

基于网络毒理学和分子对接技术探讨双酚F对干眼症的作用机制

王英臣, 宋奎文*

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月22日

摘要

目的: 应用网络毒理学结合分子对接技术探讨双酚F (Bisphenol F, BPF)促进干眼症(Dry Eye Disease, DED)发生的潜在作用机制。方法: 通过Swiss Target Prediction和ChEMBL数据库预测作用靶点。通过GeneCards和OMIM数据库检索干眼症相关靶点。将交集靶点导入STRING数据库构建蛋白质相互作用(PPI)网络, 并利用Cytoscape软件进行可视化及拓扑参数分析以筛选核心靶点。使用R语言进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。最后, 利用AutoDock Vina软件对核心靶点与BPF进行分子对接验证。结果: 网络毒理学分析共筛选出BPF与干眼症的共有交集靶点26个。网络拓扑分析显示, MMP9和BCL2是BPF促进干眼症最关键的的核心靶点。GO分析共获得645个细胞生物学过程, 主要涉及细胞凋亡信号的调节、细胞对氧化应激的反应以及氧化还原酶活性等。KEGG富集分析识别出26条相关通路, 主要包括NF- κ B、IL-17及细胞凋亡信号通路。分子对接结果显示, BPF与核心靶点MMP9和BCL2均具有良好的结合稳定性, 其结合能分别为-8.3 kJ/mol和-5.6 kJ/mol。结论: 本研究初步揭示了BPF可能通过作用于MMP9、BCL2等靶点, 调控NF- κ B、IL-17及细胞凋亡等信号通路, 诱发眼表炎症反应与氧化还原失衡, 从而促进干眼症的发生与发展。这些发现为评估环境干扰物相关的眼部健康风险提供了理论基础, 但尚需进一步的体内与体外实验验证。

关键词

干眼症, 双酚F, 网络毒理学, 分子对接

Investigating the Mechanism of Bisphenol F in Dry Eye Based on Network Toxicology and Molecular Docking

Yingchen Wang, Kuiwen Song*

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: To investigate the potential molecular mechanisms of Bisphenol F (BPF) in promoting the development of Dry Eye Disease (DED) using network toxicology and molecular docking. **Methods:** Potential targets of BPF were predicted via the Swiss Target Prediction and ChEMBL databases. DED-associated targets were retrieved from the GeneCards and OMIM databases. Overlapping targets were imported into the STRING database to construct a protein-protein interaction (PPI) network, followed by visualization and topological analysis using Cytoscape to identify hub targets. Gene Ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analyses were performed using R. Finally, the core target and BPF were validated using AutoDock Vina software. **Results:** Network toxicology analysis identified 26 overlapping targets between BPF and DED. Topological analysis highlighted MMP9 and BCL2 as the primary hub targets. GO enrichment analysis yielded 645 biological processes, predominantly involving the regulation of apoptotic signaling, cellular response to oxidative stress, and oxidoreductase activity. KEGG analysis identified 26 enriched pathways, including the NF- κ B, IL-17, and apoptosis signaling pathways. Molecular docking demonstrated high binding stability between BPF and the hub targets MMP9 and BCL2, with binding energies of -8.3 kJ/mol and -5.6 kJ/mol, respectively. **Conclusion:** This study suggests that BPF exposure may promote DED progression by targeting MMP9 and BCL2 to modulate the NF- κ B, IL-17, and apoptotic pathways, thereby triggering ocular surface inflammation and redox imbalance. These findings provide a theoretical basis for evaluating the ocular health risks associated with environmental disruptors, though further *in vivo* and *in vitro* validation is warranted.

Keywords

Dry Eye, Bisphenol F, 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, 长期以来被广泛应用于聚碳酸酯塑料和环氧树脂的生产中[1][2]。然而, 随着对其生殖毒性、发育毒性及致癌风险认识的深入, 各国相继出台限制政策, 促使工业界转向寻找毒性可能更低的替代品。双酚 F (Bisphenol F, BPF) 作为 BPA 最主要的结构类似物之一, 因其具备延缓材料氧化降解的优良特性, 被广泛应用于食品包装、牙科材料、涂料及工业衬层中[3][4]。研究表明, BPF 已广泛存在于室内粉尘、水体及各类食品中, 并通过皮肤接触、消化道摄入等途径进入人体[5]。在人群生物监测中, BPF 在尿液及血液中的检出率日益增高, 其潜在的生物累积性引发了广泛的健康关注。近期研究证实, BPF 展现出与 BPA 相当甚至更强的雌激素效力, 并与代谢紊乱、神经发育异常及肝肾毒性密切相关[6][7]。

干眼症(Dry Eye Disease, DED)是一种由多种因素引起的慢性眼表疾病, 以泪膜稳态失衡为特征, 伴有泪膜不稳定、高渗状态及眼表炎症[8][9]。据统计, DED 在全球范围内的患病率为 5% 至 50%, 在亚洲人群中尤为高发, 严重影响患者的视力质量与生活品质[10]。尽管衰老、激素水平改变和自身免疫疾病是

公认的危险因素,但越来越多的证据表明,环境污染物的暴露在 DED 的发生发展中扮演着重要角色。既往研究提示,双酚类化合物的蓄积可能诱发氧化应激、干扰激素信号传导并激活眼表炎症通路[11] [12]。BPF 作为环境介质中日益普遍的暴露因子,其对眼表稳态及 DED 病理过程的具体作用机制仍有待阐明。近年来,系统生物学的发展为解析环境毒物的复杂效应提供了有力手段。

本研究旨在利用网络毒理学和生物信息学技术,系统筛选 BPF 与干眼症的共同作用靶点,构建其毒性作用网络并识别关键核心基因[13] [14]。通过 GO 功能富集与 KEGG 通路分析,探讨其潜在的生物学过程及信号通路,并结合分子对接技术验证 BPF 与核心靶标的结合稳定性[15]。研究结果将为阐明 BPF 暴露诱发干眼症的分子机制提供新视角,并为环境相关眼表疾病的预防与风险评估提供科学依据。

2. 材料和方法

2.1. 双酚 F 及干眼症相关靶点筛选

使用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)以双酚 F 为关键词检索,获得 BPF 的 SMILE 符号,分别使用 SwissTargetPrediction 平台(<https://www.swisstargetprediction.ch>)和 ChEMBL 数据库(<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)进行靶点预测。使用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)和 OMIM (<https://omim.org/>)数据库获取干眼症相关靶点,将靶点数据整合去重。使用 Venn 图分析 BPF 与干眼症的交集靶点,视为双酚 F 暴露促进干眼症的潜在作用靶点。

2.2. 蛋白质相互作用网络的构建和核心靶点的筛选

利用 STRING 数据库分析靶点蛋白间的相互作用关系。将筛选出的共有靶点基因上传至 STRING 平台,物种设定为“人类(Homo sapiens)”。相互作用评分(Interaction Score)的置信度设定为 0.4。将相互作用数据导入 Cytoscape 软件进行可视化,使用“Network analysis”模块进行拓扑参数分析。本研究采用多种拓扑度量指标,通过计算每个节点在网络中的重要性评分,筛选出排名靠前的基因作为核心靶点。

2.3. GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析

对筛选得到的核心靶点,使用 RStudio 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析基于细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)和生物过程(biological process, BP)进行。KEGG 富集分析则揭示了核心靶点相关通路。使用 RStudio 对结果进行可视化。

2.4. BPF 与核心靶点的分子对接

使用 Pubchem 数据库获得 BPF 的 3D 结构,从 RCSB PDB 数据库(<http://www.rcsb.org/>)查找核心靶点的蛋白晶体结构。使用 PyMOL 3.1 去除溶剂、配体及多余杂原子,使用 AutoDock Tools 进行氢化处理,然后将得到的三维结构进行保存,导出 PDBQT 格式。利用 AutoDock Vina 1.5.6 进行分子对接,然后使用 PyMOL 3.1 进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 双酚 F 暴露促进干眼症的相关作用靶点筛选

将 BPF 的预测靶点与干眼症的相关靶点导入 R,使用 R 的 Venn 包,获取交集靶点并绘制 Venn 图,BPF 与干眼症之间共有 26 个交集靶点(图 1)。

3.2. 蛋白互相作用网络的构建及核心靶点筛选

将筛选出的 26 个双酚 F 促进干眼症的潜在靶点导入 String 数据库,限定物种为 Homo sapiens,生成

蛋白互作网络(图 2)。应用 Cytoscape 软件进行可视化分析(图 3), 并根据节点度值筛选出潜在的核心作用靶点(表 1)。

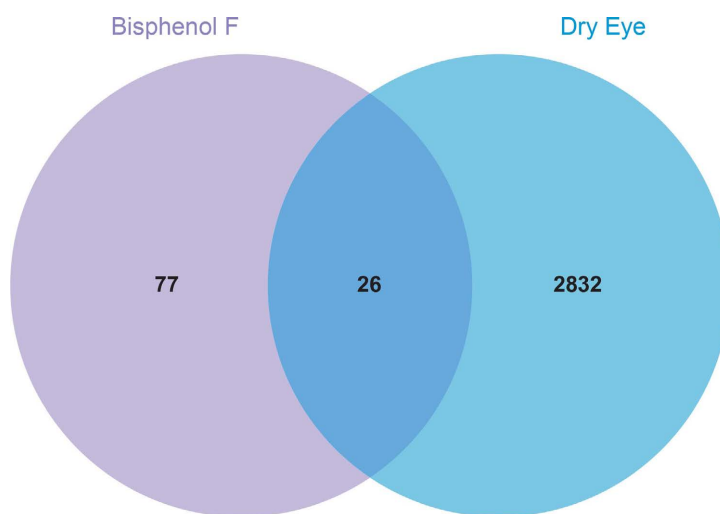


Figure 1. Venn diagram of BPF and DED targets

图 1. 双酚 F 与干眼症靶点的 Venn 图

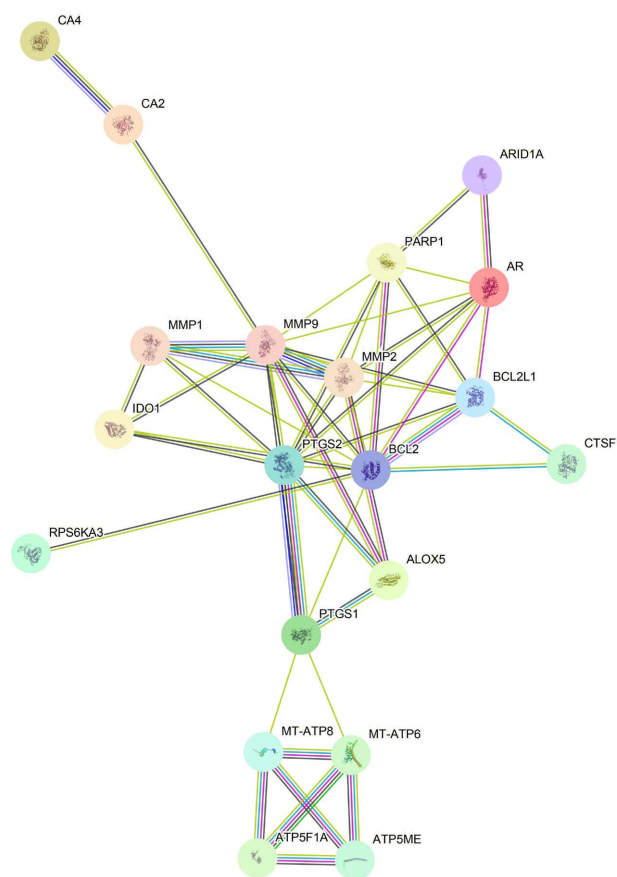


Figure 2. PPI network of BPF-induced DED

图 2. 双酚 F 促进干眼症的 PPI 网络

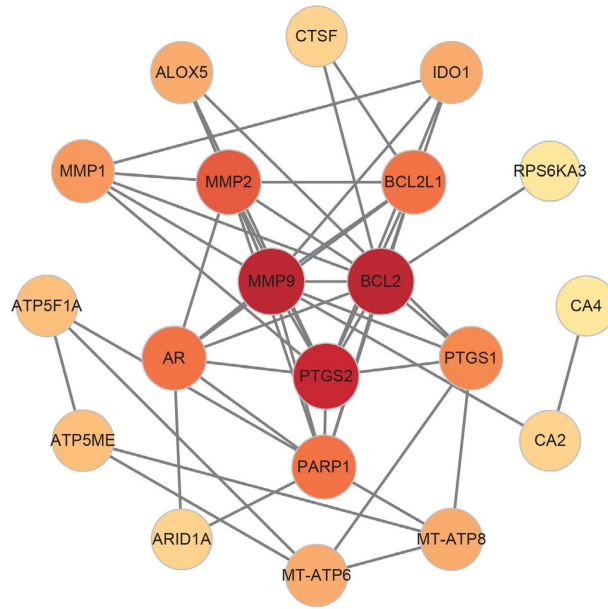


Figure 3. Topological analysis and visualization of the PPI network in Cytoscape

图 3. Cytoscape 对 PPI 网络的拓扑分析和可视化

Table 1. Target genes of bisphenol F in promoting dry eye disease

表 1. 双酚 F 促进干眼症的靶点基因

靶基因蛋白	介数中心性	接近中心性	度值
MMP9	0.296992481	0.655172	11
BCL2	0.253829017	0.633333	11
PTGS2	0.098162072	0.612903	10
MMP2	0.020189362	0.513514	8
AR	0.049707602	0.5	7
PARP1	0.049707602	0.5	7
BCL2L1	0.025898079	0.5	7
PTGS1	0.354636591	0.558824	6
MMP1	0.001461988	0.463415	5
MT-ATP6	0.093567251	0.404255	4
MT-ATP8	0.093567251	0.404255	4
ALOX5	0.007309942	0.475	4
IDO1	0	0.452381	4
ATP5F1A	0	0.301587	3
ATP5ME	0	0.301587	3
CA2	0.105263158	0.422222	2
CTSF	0	0.404255	2
ARID1A	0	0.345455	2
RPS6KA3	0	0.395833	1
CA4	0	0.301587	1

3.3. 双酚 F 与关键靶点的分子对接结果

将双酚 F 与排名前 2 位的关键靶点进行分子对接, 分子对接结果见图 4, 所对应的结合能见表 2。结果显示, 双酚 F 与 MMP9 的结合稳定性最好, 结合能为 $-8.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$; 双酚 F 与 BCL2 结合比较稳定, 结合能为 $-5.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。

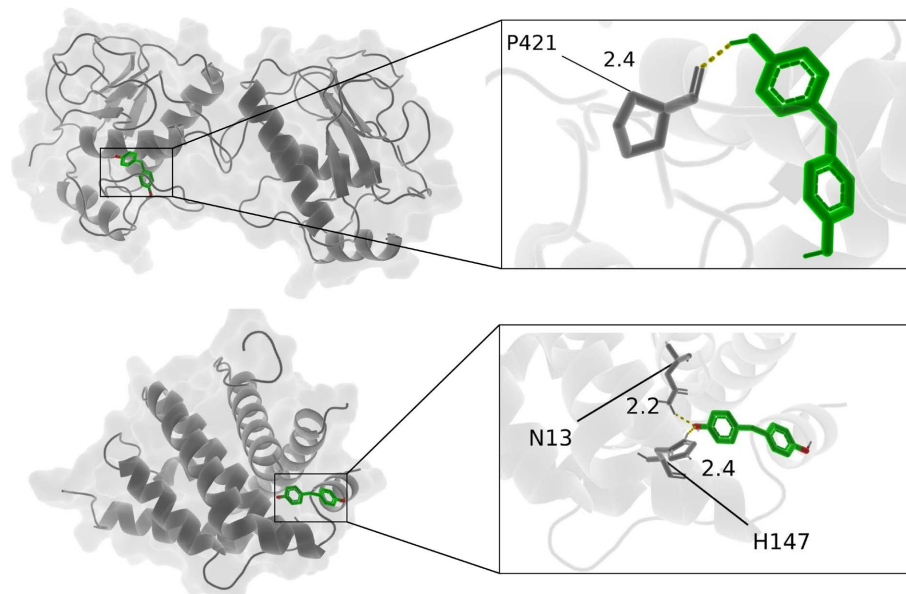


Figure 4. Diagram of molecular docking
图 4. 分子对接图

Table 2. Binding energy between bisphenol F and target proteins
表 2. 双酚 F 与靶蛋白之间的结合能

化合物	靶点	结合能($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)
Compound	Target	Binding energy
双酚 F	MMP9	-8.3
	BCL2	-5.6

3.4. GO 富集分析

将筛选出的 26 个双酚 F 导致干眼症的潜在核心靶点导入 R4.4.2 软件, 进行 GO 富集分析, 共获得 645 个细胞生物学过程。其中生物过程(Biological process) 583 个, 细胞组分(Cellular component) 8 个, 分子功能(Molecular function) 54 个。在图 5 中, GO 分析的前 10 项过程以条形图形式展示。生物过程中, 包含细胞凋亡信号的调节、细胞凋亡的负调控信号、细胞对紫外线的反应等。细胞组分涉及 Bcl-2 家族蛋白复合物、核膜、髓鞘等。分子功能涵盖氧化还原酶活性、过氧化物酶活性、抗氧化活性等。

3.5. KEGG 富集分析

利用 R4.4.2 软件应用 R 包对 26 个双酚 F 促进干眼症的潜在靶点进行了 KEGG 富集分析, 共识别出 26 条通路, 绘制了 KEGG Pathway 的条形图(图 6)。这些通路涵盖了 NF- κ B、IL-17 和细胞凋亡等信号通路。

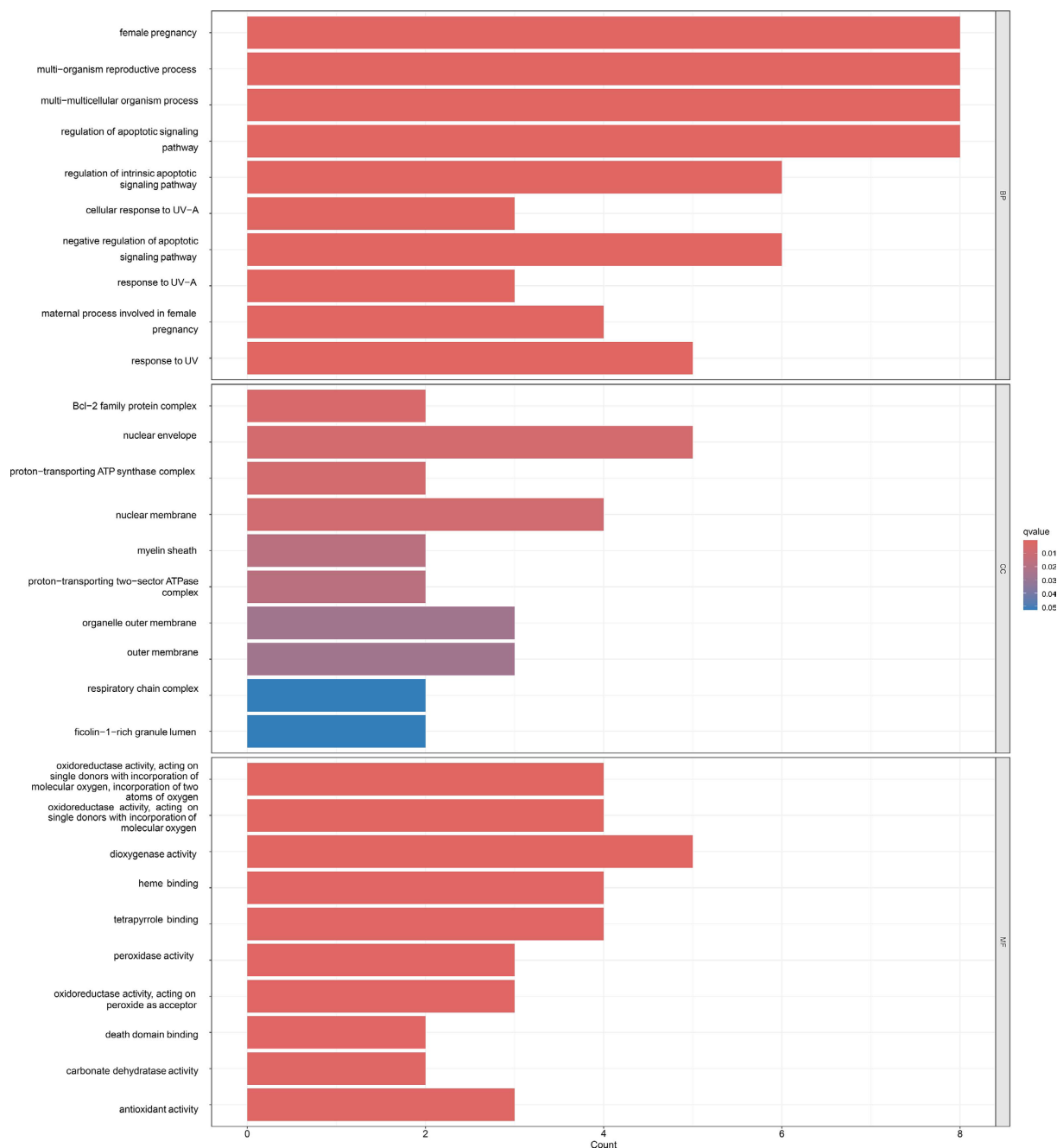


Figure 5. GO enrichment analysis results

图 5. GO 富集分析结果

4. 讨论

随着双酚 A (BPA)替代品的广泛应用, 双酚 F (BPF)等类似物在环境及日用品中的暴露频次显著增加。既往多项研究证实了 BPF 暴露在体内外引发的毒理学效应, 尤其是其对氧化应激和炎症途径的显著干扰。在动物模型中, BPF 被发现可通过破坏 Keap1-Nrf2 氧化还原系统、降低 GSSG/GSH 比值, 进而诱导细胞凋亡[16]。人群生物监测数据同样表明, 成人尿液中 BPF 暴露水平与 8-OHdG、8-isoPGF2 α 等核心氧化应激标志物呈显著正相关[17]。此外, 相关动物实验还证实, 经皮接触 BPF 衍生物能够诱发持续

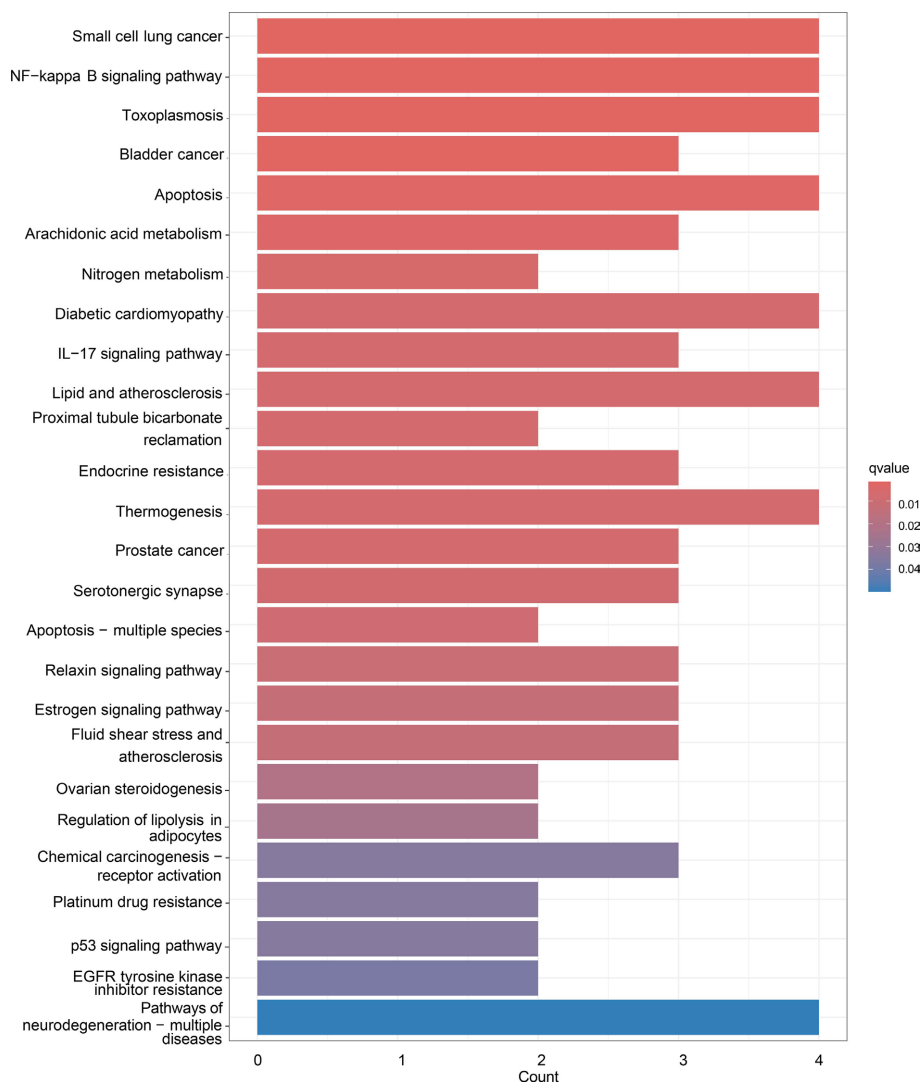


Figure 6. KEGG enrichment analysis results

图 6. KEGG 富集分析结果

的急性炎症反应[18]。氧化应激与局部慢性炎症是驱动干眼症病理恶性循环的核心机制。含双酚材料的普及导致人类眼表直接或间接暴露于 BPF 的风险不断上升, 结合 BPF 在诱发氧化应激、炎症反应及细胞凋亡方面的作用, 我们推测 BPF 可能通过调控特定的炎症级联通路与关键分子靶标, 从而促进干眼症的发生与发展。疾病数据库中收集了干眼症疾病靶点, 发现干眼症和双酚 F 有 26 个共同靶点, 被认为是双酚 F 促进干眼症的潜在靶点。利用 STRING 数据库构建蛋白互作网络并进行网络拓扑学分析, 研究发现 MMP9 和 BCL2 可能是双酚 F 促进干眼症发病的核心靶点。MMP9 属于锌指结构依赖的内源性蛋白酶家族, 主要负责降解细胞外基质成分, 在组织重塑、创伤修复及炎症反应中发挥关键作用。BCL2 是调控细胞凋亡的核心因子之一, 主要定位于线粒体外膜, 通过抑制促凋亡蛋白的活性和维持线粒体膜完整性, 发挥关键的抗凋亡及细胞保护作用。角膜上皮细胞凋亡是干眼症的关键病理过程, 而 Bcl-2 作为重要的抗凋亡蛋白, 在维持角膜细胞存活中发挥着核心作用。已有研究证实, 在干眼状态下 Bcl-2 表达下调与 Bax 表达上调并存, 会显著加剧角膜上皮细胞的凋亡破坏[19]。另一方面, MMP-9 是眼表炎症和组织重塑的关键标志物, 其阳性表达与干眼症的严重程度密切相关。临床评估显示, 泪液中 MMP-9 水平异常的

干眼患者通常伴有更短的泪膜破裂时间和更高的眼表损伤染色评分[20]。在毒理机制方面, BPF 暴露已被证实能够诱发组织炎症、氧化还原失衡及细胞凋亡, 其主要途径之一便是扰乱 p53/Bcl-2 信号通路, 导致 Bcl-2 等关键抗凋亡蛋白的表达异常[21]。此外, 环境因素暴露与基因组的相互作用研究表明, BPF 能够与特定基因(如 TLR4 变异体)发生交互作用, 影响炎症介质的结合, 并显著调控下游 MMP9 蛋白的表达水平[22]。因此我们推测, BPF 暴露可能通过扰乱 Bcl-2 信号通路促进角膜上皮细胞的过度凋亡, 或通过调控 MMP-9 的表达加剧眼表的局部炎症与基质破坏, 从而促进干眼症的发生与发展。

GO 富集分析结果表明, 靶基因主要具有包含细胞凋亡信号的调节和负调控、氧化还原酶活性和抗氧化活性等生物学功能。KEGG 通路分析结果表明, 双酚 F 在促进干眼症过程中涉及多条信号通路, 主要包括 NF- κ B、IL-17 和细胞凋亡等信号通路。NF- κ B 作为调控炎症反应的核心转录因子, 其磷酸化激活可直接诱导 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 等促炎细胞因子的释放, 并介导巨噬细胞向 M1 型极化, 从而加剧眼表的局部慢性炎症损伤。在干眼症模型中, 抑制 NF- κ B 信号通路已被证实能有效增加泪液分泌并减轻角膜上皮受损[23]。此外, IL-17 作为免疫细胞产生的重要促炎因子, 其水平升高与干眼症中角膜屏障破坏、杯状细胞丢失及 MMP-9 的表达上调密切相关。已有证据表明, 靶向阻断 IL-17 可显著抑制干燥应激诱导的角膜炎症[24]。传统观点认为, 双酚类物质主要通过经典的雌激素受体(ER α , ER β)或 G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)结合发挥作用[25] [26]。角膜和结膜上皮中广泛表达这类受体, 这为 BPF 的靶向作用提供了解剖学基础。我们推测, BPF 激活 NF- κ B 和 IL-17 等炎症通路不仅依赖于其模拟雌激素的受体介导途径, 更可能通过非经典途径触发。具体而言, BPF 暴露可直接破坏线粒体呼吸链的稳态, 导致活性氧(ROS)的过量产生与蓄积。这种氧化应激微环境作为上游信号, 能够迅速促进 I κ B 激酶(IKK)的磷酸化, 进而解除对 NF- κ B 的抑制, 使其核转位并转录下游炎症因子及 MMP-9。同时, 过量的 ROS 直接扰乱线粒体膜电位, 抑制 BCL2 的抗凋亡功能, 从而启动内源性细胞凋亡途径。因此, BPF 很可能是通过“受体介导的内分泌干扰”与“非受体依赖的氧化应激”双重机制, 激活了干眼症相关的炎症与凋亡网络。

值得注意的是, 探讨 BPF 对干眼症的作用, 必须将其置于眼表特异性的生理微环境中进行考量。环境中的 BPF 主要通过两种途径到达眼表组织: 一是局部直接暴露, 如含有 BPF 的室内粉尘、微塑料颗粒直接接触角膜与结膜; 二是系统性暴露, 即通过饮食、皮肤接触进入体循环后, 穿透血-泪屏障(Blood-Tear Barrier)入泪液, 进而在眼表局部富集[5] [11]。尽管目前关于人类泪液或角膜组织中 BPF 具体浓度的流行病学数据尚显不足, 但既往生物监测显示, 普通人群血液和尿液中的 BPF 浓度通常处于纳摩尔(nM)至微摩尔(μ M)级别[17] [27]。眼表由于受到泪液蒸发动力学的影响, 泪膜处于相对高渗状态, 这可能导致亲脂性的 BPF 在脂质层和角膜上皮细胞膜中产生更高浓度的局部蓄积。在这样的微环境下, 即便是低剂量的慢性暴露, 也足以引发累积性的氧化应激并触发上述预测的分子级联反应。

本研究使用生物信息学分析方法, 使用网络毒理学和分子对接方法探讨双酚 F 促进干眼症的作用机制。研究的分析结果来自于公共数据库和计算分析, 因此仍有一定的局限性。后续研究分析还需要开展细胞和动物实验, 在细胞、蛋白质层面验证。本研究为预测双酚 F 暴露对干眼症的影响提供了重要的机制观点, 为疾病的干预提供了科学见解。

5. 结论

综上所述, 本研究采用网络毒理学结合分子对接技术, 初步揭示了双酚 F(BPF)促进干眼症发生的潜在分子机制。研究表明, BPF 可能通过多靶点、多通路的复杂网络发挥其促病理作用, 其中关键靶点 MMP9 和 BCL2 在调节眼表炎症、细胞凋亡中占据核心地位。富集分析进一步证实, BPF 暴露主要通过激活 NF- κ B、IL-17 及细胞凋亡等信号通路, 诱导眼表氧化还原失衡及炎症级联反应, 从而驱动干眼症的发生和发展。本研究双酚 F 的眼表毒理学研究提供了新的机制假说, 为评估环境内分泌干扰物对眼部

健康的风险提供了部分科学依据, 并为疾病的干预和靶向治疗提供了有价值的生物标志物。研究基于公共数据库和计算机模拟分析得出的预测结果具有一定的局限性, 未来仍需通过体内外实验对关键靶点及信号通路进行验证, 以进一步阐明确切毒理机制。

参考文献

- [1] Xing, J., Zhang, S., Zhang, M. and Hou, J. (2022) A Critical Review of Presence, Removal and Potential Impacts of Endocrine Disruptors Bisphenol A. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **254**, Article 109275. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2022.109275>
- [2] Tuzimski, T. and Szubartowski, S. (2019) Method Development for Selected Bisphenols Analysis in Sweetened Condensed Milk from a Can and Breast Milk Samples by HPLC-DAD and HPLC-QqQ-MS: Comparison of Sorbents (Z-SEP, Z-SEP Plus, PSA, C18, Chitin and EMR-Lipid) for Clean-Up of Quechers Extract. *Molecules*, **24**, Article 2093. <https://doi.org/10.3390/molecules24112093>
- [3] Rochester, J.R. and Bolden, A.L. (2015) Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*, **123**, 643-650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>
- [4] Alharbi, H.F., Algonaiman, R., Alduwayghiri, R., Aljutaily, T., Algheshairy, R.M., Almutairi, A.S., *et al.* (2022) Exposure to Bisphenol A Substitutes, Bisphenol S and Bisphenol F, and Its Association with Developing Obesity and Diabetes Mellitus: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 15918. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315918>
- [5] Zaborowska, M., Wyszowska, J., Borowik, A. and Kucharski, J. (2023) Bisphenols—A Threat to the Natural Environment. *Materials*, **16**, Article 6500. <https://doi.org/10.3390/ma16196500>
- [6] Wang, L., Li, X., Tao, J., Li, F., Wang, W., Ji, G., *et al.* (2025) Bisphenol F Disrupts Lipophagy and Lysosomal Acidification via ATGL-SIRT1-PPAR α Signaling in NAFLD-Like Hepatic Changes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **303**, Article 119000. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119000>
- [7] Chen, H., Li, J., Zhang, Y., Zhang, W., Li, X., Tang, H., *et al.* (2022) Bisphenol F Suppresses Insulin-Stimulated Glucose Metabolism in Adipocytes by Inhibiting IRS-1/PI3K/AKT Pathway. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **231**, Article 113201. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113201>
- [8] Han, R., Gao, J., Wang, L., Hao, P., Chen, X., Wang, Y., *et al.* (2023) MicroRNA-146a Negatively Regulates Inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF- κ B Signaling Pathway in Dry Eye. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 11192. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38367-4>
- [9] Rhee, M.K. and Mah, F.S. (2017) Inflammation in Dry Eye Disease: How Do We Break the Cycle? *Ophthalmology*, **124**, S14-S19. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.029>
- [10] Clayton, J.A. (2018) Dry Eye. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2212-2223. <https://doi.org/10.1056/nejmra1407936>
- [11] Lin, C., Chiu, C., Lee, P., Chen, K., He, C., Hsu, S., *et al.* (2022) The Adverse Effects of Air Pollution on the Eye: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 1186. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031186>
- [12] Alves, M., Asbell, P., Dogru, M., Giannaccare, G., Grau, A., Gregory, D., *et al.* (2023) TFOS Lifestyle Report: Impact of Environmental Conditions on the Ocular Surface. *The Ocular Surface*, **29**, 1-52. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.04.007>
- [13] Sturla, S.J., Boobis, A.R., FitzGerald, R.E., Hoeng, J., Kavlock, R.J., Schirmer, K., *et al.* (2014) Systems Toxicology: From Basic Research to Risk Assessment. *Chemical Research in Toxicology*, **27**, 314-329. <https://doi.org/10.1021/tx400410s>
- [14] Zhang, W., Chen, Y., Jiang, H., Yang, J., Wang, Q., Du, Y., *et al.* (2020) Integrated Strategy for Accurately Screening Biomarkers Based on Metabolomics Coupled with Network Pharmacology. *Talanta*, **211**, Article 120710. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120710>
- [15] Li, Y., Chen, X., Zhong, P., Xing, Y. and Miao, P. (2025) Exploring the Pathophysiological Relationship between Bisphenol a Exposure and Ischemic Stroke Risk Using Network Toxicology and Machine Learning. *BMC Neurology*, **25**, Article No. 439. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04460-6>
- [16] Liu, J., Lin, Y., Peng, C., Jiang, C., Li, J., Wang, W., *et al.* (2023) Bisphenol F Induced Hyperglycemia via Activation of Oxidative Stress-Responsive Mir-200 Family in the Pancreas. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **255**, Article 114769. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114769>
- [17] Wang, Y., Liu, C., Shen, Y., Wang, Q., Pan, A., Yang, P., *et al.* (2019) Urinary Levels of Bisphenol A, F and S and

- Markers of Oxidative Stress among Healthy Adult Men: Variability and Association Analysis. *Environment International*, **123**, 301-309. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.11.071>
- [18] Kitagawa, K., Shibata, E., Yamamoto, M., Harada, H., Yoshino, K., Iwashita, T., *et al.* (2022) Subacute Exposure to Bisphenol F Diglycidyl-Ether Induces Chronic Dermatitis Characterized by Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice. *Genes to Cells*, **28**, 42-52. <https://doi.org/10.1111/gtc.12995>
- [19] Zhang, W., Li, W., Zhang, C., Zhu, C., Yi, X., Zhou, Y., *et al.* (2019) Effects of Vitamin a on Expressions of Apoptosis Genes Bax and Bcl-2 in Epithelial Cells of Corneal Tissues Induced by Benzalkonium Chloride in Mice with Dry Eye. *Medical Science Monitor*, **25**, 4583-4589. <https://doi.org/10.12659/msm.913478>
- [20] Kook, K.Y., Jin, R., Li, L., Yoon, H.J. and Yoon, K.C. (2020) Tear Osmolarity and Matrix Metalloproteinase-9 in Dry Eye Associated with Sjögren's Syndrome. *Korean Journal of Ophthalmology*, **34**, 179-186. <https://doi.org/10.3341/kjo.2019.0145>
- [21] Odetayo, A.F., Adeyemi, W.J. and Olayaki, L.A. (2023) *In Vivo* Exposure to Bisphenol F Induces Oxidative Testicular Toxicity: Role of Erβ and P53/Bcl-2 Signaling Pathway. *Frontiers in Reproductive Health*, **5**, Article ID: 1204728. <https://doi.org/10.3389/frph.2023.1204728>
- [22] Wang, M., Huang, W., Chen, W., Yue, X., Sun, Y., Lin, Y., *et al.* (2025) Interactive Effects of Bisphenol F Exposure and TLR4 Rs4986790 on Unexplained Miscarriage. *eBioMedicine*, **121**, Article 105968. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105968>
- [23] Chen, L., Wei, X., Zhang, Z., Lu, Y., Huang, L.S. and Zhang, H. (2025) Rosarin Alleviates Dry Eye Disease via Suppressing NF-κB Signal Mediated Inflammation and M1 Polarization in Macrophage. *European Journal of Pharmacology*, **1009**, Article 178387. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.178387>
- [24] Alam, J., Yazdanpanah, G., Ratnapriya, R., Borcharding, N., de Paiva, C.S., Li, D., *et al.* (2022) IL-17 Producing Lymphocytes Cause Dry Eye and Corneal Disease with Aging in RXRα Mutant Mouse. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article ID: 849990. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.849990>
- [25] Tétéau, O., Vitorino Carvalho, A., Papillier, P., Mandon-Pépin, B., Jouneau, L., Jarrier-Gaillard, P., *et al.* (2023) Bisphenol a and Bisphenol S Both Disrupt Ovine Granulosa Cell Steroidogenesis but through Different Molecular Pathways. *Journal of Ovarian Research*, **16**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01114-4>
- [26] Kojima, H., Takeuchi, S., Sanoh, S., Okuda, K., Kitamura, S., Uramaru, N., *et al.* (2019) Profiling of Bisphenol a and Eight of Its Analogues on Transcriptional Activity via Human Nuclear Receptors. *Toxicology*, **413**, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.12.001>
- [27] Lehmler, H., Liu, B., Gadogbe, M. and Bao, W. (2018) Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS Omega*, **3**, 6523-6532. <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b00824>