

肥胖影响卵母细胞质量的研究进展

王婷^{1,2}, 郭家煜^{2,3}, 姜一琳^{2,3}, 陈欢欢², 张翠莲^{2*}

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建项目(项目编号: SBJ202001002); 国家自然科学基金(项目编号: 82001632)

作者单位: 1. 450003 河南 郑州, 河南大学人民医院生殖医学中心; 2. 450003 河南 郑州, 河南省人民医院生殖医学中心; 3. 450003 河南 郑州, 郑州大学人民医院生殖医学中心

作者简介: 王婷, 河南大学人民医院硕士研究生在读, 主要研究方向为辅助生殖技术

* 通信作者, E-mail: luckyzcl@qq.com

【关键词】 肥胖; 卵母细胞; 减数分裂; 表观遗传修饰

【中图分类号】 R 321.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2024)12-028-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.12.08

肥胖是指体内存在异常和/或过量的脂肪积累, 从而损害健康的身体状态。经常使用的测量方法包括皮褶厚度、腰臀比和体质量指数(body mass index, BMI)。其中, BMI 是衡量人体肥胖的关键指标。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据欧美人群的数据制定了一个国际标准: $25.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30.0 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $\text{BMI} \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖。由于种族、饮食习惯不同, 相同 BMI 条件下, 中国人群普遍比欧美人群体脂比例更高, WHO 的 BMI 标准并不适用于中国人群^[1]。因此, 国际生命科学学会中国肥胖问题工作组(Working Group on Obesity in China, WGO)制定了中国成人 BMI 参考标准($24.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为超重, $\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖)。

肥胖是导致高血压、血脂异常、糖尿病等慢性疾病的主要原因^[2]。同时, 大量研究证明, 肥胖可引起女性月经紊乱和排卵功能障碍, 育龄期女性肥胖与女性不孕症患病率增加、流产率升高、活产率降低相关^[3]。母体肥胖与子代肥胖、脂肪肝、心血管疾病、糖尿病及肾损伤之间有关联性^[4-5]。研究表明, 肥胖可以通过影响卵母细胞及胚胎质量引起不孕女性体外受精/卵胞质内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)周期植入率、临床妊娠率及活产率降低, 流产率增加^[6-8]。故本文对肥胖影响卵母细胞质量的机制进行综述, 希望能为改善肥胖女性生殖健康提供帮助。

1 肥胖的流行病学

1980 年以来, 大多数国家肥胖患病率持续上升, 截至 2015 年, 全球有 6.037 亿成年人肥胖, 且女性肥胖患病率普遍高于男性^[9]。据世界肥胖联合会(The World Obesity Federation, WOF)预测, 到 2030 年, 全球将有 10 亿人患有肥胖症(1/5 的女性和 1/7 的男性)^[10]。在过去 20 年间, 中国的超重率、肥胖率持续升高^[11]。据文献统计, 目前中国约有 50% 以上的成年人超重或肥胖, 是

世界上超重或肥胖人数最多的国家^[12]。Wang 等^[13]根据 1992 年至 2018 年全国超重及肥胖患病率调查结果预测, 截止 2030 年, 中国成年人(≥ 18 岁)超重或肥胖患病率将达到 65.3%。

2 肥胖对卵母细胞质量的影响

Hu 等^[14]分析 6 858 例患者的助孕周期, 发现体重正常组患者的获卵数[14(10-18) vs. 13(9-17), $P < 0.001$]、MII 数[12(9-16) vs. 12(8-15), $P < 0.001$]、卵裂数[10(7-13) vs. 9(6-13), $P < 0.001$]、囊胚形成率(62.5% vs. 60%, $P = 0.481$)较高 BMI 组增加。与正常体重女性比较, 肥胖女性胰岛素水平和雄激素水平升高, 雄激素通过芳香化酶转变为雌激素, 负反馈抑制卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的生成, 进而影响卵母细胞的发育及成熟^[15]。动物实验表明, 相较于正常饮食小鼠, 高脂饮食(high fat diet, HFD)诱导的肥胖小鼠卵母细胞数量减少(19 ± 8.9 vs. 14 ± 5.5 , $P < 0.05$)、成熟率降低, 非整倍体率增加、卵母细胞质量降低、妊娠率降低(100% vs. 12.5%)^[16-19]。然而, 肥胖小鼠控制热量饮食 6 周后, 卵母细胞质量改善, 妊娠率增加(12.5% vs. 100%)^[18]。

3 肥胖影响卵母细胞质量的相关机制

3.1 卵母细胞减数分裂异常

减数分裂是配子形成的重要事件之一。女性青春后期, 在 LH 峰的刺激下, 卵母细胞恢复减数分裂, 染色体聚集, 纺锤体组装, 同源染色体分离, 第一极体排出, 完成第一次减数分裂, 形成次级卵母细胞。次级卵母细胞很快进入第二次减数分裂, 并停滞在分裂中期, 纺锤体完成组装并将姐妹染色体排列在赤道板上^[20]。在受精后, 卵母细胞减数分裂恢复, 姐妹染色体分离, 第二极体排出。纺锤体组装和染色体分离为卵母细胞减数分裂的两个核心事件, 任一环节出现问题都可能出现染色

体分离异常,导致非整倍体卵母细胞的发生,进而引起女性不孕、流产及后代非整倍体遗传疾病,如唐氏综合征(Down's syndrome, DS)等^[21]。

多项研究发现 HFD 小鼠的卵母细胞纺锤体结构异常率升高,着丝粒凝聚力降低,染色体错位,染色体未正确排列于赤道板上,姐妹染色单体过早分离^[16, 19, 22]。Machtinger 等^[23]对 IVF/ICSI 周期受精失败的卵母细胞进行检查,发现严重肥胖女性(BMI ≥ 35 kg/m²)更容易出现两个或更多纺锤体,且当仅存在一个纺锤体时,纺锤体结构异常及染色体分布异常发生率较体重正常女性发生率高。烟酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, NAMPT)为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)补救合成途径的限速酶,在小鼠卵母细胞中敲降 NAMPT, NAD⁺水平降低,ROS 水平升高,第一极体排出率降低,不对称分裂受损,纺锤体形态异常及染色体错位发生率升高。HFD 小鼠卵母细胞内 NAMPT 表达降低, NAD⁺含量降低。烟酸(nicotinic acid, NA)是合成 NAD⁺的前体物质, HFD 小鼠卵母细胞体外培养补充 NA 可以增加 NAD⁺水平,降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,降低减数分裂缺陷发生率,增加 HFD 小鼠早期胚胎发育潜力^[17]。上述研究表明,肥胖引起卵母细胞纺锤体结构及染色体分布异常,可能导致非整倍体卵母细胞的发生,进而引起不良妊娠结局。

3.2 卵母细胞线粒体功能障碍

线粒体为具有两层膜结构的母系遗传细胞器,有其独立的线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)。线粒体是细胞内氧化磷酸化和产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的部位,为细胞内各种活动提供能量,同时线粒体参与细胞内钙稳态的维持。Wang 等^[24]使用鱼藤酮抑制小鼠卵母细胞线粒体功能,发现减数分裂过程中纺锤体形成及极体排出被抑制,体外成熟率降低,非整倍体率增加,提示卵母细胞的减数分裂及成熟需要线粒体的参与。

肥胖可对卵母细胞线粒体分布、形态和功能产生影响。Hou 等^[16]发现相较于 NC 小鼠, HFD 诱导的肥胖小鼠及基因突变诱导的肥胖(gene mutation induced obesity, ob/ob)小鼠卵母细胞线粒体分布更加聚集。肥胖对于卵母细胞线粒体超微结构的影响主要为线粒体肿胀、膜破裂、嵴减少,基质电子密度降低,线粒体功能同样受到了损伤。HFD 小鼠卵母细胞柠檬酸水平显著降低, ATP 降低,线粒体膜电位水平降低,但 mtDNA 拷贝数增加,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α , PGC-1 α)和动力相关蛋白 1(dynamin related protein 1, Drp1)的表达较高,线粒体生物发生代偿性增加^[19, 25]。当 HF(high fat)/HS(high sugar)小鼠的卵母细胞与正常体重雄性小鼠所产生精子完成体外受精后,形成的囊胚线粒体膜电位降低,柠檬酸水平降低^[26]。HFD 小鼠卵母细胞的线粒体钙离子摄入蛋白(mitochondrial calcium uptake, MICU) MICU1 和 MICU2 表达显著降低,线粒体 Ca²⁺水平升高,引起线粒体钙超载。Zhang 等^[27]使用线粒体钙离子单向转运体(mitochondrial

calcium uniporter, MCU)特异性抑制剂 Ru360 对 HFD 小鼠卵母细胞进行处理,卵母细胞线粒体 Ca²⁺浓度降低, ATP 升高, ROS 水平降低,第一极体排出率升高,卵母细胞质量得到改善。

线粒体通过氧化磷酸化产生 ATP,在这个过程中,同时产生 ROS。正常情况下,线粒体内抗氧化酶不断清除 ROS 以维持氧化还原平衡,然而 HFD 诱导的肥胖小鼠及 ob/ob 小鼠的卵母细胞中超氧化物和 ROS 水平均显著增加,抗氧化酶基因(包括 GSH-Px、SOD 和 CAT) mRNA 水平显著增加^[16],氧化还原反应失衡,出现氧化应激。过量的 ROS 损害正常细胞功能,可以引起卵母细胞凋亡增加^[28]。最近研究表明,卵母细胞 ROS 水平升高与减数分裂关系非常密切。SIRT3(Sirtuin 3)是卵母细胞线粒体内的重要去乙酰化酶,可以通过下游蛋白超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)去乙酰化来清除卵母细胞内的 ROS。Han 等^[29]给予 HFD 小鼠褪黑素治疗发现,卵母细胞体外培养时添加褪黑素可以提高 HFD 小鼠卵母细胞 SIRT3 的表达,增加 SOD2 活性, ROS 水平降低,减数分裂异常发生率降低。综上所述,肥胖影响了卵母细胞氧化还原稳态及 Ca²⁺稳态,继而引起氧化应激及钙超载,导致线粒体功能障碍,降低了卵母细胞质量。

3.3 卵母细胞内质网应激

内质网(endoplasmic reticulum, ER)为细胞内重要的膜系统,参与蛋白质合成、修饰与折叠过程,同时也参与脂类的合成、代谢和细胞钙离子的调节。当细胞受到氧化应激、脂质积累等病理刺激时,未折叠蛋白和异常折叠蛋白堆积在内质网中,触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),增强内质网功能或介导细胞凋亡,称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[30]。

Rao 等^[31]发现肥胖小鼠的卵母细胞脂质积累、ROS 水平升高及内质网应激标志分子[转录激活因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)、转录激活因子 6(ATF6)和葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein 78, GRP78)]表达增加。Yang 等^[32]将小鼠卵丘卵母细胞复合体(cumulus-oocyte complex, COCs)置于肥胖女性卵泡液中进行体外培养,小鼠卵母细胞脂质含量增加,内质网应激标志分子 ATF4、ATF6 和 GRP78 表达增加,卵母细胞核成熟减慢。为了确定内质网应激对于卵母细胞的影响, Wu 等^[33]使用内质网应激诱导剂毒胡萝卜素(thapsigargin)处理卵丘卵母细胞复合体, COCs 细胞外基质正五聚蛋白(pentraxin 3, PTX3)表达减少,卵母细胞线粒体膜电位降低,受精率降低,胚胎发育速度减慢;使用内质网应激抑制剂 salubrinal + 毒胡萝卜素同时处理 COCs, PTX3 表达恢复正常,卵母细胞线粒体膜电位恢复正常,受精率及胚胎发育速度恢复正常。Yu 等^[34]在加入毒胡萝卜素的同时加入甘氨酸(glycine, Gly)处理卵母细胞, UPR 信号通路基因 mRNA 表达降低,内质网功能提高, ROS 水平降低,线粒体膜电位增加,凋亡减少,卵母细胞成熟率增加,受精后囊胚形成率增加。以上研究证实了肥胖可通过引起内质网应激降低卵母细胞质量。

3.4 卵母细胞基因转录水平异常

通过转录组测序技术发现,超重/肥胖女性卵母细胞相较于正常体重女性,其基因表达存在显著差异,进一步富集分析显示,差异表达基因在细胞因子活性、DNA 损伤应答调控、DNA 转录调控、RNA 代谢及凋亡调控等通路显著富集^[35]。母源基因在卵子生长过程中转录和翻译,并将其产物(mRNA 及蛋白)储存于卵母细胞中,基因转录于卵母细胞减数分裂成熟至胚胎合子基因组激活(zygotic genome activation, ZGA)之前沉默。其中母源效应基因(maternal effect genes, MEG)在排卵后保持稳定,并于受精后被翻译,其对早期胚胎发育至关重要,并促进母源-合子转换(maternal-to-zygotic transition, MZT)^[36]。

既往研究证明,肥胖小鼠卵母细胞内母源效应基因 Dppa3、Pou5f1、Bnc1、Nek2a 和 Marf1 mRNA 丰度显著增加,引起胚胎发育不良^[37-38]。近期 Ermisch 等^[39]对 C57BL/6 (B6) 及 C3H/HeJ (C3H) 小鼠喂食正常食物或 HF/HS 饮食,证实肥胖引起卵巢炎症水平与氧化应激水平增加,继而引起卵母细胞母源效应基因 mRNAs 水平增加,导致囊胚形成率降低。母源效应基因 Dppa3 能够抑制早期胚胎母源基因组去甲基化,其异常表达将对表观遗传和/或基因印记产生不良影响,从而影响早期胚胎发育^[40]。转录因子 Pou5f1、Bnc1 的异常表达可能对 ZGA 产生负面影响^[38, 41]。肥胖诱导多种母源效应基因 mRNAs 丰度的增加表明 mRNAs 代谢存在异常,可能引起调节胚胎发育关键进程的蛋白质翻译增加或减少。并且,母源效应基因 mRNAs 丰度的增加可能延迟母源 mRNAs 的清除,干扰合子基因组激活以及影响胚胎发育^[39]。因此,现有研究认为肥胖引起卵母细胞基因转录水平异常,进而影响早期胚胎发育及合子基因组激活。

3.5 卵母细胞表观遗传修饰异常

表观遗传修饰(epigenetic modification)为基因组在不改变其自身序列时使基因表达发生可逆的、可遗传的变异,表观遗传修饰方式主要包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化及非编码 RNA 调控等^[42]。

DNA 甲基化一般指 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化一个甲基连接到胞嘧啶 5 号碳原子上的共价修饰。卵母细胞 DNA 甲基化对哺乳动物发育非常重要,甲基化异常会引起多种疾病^[43]。哺乳动物受精之前配子高度甲基化,受精后 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)被氧化为 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethyl cytosine, 5hmC),父源基因组于合子形成后在较短的时间内主动去甲基化,母源基因组逐步被动去甲基化,造成雌雄原核不对称性表观遗传重编程的现象^[44]。HFD 和 ob/ob 小鼠卵母细胞中 5mC 的表达水平降低,DNA 甲基化水平降低^[16]。HFD 小鼠 M II 期卵母细胞 Stella(又称为 Dppa3 或 Pgc7)蛋白表达减少,Stella 能够抑制早期胚胎母源基因组去甲基化,HFD 小鼠受精卵的雌原核中,5mC 染色显著减少,5hmC 染色显著增加,HFD 小鼠胚胎母源基因过早去甲基化,引起 HFD 小鼠早期胚胎发育迟缓,产仔数减少。对 HFD 小鼠卵母细胞进行过表达 Stella mRNA 处理,卵母细胞内 Stella 蛋白表达增加,所形成胚胎甲基化水平恢复正常,胚胎发

育缺陷显著改善^[40]。

肥胖不仅影响卵母细胞 DNA 甲基化,同时影响其组蛋白修饰。组蛋白修饰是对染色质上的核心组蛋白进行甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等化学修饰的过程^[42]。组蛋白修饰对于维持早期胚胎发育具有重要意义^[45]。肥胖小鼠卵母细胞组蛋白甲基化水平异常,H3K4me3 和 H3K27-me2 水平降低,H3K9-me2 和 H3K9-me3 水平增加^[16, 46]。同时,肥胖小鼠 DNA 损伤标志物 γ H2AX(磷酸化组蛋白 H2AX)水平升高^[46]。肥胖小鼠早期胚胎组蛋白修饰同样存在异常,H3K4-me2 水平降低, γ H2AX 水平升高^[47]。综上所述,肥胖会造成卵母细胞及胚胎表观遗传修饰异常,对胚胎发育造成不良影响。

4 总结与展望

综上所述,肥胖不仅会引起多种慢性疾病,还对女性生殖健康具有不利影响。肥胖可以通过影响卵母细胞减数分裂、线粒体功能、内质网应激、母源基因转录水平及表观遗传修饰对其质量产生影响,进而对胚胎形成及发育造成影响,引起女性妊娠率降低、流产率升高。但由于伦理要求及材料来源限制,对于卵母细胞的影响及相关药物研究大多数集中在动物模型上,对人卵母细胞的影响研究较少,下一步可以完善肥胖对人卵母细胞的影响,以确定可用于改善肥胖女性生殖健康的靶点。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Chandramouli C, Tay WT, Bamadhaj NS, et al. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: a cohort study [J]. *PLoS Med*, 2019, 16(9): e1002916.
- [2] Medsci KKF, Schnecke V, Haase CL, et al. Weight change and risk of obesity-related complications: a retrospective population-based cohort study of a UK primary care database [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023, 25(9): 2669-2679.
- [3] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(5): 1266-1285.
- [4] Inzani I, Ozanne SE. Programming by maternal obesity: a pathway to poor cardiometabolic health in the offspring [J]. *Proc Nutr Soc*, 2022, 81(3): 227-242.
- [5] Phengpol N, Thongnak L, Lungkaphin A. The programming of kidney injury in offspring affected by maternal overweight and obesity: role of lipid accumulation, inflammation, oxidative stress, and fibrosis in the kidneys of offspring [J]. *J Physiol Biochem*, 2023, 79(1): 1-17.
- [6] Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(3): 663-669.
- [7] Moreta LE, Hanley W, Lee JA, et al. Elevated body mass index in donor oocyte recipients does not affect implantation of euploid embryos [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2022, 31(9): 1364-1368.
- [8] Cardozo ER, Karmon AE, Gold J, et al. Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(2): 385-392.
- [9] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1): 13-27.
- [10] Ahmed B, Konje JC. The epidemiology of obesity in reproduction [J].

- Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2023, 89:102342.
- [11] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识 [J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(5): 609-626.
- [12] Pan XF, Wang L, Pan A. Epidemiology and determinants of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 373-392.
- [13] Wang Y, Zhao L, Gao L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(7): 446-461.
- [14] Hu D, Huang B, Xiong M, et al. Impact of elevated body mass index on cumulative live birth rate and obstetric safety in women undergoing assisted reproductive technology [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18858.
- [15] Wagner IV, Savchuk I, Sahlin L, et al. De Novo and Depot-specific androgen production in human adipose tissue: a source of hyperandrogenism in women with obesity [J]. *Obes Facts*, 2022, 15(2): 281-291.
- [16] Hou YJ, Zhu CC, Duan X, et al. Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18858.
- [17] Wang H, Zhu S, Wu X, et al. NAMPT reduction-induced NAD(+) insufficiency contributes to the compromised oocyte quality from obese mice [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(11): e13496.
- [18] Smits A, Marei WFA, De Neubourg D, et al. Diet normalization or caloric restriction as a preconception care strategy to improve metabolic health and oocyte quality in obese outbred mice [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 166.
- [19] Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, 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.
- [20] Zhou Q, Li J, Yue W, et al. Cell division cycle 23 is required for mouse oocyte meiotic maturation [J]. *FASEB J*, 2020, 34(7): 8990-9002.
- [21] Mikwar M, Macfarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2020, 785: 108320.
- [22] Yun Y, Wei Z, Hunter N. Maternal obesity enhances oocyte chromosome abnormalities associated with aging [J]. *Chromosoma*, 2019, 128(3): 413-421.
- [23] Machtinger R, Combelles CM, Missmer SA, et al. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes [J]. *Human Reproduction*, 2012, 27(11): 3198-3207.
- [24] Wang X, Li H, Mu H, et al. Melatonin improves the quality of rotenone-exposed mouse oocytes through association with histone modifications [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 262: 115186.
- [25] Wu LL, Russell DL, Wong SL, et al. Mitochondrial dysfunction in oocytes of obese mothers: transmission to offspring and reversal by pharmacological endoplasmic reticulum stress inhibitors [J]. *Development*, 2015, 142(4): 681-691.
- [26] Boudoures AL, Saben J, Drury A, et al. Obesity-exposed oocytes accumulate and transmit damaged mitochondria due to an inability to activate mitophagy [J]. *Dev Biol*, 2017, 426(1): 126-138.
- [27] Zhang L, Wang Z, Lu T, et al. Mitochondrial Ca^{2+} overload leads to mitochondrial oxidative stress and delayed meiotic resumption in mouse oocytes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 580876.
- [28] Wang H, Cheng Q, Li X, et al. Loss of TIGAR induces oxidative stress and meiotic defects in oocytes from obese mice [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2018, 17(7): 1354-1364.
- [29] Han L, Wang H, Li L, et al. Melatonin protects against maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in oocytes via the SIRT3-SOD2-dependent pathway [J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(3): e. 12431.
- [30] Lin T, Lee JE, Kang JW, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress and unfolded protein response (UPR) in mammalian oocyte maturation and preimplantation embryo development [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 409.
- [31] Rao A, Satheesh A, Nayak G, et al. High-fat diet leads to elevated lipid accumulation and endoplasmic reticulum stress in oocytes, causing poor embryo development [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2020, 32(14): 1169-1179.
- [32] Yang X, Wu LL, Chura LR, 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.
- [33] Wu LL, Russell DL, Norman RJ, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress in cumulus-oocyte complexes impairs pentraxin-3 secretion, mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$), and embryo development [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(4): 562-573.
- [34] Yu S, Gao L, Zhang C, et al. Glycine ameliorates endoplasmic reticulum stress induced by thapsigargin in porcine oocytes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 733860.
- [35] Ruebel ML, Cotter M, Sims CR, et al. Obesity modulates inflammation and lipid metabolism oocyte gene expression: a single-cell transcriptome perspective [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(6): 2029-2038.
- [36] Ding C, Lu J, Li J, et al. RNA-methyltransferase Nsn5 controls the maternal-to-zygotic transition by regulating maternal mRNA stability [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(12): e1137.
- [37] Pohlmeier WE, Xie F, Kurz SG, 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.
- [38] Xie F, Anderson CL, Timme KR, et al. Obesity-dependent increases in oocyte mRNAs are associated with increases in proinflammatory signaling and gut microbial abundance of lachnospiraceae in female mice [J]. *Endocrinology*, 2016, 157(4): 1630-1643.
- [39] Ermisch AF, Bidne KL, Kurz SG, et al. Ovarian inflammation mediated by Toll-like receptor 4 increased transcripts of maternal effect genes and decreased embryo development? [J]. *Biol Reprod*, 2023, 108(3): 423-436.
- [40] Han L, Ren C, Li L, et al. Embryonic defects induced by maternal obesity in mice derive from Stella insufficiency in oocytes [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(3): 432-442.
- [41] Takada Y, Iyyappan R, Susor A, et al. Posttranscriptional regulation of maternal Pou5f1/Oct4 during mouse oogenesis and early embryogenesis [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 154(6): 609-620.
- [42] 郝彤, 王晶晶, 郝海生, 等. 玻璃化冷冻对哺乳动物 M II 期卵母细胞表观遗传学的影响 [J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(9): 2866-2875.
- [43] Wei Y, Lang J, Zhang Q, et al. DNA methylation analysis and editing in single mammalian oocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(20): 9883-9892.
- [44] Zhu P, Guo H, Ren Y, et al. Single-cell DNA methylome sequencing of human preimplantation embryos [J]. *Nat Genet*, 2018, 50(1): 12-19.
- [45] Skvortsova K, Iovino N, Bogdanovic O. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(12): 774-790.
- [46] Huang J, Ru G, Sun J, et al. Elevated RIF1 participates in the epigenetic abnormalities of zygotes by regulating histone modifications on MuERV-L in obese mice [J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 17.
- [47] Pan MH, Zhu CC, Ju JQ, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals that maternal obesity affects DNA repair, histone methylation, and autophagy level in mouse embryos [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(7): 4944-4953.