

基于网络毒理学与分子对接探讨苯并芘暴露对过敏性哮喘的影响



李道媛¹, 黄禹力², 王 桢¹, 任彩玲¹

1. 赣南医科大学康复与运动健康学院 (江西赣州 341000)

2. 中山大学附属第三医院康复医学科 (广州 510630)

【摘要】目的 探讨苯并芘 (benzo[a]pyrene, BaP) 诱发过敏性哮喘 (allergic asthma, AA) 的分子机制, 揭示其关键作用靶点与核心调控通路, 为 AA 的环境防控及靶向干预提供理论支撑。**方法** 采用网络毒理学与分子对接整合策略, 通过 SwissTargetPrediction、ChEMBL 等数据库筛选 BaP 作用靶点, 借助 GeneCards、OMIM 数据库收集 AA 相关基因, 经 Venny 网站获得交集靶点后, 进行蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI)、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) 富集分析, 再通过 AutoDock Vina 1.1.2 软件验证核心靶点结合能力。**结果** 毒性预测结果显示, BaP 具有较强呼吸毒性; 共筛选出 111 个 BaP 与 AA 的交集靶点, 核心靶点为 TNF、CXCL8、CCL2 等; KEGG 富集分析显示, 交集靶点显著富集于 MAPK、NF- κ B、TNF 等炎症相关通路; 分子对接结果证实, BaP 与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 CXCR4 的结合最稳定 (-11.5 kcal/mol)。**结论** BaP 通过与核心靶点高亲和力结合, 激活多条炎症通路, 形成“多靶点-多通路”调控网络, 诱发气道炎症与重塑, 可为 AA 的环境防控及靶向干预提供理论依据。

【关键词】 苯并芘; 过敏性哮喘; 网络毒理学; 分子对接; 呼吸毒性

【中图分类号】 R 562 **【文献标识码】** A

Exploring the impact of benzo[a]pyrene exposure on allergic asthma based on network toxicology and molecular docking

LI Daoyuan¹, HUANG Yuli², WANG Zhen¹, REN Cailing¹

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

2. Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

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

【Abstract】Objective To explore the molecular mechanism of benzo[a]pyrene (BaP) in inducing allergic asthma (AA), reveal its key functional targets and core regulatory pathways, and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202601022

基金项目: 赣南医科大学研究生创新专项 (YC2025-X007)

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/>

provide theoretical support for the environmental prevention and targeted intervention of AA. **Methods** An integrated strategy of network toxicology and molecular docking was applied. BaP-related targets were screened via databases including SwissTargetPrediction and ChEMBL, while AA-associated genes were collected from GeneCards and OMIM databases. After obtaining the intersection targets using the Venny website, protein-protein interaction (PPI) analysis, Gene Ontology (GO) enrichment analysis, and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were conducted. The binding affinity between BaP and core targets was subsequently verified with AutoDock Vina software. **Results** The toxicity prediction results showed that BaP exhibits strong respiratory toxicity. A total of 111 intersection targets of BaP and AA were screened, with TNF, CXCL8, CCL2, etc. identified as core targets. KEGG enrichment analysis indicated that these intersection targets were significantly enriched in inflammation-related pathways including MAPK, NF- κ B and TNF signaling pathways. Molecular docking results showed that BaP had strong binding capacity with all core targets (binding energies were less than -5.0 kcal/mol), with the most stable binding to CXCR4 (-11.5 kcal/mol). **Conclusion** BaP binds to core targets with high affinity, activates multiple inflammatory pathways, forms a "multi-target-multi-pathway" regulatory network, and induces airway inflammation and remodeling. This study provides a theoretical basis for the environmental prevention and targeted intervention of AA.

【Keywords】 Benzo[a]pyrene; Allergic asthma; Network toxicology; Molecular docking; Respiratory toxicity

过敏性哮喘 (allergic asthma, AA) 是全球范围内高发的慢性气道炎症性疾病, 其发病机制与遗传易感性、环境暴露及免疫功能紊乱密切相关^[1]。流行病学调查数据显示, 当前全球 AA 患者已逾 3 亿, 且该病在儿童群体中的发病风险显著高于成年人^[2]。AA 已被明确界定为儿童哮喘的首要临床表型, 其在儿童群体发病率可达 10%~20%, 而全球成年人群哮喘的患病率为 4.3%^[3]。作为一种慢性疾病, AA 的核心病理特征是气道炎症、气道重塑及气道高反应性, 临床表现以反复发作的喘息、咳嗽、胸闷等为主, 不仅严重影响患者的生活质量与日常活动能力, 还可引发肺气肿、呼吸衰竭等严重并发症, 给患者家庭及社会医疗体系带来沉重负担^[4-5]。

随着全球工业化进程的持续推进, 环境污染暴露已成为诱发和加重 AA 的关键危险因素, 其中多环芳烃类污染物的致病作用正逐渐成为学界研究的焦点^[6]。苯并[a]芘 (benzo[a]pyrene, BaP) 是多环芳烃类污染物中具有代表性的强毒性物质, 广泛存在于烧烤食品、烟草烟雾、汽车尾气、工业废气及燃煤排放物中, 易通过呼吸道、消化道等途径进入人体并长期蓄积^[7]。BaP 已被国际癌症研究机构 (International

Agency for Research on Cancer, IARC) 列为 I 类致癌物, 其传统毒性效应主要表现为致癌性, 可通过诱导 DNA 损伤、基因突变引发肺癌、胃癌等多种恶性肿瘤^[8]。近年来研究发现, BaP 的毒性作用具有多效性, 除致癌外, 还可干扰机体免疫系统功能, 诱发或加重过敏性疾病, 长期暴露于 BaP 污染环境中的群体, AA 的发病率显著升高^[9]。动物实验也证实, BaP 暴露可诱导实验动物出现气道高反应性、炎症细胞浸润等哮喘样病理改变^[10]。然而, BaP 诱发和加重 AA 的分子机制尚未完全阐明, 尤其是其在分子水平上对哮喘相关信号通路的调控作用仍需深入探索^[11]。

传统毒理学研究多聚焦于单一分子或通路, 难以全面解析环境污染物与疾病间复杂的多分子、多通路互作网络, 从而限制了对致病机制的系统性阐释。网络毒理学作为整合系统生物学、基因组学与生物信息学的新兴学科, 通过构建污染物-靶点-疾病互作网络, 可从整体层面揭示污染物致病的分子网络调控机制, 为解析污染物-疾病关联提供全新视角^[12]。分子对接技术作为基于分子结构的计算机模拟手段, 能精准预测小分子污染物与疾病关键靶点蛋白的结合模式、亲和力及作用位点, 为验证二者直接作用关系、

筛选核心致病靶点提供关键技术支撑^[13]。本研究结合网络毒理学与分子对接技术,系统筛选BaP作用于AA的关键靶点,构建相互作用网络,解析核心调控通路,并验证BaP与关键靶点的结合能力,以期AA的环境暴露防控、早期预警及靶向干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 苯并芘毒性初步预测和靶点鉴定

在 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 中搜索 BaP 的化学结构和标准 SMILES 号。将获得的 SMILES 号 C1=CC=C2C3=C4C(=CC2=C1)C=CC5=C4C(=CC=C5)C=C3 输入 ADMETlab 3.0 网站 (<https://admetlab3.scbdd.com/>) 中对其进行初步的毒性评估,其化学结构用于后续的分子对接分析^[14]。在 SwissTargetPrediction (<https://swisstargetprediction.ch/>)、SEA Search Server (<https://sea.bkslab.org/>) 和 ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) 数据库中进行筛选,确定 BaP 潜在的分子靶点,并将物种参数设置为“Homo sapiens”进行靶点预测。

1.2 过敏性哮喘相关基因获取

以“allergic asthma”为检索词,分别在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 和 OMIM (<https://www.omim.org/>) 数据库中检索收集 AA 相关靶基因。通过计算 AA 作用靶点相关性的中位数,对从 GeneCards 数据库中获得的靶点进行筛选,将选择后的靶点与 OMIM 数据库靶点集成到 Excel 2019 表格中,合并并删除重复数据,获得疾病靶点。

1.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络分析及核心靶蛋白筛选

在 Venny 网站 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 分别输入 BaP 与 AA 的作用靶点,获取交集靶点后,将其导入 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>),设置物种为“Homo sapiens”,并将最小相互作用分数设定为 0.7,得到蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络图。随后采用 Cytoscape 3.10.1 软件对 PPI 网络图进行可视化分析,为识别网络中具有关键调控作用的核心靶点,依据 Degree 值排序并绘制 BaP 和 AA 交集靶点的 PPI 图,再借助

CytoHubba 插件 MCODE 筛选排名前 10 的关键靶点。

1.4 基因本体论富集分析和京都基因与基因组百科全书通路富集分析

将交集靶点输入 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>),标识符设置为“OFFICIAL GENE SYMBOL”,物种选择为“Homo sapiens”,保留其他默认值,进行基因本体论 (Gene Ontology, GO) 功能分析和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集分析。通过微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制富集结果的条形图和气泡图。

1.5 分子对接

选取 Degree 值排名前 5 的核心靶点与 BaP 进行分子对接。首先,通过 PubChem 数据库获取 BaP 的 2D 结构,导入 Chem Office 2020 软件完成 3D 结构构建与优化,并保存为 mol2 格式备用;然后,通过 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/pages/about-us/index>) 筛选高分辨率且口袋结构相对稳定的晶体结构作为受体蛋白,利用 PyMOL 2.6 软件去除水分子、磷酸根等冗余成分,预处理后保存为 PDB 格式。接着采用 AutoDock 1.5.6 软件进行结构预处理,对受体蛋白加氢修饰,对配体进行加氢及扭转键定义,基于蛋白活性位点确定对接盒子坐标。运用 AutoDock Vina 1.1.2 软件执行分子对接,模拟 BaP 与核心靶点蛋白的结合过程以探索相互作用模式。依据对接得分筛选能量最优结合构象,借助 Discovery Studio 2019 和 PyMOL 2.6 软件进行可视化分析,绘制配体与蛋白关键氨基酸残基相互作用的 2D 示意图及 3D 分析图,直观呈现二者结合特征。

2 结果

2.1 苯并芘毒性预测

ADMETlab 3.0 毒性预测结果表明,BaP 具有较强呼吸毒性 (0.977),同时还具有神经毒性 (0.932)、致癌性 (0.912) 与肾毒性 (0.837)。

2.2 苯并芘和过敏性哮喘交集靶点预测

共获得 728 个 BaP 相关靶点和 943 个 AA 疾病靶点,两者交集靶点共 111 个 (图 1),这些交集靶点可能是 BaP 影响 AA 发生发展的关键靶点。

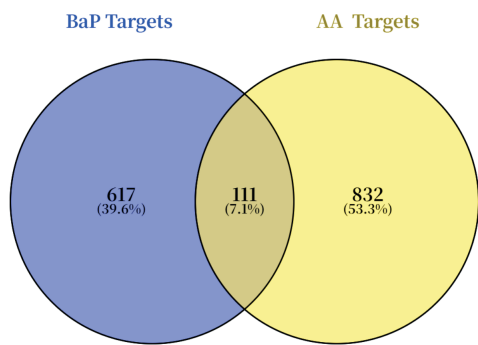


图1 苯并芘与过敏性哮喘交集靶点韦恩图
Figure 1. Venn diagram of intersection targets of benzo[a]pyrene and allergic asthma

注: BaP, benzo[a]pyrene, 苯并芘; AA, allergic asthma, 过敏性哮喘。

2.3 蛋白质-蛋白质相互作用网络及核心靶点

PPI 网络共包含 110 个节点和 1 490 个交互边。节点颜色越深, Degree 值越高, 说明在网络中具有更强的中心性 (图2)。PPI 网络分析结果

显示, 排名前 10 的核心靶点分别为 TNF、CXCL8、CCL2、SRC、CXCR4、EGFR、AKT1、CCL5、CXCL12、CCR7 (图3、表1), 提示这些靶点可能在 BaP 诱导 AA 的分子机制中发挥关键调控作用。

2.4 通路富集分析

GO 富集分析涵盖生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 三大类。BP 主要涉及炎症反应、免疫应答及趋化因子介导的信号通路等; CC 富集于质膜、细胞质和高尔基体等亚细胞结构; MF 以蛋白质结合、ATP 结合及酶结合为主, 见图4。

KEGG 通路富集显示, 富集程度较高的通路有丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路、Rap1 信号通路及 T 细胞受体信号通路。此外, NF- κ B 信号通

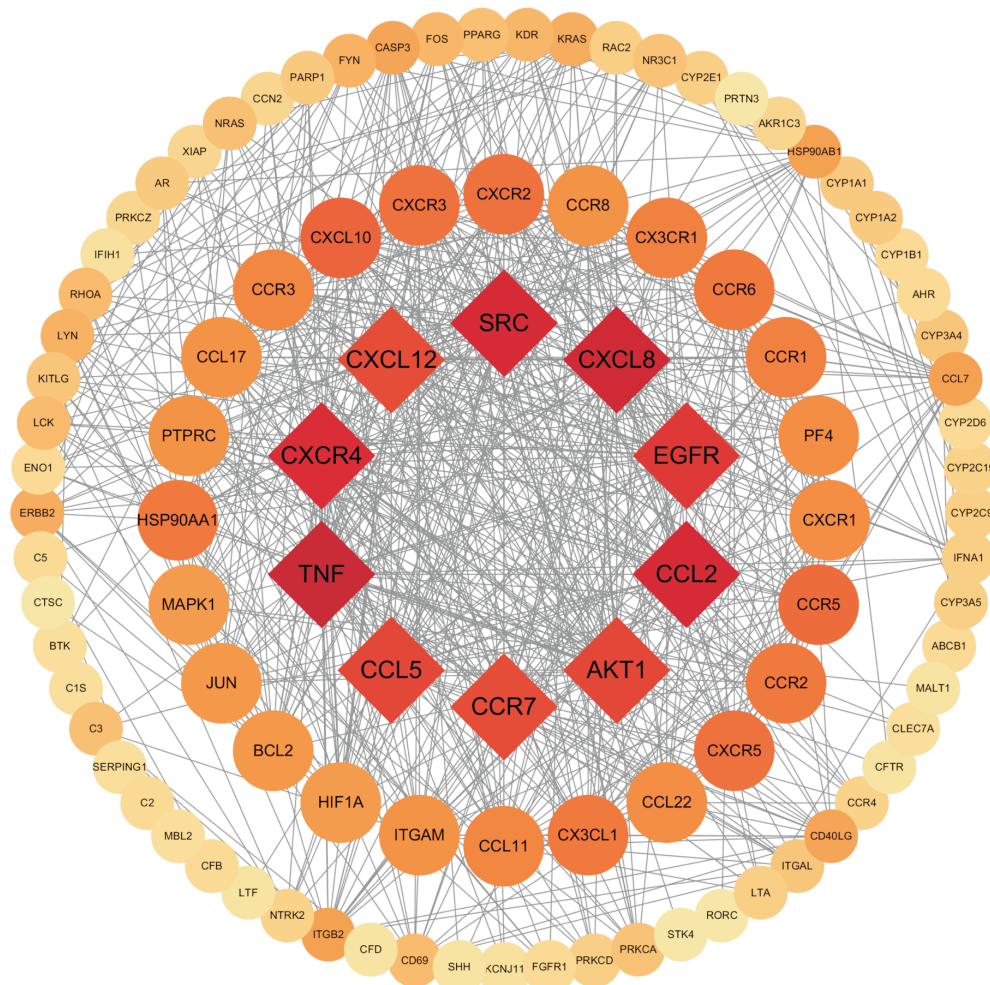


图2 苯并芘和过敏性哮喘交集靶点的蛋白质-蛋白质相互作用网络
Figure 2. Protein-protein interaction network of intersection targets of benzo[a]pyrene and allergic asthma

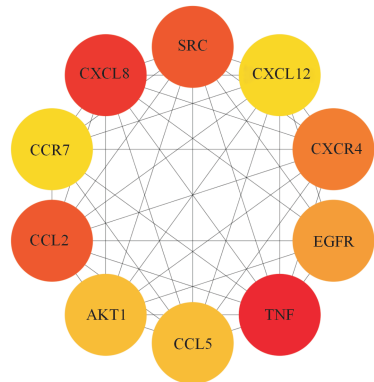


图3 苯并芘调控过敏性哮喘的核心靶点
Figure 3. The core targets of benzo[a]pyrene in the regulation of allergic asthma

表 1 排名前10的核心靶点
Table 1. Top 10 core targets

靶点	Degree 值	中介中心性	接近中心性
TNF	43	0.579 881 66	0.238 447 31
CXCL8	40	0.560 000 00	0.111 182 63
CCL2	38	0.547 486 03	0.067 747 56
SRC	38	0.541 436 46	0.077 285 50
CXCR4	37	0.532 608 70	0.048 478 17
EGFR	35	0.532 608 70	0.062 211 31
AKT1	33	0.529 729 37	0.042 657 93
CCL5	33	0.505 154 64	0.022 089 23
CXCL12	32	0.510 416 67	0.022 327 16
CCR7	32	0.500 000 00	0.007 919 72

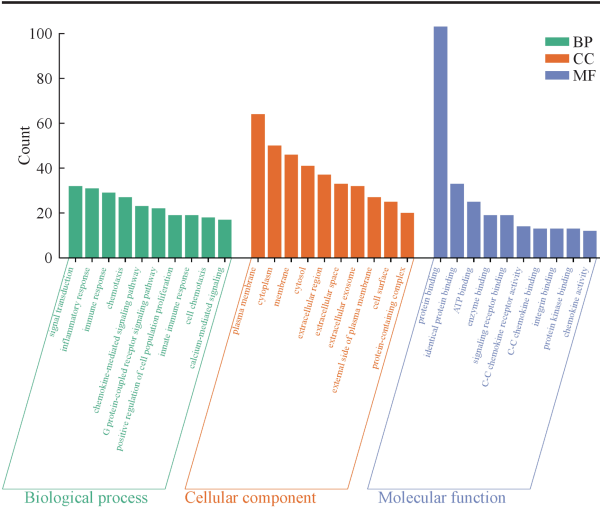


图4 基因本体论富集分析
Figure 4. Gene Ontology enrichment analysis

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

路和 TNF 信号通路等通路也显著富集，见图 5。MAPK 通路调控气道炎症与气道重塑，NF-κB 通路可放大炎症因子释放，TNF 通路则推动气道黏膜炎症级联反应。

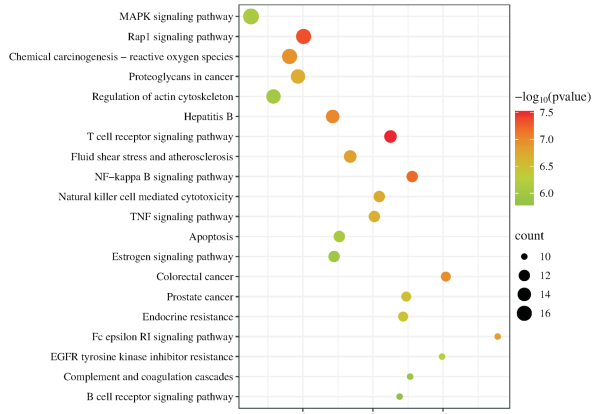


图5 京都基因与基因组百科全书富集分析
Figure 5. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway enrichment analysis

2.5 分子对接

从 PDB 数据库中获得排名前 5 的靶点 TNF (5UUI)、CXCL8 (4XDX)、CCL2 (7S00)、SRC (2H8H) 和 CXCR4 (30DU) 的蛋白。以结合能低于-5.0 kcal/mol 作为具有良好结合活性的判断标准。分子对接结果表明，BaP 与 5 个核心靶点均具有较优的结合能力，见表 2 与图 6。

表 2 苯并芘与过敏性哮喘核心靶点结合亲和力分析结果
Table 2. Analysis results of binding affinity between benzo[a]pyrene and allergic asthma core targets

核心靶点	UniProt ID	PDB ID	结合能 (kcal/mol)
TNF	P01375	5UUI	-7.9
CXCL8	P10145	4XDX	-9.1
CCL2	P13500	7S00	-7.7
SRC	P12931	2H8H	-10.9
CXCR4	P11511	30DU	-11.5

3 讨论

BaP 作为典型多环芳烃类污染物，广泛存在于各类环境介质中，可通过多种途径进入人体蓄积，其环境持久性对呼吸系统健康构成持续威胁 [15]。现有研究证实，BaP 暴露可破坏气道黏膜屏障，激活炎症信号通路，诱发起道高反应性、炎症细胞浸润等病理改变 [16-17]。目前，BaP 调控

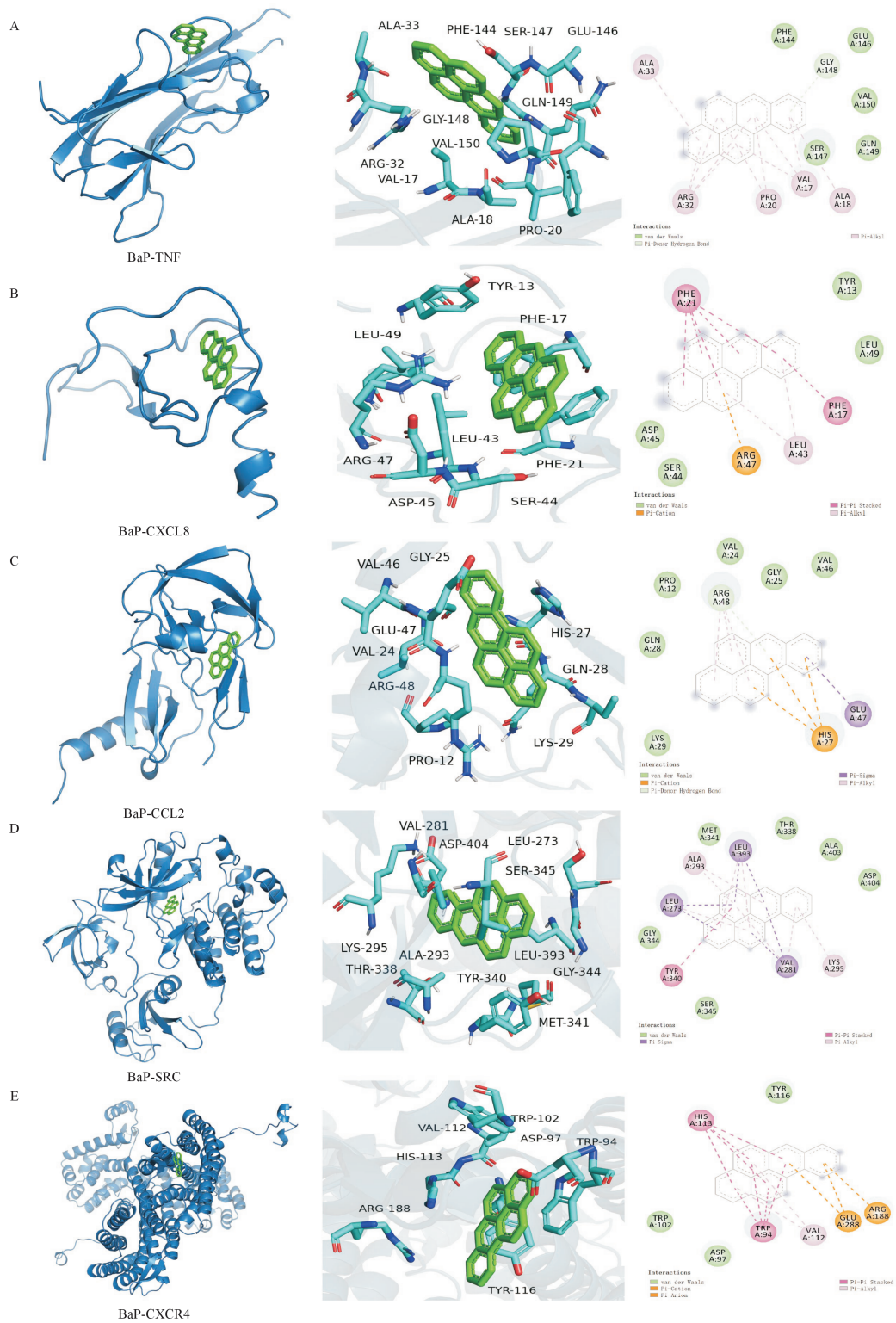


图6 苯并芘与过敏性哮喘核心靶点的分子对接结果

Figure 6. Molecular docking results of benzo[a]pyrene and allergic asthma

注：BaP, benzo[a]pyrene, 苯并芘。A. BaP 与 TNF；B. BaP 与 CXCL8；C. BaP 与 CCL2；D. BaP 与 SRC；E. BaP 与 CXCR4。

AA 病理靶点与信号通路的协同机制尚未完全明确。本研究整合网络毒理学与分子对接技术，探讨了BaP诱发AA的分子机制，以期为BaP暴露风险防控、AA 环境病因干预及治疗靶点筛选提供

理论基础与实践参考。

本研究 PPI 网络分析结果显示，TNF、CXCL8、CCL2、SRC 与 CXCR4 是筛选获得的 BaP 作用于 AA 的核心靶点。TNF 作为 AA 气道慢性炎

症调控网络的关键促炎细胞因子,可在AA小鼠模型中加剧气道炎症、黏液高分泌,驱动哮喘病理表型进展,阻断TNF信号通路能够减少肺组织嗜酸性粒细胞浸润并抑制Th2型细胞因子生成,TNF与IL6阻断联合干预还存在协同治疗作用,是哮喘炎症调控的潜在干预靶点^[18]。Lechner等的研究证实巨噬细胞存在TNF依赖性炎症记忆,可持续放大气道炎症损伤,提示了靶向TNF在哮喘防治中的价值^[19]。CXCL8/IL8属于CXC趋化因子家族,编码基因定位于染色体4q13.3,是炎症调控的关键介质^[20]。Kim等的研究发现,在卵清蛋白(OVA)诱导的小鼠急性AA中,CXCL8作为核心促炎因子,参与高蔗糖摄入诱发的致病性Th2/Th17反应,通过放大炎症效应助推疾病病理进展^[21]。De Volder等的研究证实,在污染物加重的哮喘模型中,CXCL8能够调控中性粒细胞应答,募集其浸润气道并放大炎症级联反应,加重气道损伤^[22]。CCL2在哮喘状态下表达水平升高,浆细胞样树突状细胞可借助气道上皮依赖的胸腺素 $\beta 4$ 抑制CCL2促炎活性以缓解哮喘,提示CCL2具备成为治疗靶点的潜力^[23]。临床研究显示CCL2结合CCR2后可募集中性粒细胞,诱导促炎因子释放与气道平滑肌增殖,加重气道炎症和气道高反应,其表达水平与哮喘病情严重程度密切相关^[24]。原癌基因SRC编码非受体酪氨酸激酶,是介导AA气道重塑的关键信号分子。SRC可激活PI3K/Akt通路,促进炎症因子及IL8释放,增强气道平滑肌增殖收缩能力,介导气道炎症、高反应及重塑^[25]。SRC还参与嗜酸性粒细胞相关炎症,调控支气管成纤维细胞应答,其高表达和哮喘严重程度相关,为BaP加重哮喘的毒理机制提供了依据^[26]。CXCR4是调控AA发病的关键靶点。Ding等发现CXCR4可介导炎症细胞募集,激活Th17/Tc17应答,诱导中性粒细胞胞外诱捕网释放,加剧气道炎症与高反应性^[27]。研究显示CXCR4异常激活与患者炎症加重、病情反复相关,其表达水平或可作为病情及预后评估的潜在参考指标^[28]。综上,五个核心靶点分别从促炎因子释放、炎症细胞募集、气道平滑肌增殖重塑等不同病理环节发挥功能,凭借分子网络核心地位以及与BaP的高亲和力,协同介导AA发生发展,揭示BaP诱导AA的多靶点协同作用机制。

GO富集分析结果显示,BaP与AA交集靶点

涉及炎症反应、免疫应答及趋化因子介导信号通路等关键BP;质膜、细胞质、高尔基体等亚细胞结构为主要富集CC;蛋白质结合、ATP结合及酶结合为核心MF。气道局部炎症活化、免疫细胞趋化募集、细胞内信号转导异常是BaP介导AA发生发展的重要生物学基础,而细胞膜受体识别、胞内蛋白互作及酶活性改变构成了BaP介导哮喘病理进展的分子基础^[29]。这表明BaP可能通过触发炎症与免疫应答紊乱、干扰趋化因子信号转导,作用于细胞膜及胞内信号结构,调控蛋白结合与酶活性,进而参与气道炎症激活、免疫细胞浸润等AA病理生理进程。

KEGG通路富集分析显示,BaP与AA的交集靶点显著富集在MAPK、NF- κ B及TNF通路,三者均为调控AA气道慢性炎症与重塑的核心通路。MAPK通路是介导BaP呼吸与免疫毒性的核心途径,参与气道炎症放大、平滑肌增殖及免疫细胞活化等病理环节^[30]。可通过激活MAPK通路促进促炎因子及Th2相关细胞因子表达,增强气道炎症与高反应性,从而诱发或加重AA。N-乙酰半胱氨酸可抑制BaP诱导的MAPK活化,减少炎症介质释放,进而缓解哮喘样肺部炎症反应^[31]。结合TNF、SRC靶点的调控作用,提示BaP可能通过激活MAPK通路同步推动气道炎症与重塑,形成“炎症-组织损伤”恶性循环,加速AA进展。NF- κ B通路可调控炎症因子网络释放,其持续激活与AA慢性炎症维持密切相关^[32]。生理状态下NF- κ B通路静息,而BaP暴露可结合TNF等靶点解除其抑制,启动下游炎症基因转录,募集粒细胞浸润气道黏膜,放大炎症级联反应;同时促进黏液分泌相关基因表达,加重气道阻塞^[33]。BaP与TNF的高亲和力对接结果,证实BaP可激活NF- κ B通路强化炎症调控,为AA慢性化提供动力。TNF信号通路是调控机体炎症反应的经典途径,其异常激活与疾病严重程度相关^[34]。通路关键分子TNF可通过自分泌与旁分泌激活下游信号,促进免疫细胞活化及Th2型免疫应答,损伤气道上皮屏障^[35]。BaP可直接结合TNF稳定其活性构象,增强通路激活效应,推动炎症因子释放与细胞募集,加剧气道高反应性,说明BaP可能通过调控TNF通路参与AA发病过程。三条通路交联协同调控,MAPK与NF- κ B通路经炎症因子形成正向循环,TNF通路作为上游启动

子强化其激活效应,共同介导BaP诱导的AA病理特征。在炎症反应中,NF- κ B信号通路激活可上调TNF- α 、CCL2及CXCL8表达水平,而这些促炎与趋化因子又能反向激活NF- κ B形成正反馈环路,持续放大炎症反应^[36]。其中,CXCL8与CCL2协同募集中性粒细胞、巨噬细胞浸润气道黏膜,强化局部炎症效应^[37];SRC可通过PI3K/Akt通路促进气道平滑肌细胞增殖和收缩,还能与TNF通路交叉对话,提升炎症信号传导效率^[38];CXCR4与配体CXCL12结合后,可介导Th17细胞募集及炎症因子释放,与TNF、CXCL8等共同推动气道高反应性及气道重塑^[39-40]。TNF、CXCL8等核心靶点通过“上游启动-中游信号放大-下游病理效应”的功能层级关联形成协同调控网络,与MAPK、NF- κ B等富集通路及分子对接数据相互印证,共同揭示了BaP诱导AA的“多通路-多靶点”调控机制。

本研究存在一定局限性。首先,研究结果依赖网络毒理学数据库分析与分子对接体外模拟,缺乏体内外实验验证。公共数据库部分靶点与通路关联缺乏直接实验依据,且未通过动物模型验证TNF、CXCR4等核心靶点的表达调控及MAPK、NF- κ B等通路的体内激活状态,结论的体内适用性与可靠性需进一步验证。其次,未明确BaP暴露的量效与时效关系,未区分其同系物毒性差异,也未探索不同暴露剂量、时长与AA发病及核心靶点/通路激活的关联,难以反映实际环境复杂暴露的毒理效应。最后,所用技术本身存在局限,数据库完整性、算法精度可能影响结果准确性,可能遗漏关键致病机制。

综上,本研究通过网络毒理学方法与分子对接技术,揭示了BaP以“多靶点-多通路”模式影响AA病理进程的潜在机制,为环境污染物与慢性炎症性疾病关联研究提供理论依据。后续可基于本研究筛选的核心靶点与通路,开展体外细胞实验及动物模型验证,进一步明确BaP影响AA的具体分子机制,同时为AA环境防控与治疗靶点筛选提供新的思路。

参考文献

- 1 Tan T, Yang F, Wang Z, et al. Mediated Mendelian randomization analysis to determine the role of immune cells in regulating the effects of plasma metabolites on childhood asthma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(30): e38957. DOI: 10.1097/MD.00000000000038957.
- 2 Hosseini SA, Shateri Z, Abolneshadian F, et al. Does pomegranate extract supplementation improve the clinical symptoms of patients with allergic asthma? A double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1109966. DOI: 10.3389/fphar.2023.1109966.
- 3 Xu Z, Ma H, Liu Y, et al. Analysis of intestinal microorganisms and metabolite in childhood allergic asthma: role in assessing the severity of condition in children[J]. *Front Pediatr*, 2025, 13: 1680620. DOI: 10.3389/fped.2025.1680620.
- 4 Dong B, Xie L, Li Y. Exploring the therapeutic role of natural products in allergic rhinitis based on pathophysiology and signaling pathways[J]. *J Asthma Allergy*, 2025, 18: 1551-1584. DOI: 10.2147/JAA.S550615.
- 5 Song W, Ni S, Fu Y, et al. Uncovering the mechanism of Moxing Ganshi decoction on asthma from a systematic perspective: a network pharmacology study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17362. DOI: 10.1038/s41598-018-35791-9.
- 6 Wang E, Liu X, Tu W, et al. Benzo(a)pyrene facilitates dermatophagoides group 1 (Der f 1)-induced epithelial cytokine release through aryl hydrocarbon receptor in asthma[J]. *Allergy*, 2019, 74(9): 1675-1690. DOI: 10.1111/all.13784.
- 7 Bulut B, Rigano L, Doria HB, et al. A multigenerational study can detect the evolutionary response to BaP exposure in the non-biting freshwater midge *Chironomus riparius*[J]. *Chemosphere*, 2024, 358: 142242. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2024.142242.
- 8 Lei Q, Du C, Ma Y, et al. Identifying piRNAs that regulate BaP-induced lung injuries: a bottom-up approach from toxicity pathway investigation to animal validation[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 277: 116330. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2024.116330.
- 9 Yanagisawa R, Koike E, Win-Shwe TT, et al. Effects of lactational exposure to low-dose BaP on allergic and non-allergic immune responses in mice offspring[J]. *J Immunotoxicol*, 2018, 15(1): 31-40. DOI: 10.1080/1547691X.2018.1442379.
- 10 Du B, Xiao X, Wang H, et al. Evaluation of the impact of BaP exposure on the gut microbiota and allergic responses in an OVA-sensitized mouse model[J]. *Environ Health Perspect*, 2023, 131(6): 67004. DOI: 10.1289/EHP11874.
- 11 Zou H, Duan J, Xie Y, et al. Benzo[a]pyrene exacerbates allergen-induced airway inflammation through NLRP3-dependent dendritic cell activation and pathogenic T helper cell polarization[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1699886. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1699886.
- 12 Ran S, Gu D, Zhao Y, et al. Integrated network toxicology, molecular docking, molecular dynamics simulation, and experimental verification to elucidate the mechanism of hepatotoxicity and processing detoxification in *Fructus Meliae* Toosendan[J]. *Toxicol*, 2026, 271: 108933. DOI: 10.1016/j.toxicol.2025.108933.
- 13 Xu K, Zhang Q, Shen Z, et al. Analysis of toxicity and mechanisms of aspartame in kidney stones with network toxicology and molecular docking strategy[J]. *Sci Rep*, 2025,

- 15(1): 45563. DOI: [10.1038/s41598-025-29822-5](https://doi.org/10.1038/s41598-025-29822-5).
- 14 Fan Z, Du H, Zhou X, et al. Network toxicology and molecular docking reveal the toxicological mechanisms of DEHP in bone diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(22): 10895. DOI: [10.3390/ijms262210895](https://doi.org/10.3390/ijms262210895).
- 15 Zhang M, Lv X, Wang C, et al. Molecular mechanisms of dose-dependent regulation of hepatic lipid metabolism by BaP through modulation of AhR binding to XRE1 or XRE3[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1595566. DOI: [10.3389/fphar.2025.1595566](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1595566).
- 16 Lindner K, Webering S, Stroebele M, et al. Low dose carbon black nanoparticle exposure does not aggravate allergic airway inflammation in mice irrespective of the presence of surface polycyclic aromatic hydrocarbons[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 8(4): 213. DOI: [10.3390/nano8040213](https://doi.org/10.3390/nano8040213).
- 17 Chowdhury PH, Kitamura G, Honda A, et al. Synergistic effect of carbon nuclei and polyaromatic hydrocarbons on respiratory and immune responses[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(9): 2172–2181. DOI: [10.1002/tox.22430](https://doi.org/10.1002/tox.22430).
- 18 Namakanova OA, Gorshkova EA, Zvartsev RV, et al. Therapeutic potential of combining IL-6 and TNF blockade in a mouse model of allergic asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3521. DOI: [10.3390/ijms23073521](https://doi.org/10.3390/ijms23073521).
- 19 Lechner A, Henkel FDR, Hartung F, et al. Macrophages acquire a TNF-dependent inflammatory memory in allergic asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149(6): 2078–2090. DOI: [10.1016/j.jaci.2021.11.026](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.026).
- 20 Masood O, Kumar S, Kant S, et al. Association of polymorphisms of antioxidants (GSTM1/T1) and inflammation-related genes (CXCL8, IL-33, and IL-6) with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *J Appl Genet*, 2025, DOI: [10.1007/s13353-025-01016-9](https://doi.org/10.1007/s13353-025-01016-9).
- 21 Kim HJ, Dinh DTT, Yang J, et al. High sucrose intake exacerbates airway inflammation through pathogenic Th2 and Th17 response in ovalbumin (OVA)-induced acute allergic asthma in C57BL/6 mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2024, 124: 109504. DOI: [10.1016/j.jnubio.2023.109504](https://doi.org/10.1016/j.jnubio.2023.109504).
- 22 De Volder J, Bontinck A, De Grove K, et al. Trajectory of neutrophilic responses in a mouse model of pollutant-aggravated allergic asthma[J]. *Environ Pollut*, 2023, 329: 121722. DOI: [10.1016/j.envpol.2023.121722](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121722).
- 23 Li Y, Chen Z, Han M, et al. Plasmacytoid dendritic cells alleviate allergic asthma via airway epithelial cell-dependent thymosin β 4 expression[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2025, 156(1): 171–185. DOI: [10.1016/j.jaci.2025.01.047](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.047).
- 24 Cheng M, Shang PP, Wei DD, et al. Modulation of lung CD11b⁺ dendritic cells by acupuncture alleviates Th2 airway inflammation in allergic asthma[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 67. DOI: [10.1186/s13020-025-01119-9](https://doi.org/10.1186/s13020-025-01119-9).
- 25 Zhang HL, Zhang HY, Wang L, et al. Bioinformatics and network pharmacology identify the therapeutic role of guominkang in allergic asthma by inhibiting PI3K/Akt signaling[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2805–2821. DOI: [10.2147/JIR.S484251](https://doi.org/10.2147/JIR.S484251).
- 26 Bernau K, Leet JP, Floerke H, et al. Interleukin-1 α is a critical mediator of the response of human bronchial fibroblasts to eosinophilic inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 528. DOI: [10.3390/cells10030528](https://doi.org/10.3390/cells10030528).
- 27 Ding Z, Dowling MR, Wade-Vallance AK, et al. Long-lived IgE plasma cells persist in secondary lymphoid tissues using a navitoclax-sensitive survival program[J]. *Immunity*, 2025, 58(11): 2704–2716. DOI: [10.1016/j.immuni.2025.10.006](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.10.006).
- 28 Impellizzeri D, Ridder F, Raebler ME, et al. IL-4 receptor engagement in human neutrophils impairs their migration and extracellular trap formation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(1): 267–279. DOI: [10.1016/j.jaci.2019.01.042](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.042).
- 29 Lu X, Ji S, Liu J, et al. Benzo(a)pyrene aggregating lung inflammation via inducing IL1R1 expression in asthma: insights from network toxicology, single-cell transcriptomics, and Mendelian randomization[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2026, 321: 120415. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2026.120415](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2026.120415).
- 30 Vázquez-Gómez G, Rocha-Zavaleta L, Rodríguez-Sosa M, et al. Benzo(a)pyrene activates an AhR/Src/ERK axis that contributes to CYP1A1 induction and stable DNA adducts formation in lung cells[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 289: 54–62. DOI: [10.1016/j.toxlet.2018.03.012](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.012).
- 31 Zhao H, Fu L, Xiang HX, et al. N-acetylcysteine alleviates pulmonary inflammatory response during benzo(a)pyrene-evoked acute lung injury[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(3): 3474–3486. DOI: [10.1007/s11356-021-15914-y](https://doi.org/10.1007/s11356-021-15914-y).
- 32 Zhang ZQ, Bao YW, Wang H, et al. Artesunate alleviates chronic allergic rhinitis and asthma syndrome via the CCR3/NF- κ B pathway: a comprehensive analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 166: 115562. DOI: [10.1016/j.intimp.2025.115562](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115562).
- 33 Alwanian WM. Fisetin mitigates chronic lung injury induced by benzo(a)pyrene by regulation of inflammation and oxidative stress[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(3): 209. DOI: [10.3390/cimb47030209](https://doi.org/10.3390/cimb47030209).
- 34 He L, Yin R, Hang W, et al. Oxygen glucose deprivation-induced lactylation of H3K9 contributes to M1 polarization and inflammation of microglia through TNF pathway[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2371. DOI: [10.3390/biomedicines12102371](https://doi.org/10.3390/biomedicines12102371).
- 35 Gala CK, Sandeep, Pande AH, et al. Bispecific domain antibody attenuates airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in ovalbumin-lipopolysaccharide induced asthma model by inhibiting IL-23 and TNF- α [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2025, 88: 102347. DOI: [10.1016/j.pupt.2025.102347](https://doi.org/10.1016/j.pupt.2025.102347).
- 36 Tan S, Chen W, Kong G, et al. Peripheral inflammation and neurocognitive impairment: correlations, underlying mechanisms, and therapeutic implications[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1305790. DOI: [10.3389/fnagi.2023.1305790](https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1305790).
- 37 Bohmwald K, Andrade CA, Kalergis AM. Contribution of pro-inflammatory molecules induced by respiratory virus infections to neurological disorders[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(4): 340. DOI: [10.3390/ph14040340](https://doi.org/10.3390/ph14040340).
- 38 Wang J, Ding N, Chen C, et al. Adropin: a key player in immune

- cell homeostasis and regulation of inflammation in several diseases[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1482308. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1482308](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1482308).
- 39 Brandhofer M, Hoffmann A, Blanchet X, et al. Heterocomplexes between the atypical chemokine MIF and the CXC-motif chemokine CXCL4L1 regulate inflammation and thrombus formation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(10): 512. DOI: [10.1007/s00018-022-04539-0](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04539-0).
- 40 Kubo F, Ariestanti DM, Oki S, et al. Loss of the adhesion G-protein coupled receptor ADGRF5 in mice induces airway inflammation and the expression of CCL2 in lung endothelial cells[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 11. DOI: [10.1186/s12931-019-0973-6](https://doi.org/10.1186/s12931-019-0973-6).
- 收稿日期: 2026 年 01 月 07 日 修回日期: 2026 年 09 月 14 日
本文编辑: 沈 力 黄 笛

引用本文: 李道媛, 黄禹力, 王桢, 等. 基于网络毒理学与分子对接探讨苯并芘暴露对过敏性哮喘的影响[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(9): 654–663. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202601022.

Li DY, Huang YL, Wang Z, et al. Exploring the impact of benzo[a]pyrene exposure on allergic asthma based on network toxicology and molecular docking[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(9): 654–663. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202601022.