



赵世刚, 山东大学教授, 博士生导师, 国家“四青”人才, 山东省自然科学基金优秀青年项目获得者, 山东大学杰出中青年学者。师从于我国著名生殖医学专家陈子江院士, 主要从事以肥胖和多囊卵巢综合征为代表的女性重大生殖内分泌代谢性疾病的病因学及临床分型防治研究, 致力于探索生殖与代谢的交互作用关系。近五年, 在国家重点研发计划子课题(2项)、国家自然科学基金(3项)、山东省重点研发计划及自然科学基金等的资助下, 累计发表/参与发表 SCI 论文 50余篇, 以通讯作者(含共同)身份在*Nat Commun*、*J Pineal Res*、*Sci China Life Sci*、*Fertil Steril*、*Hum Reprod*等杂志上发表SCI论文20余篇, 申请国家发明专利12件, 授权3件, 1件已完成转化。兼任山东大学附属生殖医院学术委员会秘书, 山东省医学会肥胖防治多学科联合委员会副主任委员, 山东省研究型医院协会生殖医学研究分会委员, *Phenomics*、*Exploration*、*Fundamental Research*期刊青年编委, *Front Endocrinol*期刊客座编辑, 获得中华医学会青年科技奖、山东省医学会青年科技奖等荣誉。

女性血脂异常对辅助生殖助孕结局影响的研究进展

兰婷 高姗姗 赵世刚*

(山东大学生殖医学与子代健康全国重点实验室, 妇儿与生殖健康研究院,
国家辅助生殖与优生工程技术研究中心, 济南 250012)

摘要 诸多研究表明, 代谢异常对女性生育结局具有显著影响。对于接受辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)治疗的代谢异常女性患者, 其临床结局应受到高度重视。该文围绕女性血脂代谢异常, 综述其在ART治疗中对助孕结局、母婴围产期安全以及后代健康状况的影响, 并探讨相关机制和治疗策略的最新研究进展, 旨在为妇幼健康领域的诊疗提供更多参考信息和临床策略, 以期提升代谢异常女性在接受ART治疗时的助孕效果与安全性, 为这一特殊人群的健康生育保驾护航。

关键词 辅助生殖; 血脂; 卵母细胞; 胚胎; 子代

Research Progress on the Impact of Female Dyslipidemia on the Outcome of Assisted Reproduction Treatment

LAN Ting, GAO Shanshan, ZHAO Shigang*

(State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Institute of Women, Children and Reproductive Health,
National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics, Shandong University,
Jinan 250012, China)

Abstract Numerous studies have demonstrated that metabolic abnormalities significantly impact the reproductive outcomes. For women with metabolic abnormalities undergoing ART (assisted reproductive technology)

收稿日期: 2024-01-01

接受日期: 2024-03-26

国家重点研发计划(批准号: 2021YFC2700400、2022YFC2704404)和中国医学科学院医学科学创新基金(批准号: 2021-I2M-5-001)资助的课题

*通信作者。Tel: 18817822027, E-mail: zsg0108@126.com

Received: January 1, 2024

Accepted: March 26, 2024

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2021YFC2700400, 2022YFC2704404) and the CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (Grant No.2021-I2M-5-001)

*Corresponding author. Tel: +86-18817822027, E-mail: zsg0108@126.com

treatment, their clinical outcomes should be highly prioritized. This article focuses on the effects of dyslipidemia on the ART treatment outcomes, maternal-fetal health, and offspring well-being. The latest research progress on relevant mechanisms and new therapeutic approaches is also discussed. The aim is to provide more reference information and clinical strategies to improve ART treatment outcomes and ensure the healthy reproduction of this special population.

Keywords assisted reproduction; serum lipid; oocytes; embryos; offspring

近30年来,我国高脂血症患病率明显增加。据《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》显示,我国18岁及以上居民高脂血症总体患病率高达35.6%,高脂血症患病率的增加对社会和居民造成了严重的疾病负担^[1]。血脂异常不仅会增加心脑血管疾病风险,还可能通过影响性激素合成、卵泡发育、胚胎质量等导致女性不孕^[2]。随着人们对代谢性疾病与生殖健康关系的日益重视,女性血脂异常对体外受精胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)结局的影响逐渐成为研究热点。目前国内外较多研究报道女性血脂异常与IVF-ET助孕结局存在显著相关性,因此,需关注这部分人群的临床助孕结局、母婴健康和子代远期健康。本文主要围绕近年来血脂异常对卵巢功能、卵子及胚胎质量、妊娠结局及母婴安全性的影响和机制以及改善策略作一综述,以期后续为提高这部分人群助孕的有效性和安全性提供参考。

1 血脂异常定义

血脂是血清胆固醇、甘油三酯和类脂(如磷脂)等物质的总称,与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和甘油三酯。根据最新的中国成人血脂异常防治指南^[3],血脂异常的诊断标准为甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)中任一项异常升高,或高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)异常降低。

2 女性血脂异常对IVF-ET助孕结局及子代健康的影响

2.1 血脂异常对卵巢储备和卵巢反应的影响

卵巢储备是指卵巢中卵母细胞的数量和质量,是评估女性生育力的重要指标。血脂异常可能对卵巢储备功能具有负面影响。研究发现高水平TG及低水平HDL与卵巢储备功能低下相关联^[4]。动物研

究也表明,高脂饮食喂养小鼠卵巢中原始卵泡数减少,生育能力受损,且这种高脂饮食诱导的生育力受损与肥胖无关^[5]。因此,血脂异常可能加速卵巢储备耗竭,但是血脂异常与卵巢储备之间是否互为因果关系,尚需要进一步明确。

卵巢反应是指卵巢对促性腺激素(gonadotropin, Gn)的反应状态,包括卵泡发育、激素水平、Gn用量、获卵数等指标。血脂异常与卵巢反应性的相关性尚有争议,一项纳入468例使用拮抗剂方案促排卵的多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者的队列研究发现,血脂异常组患者的优势卵泡数、获卵数、扳机日雌激素水平显著低于血脂正常组,Gn使用总量、使用天数显著高于血脂正常组^[6]。在非PCOS患者的IVF周期中同样发现,血脂异常组的获卵数明显下降^[7]。动物研究也提示,高胆固醇饮食诱导的母兔对促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)的反应性较对照组母兔更差,表现为闭锁卵泡数显著增加,窦卵泡数显著减少^[8]。一项队列研究发现,HDL水平与获卵数^[9]也存在相关关系。但另一项回顾性研究发现,血脂异常对获卵数、促排卵药物用量等卵巢反应指标并无影响^[10]。

2.2 血脂异常对卵泡发育和卵母细胞质量的影响

卵母细胞的质量是决定IVF-ET结局的关键因素。血脂异常一方面可能直接影响卵母细胞的发育潜能,另一方面可通过影响颗粒细胞功能及干扰卵泡微环境间接损害卵母细胞质量^[11]。

越来越多的证据表明,暴露于高脂饮食对卵泡和卵子发生有不利影响。研究发现,高脂饮食喂养小鼠的卵母细胞以及体外培养暴露于高浓度游离脂肪酸环境中的人卵母细胞,会发生线粒体数量减少和功能下降^[12]。由于卵丘细胞为卵母细胞提供营养物质和生长因子,参与调控卵母细胞减数分裂、细胞核成熟等关键过程,血脂异常还可通过影响卵丘颗粒细胞功能,间接损害卵母细胞质量。研究表明,

高脂环境可引起卵丘细胞胰岛素抵抗,干扰葡萄糖的摄取和代谢过程^[13],从而影响其对卵母细胞的营养支持。高脂饮食诱导的卵丘细胞炎症反应和凋亡也损害了卵母细胞质量^[14]。而卵丘细胞及卵泡发育异常不仅会影响卵母细胞成熟和质量,还可能影响黄体功能,进而影响胚胎着床和妊娠维持。综上,血脂异常可通过多方面损害卵泡和卵母细胞的质量,是影响IVF-ET结局的重要因素。

2.3 血脂异常对受精和早期胚胎质量的影响

血脂异常对受精和早期胚胎质量影响的研究结论存在一定差异。一项回顾性队列研究发现,PCOS妇女血清TG和LDL水平升高以及血清HDL水平降低与第3天优胚数量下降显著相关^[15]。针对非PCOS女性的队列研究发现血脂异常对受精率没有明显影响,但是会使可利用胚胎数明显下降^[7]。而在非肥胖的PCOS女性的临床研究发现,虽然高脂血症患者的受精率及优质胚胎率与正常对照组没有差异,但胚胎碎片评分与HDL呈负相关,与LDL呈正相关^[16]。另一项临床研究发现,肥胖女性在体外助孕周期中,高DNA碎片化指数(DNA fragmentation index, DFI)的精子的受精率、卵裂率和高质量胚胎率降低,可能是肥胖女性的卵母细胞修复精子DNA损伤的能力下降所致^[17],但目前尚无高脂血症女性卵子与高DFI精子是否可以成功受精的研究报道。女性在高胆固醇血症状态下,非整倍体胚胎的发生率增加,反复种植失败的风险增加^[18]。总之,尽管不同研究结论存在一定差异,但大多支持血脂异常对助孕周期的IVF实验室结局有负面影响。

2.4 血脂异常对胚胎植入及妊娠结局的影响

血脂异常除对胚胎质量产生影响外,还可能通过影响胚胎植入及植入后的胚胎发育影响临床妊娠结局。临床研究发现血脂异常显著降低接受供卵不孕症患者的生化妊娠率、胚胎种植率及活产率^[19]。YANG等^[10]通过分析TG、TC、LDL、HDL四个指标与临床妊娠率、流产率及活产率的相关性,发现不同血脂指标与临床结局的相关性有差异。另一项研究同样表明,血清TG对PCOS女性的活产率有负面影响^[20]。血脂异常对非PCOS女性的IVF周期的累积活产率同样有不利影响^[7]。

胚胎植入后,高脂血症女性体内1型纤溶酶原激活剂抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-

1)表达水平较高,导致血液长期处于高凝状态甚至形成微血栓,引起母胎界面供血不足,进而导致胎儿缺氧,此时易发生胚胎发育不良、胚胎停育甚至流产等不良妊娠结局^[21]。不仅如此,血脂异常还能损伤母体和胎儿的血管壁,阻碍母胎界面的微脉管系统血液循环,影响后续胎儿发育,造成胎儿发育迟缓甚至胎儿停育^[22]。一项来自法国的以兔为模型的动物实验^[8]也有类似结果,其在高胆固醇饮食喂养的兔子中观察到胎儿宫内生长迟缓的现象。

2.5 血脂异常对妊娠期并发症的影响

目前已有研究证实,接受IVF-ET助孕的女性发生妊娠期并发症的风险可能比自然妊娠女性更高^[23-24]。目前研究发现,如果女性存在血脂异常,自然妊娠后围孕期并发症的发病风险相对于健康女性显著增高,然而针对血脂异常与IVF-ET助孕后妊娠期并发症的相关性探索缺乏高质量循证医学研究。HARVILLE等^[25]发现,女性在妊娠前处于高脂血症状态可能预示妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)、妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和胎盘疾病的发病风险增加。同样,RETNAKARAN等^[26]研究表明,出现子痫前期(preeclampsia, PE)的妇女在妊娠前血脂水平也较高,提示妊娠前的脂代谢紊乱状态可能促进PE的发生。

2.6 血脂异常对子代结局的影响

多项研究表明,女性在妊娠前存在血脂异常可降低IVF-ET助孕后的活产率和改变子代围产期结局(表1)^[7,10,27],在自然妊娠的子代中也有类似结果^[28-30]。在高脂血症母亲的影响下发生巨大儿、新生儿低血糖、低出生体重、先天性异常和印记疾病等不良围产期结局的几率也会升高^[28]。不仅高脂血症影响子代健康,血脂过低也有类似作用。EDISON等^[31]发现母体低胆固醇水平可能与不良围产期结局(包括小头畸形和生长迟缓)相关。一项以小鼠为研究对象的动物实验表明,胆固醇可激活音猬因子(sonic hedgehog, SHH)蛋白并转导其信号,其信号通过GLI转录因子激活或抑制负责不同器官系统发育的靶基因(如负责神经管、脑、四肢和心脏发育的靶基因),生命早期如果缺乏胆固醇,可能会破坏SHH-GLI信号转导通路,导致子代严重出生缺陷(包括前脑无裂畸形、神经管缺陷以及心脏和肢体畸形等)^[32]。

表1 血脂异常女性接受体外受精胚胎移植或卵胞质内单精子注射胚胎移植助孕后的子代随访结局

作者及年份 Author and year	分组及样本量 Groups and samples	随访时间 Follow-up time	子代随访指标 Offsprings' follow-up indicators	主要结果 Main results
LIU Z, et al. 2021	Dyslipidemia group (<i>n</i> =195) vs control group (<i>n</i> =937)	Followed up for until the birth of offsprings, women without live birth should be followed up for at least 2 years	Live birth rate, cLBR, birth weight of offsprings	There was a negative correla- tion between female dyslipid- emia and cLBR (<i>P</i> =0.044)
JIANG X, et al. 2022	Among PCOS women: dyslipidemia group (<i>n</i> =310) vs control group (<i>n</i> =1 160)	Followed up for at least 2 years	CLBR of offsprings	There was a negative correla- tion between TC levels and cLBR in PCOS women (<i>P</i> <0.05)
YANG T L, et al. 2021	In the propensity matching score queue: dyslipidemia group (<i>n</i> =1 686) vs control group (<i>n</i> =1 686)	Followed up for until the birth of offsprings	LBR, premature birth rate, and full-term birth rate of offsprings	The full-term birth rate (<i>P</i> =0.038) and LBR (<i>P</i> =0.044) in the dyslip- idemia group were lower than those in the control group

IVF-ET: 体外受精胚胎移植; ICSI-ET: 卵胞质内单精子注射胚胎移植; cLBR: 累积活产率; PCOS: 多囊卵巢综合征; TC: 总胆固醇。

IVF-ET: *in vitro* fertilization-embryo transfer; ICSI-ET: intracytoplasm sperm injection-embryo transfer; cLBR: cumulated live birth rate; PCOS: poly-
cystic ovary syndrome; TC: total cholesterol.

3 血脂异常影响IVF-ET助孕结局的相关机制

3.1 血脂异常调控卵母细胞与胚胎发育的机制

血脂异常主要通过以下几个机制影响卵母细胞和胚胎: 氧化应激、慢性炎症、破坏脂筏动力学和表观遗传修饰等。

JUNGHEIM等^[33]研究显示, 在血脂异常状态下女性体内脂肪酸分解增多, 当卵母细胞内游离脂肪酸过多时其可产生大量活性氧, 促进转录因子4(activating transcription factor 4, ATF4)表达增加和肌醇需要酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)磷酸化引起卵巢内脂毒性, 造成内质网氧化应激、线粒体功能障碍及关键蛋白分泌受损^[34], 破坏细胞稳态, 使卵巢内细胞凋亡增加、卵泡大量闭锁及类固醇生成缺陷, 降低卵母细胞质量, 进而影响后续精卵结合和胚胎发育。WU等^[14]以小鼠为研究对象, 发现高脂饮食喂养下的小鼠卵冠丘复合体的ATF4及葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GRP78)表达水平升高, 卵母细胞内脂质含量显著增加, 线粒体膜电位降低, 颗粒细胞和卵母细胞凋亡增加, 小鼠表现出排卵障碍和受精率下降。

SKAZNIK等^[5]研究表明, 高脂血症容易引起卵巢炎症过度、炎症因子失衡和巨噬细胞浸润, 常伴有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony

stimulating factor, G-CSF)的表达失衡。高血脂状态下的高浓度TNF- α 可抑制颗粒细胞分泌雌二醇, 并增加卵母细胞凋亡、纺锤体缺陷、微丝分布异常的几率, 导致染色体排列和细胞骨架结构异常的卵母细胞增加, 进而损害卵母细胞质量和影响精卵正常受精, 降低胚胎发育潜能, 使得高评分胚胎率下降^[35]。同时, 女性高脂血症状态还能导致G-CSF水平下降, 而G-CSF水平与胚胎良好形态呈正相关^[36]。

血脂异常对卵母细胞的影响还涉及脂筏动力学, 它可干扰卵母细胞膜流动性, 破坏细胞膜上的脂筏结构, 并激活不同的信号通路^[37], 如过度激活卵母细胞膜上的Ca²⁺通道, 造成卵母细胞内高Ca²⁺水平, 而胞内高Ca²⁺水平可导致卵子孤雌激活、DNA碎片化和细胞凋亡^[38]。

高脂饮食还会通过表观遗传修饰影响卵母细胞及后期胚胎发育^[39]。高脂饮食可通过小鼠卵母细胞中Stella蛋白的低表达改变DNA甲基化模式, 影响胚胎发育。高脂饮食雌性小鼠卵母细胞中Stella蛋白显著减少, 全基因组甲基化测序分析发现, 其受精卵表现为全基因组低甲基化状态, 而在卵母细胞中过表达Stella蛋白不仅可以恢复受精卵的表观遗传重塑, 在一定程度上还改善了母体肥胖相关的早期胚胎发育缺陷和胎儿生长异常。因此, 卵母细胞Stella蛋白不足可能是介导母体肥胖在胚胎和后

代中表观遗传效应的关键机制^[40]。还有研究发现,调节全身能量稳态和炎症的一种重要因子过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , Ppar α),其表达受DNA甲基化控制,通过对卵母细胞中CpG位点的DNA甲基化分析发现Ppar α 启动子区DNA甲基化水平显著降低^[41-42]。除DNA甲基化外,高脂饮食还可通过microRNA、组蛋白修饰等影响肥胖小鼠的卵母细胞质量,进而影响早期胚胎发育^[43-44]。

此外,HDL是卵泡液中的重要脂蛋白,其能对进行IVF-ET助孕后的卵母细胞和胚胎发育起到支持和保护作用^[45-46]。HDL可以缓和反应性自由基的氧化应激效应,抑制卵母细胞内其他脂蛋白的氧化损伤并适度抵抗卵巢内过度的炎症反应^[45,47-48],这与缺乏B类I型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-BI)小鼠的研究结果恰好相反^[49],SR-BI是一种高亲和力的HDL受体,这表明HDL缺乏对卵母细胞的发育是有一定负面作用的。

上述机制研究提示,血脂异常可通过多个环节(包括促进卵巢的氧化应激和炎症失衡,改变卵母细胞的细胞膜和胞内显微结构,降低促排卵过程中的卵巢反应性,阻碍精卵结合过程及降低胚胎发育潜能等环节)影响卵母细胞和胚胎质量。

3.2 血脂异常影响子宫内膜容受性的机制

女性脂质水平的异常可损害子宫内膜容受性和降低胚胎着床率^[50-51]。研究表明,子宫内膜脂质过高可造成鞘脂代谢紊乱,降低磷脂酰乙醇胺水平,导致异常子宫出血和早期胚胎死亡^[51]。此外,胆固醇是类固醇激素合成的底物,胆固醇水平过低时孕酮产生不足,造成子宫内膜容受性下降,进而引起胚胎植入失败^[52]。而胆固醇过高同样会有不良影响,RHEE等^[53]发现,高脂饮食会损害小鼠子宫内膜间质细胞的蜕膜化,会对胚胎植入产生负面影响,从而影响胎盘的形成功能,对胎儿生长发育产生长期影响。以上研究均提示,女性血脂异常除了影响IVF-ET助孕的卵母细胞及胚胎质量,还会对后续胚胎着床产生消极影响。

3.3 血脂异常对激素的调节

过量胆固醇由血液运输至卵巢和肾上腺,可导致类固醇激素水平升高,当雄激素水平升高、活性增强时,卵巢对Gn的反应灵敏度下降,从而导致在控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)过程

中的Gn用量增多而获卵数减少^[54]。卵泡液内高皮质醇水平对于促进IVF助孕后的卵母细胞成熟及后续胚胎着床具有重要意义,其能使IVF助孕的临床妊娠率提高,胆固醇过低对IVF助孕起负面作用^[55-56]。

4 纠正血脂水平对IVF-ET助孕结局的改善

调整血脂水平在临床诊疗中常采用综合管理的方法,包括饮食控制、运动锻炼、服用药物等^[57-58]。在IVF-ET助孕前调整女性血脂状态,有利于IVF-ET助孕临床结局、母婴围产期结局及子代健康。

4.1 饮食控制对IVF-ET助孕结局的改善

在一项关于辅助生殖与饮食模式的前瞻性队列研究中提到,在接受辅助生殖技术助孕治疗的妇女中,在预处理阶段坚持促进生育饮食与后期活产率增加相关,通常推荐的饮食建议是坚持地中海饮食(mediterranean diet, MedDiet)^[59]。另一项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)也表明,坚持MedDiet组早期胚胎发育潜能较对照组有所提高,且胚胎卵裂率也得到了有效提高^[60]。在调整代谢的饮食方式中,最有说服力的饮食建议也是MedDiet^[61]。所谓MedDiet是指地中海盆地橄榄树种植区的传统饮食模式,其特点是每天摄入植物性食物(谷物、水果、蔬菜、豆类和橄榄等),以橄榄油作为脂肪的主要来源,摄入中高等量鱼类和海鲜,适量食用家禽和乳制品,少食红肉,适量饮酒(主要是葡萄酒)^[62]。因为MedDiet的膳食结构富含叶酸、类黄酮、抗氧化剂等成分,可显著减少炎症因子、减轻氧化应激,产生抗炎和抗氧化效果,所以能改变高脂血症或高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)女性的卵母细胞和胚胎质量以及妊娠结局等^[63]。此外,MedDiet含有丰富的微量营养素,对于维生素D、维生素E等维生素的补充也起一定作用,NOURI等^[64]表明,补充足量多营养素包括维生素E、胡萝卜素、叶酸等,可以提高IVF或卵胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)助孕后的卵裂期胚胎质量和临床妊娠率。高脂血症常伴有血清尿酸(uric acid, UA)升高,低嘌呤、禁酒的饮食方式可以有效降低UA水平^[65],从而减少HUA对女性生育的不利影响。目前多数证据支持MedDiet是一种降低血脂和尿酸、补充必需微量营养元素的一举多得的饮食方式,其通过调整女性血脂水平进而改善IVF-ET助孕结局。

4.2 运动锻炼对IVF-ET助孕结局的改善

适宜运动强度和时间的锻炼对调整血脂水平也具有显著效果。一项综述提到,中等强度的有氧运动、高强度的间歇训练和抗阻运动均对改善脂代谢异常状态有效^[66]。一项针对血脂异常合并HUA的大鼠实验表明,对大鼠进行有氧运动训练是一种良好的预防HUA的手段,取经过6周的有氧跑台运动训练后的大鼠血清,处理肾小管导管上皮(normal rat kidney-52E, NRK-52E)细胞,发现其可以增加NRK-52E细胞中一些尿酸转运蛋白的表达水平,即可以提升尿酸的排泄能力^[67]。上述报道提示,高脂血症的女性进行运动锻炼可以在一定程度上改变自身的代谢状态,更有利于后续进行IVF-ET助孕。

4.3 药物对IVF-ET助孕结局的改善

在饮食控制和运动锻炼后,可能仅少部分接受辅助生殖治疗的女性需要服用药物进行代谢水平的调整。左旋肉碱(L-carnitine, LC)参与小鼠卵母细胞体外成熟过程,可上调 β -氧化增加三磷酸腺苷(adenosinetriphosphate, ATP)生成,进而恢复卵母细胞骨架损伤的修复能力和胚胎的发育能力。LC还具有抗氧化功能,因此其可能改善IVF-ET助孕结局^[68]。ZEYNELOGLU等^[69]研究发现,服用他汀类药物可改善高脂血症女性IVF-ET助孕的妊娠结局。在一项来自印度的RCT中提到,奥利司他可以在减轻PCOS患者体重的同时改善其血脂谱,且相较于二甲双胍副作用更小、耐受性更好,对于改善PCOS患者的生育力是一种良好的药物^[70]。另一项RCT表明,皮下注射司美格鲁肽可改善肥胖受试者的餐后脂质代谢水平^[71],但是对于IVF-ET助孕人群使用司美格鲁肽目前尚缺乏临床研究。未来期待高质量、大样本的临床研究和针对改善血脂异常的应用基础研究,为临床提供有效且安全的改善策略。

5 总结与展望

尽管越来越多学者在关注女性血脂异常对IVF-ET助孕结局的影响,然而目前的了解仍远远不足。未来更多的相关基础研究和临床研究,将进一步加强临床医师对女性血脂异常的重视,并引导患者在IVF-ET助孕前,通过多种方式改善血脂异常的代谢状态,以促进优生优育、改善母婴健康。

在基础研究方面,生殖系统与其他系统的代谢联系及母胎代谢交流等互相影响的复杂网络尚未得以

阐明。深入的机制研究能够为IVF-ET助孕前女性的代谢干预提供理论基础。首先,可以进一步探索脂代谢是否对卵母细胞具有双向影响^[8],如高血脂会损害助孕结局,但相关脂蛋白过低也可能会阻碍卵泡和胚胎发育;胆固醇对卵泡生长必不可少^[45],卵母细胞自身不能产生胆固醇,需要母体提供胆固醇供颗粒细胞生成甾体激素,进而影响卵母细胞发育^[72-73]。但目前尚缺乏关于血脂过低对卵母细胞及胚胎发育影响的相关机制研究。其次,代谢网络包括碳水化合物代谢、脂质代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢等多个代谢途径,这些代谢途径互相影响,未来研究应考虑多种代谢途径交互作用异常对IVF-ET助孕过程的影响与机制。除了母体本身,未来还应关注母体脂代谢对子代健康的影响,着眼于母体代谢对卵母细胞、胚胎以及子代的长期影响和机制。总之,脂代谢异常对生育结局影响和机制研究仍然较少,深入研究有望为IVF-ET助孕前的女性代谢干预提供更全面的理论基础。

此外,目前仍然缺乏基于高质量、大样本的IVF-ET的长期队列随访研究。未来期待纳入多种疾病背景下接受IVF-ET助孕的人群,通过长期随访,结合队列分层分析、多因素回归分析等,系统研究血脂对母婴健康的影响,为临床工作者提供全生育周期临床数据支撑,服务临床。

作者贡献

兰婷负责整理文献、起草论文、修改论文;高姗姗负责提供论文思路、进行临床指导、修改论文;赵世刚负责策划、指导、修改论文,以及提供相关支持与资助。

参考文献 (References)

- [1] 国家疾病预防控制中心. 中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)[R]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [2] MIETTINEN H E, RAYBURN H, KRIEGER M. Abnormal lipoprotein metabolism and reversible female infertility in HDL receptor (SR-BI)-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(11): 1717-22.
- [3] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志(ZHU J R, GAO R L, ZHAO S P, et al. The guidelines for prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults, revised edition 2016 [J]. *Chinese Circulation Journal*), 2016, 31(10): 937-53.
- [4] VERIT F F, KESKIN S, OMER B, et al. Is there any relationship between cardiovascular risk markers and young women with diminished ovarian reserve [J]? *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(10): 697-700.

- [5] SKAZNIK-WIKIEL M E, SWINDLE D C, ALLSHOUSE A A, et al. High-fat diet causes subfertility and compromised ovarian function independent of obesity in mice [J]. *Biol Reprod*, 2016, 94(5): 108.
- [6] LI X, DING W, LIU J Y, et al. Effects of dyslipidemia on IVF/ICSI pregnancy outcome in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2018, 53(6): 402-8.
- [7] LIU Z, CONG J, LIU X, et al. Dyslipidemia is negatively associated with the cumulative live-birth rate in patients without PCOS following IVF/ICSI [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 713356.
- [8] CORDIER A G, LÉVEILLÉ P, DUPONT C, et al. Dietary lipid and cholesterol induce ovarian dysfunction and abnormal LH response to stimulation in rabbits [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63101.
- [9] CAI W Y, LUO X, CHEN E, et al. Serum lipid levels and treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction: a retrospective cohort study [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 633766.
- [10] YANG T, ZHAO J, ZHANG Q, et al. Associations between dyslipidaemia and pregnancy outcomes in the first complete cycle of IVF/ICSI: a real-world analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 43(6): 1095-105.
- [11] DA BROI M G, GIORGI V S I, WANG F, et al. Influence of follicular fluid and cumulus cells on oocyte quality: clinical implications [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(5): 735-51.
- [12] WU L L, NORMAN R J, ROBKER R L. The impact of obesity on oocytes: evidence for lipotoxicity mechanisms [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2011, 24(1): 29-34.
- [13] 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): 1533-40.
- [14] 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): 5438-45.
- [15] JIANG H, CHEN L, TIAN T, et al. Inflammation mediates the effect of adiposity and lipid metabolism indicators on the embryogenesis of PCOS women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1198602.
- [16] YANG F, LU J C, SHEN T, et al. Effect of hyperlipidemia on the outcome of in vitro fertilization in non-obese patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1281794.
- [17] JIANG Y, SHEN Z, XU J, et al. The impact of female BMI on sperm DNA damage repair ability of oocytes and early embryonic development potential in intracytoplasmic sperm injection cycles [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1168010.
- [18] LIU Y, NI T, ZHAO Q, et al. Maternal hypercholesterolemia would increase the incidence of embryo aneuploidy in couples with recurrent implantation failure [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 534.
- [19] ZHANG Y, WEN C H, XIA X R, et al. Effect of dyslipidemia on clinical outcome of infertility patients receiving donor eggs [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2022, 57(9): 686-91.
- [20] GAO L, LI M, WANG Y, et al. Overweight and high serum total cholesterol were risk factors for the outcome of IVF/ICSI cycles in PCOS patients and a PCOS-specific predictive model of live birth rate was established [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(9): 1221-8.
- [21] 陈晓璐, 彭洋颖, 徐雪清. 妊娠不同时期体重增长与妊娠结局关系的研究[J]. *中华医学杂志*(CHEN X L, PENG Y Y, XU X Q. Study on weight gain in different stages of pregnancy and pregnancy outcomes [J]. *National Medical Journal of China*), 2018, 98(19): 1493-7.
- [22] PADRÓ T, VILAHUR G, BADIMON L. Dyslipidemias and microcirculation [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2921-6.
- [23] LUKE B, BROWN M B, EISENBERG M L, et al. *In vitro* fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(4): 350.e1-e13.
- [24] STERN J E, LIU C L, CABRAL H J, et al. Birth outcomes of singleton vaginal deliveries to ART-treated, subfertile, and fertile primiparous women [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(9): 1585-93.
- [25] HARVILLE E W, VIIKARI J S, RAITAKARI O T. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome [J]. *Epidemiology*, 2011, 22(5): 724-30.
- [26] RETNAKARAN R, SHAH B R. The adverse cardiovascular risk factor profile of women with pre-eclampsia develops over time in the years before pregnancy [J]. *BJOG*, 2022, 129(9): 1512-20.
- [27] JIANG X, LU X, CAI M, et al. Impact of dyslipidemia on the cumulative pregnancy outcomes after first ovarian stimulation [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 915424.
- [28] JIN W Y, LIN S L, HOU R L, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16: 60.
- [29] 陈聪, 杨梦彤, 陈思佳, 等. 孕期妇女血脂水平对子代小于胎龄儿影响的前瞻性研究[J]. *现代预防医学*(CHEN C, YANG M T, CHEN S J, et al. Prospective study of maternal lipid profiles and the risk of small for gestational age [J]. *Modern Preventive Medicine*), 2023, 50(14): 2559-64,612.
- [30] 南燕燕, 李娜, 李岩, 等. 孕期血脂水平对妊娠期并发症及子代的影响 [J]. *中国计划生育和妇产科*(NAN Y Y, LIN N, LI Y, et al. Effect of blood lipid levels during pregnancy on pregnancy complications and offspring [J]. *Chinese Journal of Family Planning & Gynecotokology*), 2019, 11(6): 63-6,71.
- [31] EDISON R J, BERG K, REMALEY A, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol [J]. *Pediatrics*, 2007, 120(4): 723-33.
- [32] COOPER M K, WASSIF C A, KRAKOWIAK P A, et al. A defective response to Hedgehog signaling in disorders of cholesterol biosynthesis [J]. *Nat Genet*, 2003, 33(4): 508-13.
- [33] JUNGHEIM E S, MACONES G A, ODEM R R, et al. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during *in vitro* fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6): 1970-4.
- [34] WU L L, RUSSELL D L, NORMAN R J, 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): 562-73.
- [35] MA C H, YAN L Y, QIAO J, et al. Effects of tumor necrosis

- factor- α on porcine oocyte meiosis progression, spindle organization, and chromosome alignment [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(3): 920-6.
- [36] 牛志宏, 叶瑶, 夏兰, 等. PCOS合并代谢综合征患者卵泡液激肽谱与卵子质量的关系[J]. *生殖医学杂志*(NIU Z H, YE Y, XIA L, et al. Cytokine profile of follicular fluid and oocyte quality of PCOS patients with metabolic syndrome [J]. *Journal of Reproductive Medicine*), 2017, 26(05): 409-14.
- [37] NG M M, CHANG F, BURGESS D R. Movement of membrane domains and requirement of membrane signaling molecules for cytokinesis [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(6): 781-90.
- [38] OZIL J P, MARKOULAKI S, TOTH S, et al. Egg activation events are regulated by the duration of a sustained $[Ca^{2+}]_{\text{cyt}}$ signal in the mouse [J]. *Dev Biol*, 2005, 282(1): 39-54.
- [39] GONNELLA F, KONSTANTINIDOU F, DI BERARDINO C, et al. A systematic review of the effects of high-fat diet exposure on oocyte and follicular quality: a molecular point of view [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8890.
- [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): 432-42.
- [41] GE Z J, LUO S M, LIN F, et al. DNA methylation in oocytes and liver of female mice and their offspring: effects of high-fat-diet-induced obesity [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(2): 159-64.
- [42] DUNNING K R, ANASTASI M R, ZHANG V J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in mouse cumulus-oocyte complexes during maturation and modulation by PPAR agonists [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87327.
- [43] BRADFORD A P, JONES K, KECHRIS K, et al. Joint MiRNA/mRNA expression profiling reveals changes consistent with development of dysfunctional corpus luteum after weight gain [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135163.
- [44] HOU Y J, ZHU C C, DUAN X, et al. Both diet and gene mutation induced obesity affect oocyte quality in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18858.
- [45] BROWNE R W, SHELLY W B, BLOOM M S, et al. Distributions of high-density lipoprotein particle components in human follicular fluid and sera and their associations with embryo morphology parameters during IVF [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(8): 1884-94.
- [46] KIM K, BLOOM M S, BROWNE R W, et al. Associations between follicular fluid high density lipoprotein particle components and embryo quality among *in vitro* fertilization patients [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(1): 1-10.
- [47] BACCHETTI T, MORRESI C, VIGNINI A, et al. HDL functionality in follicular fluid in normal-weight and obese women undergoing assisted reproductive treatment [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(8): 1657-64.
- [48] SORAN H, SCHOFIELD J D, DURRINGTON P N. Antioxidant properties of HDL [J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6(222).
- [49] SANTANDER N G, CONTRERAS-DUARTE S, AWAD M F, et al. Developmental abnormalities in mouse embryos lacking the HDL receptor SR-BI [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(6): 1086-96.
- [50] RAVIV S, HANTISTEANU S, SHARON S M, et al. Lipid droplets in granulosa cells are correlated with reduced pregnancy rates [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 4.
- [51] LI J, GAO Y, GUAN L, et al. Lipid profiling of peri-implantation endometrium in patients with premature progesterone rise in the late follicular phase [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5555-65.
- [52] YANG T, ZHAO J, LIU F, et al. Lipid metabolism and endometrial receptivity [J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(6): 858-89.
- [53] RHEE J S, SABEN J L, MAYER A L, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(6): 1315-26.
- [54] ARIAS A, QUIROZ A, SANTANDER N, et al. Implications of high-density cholesterol metabolism for oocyte biology and female fertility [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10(941539).
- [55] KEAY S D, HARLOW C R, WOOD P J, et al. Higher cortisol:cortisone ratios in the preovulatory follicle of completely unstimulated IVF cycles indicate oocytes with increased pregnancy potential [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(9): 2410-4.
- [56] LEWICKA S, VON HAGEN C, HETTINGER U, et al. Cortisol and cortisone in human follicular fluid and serum and the outcome of IVF treatment [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(8): 1613-7.
- [57] HASAN B, NAYFEH T, ALZUABI M, et al. Weight loss and serum lipids in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(12): dgaa673.
- [58] LONG G, BEHNAM S, GEOFF D C B, et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials [J]. *BMI*, 2020, 370: m3095.
- [59] GASKINS A J, NASSAN F L, CHIU Y H, et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(6): 567.e1-e18.
- [60] KERMACK A J, LOWEN P, WELLSTEAD S J, et al. Effect of a 6-week "Mediterranean" dietary intervention on *in vitro* human embryo development: the preconception dietary supplements in assisted reproduction double-blinded randomized controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(2): 260-9.
- [61] ALESI S, HABIBI N, SILVA T R, et al. Assessing the influence of preconception diet on female fertility: a systematic scoping review of observational studies [J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(6): 811-28.
- [62] BONACCIO M, GIANFAGNA F, DE GAETANO G, et al. Too many individuals are unaware of their blood lipid levels, but might still get health benefit from the Mediterranean diet through lipid-independent mechanisms [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(18): 1953-6.
- [63] KARAYIANNIS D, KONTOGIANNI M D, MENDOROU C, et al. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(3): 494-502.
- [64] NOURI K, WALCH K, WEGHOFER A, et al. The impact of a standardized oral multinutrient supplementation on embryo quality in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized trial [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2017, 82(1): 8-14.
- [65] RICHETTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(1): 29-42.

- [66] 王倩倩, 王晓航, 邱山虎, 等. 运动对肥胖相关代谢异常的作用 [J]. 中国实用内科杂志(WANG Q Q, WANG X H, QIU S H, et al. Effect of exercise on obesity-related metabolic abnormalities [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine), 2022, 42(2): 102-6.
- [67] JIANG Z, CAO J, SU H, et al. Exercise serum regulates uric acid transporters in normal rat kidney cells [J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 18086.
- [68] DUNNING K R, CASHMAN K, RUSSELL D L, et al. Beta-oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development [J]. Biol Reprod, 2010, 83(6): 909-18.
- [69] ZEYNELOGLU H B, TOHMA Y A, GUNAKAN E, et al. Diet and pravastatin administration prior to *in vitro* fertilization treatment may improve pregnancy outcome in women with dyslipidemia [J]. J Obstet Gynaecol, 2022, 42(6): 2235-40.
- [70] KUMAR P, ARORA S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates [J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(4): 255-61.
- [71] HJERPSTED J B, FLINT A, BROOKS A, et al. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(3): 610-9.
- [72] MOREL Y, ROUCHER F, PLOTTON I, et al. Evolution of steroids during pregnancy: maternal, placental and fetal synthesis [J]. Ann Endocrinol, 2016, 77(2): 82-9.
- [73] VAN MONTFOORT A P, PLÖSCH T, HOEK A, et al. Impact of maternal cholesterol metabolism on ovarian follicle development and fertility [J]. J Reprod Immunol, 2014, 104-105: 32-6.