

基于网络毒理学与分子对接探究乙酰柠檬酸三丁酯暴露对阿尔茨海默病的毒性机制



周谭越^{1,2}, 陈旭武¹, 李道媛¹, 侯冠至¹, 魏小倩¹, 周琦羿¹, 戴冬梅², 任彩玲¹

1. 赣南医科大学康复学院 (江西赣州 341000)

2. 赣州市妇幼保健院儿童神经康复科 (江西赣州 341000)

【摘要】目的 分析常用增塑剂替代品乙酰柠檬酸三丁酯 (acetyl tributyl citrate, ATBC) 对阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 发病机制的潜在影响, 揭示 ATBC 对 AD 的毒性作用以及关键分子途径之间的复杂相互作用。**方法** 通过 ADMETlab 2.0 和 ProTox 3.0 平台预测 ATBC 毒性特征, 利用 SwissTargetPrediction 和 ChEMBL 数据库筛选 ATBC 作用靶点, 通过 GeneCards 和 OMIM 数据库收集 AD 相关靶点。构建蛋白质-蛋白质相互作用网络, 识别核心靶点, 并进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 功能富集分析, 最后通过分子对接验证关键分子间的结合亲和力。**结果** 毒性预测结果显示, ATBC 具有血脑屏障损伤等神经毒性。筛选出 124 个 ATBC 与 AD 的交集靶点, 其中 STAT3、EGFR、MMP9、CTSB 和 MAPK1 为核心靶点。功能富集分析结果显示, ATBC 主要通过干扰炎症反应、GABA 能神经传递、淀粉样蛋白代谢和蛋白激酶信号等关键生物过程影响 AD 发展。分子对接结果证实 ATBC 与五个核心靶点均具有较强的结合亲和力 (结合能均小于 -5.0 kcal/mol), 其中与 STAT3 的结合最稳定 (-7.1 kcal/mol)。**结论** ATBC 可通过多种协同机制促进 AD 病理进程, 主要表现为与 STAT3、EGFR、MMP9、CTSB 和 MAPK1 等核心靶点高亲和力结合, 进而激活神经炎症反应、破坏 GABA 能突触传递、诱导脑内胰岛素抵抗与代谢紊乱, 并加速 β -淀粉样蛋白沉积与 tau 蛋白病理进程。这些发现为 ATBC 的神经毒性风险评估提供了重要的理论基础, 同时为制定 AD 的环境防控策略及多靶点干预方案提供了参考。

【关键词】 乙酰柠檬酸三丁酯; 阿尔茨海默病; 网络毒理学; 分子对接; 神经毒性

【中图分类号】 R 749.16; R 741 **【文献标识码】** A

Exploration of the toxicity mechanism of acetyl tributyl citrate exposure on Alzheimer's disease based on network toxicology and molecular docking

ZHOU Tanyue^{1,2}, CHEN Xuwu¹, LI Daoyuan¹, HOU Guanzhi¹, WEI Xiaoqian¹, ZHOU Qiyi¹, DAI Dongmei², REN Cailing¹

1. School of Rehabilitation, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

2. Department of Pediatric Neurorehabilitation, Ganzhou Maternal and Child Health Hospital, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Corresponding author: REN Cailing, Email: rlingz@gmu.edu.cn

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202510048

基金项目: 江西省哲学社会科学重点研究项目 (22SKJD42); 赣州市“科技+医疗”联合计划项目 (2025YLCE0154)

通信作者: 任彩玲, 副教授, 硕士研究生导师, Email: rlingz@gmu.edu.cn

<https://slyyx.whuznhmedj.com/>

【Abstract】Objective To analyze the potential impact of acetyl tributyl citrate (ATBC), a commonly used plasticizer substitute, on the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), and to reveal the toxic effects of ATBC on AD and the complex interactions between key molecular pathways. **Methods** The toxicological characteristics of ATBC were predicted using the ADMETlab2.0 and ProTox3.0 platforms. The targets of ATBC were screened using the SwissTargetPrediction and ChEMBL databases. AD-related targets were collected from the GeneCards and OMIM databases. A protein-protein interaction network was constructed to identify the core targets, and Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) functional enrichment analyses were performed. Finally, molecular docking was used to verify the binding affinity between key molecules. **Results** The toxicity prediction results showed that ATBC has neurotoxicity such as blood-brain barrier damage. 124 intersection targets of ATBC and AD were screened out, among which STAT3, EGFR, MMP9, CTSB and MAPK1 were the core targets. The functional enrichment analysis results showed that ATBC mainly affects the development of AD by interfering with key biological processes such as inflammatory response, GABAergic neurotransmission, amyloid protein metabolism and protein kinase signaling. The molecular docking results confirmed that ATBC has strong binding affinity with five core targets (binding energies was less than -5.0 kcal/mol), with the most stable binding to STAT3 (-7.1 kcal/mol). **Conclusion** ATBC can promote the pathological process of AD through multiple synergistic mechanisms, mainly manifested in its high affinity binding to key targets such as STAT3, EGFR, MMP9, CTSB, and MAPK1, thereby activating neuroinflammation response, disrupting GABAergic synaptic transmission, inducing insulin resistance and metabolic disorders in the brain, and accelerating amyloid β -protein deposition and tau protein pathological processes. These findings provide an important theoretical basis for assessing the neurotoxicity risk of ATBC and reference for developing environmental control strategies and multi-target intervention programs for AD.

【Keywords】 Acetyl tributyl citrate; Alzheimer's disease; Network toxicology; Molecular docking; Neurotoxicity

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 作为最常见的神经退行性疾病, 已成为全球重大的公共卫生问题。近年来, 我国 AD 及其他痴呆患者约 1 699 万人, 占全球病例的近三分之一, 患病率显著高于全球平均水平, 且女性和高龄人群患病率更高^[1]。1990—2021 年, 我国 AD 发病人数持续增长, 疾病负担日益加重^[2]。2020—2050 年, AD 及其他痴呆症对全球经济的累计影响预计高达 1 万亿美元以上^[3]。AD 的病理特征主要包括细胞外 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 斑块沉积、细胞内 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经原纤维缠结及神经炎症反应的激活, 这些病理改变相互作用, 最终导致神经元死亡和认知功能进行性下降^[4]。影响 AD 发病的因素众多, 环境因素正受到持续关注。研究表明, 接触空气污染物及不良生活习惯等因素对 AD 发病具有重要影响^[5]。

乙酰柠檬酸三丁酯 (acetyl tributyl citrate, ATBC) 是一种重要的非邻苯二甲酸酯类增塑剂, 其作为传统邻苯二甲酸酯增塑剂的“更安全”替代品, 于 20 世纪 90 年代在人们对邻苯二甲酸酯毒性日益关注的背景下被引入^[6]。然而, ATBC 的广泛应用导致其在环境中大量积累。有研究显示, ATBC 已在多种环境介质中被检出, 包括室内灰尘、食品包装材料等^[7]。研究表明, ATBC 及其代谢产物在尿液中检出率较高, 儿童等易感人群的暴露风险尤为突出^[8]。这种广泛而持续的 ATBC 暴露引发了对人群长期健康效应的担忧, 尤其是对神经系统的潜在影响。研究发现, ATBC 可通过食物链和环境暴露途径进入人体, 并在体内蓄积^[9]。毒理学研究对其进行验证, 揭示了 ATBC 可能具有内分泌干扰作用和神经毒性^[10-12]。动物实验表明, 长期 ATBC 暴露可导致大鼠出现空间学习记忆能力下降、自主活动减少

等神经行为学改变,并引起斑马鱼神经发育异常和运动行为障碍^[13]。在细胞水平,ATBC可诱导神经母细胞瘤细胞和海马神经元产生氧化应激,继而引发线粒体功能障碍,最终导致细胞凋亡^[14]。

传统毒理学研究方法存在耗时长、成本高且难以全面揭示化合物作用机制等局限性。网络毒理学作为新兴交叉学科,整合系统生物学、生物信息学和毒理学方法,能从系统层面预测化合物毒性机制,已成功应用于肝毒性、神经毒性预测等研究^[15-17]。分子对接技术通过预测小分子与蛋白质靶点的结合模式和亲和力,可为毒性机制研究提供分子层面的理论基础^[18]。目前,已有研究提示ATBC可能具有神经毒性,但其在AD发生发展中的具体分子靶点和通路网络尚未明确。因此,本研究采用网络毒理学与分子对接相结合的方法,系统分析ATBC对AD的潜在毒性作用,识别关键靶点和通路,阐明其分子机制,以期评估ATBC安全性和制定AD预防策略提供参考。

1 资料与方法

1.1 ATBC网络毒理学分析

从 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取 ATBC 的标准 SMILES (simplified molecular-input line-entry system) 结构,并将其输入 ADMETlab 2.0 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和 ProTox 3.0 平台 (<https://tox.charite.de/protox3/>) 进行毒性评估,所有分析均使用智人参数。

1.2 ATBC相关靶点筛选

基于 SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch>) 和 ChEMBL 数据库 (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) 获取 ATBC 相关靶点。将 ATBC 的 SMILES 结构输入 SwissTargetPrediction 数据库,采用默认参数。在 ChEMBL 数据库中检索 ATBC 化合物名称,提取已知的蛋白质靶点。将全部靶点基因名称通过 UniProt 数据库统一转换为标准官方基因符号,去除列表内部及合并后列表中的重复靶点,并严格限定物种为“homo sapiens”,仅保留经确认的人源靶点。

1.3 AD相关靶点筛选

利用 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM 数据库 (<https://omim.org/>) 获取 AD 相关疾病靶点。以“Alzheimer's disease”为关键词检索 GeneCards 数据库,获取 AD 相关靶点及其对应的“relevance score”。该评分整合了多种数据源信息,用于评估基因与目标疾病的相关程度。为确保靶点的可靠性并便于后续分析,仅选取“relevance score”大于或等于该检索结果所有基因评分中位数的基因作为候选疾病靶点。以“Alzheimer's disease”为关键词检索 OMIM 数据库,获取 AD 相关靶点。在数据处理阶段,首先对 GeneCards 数据库中获得的靶点进行中位数过滤,筛选出高置信度的靶点,然后将两个数据库的靶点合并,去除重复靶点,最后对合并后的靶点进行人工核对,确保所有基因名称符合标准命名规范,并限定为人类基因。

1.4 ATBC与AD交集靶点筛选

使用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 对 ATBC 和 AD 相关靶点取交集,绘制韦恩图。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用网络构建

利用 STRING 数据库 (<http://string-db.org/>) 构建 ATBC 和 AD 交集靶点的蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络,限定物种为智人,将检索获得的互作关系文件以 TSV 格式下载保存,并将其导入 Cytoscape 3.8.0 软件,使用 Network Analyzer 插件评估网络的结构属性并识别关键节点,节点的大小和颜色根据它们的度值进行调整。MCODE 插件用于识别相互作用节点的最显著模块,通过 CytoHubba 插件结合多种网络拓扑学算法 (度值、中介中心性、接近中心性) 计算各节点的评分,从而筛选出前 10 个关键靶点。

1.6 基因本体论与京都基因与基因组百科全书功能富集分析

为探究差异表达基因潜在的生物学功能,使用 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 对 ATBC 与 AD 的交集靶点进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,

KEGG) 功能富集分析, 筛选显著富集条目 (校正 $P < 0.05$)。最终结果通过微生信平台以气泡图或条形图进行可视化呈现。

1.7 分子对接验证

通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取小分子配体的 2D 结构, 经 Chem Office 转化为 3D 结构后保存为 mol2 文件。利用 RCSB PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 筛选蛋白靶点且分辨率较高的分子对接受体。采用 AutoDock Vina 1.5.6 软件进行分子对接, 以探索蛋白配体的相互作用。首先通过 AutoDock 软件对蛋白 (加氢、去水) 及配体 (加氢、确定扭转键) 进行处理, 再设定对接盒子坐标进行构象搜索, 通过比较对接结果的得分大小, 最终得到分子模拟的最优构象。通过 PyMOL 2.4.0 和 Discovery Studio 2019 软件可视化分析配体-受体相互作用的 2D 和 3D 模式, 用于直观展示配体与受体间的结合模式与稳定性, 验证分子对接结果的合理性。通常, 结合能小于 -5.0 kcal/mol 表明两者具有较好的结合活性, 小于 -7.0 kcal/mol 表明有较强的结合活性, 结合能越低则说明两者结合活性越强, 亲和力越高, 构象也越稳定。

2 结果

2.1 ATBC 毒性预测结果

预测结果显示, ATBC 可能损伤血脑屏障, 见表 1。血脑屏障损伤既是 AD 早期事件, 又是推动 A β 和 tau 沉积、神经炎症的关键因素^[19]。这表明 ATBC 可能通过对血脑屏障的毒性作用加速 AD 的病理过程。毒性报告还显示出 ATBC 具有致癌性、药物性肝损伤、眼部腐蚀及刺激作用。

表 1 乙酰柠檬酸三丁酯毒性预测

Table 1. Prediction of the toxicity of acetyl tributyl citrate

毒性	数据来源	可能性
致癌性	ProTox 3.0	0.640
血脑屏障损伤	ProTox 3.0	0.920
血脑屏障损伤	ADMETlab 2.0	0.722
药物性肝损伤	ADMETlab 2.0	0.806
眼部腐蚀	ADMETlab 2.0	0.865
眼部刺激	ADMETlab 2.0	0.600

2.2 ATBC 和 AD 相关靶点预测结果

共获得 184 个 ATBC 相关靶点和 7 625 个 AD 疾病靶点, 两者交集靶点共 124 个, 见图 1, 这些交集靶点可能是 ATBC 影响 AD 病理发生发展的关键靶点。

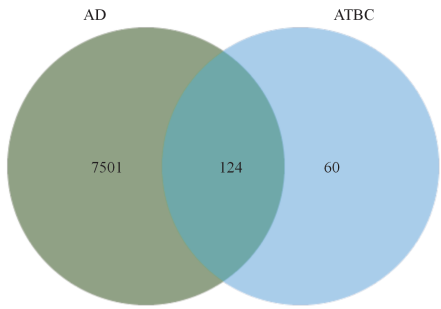


图 1 阿尔茨海默病与乙酰柠檬酸三丁酯交集靶点韦恩图

Figure 1. Venn diagram of intersection targets of Alzheimer's disease and acetyl tributyl citrate

注: AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病; ATBC, acetyl tributyl citrate, 乙酰柠檬酸三丁酯。

2.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络

基于 STRING 数据库对 124 个交集靶点构建 PPI 网络 (图 2), 并将交集靶点导入 Cytoscape 软件进行可视化分析。如图 3 所示, STAT3 的度值最高, 在整个 PPI 网络中占据核心枢纽位置, 表明其在 ATBC 调控 AD 病理机制中可能发挥关键作用。

2.4 核心靶点

根据度值、中介中心性及接近中心性三个关键参数进一步对交集靶点进行筛选, 最终获得 STAT3、EGFR、MMP9、CTSB 及 MAPK1 等核心靶点, 见图 4、表 2。为进一步探究核心靶点间的功能模块关系, 采用 MCODE 插件进行模块分析, 结果显示, 这些核心靶点形成了多个密集的功能模块 (图 5), 提示其在生物学功能上可能存在协同作用。红色聚类是网络中连接最密集、功能最核心的蛋白质群, 表明其可能是 ATBC 影响 AD 病理机制中起决定性作用的蛋白质集合。

2.5 功能富集分析结果

GO 富集分析结果显示, 在生物过程 (biological process, BP) 层面, ATBC 相关靶点主要富集于炎症反应、GABA 能突触传递、A β 形成和淀粉样前体蛋白分解过程; 在细胞组分 (cellular component, CC) 层面, 主要富集于神经

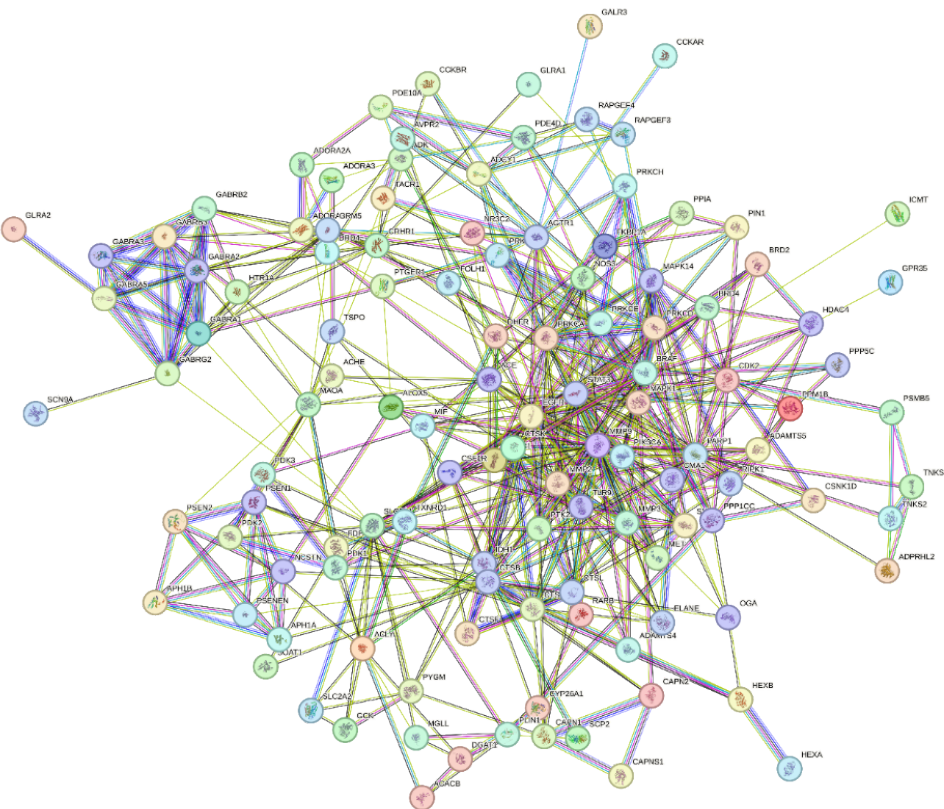


图2 蛋白质-蛋白质相互作用网络
Figure 2. Protein-protein interaction network

注：节点的大小与颜色深度代表度值，度值越高表明蛋白在网络中的连接性与中心性越强。

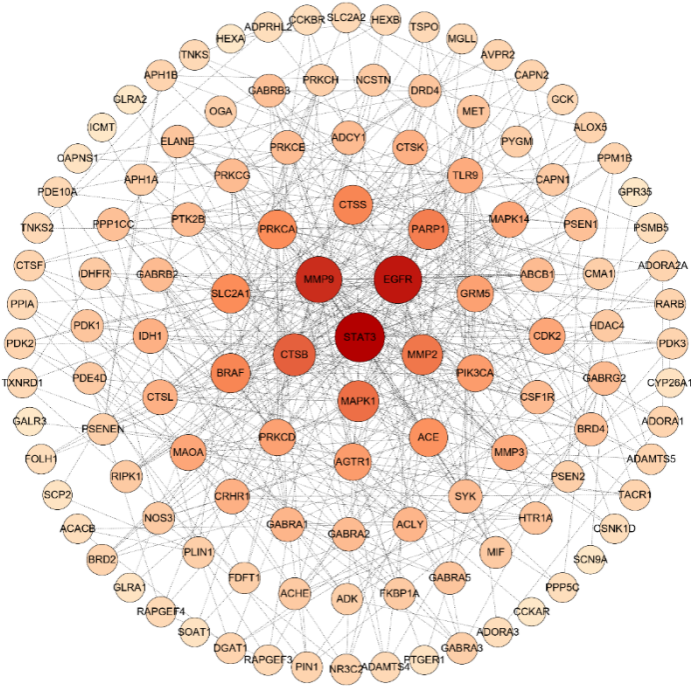


图3 乙酰柠檬酸三丁酯与阿尔茨海默病交集靶点网络
Figure 3. Network of the intersection targets of acetyl tributyl citrate and Alzheimer's disease

注：节点的大小与颜色深度与靶点的度值成正比，用于直观识别网络中的核心靶点，如 STAT3。

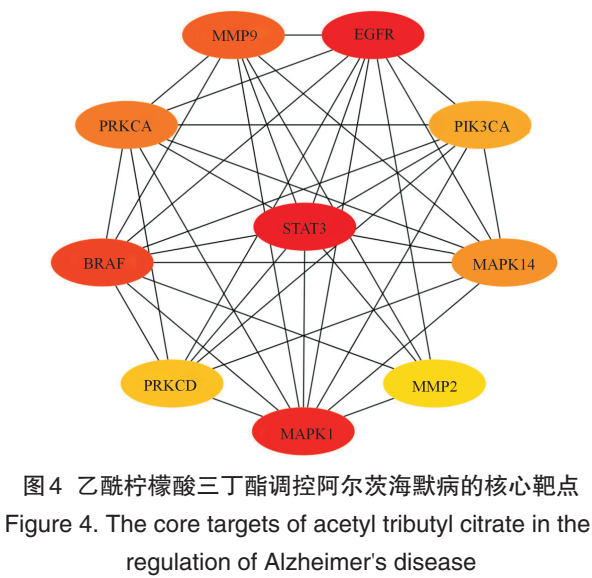


表2 度值排名前10的核心靶点
Table 2. Top 10 core targets by degree

靶点	度值	中介中心性	接近中心性
STAT3	38	0.163 610 633	0.553 991
EGFR	35	0.130 463 164	0.543 779
MMP9	32	0.085 678 371	0.519 824
CTSB	25	0.110 056 888	0.455 598
MAPK1	23	0.059 069 327	0.468 254
MMP2	22	0.038 153 301	0.489 627
PARP1	21	0.066 503 513	0.462 745
BRAF	20	0.043 388 203	0.460 938
CTSS	20	0.036 003 816	0.432 234
PRKCA	19	0.038 962 934	0.455 598

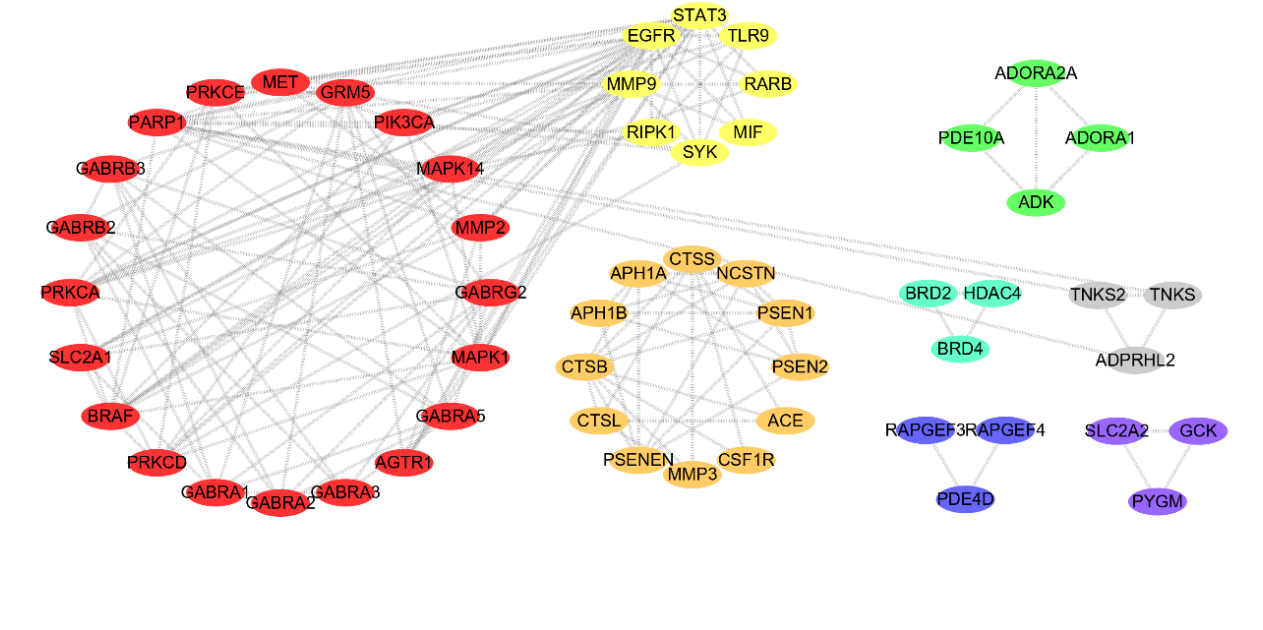


图5 核心靶点的MCODE模块图
Figure 5. MCODE module diagram of core targets

注：不同颜色代表从蛋白质-蛋白质相互作用网络中聚类得到的相互作用紧密的不同功能模块。模块内节点的布局与连接显示了其功能的协同性。

投射、突触后膜、GABA-A受体复合体和 γ -分泌酶复合体；在分子功能（molecular function, MF）层面，富集于蛋白激酶活性、肽酶活性和GABA门控通道活性等功能，见图6。这些结果表明ATBC的毒性作用主要影响突触结构和功能，特别是与AD核心病理机制相关的淀粉样蛋白代谢和神经炎症过程。

KEGG通路富集分析识别出20条显著富集通路，主要涉及代谢调节通路（胰岛素抗性、脂质

与动脉粥样硬化）、炎症与细胞死亡通路（炎症介质调节TRP通道、HIF-1信号通路、细胞凋亡）、神经功能通路（GABA能突触、神经营养因子信号通路），以及疾病相关通路（AD、AGE-RAGE信号通路），见图7。

2.6 化合物-通路-核心靶点网络

基于KEGG富集分析结果，选取P值排名前5位的显著富集通路构建化合物-通路-核心靶点网络（图8）。结果显示，ATBC通过与STAT3、

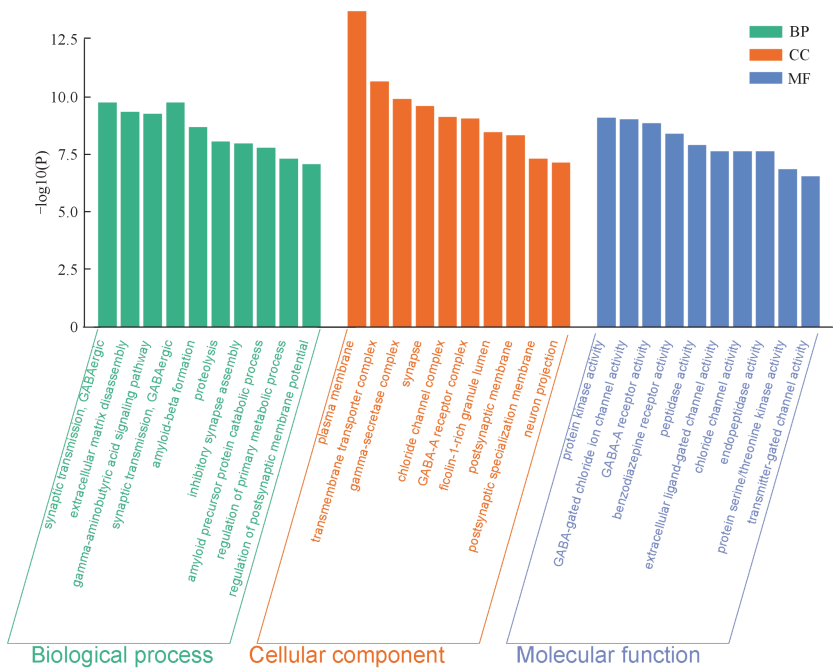


图 6 基因本体论富集分析结果

Figure 6. Results of Gene Ontology enrichment analysis

注：BP，biological process，生物过程；CC，cellular component，细胞组分；MF，molecular function，分子功能。

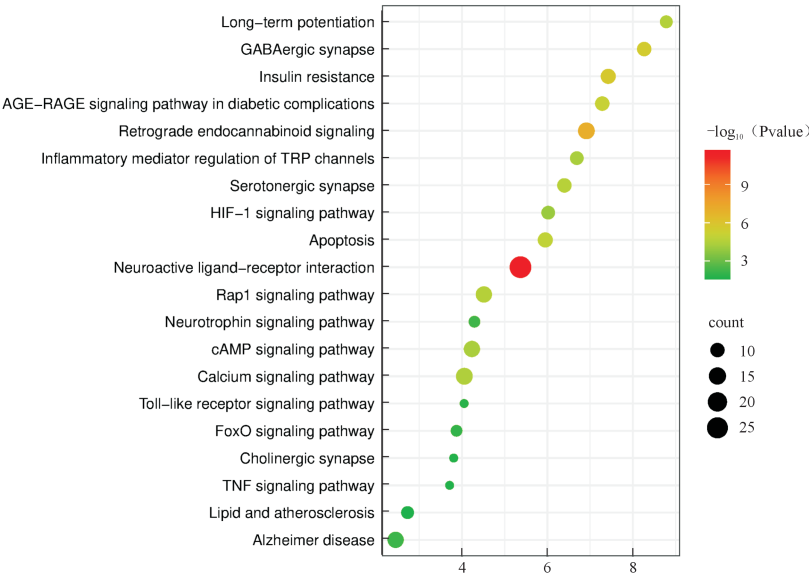


图 7 京都基因与基因组百科全书富集分析结果

Figure 7. Results of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes enrichment analysis

MMP2、PIK3CA、MAPK1 等核心靶点相互作用，可能同时干扰大脑的抑制性神经传递系统（GABA 能突触）、诱发胰岛素抵抗相关的代谢功能障碍、激活 AGE-RAGE 介导的神经炎症级联反应，并破坏内源性大麻素系统的神经保护功能。这种化合物-通路-靶点的协同作用揭示了 ATBC 通过多种协同机制共同促进 AD 病理进展的潜在机制。

2.7 分子对接结果

将筛选的核心靶点与 ATBC 进行分子对接，见图 9。如表 3 所示，ATBC 与各核心靶点的结合能均小于 -5 kcal/mol，表明具有较强的结合亲和力。其中，ATBC 与 STAT3 的结合亲和力最高（-7.1 kcal/mol），显示出最强的结合能力和最稳定的构象相互作用。三维结构分析和二维相互作用图谱显示，ATBC 与各靶点主要通过范德华力、疏

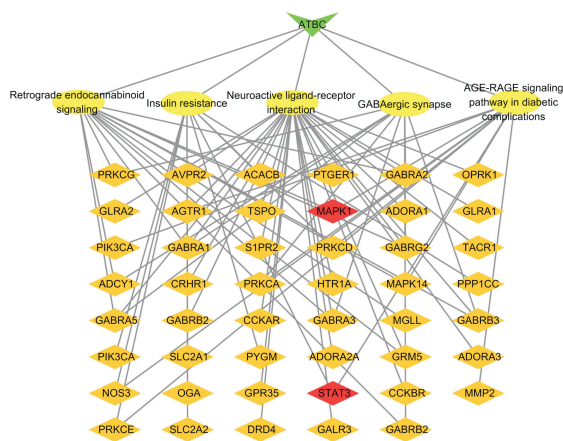


图8 化合物-通路-靶点网络

Figure 8. Network of compound-pathway-targets

水相互作用和氢键等多种非共价相互作用形成稳定的蛋白-配体复合物。具体而言，对接分析识别出ATBC与各核心靶点间存在一系列关键氢键，包括STAT3 (GLU652、TYR218)，EGFR (ARG841、ASP855)，MMP9 (HIS230、TYR248)，CTSB (SER467、ASP594) 以及 MAPK1 (ASP106、GLN105)。这些氢键的键长均落在2.7~3.2 Å的典型范围内，加之广泛的疏水作用与范德华力，共同从原子层面构成了其高亲和力结合的结构基础。结果表明，ATBC可能通过同时调控多个关键靶标蛋白发挥生物学效应，进而影响AD病理进程。

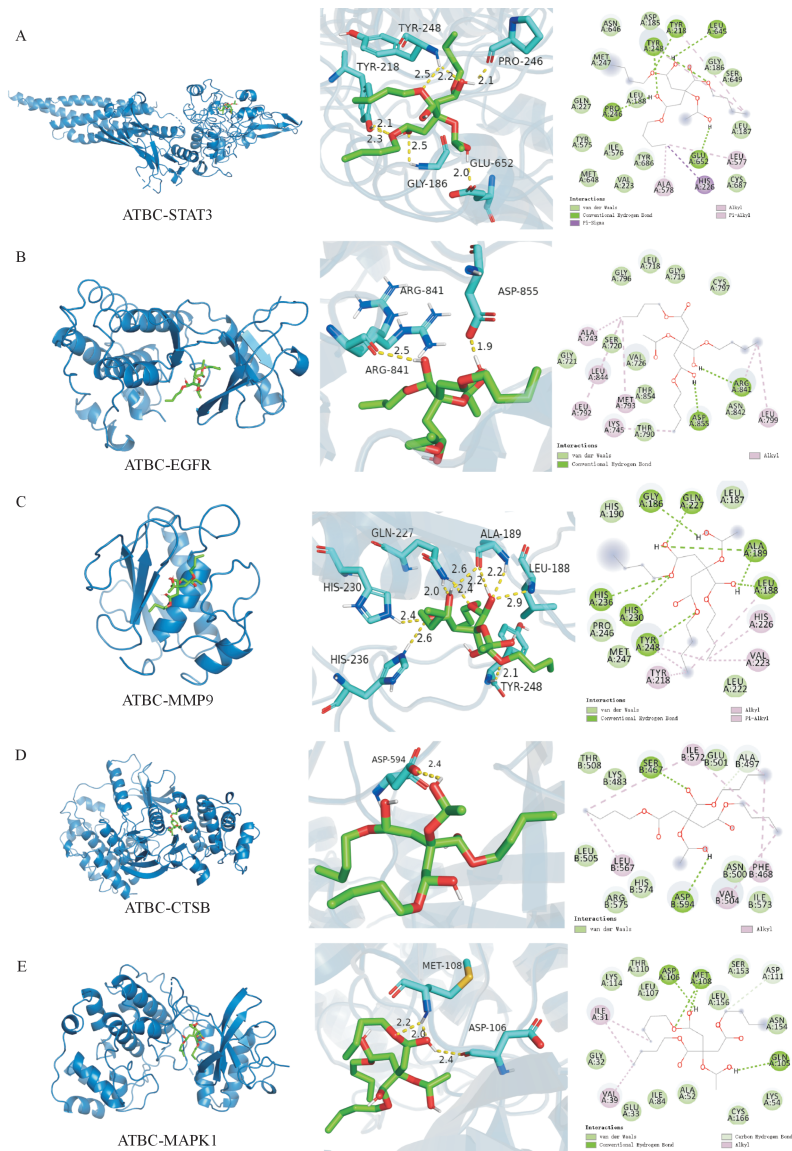


图9 乙酰柠檬酸三丁酯与阿尔茨海默病核心靶点的分子对接结果

Figure 9. Molecular docking results of acetyl tributyl citrate and Alzheimer's disease core targets

注：ATBC，acetyl tributyl citrate，乙酰柠檬酸三丁酯。A. ATBC 与 STAT3；B. ATBC 与 EGFR；C. ATBC 与 MMP9；D. ATBC 与 CTSB；E. ATBC 与 MAPK1。

表3 乙酰柠檬酸三丁酯与阿尔茨海默病核心靶点结合亲和力分析结果

Table 3. Analysis results of binding affinity between acetyl tributyl citrate and Alzheimer's disease core targets

化合物	核心靶点	PDBID	结合能 (kcal/mol)
ATBC	STAT3	6NJS	-7.1
ATBC	EGFR	8A27	-6.4
ATBC	MMP9	4XCT	-6.4
ATBC	CTSB	8B4T	-5.7
ATBC	MAPK1	8AOJ	-5.2

注：ATBC，acetyl tributyl citrate，乙酰柠檬酸三丁酯。

3 讨论

本研究采用网络毒理学和分子对接方法系统探讨了ATBC诱导AD的潜在分子机制。ATBC作为一种广泛应用于工业生产和消费品制造的新兴环境污染物，主要通过呼吸道吸入、经皮肤接触和食物摄入等多种途径暴露于人群。研究表明，ATBC暴露可显著扰乱神经系统内稳态，引发一系列神经退行性病理改变，主要表现为认知功能缺陷、学习记忆障碍和持续性神经炎症反应^[10]。随着对ATBC毒性危害认识的不断深入，国际监管机构已开始关注其健康风险，并积极推动相关替代技术和产品的研发应用^[20-21]。然而，目前开发的替代产品可能具有相似的神经毒性，凸显了建立毒性评估体系的紧迫性^[22-23]。本研究侧重于ATBC的单独效应，主要考虑以下两方面：一是现有毒理学研究证据已初步证实ATBC暴露会引起相关神经退行病理改变，二是ATBC在AD发病过程中的具体作用机制尚缺乏深入的分子水平阐释。本研究通过系统解析ATBC对AD的分子发病机制，以为后续开展替代化学品毒性筛查提供了重要参考。

通过ADMETlab 2.0和ProTox 3.0平台确定了ATBC对血脑屏障的神经毒性作用，同时获取了ATBC暴露对AD产生潜在影响的124个相关靶点，对这些靶点进行MCODE功能模块分析，提示ATBC可能通过多个模块对AD协同发挥毒性作用。红色模块中多种GABA受体与MAPK主要功能为神经传递、突触可塑性和神经元信号传导，提示ATBC可能通过干扰神经传递机制发挥毒性作用^[24-27]；黄色模块中 γ -分泌酶复合体

(PSEN1/2、APH1A/B、NCSTN)、STAT3、TLR9、MMPs等的主要功能为淀粉样蛋白前体蛋白处理、免疫激活、细胞外基质重塑，代表了AD的核心病理机制^[28-30]；绿色模块中ADORA1/2A的核心功能为神经保护^[31]；蓝色模块中HDAC4的出现提示糖代谢与细胞能量平衡等代谢机制在ATBC对AD毒性作用中的重要性^[32]。各模块间存在交互作用，形成了毒性级联反应。这提示ATBC可能通过同时影响AD的多个关键发病环节来发挥毒性作用。

PPI网络分析结果显示，STAT3、EGFR、MMP9、CTSB、MAPK1可能是ATBC诱导AD的核心靶点。ATBC与STAT3的紧密结合可能干扰STAT3的转录调节功能。STAT3是JAK2/STAT3信号通路的核心转录因子，其参与AD的病理过程，影响小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元功能^[33-34]。在AD病理状态下，ATBC结合导致的STAT3功能异常可能促进星形胶质细胞过度激活和反应性增生，加剧神经炎症反应^[35]。ATBC与EGFR的结合可能影响EGFR磷酸化和下游信号传导，在AD病理状态时，A β 沉积激活EGFR，导致下游信号轴持续磷酸化，促进更多A β 产生和tau蛋白的异常磷酸化，引发神经炎症和细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 等)释放^[36-37]。ATBC与MMP9的相互作用可能增强MMP9的酶活性，进而促进tau寡聚体的形成，加速神经纤维缠结的病理进程^[38]。AD患者脑脊液中MMP-9/TIMP-1比值的异常升高进一步证实了MMP9在神经变性早期过程中的关键作用^[39]。组织蛋白酶B(CTSB)是溶酶体半胱氨酸蛋白酶，在AD患者血清和脑脊液中病理性上调，且与认知功能下降密切相关^[40]。ATBC与CTSB结合可能进一步破坏CTSB的正常功能，促进其从溶酶体向细胞质的异常重新分布，同时增强其作为替代 β -分泌酶参与A β 产生的病理作用^[41-42]。MAPK1作为丝裂原激活蛋白激酶，ATBC诱导的MAPK1功能异常可能导致下游转录因子ELK1的异常激活，进而失调tau蛋白磷酸化水平和神经可塑性调节机制，最终导致学习记忆功能损害^[43]。综上，ATBC可与STAT3、EGFR、MMP9、CTSB和MAPK1高亲和力结合，从而影响多个关键细胞信号通路。

GO富集分析结果显示，AD涉及炎症反应、

GABA 能突触传递失衡、 $A\beta$ 形成及 γ -分泌酶复合物异常、蛋白激酶活性紊乱等关键 BP。小胶质细胞炎症激活、GABA 抑制性神经元功能缺陷导致兴奋-抑制失衡、蛋白激酶活性下降在 AD 疾病早期即出现, 而 TREM2 介导的小胶质细胞反应和 IFITM3 调节的 γ -分泌酶活性异常构成了疾病进展的分子基础^[44-48]。这表明 ATBC 可能通过激活炎症反应、破坏 GABA 能系统平衡、异常调节 γ -分泌酶活性以及紊乱蛋白激酶信号网络等机制影响 AD 病理与生理进程, 最终导致认知功能衰退和神经元死亡。

基于 KEGG 富集分析结果, P 值最小的 5 条富集通路揭示了一个复杂的病理网络机制。其中, 神经活性配体-受体相互作用通路作为核心枢纽, 通过胆碱能、谷氨酸能和单胺类神经递质系统的失调直接影响 AD 患者的认知功能^[49-50]; 逆行性内源性大麻素信号通路则通过 CB1/CB2 受体介导的神经保护作用 and 突触可塑性调节发挥关键作用^[51-52]; 胰岛素抵抗通路通过脑胰岛素信号受损导致神经元能量代谢异常和 tau 蛋白过度磷酸化^[53-54]; GABA 能突触通路的功能缺陷造成兴奋-抑制失衡, 加剧神经网络的病理性兴奋^[55]; 而 AGE-RAGE 信号通路则通过激活核因子- κ B、活性氧和炎症通路, 加剧 $A\beta$ 沉积、线粒体功能障碍和突触损伤, 驱动 AD 的病理进程^[56]。值得注意的是, 这些通路之间存在广泛的机制联系, 胰岛素抵抗作为核心驱动因子, 不仅直接损害大脑葡萄糖代谢和神经元存活, 还通过激活 AGE-RAGE 信号轴引发持续性神经炎症^[57-58]。AGE-RAGE 通路的过度激活促进 $A\beta$ 聚集, 破坏血脑屏障完整性, 并释放促炎因子, 这些炎症介质进一步抑制 GABA 能突触传递, 导致兴奋性/抑制性平衡失调和认知功能下降^[45, 59-60]。

本研究存在一定局限性。首先, 网络毒理学预测结果有待实验进一步验证 ATBC 与预测靶点的真实相互作用。其次, 未将 ATBC 的代谢产物纳入整体评价。ATBC 进入人体后经肝脏代谢后可产生多种水解与氧化产物, 这些物质能在尿液中检出, 其生物活性可能与 ATBC 存在显著差异^[9]。由于代谢产物在极性、脂溶性和蛋白结合特性方面的改变, 其血脑屏障穿透能力、作用靶点及神经毒性强度均可能发生重要变化。

因此, 本研究揭示的毒性机制可能主要源于 ATBC 本身, 而其在真实暴露环境中的整体神经毒性风险可能被低估。最后, 缺乏剂量-效应关系分析, 无法确定 ATBC 发挥神经毒性的关键剂量范围。未来可建立体外神经细胞模型和 AD 动物模型, 验证关键靶点的调控作用; 开展 ATBC 代谢动力学研究, 评估代谢产物的神经毒性; 明确剂量-效应关系和安全阈值; 基于识别的关键靶点开发神经保护策略; 将研究方法推广至其他增塑剂, 建立化学品安全性的快速评估体系。

综上所述, 本研究基于网络毒理学和分子对接的综合分析, 阐释了 ATBC 诱导 AD 的复杂毒性机制。研究发现, ATBC 通过高亲和力结合 STAT3、EGFR、MMP9、CTSB 和 MAPK1 等核心靶点, 进而激活神经活性配体-受体相互作用、AGE-RAGE 信号通路、胰岛素抵抗等关键信号通路的失调, 最终表现为认知功能缺陷, 及神经炎症、 $A\beta$ 沉积等 AD 典型特征。与传统毒理学研究相比, 本研究揭示的化合物-通路-靶点网络更全面地反映了环境污染物发挥毒性作用的机制, 研究结果为评估 ATBC 的神经毒性风险提供了理论基础, 也为 AD 的环境防控及多靶点治疗策略提供了参考。

参考文献

- 1 王亚楠, 任凌, 韩伟, 等. 阿尔茨海默病病理生理机制及其诊断研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(5): 632-640. [Wang YN, Ren L, Han W, et al. Advances in research of pathophysiological mechanisms and diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2025, 50(5): 632-640.] DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.0467.2024.0913.
- 2 王刚, 齐金蕾, 刘馨雅, 等. 中国阿尔茨海默病报告 2024[J]. 诊断学理论与实践, 2024, 23(3): 219-256. [Wang G, Qi JL, Liu XY, et al. China Alzheimer Report 2024[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2024, 23(3): 219-256.] DOI: 10.16150/j.1671-2870.2024.03.001.
- 3 Chen S, Cao Z, Nandi A, et al. The global macroeconomic burden of Alzheimer's disease and other dementias: estimates and projections for 152 countries or territories[J]. Lancet Glob Health, 2024, 12(9): e1534-e1543. DOI: 10.1016/s2214-109x(24)00264-x.
- 4 Liu E, Zhang Y, Wang JZ. Updates in Alzheimer's disease: from basic research to diagnosis and therapies[J]. Transl Neurodegener, 2024, 13(1): 45. DOI: 10.1186/s40035-024-00432-x.

- 5 Parums DV. A review of the current status of disease-modifying therapies and prevention of Alzheimer's disease[J]. *Med Sci Monit*, 2024, 30: e945091. DOI: [10.12659/msm.945091](https://doi.org/10.12659/msm.945091).
- 6 王婷, 高星梅, 郭会彩, 等. 增塑剂 DEHP 神经毒性作用及机制的研究进展[J]. *生态毒理学报*, 2022, 17(2): 33–42. [Wang T, Gao XM, Guo HC, et al. Research progress on neurotoxic effects and mechanism of plasticizer DEHP[J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2022, 17(2): 33–42.] DOI: [10.7524/AJE.1673-5897.20210503001](https://doi.org/10.7524/AJE.1673-5897.20210503001).
- 7 张亚运. 新型塑化剂柠檬酸酯 CAEs 的污染特征、生物转化及脂质代谢干扰研究[D]. 南京: 南京理工大学, 2022. [Zhang YY. Occurrence, biotransformation, and lipid metabolism disturbance of a class of novel plasticizers—citric acid esters[D]. Nanjing: Nanjing University of Science and Technology, 2022.] DOI: [10.27241/d.cnki.gnjgu.2022.000106](https://doi.org/10.27241/d.cnki.gnjgu.2022.000106).
- 8 Malarvannan G, Onghena M, Verstraete S, et al. Phthalate and alternative plasticizers in indwelling medical devices in pediatric intensive care units[J]. *J Hazard Mater*, 2019, 363: 64–72. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2018.09.087](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.09.087).
- 9 Jeon H, Yeo S, Park EA, et al. Identification and quantification of acetyl tributyl citrate (ATBC) metabolites using human liver microsomes and human urine[J]. *Chemosphere*, 2024, 363: 142840. DOI: [10.1016/j.chemosphere.2024.142840](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142840).
- 10 Zhang Y, Zhang Z, Zhu S, et al. Acetyl tributyl citrate exposure at seemingly safe concentrations induces adverse effects in different genders of type 2 diabetes mice, especially brain tissue[J]. *Toxics*, 2023, 11(10): 877. DOI: [10.3390/toxics11100877](https://doi.org/10.3390/toxics11100877).
- 11 Huang J, Zeng L, Yang Q, et al. Integrated multi-omics analysis identifies TLR4-mediated mechanisms in ATBC-induced ovarian dysfunction and female infertility: a network toxicology, transcriptomic, and Mendelian randomization study[J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 120. DOI: [10.1186/s13048-025-01708-0](https://doi.org/10.1186/s13048-025-01708-0).
- 12 Yun K, Jeon H, Lee J, et al. Effects of two alternative plasticizers on the growth hormone-related endocrine system, neurodevelopment, and oxidative stress of zebrafish larvae[J]. *Environ Pollut*, 2024, 341: 122947. DOI: [10.1016/j.envpol.2023.122947](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122947).
- 13 Horie Y, Yap CK, Okamura H. Developmental toxicity and thyroid hormone-disrupting effects of acetyl tributyl citrate in zebrafish and Japanese medaka[J]. *Journal of Hazardous Materials Advances*, 2022, 8: 100199. DOI: [10.1016/j.hazadv.2022.100199](https://doi.org/10.1016/j.hazadv.2022.100199).
- 14 Guo DQ, Fang YM, Sun ZD, et al. Analyzing the potential targets and mechanisms of liver damage induced by acetyl tributyl citrate plasticizer using network toxicology, molecular docking and in vitro experiments[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1636576. DOI: [10.3389/fphar.2025.1636576](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1636576).
- 15 Del Giudice G, Serra A, Pavel A, et al. A network toxicology approach for mechanistic modelling of nanomaterial hazard and adverse outcomes[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(32): e2400389. DOI: [10.1002/advs.202400389](https://doi.org/10.1002/advs.202400389).
- 16 Qu T, Sun Q, Tan B, et al. Integration of network toxicology and transcriptomics reveals the novel neurotoxic mechanisms of 2, 2', 4, 4'-tetrabromodiphenyl ether[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 486: 136999. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2024.136999](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136999).
- 17 Li B, Xu C, Zhang D, et al. Combined analysis of network toxicology and multiomics revealed the potential mechanism of 6PPDQ-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Environ Sci Technol*, 2025, 59(21): 10204–10214. DOI: [10.1021/acs.est.5c03906](https://doi.org/10.1021/acs.est.5c03906).
- 18 Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, et al. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(11): 935–949. DOI: [10.1038/nrd1549](https://doi.org/10.1038/nrd1549).
- 19 Tao QQ, Lin RR, Chen YH, et al. Discerning the role of blood brain barrier dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(5): 1391–1404. DOI: [10.14336/ad.2022.0130-1](https://doi.org/10.14336/ad.2022.0130-1).
- 20 Huang S. Efficient analysis of toxicity and mechanisms of environmental pollutants with network toxicology and molecular docking strategy: acetyl tributyl citrate as an example[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 905: 167904. DOI: [10.1016/j.scitotenv.2023.167904](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167904).
- 21 Zhang W, Jie J, Xu Q, et al. Characterizing the obesogenic and fatty liver-inducing effects of acetyl tributyl citrate (ATBC) plasticizer using both in vivo and in vitro models[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 445: 130548. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2022.130548](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130548).
- 22 Zimmermann L, Dierkes G, Ternes TA, et al. Benchmarking the in vitro toxicity and chemical composition of plastic consumer products[J]. *Environ Sci Technol*, 2019, 53(19): 11467–11477. DOI: [10.1021/acs.est.9b02293](https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02293).
- 23 Sackmann K, Reemtsma T, Rahmberg M, et al. Impact of European chemicals regulation on the industrial use of plasticizers and patterns of substitution in Scandinavia[J]. *Environ Int*, 2018, 119: 346–352. DOI: [10.1016/j.envint.2018.06.037](https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.037).
- 24 Serrano-Regal MP, Bayón-Cordero L, Ordaz RP, et al. Expression and function of GABA receptors in myelinating cells[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 256. DOI: [10.3389/fncel.2020.00256](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00256).
- 25 Castellano D, Shepard RD, Lu W. Looking for novelty in an "old" receptor: recent advances toward our understanding of GABA_ARs and their implications in receptor pharmacology[J]. *Front Neurosci*, 2021, 14: 616298. DOI: [10.3389/fnins.2020.616298](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.616298).
- 26 Wen Y, Dong Z, Liu J, et al. Glutamate and GABA(A) receptor crosstalk mediates homeostatic regulation of neuronal excitation in the mammalian brain[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 340. DOI: [10.1038/s41392-022-01148-y](https://doi.org/10.1038/s41392-022-01148-y).
- 27 Kelleher RJ 3rd, Govindarajan A, Jung HY, et al. Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory[J]. *Cell*, 2004, 116(3): 467–479. DOI: [10.1016/s0092-8674\(04\)00115-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00115-1).
- 28 Odorčić I, Hamed MB, Lismont S, et al. Apo and Aβ46-bound γ-secretase structures provide insights into amyloid-β processing by the APOB-1 isoform[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 4479. DOI: [10.1038/s41467-024-48776-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-48776-2).
- 29 Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-like receptor signaling and its role in cell-mediated immunity[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 812774. DOI: [10.3389/fimmu.2022.812774](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812774).

- 30 Aitchison EE, Dimesa AM, Shoari A. Matrix metalloproteinases in glioma: drivers of invasion and therapeutic targets[J]. *BioTech (Basel)*, 2025, 14(2): 28. DOI: [10.3390/biotech14020028](https://doi.org/10.3390/biotech14020028).
- 31 Coppi E, Dettori I, Cherchi F, et al. New insight into the role of adenosine in demyelination, stroke and neuropathic pain[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 625662. DOI: [10.3389/fphar.2020.625662](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.625662).
- 32 Mihaylova MM, Vasquez DS, Ravnskjaer K, et al. Class IIa histone deacetylases are hormone-activated regulators of FOXO and mammalian glucose homeostasis[J]. *Cell*, 2011, 145(4): 607–621. DOI: [10.1016/j.cell.2011.03.043](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.03.043).
- 33 Wen X, Hu J. Targeting STAT3 signaling pathway in the treatment of Alzheimer's disease with compounds from natural products[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141: 112936. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112936](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112936).
- 34 Thakur S, Dhapola R, Sarma P, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current progress in molecular signaling and therapeutics[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 1–17. DOI: [10.1007/s10753-022-01721-1](https://doi.org/10.1007/s10753-022-01721-1).
- 35 Reichenbach N, Delekate A, Plescher M, et al. Inhibition of Stat3-mediated astrogliosis ameliorates pathology in an Alzheimer's disease model[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(2): e9665. DOI: [10.15252/emmm.201809665](https://doi.org/10.15252/emmm.201809665).
- 36 Jayaswamy PK, Vijaykrishnaraj M, Patil P, et al. Implicative role of epidermal growth factor receptor and its associated signaling partners in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 83: 101791. DOI: [10.1016/j.arr.2022.101791](https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101791).
- 37 Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid- β and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 975–999. DOI: [10.3233/jad-160612](https://doi.org/10.3233/jad-160612).
- 38 Lim NK, Villemagne VL, Soon CP, et al. Investigation of matrix metalloproteinases, MMP-2 and MMP-9, in plasma reveals a decrease of MMP-2 in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(4): 779–786. DOI: [10.3233/jad-2011-101974](https://doi.org/10.3233/jad-2011-101974).
- 39 Song J, Wu C, Korpos E, et al. Focal MMP-2 and MMP-9 activity at the blood-brain barrier promotes chemokine-induced leukocyte migration[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(7): 1040–1054. DOI: [10.1016/j.celrep.2015.01.037](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.01.037).
- 40 Sun Y, Rong X, Lu W, et al. Translational study of Alzheimer's disease (AD) biomarkers from brain tissues in A β PP/PS1 mice and serum of AD patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1): 269–282. DOI: [10.3233/jad-142805](https://doi.org/10.3233/jad-142805).
- 41 Rawat P, Sehar U, Bisht J, et al. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12841. DOI: [10.3390/ijms232112841](https://doi.org/10.3390/ijms232112841).
- 42 Ferrer I, Blanco R, Carmona M, et al. Phosphorylated map kinase (ERK1, ERK2) expression is associated with early tau deposition in neurones and glial cells, but not with increased nuclear DNA vulnerability and cell death, in Alzheimer disease, Pick's disease, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration[J]. *Brain Pathol*, 2001, 11(2): 144–158. DOI: [10.1111/j.1750-3639.2001.tb00387.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2001.tb00387.x).
- 43 Xia Y, Prokop S, Giasson BI. "Don't Phos Over Tau": recent developments in clinical biomarkers and therapies targeting tau phosphorylation in Alzheimer's disease and other tauopathies[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 37. DOI: [10.1186/s13024-021-00460-5](https://doi.org/10.1186/s13024-021-00460-5).
- 44 Xu Y, Zhao M, Han Y, et al. GABAergic inhibitory interneuron deficits in Alzheimer's disease: implications for treatment[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 660. DOI: [10.3389/fnins.2020.00660](https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00660).
- 45 Li Y, Sun H, Chen Z, et al. Implications of GABAergic neurotransmission in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 31. DOI: [10.3389/fnagi.2016.00031](https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00031).
- 46 Rosenberger AF, Hilhorst R, Coart E, et al. Protein kinase activity decreases with higher braak stages of Alzheimer's disease pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 49(4): 927–943. DOI: [10.3233/jad-150429](https://doi.org/10.3233/jad-150429).
- 47 Hou J, Chen Y, Grajales-Reyes G, et al. TREM2 dependent and independent functions of microglia in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1): 84. DOI: [10.1186/s13024-022-00588-y](https://doi.org/10.1186/s13024-022-00588-y).
- 48 Hur JY, Frost GR, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 735–740. DOI: [10.1038/s41586-020-2681-2](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2681-2).
- 49 Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, et al. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2016, 14(1): 101–115. DOI: [10.2174/1570159x13666150716165726](https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726).
- 50 Sun B, Halabisky B, Zhou Y, et al. Imbalance between GABAergic and glutamatergic transmission impairs adult neurogenesis in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 5(6): 624–633. DOI: [10.1016/j.stem.2009.10.003](https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.10.003).
- 51 Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, et al. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders[J]. *J Neurochem*, 2017, 142(5): 624–648. DOI: [10.1111/jnc.14098](https://doi.org/10.1111/jnc.14098).
- 52 Aso E, Ferrer I. CB2 cannabinoid receptor as potential target against Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 243. DOI: [10.3389/fnins.2016.00243](https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00243).
- 53 Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 168–181. DOI: [10.1038/nrneurol.2017.185](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185).
- 54 Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 758–766. DOI: [10.1016/s1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30231-3).
- 55 Hijazi S, Heistek TS, Scheltens P, et al. Early restoration of parvalbumin interneuron activity prevents memory loss and network hyperexcitability in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12): 3380–3398. DOI: [10.1038/s41380-019-0483-4](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0483-4).

- 56 Li W, Chen Q, Peng C, et al. Roles of the receptor for advanced glycation end products and its ligands in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(1): 403. DOI: [10.3390/ijms26010403](https://doi.org/10.3390/ijms26010403).
- 57 Benedict C, Grillo CA. Insulin resistance as a therapeutic target in the treatment of Alzheimer's disease: a state-of-the-art review[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 215. DOI: [10.3389/fnins.2018.00215](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00215).
- 58 Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9987. DOI: [10.3390/ijms22189987](https://doi.org/10.3390/ijms22189987).
- 59 Kong Y, Liu C, Zhou Y, et al. Progress of RAGE molecular imaging in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 227. DOI: [10.3389/fnagi.2020.00227](https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00227).
- 60 Yan SD, Bierhaus A, Nawroth PP, et al. RAGE and Alzheimer's disease: a progression factor for amyloid-beta-induced cellular perturbation?[J]. J Alzheimers Dis, 2009, 16(4): 833-843. DOI: [10.3233/jad-2009-1030](https://doi.org/10.3233/jad-2009-1030).
- 收稿日期: 2025 年 10 月 27 日 修回日期: 2025 年 12 月 05 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 周谭越, 陈旭武, 李道媛, 等. 基于网络毒理学与分子对接探究乙酰柠檬酸三丁酯暴露对阿尔茨海默病的毒性机制[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(7): 484-496. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202510048](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202510048).
Zhou TY, Chen XW, Li DY, et al. Exploration of the toxicity mechanism of acetyl tributyl citrate exposure on Alzheimer's disease based on network toxicology and molecular docking[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2026, 39(7): 484-496. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202510048](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202510048).