

## 综述

## 肥胖对卵泡与卵母细胞的影响

张丽婧,张岭,王茵 审校

(浙江省医学科学院,浙江 杭州 310013)

**摘要:**肥胖是近几十年来影响全球居民健康的重大公共卫生问题之一。近年来的研究发现,肥胖也是导致女性不孕的一个重要因素。由于卵泡与卵母细胞的正常发育是维持雌性生殖的生理基础,因此,许多学者将研究视角转向肥胖对卵泡和卵母细胞结构与功能的影响。综合当前研究进展可知,肥胖可影响卵泡及卵母细胞的数量与结构,干扰卵泡与卵母细胞的正常发育。一般认为肥胖可通过氧化应激与内质网应激、内分泌环境、脂肪因子等方面来影响卵泡和卵母细胞,但其特异性作用机理尚不清楚。未来的研究需要进一步探讨肥胖干扰卵泡和卵母细胞存活、发育的具体途径,并针对其中关键环节,提出合理的干预措施。本文结合国内外文献就肥胖对卵泡与卵母细胞的影响进行总结与探讨。

**关键词:**肥胖; 卵泡; 卵母细胞; 发育; 不孕

中图分类号:R155; Q2 文献标志码:A 文章编号:1004-8456(2015)04-0468-04

DOI:10.13590/j.cjfh.2015.04.025

## Impact of obesity on ovarian follicle and oocyte

ZHANG Li-jing, ZHANG Ling, WANG yin

(Zhejiang Academy of Medical Sciences, Zhejiang Hangzhou 310013, China)

**Abstract:** Obesity has emerged as an important public health problem in recent several decades, and been regarded as an important factor of female infertility as well. Many researchers focused on the impact of obesity on follicle and oocyte structure and function, because successful development and normal structure of ovarian follicle and oocyte were the basis of healthy female reproduction. Current evidence has indicated that obesity and its concomitant events impair the number and structure of oocyte and follicle in ovary, as well as its maturation development. It is recognized that obesity may induce above impairment through the disorders in oxidative stress and endoplasmic reticulum stress, hormone and adipokines. However, the specific mechanism remained unclear. Future study is needed to elucidate the pathway through which obesity impairs the survival and development of ovarian follicles and oocytes, and propose reasonable measures against the impairment.

**Key words:** Obesity; follicle; oocyte; development; infertility

卵泡是维持雌性生殖功能的物质基础,其数量在出生前后即已确定下来。在出生后的几十年,受性激素调控,每个月经周期内有一定数量的卵泡由始基卵泡发育至成熟卵泡,并完成排卵过程。鉴于卵泡及卵母细胞存活的长期性(从十几年至几十年)以及其数量的有限性,体内外环境因素可在卵

泡中形成累积效应,其后果往往是比较严重的。

肥胖是危害人类健康的一大公共卫生问题,不仅诱发心血管疾病、糖脂代谢紊乱、肿瘤等疾病,还会累及生殖系统。人群调查与动物试验研究证明肥胖可导致雌性生殖系统中多种病理生理异常,如卵泡凋亡、卵母细胞成熟紊乱、卵子受精能力和受精后胚胎发育潜能低下,严重者会伴有卵巢综合征(PCOS),甚至不孕<sup>[1-4]</sup>。本文将围绕此点展开综述,以生殖功能为着眼点,分析肥胖对卵泡结构与功能、卵母细胞成熟与发育的影响及其作用机制。

## 1 肥胖对卵泡和卵母细胞数量的影响

人群研究结果显示,身体质量指数(BMI)与体外受精(IVF)术中超排卵子数目存在负相关,肥胖患者获卵数明显低于正常人群<sup>[5]</sup>。在给予避孕药

收稿日期:2014-10-14

基金项目:国家自然科学基金(81001260);浙江省自然科学基金(Y2100794);浙江省营养学医学支撑学科建设(11-zc03);浙江省科技厅项目(2011F20038、2013F10007、2007C12019);浙江省151人才培养项目

作者简介:张丽婧 硕士生 研究方向为营养与食品卫生学  
E-mail:754167746@qq.com

通讯作者:王茵 研究员 研究方向为营养与健康关系  
E-mail:wy3333@163.com

抑制卵泡发育后,肥胖女性体内雌二醇( $E_2$ )水平仍出现较大幅度的波动,由于 $E_2$ 主要是由发育中卵泡颗粒细胞分泌,这提示肥胖患者体内卵泡处于相对旺盛的发育状态<sup>[6]</sup>。

在高脂膳食诱导大鼠肥胖模型中,始基卵泡的数量和百分比均明显降低,其原因是肥胖促进了卵泡的发育过程,导致卵泡数量因过早发育或闭锁而减少<sup>[4]</sup>;来自肥胖 Zucker 大鼠的卵巢原位末端转移酶标记(TdT-mediated dUTP Nick-End Labeling, TUNEL)染色结果表明,5周龄肥胖大鼠的卵泡闭锁发生率要明显高于正常对照组;免疫组化结果显示,卵巢颗粒细胞核内有大量凋亡因子 FOXO1 (Forkhead box O1)蛋白(参与细胞分化、阻滞和凋亡的一个重要转录因子)的聚积<sup>[7]</sup>。此外,孕期肥胖还会影响子代卵巢中卵泡数目。在对膳食诱导肥胖的孕鼠(大鼠和小鼠)进行研究时发现,肥胖母鼠的子鼠卵泡数目明显减少,其机制可能是上调促凋亡(如 FOXO3)、发育相关基因(如转化生长因子-9 基因)的表达,促进卵泡过早发育或凋亡<sup>[3-4]</sup>。在载脂蛋白 E 基因(*ApoE*)敲除诱导的肥胖小鼠中,卵巢存在严重的胆固醇和脂肪堆积,血清雌二醇( $E_2$ )和孕酮水平明显降低,卵巢中凋亡相关基因的高表达,如 BCL<sub>2</sub> 相关死亡促进因子(BAD)和结节性硬化复合物蛋白 2 基因(*Tsc2*)<sup>[8]</sup>。由此可见,肥胖患者卵泡的丢失主要源于两个方面,一是始基卵泡的异常活化,提前启动卵泡发育过程,通过排卵和闭锁两种形式丧失大量卵泡储备;另一方面是诱导各发育阶段卵泡的凋亡。

## 2 肥胖对卵泡结构的影响

在膳食诱导的肥胖大鼠中,卵巢重量明显升高,卵泡结构也呈现明显异常。窦前卵泡和窦卵泡周围皮层细胞中出现大量脂滴,呈不规则形状;卵泡内的颗粒细胞也表现出类似的特征<sup>[9]</sup>。肥胖人群在超促排卵后,卵丘复合体中的颗粒数量与排布呈明显的不良状态;卵丘颗粒细胞扩展程度较低,预示其受精结果较差<sup>[10]</sup>。在对 Zucker 小鼠的研究中,小鼠窦前和窦卵泡的颗粒细胞 TUNEL 阳性率明显升高;且窦卵泡的数量明显较少<sup>[11]</sup>。

## 3 肥胖对卵母细胞质量的影响

伴随着卵泡的发育,卵母细胞启动并完成 2 次减数分裂,形成成熟、待受精的卵细胞,此过程为卵母细胞成熟过程。卵母细胞成熟过程中伴随着细胞的核成熟与胞质成熟,前者是指减数分裂染色体的正常凝集、排列与分配,后者是指卵母细胞胞质内储备足量

的能量(如线粒体)和抗氧化物质(如谷胱甘肽)。

辅助生殖研究结果表明,肥胖女性超排的卵子在受精后,双原核(2PN)形成率(受精成功标志)在肥胖人群中较低,提示卵细胞功能受损<sup>[5]</sup>。高脂膳食喂养小鼠 16 周诱导肥胖后,排出卵细胞的质量明显受损。即使这些细胞离开母体环境,体外受精后胚胎发育也明显滞后,发育为囊胚迟缓,并伴有异常囊胚分化<sup>[12]</sup>。因此,肥胖对卵母细胞质量的影响是持久的。

肥胖可直接损伤卵母细胞的质量。肥胖小鼠卵泡中会排出的非整倍体卵母细胞数量升高,结果导致早期胚胎丢失<sup>[13-14]</sup>。同时,肥胖还可干扰卵母细胞的亚细胞结构。免疫荧光结果显示,肥胖小鼠的纺锤体较为紊乱,染色体也未形成齐整的赤道板,纺锤体和染色体的正常排列受干扰<sup>[13]</sup>。除了影响核成熟外,肥胖还可影响卵母细胞的质成熟。电镜结果显示,肥胖小鼠卵细胞内线粒体内膜嵴状结构稀疏。这些卵细胞在受精后也会导致早期胚胎丢失。即使亚细胞结构正常的卵细胞,在受精后仍会出现宫内生长迟缓和脑发育异常<sup>[13]</sup>。

此外,膳食诱导的肥胖可引起卵母细胞内的分子表型改变。高胰岛素和高瘦素(leptin, LEP)水平会导致卵母细胞发育相关基因(如转化生长因子 9、骨形成蛋白-15 等)的转录水平升高,同时影响卵细胞受精后的胚胎发育潜能。但上述基因 mRNA 表达上调与胚胎发育受损之间的关系仍不清楚,研究者推测这些基因的过高表达会干扰细胞内 RNA 翻译与降解机制,引起卵母细胞成熟过程失常<sup>[15]</sup>。

## 4 肥胖损伤卵泡、卵母细胞结构与功能的相关机制

### 4.1 肥胖引起内质网应激与氧化应激

在肥胖者机体内,卵泡微环境中往往存在代谢紊乱,如脂质堆积、胰岛素抵抗等。人体研究表明,肥胖妇女卵泡液中甘油三酯(TG)和游离脂肪酸(FFA)水平明显高于正常对照人群。动物试验也证明,在给予 4 周的高脂饮食后小鼠卵丘卵母复合体(COCs)中脂质含量明显增加。体外试验结果显示,用肥胖患者卵泡液培养的小鼠卵母细胞(COCs)中脂滴明显高于正常组,核成熟率也较低<sup>[16-17]</sup>。

肥胖体内脂质局部沉积与代谢紊乱,可造成线粒体负荷过高,产生大量活性氧自由基,形成氧化应激。在高脂诱导肥胖小鼠中,卵母细胞中线粒体功能发生改变,表现为线粒体 DNA 增加、膜电位升高和生物合成增加、活性氧自由基增加、谷胱甘肽(GSH)减少、伴有后续胚胎发育滞后。脂质异常堆积会导致脂毒性,可诱导内质网应激反应——非折

叠蛋白反应(UPR),最终诱导细胞死亡。4周高脂饲料处理后,小鼠卵丘-卵母细胞复合体和颗粒细胞中的内质网紧张标志物的 mRNA 表达明显增加,卵丘细胞和颗粒细胞产生凋亡<sup>[17-19]</sup>。

肥胖患者机体常伴有胰岛素抵抗,这也是引起卵泡内氧化应激的一个重要原因<sup>[20]</sup>。在高脂膳食诱导的肥胖大鼠中,卵巢组织胰岛素信号转导关键蛋白 IRS-1 和磷酸化 AKT 表达明显降低,提示肥胖可导致卵泡内胰岛素敏感性受损<sup>[9]</sup>。此外,有研究发现 BMI 值较高、血糖正常的女性其卵泡液中葡萄糖和乳酸会升高<sup>[21]</sup>,说明卵泡内葡萄糖利用受抑制,间接提示存在胰岛素抵抗。动物试验结果表明,由于胰岛素抵抗的存在,卵母细胞失去氧化应激平衡,还原型 GSH 含量及还原型 GSH/氧化型 GSSG 比值降低,导致细胞氧化损伤、线粒体结构与功能异常、细胞凋亡等,最终形成的可受精 MII 阻滞卵母细胞数量明显降低<sup>[22]</sup>;同样的现象也存在于卵泡颗粒细胞,尤其是卵丘颗粒细胞<sup>[23]</sup>。

#### 4.2 肥胖干扰内分泌环境

肥胖可通过干扰机体内分泌系统来影响卵母细胞的成熟过程及其质量。一个典型的例子是在 IVF 的超促排卵过程中,肥胖女性需要更大剂量的促性腺激素来刺激卵泡发育,说明肥胖人群内分泌系统对促性腺激素的敏感性较低<sup>[24]</sup>。在具有正常生育力、月经周期正常的肥胖女性中,FSH、LH 和抑制素 B 水平明显降低<sup>[4]</sup>。但是肥胖对 E<sub>2</sub> 的影响尚存在争议。有学者指出,肥胖可增强脂肪组织中的芳香化作用,提高机体的雌激素分泌水平<sup>[25]</sup>。但是,一项动物试验研究显示,基因敲除诱导肥胖小鼠的雌激素水平却是降低的<sup>[8]</sup>。鉴于雌激素在卵泡和卵母细胞生长发育过程中的重要作用,探讨肥胖对雌激素合成的确切影响具有重要意义。肥胖机体由于存在胰岛素抵抗,往往伴有高胰岛素血症。胰岛素可抑制类固醇激素结合球蛋白(SHBG)的表达,导致睾酮、二氢睾酮、雄烯二醇升高<sup>[24]</sup>。对于卵泡来说,雄性激素是导致其凋亡与发育障碍的一个重要因素(如在部分 PCOS 机体内就存在高雄性激素水平)。在敲除卵巢间质细胞和卵泡膜细胞中胰岛素受体基因后,高脂膳食仍可以诱导出肥胖表型,但是生育力和高睾酮血症得到较好,明确了肥胖机体中高胰岛素血症与不育及高睾酮血症之间的因果关系<sup>[26]</sup>。

#### 4.3 引起脂肪细胞因子表达异常

脂肪组织还可脂肪细胞因子分泌异常,通过循环系统作用于卵泡局部或相关系统来影响卵泡/卵母细胞结构与功能。现在已有过研究的脂肪细胞

因子有趋化素(Chemerin)、LEP 和脂联素(APN)。在肥胖机体中,Chemerin 可负调节 FSH 诱导的卵泡中类固醇激素合成,阻碍卵泡结构与功能的成熟,导致不孕<sup>[27]</sup>。LEP 是由 *ob* 基因编码的由 167 个氨基酸组成的多肽,广泛参与雌生殖功能的多个环节。体外研究表明,LEP 可通过第二信使 cAMP 介导的信号途径抑制人类颗粒细胞中类固醇激素合成<sup>[28]</sup>。APN 是由脂肪分泌的对卵泡和卵细胞具有保护作用的细胞因子。一项对辅助生殖治疗患者的研究表明,卵泡液中 LEP/APN 比值影响卵母细胞的后续发育潜力。该比值较高时,受精后胚胎的发育成功率明显较高;且这种相关性独立于胰岛素抵抗状态以及卵泡胰岛素水平<sup>[29]</sup>。

## 5 小结

综上所述,肥胖会对卵泡和卵细胞结构与功能具有明确的损害。但当前研究尚未明确哪些肥胖相关因素发挥作用,作用部分及靶点也不清楚。鉴于代谢综合征和不孕症的持续高发,未来研究需要联合使用营养学、生殖医学、现代分子生物学等手段,重点探讨肥胖与不孕症之间的具体联系,阐明肥胖对卵泡和卵细胞结构与功能影响的机制,为制定肥胖人群的卵泡保护措施与策略提供理论基础。

## 参考文献

- [1] Misichronis G, Georgopoulos N A, Marioli D J, et al. The influence of obesity on androstenedione to testosterone ratio in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenemia [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28 (4): 249-252.
- [2] Dallal C M, Brinton L A, Bauer D C, et al. Obesity-related hormones and endometrial cancer among postmenopausal women: a nested case-control study within the B-FIT cohort [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(1): 151-160.
- [3] Cheong Y, Sadek K H, Bruce K D, et al. Diet-induced maternal obesity alters ovarian morphology and gene expression in the adult mouse offspring [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(3): 899-907.
- [4] WANG N, LUO L L, XU J J, et al. Obesity accelerates ovarian follicle development and follicle loss in rats [J]. *Metabolism*, 2014, 63(1): 94-103.
- [5] Valckx S D, De Pauw I, De Neubourg D, et al. BMI-related metabolic composition of the follicular fluid of women undergoing assisted reproductive treatment and the consequences for oocyte and embryo quality [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27 (12): 3531-3539.
- [6] Segall-Gutierrez P, Taylor D, LIU X, et al. Follicular development and ovulation in extremely obese women receiving depo-medroxyprogesterone acetate subcutaneously [J]. *Contraception*, 2010, 81(6): 487-495.
- [7] Kajihara T, Uchino S, Suzuki M, et al. Increased ovarian follicle

- atresia in obese Zucker rats is associated with enhanced expression of the forkhead transcription factor FOXO1 [J]. *Med Mol Morphol*,2009,42(4):216-221.
- [ 8 ] ZHANG T, DAI P, CHENG D, et al. Obesity occurring in apolipoprotein E-knockout mice has mild effects on fertility [J]. *Reproduction*,2014,147(2):141-151.
- [ 9 ] Akamine E H, Marcal A C, Camporez J P, et al. Obesity induced by high-fat diet promotes insulin resistance in the ovary [J]. *J Endocrinol*,2010,206(1):65-74.
- [ 10 ] Downs S M, Mosey J L, Klinger J. Fatty acid oxidation and meiotic resumption in mouse oocytes [J]. *Mol Reprod Dev*,2009,76(9):844-853.
- [ 11 ] Brisard D, Chesnel F, Elis S, et al. Tribbles expression in cumulus cells is related to oocyte maturation and fatty acid metabolism [J]. *J Ovarian Res*,2014,7:44.
- [ 12 ] Minge C E, Bennett B D, Norman R J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reverses the adverse effects of diet-induced obesity on oocyte quality [J]. *Endocrinology*,2008,149(5):2646-2656.
- [ 13 ] Luzzo K M, WANG Q, Purcell S H, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects [J]. *PLoS One*,2012,7(11):e49217.
- [ 14 ] Jungheim E S, Schoeller E L, Marquard K L, et al. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring [J]. *Endocrinology*,2010,151(8):4039-4046.
- [ 15 ] Pohlmeier W E, XIE F, Kurz S G, et al. Progressive obesity alters the steroidogenic response to ovulatory stimulation and increases the abundance of mRNAs stored in the ovulated oocyte [J]. *Mol Reprod Dev*,2014,81(8):735-747.
- [ 16 ] YANG X, WU L L, Chura L R, et al. Exposure to lipid-rich follicular fluid is associated with endoplasmic reticulum stress and impaired oocyte maturation in cumulus-oocyte complexes [J]. *Fertil Steril*,2012,97(6):1438-1443.
- [ 17 ] WU L L, Dunning K R, YANG X, et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates [J]. *Endocrinology*,2010,151(11):5438-5445.
- [ 18 ] Westhoff C L, Reinecke I, Bangerter K, et al. Impact of body mass index on suppression of follicular development and ovulation using a transdermal patch containing 0.55 mg ethinyl estradiol/2.1 mg gestodene: a multicenter, open-label, uncontrolled study over three treatment cycles [J]. *Contraception*,2014,90(3):272-279.
- [ 19 ] Borradaile N M, HAN X, Harp J D, et al. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death [J]. *J Lipid Res*,2006,47(12):2726-2737.
- [ 20 ] OU X H, LI S, WANG Z B, et al. Maternal insulin resistance causes oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mouse oocytes [J]. *Hum Reprod*,2012,27(7):2130-2145.
- [ 21 ] Robker R L, Akison L K, Bennett B D, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2009,94(5):1533-1540.
- [ 22 ] WANG Q, Ratchford A M, CHI M M, et al. Maternal diabetes causes mitochondrial dysfunction and meiotic defects in murine oocytes [J]. *Mol Endocrinol*,2009,23(10):1603-1612.
- [ 23 ] WANG Q, Frolova A I, Purcell S, et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in cumulus cells of type I diabetic mice [J]. *PLoS One*,2010,5(12):e15901.
- [ 24 ] Tamer E C, Senturk L M. The impact of body mass index on assisted reproduction [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*,2009,21(3):228-235.
- [ 25 ] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer M S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2002,11(12):1531-1543.
- [ 26 ] WU S, Divall S, Nwaopara A, et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell [J]. *Diabetes*,2014,63(4):1270-1282.
- [ 27 ] WANG Q, Kim J Y, XUE K, et al. Chemerin, a novel regulator of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome [J]. *Endocrinology*,2012,153(11):5600-5611.
- [ 28 ] Valckx S D, Arias-Alvarez M, De Pauw I, et al. Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment: a descriptive cross-sectional study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*,2014,12(1):13.
- [ 29 ] LI L, Ferin M, Sauer M V, et al. Ovarian adipocytokines are associated with early in vitro human embryo development independent of the action of ovarian insulin [J]. *J Assist Reprod Genet*,2012,29(12):1397-1404.