

双酚A通过BPA/HRH1轴调控特异性皮炎免疫微环境的机制研究



李春华¹, 梁清华¹, 付琴琴², 赵开政³, 芦俊¹

1. 湖北省直属机关医院/湖北省康复医院药学部 (武汉 430071)
2. 武汉药品医疗器械检验所 (武汉 430073)
3. 湖北省直属机关医院/湖北省康复医院中医科 (武汉 430071)

【摘要】目的 本研究旨在探究双酚 A (BPA) 调控特异性皮炎 (AD) 的潜在分子机制。**方法** 从 OMIM 和 GeneCards 数据库筛选 AD 相关靶点, 从 SwissTargetPrediction 和 ChEMBL 数据库筛选 BPA 靶点, 利用韦恩图获得 BPA 和 AD 共同基因靶点。对共同靶点进行 GO 功能和 KEGG 富集分析、聚类分析; 通过 LASSO 回归和随机森林结合 GSE121212 数据集差异基因确定核心靶点。采用 CIBERSORTx 工具分析免疫细胞浸润, 利用 pROC、rms 包构建 AD 风险预测模型评估预测效能; 采用 AutoDockTools 1.5.7 和 AutoDock Vina 1.2.0 对核心靶点与 BPA 进行分子对接。**结果** 研究获得 1 053 个 AD 相关靶点、192 个 BPA 靶点, 其中 57 个交集靶点, 且显著富集于免疫相关通路。组胺受体 H1 (HRH1)、淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (LCK)、血小板激活因子受体 (PTAFR) 为核心靶点, 其在 AD 皮损组织中均显著上调。BPA 与核心靶点可结合稳定, 结合能均 < -5.0 kcal/mol; 核心靶点与 CD4⁺ 记忆 T 细胞、树突状细胞呈正相关, 且与 M0 巨噬细胞呈负相关。基因靶点联合模型曲线下面积 (AUC) 为 0.915 [95%CI (0.856, 0.974)]。**结论** HRH1、LCK、PTAFR 为 BPA 调控 AD 的核心靶点, BPA 通过调控这些核心靶点引发 AD 免疫微环境失衡。

【关键词】 双酚 A; 特异性皮炎; 内分泌干扰物; 免疫微环境; 组胺受体 H1; 淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶; 血小板激活因子受体

【中图分类号】 R963

【文献标识码】 A

Mechanism of bisphenol A regulating the immune microenvironment of atopic dermatitis through the BPA/HRH1 axis

LI Chunhua¹, LIANG Qinghua¹, FU Qinqin², ZHAO Kaizheng³, LU Jun¹

1. Department of Pharmacy, Hubei Provincial Directly Affiliated Hospital/Hubei Rehabilitation Hospital, Wuhan 430071, China

2. Wuhan Institute of Drug and Medical Device Inspection, Wuhan 430073, China

3. Department of Traditional Chinese Medicine, Hubei Provincial Directly Affiliated Hospital/Hubei Rehabilitation Hospital, Wuhan 430071, China

Corresponding author: FU Qinqin, Email: mygirlqinqin0319@163.com

【Abstract】Objective To explore the potential molecular mechanisms by which bisphenol A (BPA) regulates atopic dermatitis (AD). **Methods** The AD-related targets were screened from the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202512054

基金项目: 湖北省自然科学基金项目 (2025AFC089)

通信作者: 付琴琴, 硕士, Email: mygirlqinqin0319@163.com

OMIM and GeneCards databases, and BPA targets were screened from the SwissTargetPrediction and ChEMBL databases. Venn diagrams were used to obtain common gene targets of BPA and AD. Gene ontology (GO) functional and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses, as well as cluster analyses were conducted on the common targets. Core targets were identified by combining LASSO regression and random forest with differential genes from the GSE121212 dataset. CIBERSORTx was applied to analyze immune cell infiltration, and the pROC and rms packages were employed to construct an AD risk prediction model to evaluate predictive performance. AutoDockTools 1.5.7 and AutoDock Vina 1.2.0 were used for molecular docking between core targets and BPA. **Results** The study identified 1,053 AD-related targets and 135 BPA targets, resulting in 57 intersecting target genes that were significantly enriched in immune-related pathways. Histamine receptor H1 (HRH1), lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (LCK), and platelet-activating factor receptor (PTAFR) were identified as core targets, all of which were significantly upregulated in AD lesion tissues. The binding affinities of BPA with core targets were all < -5.0 kcal/mol; core targets were positively correlated with CD4⁺ memory T cells and dendritic cells, and negatively correlated with M0 macrophages. The area under the curve (AUC) of the gene target combination model was 0.915 [95%CI (0.856, 0.974)]. **Conclusion** HRH1, LCK, and PTAFR are core targets of BPA in regulating AD, and BPA may trigger an imbalance in the immune microenvironment of AD by regulating these core targets.

【Keywords】 Bisphenol A; Atopic dermatitis; Endocrine disruptor; Immune microenvironment; Histamine receptor H1; Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase; Platelet-activating factor receptor

特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 是一种临床常见、具有慢性复发性特征的炎症性皮肤病, 其典型临床特征包括难以缓解的持续性剧烈瘙痒、显著的皮肤屏障功能受损, 以及以辅助性 T 细胞 2 (helper T cell 2, Th2) 免疫应答为主导的免疫病理学改变^[1-3]。研究证据表明, AD 的发生发展不仅与免疫调节机制异常相关, 还与皮肤微生态失调以及遗传、环境等多因素间的复杂交互作用紧密相连^[4]。流行病学调查显示, AD 对儿童的影响更为显著, 全球范围内儿童 AD 患病率为 15%~30%, 而成人患病率为 2%~10%。近 10 年来, 伴随全球工业化与城市化进程的持续推进, AD 发病率呈上升趋势, 除遗传背景赋予的易感性外, 外部环境因素在 AD 的发生和进展中发挥着重要作用^[5]。

近年来, 科学界逐渐将研究重点转向环境污染, 尤其是内分泌干扰化学物质 (endocrine disrupting chemicals, EDCs)。其广泛存在及人群的普遍暴露被认为可能是 AD 发病的重要外部诱因^[6-7]。在众多 EDCs 中, 双酚 A (bisphenol A, BPA) 因广泛应用于日常消费品而备受关注。BPA 常见于食品包装材料、医用器械、各类塑料制品及化妆品等, 人体主要通过饮食摄入和皮肤直接接触而暴露于该化学物质^[8]。多项生物监测数据显

示, 超过 90% 的人群尿液中可检测到 BPA 或其代谢产物, 表明该物质在人群中的暴露水平较高且分布范围广泛, 此外, BPA 暴露可显著加重人体多种器官毒性^[9-13]。研究表明, BPA 暴露与多种以 Th2 免疫反应为特征的疾病 (如哮喘、过敏性鼻炎) 显著相关^[14-15]。在 AD 研究领域, 部分实验结果显示, BPA 能够诱导角质形成细胞释放白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 等炎症介质, 动物实验也进一步证实, BPA 暴露可加重模型小鼠的皮肤炎症表现^[16-17]。然而, 现有研究多聚焦于单个炎症因子或某一信号通路, 尚未从系统层面阐释 BPA 参与 AD 的发生发展机制。与以 Th17 免疫反应为主导的银屑病不同, AD 呈现明显的 Th2 免疫相关, 这一差异表明 BPA 可能通过某些独特途径 (如表观遗传修饰、细胞间通讯干扰或微生物-免疫轴调控) 影响 AD 的疾病进程, 因此需进一步的机制研究和实验验证。

本研究运用网络毒理学与多组学整合分析策略, 结合机器学习方法借助生物信息学工具, 从 BPA 作用靶点的识别、关键调控基因的筛选、分子对接验证以及免疫微环境分析等多个维度, 系统地分析 BPA 对 AD 影响的作用机制, 为阐释环境污染诱发并加重 AD 的机制提供新的视角和参考。

1 资料与方法

1.1 靶点基因获取

在线人类孟德尔遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <https://omim.org/>) 与 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库以 “atopic dermatitis” 为关键词进行检索, GeneCards 评分大于 2 为筛选标准, 筛选 AD 相关靶点; 通过 SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>) 及 ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) 数据库获取 BPA 潜在作用靶点; 利用韦恩图工具对 AD 和 BPA 靶点进行交集分析, 获得共同作用靶点。

1.2 GO功能与KEGG富集分析

采用 clusterProfiler 包, 对 AD 和 BPA 共有靶点进行 GO 功能和 KEGG 富集分析, 设定检验水准 $P < 0.05$, 筛选具有统计学意义的生物过程、细胞组分、分子功能及信号通路。借助 aPEAR 包实施通路模块化聚类, 挖掘核心功能模块。

1.3 核心靶点基因筛选

采用 glmnet 包对 AD 和 BPA 的共同靶点基因进行 LASSO 回归, 使用 10 折交叉验证确定最佳的 λ 值。利用随机森林 randomForest 包计算基因的重要性评分, 筛选平均基尼减少度 (MeanDecreaseGini) 值 > 1 的基因。基于 GSE121212 数据集 (包含 54 例 AD 患者和 38 例健康对照), 通过 limma 包进行基因差异表达分析, 设置标准为 $|\log_2FC| > 0.585$ 且 $P < 0.05$, 识别 AD 患者与健康对照之间显著差异表达的基因。利用韦恩图工具将 LASSO 回归获得的基因

与随机森林筛选的特征基因和 GSE121212 数据集差异基因取交集获得核心靶点基因。

1.4 免疫细胞调节分析

利用 CIBERSORTx (<https://cibersort.stanford.edu/>) 工具, 通过对批量 RNA-seq 数据进行反卷积分析, 定量估算 GSE121212 数据集样本中 22 种免疫细胞的浸润丰度, 系统分析核心靶点基因表达与免疫细胞浸润水平的相关性, 分析核心靶点基因在免疫微环境调控中的作用。

1.5 列线图模型构建

通过单变量 Cox 分析评估核心靶点基因的预测能力, 将 $P < 0.1$ 的参数纳入多变量 Cox 分析并构建列线图预测模型, 通过 pROC 包绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线对模型进行评估。

1.6 分子对接分析

从蛋白质数据库 (protein database, PDB, <https://www.rcsb.org/>) 获取核心靶点基因晶体结构, 经 AutoDockTools1.5.7 预处理后, 采用 AutoDock Vina 1.2.0 默认参数进行对接, 重点分析核心靶点基因与 BPA 的相互结合模式。

2 结果

2.1 BPA与AD的靶点基因筛选与富集分析

OMIM 与 GeneCards 数据库筛选得到 1 053 个 AD 相关基因, SwissTargetPrediction 和 ChEMBL 数据库获得 192 个 BPA 潜在靶点, 经韦恩图分析确定了 57 个交集基因 (图 1A), GSE121212 数据集获得 1 050 个 AD 显著差异表达基因 (图 1B)。

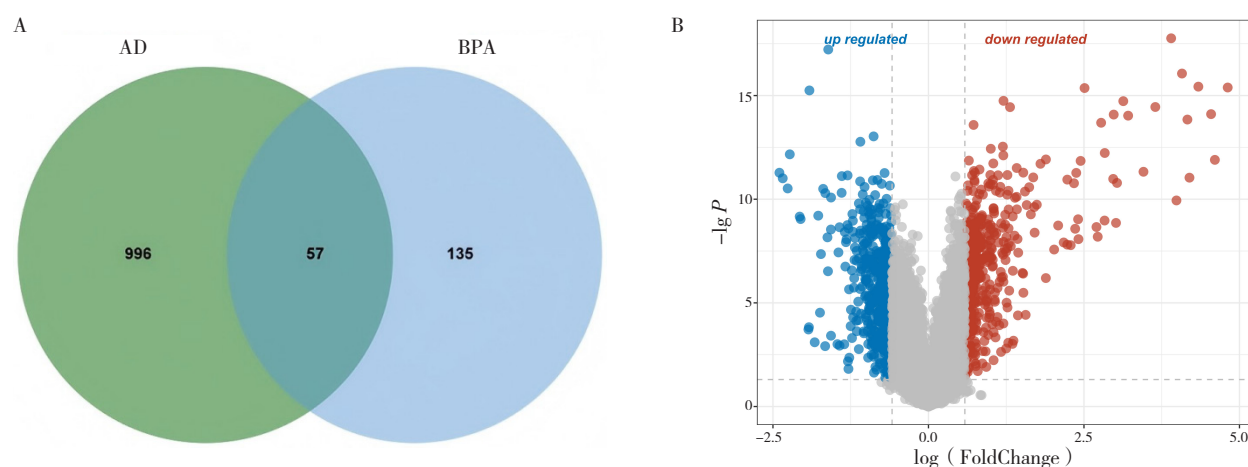


图1 BPA与AD的靶点基因筛选

Figure 1. Target gene screening of BPA and AD

注: A. AD和BPA相关靶点韦恩图; B. AD患者与对照组差异基因火山图。

57个共有靶点基因的GO功能和KEGG富集分析结果显示，GO分析显著富集于白细胞迁移、趋化因子受体活性等生物学过程，KEGG通路显著富集于神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路以及趋化因子信号通路等（图2）。通过aPEAR包聚类为Rap1信号通路、细胞因子-受体相互作用以及神经活性配体-受体相互作用三大功能模块。

2.2 核心靶点基因

采用LASSO回归模型对57个共有靶点基因进行筛选并开展10折交叉验证，结果显示，误

差最小值所对应的特征基因有9个（图3A），随机森林算法共筛选出15个特征基因（图3B），两种算法取交集后共获得4个靶点基因（图3C）。将4个靶点基因与GSE121212数据集差异基因取交集最终获得组胺受体H1（histamine receptor H1, HRH1）、淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶（LCK proto-oncogene, src family tyrosine kinase gene, LCK）、血小板活化因子受体（platelet activating factor receptor, PTAFR）显著差异的核心靶点基因，AD患者中3个核心靶点基因表达均显著上调（ $P < 0.05$ ）（图3D）。

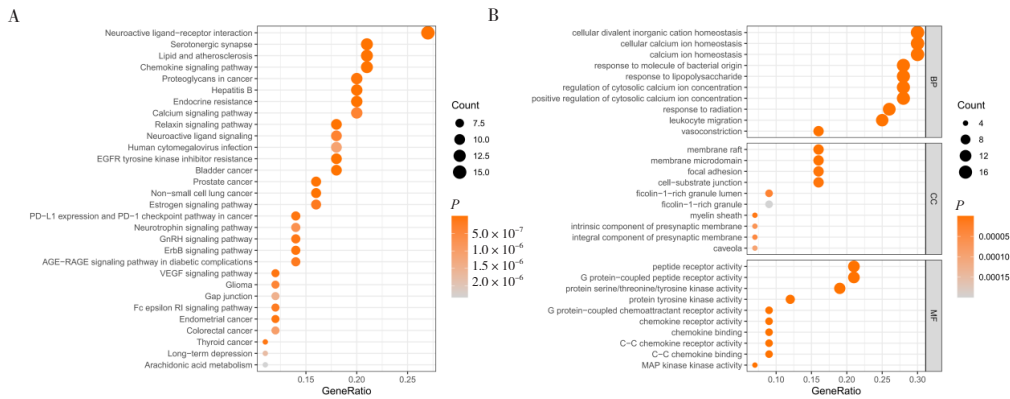


图2 AD和BPA交集基因的GO功能和KEGG富集分析

Figure 2. GO function and KEGG enrichment analysis of common genes between AD and BPA

注：A. KEGG信号通路；B. GO功能注释。

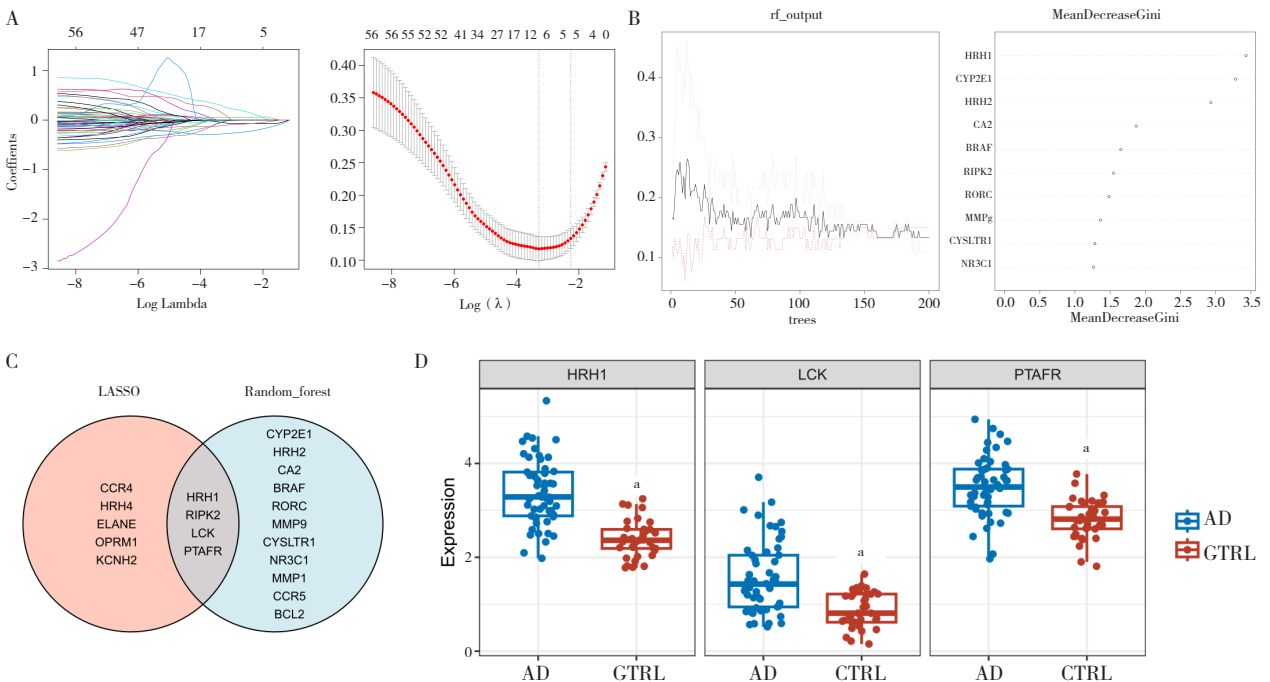


图3 LASSO回归和随机森林筛选核心基因靶点

Figure 3. LASSO regression and random forest for screening core gene targets

注：A. LASSO回归系数和交叉验证曲线；B. 随机森林降维和重要性排序图；C. LASSO回归分析与随机森林韦恩图；D. 核心靶点表达差异图；与AD组比较， $P < 0.05$ 。

2.3 AD相关基因免疫微环境

运用 CIBERSORT_x 工具对 GSE121212 数据集开展免疫细胞浸润分析, 结果表明 AD 皮损组织中存在显著的免疫细胞组成变化。CD4⁺ 记忆 T 细胞和树突状细胞的浸润比例显著上升; M0 巨噬细胞的比例明显下降; 其他免疫细胞类型, 如调节性 T 细胞和肥大细胞, 也呈现出不同程度的改

变 (图 4A)。相关性分析显示, HRH1、LCK 和 PTAFR 核心基因的表达水平与特定免疫细胞亚群的丰度存在显著相关 (图 4B)。3 个基因均与 CD4⁺ 记忆 T 细胞和树突状细胞呈正相关, 与 M0 巨噬细胞呈负相关 ($P < 0.05$)。热图显示, CD4⁺ 记忆 T 细胞、树突状细胞、M0 巨噬细胞是浸润丰度最高的免疫细胞类型 (图 4C)。

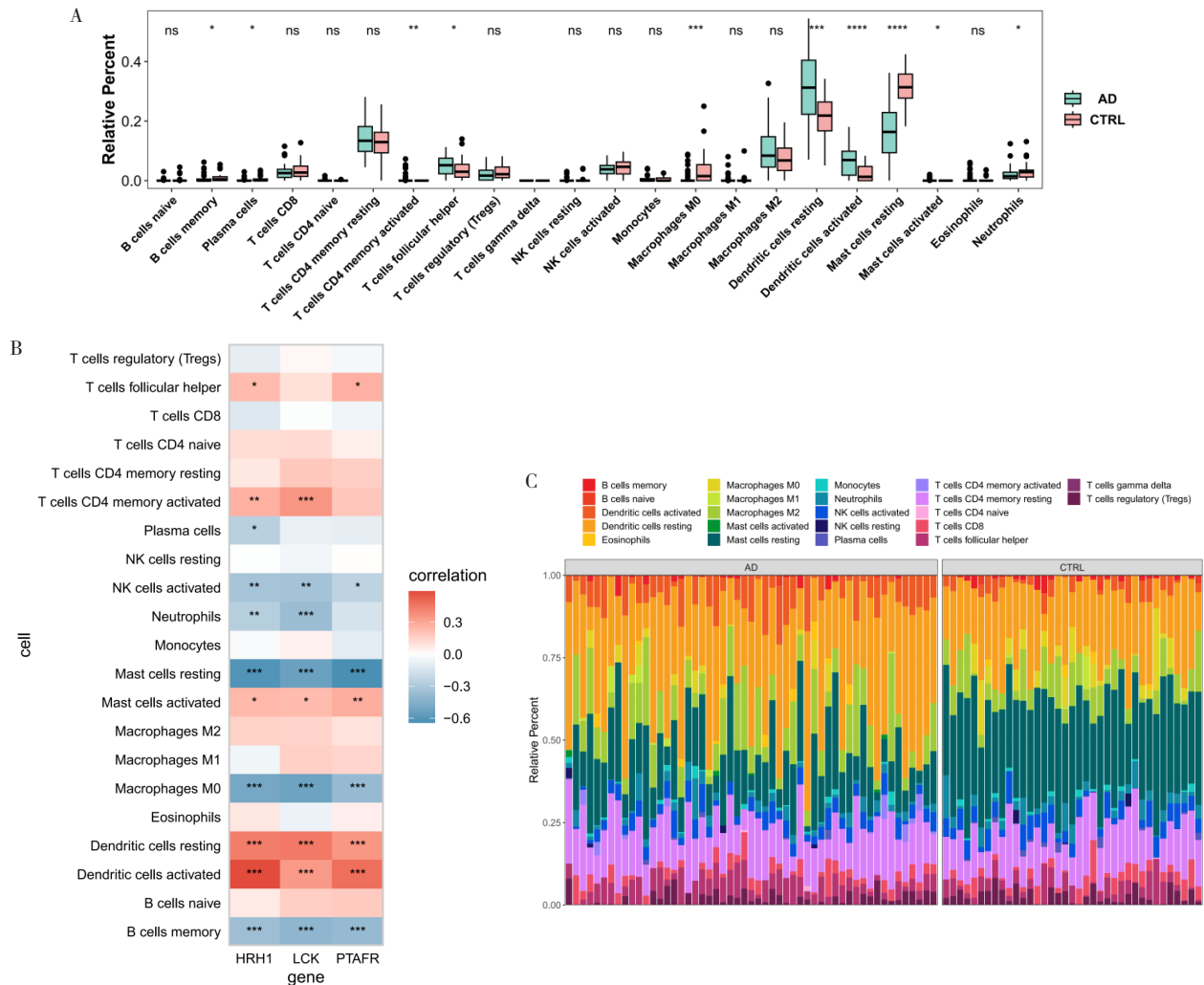


图4 核心靶点与AD免疫微环境的相关分析

Figure 4. Correlation analysis between core targets and AD immune microenvironment

注: A. AD中22种不同类型免疫细胞的浸润丰度; B. 核心靶点基因与免疫细胞的相关性热图分析; C. AD中不同免疫细胞类型的浸润比例。

2.4 核心靶点基因的预测模型

为评估 3 个核心靶点基因的诊断价值, 本研究构建了 HRH1、LCK 和 PTAFR 的风险预测模型和列线图。ROC 曲线分析显示, 单基因模型中, HRH1 诊断效能最高 [ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.896], 其次为 PTAFR (AUC=0.835) 和 LCK (AUC=0.776); 采用 3 基因联合模型时, 诊断效能进一步提高 [AUC=0.915, 95%CI (0.856,

0.974)], 见图 5A。图 5B 为 3 基因联合模型预测 AD 发生风险列线图。

2.5 分子对接

BPA 与 3 个核心基因蛋白的分子对接结果显示, BPA 与 HRH1、PTAFR 和 LCK 的结合能分别为 -7.2、-7.0、-6.3 kcal/mol, 所有对接结果结合能均低于 -5.0 kcal/mol 的阈值, 表明这些相互作用具有显著生物学意义 (图 6)。

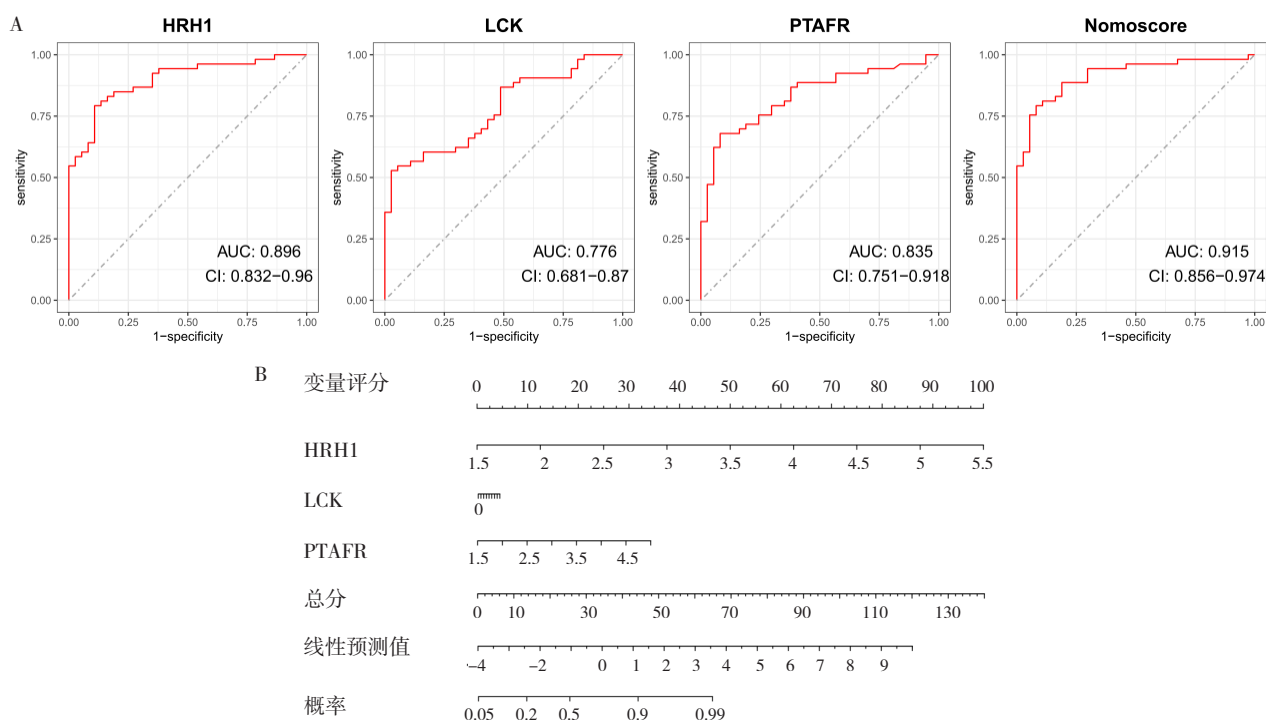


图5 核心靶点的风险预测模型和列线图

Figure 5. Risk prediction model and nomogram for core targets

注：A. HRH1、LCK、PTAFR及联合风险预测模型的ROC曲线；B. 联合风险预测模型列线图。

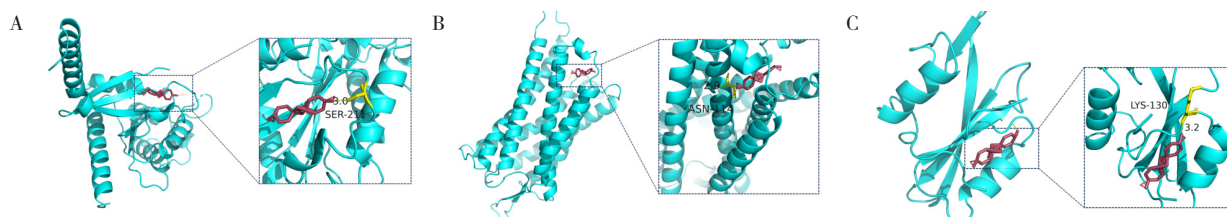


图6 核心靶点的分子对接分析

Figure 6. Molecular docking analysis of core targets

注：A. BPA-HRH1；B. BPA-PTAFR；C. BPA-LCK。

3 讨论

表皮屏障功能障碍与免疫调节失常在AD的发生中起着重要的作用。当皮肤屏障受损时，外界抗原易于穿透角质层，激活朗格汉斯细胞、树突状细胞等抗原呈递细胞，进而诱导Th2型免疫异常活化，促使B细胞大量分泌免疫球蛋白E（immunoglobulin E, IgE），引发过敏与炎症级联反应^[18-19]。记忆T细胞可通过循环系统广泛浸润，不仅加重皮肤局部炎症，还可能诱发哮喘、过敏性鼻炎等特异性共病^[20]。多项大规模队列研究表明，围产期暴露于烟草烟雾、挥发性有机化合物等多种空气污染物，与儿童AD的发生显著相关^[21-24]。上述污染物可诱导氧化应激和慢性炎症反应，损害角质形成细胞功能，削弱皮肤屏

障，增强Th2免疫应答，促进AD发生^[25-26]。动物实验证实，暴露于二氧化硫等污染物的小鼠模型中，Toll样受体4及其下游核因子- κ B信号通路异常激活，使促炎因子大量释放^[27-28]。流行病学调查显示，高污染区域儿童AD患病率显著高于低暴露地区，表明空气质量与皮肤健康密切相关^[29]。此外，邻苯二甲酸酯等环境化学物干扰人体内分泌，破坏皮肤屏障结构^[30]。此外，污染物可通过表观遗传学机制，增加个体对特异性疾病的遗传易感性，如miRNA-223上调、TSLP基因低甲基化导致Th2表达极化^[31]。近年来，产前及生命早期环境EDCs暴露与儿童AD发病风险升高的关联受到广泛关注。BPA作为一类典型的酚类EDCs，可通过胎盘屏障影响胎儿免疫系统发育与皮肤屏障形成，母体孕期BPA等EDCs暴露

虽与子代 AD 风险升高呈正相关,但目前仍存在研究人群异质性、暴露评估精度不足等问题,且 BPA 调控 AD 发生发展的关键分子靶点与信号通路尚未被系统阐明^[32]。

BPA 的化学名为 2,2-双(4-羟基苯基)丙烷,属于人工合成的有机化合物,其分子结构包含两个酚羟基官能团,是全球范围内使用广泛且普遍的工业化学品之一。在日常生活及工业生产领域,BPA 存在于多种常见物品中,如热敏收据纸的涂层材料、牙科治疗所用的密封剂,以及大量食品和饮料包装容器(如金属罐和塑料瓶)的内衬部分,其作用在于增强材料的耐久性与稳定性^[8]。从生物活性角度来看,人体暴露于 BPA 环境可能与多种健康问题存在紧密关联,涵盖心血管系统功能异常、呼吸系统疾病发生、代谢紊乱(如糖尿病和肥胖)、肾脏功能损伤以及生殖健康方面的诸多负面影响^[33]。此外,含 BPA 的室内尘埃也是不可忽视的额外暴露途径,尤其在密闭或通风不良的居住与工作环境中,人体可能通过吸入或皮肤接触持续摄入该物质。鉴于 BPA 在人群中的暴露程度极为广泛,其对特定易感群体(尤其是孕妇和胎儿)的潜在健康风险已成为当前公共卫生研究的重点课题。目前关于 BPA 与过敏性疾病之间关联的流行病学调查研究还相对匮乏,不少研究结果显示,BPA 可能与免疫系统异常反应及过敏性疾病的发生存在一定联系,尤其是 BPA 可促进儿童 AD 的发展进程。在分子和细胞层面,BPA 暴露可引发一系列免疫相关变化,包括促炎细胞因子分泌量增加、血清中 IgE 水平显著升高、外周血和组织中嗜酸性粒细胞数量异常波动,以及 Th1/Th2 平衡状态的偏移^[34]。此外,研究还发现 Th17 细胞在数量和功能上发生变化,这些细胞在调节炎症和自身免疫反应中具有重要作用^[35]。BPA 作为低分子量化合物,能够较为容易地穿越生物屏障(如胎盘屏障)实现母体与胎儿之间的转移和分布。尽管目前胎盘转运的具体分子机制尚未完全明晰,现有研究表明这一过程可能高度依赖于胎盘组织对 BPA 的渗透性以及相关转运蛋白的表达^[36]。此外,越来越多的机制研究进一步揭示 BPA 可导致与过敏性炎症反应相关基因的 DNA 甲基化模式改变,这些表观遗传修饰可能调控基因的表达水平,进而潜在影响个体在儿童期罹患哮喘及其他过敏性疾病的风险^[37-38]。

Kim 等^[39]研究发现孕妇血液中 JAK 激酶/信号转导及转录活化因子和磷酸肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路的基因在暴露于双酚时出现低甲基化。这些基因在皮肤屏障功能和免疫反应中起重要作用,可能影响 AD 疾病进展。这一发现为深入理解 BPA 的免疫毒性机制提供了新的视角。

目前研究发现,在暴露于挥发性有机化合物二甲苯的母亲中,组胺受体基因 HRH1 是在皮肤屏障恢复中作用而影响 AD 的关键因素,提示暴露于特定挥发性有机化合物可能对 AD 相关的基因表达产生不同影响,LCK 也可通过不同途径促进 AD 疾病进展。PTAFR 作为介导肥大细胞活化和炎症介质释放的关键受体,其在 BPA 暴露下的表达上调可能加剧皮肤局部炎症反应。本研究中,核心靶点基因 HRH1 不仅在所有候选基因中展现出最好的预测效能,且在分子对接实验中表现出与 BPA 稳定的结合能力。因此,BPA/HRH1 信号轴很可能通过调控机体免疫系统等关键过程,进而成为影响 AD 发生与进展的一种潜在机制。

本研究存在一定的局限性,如样本来源相对单一,可能影响结果的普适性;环境暴露评估多依赖于回顾性数据,存在一定偏倚风险;且未充分考虑个体遗传背景与环境暴露之间的交互作用。此外,本研究为生物信息学预测研究,虽通过多数据库挖掘、机器学习、分子对接等方法初步揭示 BPA 与 AD 的关联机制,但缺乏体外细胞实验与动物实验的验证。后续研究应进一步开展细胞与动物实验,验证 BPA 核心基因(HRH1/LCK/PTAFR)、免疫微环境失衡与 AD 进展的关联为深化对环境污染介质介导过敏性疾病机制理解提供参考。

参考文献

- 1 Wang C, Wei CC, Wan L, et al. Association of exposure to hydrocarbon air pollution with the incidence of atopic dermatitis in children[J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 202. DOI: [10.1186/s13052-021-01157-7](https://doi.org/10.1186/s13052-021-01157-7).
- 2 Chen Y, Zhang L, Yang T, et al. Prenatal exposure to endocrine-disrupting chemicals and childhood atopic dermatitis: epidemiological evidence[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1681214. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1681214](https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1681214).
- 3 Xue J, Yao Z. Antisense molecules: a promising new therapy for atopic dermatitis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(11): 5493-5514. DOI: [10.1016/j.apsb.2025.09.008](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.09.008).
- 4 Liu S, Chen Q, Gu Y, et al. Microorganisms, microbial metabolites and precision nutrition: targeting the gut-skin axis for immune

- microenvironment remodeling in atopic dermatitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2025, 68(1): 102. DOI: [10.1007/s12016-025-09112-8](https://doi.org/10.1007/s12016-025-09112-8).
- 5 Tian J, Zhang D, Yang Y, et al. Global epidemiology of atopic dermatitis: a comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. *Br J Dermatol*, 2023, 190(1): 55–61. DOI: [10.1093/bjdl/ljad339](https://doi.org/10.1093/bjdl/ljad339).
 - 6 Berlin M, Flor-Hirsch H, Kohn E, et al. Maternal exposure to polychlorinated biphenyls and asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in the offspring: the environmental health fund birth cohort[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 802974. DOI: [10.3389/fphar.2022.802974](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.802974).
 - 7 Soleimani F, Tavakoli M, Ghaemi M. Occurrence, fate and ecological risks of phthalate esters and bisphenol A in coastal wastewater discharges[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 41796. DOI: [10.1038/s41598-025-25697-8](https://doi.org/10.1038/s41598-025-25697-8).
 - 8 王永峰, 于靖元, 张浩. 我国双酚类化合物在环境介质中的来源与分布及其健康风险综述 [J]. *山东科学*, 2025, 38(2): 13–27. [Wang YF, Yu JY, Zhang H. A review on the sources, distribution, and health risks of bisphenol compounds in environmental media in China[J]. *Shandong Science*, 2025, 38(2): 13–27.] DOI: [10.3976/j.issn.1002-4026.20240103](https://doi.org/10.3976/j.issn.1002-4026.20240103).
 - 9 钟瑞. UPLC-MS/MS 分析尿液中双酚类化合物及其在 2 型糖尿病合并超重肥胖儿童中的暴露水平估算 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024. DOI: [10.27652/d.cnki.gzyku.2024.000885](https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2024.000885).
 - 10 Citarella A, Autilio TM, Besharat ZM, et al. Bisphenol a triggers adipocyte dysfunction, thereby fostering triple-negative breast cancer aggressiveness[J]. *Environ Res*, 2025, 27: 123446. DOI: [10.1016/j.envres.2025.123446](https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.123446).
 - 11 Idowu GA, Olorunfemi KO, Oriji AY, et al. Release of chemical additives and potentially toxic elements from plastics under ambient outdoor environmental conditions[J]. *Environ Res*, 2025, 290: 123443. DOI: [10.1016/j.envres.2025.123443](https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.123443).
 - 12 闫璐明, 郝加虎. 双酚 A 和双酚 S 暴露与非酒精性脂肪肝关系的研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 2025, 42(9): 819–824. [Yan LM, Hao JH. Research progress on the association between bisphenol A and bisphenol S exposure and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Environment and Health*, 2025, 42(9): 819–824.] DOI: [10.16241/j.cnki.1001-5914.2025.09.014](https://doi.org/10.16241/j.cnki.1001-5914.2025.09.014).
 - 13 蔡松含, 王贤如, 凌修妍, 等. 双酚 A 对睾丸发育影响的研究进展 [J]. *解剖学研究*, 2025, 47(4): 365–368, 387. [Cai SH, Wang XR, Ling XY, et al. Research progress on the effects of bisphenol A on testicular development[J]. *Anatomy Research*, 2025, 47(4): 365–368, 387.] DOI: [10.20021/j.cnki.1671-0770.2025.04.013](https://doi.org/10.20021/j.cnki.1671-0770.2025.04.013).
 - 14 闫悦, 冯娟, 康智忠, 等. 孕早期双酚 A 暴露对仔鼠 Th1/Th2、Treg/Th17 及 AhR/TLR4/NF-κB 的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(12): 1071–1076. [Yan Y, Feng J, Kang ZZ, et al. The effects of early pregnancy exposure to bisphenol A on Th1/Th2, Treg/Th17, and AhR/TLR4/NF-κB in neonatal mice[J]. *Journal of Immunology*, 2021, 37(12): 1071–1076.] DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20210151](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20210151).
 - 15 肖宜春, 钟小梅, 黄涛, 等. 生命早期环境 BPA 暴露与儿童哮喘的关联性调查 [J]. *实用临床医学*, 2022, 23(6): 38–40. [Xiao YC, Zhong XM, Huang T, et al. Investigation on the association between BPA exposure in early life environment and childhood asthma[J]. *Practical Clinical Medicine*, 2022, 23(6): 38–40.] DOI: [10.13764/j.cnki.lcsy.2022.06.012](https://doi.org/10.13764/j.cnki.lcsy.2022.06.012).
 - 16 Pelletier G, Wang GS, Wawrzynczak A, et al. Direct comparison of the impacts of bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S in a male rat 28-day oral exposure study[J]. *Int J Toxicol*, 2025, 18: 10915818251378990. DOI: [10.1177/10915818251378990](https://doi.org/10.1177/10915818251378990).
 - 17 Kim SH, Kang DW, Kwon D, et al. Critical role of endoplasmic reticulum stress on bisphenol A-induced cytotoxicity in human keratinocyte HaCaT cells[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(8): 4091–4104. DOI: [10.1002/tox.24290](https://doi.org/10.1002/tox.24290).
 - 18 Das M, Geha RS. Basophils in atopic dermatitis: immunologic roles and clinical implications[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2026, 136(2): 149–157. DOI: [10.1016/j.anai.2025.11.005](https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.11.005).
 - 19 Han F, Xu X, Wang Y. Influence of adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes on the Th2/Treg cells in peripheral blood of the patients with allergic rhinitis and its mechanism[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2026, 40(3): 183–190. DOI: [10.1177/19458924251401732](https://doi.org/10.1177/19458924251401732).
 - 20 García-Jiménez I, Sans-de San Nicolàs L, Díez-Ribas S, et al. Allergen-specific circulating CLA memory T cells stratify IL-22 response in atopic dermatitis skin[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1599892. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1599892](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1599892).
 - 21 瞿蓉蓉, 孙家官, 吴卫东, 等. 空气污染对过敏性疾病发生的影响研究进展 [J]. *卫生研究*, 2021, 50(6): 1035–1039. [Qu RR, Sun JG, Wu WD, et al. Research progress on the impact of air pollution on the occurrence of allergic diseases[J]. *Health Research*, 2021, 50(6): 1035–1039.] DOI: [10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.06.028](https://doi.org/10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.06.028).
 - 22 邱少博, 王琼, 陈方如. 空气污染与特应性皮炎的相关性研究进展 [J]. *皮肤病与性病*, 2021, 43(3): 348–349. [Qiu SB, Wang Q, Chen FR. Research progress on the correlation between air pollution and atopic dermatitis[J]. *Dermatology and Sexually Transmitted Diseases*, 2021, 43(3): 348–349.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-1310.2021.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-1310.2021.03.011).
 - 23 Chen YW, Chen IC, Yang HW, et al. Interactions between polygenic pleiotropy and air pollution in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. *Dermatitis*, 2025. DOI: [10.1177/17103568251388646](https://doi.org/10.1177/17103568251388646).
 - 24 Shobnam N, Myles IA. Targeting pollutants in the treatment and prevention of atopic dermatitis[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2025, 45(4): 491–500. DOI: [10.1016/j.iac.2025.06.002](https://doi.org/10.1016/j.iac.2025.06.002).
 - 25 Sun Z, Yang Y, Lin D, et al. The protective role of dietary nutrients in mitigating asthma risks induced by indoor air pollutants: a comparative toxicogenomics perspective[J]. *Sci Rep*, 2025, 16(1): 784. DOI: [10.1038/s41598-025-30380-z](https://doi.org/10.1038/s41598-025-30380-z).
 - 26 Liu CX, Li L, Zeng YP. The role of air pollution in the pathogenesis of atopic dermatitis, with a focus on oxidative stress[J]. *Clin Transl Allergy*, 2025, 15(9): e70104. DOI: [10.1002/ctt2.70104](https://doi.org/10.1002/ctt2.70104).
 - 27 Liu K, Wu D, Li C, et al. EGCG alleviates PM2.5-induced lung injury via activation of PPAR-γ to suppress inflammation and

- oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1695785. DOI: [10.3389/fphar.2025.1695785](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1695785).
- 28 Luo SM, Chen MJ. *Lactobacillus acidophilus* TW01 mitigates PM2.5-induced lung injury and improves gut health in mice[J]. *Nutrients*, 2025, 17(5): 831. DOI: [10.3390/nu17050831](https://doi.org/10.3390/nu17050831).
- 29 涂彩霞, 陈曦. 环境因素与特应性皮炎 [C]. 中国中西医结合学会变态反应专委会. 第十一次全国中西医结合变态反应学术会议、宁夏中西医结合学会变态反应分会成立大会、中西医结合诊疗变态反应性疾病提高班资料汇编. 大连医科大学附属第二医院皮肤科, 2019: 55.
- 30 Xu J, Zhang Q, Wang Y, et al. Polyethylene microplastics impair chicken growth through gut microbiota-induced hepatic fatty acid metabolism dysfunction[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 493: 138335. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2025.138335](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.138335).
- 31 Herberth G, Bauer M, Gasch M, et al. Lifestyle and environmental factors and their influence on newborns allergy risk study group. maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 543-550. DOI: [10.1016/j.jaci.2013.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.036).
- 32 Abbasi F, Saeedi R, KalantarHormozi MR, et al. A review of endocrine disrupting chemicals in the packaged fruits, vegetables and cereals and their products; occurrence, risk assessment and estrogenicity[J]. *Sci Total Environ*, 2025, 1009: 181016. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2025.181016](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.181016).
- 33 Jaskulak M, Zorena K. Quantifying the metabolic health burden of increased BPA/BPF/BPS endocrine-disrupting chemical exposure: a temporal and cross-country comparative analysis from 2000 to 2024[J]. *Sci Total Environ*, 2025, 1006: 180897. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2025.180897](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2025.180897).
- 34 Zhang W, Hong Y, Qiu YJ, et al. Integrative genetic, single-cell and mechanistic dissection identifies bisphenol a as a causal driver of preeclampsia via fibroblast-derived IL-6/STAT3 signaling[J]. *Environ Pollut*, 2025, 385: 127128. DOI: [10.1016/j.envpol.2025.127128](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2025.127128).
- 35 Fischer F, Ermer MR, Howanski J, et al. Single and mixture effects of bisphenol A and benzophenone-3 on *in vitro* T helper cell differentiation[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 395: 111011. DOI: [10.1016/j.cbi.2024.111011](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2024.111011).
- 36 Eftekhari A, Dalili M, Karimi Z, et al. Sensitive and selective electrochemical detection of bisphenol A based on SBA-15 like Cu-PMO modified glassy carbon electrode[J]. *Food Chem*, 2021, 358: 129763. DOI: [10.1016/j.foodchem.2021.129763](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129763).
- 37 Nayan NM, Husin A, Siran R. The risk of prenatal bisphenol A exposure in early life neurodevelopment: insights from epigenetic regulation[J]. *Early Hum Dev*, 2024, 198: 106120. DOI: [10.1016/j.earlhumdev.2024.106120](https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2024.106120).
- 38 Hong Z, Xu Y, Wu J. Bisphenol A: epigenetic effects on the male reproductive system and male offspring[J]. *Reprod Toxicol*, 2024, 129: 108656. DOI: [10.1016/j.reprotox.2024.108656](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2024.108656).
- 39 Kim SH, Yu SY, Choo JH, et al. Epigenetic methylation changes in pregnant women: bisphenol exposure and atopic dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1579. DOI: [10.3390/ijms25031579](https://doi.org/10.3390/ijms25031579).

收稿日期: 2025 年 12 月 16 日 修回日期: 2026 年 03 月 21 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮