高亲和力结合 ESR1 并使其异常激活, 促进生殖细胞的凋亡, 导致间充质细胞行为失调, 影响尿道版的形成, 最终引发尿道融合障碍, 促进尿道下裂的发生发展。

PPARG 又称过氧化物酶体增殖物激活受体, 作为一种配体激活的核受体, 在脂质代谢、炎症反应、细胞增殖等多种生理过程中发挥核心调控作用[23]。本研究通过分析发现 PPARG 是具有高连接度且与 BPA 结合能极高的核心靶点, 这可能是本研究最具创新的发现之一。既往研究证明, PPARG 可促进脂肪形成, 动物实验表明 PPARG 可减少小胶质细胞的脂质积聚, 促进伤口愈合[24]。近年来研究发现, 环境毒物磷酸三苯酯可通过激活 PPARG 干扰胚胎正常发育, 这为 PPARG 可能导致尿道下裂提供了一些理论基础[25]。一项动物研究发现, 苯二甲酸单-2-乙基己酯可能通过核受体 PPARG 抑制 MMP11 的表达, 促进尿道下裂的发生发展[26]。结合 KEGG 富集分析, BPA 可能作为 PPARG 的非经典配体, 异常调节其活性, 从细胞外基质重塑、细胞增殖分化等多个层面干扰尿道生殖节区域细胞的正常生理行为, 从而促进尿道下裂的发生发展。

5. 总结

综上所述, 本研究基于网络毒理学、分子对接等网络模拟步骤, 初步揭示了 BPA 诱导尿道下裂的潜在机制。结果显示, BPA 可能通过 ESR1、PPARG 等关键靶点, 调控雌激素信号通路、PI3K-AKT 等相关信号通路, 这些结果为阐明 BPA 诱导尿道下裂的发生机制提供了理论基础, 为环境污染与尿道下裂之间提供了一定的干预措施。本研究是通过网络毒理学与分子对接等计算机模拟的方法进行预测的, 尽管当前网络毒理与分子对接对 BPA 诱导尿道下裂提供了机制假说, 但仍需要通过后续实验进行验证。这些发现为深入了解环境内分泌干扰物的复杂毒性机制提供了新的理论框架, 并为针对性的生物标志物开发和风险预警提供了重要的候选靶点。

参考文献

- [1] García García, M., Picó, Y. and Morales-Suárez-Varela, M. (2024) Effects of Bisphenol A on the Risk of Developing Obesity. *Nutrients*, **16**, Article 3740. <https://doi.org/10.3390/nu16213740>
- [2] Khan, N.G., Tunekar, B., Adiga, D., Chakrabarty, S., Rai, P.S. and Kabekkodu, S.P. (2023) Alterations Induced by Bisphenol A on Cellular Organelles and Potential Relevance on Human Health. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1870**, Article ID: 119505. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2023.119505>
- [3] Trela-Kobędza, E. and Ajduk, A. (2025) The Impact of Bisphenol A and Its Analogs on Female Reproductive Health. *Reproductive Biology*, **25**, Article ID: 101028. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2025.101028>
- [4] Hong, Z., Xu, Y. and Wu, J. (2024) Bisphenol A: Epigenetic Effects on the Male Reproductive System and Male Offspring. *Reproductive Toxicology*, **129**, Article ID: 108656. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108656>
- [5] Zhou, Y., Duan, H., Wang, X., Sheng, X., Qi, X., Liu, B., et al. (2025) Bisphenol A Disrupts Spermatogenesis via Excessive Mitophagy-Driven Ferroptosis. *Environmental Science & Technology*, **59**, 22423-22438. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5c06718>
- [6] Rahman, M.S., Pang, W., Ryu, D., Park, Y., Ryu, B. and Pang, M. (2021) Multigenerational Impacts of Gestational Bisphenol A Exposure on the Sperm Function and Fertility of Male Mice. *Journal of Hazardous Materials*, **416**, Article ID: 125791. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125791>
- [7] Li, Y., Liu, A., Zeng, J., Miao, Y., Zhang, M., Liu, X., et al. (2025) Repeated Measurements of Urinary Bisphenol A and Its Analogues in Relation to Sperm DNA Damage. *Journal of Hazardous Materials*, **487**, Article ID: 137157. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.137157>
- [8] Wood, D. and Wilcox, D. (2022) Hypospadias: Lessons Learned. An Overview of Incidence, Epidemiology, Surgery, Research, Complications, and Outcomes. *International Journal of Impotence Research*, **35**, 61-66. <https://doi.org/10.1038/s41443-022-00563-7>
- [9] Chen, Z.Y., Gao, Y.Y., Xu, W.L., Li, W.Y., Liu, Z., Zhou, J.Y., et al. (2025) Epidemiology of Hypospadias in China: A

- Nationwide Surveillance-Based Study, 2010-2020. *Andrology*. <https://doi.org/10.1111/andr.70090>
- [10] Kaefer, M. (2021) Hypospadias. *Seminars in Pediatric Surgery*, **30**, Article ID: 151080. <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2021.151080>
- [11] Karabay, E., Karsiyakali, N., Kayar, K. and Koseoglu, H. (2021) Hypospadias Surgery on YouTube: Is It Valid? *Minerva Pediatrics*, **73**, 236-242. <https://doi.org/10.23736/s2724-5276.19.05555-5>
- [12] Chen, J., Miao, M., Song, X., Ji, H., Lian, H., Chen, Y., *et al.* (2025) Tracing Impacts of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Child Anogenital Distance Development: A Birth-Cohort Study. *Journal of Hazardous Materials*, **490**, Article ID: 137730. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.137730>
- [13] Wang, X., Ma, J., Li, W., Hou, Z., Li, H., Li, Y., *et al.* (2024) BPA Exacerbates Zinc Deficiency-Induced Testicular Tissue Inflammation in Male Mice through the TNF- α /NF- κ B/Caspase8 Signaling Pathway. *Biological Trace Element Research*, **203**, 4153-4163. <https://doi.org/10.1007/s12011-024-04464-2>
- [14] Feng, C., Yan, W., Mei, Z. and Luo, X. (2025) Exploring the Toxicological Impact of Bisphenol A Exposure on Psoriasis through Network Toxicology, Machine Learning, and Multi-Dimensional Bioinformatics Analysis. *Journal of Environmental Management*, **385**, Article ID: 125708. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2025.125708>
- [15] Guan, J., Yang, K., Chen, T., Li, Z., Gao, Y., Huang, Y., *et al.* (2025) Multi-Omics Investigation of Bisphenol A in Gastrointestinal Carcinogenesis: A Network Toxicology and Molecular Docking Approach. *Environment International*, **203**, Article ID: 109785. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109785>
- [16] Grinshpun, A., Chen, V., Sandusky, Z.M., Fanning, S.W. and Jeselsohn, R. (2023) ESR1 Activating Mutations: From Structure to Clinical Application. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1878**, Article ID: 188830. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188830>
- [17] Masunaga, Y., Fujisawa, Y., Massart, F., Spinelli, C., Kojima, Y., Mizuno, K., *et al.* (2023) Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 2550-2560. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad187>
- [18] Elmelund, E., Draskau, M.K., Berg, M., Strand, I.W., Black, J.R., Axelstad, M., *et al.* (2025) Androgen Receptor Antagonist Flutamide Modulates Estrogen Receptor Alpha Expression in Distinct Regions of the Hypospadiac Rat Penis. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1654965. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1654965>
- [19] Forlini, V., Pellegrino, C., Capitanucci, M.L., Beati, F., Iacobelli, B.D., Conforti, A., *et al.* (2023) Hypospadias Management in Children with Anorectal Malformation: A Multidisciplinary Single Center Experience. *Pediatric Surgery International*, **39**, Article No. 226. <https://doi.org/10.1007/s00383-023-05505-y>
- [20] Liu, J., Cheng, Y., Huang, E., Liu, Z. and Zhou, Y. (2025) Estrogen Receptor 1 (ESR1) Promotes Di-Butyl Phthalate (DBP)-Induced Hypospadias by Regulating Mitophagy through Pink1-Parkin Axis to Inhibit Ferroptosis. *Reproductive Toxicology*, **137**, Article ID: 109036. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2025.109036>
- [21] Li, S., Zhou, Y., Huang, Q., Fu, X., Zhang, L., Gao, F., *et al.* (2021) Iron Overload in Endometriosis Peritoneal Fluid Induces Early Embryo Ferroptosis Mediated by HMOX1. *Cell Death Discovery*, **7**, Article No. 355. <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00751-2>
- [22] Hu, M., Zhang, Y., Ma, S., Li, J., Wang, X., Liang, M., *et al.* (2021) Suppression of Uterine and Placental Ferroptosis by N-Acetylcysteine in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Molecular Human Reproduction*, **27**, gaab067. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaab067>
- [23] Geng, Q., Xu, J., Cao, X., Wang, Z., Jiao, Y., Diao, W., *et al.* (2024) PPAR γ -Mediated Autophagy Activation Alleviates Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Autoimmunity*, **146**, Article ID: 103214. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103214>
- [24] Luo, M., Liu, J., Su, Y., Jiang, T., Wu, X., Gao, P., *et al.* (2025) Regulating PPAR γ Reduces Lipid Accumulation in Microglia and Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury. *Advanced Science*, **12**, e06313. <https://doi.org/10.1002/adv.202506313>
- [25] 黄静, 翟雨诺, 李博洋, 等. 磷酸三苯酯及磷酸甲苯二苯酯的早期胚胎发育毒性: PPAR γ 的作用[J]. 环境与职业医学, 2024, 41(12): 1369-1375, 1383.
- [26] Zhang, Y., Jia, H., Fan, J., Wang, J., Liu, J., Yang, C., *et al.* (2024) Mono-2-Ethylhexyl Phthalate-Induced Downregulation of MMP11 in Foreskin Fibroblasts Contributes to the Pathogenesis of Hypospadias. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **284**, Article ID: 116988. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.116988>