

# 长期氧化应激导致葡萄糖对小鼠胚胎发育损伤的机制

张雷 方南洙\* 李井春

(延边大学农学院, 动物遗传育种与繁殖实验室, 龙井 133400)

**摘要** 葡萄糖是胚胎发育过程中所必需的重要能源物质之一, 但当它长期过剩时, 能够对胚胎发育造成损伤, 而这一损伤正是通过多种代谢途径产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)所致。对此, 就葡萄糖引起胚胎氧化应激的一些机制进行简要回顾, 并且为采用抗氧化手段是否可以阻止高糖对胚胎造成损伤这一构想提供一个参考。

**关键词** 葡萄糖; 活性氧; 胚胎损伤

葡萄糖作为一种能源物质, 浓度较低时, 能够被胚胎所吸收利用, 浓度高时, 却对胚胎的发育造成损伤及阻滞, 这已达成共识。但对于葡萄糖对胚胎发育造成损伤的机制, 目前还众说纷纭。葡萄糖通过对胚胎造成氧化应激引起发育损伤这一观点, 目前, 已被越来越多的论文所支持。对此, 本文就葡萄糖引起细胞氧化应激的一些机制进行简要回顾, 并为抗氧化治疗葡萄糖对胚胎损伤的构想提供一个参考。

葡萄糖的长期过剩能够对胰岛 $\beta$ -细胞、血管内皮细胞、胚胎等多种细胞的结构和功能造成毒害作用, 并且这种毒害能够通过多种生化途径和机制发挥作用, 其中包括葡萄糖自氧化、蛋白激酶C (protein kinase C, PKC) 激活、甲基乙二醛形成及糖基化反应、氨基己糖代谢、多元醇途径、磷酸肌醇-3-激酶和氧化磷酸化等途径(图 1)<sup>[1]</sup>。过量的葡萄糖可能通过这些代谢途径对小鼠胚胎造成损伤。然而, 这些途径的一个共同之处就是生成活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS 是生物体内产生的超氧阴离子( $O_2^-$ )、过氧化氢( $H_2O_2$ )、羟自由基( $\cdot OH$ )等活性含氧化合物的总称。它是一类性质十分活泼的化学基团, 在机体的一系列病理、生理过程中起着中间介质的作用。当 ROS 水平过高, 超过了细胞内的抗氧化能力时被称作氧化应激, 氧化应激产生脂质过氧化、蛋白质和核酸被氧化修饰, 导致细胞损伤<sup>[2,3]</sup>。

## 1 高糖诱导氧化应激的机制

在生理浓度条件下, 内源性 ROS 能够维持动态平衡, 然而 ROS 的长期过剩能够引起氧化应激, 对胚胎等在内的多种细胞造成不利影响。长期高糖主

要通过 7 条生化途径产生 ROS, 现简述如下。

### 1.1 甘油醛自氧化(或葡萄糖自氧化)

3-磷酸甘油醛是葡萄糖在糖酵解期间所产生的磷酸化产物, 其伴随产物磷酸二羟丙酮, 在磷酸丙糖异构酶的催化下, 也转化成 3-磷酸甘油醛, 随后, 3-磷酸甘油醛被磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)氧化, 然后, 再被糖酵解产生丙酮酸, 丙酮酸进入线粒体被氧化成乙酰-CoA, 由此, 开始三羧酸循环和氧化磷酸化。甘油醛自氧化是单糖自氧化的一个典型代表。在这条途径中,  $\alpha$ -羟基醛能够在生理条件下烯醇化并进而还原分子氧, 产生  $\alpha$ -酮醛、 $H_2O_2$  和自由基中间体( $\cdot OH$ 、 $O_2^-$ )<sup>[4,5]</sup>, 所产生的这些物质都具有强毒性,  $\alpha$ -酮醛能够与蛋白质结合, 影响细胞内蛋白质的功能, 例如, 在糖尿病中, 甘油醛自氧化产生的甲基乙二醛能够修饰线粒体构成呼吸链复合体 III 中的蛋白质, 导致肾线粒体诱导的氧化应激<sup>[6]</sup>, 而 ROS 能够对细胞造成氧化应激。长期暴露于高浓度葡萄糖, 能够降低胰岛<sup>[7]</sup>、内皮细胞<sup>[8]</sup>和胚胎<sup>[9]</sup>等内 GAPDH 的活性, 促进甘油醛的过量积累。

### 1.2 甲基乙二醛, 糖化

当 GAPDH 调节的 3-磷酸甘油醛的代谢受阻时, 比如在高浓度葡萄糖存在时, 3-磷酸甘油醛和二羟丙酮的积聚有助于甲基乙二醛的形成。此外, 高浓度的葡萄糖还能够发生缓慢降解, 形成乙二醛、甲基乙二醛和 3-脱氧葡萄糖醛酮, 这些活性醛基

收稿日期: 2005-12-06 接受日期: 2006-03-15

国家自然科学基金资助项目 (No.30270954)

\* 通讯作者。Tel: 0433-3264639, Fax: 0433-3264615, E-mail:

nzfang@ybu.edu.cn

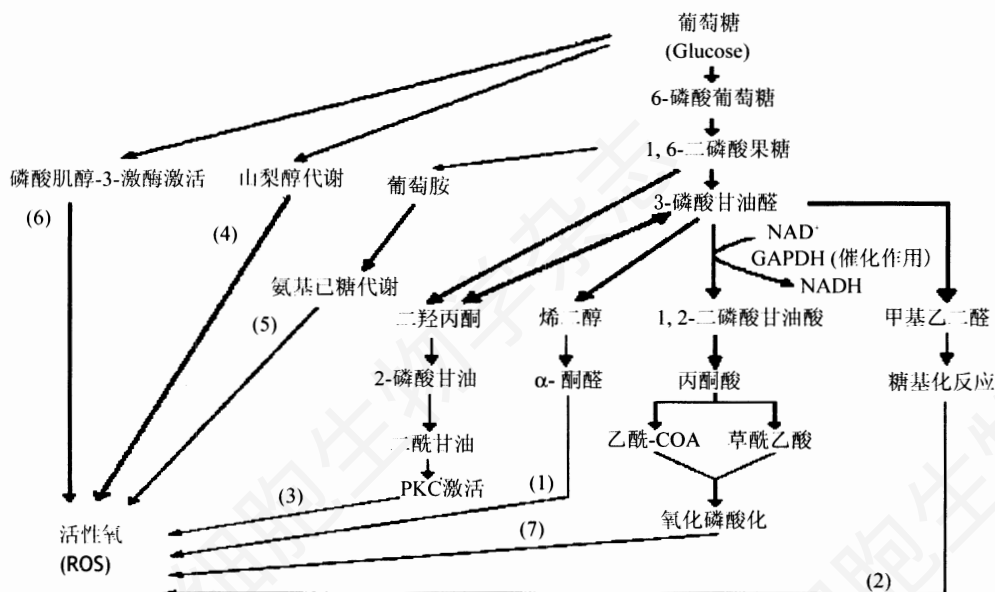


图1 葡萄糖通过7种代谢途径产生ROS<sup>[1]</sup>

在生理条件下,葡萄糖主要进行糖酵解和氧化磷酸化反应(7)。在高糖的病理条件下,过多的葡萄糖大量涌入糖酵解途径中并抑制甘油醛的分解代谢,造成葡萄糖、1,6-二磷酸果糖和3-磷酸甘油醛分流到其他途径中:1:烯醇化和 $\alpha$ -酮醛的形成;2:醛基化合物的形成和糖化;3:PKC激活;4:氨基己糖代谢;5:多元醇代谢途径;6:磷酸肌醇-3-激酶激活途径;7:氧化磷酸化。GAPDH:磷酸甘油醛脱氢酶

化合物,通过与细胞内外蛋白质的氨基发生反应,最终形成蛋白质非酶糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)<sup>[10]</sup>。AGEs与存在于肾小球系膜细胞、内皮细胞、单核/巨噬细胞及血管平滑肌细胞等细胞表面的特异受体分子结合,使细胞内产生大量的ROS,导致细胞内的氧化应激<sup>[11,12]</sup>。然而,在AGEs形成之前,甲基乙二醛、乙二醛和甘油醛等这些活性醛基化合物和蛋白质之间发生的Maillard反应,也能够产生ROS<sup>[13]</sup>。由此可以看出,高糖能够同时增强糖化和氧化应激,对细胞造成损伤。

### 1.3 PKC 激活

二羟丙酮被还原成3-磷酸甘油,再被酰化,从而合成二酰甘油,二酰甘油能够激活PKC。PKC的激活与转化生长因子- $\beta$ 1、血管内皮生长因子、内皮素-1, NAD(P)H氧化酶、NF- $\kappa$ B和ROS的增加有关<sup>[14-16]</sup>。高糖不但能够通过PKC依赖性的NADPH氧化酶的激活来诱导细胞ROS的产生<sup>[17]</sup>,而且还能引起蛋白激酶A的激活,导致葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose 6-phosphate dehydrogenase, G6PD)磷酸化并抑制其活性, G6PD是磷酸戊糖途径的限速酶,当它受到抑制时,能够降低通过磷酸戊糖途径所生成的NADPH,最终导致细胞内的主要还原性

物质NADPH的减少,造成氧化应激<sup>[18]</sup>。

### 1.4 多元醇通路

由于高血糖的结果,导致多元醇途径流量增加,多元醇通路能通过3种潜在的机制造成氧化应激(图2)<sup>[19]</sup>。

(1)醛糖还原酶(aldehyde reductase, AR)激活能够减少辅酶NADPH,而NADPH又是谷胱甘肽还原酶催化氧化的谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)生成谷胱甘肽(glutathione, GSH)所必需的物质,在高血糖状态下,有高达30%的葡萄糖分流到多元醇通路中<sup>[20]</sup>。造成NADPH损耗和GSH的减少。(2)山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)把山梨醇氧化成果糖,造成氧化应激,因为在这个反应中,它的辅酶NAD<sup>+</sup>被转化成NADH,并且NADH是NADH氧化酶生成ROS所必需的底物<sup>[21]</sup>。(3)多元醇通路能够把葡萄糖转化成果糖。由于果糖和它的代谢物3-磷酸果糖、3-脱氧葡萄糖醛酮是一种比葡萄糖更强的非酶糖基化物质,流经多元醇的葡萄糖将会增加AGE的形成。AGE及AGE与它的受体结合,能够造成氧化应激。

### 1.5 氨基己糖通路

细胞内葡萄糖过量时,6-磷酸果糖能够经由谷酰胺:果糖-6-磷酸转氨酶形成N-乙酰葡糖胺-6-磷

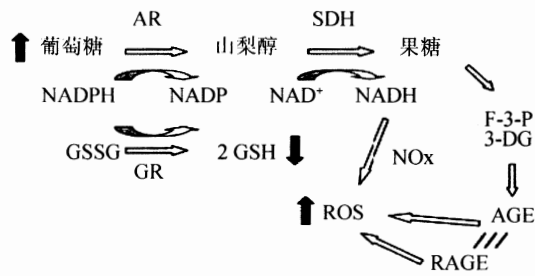


图2 多元醇途径诱导的氧化应激<sup>[19]</sup>

醛糖还原酶(AR)与谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR)竞争辅酶NADPH, 导致谷胱甘肽(GSH)含量的下降。NADH含量的增加促使NADH氧化酶(NADH oxidase, NOx)产生ROS。果糖的代谢物3-磷酸果糖(fructose-3-phosphate, F-3-P)和3-脱氧葡萄糖酮(3-deoxyglucosone, 3-DG)能够增加AGE的形成, AGE和AGE与它的受体(receptor of AGE, RAGE)结合能增加氧化应激。SDH: 山梨醇脱氢酶

酸, 然后再转化成5-磷酸尿苷-N-乙酰葡萄糖胺, 这种N-乙酰葡萄糖胺能与转录因子的丝氨酸和苏氨酸残基结合, 造成基因表达的病理变化<sup>[22-24]</sup>。氨基己糖通路的激活, 能够抑制磷酸戊糖途径, 使蛋白质羟基化和脂过氧化反应增加, 减少GSH的含量, 促进ROS生成的增加, 造成氧化应激, 随后中断胚胎基因表达, 导致胚胎畸形<sup>[25,26]</sup>。

### 1.6 磷酸肌醇-3-激酶

磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)是脂激酶家族的成员, 在细胞增殖调控、存活、迁移等方面有着重要的作用<sup>[27]</sup>。高糖能够增加肾小球膜细胞内PI3K/Akt的活性、ROS的生成和随后的NF- $\kappa$ B的活化, 当抑制PI3K及其下游效应器Akt的活性时, 却能显著地降低高糖所触发的细胞内ROS的生成和NF- $\kappa$ B的激活<sup>[28]</sup>。近来的一些报道也指出PI3K依赖性的途径可能调节由氧化应激所生成的ROS毒性水平<sup>[29]</sup>, 以及血小板源生长因子诱导的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>生成需要PI3K的激活<sup>[30]</sup>。这些结果都表明PI3K在高糖所诱导的ROS和NF- $\kappa$ B的信号传递途径中可能起着重要的调节作用。此外, 高糖还能够通过PI3K/Akt依赖性途径引起人内皮细胞内ROS的生成并激活NF- $\kappa$ B<sup>[31]</sup>, NF- $\kappa$ B进入细胞核, 改变基因表达, 可引起细胞凋亡<sup>[32]</sup>。

### 1.7 氧化磷酸化

细胞内葡萄糖过多, 能使葡萄糖代谢负荷的增加, 导致三羧酸循环活性增强和线粒体呼吸链的电子供体生产过量, 这种电子的供给过剩, 能够使线粒体膜产生一个更高的质子梯度, 最终使从CoQ到复合体III的电子传递受到抑制, 这样, 从CoQ

转移来的电子便与氧分子结合产生O<sub>2</sub>, 进而造成细胞内氧化应激<sup>[14]</sup>。在糖尿病情况下, 高血糖能够不改变GLUT1的下调而引起葡萄糖大量涌进胚胎, 造成线粒体的代谢负荷增加, 最终导致ROS生成的增加<sup>[25]</sup>。此外, 还有报道, 用2 mmol/L的甘油醛培养胰岛24 h, 能够增加ROS的含量和抑制胰岛素的分泌, 并且这种不利的影 响能被N-乙酰半胱氨酸消除<sup>[33]</sup>。然而, 在这个实验中, 抑制线粒体氧化磷酸化或抑制腺病毒介导的Mn-SOD过表达, 都不能阻止甘油醛上调胰岛内ROS的含量, 这就表明过量的甘油醛能够通过非线粒体途径增加胰岛ROS的含量。这样, 当葡萄糖充满糖酵解途径时, 线粒体和非线粒体途径似乎都能促使ROS行使葡萄糖的毒性, 以损伤细胞功能。

以上的这几条途径并不是孤立的, 而是通过各种各样的途径相互联系相互作用, 其中最引人注目的是ROS在其中的作用。胞内高糖诱导线粒体产生过多的氧自由基是其他几条通路激活的首要 and 主要原因, 阻止线粒体内ROS的大量产生可以阻止PKC的激活、AGEs的形成、氨基己糖通路的激活、山梨醇的堆积和核转录因子(NF- $\kappa$ B)的激活<sup>[14,34]</sup>, 既然如此, 那么线粒体产生的过量的ROS又是如何激活这几条途径的呢? 下面再深入地探究一下高糖诱导细胞损伤的统一机制(图3)<sup>[35]</sup>。

当细胞内葡萄糖过多时, 它能够促使线粒体产生过多的ROS, ROS进入细胞核内使DNA断裂, DNA的损伤能够激活它的修复酶——多聚(ADP-核糖)聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP], 一旦激活, PARP就把NAD<sup>+</sup>分子劈成ADP-核糖和烟碱单核苷酸两部分, 随后催化ADP-核糖单元附着在穿梭于核内外的GAPDH上, 使GAPDH的活性降低<sup>[8]</sup>。PARP在减少NAD<sup>+</sup>的同时, 还减少ATP, 因为NAD的再生需消耗ATP, 所以当PARP的激活过量时, 能够造成细胞因能量匮乏而死亡<sup>[36]</sup>。GAPDH的活性降低后, 能够导致GAPDH上游所有的糖酵解中间产物开始增加。上游糖酵解中间产物甘油醛-3-磷酸的增加, 能够激活AGE和PKC两条途径, 更远上游处的果糖-6-磷酸增多, 能够增加氨基己糖通路流量, 最后GAPDH的抑制能够增加细胞内糖酵解的第一个代谢物——葡萄糖的含量, 这就增加了多元醇途径的流量<sup>[8,14]</sup>。至于另外两条途径是否也是通过这一机制而被激活, 目前还尚未见到报道, 但作为糖代谢的主流途径——糖酵解在

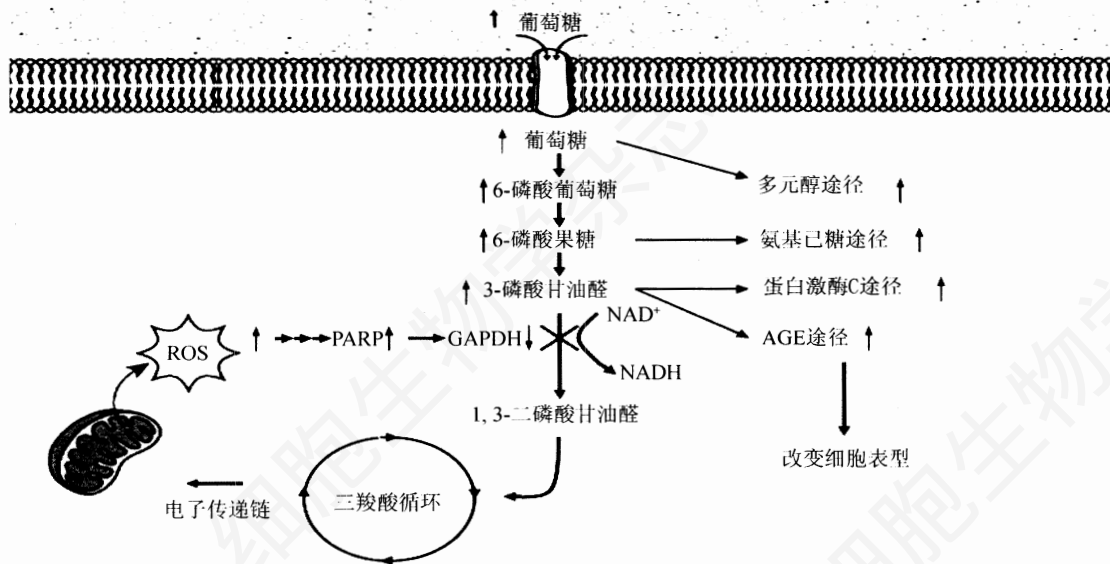


图3 细胞内过多的葡萄糖进入 krebs 循环, 能够增加 ROS 的产生<sup>[35]</sup>

ROS 过高, 能够抑制糖酵解和激活多元醇、氨基己糖、PKC 和 AGE 途径, 导致糖尿病细胞死亡。

下游甘油醛-3-磷酸处受到抑制时, 能够为糖代谢的其他支流途径提供更多的涌入底物, 所以我们还是更倾向的认为它们与这一机制具有着紧密的联系。这样, 葡萄糖对细胞、胚胎造成损伤的这些途径, 就可以通过代谢过程中产生的 ROS 及 ROS 对 GAPDH 的抑制而得到更好的统一。葡萄糖、ROS、GAPDH 这三者之间的关系, 在 Wentzel 等<sup>[9]</sup>的实验中得到了进一步的证实。他们观察到糖尿病鼠体内胚胎和体外用高糖培养的胚胎, 在妊娠期为 10.5 和 11.5 天时, 胚细胞内 GAPDH 的活性下降(大约降低 40%~60%), 同时伴有严重的畸形; 当把 NAC 添加到高糖培养液中之后, 能够增加 GAPDH 的活性和减少胚胎的畸形发生。这就说明母体糖尿病所引起的胚胎发育畸形与 ROS 诱导 GAPDH 的抑制有关, 同时这也说明抑制 GAPDH 对糖尿病胚胎病发生具有因果的关系。

## 2 胚胎的抗氧化防御与氧化应激对胚胎的损伤

正常情况下, 机体内氧化和抗氧化基本处于动态平衡。许多学者认为, 妊娠期母体内氧自由基代谢及抗氧化活性均显著增强, 此时若氧化反应过强或抗氧化剂缺乏, 就会使机体的 ROS 产生和清除失去平衡, 过多的 ROS 则可造成器官和生物大分子氧化

损伤, 导致细胞突变, 使胚胎发育阻滞或畸形<sup>[37]</sup>, 且这种不良的后果能被用抗氧化剂处理所避免。

### 2.1 胚胎自身的抗氧化能力

许多研究表明, 胚胎的抗氧化能力较低。在体外培养的早期胚胎, 不能借助母体输卵管分泌的一些物质来对抗氧化应激所造成的不良影响, 所以只能依靠自身所储存的母型还原物质的保护。在胚胎发育到器官形成的重要时期里, 胚胎组织显著地缺乏许多酶的形成, 其中包括保护细胞抗氧化应激的酶, 比如, 谷胱甘肽还原酶, 谷胱甘肽过氧化物酶, 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶<sup>[38]</sup>, 与母体相比, 胚胎中的抗氧化酶(包括 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等)活性都较低。Gunther 等<sup>[39]</sup>研究了大鼠胚胎中以上 3 种酶的活性, 发现分别仅为成年鼠的 10%、20% 和 7%, 且抗氧化物如维生素 E 和小分子 GSH 的含量也比成年鼠低。谷胱甘肽在调节细胞浆内 ROS 的浓度起着重要的作用, 它既可以充当自由基的清道夫, 同时又和 NADPH 一起作为谷胱甘肽过氧化物酶中和 ROS 的毒性。在胚胎植入前的发育过程中, 谷胱甘肽的浓度随着卵裂的进行而下降, 植入前的胚胎几乎不能合成谷胱甘肽<sup>[40]</sup>。因此, 由于胚胎抗氧化保护机制尚未发育完全, 故对氧化损伤的敏感性亦较高。

胚胎的这种低抗氧化能力是与子宫内低氧状态及胚胎细胞增殖分化需要在一个相对较低的氧化还

原状态下进行相适应的。当然, 胚胎和胎盘的抗氧化酶活性在一定范围内可作一定的调整, 这种胚胎限制性抗氧化酶活性的调整可能是母体对胚胎供氧的生理性缓冲作用, 以此来保证胎儿的正常发育<sup>[41]</sup>。因此, 任何干扰母体这一生理缓冲能力的因素都将会影响胚胎细胞和组织的正常分化, 破坏胚胎这一相对较低的氧化还原状态亦会产生胚胎毒性。

## 2.2 ROS 与高糖引起的胚胎毒性及抗氧化防御

已知糖尿病与后代先天畸形率上升有关。体内外实验都证明, 胚胎在体外高糖环境下培养或母体糖尿病均会影响胚胎生长和发育障碍。然而, 若在体外培养体系中加入某些抗氧化酶诱导剂或 SOD, 或添加自由基清除剂 GSH 等, 即可抑制高糖所诱发的胚胎毒性<sup>[42]</sup>, 表明高糖的胚胎毒性与 ROS 生成有关。Ornoy 等<sup>[43]</sup>研究发现 10.5 天大鼠胚胎在体外高糖环境下培养 28 h 后, 胚胎蛋白质含量下降、生长缓慢及先天畸形率升高。进一步测定胚胎 SOD 和 CAT 活性和一些水溶性或脂溶性的小分子抗氧化剂如维生素 C 和 E 的含量下降。用 HPLC 法测定发现其中一类小分子抗氧化剂峰则完全消失, 推测高糖或糖尿病引起的胚胎毒性与 ROS 的产生及其引起胚胎内抗氧化酶和抗氧化物质的减少有关, 从而破坏了 ROS 和细胞水平抗氧化保护系统之间的平衡。El-Bassiouni 等<sup>[44]</sup>也发现糖尿病畸形胚胎的氧化型谷胱甘肽的含量过高, 同时维生素 C 的含量减少。氧化应激的增加和抗氧化防御的扰乱能够促进实验性糖尿病胎儿的先天性畸形。通过往培养液中添加乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)<sup>[45]</sup>、维生素 C 和 E<sup>[43]</sup>能够很大程度上消除高糖对胚胎造成的有害影响, 使胚胎发育正常化。

## 3 小结

高糖诱导线粒体产生氧自由基是其他几条通路激活的首要 and 主要原因, 这样就促使葡萄糖通过其他几条途径联合作用对胚胎造成损伤, 通过添加抗氧化剂或抑制 ROS 的过量产生, 能够减少葡萄糖对胚胎发育造成的损伤。

## 参考文献 (References)

- [1] Robertson RP. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 42351
- [2] Turpaev KT. *Biochemistry (Mosc)*, 2002, **67**: 281
- [3] Mates JM. *Toxicology*, 2000, **153**: 83
- [4] Thornalley PJ et al. *Biochim Biophys Acta*, 1984, **797**: 276
- [5] Thornalley PJ et al. *Biochem J*, 1984, **217**: 615
- [6] Rosca MG et al. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, **289**: F420
- [7] Sakai K et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **300**: 216
- [8] Du X et al. *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1049
- [9] Wentzel P et al. *Diabetes*, 2003, **52**: 1222
- [10] Thornalley PJ et al. *Biochem J*, 1999, **344**: 109
- [11] Scivittaro V et al. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, **278**: F676
- [12] Schmidt AM et al. *Diabetes*, 1996, **45**(Suppl 3): S77
- [13] Wells-Knecht et al. *Biochemistry*, 1995, **34**: 3702
- [14] Brownlee M. *Nature*, 2001, **414**: 813
- [15] Inoguchi T et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**: 11059
- [16] Ishii H et al. *Science*, 1996, **272**: 728
- [17] Ha H et al. *Nephrology (Carlton)*, 2005, **10**(Suppl): S7
- [18] Zhang Z et al. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 40042
- [19] Stephen SM et al. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**: S233
- [20] Cheng HM et al. *Metabolism*, 1986, **35**: 10
- [21] Morre DM et al. *J Exp Biol*, 2000, **203**: 1513
- [22] Kolm-Litty V et al. *J Clin Invest*, 1998, **101**: 160
- [23] Sayeski PP et al. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 15237
- [24] Wells L et al. *FEBS Lett*, 2003, **546**: 154
- [25] Akazawa S. *Congenit Anom (Kyoto)*, 2005, **45**: 73
- [26] Horal M et al. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, **70**: 519
- [27] Rao M. *Dev Biol*, 2004, **275**: 269
- [28] Sheu ML et al. *Mol Pharmacol*, 2004, **66**: 187
- [29] Goldshmit Y et al. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 46379
- [30] Bae YS et al. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 10527
- [31] Sheu ML et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 539
- [32] Du X et al. *Free Radic Biol Med*, 1999, **27**: 752
- [33] Takahashi H et al. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 37316
- [34] Nishikawa T et al. *Nature*, 2000, **404**: 787
- [35] Callaghan MJ et al. *Antioxid Redox Signal*, 2005, **7**: 1476
- [36] Eliasson MJ et al. *Nat Med*, 1997, **3**: 1089
- [37] Halliwell B. *Pathol Biol (Paris)*, 1996, **44**: 6
- [38] Wells PG et al. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1996, **31**: 1
- [39] Gunther T et al. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*, 1993, **7**: 47
- [40] Gardiner CS et al. *Arc Biochem Biophys*, 1995, **318**: 30
- [41] Mover H et al. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 1997, **117**: 151
- [42] Trocino RA et al. *Diabetes*, 1995, **44**: 992
- [43] Ornoy A et al. *Teratology*, 1999, **60**: 376
- [44] El-Bassiouni EA et al. *Br J Biomed Sci*, 2005, **62**: 71
- [45] Wentzel P et al. *Teratology*, 2001, **63**: 193

## Mechanisms of Glucose Causing Mouse Embryo Damage by Chronic Oxidative Stress

Lei Zhang, Nan-Zhu Fang\*, Jing-Chun Li

(College of Agriculture, Yanbian University, Longjing 133400, China)

**Abstract** As one of important energy materials required for embryonic development, glucose in chorus excess causes embryo damage by reactive oxygen species (ROS), which are from multiple metabolizable pathways of glucose. Here, this review provide an overview of these mechanisms that glucose cause oxidation stress to mouse embryos, as well as a consideration of whether antioxidant strategies might be used to protect against further damage of embryonic development after high glucose.

**Key words** glucose; reactive oxygen species; embryo damage

---

Received: December 6, 2005 Accepted: March 15, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30270954)

\*Corresponding author. Tel: 86-433-3264639, Fax: 86-433-3264615, E-mail: nzfang@ybu.edu.cn