

基于网络毒理学与分子对接探究环境内分泌干扰物诱导骨质疏松症的机制

毕松兰

云南省大理市洱源县人民医院老年医学科, 云南 大理

收稿日期: 2026年3月30日; 录用日期: 2026年5月20日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

目的: 内分泌干扰物作为一类新型污染物, 本研究旨在探讨其诱导骨质疏松症的潜在机制。方法: 采用网络毒理学与分子对接技术, 阐明内分泌干扰物诱发骨质疏松症的分子机制。借助PubChem、ChEMBL、Super-PRED、GeneCards、OMIM、TTD等数据库, 筛选与内分泌干扰物及骨质疏松症相关的潜在靶点; 通过STRING分析与Cytoscape软件确定与骨质疏松症显著关联的核心靶点; 利用DAVID数据库对核心靶点进行GO功能与KEGG通路富集分析; 最后通过分子对接验证内分泌干扰物与核心靶蛋白的结合能力。结果: 内分泌干扰物可能通过调控细胞表达、影响细胞凋亡与增殖、调控相关信号通路等途径诱发骨质疏松症。结论: 本研究为阐明内分泌干扰物诱发骨质疏松症的机制提供了新思路, 为骨质疏松症的预防与治疗策略提供了理论依据。

关键词

内分泌干扰物, 网络毒理学, 分子对接, 骨质疏松症

Exploring the Mechanism of Environmental Endocrine Disruptor-Induced Osteoporosis Based on Network Toxicology and Molecular Docking

Songlan Bi

Department of Geriatrics, Eryuan County People's Hospital, Dali City, Yunnan Province, Dali Yunnan

Received: March 30, 2026; accepted: May 20, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Objective: Endocrine disruptors are a new type of pollutant. This paper aims to explore their potential mechanisms in inducing osteoporosis. **Method:** Network toxicology and molecular docking techniques were used to elucidate the molecular mechanism of endocrine disruptor-induced osteoporosis. Using databases such as PubChem, ChEMBL, Super-PRED, GeneCards, OMIM, TTD, etc., potential targets related to endocrine disruptors and osteoporosis were screened; the core targets significantly associated with osteoporosis through STRING analysis and Cytoscape software were determined; GO functional and KEGG pathway enrichment analysis on core targets using the DAVID database were performed; finally, the binding ability of endocrine disruptors to core target proteins was verified through molecular docking. **Result:** Endocrine disruptors may induce osteoporosis by regulating cell expression, affecting cell apoptosis and proliferation, and regulating related signaling pathways. **Conclusion:** This study provides a new idea for elucidating the mechanism of endocrine disruptors inducing osteoporosis, and provides a theoretical basis for the prevention and treatment strategies of osteoporosis.

Keywords

Endocrine Disruptors, Network Toxicology, Molecular Docking, Osteoporosis

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

内分泌干扰物(Endocrine-disrupting chemicals, EDCs)又称环境激素, 是一类新型微污染物。该类物质广泛应用于日常生活用品, 包括塑料制品(如食品包装中的双酚 A)、农药(如有机氯类化合物)、个人护理品(邻苯二甲酸酯类增塑剂)以及工业阻燃剂等[1]。此类物质可通过食物链、空气、水体及日常用品进入人体, 通过干扰激素的合成、分泌、受体结合或代谢过程, 在长期低剂量暴露下产生累积效应, 进而引发生殖功能异常、代谢紊乱、致癌等多种健康风险[2] [3]。近年来, 内分泌干扰物已被列入优先控制有机污染物类别, 相关研究日益受到重视。目前, 该类物质的生殖毒性研究已取得较大进展。例如, 邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(Di-2-ethylhexyl phthalate, DEHP)等邻苯二甲酸酯类可诱导小鼠睾丸及睾丸间质细胞发生铁死亡, 并抑制睾酮分泌[4]; 双酚 A 具有类雌激素效应, 会增加女性乳腺癌、卵巢功能早衰的发病风险[5]。与此同时, 环境内分泌干扰物对机体代谢的干扰作用也备受关注。流行病学研究表明, 全氟/多氟烷基物质(Per- and polyfluoroalkyl substances, PFAS)暴露与肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病密切相关, 其机制与过氧化物酶体增殖物激活受体信号通路异常激活有关[6]。动物实验进一步证实, 低剂量内分泌干扰物暴露可引发肝脏脂代谢紊乱, 加速非酒精性脂肪肝进程[7] [8]。环境内分泌干扰物的生态危害同样显著。该类物质具有环境持久性与生物富集性, 可造成鱼类、两栖类等水生生物性别比例失衡、生殖功能损伤, 威胁生物多样性[2] [9]。尽管欧盟 REACH 法规等监管体系已对部分环境内分泌干扰物实施限制, 但由于监管体系滞后, 发展中国家仍面临较为严重的污染问题[10]。例如, 我国珠江、长江、黄河流域地表水及沉积物中环境内分泌干扰物浓度显著偏高, 其中 17α -炔雌醇等甾体激素的生态风险尤为突出[9]。目前, 内分泌干扰物影响人体疾病的潜在机制尚未完全阐明, 相关研究仍较为有限。基于此, 本研究选

取天然水体中广泛存在的 7 种环境内分泌干扰物开展代谢性疾病相关分析, 其分子式、相对分子质量、SMILES 结构等详细信息见表 1。

骨质疏松症是以骨密度降低、骨微结构破坏、骨折风险升高为特征的全身性骨骼疾病。脂代谢紊乱可通过促进成骨细胞分泌相关细胞因子、诱导破骨细胞分化, 破坏骨代谢稳态[11]。

网络毒理学是融合系统生物学、计算模拟与大数据分析的综合研究方法, 用于解析化学物质的多靶点毒性机制。其核心思路是构建“化合物-基因-通路-疾病”相互作用网络, 筛选关键毒性节点与信号通路[12]-[14]。与传统毒理学方法相比, 网络毒理学在解析复杂污染物混合物的协同或拮抗效应方面具有显著优势。

分子对接是基于计算化学的模拟技术, 可预测配体与生物大分子的结合构象与亲和力, 揭示二者相互作用机制。其核心步骤包括构象采样、能量优化与结合自由能计算, 可为药物作用或毒性效应机制提供重要依据[15][16]。将该技术应用于毒理学研究, 可预测并阐明毒物与生物分子的相互作用, 解析其毒性机制及对机体产生的潜在危害[12]。

本研究整合网络毒理学与分子对接技术, 全面构建化合物-靶点关联网络, 从分子层面阐明 EDCs 干扰代谢通路、诱发疾病的内在机制。通过多维度分析, 揭示 EDCs 介导机体损伤的分子基础, 为减轻其健康危害、寻找潜在干预靶点提供理论依据。

Table 1. Molecular formulas, molecular weights, and SMILES structures of 7 EDCs

表 1. 7 种 EDCs 的分子式、分子量和 SMILES 结构

名字	分子式	分子量 (g/mol)	SMILES 结构
DDT (双对氯苯基三氯乙烷)	C ₁₄ H ₉ Cl ₅	354.5 g/mol	<chem>C1=CC(=CC=C1C(C2=CC=C(C=C2)Cl)C(Cl)(Cl)Cl)Cl</chem>
Estrone (雌激素酮)	C ₁₈ H ₂₂ O ₂	270.4 g/mol	<chem>C[C@]12CC[C@H]3[C@H]([C@@H]1CCC2=O)CCC4=C3C=CC(=C4)O</chem>
Dibutyl phthalate (邻苯二甲酸二丁酯)	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34 g/mol	<chem>CCCCOC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCCCC</chem>
Triclosan (三氯生)	C ₁₂ H ₇ Cl ₃ O ₂	289.5 g/mol	<chem>C1=CC(=C(C=C1Cl)O)OC2=C(C=C(C=C2)Cl)Cl</chem>
Bisphenol A (双酚 A)	C ₁₅ H ₁₆ O ₂	228.29 g/mol	<chem>CC(C)(C1=CC=C(C=C1)O)C2=CC=C(C=C2)O</chem>
Bisphenol F (双酚 F)	C ₁₃ H ₁₂ O ₂	200.23 g/mol	<chem>C1=CC(=CC=C1CC2=CC=C(C=C2)O)O</chem>
4,4'-Sulfonyldiphenol (双酚 S)	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ S	250.27 g/mol	<chem>C1=CC(=CC=C1O)S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)O</chem>

2. 材料与方法

2.1. 环境内分泌干扰物靶点获取

分别在 PubChem 数据库[17] (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中检索本研究筛选出的 7 种化合物, 获取其 SMILES 结构; 将 SMILES 序列依次提交至 SwissTargetPrediction (<http://swisstargetprediction.ch>)、ChEMBL 数据库[18] (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)和 Super-PRED 数据库[19] (<https://prediction.charite.de>), 物种限定为“人”。通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org>)对靶点名称进行标准化处理, 将多个数据库预测结果合并、去重后, 最终得到 EDCs 作用靶点。

2.2. 疾病靶点构建

从 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、OMIM 数据库(<https://www.omim.org/>)以及 Therapeutic Target Database (TTD, <https://db.idrblab.net>)中检索代谢性疾病相关靶点。为保证靶点与骨质疏松症及 EDCs 效应高度相关, 将 GeneCards 数据库中评分中位数设为阈值, 选取高于中位数的基因。将 3 个数据库的靶点合并、去重后, 得到骨质疏松症 7264 个靶点。

2.3. EDCs 靶点与疾病靶点交集基因筛选

采用在线韦恩图工具(<https://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)筛选化合物靶点与疾病靶点的交集基因。将 EDCs 靶点与骨质疏松症靶点导入该平台, 提交后获得交集结果。

2.4. 蛋白质 - 蛋白质相互作用网络构建

将韦恩图获得的交集基因导入 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>), 构建蛋白质 - 蛋白质相互作用网络。物种设定为人(Homo sapiens), 选取相互作用得分 ≥ 0.4 的数据构建(Protein-Protein Interaction, PPI)网络。将 STRING 结果导入 Cytoscape 软件进行网络可视化与拓扑分析, 利用 CytoHubba 插件中的 Degree (度值)算法筛选并获取排名靠前的核心基因。

2.5. GO 和 KEGG 通路富集分析

采用 DAVID 数据库(<https://davidbioinformatics.nih.gov/>), 以“人”为物种, 对核心靶点进行功能富集分析, 包括基因本体(Gene Ontology, GO)和 KEGG 通路富集, 旨在挖掘核心靶点在骨质疏松症中参与的关键信号通路。利用微生信平台可视化工具对 GO 和 KEGG 富集结果进行绘图与解读。

2.6. 分子对接

采用分子对接技术分析化合物与核心靶蛋白的相互作用。从小分子配体的三维结构从 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)获取; 核心蛋白的三级结构使用 AlphaFold 3 (<https://alphafoldserver.com/>)进行预测。利用 PyMOL 软件去除靶蛋白中的水分子及原配体, 再通过 Auto-Dock Vina 1.5.6 对蛋白进行加氢、计算电荷、合并非极性氢等预处理; 设定网格盒参数与遗传算法后, 执行分子对接模拟。使用 Discovery Studio 4.5 与 PyMOL 1.7.x 对对接结果进行可视化分析。

3. 结果

3.1. 内分泌干扰物和骨质疏松症的交集基因

本研究通过 SwissTargetPrediction、ChEMBL 以及 Super-PRED 数据库, 共获得 647 个 EDCs 潜在作用靶点。从 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库中检索得到 7264 个骨质疏松症相关基因, 结合 647 个 EDCs 相关靶点绘制韦恩图(图 1), 明确 EDCs 靶点与骨质疏松症相关靶点的关联, 最终筛选出 432 个与 EDCs 诱导骨质疏松症密切相关的交集基因。

3.2. 内分泌干扰物诱导骨质疏松症的核心基因

利用 STRING 数据库对这 432 个交集靶点构建蛋白质 - 蛋白质相互作用网络, 并将结果导入 Cytoscape 软件进行进一步分析(图 2(A))。通过 Cytoscape 软件中 CytoHubba 插件的 Degree 算法对疾病相关靶点进行筛选, 获得排名前 20 的核心基因(图 2(B))。

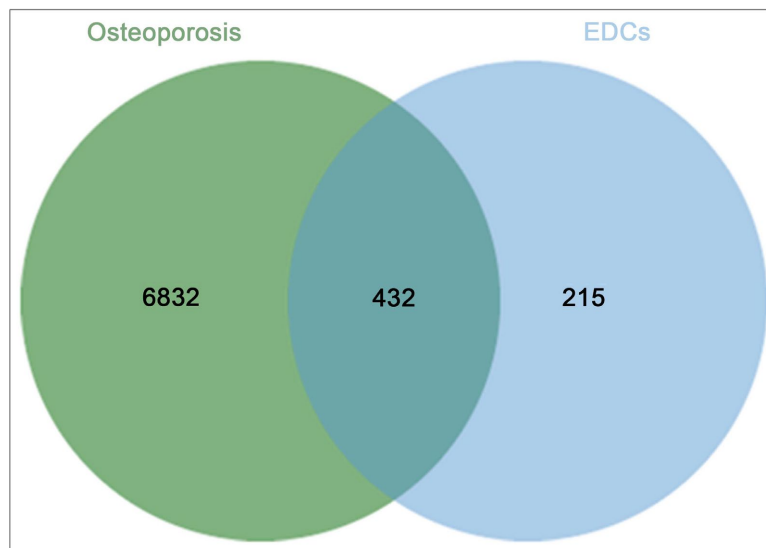


Figure 1. Intersection genes of endocrine disruptors and osteoporosis
图 1. 内分泌干扰物和骨质疏松症的交集基因

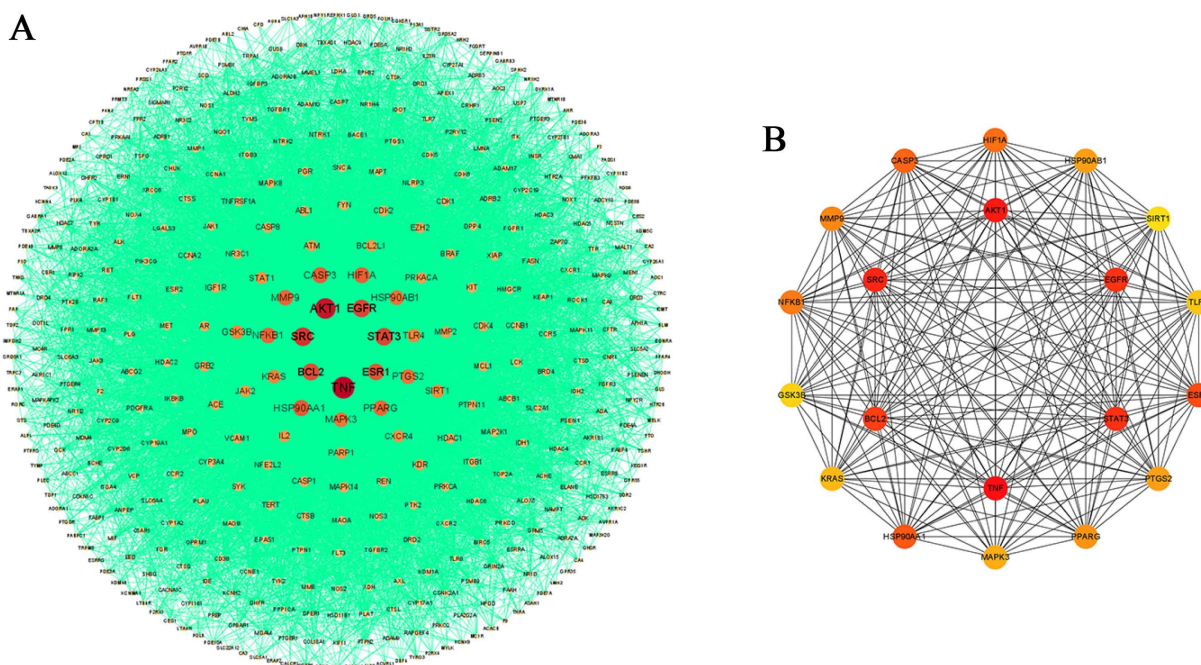


Figure 2. Core genes involved in endocrine disruptors-induced osteoporosis
图 2. 内分泌干扰物诱导骨质疏松症的核心基因

3.3. GO 和 KEGG 通路富集分析

以“人”为物种，利用 DAVID 数据库对这 20 个核心基因进行 GO 功能富集和 KEGG 通路富集分析，共得到 132 条 KEGG 通路、250 个生物过程(Biological Processes, BP)、30 个细胞组分(Cellular Components, CC)和 51 个分子功能(Molecular Functions, MF)。选取 GO 功能富集各分类(BP, CC, MF)中排名前 10 的条目，绘制相应的富集分析图(图 3(A))；KEGG 通路富集分析则选取排名前 10 的通路进行可视化(图 3(B))。结果表明，BP 主要涉及信号转导、凋亡过程的负向调控、RNA 聚合酶 II 介导的转录正向调

控; CC 主要与细胞核、质膜、细胞质相关; MF 主要包括蛋白质结合、ATP 结合、酶结合。KEGG 通路分析表明, 与 EDCs 诱导骨质疏松症相关的通路主要富集于 PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路和破骨细胞分化等通路。上述结果为阐明 EDCs 诱发骨质疏松症的分子机制提供了宝贵依据。

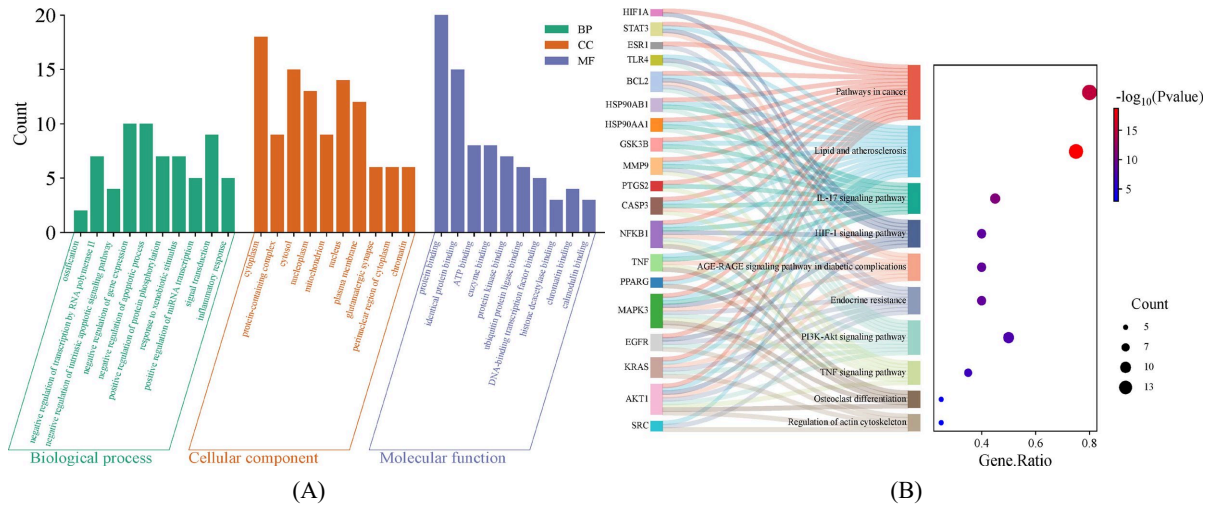


Figure 3. GO and KEGG pathway enrichment analysis
图 3. GO 和 KEGG 通路富集分析

3.4. 分子对接

将核心基因(BCL2, TNF)与 7 种不同类型的 EDCs 进行分子对接, 结果显示这些 EDCs 对这些核心蛋白具有较强的结合亲和力。图 4 为 7 种 EDCs 与核心蛋白形成的最低结合能复合物可视化结果, 分子对接验证结果见表 2。

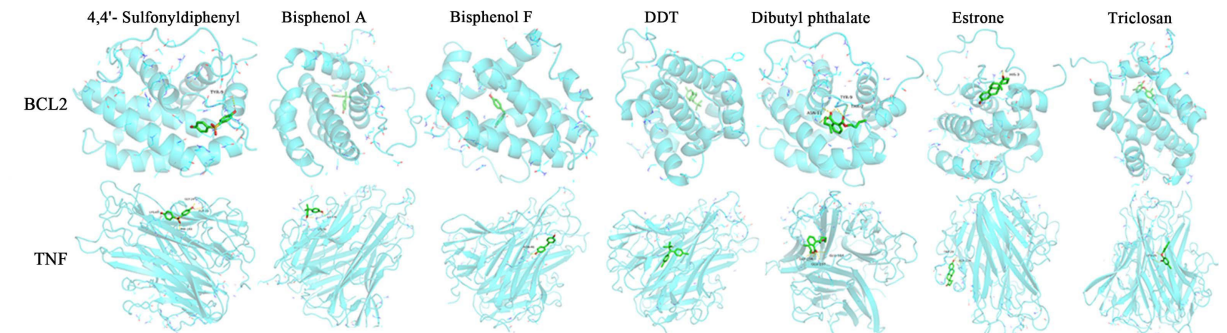


Figure 4. Molecular docking
图 4. 分子对接

Table 2. Molecular docking results
表 2. 分子对接结果

targets	Ingredients	Affinity (kcal/mol)	Distance from best mode	
			rmsd l.b.	rmsd u.b.
BCL2	4,4'-Sulfonyldiphenyl	-6.4	0	0
	Bisphenol A	-5.3	0	0

续表

	Bisphenol F	-4.4	0	0
	DDT	-5.5	0	0
	Dibutyl phthalate	-5.3	0	0
	Estrone	-7.2	0	0
	Triclosan	-5.4	0	0
	4,4'-Sulfonyldiphenyl	-5.5	0	0
	Bisphenol A	-4.7	0	0
	Bisphenol F	-5.1	0	0
TNF	DDT	-5.3	0	0
	Dibutyl phthalate	-3.7	0	0
	Estrone	-6.5	0	0
	Triclosan	-5.4	0	0

4. 讨论

本研究利用一系列综合数据库(包括 PubChem、ChEMBL、Super-PRED、GeneCards、OMIM、TTD 及 STRING)检索并分析相关靶点,随后采用 Cytoscape 软件对这些靶点进行系统分析以筛选核心靶点,再通过 DAVID 数据库对核心靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析,最后利用 PyMOL 和 AutoDock Vina 开展分子对接研究,探索 EDCs 与核心靶蛋白之间的分子间相互作用。综上,本研究结果阐明了 EDCs 诱导骨质疏松症的潜在分子机制。

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,环境因素占全球疾病负担的 22%,占全球死亡人数的 23% [20]。在这些环境危害中,EDCs 是主要污染物[21]。在中国,有机氯农药、DDT、BPA 等人源性 EDCs 在各类环境介质中被广泛检出[22]。随着社会发展和生活方式的改变,若不对 EDCs 加以监管,其在不久的将来可能对人类健康构成重大威胁。此外,研究表明 EDCs 可在生物体内生物富集,严重干扰鱼类的脂代谢[23]、诱导发育过程中的性腺畸形[24]、损害生殖能力[25],甚至引发雄性向雌雄同体或雌性的性别反转[26] [27]。已有研究证实,EDCs 可导致免疫系统损伤[28]、癌症[29]、心血管疾病风险增加[30]、行为障碍[31]及生殖疾病[32] [33]。为深入了解 EDCs 对人类健康的影响,OBBERON 项目指出,内分泌干扰物是当今最严重的公共卫生威胁之一,并通过开发、改进和验证一系列检测系统,建立了一套全面的检测策略,用于检测与内分泌干扰物相关的代谢紊乱。此外,EDCMET 项目近期的研究证据表明,代谢综合征发病率的上升与 EDCs 相关,进而增加了动脉粥样硬化和 2 型糖尿病的发病风险[34]。基于此,本研究采用网络毒理学和分子对接技术,探究 EDCs 诱导代谢紊乱的分子机制。

在骨质疏松症研究中,我们发现其发生与破骨细胞分化相关。已有研究表明,破骨细胞分化在骨质疏松症的发病机制中起关键作用[35]。一项研究显示,在卵巢切除小鼠模型中,TET2 下调 BCL2 的表达并增强 BECN1 依赖的自噬,从而促进破骨细胞激活和骨量丢失,推动骨质疏松症的发生和进展[36]。此外,TNF- α 通过多种途径影响成骨细胞和破骨细胞的活性,在骨代谢平衡中扮演着重要角色[37],TNF- α 可激活 NF- κ B 受体活化因子配体/NF- κ B 受体活化因子信号通路,刺激破骨细胞前体细胞分化为成熟破骨细胞,增强破骨细胞的骨吸收活性,导致骨量减少[38]。此外,在老年糖尿病合并骨质疏松症患者中,TNF- α 基因分型为 AA、等位基因为 A 的频率均显著升高[39]。综上所述,BCL2 和 TNF- α 在骨质疏松症的细胞凋亡和炎症反应中扮演着重要作用,我们的研究也表明 BCL2 和 TNF- α 是 EDCs 诱导骨质疏松症的核

心基因。

对内分泌干扰物与骨质疏松症的交集基因进行 KEGG 通路富集分析,我们发现主要与 PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路和破骨细胞分化等通路有关。PI3K-Akt 通路通过调控细胞增殖、分化和存活,在维持骨代谢平衡中发挥重要作用。Huang 等[40]研究发现, N6 甲基腺苷通过调控 PI3K-Akt 信号通路影响骨相关细胞的增殖、分化和凋亡,以维持骨稳态。HIF-1 信号通路在破骨细胞生成和骨质疏松症发展中具有关键作用,特别是在绝经后骨质疏松症中。Meng 等[41]研究发现, B 细胞中 HIF-1 α 信号的延长可促进核因子 κ B 受体激活剂配体生成和破骨细胞形成。此外, B 细胞中 HIF-1 α 的缺失可以防止小鼠因雌激素缺乏引起的骨质流失。核因子 κ B 受体激活剂配体是骨吸收的主要介质,启动破骨细胞分化、激活和存活所必需的信号级联反应[42], 雌激素抑制核因子 κ B 受体激活剂配体的产生,增加骨保护素的产生,维持骨重塑所需的核因子 κ B 受体激活剂配体/骨保护素比例平衡[43] [44], 当雌激素缺乏导致 TNF- α 、IL-17 等促炎细胞因子产生增加,促进破骨细胞成熟和骨吸收[42]。

分子对接结果显示,7种内分泌干扰物对 BCL-2 和 TNF 具有较好的结合能力,其中 4,4'-Sulfonyldiphenyl 和 Estrone 与 BCL-2 的结合能力最好。4,4'-Sulfonyldiphenyl 与 BCL-2 的结构域主要是 TY-9, Estrone 与 BCL-2 的结构域主要是 HIS-3,当 BCL-2 的结构域 TY-9 和 HIS-3 发生突变后,可能会影响 4,4'-Sulfonyldiphenyl 和 Estrone 对 BCL-2 的影响,进而削弱对骨质疏松症的影响。而 Estrone 与 TNF 的结合能力最好,结构域主要为 TRP-28 和 ALA-134,当 TNF 的结构域 TRP-28 和 ALA-134 发生突变后,可能会削弱 Estrone 与 TNF 的结合,进而影响骨质疏松症。当然,还需要实验来验证。

5. 结论

综上所述,本研究利用网络毒理学和分子对接技术,筛选出多个与骨质疏松症相关的 EDCs 潜在靶点,阐明了 EDCs 与骨质疏松症之间的潜在机制关联。本研究为毒理学和环境健康领域提供了宝贵的研究思路,也为探索多种污染物对人类疾病的影响提供了创新方法。基于本研究结果,我们将进一步探索环境因素如何影响人类各类疾病的发病率和进展。最终,我们希望本研究能够引起全球人们的共鸣,采取集体行动,减轻 EDCs 对生态系统和公共卫生的影响。

参考文献

- [1] 赵昱晔, 滑玮, 杨红. 内分泌干扰物对男性生殖功能损伤的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2024, 33(3): 407-412.
- [2] 高宇, 田英. 关注环境内分泌干扰物的膳食暴露风险, 保护易感人群健康[J]. 环境与职业医学, 2025, 42(1): 1-5.
- [3] Xiao, Y., Han, D., Currell, M., Song, X. and Zhang, Y. (2023) Review of Endocrine Disrupting Compounds (EDCs) in China's Water Environments: Implications for Environmental Fate, Transport and Health Risks. *Water Research*, **245**, Article 120645. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2023.120645>
- [4] 孙凤琼, 张国伟, 王灵巧, 等. DEHP 通过抑制 Fto 表达诱导睾丸间质细胞铁死亡[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(21): 2369-2382.
- [5] Dumitrascu, M., Mares, C., Petca, R., Sandru, F., Popescu, R., Mehedintu, C., et al. (2020) Carcinogenic Effects of Bisphenol a in Breast and Ovarian Cancers (Review). *Oncology Letters*, **20**, Article No. 282. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12145>
- [6] 陈绩, 李彤, 吴限好, 等. 全氟和多氟烷基化合物暴露特征与健康效应研究进展[J]. 环境与职业医学, 2023, 40(8): 958-964.
- [7] 丁东晓. 双酚 A 诱导非酒精性脂肪肝疾病的效应及分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国科学院大学, 2019.
- [8] 蒋佩芸, 贺真, 李耀福, 等. 邻苯二甲酸单乙基己基酯暴露对肝脏脂质代谢的影响及调控机制[J]. 环境化学, 2023, 42(10): 3317-3326.
- [9] 李亮, 周悦梅, 朱春雷. 水体中内分泌干扰物检测及去除研究进展[J]. 能源研究与信息, 2016, 32(1): 25-29.

- [10] Güil-Oumrait, N., Stratakis, N., Maitre, L., Anguita-Ruiz, A., Urquiza, J., Fabbri, L., *et al.* (2024) Prenatal Exposure to Chemical Mixtures and Metabolic Syndrome Risk in Children. *JAMA Network Open*, **7**, e2412040. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.12040>
- [11] Zhang, J., Hu, W., Zou, Z., Li, Y., Kang, F., Li, J., *et al.* (2024) The Role of Lipid Metabolism in Osteoporosis: Clinical Implication and Cellular Mechanism. *Genes & Diseases*, **11**, Article 101122. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.101122>
- [12] 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 142711. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142711>
- [13] Huang, S. (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*, **905**, Article 167904. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167904>
- [14] Tao, W., Xu, X., Wang, X., Li, B., Wang, Y., Li, Y., *et al.* (2013) Network Pharmacology-Based Prediction of the Active Ingredients and Potential Targets of Chinese Herbal Radix Curcumae Formula for Application to Cardiovascular Disease. *Journal of Ethnopharmacology*, **145**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.09.051>
- [15] Sukumaran, S., Zochedh, A., Chandran, K., Sultan, A.B. and Kathiresan, T. (2024) Exploring the Co-Activity of FDA Approved Drug Gemcitabine and Docetaxel for Enhanced Anti-breast Cancer Activity: DFT, Docking, Molecular Dynamics Simulation and Pharmacophore Studies. *International Journal of Quantum Chemistry*, **124**, e27359. <https://doi.org/10.1002/qua.27359>
- [16] Stanzione, F., Giangreco, I. and Cole, J.C. (2021) Use of Molecular Docking Computational Tools in Drug Discovery. *Progress in Medicinal Chemistry*, **60**, 273-343.
- [17] Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., *et al.* (2024) PubChem 2025 Update. *Nucleic Acids Research*, **53**, D1516-D1525. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1059>
- [18] Gaulton, A., Hersey, A., Nowotka, M., Bento, A.P., Chambers, J., Mendez, D., *et al.* (2017) The ChEMBL Database in 2017. *Nucleic Acids Research*, **45**, D945-D954. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1074>
- [19] Deng, J., Wei, L., Chen, Y., Li, X., Zhang, H., Wei, X., *et al.* (2025) Identification of Benzo(a)pyrene-Related Toxicological Targets and Their Role in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis: A Comprehensive Bioinformatics and Machine Learning Approach. *BMC Pharmacology and Toxicology*, **26**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40360-025-00842-1>
- [20] Najera, R.F. and Reiss, D.R. (2015) First Do No Harm: Protecting Patients through Immunizing Health Care Workers. *Health Matrix Cleveland*, **26**, 363-402.
- [21] 王航, 张李一, 张蕴晖. 主要环境内分泌干扰物疾病负担的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(9): 1033-1043.
- [22] 王杉霖, 张剑波. 中国环境内分泌干扰物的污染现状分析[J]. 环境污染与防治, 2005(3): 228-231.
- [23] 孙胜香, 杜震宇. 环境内分泌干扰物对鱼类脂质代谢的影响: 回顾与展望[J]. 渔业科学进展, 2019, 40(2): 1-14.
- [24] Bernet, D., Wahli, T., Suter, M.J.-, Largiader, C.R., Küng, C., Kipfer, S., *et al.* (2008) Gonadal Malformations in Whitefish from Lake Thun: Defining the Case and Evaluating the Role of EDCs. *CHIMIA*, **62**, Article 383. <https://doi.org/10.2533/chimia.2008.383>
- [25] Milestone, C.B., Orrego, R., Scott, P.D., Wayne, A., Kohli, J., O'Connor, B.I., *et al.* (2012) Evaluating the Potential of Effluents and Wood Feedstocks from Pulp and Paper Mills in Brazil, Canada, and New Zealand to Affect Fish Reproduction: Chemical Profiling and *in Vitro* Assessments. *Environmental Science & Technology*, **46**, 1849-1858. <https://doi.org/10.1021/es203382c>
- [26] Kidd, K.A., Blanchfield, P.J., Mills, K.H., Palace, V.P., Evans, R.E., Lazorchak, J.M., *et al.* (2007) Collapse of a Fish Population after Exposure to a Synthetic Estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 8897-8901. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609568104>
- [27] Baroiller, J. and Guiguen, Y. (2001) Endocrine and Environmental Aspects of Sex Differentiation in Gonochoristic Fish. In: *Experientia Supplementum*, Birkhäuser Basel, 177-201. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7781-7_9
- [28] Sabuz Vidal, O., Deepika, D., Schuhmacher, M. and Kumar, V. (2021) EDC-Induced Mechanisms of Immunotoxicity: A Systematic Review. *Critical Reviews in Toxicology*, **51**, 634-652. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.2009438>
- [29] Modica, R., Benevento, E. and Colao, A. (2023) Endocrine-Disrupting Chemicals (EDCs) and Cancer: New Perspectives on an Old Relationship. *Journal of Endocrinological Investigation*, **46**, 667-677. <https://doi.org/10.1007/s40618-022-01983-4>
- [30] 杨晓莲, 许洁, 俞捷. 环境内分泌干扰物暴露引起心脏发育毒性的研究进展[C]//中国毒理学会. 中国毒理学会第十次全国毒理学大会论文集. 遵义: 遵义医科大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生教研室, 2023: 446-447.

- [31] You, M., Li, S., Yan, S., Yao, D., Wang, T. and Wang, Y. (2023) Exposure to Nonylphenol in Early Life Causes Behavioural Deficits Related with Autism Spectrum Disorders in Rats. *Environment International*, **180**, Article 108228. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.108228>
- [32] Thacharodi, A., Hassan, S., Acharya, G., Vithlani, A., Hoang Le, Q. and Pugazhendhi, A. (2023) Endocrine Disrupting Chemicals and Their Effects on the Reproductive Health in Men. *Environmental Research*, **236**, Article 116825. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.116825>
- [33] Ghosh, A., Tripathy, A. and Ghosh, D. (2022) Impact of Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) on Reproductive Health of Human. *Proceedings of the Zoological Society*, **75**, 16-30. <https://doi.org/10.1007/s12595-021-00412-3>
- [34] Küblbeck, J., Vuorio, T., Niskanen, J., Fortino, V., Braeuning, A., Abass, K., *et al.* (2020) The EDCMET Project: Metabolic Effects of Endocrine Disruptors. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3021. <https://doi.org/10.3390/ijms21083021>
- [35] 王想福, 孙凤歧, 叶丙霖, 等. 破骨细胞与骨质疏松症的关系研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(11): 1420-1424.
- [36] Yang, C., Tao, H., Zhang, H., Xia, Y., Bai, J., Ge, G., *et al.* (2022) TET2 Regulates Osteoclastogenesis by Modulating Autophagy in OVX-Induced Bone Loss. *Autophagy*, **18**, 2817-2829. <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2048432>
- [37] Yao, Q., He, L., Bao, C., Yan, X. and Ao, J. (2024) The Role of TNF- α in Osteoporosis, Bone Repair and Inflammatory Bone Diseases: A Review. *Tissue and Cell*, **89**, Article 102422. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2024.102422>
- [38] 王梦蝶, 吴虹, 王荣慧, 等. RANKL 介导的诱导破骨细胞分化的相关经典信号通路研究进展[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(7): 898-902.
- [39] 燕宇, 刘迎见, 张虎, 等. TNF- α 基因多态性与老年糖尿病骨质疏松症骨代谢的相关性研究[J]. 中华内分泌外科杂志(中英文), 2025, 6(19): 831-837.
- [40] Huang, M., Xu, S., Liu, L., Zhang, M., Guo, J., Yuan, Y., *et al.* (2021) m6A Methylation Regulates Osteoblastic Differentiation and Bone Remodeling. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 783322. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.783322>
- [41] Meng, X., Lin, Z., Cao, S., Janowska, I., Sonomoto, K., Andreev, D., *et al.* (2022) Estrogen-Mediated Downregulation of HIF-1 α Signaling in B Lymphocytes Influences Postmenopausal Bone Loss. *Bone Research*, **10**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1038/s41413-022-00189-x>
- [42] Zhivodernikov, I.V., Kirichenko, T.V., Markina, Y.V., Postnov, A.Y. and Markin, A.M. (2023) Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 15772. <https://doi.org/10.3390/ijms242115772>
- [43] Cheng, C., Chen, L. and Chen, K. (2022) Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 1376. <https://doi.org/10.3390/ijms23031376>
- [44] Wang, L., Chen, L. and Chen, K. (2023) Hormone-Related and Drug-Induced Osteoporosis: A Cellular and Molecular Overview. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5814. <https://doi.org/10.3390/ijms24065814>