

# 基于网络毒理学及分子对接方法探索短链增塑剂对肾结石发生作用机制的影响

王鑫<sup>1\*</sup>, 马诗音<sup>2</sup>, 姚榆<sup>1</sup>, 梅景昌<sup>1</sup>, 高小淳<sup>1</sup>, 刘同鹏<sup>1</sup>, 张桂铭<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院泌尿外科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年2月28日; 录用日期: 2026年3月23日; 发布日期: 2026年3月31日

## 摘要

邻苯二甲酸二乙酯(DEP)、邻苯二甲酸二异丁酯(DiBP)和邻苯二甲酸丁基苄酯(BBZP)等增塑剂是普遍存在的环境污染物, 与多种不良健康效应相关。然而, 它们与肾结石病的关联及其潜在机制仍不清楚。本研究采用网络毒理学、分子对接的综合方法, 阐明这些增塑剂对肾结石发病机制的影响。网络毒理学为每种增塑剂确定了五个关键蛋白靶点(例如, AKT1、SRC、EGFR、EP300), 这些靶点主要参与调节细胞生长和代谢的信号转导。分子对接证实了增塑剂与这些靶点之间存在稳定的结合相互作用。总之, 我们的研究结果提供了新的见解, 表明BBZP和DiBP可能通过干扰对肾细胞功能至关重要的细胞信号通路来促进肾结石的形成。这项研究强调了重新评估常用增塑剂安全性的必要性, 并突出了减轻全球肾结石负担的潜在干预策略。

## 关键词

增塑剂, 网络毒理学, 肾结石, 分子对接

## Exploring the Impact of Short-Chain Plasticizers on the Mechanisms of Kidney Stone Formation Based on Network Toxicology and Molecular Docking Approaches

Xin Wang<sup>1\*</sup>, Shiyin Ma<sup>2</sup>, Yu Yao<sup>1</sup>, Jingchang Mei<sup>1</sup>, Xiaochun Gao<sup>1</sup>, Tongpeng Liu<sup>1</sup>, Guiming Zhang<sup>1#</sup>

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王鑫, 马诗音, 姚榆, 梅景昌, 高小淳, 刘同鹏, 张桂铭. 基于网络毒理学及分子对接方法探索短链增塑剂对肾结石发生作用机制的影响[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 457-466. DOI: 10.12677/acm.2026.1641268

<sup>1</sup>Department of Urology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: February 28, 2026; accepted: March 23, 2026; published: March 31, 2026

## Abstract

Plasticizers such as diethyl phthalate (DEP), Diisobutyl phthalate (DiBP), and butyl benzyl phthalate (BBZP) are ubiquitous environmental pollutants associated with various adverse health effects. However, their association with kidney stone disease and the underlying mechanisms remain unclear. This study employed an integrated approach of network toxicology and molecular docking to elucidate the effects of these plasticizers on the pathogenesis of kidney stones. Network toxicology identified five key protein targets for each plasticizer (e.g., AKT1, SRC, EGFR, EP300), which are primarily involved in signal transduction regulating cell growth and metabolism. Molecular docking confirmed stable binding interactions between the plasticizers and these targets. In conclusion, our findings provide novel insights suggesting that BBZP and DiBP may contribute to kidney stone formation by interfering with cellular signaling pathways crucial for renal cell function. This research underscores the need to reassess the safety of commonly used plasticizers and highlights potential intervention strategies to mitigate the global burden of kidney stones.

## Keywords

Plasticizers, Network Toxicology, Kidney Stones, 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

近年来,随着工业化进程加速,环境污染物对人类健康的影响日益受到关注。邻苯二甲酸酯作为聚合物工业中使用的主要增塑剂,自20世纪30年代以来已被广泛应用,并在日常生活中频繁被接触到[1][2]。它们被分为低分子量和高分子量邻苯二甲酸酯[3]。这些化合物通常用作工业产品中的添加剂,包括建筑材料、合成皮革、电缆、电线等物品。此外,它们还存在于食品包装、乳制品和快餐中,主要通过膳食摄入进入人体[3][4]。作为化妆品、护肤品和上光剂中的香味稳定剂,它们也容易被皮肤吸收[5]。

肾结石是一种常见的泌尿系统疾病,其发病率因地理、气候和社会经济因素而异。年龄、性别和种族影响该病的患病率和复发率。肥胖、代谢综合征和饮食模式已被确定为肾结石的风险因素,肾结石也与代谢异常、氧化应激和慢性炎症反应密切相关[1]。在过去的几十年里,全球肾结石的发病率持续快速上升,给医疗保健系统带来了日益沉重的经济负担[6]。既往研究表明,增塑剂暴露与包括肿瘤在内的多种疾病发展密切相关。然而,增塑剂暴露与肾结石形成之间的潜在关联仍不清楚。

网络毒理学是一种新兴的系统生物学方法,它整合了化学物质的作用机制、生物分子网络和疾病表型数据,旨在系统地揭示环境污染物与疾病之间的复杂关系[6][7]。与传统毒理学研究相比,网络毒理学通过构建连接化学物质、分子靶点、生物通路和疾病表型的多层次相互作用网络,提供了全局视角。这种方法能够更全面地分析毒性机制,并具有简便、准确和广泛适用性的特点[8]。基于网络毒理学的框架,本研究旨在探讨常见增塑剂暴露与肾结石形成之间的潜在相关性,并阐明其潜在的分子机制。为公共卫

生政策的制定提供新的见解。

## 2. 方法

### 2.1. 三种增塑剂中常见化学成分的获取

增塑剂中常见化学成分的信息来源于 PubMed 和 ToxNet 等数据库。

### 2.2. 增塑剂的毒性研究

使用包括 PubMed、CNKI 和 ToxNet 在内的数据库进行文献检索,以收集与增塑剂相关的疾病信息,特别关注肾结石。利用 ProTox 和 ADMETlab 对增塑剂进行毒性分析,结果显示所有三种增塑剂均具有肾毒性。

### 2.3. 化学成分靶点的识别

从 PubChem 数据库中检索增塑剂主要成分的 SMILES 结构式。在 ChEMBL、STITCH 和 SwissTargetPrediction 等数据库中搜索这些化合物的靶点,目标物种设置为智人。将 SMILES 字符串提交至 STITCH 以获取靶点信息。使用 UniProt 数据库进行名称标准化,并合并从三个数据库获得的靶点。

### 2.4. 疾病相关靶点的识别

从 GeneCards 和 OMIM 等数据库下载与肾结石形成相关的靶点基因。将肾结石相关靶点与增塑剂主要化学成分的靶点进行交集分析,识别出的共同靶点即为增塑剂诱导肾结石的潜在作用靶点。

### 2.5. 蛋白质-蛋白质相互作用网络的构建

使用 STRING 数据库构建肾结石与增塑剂主要成分靶点基因之间的关系网络。导出数据文件并使用 Cytoscape 进行可视化,以建立 PPI 网络[9][10]。

### 2.6. 核心靶点的筛选

基于基因相互作用的数量,使用 STRING 识别 PPI 网络中的关键基因,并通过 Cytoscape 进行可视化。

### 2.7. 富集分析

基因本体论是国际公认的生物信息学标准化系统,用于系统地描述基因和基因产物的功能特征。京都基因与基因组百科全书能够系统分析靶点基因涉及的基因功能和代谢通路,从而全面理解预测靶点在生物体中的整体效应。使用 R 4.4.3 版本对交集靶点进行富集分析。 $p$  值  $< 0.0001$  表示具有显著富集性。

### 2.8. 分子对接

从 RCSB 数据库中检索关键靶点的 3D 蛋白质结构文件。使用 CB-Dock2 进行分子对接实验,步骤包括配体制备、受体制备、结合位点识别、分子对接以及对接模式的可视化。

## 3. 结果

### 3.1. 增塑剂信息

增塑剂的详细信息,包括化学式、分子量和 SMILES 结构式,见于 PubChem 数据库。

### 3.2. 增塑剂的毒理学研究

使用多个数据库进行的全面文献检索,收集了与增塑剂相关的疾病信息,重点关注肾结石。从 ProTox 和 ADMETlab 中对三种增塑剂进行毒性分析,三种增塑剂均表现为肾损伤阳性结果。

### 3.3. 三种化学成分的靶点基因

在整合并去重来自多个数据库的数据后,为三种增塑剂成分确定了 964 个独特的靶点蛋白质。具体而言,DEP 靶向 287 个蛋白质,BBzP 靶向 220 个蛋白质,DiBP 靶向 457 个蛋白质。这些靶点蛋白质代表了增塑剂可能发挥其毒性(包括肾结石和肾损伤风险)的潜在分子靶点。对这些靶点的进一步研究和验证,可能有助于加深对其毒性作用和机制的理解,并作为与增塑剂暴露相关的健康问题的早期预警。

### 3.4. 肾结石相关靶点基因的识别

共检索到 3,652 个肾结石相关的靶点基因。将这些基因与增塑剂主要成分的靶点进行交集分析,结果显示 DEP 有 71 个共同基因,BBzP 有 89 个,DiBP 有 122 个,如图 1 韦恩图所示。

### 3.5. 靶点基因的富集分析

如图 1(A)所示,其展示了 DEP 的 GO 富集结果,突出了与肾结石相关基因关联的主要生物学主题。在生物学过程类别中,细胞内受体信号转导和表观遗传调控等过程显著富集,表明细胞通过受体-表观遗传偶联系统实现对刺激的精确和可塑性反应。针对这一通路的干预措施可能对肾结石等代谢性疾病具有潜在价值。分子功能分析强调了参与结合活性的基因,包括组蛋白去泛素化,这在调节染色质结构和基因表达中起着关键作用。细胞组分富集强调了转录调控和基因组稳定性。KEGG 通路分析表明,代谢相关通路(如氨基酸代谢)显著富集,这些通路涉及能量供应、信号转导和蛋白质合成。

如图 1(B)所示,其展示了 BBzP 的 GO 富集结果。生物学过程类别富集包括体液水平调节和一价离子转运,这两者对于细胞对外部刺激的反应都至关重要。分子功能分析强调了一价离子转运调节和细胞因子受体结合,它们在信号转导和功能调节中发挥关键作用。细胞组分富集强调了突触膜和膜筏,它们是细胞运输和信号转导的组成部分。KEGG 通路分析显示,与免疫、感染和代谢相关的通路显著富集。

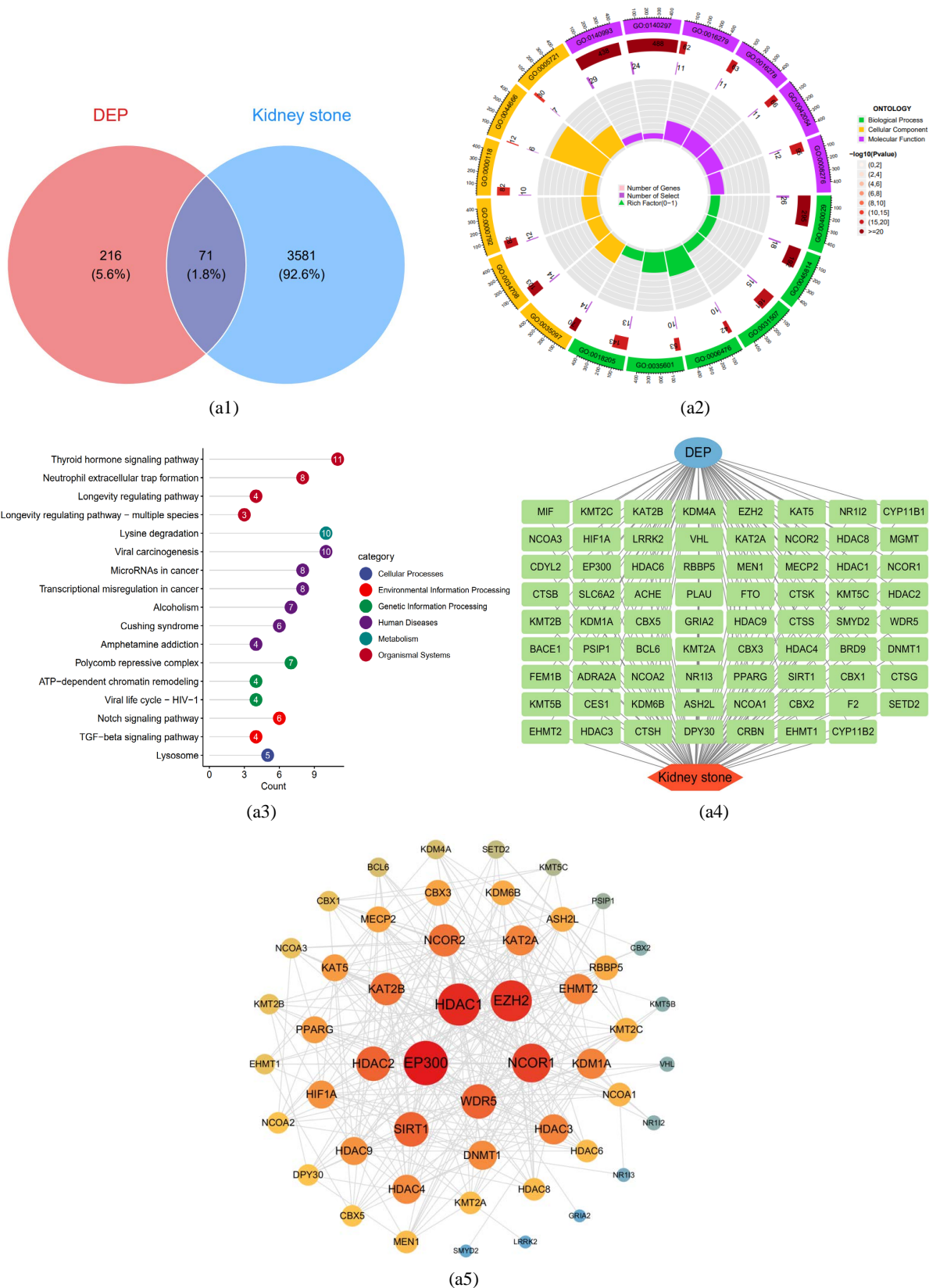
如图 1(C)所示,其展示了 DiBP 的 GO 富集结果。生物学过程类别富集包括免疫调节和信号转导,例如 MAPK 级联的正向调节,这在细胞增殖、分化和应激反应中发挥重要作用。分子功能分析强调了一价离子转运调节和细胞因子受体结合。细胞组分富集强调了突触膜和膜筏。KEGG 通路分析显示,与免疫、感染和代谢相关的通路显著富集。

### 3.6. PPI 网络的构建与核心靶点的筛选

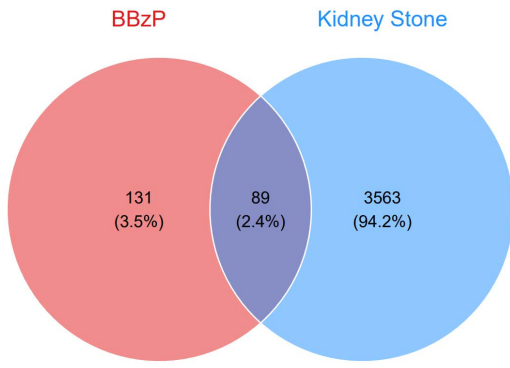
PPI 网络的径向布局如图 1 所示。节点(基因)基于复合中心性度量排列在同心圆中。最内圈由排名前五的核心基因组成。每个节点代表一个基因,每条边代表基因之间的相互作用。节点的颜色深浅或大小对应于相互作用次数,颜色越深或节点越大表示其对疾病的影响越强。对于 DEP,核心基因为 HDAC1、EP300、EZH2、NCOR1 和 WDR5;对于 BBzP,核心基因为 SRC、AKT1、EGFR、PTGS2 和 ESR1;对于 DiBP,核心基因为 AKT1、EGFR、SRC、MYC 和 JUN。这些基因在与肾结石相关的信号通路和生物学过程中起着关键作用。

### 3.7. 分子对接结果

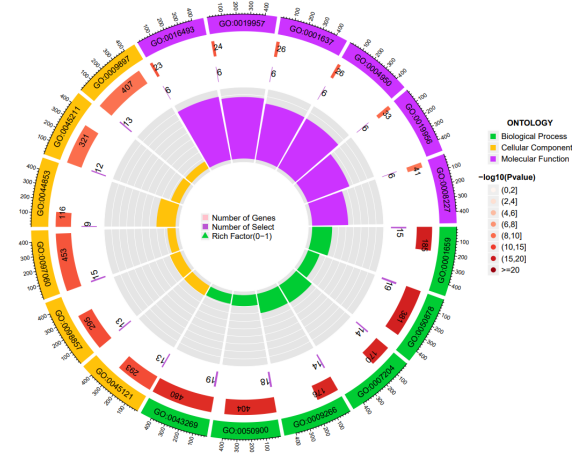
对每种增塑剂与其排名前三的核心基因进行了分子对接模拟。将 AKT1、ESR1、SRC、MAPK1 以及



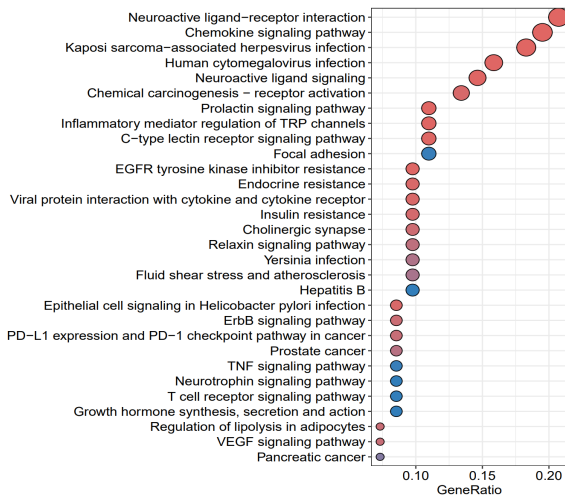
(a1) Intersection genes of plasticizers and stones; (a2) GO Circos Plot; (a3) KEGG Lollipop Plot; (a4) Network; (a5) Hubgenes.



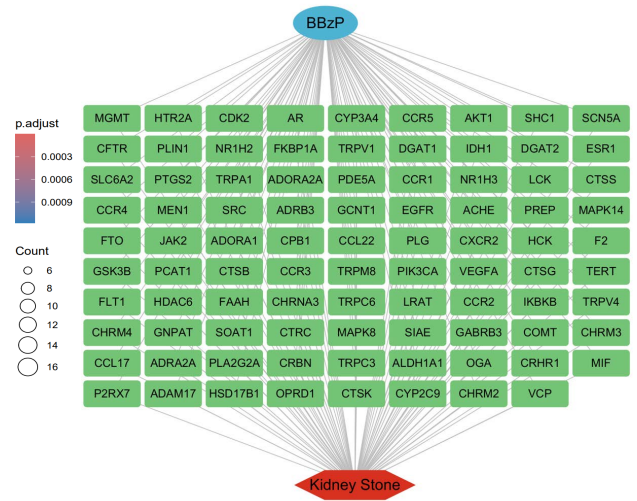
(b1)



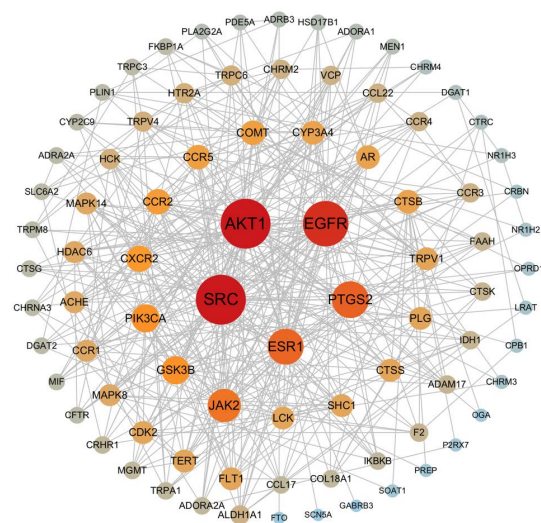
(b2)



(b3)

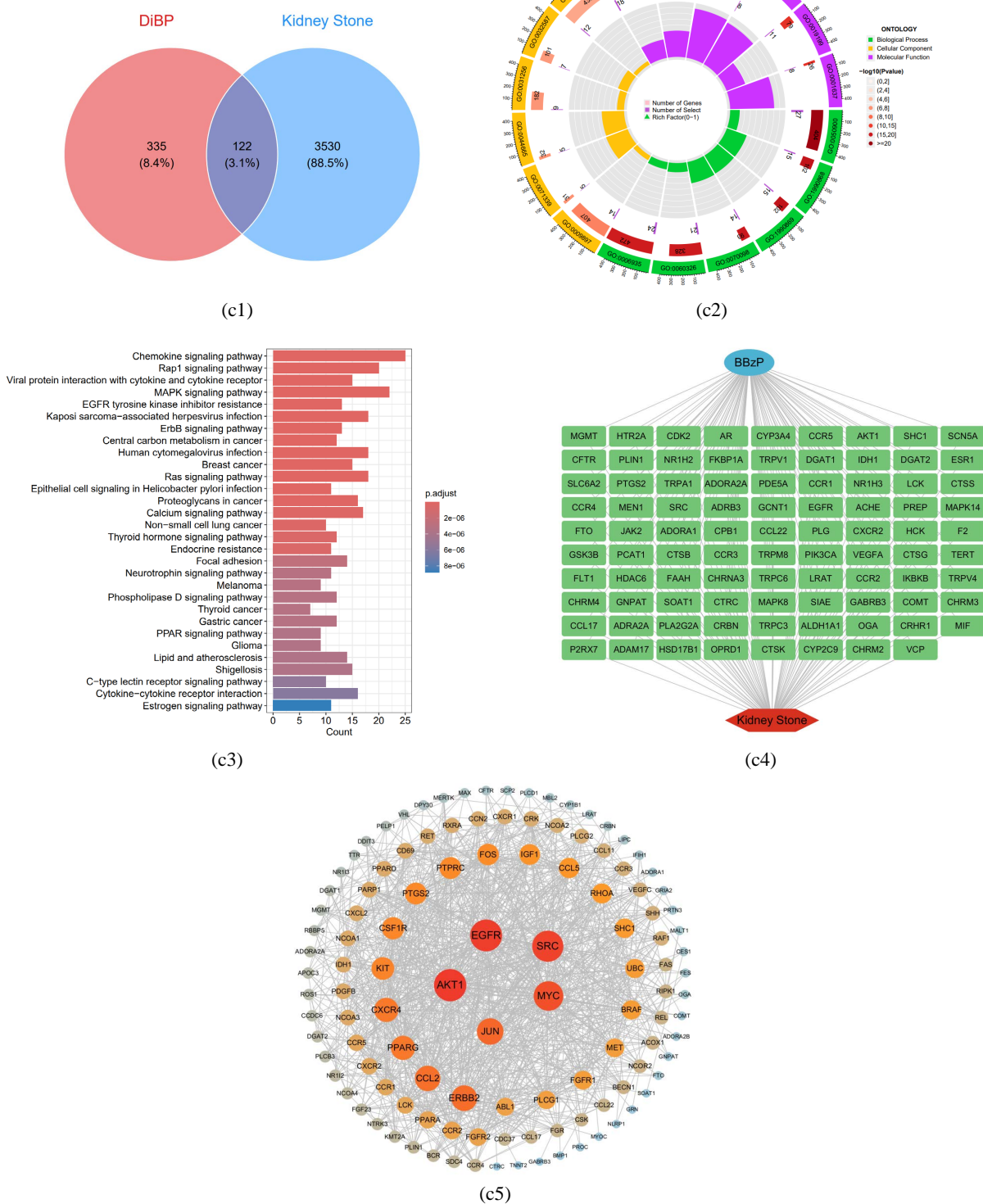


(b4)



(b5)

(b1) Intersection genes of plasticizers and stones; (b2) GO Circos Plot; (b3) KEGG barplot Plot; (b4) Network; (b5) Hubgenes.

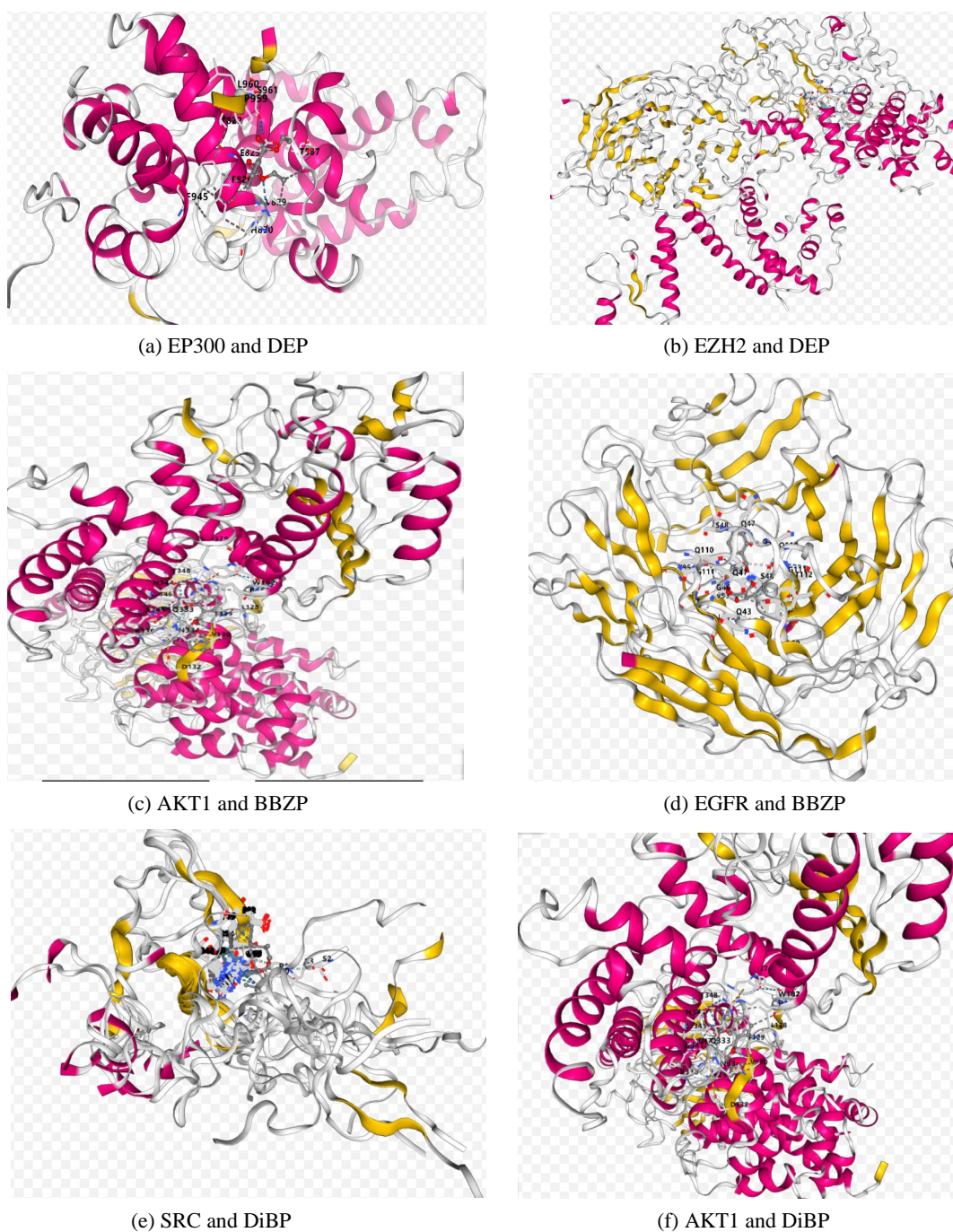


(c1) Intersection genes of plasticizers and stones; (c2) GO Circos Plot; (c3) KEGG bubble Plot; (c4) Network; (c5) Hubgenes.

**Figure 1.** Core gene screening, functional enrichment analysis, and protein-protein interaction network construction for the three plasticizers.

**图 1.** 三种增塑剂的核心基因筛选、功能富集分析及蛋白质相互作用网络构建

排名最高的 ALB 基因与三种增塑剂进行对接。分子对接模型揭示了多种相互作用模式，包括氢键、 $\pi$ - $\pi$  堆积和疏水相互作用。负的结合自由能表明形成了稳定的对接结构，如图 2 所示。



**Figure 2.** Molecular docking results of the three plasticizers with core genes

**图 2.** 三种增塑剂与核心基因的分子对接结果

#### 4. 讨论

DEP、DiBP 和 BBzP 等增塑剂被广泛用于增强塑料的柔韧性、可塑性和延展性，因此在日常生活中

无处不在[11] [12]。它们的应用范围从个人护理产品到医疗器械和食品包装,包括医用血袋和导管[13]。尽管具有材料学上的优势,但其持久性和亲脂性与代谢紊乱、遗传毒性以及免疫和生殖系统的发育异常有关[3] [14]。一项韩国研究证明了传统和替代增塑剂暴露的时间变化及其与肾功能障碍的关联[15]。然而,增塑剂与肾结石之间的关系仍不清楚。一项回顾性研究发现,邻苯二甲酸酯水平升高始终与氧化应激、早期肾损伤以及尿石症风险增加相关[16]。但这种关联背后的分子机制仍然知之甚少。

我们的研究采用网络毒理学和分子对接来阐明 DEP、DiBP 和 BBzP 对肾结石分子发病机制的影响。网络毒理学整合了化学机制、生物分子网络和疾病表型,以系统地揭示化学物质如何破坏生物网络和细胞功能,从而可能导致疾病[17]。分子对接在原子水平上模拟增塑剂与蛋白质靶点之间的相互作用,为潜在的致病机制提供了见解。通过 PPI 网络和核心靶点筛选,我们为每种增塑剂确定了在肾结石形成中至关重要的五个关键基因: DEP——EP300、HDAC1、EZH2、NCOR1、WDR5; BBzP——SRC、AKT1、EGFR、PTGS2、ESR1; DiBP——AKT1、EGFR、SRC、MYC、JUN。BBzP 和 DiBP 排名前三的核心基因是相同的。AKT1(蛋白激酶 B)是一种在细胞信号转导中至关重要的丝氨酸/苏氨酸激酶,影响生长、存活、代谢、血管生成和肿瘤发生[18]。SRC 编码一种非受体酪氨酸激酶,参与细胞信号转导、增殖、迁移和存活[19]。EGFR 是一种受体酪氨酸激酶,调节细胞信号转导、生长、分化和存活[20]。EP300(p300)调节基因表达、细胞周期控制、分化和凋亡[21]。这些基因影响信号转导,进而影响细胞生长、分化和代谢,从而促进肾结石的形成。富集分析证实了这些发现。分子对接结果表明,增塑剂分子与关键靶点之间存在特异性相互作用,氢键、疏水相互作用和负的结合自由能共同促成了结构的稳定性。

本研究表明,增塑剂可能通过干扰细胞信号转导和代谢途径来影响肾结石的形成。这些相互作用可能会损害内分泌功能,提示减少增塑剂暴露的策略可能有助于降低肾结石风险。

## 5. 结论

总之,本研究阐明了增塑剂暴露与肾结石之间潜在的机制联系,为环境健康科学和公共政策提供了具有深远意义的新见解。通过整合网络毒理学、蛋白质相互作用、分子对接,我们的研究为 DEP、BBzP 和 DiBP 如何影响肾结石形成提供了新的视角。这些发现强调了重新评估常用增塑剂安全性的必要性,并突出了减轻全球肾结石负担的潜在干预策略。这项工作可能有助于制定更有效的肾结石预防和治疗策略。

## 参考文献

- [1] Giuliani, A., Zuccarini, M., Cichelli, A., Khan, H. and Reale, M. (2020) Critical Review on the Presence of Phthalates in Food and Evidence of Their Biological Impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 5655. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165655>
- [2] Symeonides, C., Aromataris, E., Mulders, Y., Dizon, J., Stern, C., Barker, T.H., et al. (2024) An Umbrella Review of Meta-Analyses Evaluating Associations between Human Health and Exposure to Major Classes of Plastic-Associated Chemicals. *Annals of Global Health*, **90**, 1-54. <https://doi.org/10.5334/aogh.4459>
- [3] Chang, W., Herianto, S., Lee, C., Hung, H. and Chen, H. (2021) The Effects of Phthalate Ester Exposure on Human Health: A Review. *Science of the Total Environment*, **786**, Article ID: 147371. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.147371>
- [4] Zhang, Y., Guo, J., Xue, J., Bai, C. and Guo, Y. (2021) Phthalate Metabolites: Characterization, Toxicities, Global Distribution, and Exposure Assessment. *Environmental Pollution*, **291**, Article ID: 118106. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118106>
- [5] Pagoni, A., Arvaniti, O.S. and Kalantzi, O. (2022) Exposure to Phthalates from Personal Care Products: Urinary Levels and Predictors of Exposure. *Environmental Research*, **212**, Article ID: 113194. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113194>
- [6] Huang, S., Wang, J.W., Li, C., et al. (2023) Efficient Analysis of Toxicity and Mechanisms of Environmental Pollutants with Network Toxicology and Molecular Docking Strategy: Acetyl Tributyl Citrate as an Example. *Science of the Total Environment*, **858**, Article ID: 159212. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.159212>

- Environment*, **905**, Article ID: 167904. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167904>
- [7] Pei, J., Peng, J., Wu, M., Zhan, X., Wang, D., Zhu, G., *et al.* (2025) Analyzing the Potential Targets and Mechanisms of Chronic Kidney Disease Induced by Common Synthetic Endocrine Disrupting Compounds (EDCs) in Chinese Surface Water Environment Using Network Toxicology and Molecular Docking Techniques. *Science of the Total Environment*, **958**, Article ID: 177980. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.177980>
- [8] He, J., Zhu, X., Xu, K., Li, Y. and Zhou, J. (2024) Network Toxicological and Molecular Docking to Investigate the Mechanisms of Toxicity of Agricultural Chemical Thiabendazole. *Chemosphere*, **363**, Article ID: 142711. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142711>
- [9] Aji, K., Aikebaier, A., Abula, A. and Song, G.L. (2024) Comprehensive Analysis of Molecular Mechanisms Underlying Kidney Stones: Gene Expression Profiles and Potential Diagnostic Markers. *Frontiers in Genetics*, **15**, Article 1440774. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1440774>
- [10] Hopkins, A.L. (2008) Network Pharmacology: The Next Paradigm in Drug Discovery. *Nature Chemical Biology*, **4**, 682-690. <https://doi.org/10.1038/nchembio.118>
- [11] Wang, Y. and Qian, H. (2021) Phthalates and Their Impacts on Human Health. *Healthcare*, **9**, Article 603. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050603>
- [12] Chung, B.Y., Choi, S.M., Roh, T.H., Lim, D.S., Ahn, M.Y., Kim, Y.J., *et al.* (2019) Risk Assessment of Phthalates in Pharmaceuticals. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, **82**, 351-360. <https://doi.org/10.1080/15287394.2019.1598053>
- [13] Arrigo, F., Impellitteri, F., Piccione, G. and Faggio, C. (2023) Phthalates and Their Effects on Human Health: Focus on Erythrocytes and the Reproductive System. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **270**, Article ID: 109645. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109645>
- [14] Martínez-Ibarra, A., Martínez-Razo, L.D., MacDonald-Ramos, K., Morales-Pacheco, M., Vázquez-Martínez, E.R., López-López, M., *et al.* (2021) Multisystemic Alterations in Humans Induced by Bisphenol A and Phthalates: Experimental, Epidemiological and Clinical Studies Reveal the Need to Change Health Policies. *Environmental Pollution*, **271**, Article ID: 116380. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116380>
- [15] Lee, G., Lee, J., Park, N., Jung, S., Lee, I., Kwon, B.R., *et al.* (2024) Exposure to Phthalates and Alternative Plasticizers in Patients with Impaired Kidney Function in Korea: Temporal Trend during 2011-2020 and Its Association with Chronic Kidney Disease. *Environmental Science & Technology*, **58**, 19128-19140. <https://doi.org/10.1021/acs.est.4c03625>
- [16] Huang, S., Hsieh, T., Lee, Y., Wu, C., Tsai, Y., Chen, C., *et al.* (2024) Phthalate Exposure Increases Oxidative Stress, Early Renal Injury, and the Risk of Calcium Urolithiasis: A Case-Control Study. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **287**, Article ID: 117322. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117322>
- [17] Sun, X., Chen, W., Weng, S., Pan, T., Hu, X., Wang, F., *et al.* (2020) Effects of the Environmental Endocrine Disruptors Di-2-Ethylhexyl Phthalate and Mono-2-Ethylhexyl Phthalate on Human Sperm Function in Vitro. *Reproduction, Fertility and Development*, **32**, 629-636. <https://doi.org/10.1071/rd19164>
- [18] Manning, B.D. and Toker, A. (2017) AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell*, **169**, 381-405. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.001>
- [19] Thomas, S.M. and Brugge, J.S. (1997) Cellular Functions Regulated by SRC Family Kinases. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, **13**, 513-609. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.13.1.513>
- [20] Yarden, Y. and Sliwkowski, M.X. (2001) Untangling the ERBB Signalling Network. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **2**, 127-137. <https://doi.org/10.1038/35052073>
- [21] Ogryzko, V.V., Schiltz, R.L., Russanova, V., Howard, B.H. and Nakatani, Y. (1996) The Transcriptional Coactivators P300 and CBP Are Histone Acetyltransferases. *Cell*, **87**, 953-959. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)82001-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)82001-2)