

基于网络毒理学和分子对接探讨双酚 A 致代谢相关脂肪性肝病的作用机制

尹兴梅¹, 李超凡¹, 刘沈阳¹, 袁星星^{1,2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨 150006

摘要: **目的** 采用网络毒理学结合分子对接技术, 探讨双酚 A 在代谢相关脂肪性肝病发病过程中的潜在分子靶点及其作用机制。 **方法** 利用 ProTox-3.0 平台预估双酚 A 的毒性特征, 通过 ChEMBL、STITCH、SwissTargetPrediction 数据库预测双酚 A 的潜在作用靶点, 从 GeneCards、OMIM、TTD 数据库获取代谢相关脂肪性肝病相关靶点, 取交集获得共同靶点。采用 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。利用 STRING 数据库构建蛋白质相互作用网络, 借助 Cytoscape 软件的 MCODE 与 cytoHubba 插件筛选核心靶点。运用分子对接与分子动力学模拟技术评估双酚 A 与核心靶点的结合能力与复合物稳定性。 **结果** 共获得双酚 A 相关靶点 748 个, 代谢相关脂肪性肝病相关靶点 1 994 个, 交集得到 177 个共同靶点。蛋白质相互作用 (PPI) 网络分析识别出以 NADH 脱氢酶[泛醌]铁硫蛋白 2 (NDUFS2) 为核心的关键靶点。GO 与 KEGG 分析提示, NDUFS2 主要参与氧化磷酸化及能量代谢过程。分子对接结果表明, 双酚 A 与 NDUFS2 的 C5 结合口袋可稳定结合, 结合能为 -7.3 kcal/mol。随后的 100 ns 分子动力学模拟表明, 双酚 A 与 NDUFS2 复合物在动态环境下构象稳定, 结合良好。 **结论** 双酚 A 暴露可能通过直接作用于 NDUFS2, 干扰线粒体能量代谢过程, 从而促进代谢相关脂肪性肝病的发生发展。

关键词: 双酚 A; 代谢相关脂肪性肝病; 网络毒理学; 分子对接; 分子动力学模拟; NADH 脱氢酶[泛醌]铁硫蛋白 2

中图分类号: R99 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2026)05 - 1261 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.008

Mechanism of bisphenol A-induced metabolic associated fatty liver disease based on network toxicology and molecular docking

YIN Xingmei¹, LI Chaofan¹, LIU Chenyang¹, YUAN Xingxing^{1,2}

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150006, China

Abstract: Objective To investigate the potential molecular targets and mechanisms of bisphenol A in the pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease by using network toxicology combined with molecular docking. **Methods** The toxicological profile of BPA was initially assessed using the ProTox-3.0 online platform. Potential protein targets of bisphenol A were predicted through the ChEMBL, STITCH, and SwissTargetPrediction databases, while metabolic associated fatty liver disease-related targets were retrieved from GeneCards, OMIM, and TTD databases. Common targets were identified by intersecting the bisphenol A and metabolic associated fatty liver disease-related target sets. GO functional annotation and KEGG pathway enrichment analyses were performed on the common targets using the DAVID database. A protein-protein interaction network was constructed using the STRING database, and core targets were identified by applying the MCODE and cytoHubba plugins in Cytoscape. Molecular docking and molecular dynamics simulations were subsequently employed to evaluate the binding affinity and complex stability between bisphenol A and the core targets. **Results** A total of 748 bisphenol A-related targets, and 1 994 metabolic associated fatty liver disease-related targets were obtained, with 177 common targets identified. PPI network analysis revealed that NDUFS2 served as a core target. GO and KEGG analyses indicated that NDUFS2 is primarily involved in oxidative phosphorylation and energy metabolism. Molecular docking demonstrated that bisphenol A stably binds to the C5 pocket of NDUFS2 with a binding energy of -7.3 kcal/mol. Subsequent 100 ns

收稿日期: 2026-01-31

基金项目: 中华中医药学会青年培养计划项目 (202557-011)

作者简介: 尹兴梅, 硕士。E-mail: yinxingmei2026@126.com

*通信作者: 袁星星, 男, 副主任医师, 博士, 主要从事肝纤维化的分子机制研究。E-mail: yuanxingxing@hljucm.edu.cn

molecular dynamics simulations demonstrated that the bisphenol A and NDUFS2 complex maintained conformational stability and favorable binding under dynamic conditions. **Conclusion** Bisphenol A exposure may directly target NDUFS2, disrupt mitochondrial energy metabolism, and thereby promote the development of metabolic associated fatty liver disease.

Key words: bisphenol A; metabolic associated fatty liver disease; network toxicology; molecular docking; molecular dynamics simulation; NDUFS2

代谢相关脂肪性肝病是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的慢性肝病，其疾病谱涵盖单纯性肝脂肪变、代谢相关脂肪性肝炎，并可进展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌^[1-2]。近年来，随着全球肥胖与代谢综合征患病率上升，代谢相关脂肪性肝病发病率显著增加，已成为重要的公共卫生问题^[3]。

双酚 A 作为聚碳酸酯塑料和环氧树脂的关键单体，广泛存在于食品包装、医疗器械及日常用品中^[4]。人体主要通过消化道和呼吸道持续暴露于双酚 A，其在体内可模拟雌激素功能，干扰内分泌稳态，并与多种代谢性疾病密切相关^[5-6]。越来越多的证据表明，环境污染暴露是代谢相关脂肪性肝病发生的重要环境风险因素^[7-8]。双酚 A 具有亲脂性，易在肝脏组织中蓄积，可能通过扰乱肝脏脂质代谢平衡、诱导氧化应激及炎症反应等多种途径参与代谢相关脂肪性肝病的病理进程^[9-10]。动物实验表明，长期低剂量双酚 A 暴露可诱发实验动物出现肝脏脂肪堆积、胰岛素敏感性降低及炎症细胞浸润等代谢相关脂肪性肝病典型病理表现^[11]。

网络毒理学与分子对接技术的结合，为在系统水平阐明外源化学物毒性机制提供有效策略^[12-13]。因此，本研究整合网络毒理学与分子对接方法，系统筛选双酚 A 与代谢相关脂肪性肝病的共同作用靶点，并从中识别核心靶点，旨在从分子层面深入探讨双酚 A 致代谢相关脂肪性肝病的潜在机制。

1 材料与方法

1.1 双酚 A 毒性特征与潜在靶点预测

采用 ProTox-3.0 在线毒性预测平台 (<https://tox.charite.de/protox3/>) 评估双酚 A 的毒性特征，包括预测口服半数致死量 (LD₅₀)、毒性分级、分子理化参数及毒性终点。同时，从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取双酚 A 的标准 SMILES 表达式及三维结构。将该表达式分别提交至 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、STITCH (<http://stitch.embl.de>)、ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl>) 数据库，设定物种为“人 (Homo sapiens)”预测双酚 A 的潜

在作用靶点。通过 InteractiVenn (<https://www.interactivenn.net>) 合并 3 个数据库的预测结果获得双酚 A 相关靶点。

1.2 代谢相关脂肪性肝病相关靶点获取与共同靶点筛选

以“metabolic associated fatty liver disease”及其相关术语为关键词，系统检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、OMIM (<https://www.omim.org>)、TTD (<https://ttd.idrblab.cn>) 数据库，收集代谢相关脂肪性肝病相关的疾病靶点。为提升靶点与疾病的相关性，仅保留 GeneCards 数据库中相关度评分高于中位数的靶点。合并后去除重复，共获得 1 994 个代谢相关脂肪性肝病相关靶点。

1.3 共同靶点筛选与蛋白质相互作用 (PPI) 网络构建

将上述获得的双酚 A 靶点与代谢相关脂肪性肝病靶点在 Interacti Venn 取交集，获得共同的潜在作用靶点，并绘制韦恩图予以展示。将上述共同靶点列表导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org>)，设定物种为“人”，最低互作置信度阈值设为 0.700 (高置信度)，隐藏孤立节点，构建 PPI 网络。将生成的网络数据导出，并利用 Cytoscape 软件 (版本 3.10.0) 进行可视化处理与分析。

1.4 核心靶点筛选

将 PPI 网络数据导入 Cytoscape 软件进行核心靶点筛选。首先使用 MCODE 插件 (版本 2.0.3) 识别网络中的高度互连功能模块。参数设置: Degree Cutoff=2, Node Score Cutoff=0.2, K-Core=2, Max Depth=100, 采用“Haircut”模式精炼模块。选择得分最高的模块进行分析。其次，利用 cytoHubba 插件 (版本 v0.1) 的最大团中心性 (MCC) 算法筛选枢纽基因。选取前 10 个节点。最终取 MCODE 识别出的核心模块与 cytoHubba 枢纽基因的交集作为核心靶点。

1.5 基因本体论 (GO) 功能与京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将 177 个共同潜在靶点导入 DAVID 数据库

(<https://david.ncifcrf.gov/>), 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析。GO 分析涵盖生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 3 个范畴。以错误发现率 (FDR) 校正后 $P < 0.05$ 为显著富集标准。利用在线生物信息学平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn>) 对结果进行可视化。

1.6 分子对接

利用 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取 NDUFS2 蛋白的晶体结构。从 PubChem 数据库下载双酚 A 的三维结构。利用 CB-Dock2 在线分子对接平台 (<http://183.56.231.194:8001/cb-dock2/index.php>) 对二者进行自动分子对接计算。参数设为 $exhaustiveness=50$, $grid\ spacing=0.375\ \text{\AA}$ ($1\ \text{\AA}=0.1\ \text{nm}$)。平台自动预测蛋白结合口袋并进行对接, 选取结合自由能 (Vina Score) 最低的构象作为最佳结合模式。

1.7 分子动力学模拟

为验证 BPA-NDUFS2 复合物 (对接最佳构象) 在动态环境下的稳定性, 本研究进行了分子动力学模拟。模拟使用 GROMACS 软件 (2022 版)。体系构建如下: 蛋白采用 AMBER14SB 力场, BPA 配体采用 GAFF2 力场 (电荷经 RESP 方法分配), 溶剂化为 TIP3P 水模型 (立方盒子, 边界 1.0 nm), 并添加 0.15 mol/L NaCl 以维持生理离子强度。经过能量最小化后, 体系在 NPT 系综 (310 K, 1 bar) 下进行 100 ns 模拟。静电相互作用采用粒子网格 Ewald (PME) 法处理。轨迹分析包括计算均方根偏差 (RMSD)、回旋半径 (Rg)、溶剂可及表面积 (SASA)、均方根波动 (RMSF) 及氢键数量, 以评估复合物构象稳定性。

2 结果

2.1 双酚 A 毒性特征分析

ProTox-3.0 预测结果显示, 双酚 A LD_{50} 为 4950 mg/kg, 属毒性 5 级。相对分子质量为 228.29, 脂水分配系数为 3.42, 提示其具有良好膜通透性。毒性机制分析显示, BPA 对雌激素受体 α (ER α) 及其配体结合域 (ER-LBD) 均显示“活性”预测 (概率 1.0), 对线粒体膜电位 (MMP) 通路亦为“活性” (概率 1.0)。

2.2 共同靶点筛选与核心靶点识别

共获得双酚 A 相关靶点 748 个, 代谢相关脂肪性肝病相关靶点 1 994 个, 取交集得到 177 个共同靶点, 见图 1。

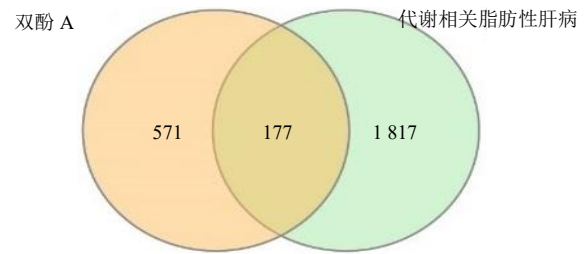


图 1 双酚 A 与代谢相关脂肪性肝病共同靶点的筛选

Fig. 1 Screening of common targets between bisphenol A and metabolic associated fatty liver disease

2.3 PPI 网络

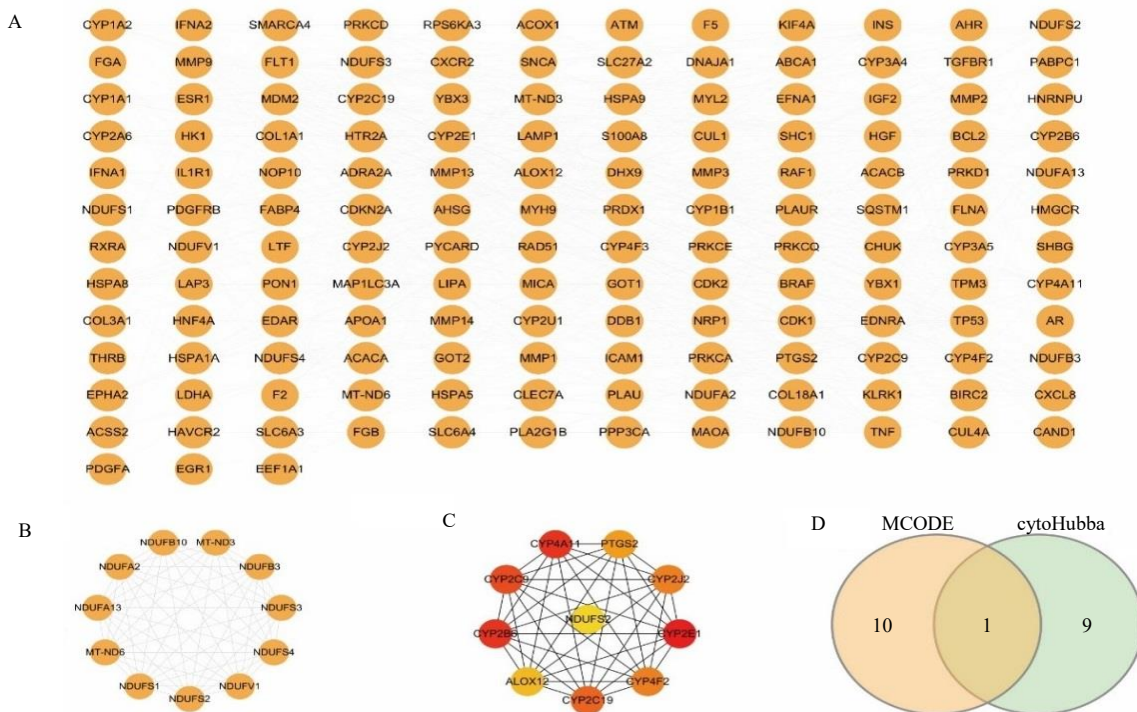
对包含 177 个节点的 PPI 网络进行分析, MCODE 插件识别出一个得分最高的功能模块 (MCODE Score=8.43)。该模块由 NDUFS2、NADH 脱氢酶 1 β 亚复合物 8 (NDUFB8)、NADH 脱氢酶 1 α 亚复合物 13 (NDUFA13) 等 12 个基因构成, 这些基因几乎全部编码线粒体呼吸链复合物 I 的亚基, 构成一个高度特异的能量代谢功能模块。

cytoHubba 插件基于 MCC 算法筛选出网络中度中心性最高的前 10 个枢纽基因。将 MCODE 模块基因与 cytoHubba 枢纽基因取交集, NDUFS2 为唯一共同基因, 故将其作为双酚 A 致代谢相关脂肪性肝病的核心靶点, 见图 2、表 1。

2.4 GO 功能与 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析结果显示, 双酚 A 与代谢相关脂肪性肝病的共同靶点显著富集于多个生物学层面。在生物过程中, 靶点广泛参与对刺激的反应等。在细胞组分上, 靶点主要集中于含蛋白质的复合物等。在分子功能方面, 靶点则显著富集于催化活性等。这些富集结果提示, 双酚 A 的毒性机制涉及免疫应激、蛋白质复合物功能及能量代谢等广泛通路。进一步的详细分析表明, 核心靶点 NDUFS2 在氧化磷酸化、呼吸链复合物 I 装配、NADH 脱氢酶活性等与线粒体能量代谢密切相关的具体条目中处于核心地位, 进一步印证了其在双酚 A 致代谢相关脂肪性肝病过程中的关键作用, 见图 3。

KEGG 通路富集分析通过桑基图气泡图联合可视化展示了共同靶点富集的通路网络。桑基图显示 NDUFS2 与代谢相关脂肪性肝病、胰岛素抵抗、PPAR 信号通路等多个通路直接相关。综合分析提示, 双酚 A 可能通过干扰涉及脂质代谢、胰岛素信号、能量平衡及外源物代谢的复杂通路网络, 驱动代谢相关脂肪性肝病进程, 见图 4。



A-PPI 网络共同靶点基因; B-由 MCODE 插件得到的基因; C-由 cytoHubba 插件得到的基因; D-由 MCODE 插件得到的基因与由 cytoHubba 插件得到的基因交集。

A- common target genes in the PPI network; B-genes obtained using the MCODE plugin; C-genes obtained using the cytoHubba plugin; D-intersection of genes obtained from the MCODE plugin and the cytoHubba plugin.

图 2 核心靶点筛选

Fig. 2 Screening of core targets

表 1 PPI 网络核心靶点评分

Table 1 PPI Network core target scoring

靶点	中心性系数	接近度中心性	degree 值
TP53	0.308 421 238	0.460 567 823	36
INS	0.213 989 021	0.435 820 896	19
TNF	0.169 564 396	0.429 411 765	25
SNCA	0.163 475 275	0.376 288 660	11
PTGS2	0.117 866 310	0.393 530 997	19
ESR1	0.085 586 725	0.403 314 917	17
MMP9	0.066 996 194	0.395 663 957	20
GOT2	0.066 293 794	0.324 444 444	6
APOA1	0.057 779 242	0.350 119 904	11
ACACA	0.055 746 206	0.272 388 060	5
AR	0.053 702 042	0.333 333 333	5
PRKCA	0.050 440 898	0.353 510 896	10
Bcl-2	0.049 859 488	0.414 772 727	18
NDUFS2	0.046 850 308	0.290 258 449	12
MAOA	0.042 962 442	0.310 638 298	6

2.5 分子对接验证

通过 CB-Dock2 平台对 NDUFS2 蛋白进行结合口袋预测与分子对接, 识别出 5 个潜在结合口袋 (C1~C5), 其结合自由能分别为-6.6、-6.8、-6.3、-6.1、-7.3 kcal/mol (1 cal=4.2 J)。分子对接结果表明, 双酚 A 与 NDUFS2 可在多个口袋结合, 其中与 C5 口袋的结合最稳定, 最佳结合构象的结合自由能为-7.3 kcal/mol。在结合最稳定的 C5 口袋中, BPA 的酚羟基与 NDUFS2 的 ASP-131 形成关键氢键 (键长 2.9 Å), 其芳香环与 VAL-127、LEU-130 等疏水残基存在广泛范德华力相互作用。这些作用共同稳定了双酚 A 与 NDUFS2 复合物构象。对接结果为双酚 A 与 NDUFS2 的直接结合提供了初步的计算模拟证据, 见图 5。

2.6 分子动力学模拟分析

100 ns 分子动力学模拟表明, 双酚 A 与 NDUFS2 复合物体系在约 10 ns 后达到平衡, 整体构象稳定。复合物骨架的 RMSD 在平衡后维持在 0.27 nm 左右小幅波动。Rg 与 SASA 值在整个模拟

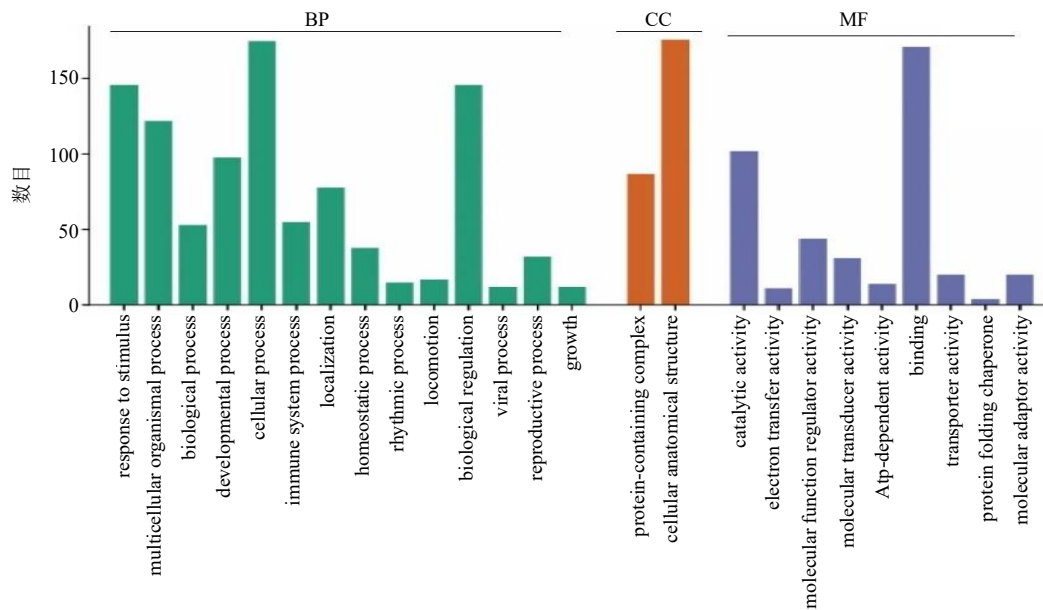


图 3 潜在靶点基因 GO 分析的直方图

Fig. 3 Histogram of GO analysis of potential target genes

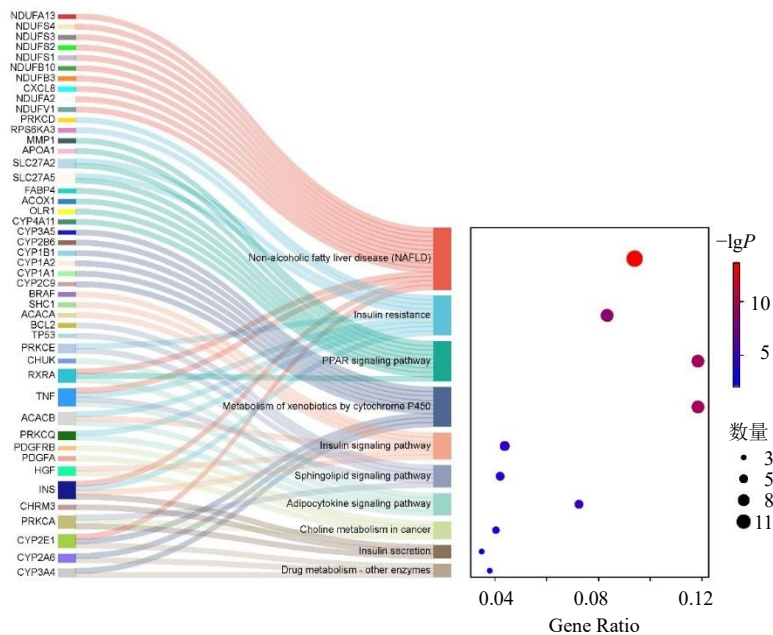


图 4 潜在靶点 KEGG 分析的桑基气泡图

Fig. 4 Sankey-bubble diagram of KEGG analysis of potential targets

过程中均保持稳定,表明复合物结构紧凑,未发生明显膨胀或解离。RMSF 分析显示,结合口袋关键残基(如 VAL-127, LEU-130, ASP-131)波动性较低,提示双酚 A 的结合有助于稳定该区域构象。氢键分析显示,双酚 A 与 NDUFS2 的 ASP-131 之间在大部分模拟时间内能维持至少 1 个氢键,与对接

结果一致。自由能景观图显示,体系在 $PC1 \approx 2.25$ nm, $PC2 \approx 0.24$ nm 处存在明显的自由能最低点,对应于一个稳定的优势构象。综上所述,分子动力学模拟从动态角度证实,双酚 A 与 NDUFS2 形成的复合物在生理环境下具有良好的构象稳定性,进一步支持了二者可能稳定结合的预测,见图 6。

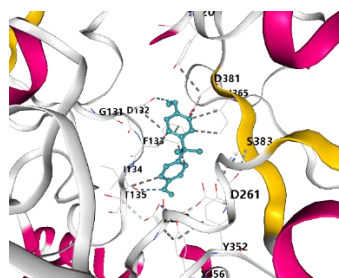


图 5 双酚 A 与 NDUFS2-C5 的分子对接结果

Fig. 5 Molecular docking results of bisphenol A with the C5 binding pocket of NDUFS2

3 讨论

本研究通过网络毒理学方法预测，线粒体复合物 I 核心亚基 NDUFS2 是双酚 A 与代谢相关脂肪性肝病共同作用网络中的关键靶点；分子对接与动力学模拟进一步预测，双酚 A 能够以较低的亲和力稳定结合于 NDUFS2 的特定疏水口袋。代谢相关脂肪性肝病的发病机制复杂，涉及多重因素共同作用。胰岛素抵抗作为始动环节，促使肝细胞内脂质过度沉积，而活性氧（ROS）的过量生成则是连接代谢紊乱与肝损伤的核心环节^[14-15]。在代谢相关脂

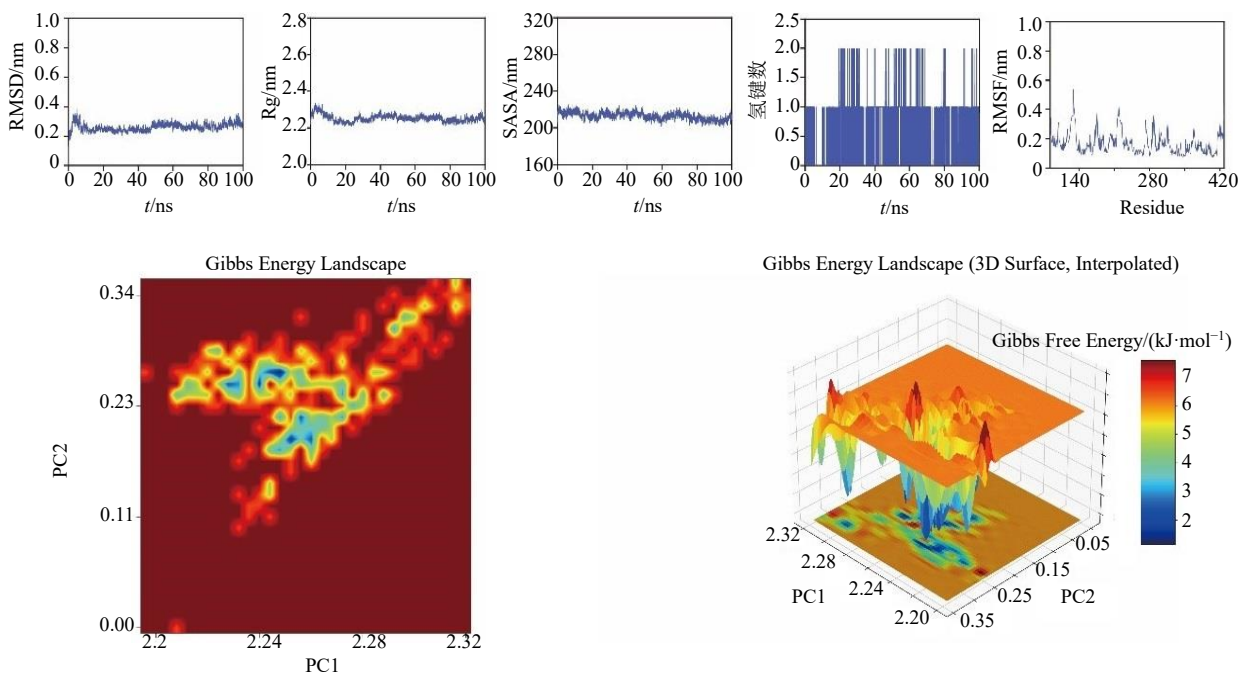


图 6 双酚 A - NDUFS2 复合物分子动力学模拟

Fig. 6 Molecular dynamics simulation of the bisphenol A -NDUFS2 complex

肪性肝病病理状态下，线粒体等细胞器中的脂肪酸氧化过程产生过量 ROS，当超过机体抗氧化防御能力时，便会引发氧化应激^[16-19]。过量 ROS 不仅直接损伤线粒体结构和功能，还可激活促炎通路，诱导炎症因子表达，加剧胰岛素抵抗，形成“脂肪变性 - 氧化应激 - 炎症 - 胰岛素抵抗”的恶性循环，共同推动疾病向代谢相关脂肪性肝病及其更严重阶段发展^[20-23]。

双酚 A 作为一种环境内分泌干扰物，可通过模拟/拮抗雌激素受体、干扰过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 等核受体功能，以及激活快速非基因组信号通路，影响机体的代谢、生殖、神经及心血管系统^[24-26]。在肝脏毒性方面，双酚 A 除参与代

谢相关脂肪性肝病外，还可能介入药物性肝损伤、肝纤维化甚至肝癌的发生过程^[27-28]。其肝毒性机制涉及脂代谢紊乱、氧化应激、炎症激活等多个方面。因此，线粒体功能障碍和氧化应激可能是双酚 A 产生多系统毒性的共同关键环节之一。

基于计算模拟结果预测，本研究提出双酚 A 可能通过直接结合并干扰 NDUFS2 的功能，损害线粒体复合物 I 的电子传递效率，从而引发原发性线粒体功能障碍。这一假说与既往研究相吻合：复合物 I 功能抑制已被证实是导致 ROS 过量产生和 ATP 合成不足的重要原因。这种障碍一方面导致肝细胞能量供应不足，另一方面引起 ROS 大量产生^[29-30]。从而触发氧化应激、激活炎症通路并加剧胰岛素抵

抗。双酚 A 对 NDUFS2 的潜在干扰,可能与它通过其他途径(如核受体信号)引发的代谢紊乱产生协同效应,共同构成“多重打击”病理过程,最终促进代谢相关脂肪性肝病的发生发展^[31-32]。本研究首次通过生物信息学方法预测了双酚 A 直接靶向 NDUFS2 的可能性,为“环境污染物-线粒体功能障碍-氧化应激-代谢相关脂肪性肝病”这一致病通路提供了新的分子层面的解释。

综上所述,该研究通过计算模拟预测,双酚 A 可能直接靶向线粒体能量代谢的关键蛋白 NDUFS2。这一发现为理解环境污染物致代谢相关脂肪性肝病的分子机制提供了新视角,不仅深化了对双酚 A 肝毒性潜在起点的认识,也为该疾病的机制研究与干预策略提供了新的潜在靶点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Powell E E, Wong V W, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- [2] 张策, 时庆斌, 樊旭. 中医药调控生物钟防治代谢相关脂肪性肝病的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3688-3698.
- [3] Ahmed S K, Mohammed R A. Obesity: Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions [J]. *Metabol Open*, 2025, 27: 100375.
- [4] Cheng F, Wang J L. Biological strategies for bisphenol A degradation: Mechanisms and pathways [J]. *Rev Environ Sci Bio*, 2024, 23(3): 601-632.
- [5] Kaulgud R S, Belur S, Anagharani A M, et al. Effects of bisphenol-A on human endocrine function and health outcomes: A review [J]. *Discov Toxicol*, 2025, 2(1): 24.
- [6] Stein T P. Does bisphenol A (BPA) exposure cause human diseases [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(12): 2678.
- [7] Shetty S S, Deepthi D, Harshitha S, et al. Environmental pollutants and their effects on human health [J]. *Heliyon*, 2023, 9(9): e19496.
- [8] 杨阳, 李峻, 孔翠丽, 等. 环境污染物致非酒精性脂肪肝研究进展 [J]. *生态毒理学报*, 2024, 19(3): 158-168.
- [9] Nagarajan M, Maadurshni G B, Manivannan J. Bisphenol a (BPA) exposure aggravates hepatic oxidative stress and inflammatory response under hypertensive milieu-impact of low dose on hepatocytes and influence of MAPK and ER stress pathways [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 183: 114197.
- [10] Zhang X, Liu R T. Advances in BPA-induced oxidative stress and related effects and mechanisms in liver, 1991-2017 [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(6): 432-443.
- [11] Guo Y J, Lv Z Q, Tang Z, et al. Long-term exposure to low doses of bisphenol S has hypoglycaemic effect in adult male mice by promoting insulin sensitivity and repressing gluconeogenesis [J]. *Environ Pollut*, 2021, 277: 116630.
- [12] Chu Z Y, Zi X J. Network toxicology and molecular docking for the toxicity analysis of food contaminants: A case of aflatoxin B₁ [J]. *Food Chem Toxicol*, 2024, 188: 114687.
- [13] Wang C L, Wang X, Deng Y X, et al. Network toxicology combined with molecular docking technology to explore the molecular mechanism of amatoxin causing liver injury [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 26068.
- [14] Cao X Y, Wang N, Yang M, et al. Lipid accumulation and insulin resistance: Bridging metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(14): 6962.
- [15] He L X, Edi S X, Ma J, et al. Prevention and treatment of radiation injury by traditional Chinese medicine: A review [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 220-234.
- [16] 平焯, 张珮雯, 袁馨梦, 等. 运动调节 Nrf2/HO-1 通路改善 HFFC 膳食诱导肝细胞氧化应激的作用研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(5): 566-575.
- [17] Ma Y Q, Lee G, Heo S Y, et al. Oxidative stress is a key modulator in the development of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Antioxidants*, 2021, 11(1): 91.
- [18] Wang B Y, Yu H Y, Gao J W, et al. Machine learning deciphers the significance of mitochondrial regulators on the diagnosis and subtype classification in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e29860.
- [19] 王心怡, 张涛, 王继亮. 线粒体相关内质网膜在非酒精性脂肪肝病中的作用及研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(16): 33-38.
- [20] Liu J T, Han X Y, Zhang T Y, et al. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: From mechanism to therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 116.
- [21] Xu X Y, Pang Y, Fan X Q. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: From mechanisms to therapeutic advances [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 190.
- [22] Gonzalez P, Lozano P, Ros G, et al. Hyperglycemia and oxidative stress: An integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9352.
- [23] Yu Y F, Liu S Z, Yang L C, et al. Roles of reactive oxygen species in inflammation and cancer [J]. *MedComm*, 2024,

- 5(4): e519.
- [24] Qi T B, Jing D Q, Zhang K X, *et al.* Environmental toxicology of bisphenol A: Mechanistic insights and clinical implications on the neuroendocrine system [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 460: 114840.
- [25] 张悦, 王冲. 基于网络毒理学和分子对接探究双酚 A 致注意缺陷多动障碍的机制及作用靶点 [J]. *环境科学研究*, 2025, 38(12): 2839-2850.
- [26] 李长青, 杨少华, 申男, 等. PPAR β 对双酚 A 诱导的小鼠肝脏脂质代谢紊乱的调控 [J]. *合肥工业大学学报: 自然科学版*, 2025, 48(5): 670-676.
- [27] Das S, Mukherjee U, Biswas S, *et al.* Unravelling bisphenol A-induced hepatotoxicity: Insights into oxidative stress, inflammation, and energy dysregulation [J]. *Environ Pollut*, 2024, 362: 124922.
- [28] Abdulhameed A S A R, Lim V, Bahari H, *et al.* Adverse effects of bisphenol A on the liver and its underlying mechanisms: Evidence from *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 8227314.
- [29] Okoye C N, Koren S A, Wojtovich A P. Mitochondrial complex I ROS production and redox signaling in hypoxia [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102926.
- [30] Wright J J, Biner O, Chung I, *et al.* Reverse electron transfer by respiratory complex I catalyzed in a modular proteoliposome system [J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(15): 6791-6801.
- [31] Hong Y H, Boiti A, Vallone D, *et al.* Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: Transcriptional regulation and evolution [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(3): 312.
- [32] Xiao T L, Huang Z H, Zheng C J, *et al.* Associations of bisphenol A exposure with metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Rev*, 2024, 25(6): e13738.

[责任编辑 高源]