

# 卵泡液葡萄糖代谢组学与卵母细胞发育潜能的研究进展

刘小磊<sup>1</sup>, 熊正方<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月11日

## 摘要

卵泡液构成了卵母细胞生长发育的微环境, 一定程度影响并决定了卵母细胞的发育与成熟。卵泡液代谢组学分为靶向和非靶向分析技术, 如今通常利用色谱-质谱技术检测卵泡液中的代谢物。葡萄糖在卵泡液中的含量相对丰富, 通过检测卵泡液中的葡萄糖含量、种类及代谢通路, 能够预测卵母细胞的质量和发育潜能。本文现就卵泡液葡萄糖代谢组学预测卵母细胞发育潜能的研究进展作一综述。

## 关键词

卵泡液, 葡萄糖代谢组学, 卵母细胞, 发育潜能

# Research Progress of Follicular Fluid Glucose Metabolomics and Oocyte Development Potential

Xiaolei Liu<sup>1</sup>, Zhengfang Xiong<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022; accepted: Oct. 2<sup>nd</sup>, 2022; published: Oct. 11<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Follicle fluid constitutes the microenvironment of oocyte growth and development, which affects

\*通讯作者。

and determines the development and maturation of oocytes to some extent. Follicular metabolomics is divided into targeted and non-targeted analysis techniques. Nowadays, the metabolites in follicular fluid are usually detected by chromatography-mass spectrometry. The content of glucose in follicular fluid is relatively abundant. By detecting the content, type and metabolic pathway of glucose in follicular fluid, the quality and developmental potential of oocytes can be predicted. In this paper, the research progress of follicular fluid glucose metabolomics in predicting oocyte development potential is reviewed.

## Keywords

Follicular Fluid, Glucose Metabonomics, Oocyte, Developmental Potential

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 现状

现如今,随着女性生育年龄增大、生活工作压力大、熬夜等多种因素,使得女性卵巢功能逐年下降,不孕女性越来越多,就目前统计的数据显示,我国约有25%的女性存在生育困难[1]。加之对婴儿的喜爱等多种因素,辅助生殖技术得以普遍开来。代谢组学是继基因组学、蛋白组学后,新兴起来的一门技术,如今通常利用卵泡液代谢组学技术,来研究与预测卵母细胞的发育潜能。

## 2. 卵泡液简介

卵泡液是由卵巢颗粒细胞、卵泡膜细胞、血浆渗出物等一系列物质组成。已有研究表明,卵泡液中含有的葡萄糖、蛋白质、脂质、维生素等与卵母细胞的成熟有关。卵泡液构成了卵母细胞生长的微环境,很大程度影响了其发育与成熟,卵泡液成份及含量的变化,最终导致了卵母细胞低成熟度及高碎片率,因此可用来预测卵母细胞的成熟度和质量[2][3]。

## 3. 代谢组学研究进展

代谢组是包括生物体内细胞、组织、器官以及体内内源性小分子代谢物等。代谢组学对中小分子物质能够进行定性和定量分析,被认为是一种很接近表型和功能的组学。这是一门继基因、转录组学后,新兴起来的学科,能更加准确的反映生物体的生理状态。生物体代谢组学,是指通过分析不同代谢产物、理解生物体后可以预测生物行为结果的一门学科,可用来反映外界刺激及机体的代谢应答变化,通常利用色谱-质谱技术来分析生物的体液代谢物,包括卵泡液、胚胎培养液等。卵泡液代谢组学分析技术是一种非侵入的方法,通过测量卵泡液中的某种代谢物,比如葡萄糖的种类和含量,与正常组比较,找出差异和标志代谢物,从而对卵母细胞的质量及发育潜能有更好的预测及评估[4]。代谢组学在检测方式上分为靶向分析和非靶向分析两大类。其中,靶向分析技术主要是针对某一种或几种特定脂质分子进行差异分析,流程是所选代谢物标准品的液相色谱-质谱联用分析(LC-MS),后选择性离子监测,通过分析方法优化和其标准曲线的制作,行样品前处理,对提取物进行LC-MS分析,最后通过样品的数据与标准品进行对比、数据分析,定量特定的代谢物[5][6][7][8]。而非靶向分析技术能实现不同类型脂质进行无偏向系统性解析,目标是分析更多种类的代谢物,其步骤是先样品前处理,对代谢物进行提取,LC-MS全扫描检测,对数据预处理,最后统计学分析和得到的差异代谢物结构鉴定[5][6]。

#### 4. 葡萄糖代谢组学对卵母细胞质量和发育潜能评价的价值

1) 最近几年, 大多数研究主要集中在卵丘细胞 - 卵母细胞复合体中, 很少有单独研究卵泡液中葡萄糖代谢对卵母细胞的影响。随着代谢组学技术的发展与进步, 如今多采用色谱 - 质谱技术, 通过检测卵泡液中葡萄糖的种类和含量以及代谢通路, 能更好的评估与预测卵母细胞质量和发育潜能。有研究表明, 在卵母细胞成熟的过程中, 与糖代谢有关的葡萄糖转运体发挥作用, 能够充分的利用葡萄糖。同时, 代谢过程中产生的代谢产物, 如无氧氧化时, 通过糖酵解产生丙酮酸等, 可以为卵母细胞的成熟和发育提供必要的能量和产物[9]。适宜的葡萄糖浓度有利于提高卵母细胞质量, 同样, 相对好的代谢途径也能影响卵母细胞生长与发育。卵母细胞在体外培养的实验中, 也证实了这一点, 只有在合适的葡萄糖浓度下, 卵母细胞和胚胎发育才不会受到影响, 而子宫内膜异位症[10]、IVF 卵裂失败[11]等患者的卵母细胞质量下降与其葡萄糖下降有很大联系。也有相关动物实验研究表明, 葡萄糖浓度能够影响卵母细胞核成熟, 过高或过低的葡萄糖浓度均会有损卵母细胞的生长与发育[12]。也有相关实验表明, 随着卵母细胞的不断发育, 卵母细胞中的细胞核、细胞质、细胞膜等成份也会受到葡萄糖的浓度的影响而发育受限, 结果就是影响了卵母细胞的受精和后续的胚胎发育能力[13]。关于葡萄糖种类和具体含量与卵母细胞质量的相关性, 还需要进一步实验与研究, 但综上可以总结出, 合适的葡萄糖浓度有益于卵母细胞发育与成熟。

2) 丙酮酸主要来源于葡萄糖的分解, 伴随着卵母细胞的生长发育, 其所需要的养料也会改变, 从需要丙酮酸逐渐增多到葡萄糖的利用降低, 到成熟的卵母细胞只需要丙酮酸供能, 葡萄糖的供能作用逐渐降低[14]。现已证实, 卵母细胞发育及成熟的过程中, 一些代谢途径及与碳水化合物相关的酶类会加强, 比如磷酸戊糖途径及三羧酸循环[15]。Xie [16]等学者大量实验后发现, 在卵丘细胞中去除在磷酸戊糖途径中起作用的酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶后, 与只去除 3-磷酸甘油醛脱氢酶相对比, 结果更不利于卵母细胞生长和发育。所以, 磷酸戊糖途径可能在卵母细胞成熟发育中起更大意义[15] [16]。现已证实, 磷酸戊糖途径是一条能够参与生物体多种信号传递、调节机体代谢反应应答的代谢通路。参与调节磷酸戊糖途径的不仅包括 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶, 还包括细胞中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸[17]。卵母细胞在生长期, 其含有的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶具有相对高的活性, 而卵母细胞在成熟期, 其葡萄糖-6-磷酸脱氢酶活性则较低, 因此, 通过测定葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性可作为预测卵母细胞质量的一个重要的衡量指标, 也有利于提高受精率和囊胚率[18]。同时, Zhang [19]等人研究证实了, 患有 PCOS 的患者, 其体内的葡萄糖含量与其卵裂率和受精率等有明显的负相关。综上, 与葡萄糖代谢相关的酶和代谢通路有相当多的种类, 可能其中一种或几种相关的酶和代谢通路在卵母细胞成熟和发育中发挥作用, 但具体哪一种酶或者代谢通路起作用, 或者其之间相互影响的具体机制还需要进一步研究与探索。

#### 5. 小结

葡萄糖是三大营养物质之一, 卵母细胞的发育与成熟离不开葡萄糖代谢, 通过卵泡液靶向与非靶向代谢物检测技术, 检测卵泡液中葡萄糖代谢物的含量、种类以及不同的代谢通路, 进行统计学分析, 找到差异代谢物和差异代谢通路, 对卵母细胞发育潜能有更好的预测。现如今, 关于预测卵母细胞质量与发育潜能的研究已有很多, 但是由于技术及人类伦理道德的限制, 大多数研究重点都集中在卵母细胞周围的颗粒细胞以及卵泡液等周围的环境对卵母细胞生长发育的影响, 很少能够研究卵母细胞卵泡液代谢组学与卵母细胞之间的相关性。因此, 随着色谱 - 质谱技术的进步, 加之其操作简单、样本易获得等优势, 使得近几年越来越多的学者, 利用卵泡液葡萄糖代谢组学技术来评估与预测卵母细胞的发育潜能。虽然目前仍有技术限制, 相信通过大量的临床试验与研究, 未来能够更好地应用于临床, 来提高卵母细胞质量, 优化辅助生殖技术, 获得更高的临床妊娠率。

## 基金项目

青海省科学技术厅(2022-0302-ZJC-0119); 2020 年度中国科学院“西部之光”人才培养计划项目。

## 参考文献

- [1] Zhou, Z., Zheng, D., Wu, H., *et al.* (2018) Epidemiology of Infertility in China: A Population-Based Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **125**, 432-441. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14966>
- [2] Zhang, M., Lu, Y., Chen, Y., *et al.* (2020) Insufficiency of Melatonin in Follicular Fluid Is a Reversible Cause for Advanced Maternal Age-Related Aneuploidy in Oocytes. *Redox Biology*, **28**, Article ID: 101327. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101327>
- [3] Liu, X., Zhang, W., Xu, Y., *et al.* (2019) Effect of Vitamin D Status on Normal Fertilization Rate Following *in Vitro* Fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **17**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0500-0>
- [4] Revelli, A., *et al.* (2009) Follicular Fluid Content and Oocyte Quality: From Single Biochemical Markers to Metabolomics. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **7**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-7-40>
- [5] Klepacki, J., *et al.* (2016) Amino Acids in a Targeted versus a Non-Targeted Metabolomics LC-MS/MS Assay. Are the Results Consistent? *Clinical Biochemistry*, **49**, 955-961. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.06.002>
- [6] Patti, G.J., *et al.* (2018) Innovation: Metabolomics: The Apogee of the Omics Trilogy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **13**, 263-269. <https://doi.org/10.1038/nrm3314>
- [7] Millán, L., *et al.* (2016) Liquid Chromatography-Quadrupole Time of Flight Tandem Mass Spectrometry-Based Targeted Metabolomic Study for Varietal Discrimination of Grapes According to Plant Sterols Content. *Journal of Chromatography A*, **1454**, 67-77. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.05.081>
- [8] Zhao, L., Zhao, A., Chen, T., *et al.* (2016) Global and Targeted Metabolomics Evidence of the Protective Effect of Chinese Patent Medicine Jinkui Shenqi Pill on Adrenal Insufficiency after Acute Glucocorticoid Withdrawal in Rats. *Journal of Proteome Research*, **15**, 2327-2336. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00409>
- [9] 蒋欣, 徐阳. 卵母细胞的葡萄糖代谢研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(4): 295-298.
- [10] Marianna, S., Alessia, P., Susan, C., *et al.* (2017) Metabolomic Profiling and Biochemical Evaluation of the Follicular Fluid of Endometriosis Patients. *Molecular BioSystems*, **13**, 1213-1222. <https://doi.org/10.1039/C7MB00181A>
- [11] Wang, Q., Tang, S.B., Song, X.B., *et al.* (2018) High-Glucose Concentrations Change DNA Methylation Levels in Human IVM Oocytes. *Human Reproduction*, **33**, 474-481. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey006>
- [12] Kumar, P., Rajput, S., Verma, A., De, S. and Datta, T.K. (2013) Expression Pattern of Glucose Metabolism Genes in Relation to Development Rate of Buffalo (*Bubalus bubalis*) Oocytes and *in Vitro*-Produced Embryos. *Theriogenology*, **80**, 914-922. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.07.018>
- [13] Karaer, A., Tuncay, G., Mumcu, A., *et al.* (2019) Metabolomics Analysis of Follicular Fluid in Women with Ovarian Endometriosis Undergoing *in Vitro* Fertilization. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, **65**, 39-47. <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1478469>
- [14] Hou, X., Zhang, L., Han, L., *et al.* (2015) Differing Roles of Pyruvate Dehydrogenase Kinases during Mouse Oocyte Maturation. *Journal of Cell Science*, **128**, 2319-2329. <https://doi.org/10.1242/jcs.167049>
- [15] Li, L., Zhu, S., Shu, W., *et al.* (2020) Characterization of Metabolic Patterns in Mouse Oocytes during Meiotic Maturation. *Molecular Cell*, **80**, 525-540.e9. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.09.022>
- [16] Xie, H.L., Zhu, S., Zhang, J., *et al.* (2018) Glucose Metabolism during *in Vitro* maturation of Mouse Oocytes: An Study Using RNA Interference. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6952-6964. <https://doi.org/10.1002/jcp.26484>
- [17] Chen, L., Zhang, Z., Hoshino, A., *et al.* (2019) NADPH Production by the Oxidative Pentose-Phosphate Pathway Supports Folate Metabolism. *Nature Metabolism*, **1**, 404-415. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0043-x>
- [18] O'Doherty, A.M., O'Gorman, A., *et al.* (2014) Negative Energy Balance Affects Imprint Stability in Oocytes Recovered from Postpartum Dairy Cows. *Genomics*, **104**, 177-185. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.07.006>
- [19] Zhang, Y., Liu, L., Yin, T.L., *et al.* (2017) Follicular Metabolic Changes and Effects on Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Oncotarget*, **8**, 80472-80480. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19058>