



王强, 男, 1978年生, 2007年博士毕业于中国科学院动物研究所生殖生物学国家重点实验室。2007年至2012年在美国华盛顿大学医学院遗传学系和妇产科系从事博士后研究。获国家杰出青年科学基金、国家重点研发计划及江苏省杰出青年科学基金等资助, 入选江苏省特聘教授计划。现任中国动物学会生殖生物学分会常务委员及中国生理学会生殖科学专业委员会常务理事。以通讯作者身份在*Nat Genet*、*Mol Cell*和*Aging Cell*等学术期刊发表多篇论文。

母源肥胖与生殖健康的研究进展

何钰 唐守彬 韩龙森 王强*

(南京医科大学生殖医学与子代健康全国重点实验室, 南京 211166)

摘要 随着肥胖的流行, 育龄期女性中肥胖患者比例持续上升, 对女性生殖健康产生严重影响。其中, 卵母细胞及胚胎质量、胎儿及子代生长发育状况一直备受关注。该文将从卵母细胞质量、胚胎和胎儿生长发育以及后代健康三个方面阐述母源肥胖对生殖健康的影响, 并结合已报道的机制提出潜在的干预靶标, 以期改善肥胖引起的生殖细胞质量低下, 避免遗传性疾病发生、促进优生优育。

关键词 生殖健康; 母源肥胖; 卵子发育; 子代健康

Research Advances of Maternal Obesity and Reproductive Health

HE Yu, TANG Shoubin, HAN Longsen, WANG Qiang*

(State Key Laboratory of Reproductive Medicine and Offspring Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

Abstract With an escalating global epidemic of obesity, the prevalence of obesity among reproductive women continues to rise, adversely impacting female reproductive health. It has been widely reported that maternal obesity has profound effects on oocyte and embryo qualities, as well as fetal and offspring development. This article aims to elucidate the influence of maternal obesity on reproductive health from three aspects: oocyte quality, embryo and fetal development, offspring health, and proposes potential interventions by integrating reported mechanisms to improve poor reproductive performances and offspring disease caused by maternal obesity, and consequently promoting eugenics.

Keywords reproductive health; maternal obesity; oocyte development; offspring health

据世界卫生组织数据显示, 截至2016年全球成年超重人口已超19亿, 其中近6.5亿人肥胖^[1]。2021

年世界卫生组织公布的全球人口健康报告显示, 全球肥胖率较1975年增加了近3倍。全球因超重和肥

收稿日期: 2023-12-31 接受日期: 2024-02-17

国家自然科学基金(批准号: 81925014)资助的课题

*通信作者。Tel: 025-86869511, E-mail: qwang2012@njmu.edu.cn

Received: December 31, 2023

Accepted: February 17, 2024

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81925014)

*Corresponding author. Tel: +86-25-86869511, E-mail: qwang2012@njmu.edu.cn

胖而死亡的人口比例逐渐升高,因此肥胖已成为一种全球范围内的流行病,严重危害人类健康^[2]。与此同时,肥胖相关的代谢疾病如糖尿病、高脂血症、高血压、非酒精性脂肪性肝病等的患病率均显著上升^[3]。肥胖对于人类健康,特别是对于生殖健康的影响越来越受关注。大量人群调查和动物实验研究提示,母源肥胖影响卵子、胚胎及胎儿的生长和发育等整个生殖过程^[4-5]。重要的是,肥胖患者的子代出现代谢性疾病、神经管缺陷和其他发育异常的比例显著增加。因此,本文将从母源肥胖与卵子质量、胚胎及胎儿发育潜能、子代健康这三个方面综述肥胖对生殖健康的影响,并对现有的干预措施进行总结。

1 母源肥胖影响卵母细胞质量

卵母细胞作为雌性哺乳动物的配子,起源于卵巢卵泡,在经历两次减数分裂后从二倍体细胞转变为单倍体配子,参与有性生殖过程。女性卵母细胞进入减数分裂后阻滞在减数第一次分裂的双线期,代谢处于相对静止的状态。在人体内,这个时期可持续数十年,在小鼠体内则为数月。卵母细胞启动生长后,不仅仅是体积增加,还伴随着严格的细胞器质量控制和关键的调控发育功能分子的积累^[6]。一系列母源性因子(如: Stella、BTG4等)也为受精后早期胚胎发育提供支持,因此卵母细胞在有性生殖中扮演核心角色^[7]。卵母细胞成熟过程中的主要细胞事件包括减数分裂恢复后染色质构象的改变,能量需求引起的线粒体分布变化,以及细胞内钙信号变化导致内质网的重塑和成熟等^[8-9]。在成熟过程中,除了减数分裂的极度不对称和细胞器的重新分布外,卵母细胞与周围颗粒细胞之间的信号交流也是

一个重要环节。事实上,颗粒细胞为卵母细胞的成熟提供多方面支持,包括代谢、减数分裂的抑制和恢复,以及细胞骨架的重塑等^[7]。

大量的模式动物研究试图从卵母细胞质量的角度揭示肥胖对生殖健康的影响(图1)。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,观察到卵巢中卵泡的凋亡增加,排出的卵母细胞体积较小。此外,在体外培养环境下,肥胖小鼠的卵母细胞恢复减数分裂的能力显著降低^[10],这表明母源肥胖对卵母细胞的生长和成熟有不利影响。同时,通过对减数分裂装置的检测发现,在高脂饮食诱导的肥胖小鼠中,卵母细胞出现了染色体排列和纺锤体组装方面的异常^[11-12]。研究表明,肥胖小鼠卵母细胞非整倍性是正常小鼠的2~3倍,这种减数分裂装置的异常往往会导致非整倍体配子的产生,如果这些配子受精,就会引起胚胎的倍性异常,从而导致胚胎的发育和后代出生缺陷。

线粒体是细胞内的一个双膜结构细胞器,拥有自己的DNA,能够编码13种与呼吸链相关的蛋白质,在代谢调节、细胞凋亡、氧化还原等多种生物学过程中起着重要作用^[13-14]。已有大量证据提示线粒体数量和质量对雌性生殖至关重要^[15]。在敲除小鼠TFAM蛋白(核编码的线粒体DNA复制因子)的实验中,卵母细胞必须拥有40 000~50 000个mtDNA的拷贝才能维持早期胚胎的发育和胎儿的存活。重要的是,后代组织中的线粒体遗传自卵母细胞,因此线粒体数量 and 功能的异常可能持续传递并造成长期不利影响。在高脂饮食小鼠的卵母细胞中,线粒体分布出现异常,主要以聚集成团的形式呈现^[12-16]。同时,在电镜下观察到,肥胖小鼠的卵母细胞中线粒体嵴排列紊乱,线粒体基质中电子密度降低,同时

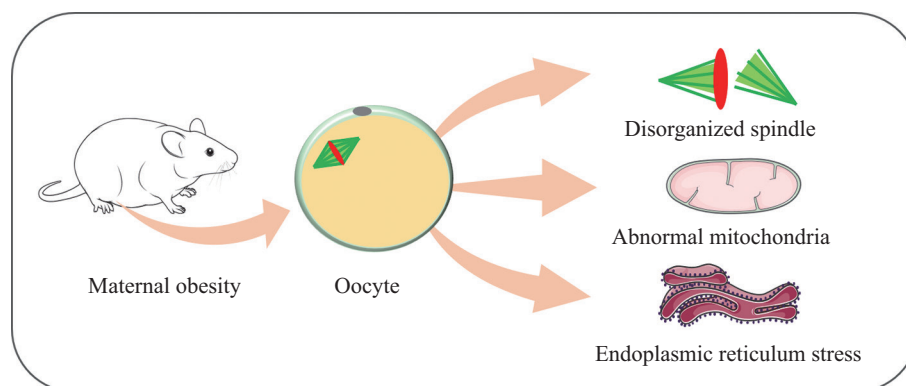


图1 母源肥胖对小鼠卵母细胞质量的影响

Fig.1 The impact of maternal obesity on mouse oocyte quality

出现肿胀和空泡化^[13]。这种形态异常可能会损害线粒体的 β 氧化和膜电势,进而影响ATP和柠檬酸盐水平^[11,17-18]。最重要的是,肥胖引起的卵母细胞中线粒体动态相关蛋白和呼吸链酶的异常,可能会通过生殖细胞系传递给下一代,导致下一代肌肉组织中线粒体功能异常,进而损害外周胰岛素信号转导,而且这种损害可能会持续到第二代和第三代。肥胖小鼠的卵母细胞中ROS水平升高^[19]。ROS是线粒体氧化呼吸的副产物,其升高能破坏细胞内的还原环境,产生氧化应激。氧化应激会对细胞中多个组分(包括DNA、RNA、蛋白质和脂质)造成损害,从而影响细胞的代谢、凋亡和老化等多个生物学过程^[20]。

内质网是细胞内部的网状膜结构,在蛋白质的合成和加工中发挥重要作用。高脂环境可诱发细胞内脂质堆积和细胞器(尤其是对内质网和线粒体)受损^[21-22]。在肥胖小鼠卵丘-卵母细胞复合体中,观察到大量胞内脂质的积聚以及胞外基质蛋白PTX3的减少^[23]。这暗示了肥胖会导致内质网发生脂质毒性和功能异常。细胞内脂质(主要包括甘油三酯、胆固醇和游离脂肪酸)毒性是细胞对高脂负荷反应的一种方式。内质网功能异常会破坏蛋白质分泌途径和蛋白质折叠反应。与此同时,内质网中的 Ca^{2+} 泄漏会干扰线粒体膜电位,导致细胞内活性氧增加,从而引发氧化应激^[24-25]。通过外源性补充内质网压力抑制剂,可以显著提高肥胖引起的线粒体相关蛋白表达水平,增加线粒体DNA复制数,并促进胎儿发育^[23]。

这些研究表明,肥胖会导致卵母细胞成熟过程中细胞器功能紊乱,进而导致卵母细胞质量下降。

2 母源肥胖对胚胎发育的影响

哺乳动物的妊娠期分为胚胎期和胎儿期两个发育阶段(图2)。胚胎期,即怀孕的前三分之一,也就是前14周,在人类中,这是胎儿解剖特征形成和胎盘发育的时期,而剩下的26周则是用来完成胎儿的生长和发育^[26]。在胚胎着床之前,囊胚期的胚胎开始极化,一部分形成胚胎,另一部分形成胎盘。胎盘一侧的细胞开始增殖并侵入子宫壁,与母体血管相连,为胚胎后续的生长发育提供营养物质^[27]。胚胎和胎盘的发育是一个极其复杂的过程。在胚胎着床之前,胚胎主要依赖输卵管和子宫分泌的养分^[28]。着床后,养分主要通过母体和胎儿之间的血液循环交换得到。在人类中,母体与胎儿循环的建立大约需要妊娠8周左右^[28]。因此,在此期间,胚胎主要通过胎盘的绒毛结构摄取子宫腺体分泌物来获得养分。同时,这一时期的胚胎发育和器官形成也对外界因素非常敏感。胎盘不仅仅是母体向胎儿输送养分的器官,还为胎儿提供了稳定的微环境。胎盘能够根据母体环境的变化调整自身的功能状态,即胎盘是一个高度可塑的器官。这种结构和功能的适应性旨在最大程度地减少来自母体环境的潜在损害,如母体营养不足、药物或毒素暴露以及低氧等。但这种可塑性也有其限度,当损害超出器官适应性的极限时,母体

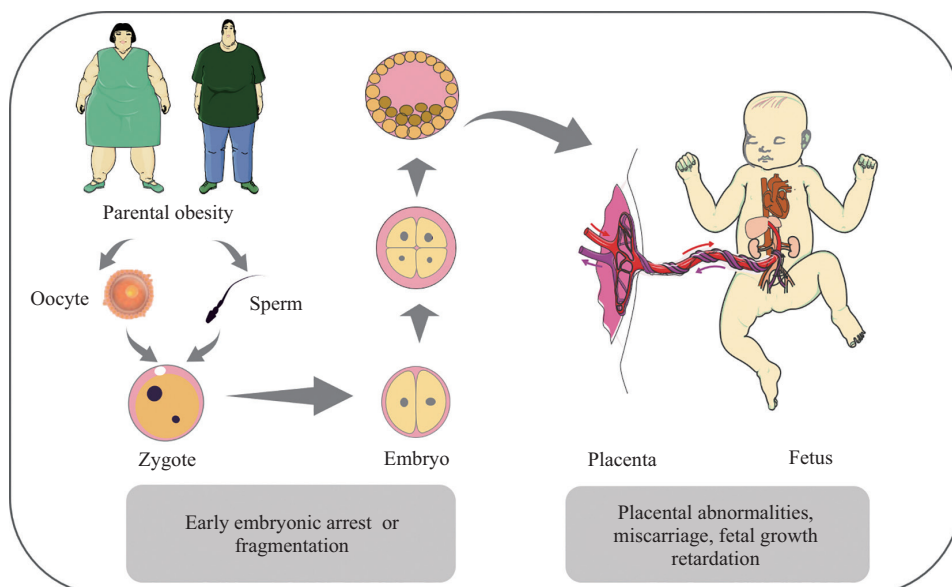


图2 母源肥胖对早期胚胎及胎儿发育造成损伤

Fig.2 Maternal obesity causes damage to early embryo and fetal development

不良因素可能干扰胎儿生长发育^[29]。

研究表明, 肥胖女性中发生胎儿神经管畸形的概率大约是正常体重女性的两倍左右^[30]。此外, 唇腭裂、心脏异常、脑积水和腹壁异常等其他缺陷在肥胖人群中也十分常见。尽管肥胖导致发育缺陷的确切机制尚不清楚, 但可以从糖尿病引起的出生异常中找到类似的证据。许多研究指出, 肥胖会导致机体代谢紊乱, 主要表现为高胰岛素血症和血糖耐受性受损^[5]。在糖尿病患者研究中发现, 如果在怀孕前能有效控制血糖水平, 那么胎儿出生缺陷的风险将显著降低^[30]。此外, 研究还发现, 摄入高糖分高热量的食物会导致神经管畸形的风险增加为一般人群的两倍^[31]。尤其是对于BMI超过29的女性, 此类异常发生的概率更高。尽管导致早期发育缺陷的血糖控制受损的机制尚不清楚, 但小鼠模型研究表明, 脂肪产生的大量氧化自由基可能会改变胚胎转录因子的表达, 进而导致胚胎毒性^[19]。脂肪是高度活跃的内分泌器官, 能分泌多种激素, 改变血液中的代谢产物、细胞因子和生长因子^[32-33]。母体肥胖还可能导致循环中游离脂肪酸增加, 这些脂肪酸能迅速穿过胎盘进入胎儿循环系统。此外, 母体肥胖可能引发异常的糖代谢, 导致胎儿高胰岛素血症, 进而导致外周组织对糖和脂肪的过度积累, 造成巨大儿的出现^[34]。胎盘作为母体和胎儿之间的交流界面, 除了简单的营养物质扩散外, 还可通过载体蛋白介导的运输和胞吞胞吐进行物质交换。已有报道指出, 在母体肥胖中, 涉及胎盘物质运输的基因表达可能受损, 比如脂肪转位酶(*FAT/CD36*)在合体滋养层的不同膜部位都有表达, 这些基因的表达受到脂肪酸激活的转录因子(*PPARs*、*LXR*、*PXR*和*SERPBI*)调控^[35], 但在母体肥胖情况下受到影响^[36]。胎盘不仅是物质运输界面, 还具有内分泌和屏障功能。胎盘能分泌多种激素, 对母体产生广泛影响, 比如抑制母体的生殖周期和调节母体的营养供给等^[29]。胎盘内分泌功能受损不仅会直接影响胎儿发育, 还可能通过影响母体代谢间接影响胎儿。此外, 胎盘发育异常也会影响胎儿整个血管系统的形成, 导致胎儿脐带血流问题, 影响心脏发育^[37-38]。母体对胎盘的循环依赖于螺旋动脉的重塑, 该过程与早期滋养层细胞在子宫内膜的侵入相关。若侵入过程存在缺陷, 可能导致胎盘灌注异常, 引发氧化应激和内质网压力, 使胎盘面积减小并出现梗塞等情况, 进而影响胎

儿器官的发育^[39-40]。同时, 这些应激情况会破坏胎盘的的保护性屏障功能, 使胎儿暴露于母体高糖皮质激素、药物或病原体等因素, 导致胎儿发育异常^[41]。

3 母源肥胖影响子代健康

“发育起源的健康和疾病”理论认为, 早期生命阶段的环境暴露对成年后疾病的发生风险产生影响(图3)。从怀孕到出生期间, 生命体经历了快速生长、细胞复制和分化, 以及器官系统功能的成熟。这段时间母体对于获取营养的变化非常敏感, 母体因素导致的子宫代谢环境异常会对后代健康产生长远影响^[42-43]。子代出生前母体暴露于饥荒与子代成年后患有肥胖症、糖尿病和心血管疾病密切相关^[43]。同样, 早期营养过剩或糖尿病也会增加成年后疾病的发生风险。研究表明, 在全球不同人群中, 低出生体重、母源肥胖或妊娠期糖尿病与后续成长发育中的II型糖尿病、心血管疾病及肥胖症有关^[44]。大量模式动物研究证实了母体肥胖对后代健康的影响, 并从不同层面阐述了可能的机制。最近的研究表明, 母体肥胖可能导致卵母细胞中线粒体功能和形态异常, 这些异常的线粒体可能在生殖细胞系中持续存在于第二代和第三代肌肉细胞中。这种异常线粒体的持续存在可能引起外周胰岛素信号的异常, 进而导致胰岛素抵抗, 并使其恶化为肥胖症、糖尿病等代谢病^[13]。同时, 一项体外受精胚胎移植的实验证实, 父母肥胖可能通过影响配子表观修饰来增加后代患糖尿病和肥胖的风险^[45]。来自于肥胖母亲的子代成年后在自身遗传性疾病和外界不良因素的诱导下, 患有代谢性疾病的风险大大增加^[46]。

除了对配子的影响外, 妊娠期子宫环境也在胎儿的发育中扮演着重要角色。虽然基因序列不可改变, 但环境因素对基因表达的可塑性影响极其关键, 对维持个体的生存至关重要^[47-48]。在发育的关键时期, 生物体根据环境(例如母体营养和激素暴露)的变化, 通过可塑性调节基因表达^[49-50]。如母源营养通过环境与胎儿之间的相互作用引起胎盘改变, 这预示了胎儿未来的生长发育环境发生变化, 从而引起胎儿的早期形态和表观适应, 但如果子宫环境与未来环境不一致(例如早期营养缺乏但出生后暴露于过度营养), 则可能引发疾病^[51]。表观遗传学的变化可通过甲基化研究观察到。一项针对高脂诱导肥胖小鼠的研究发现, 高脂饮食会改变卵母细胞中与

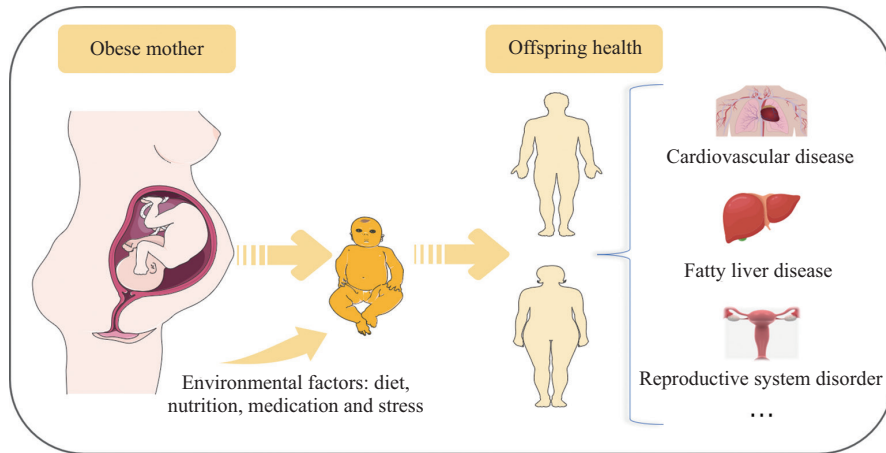


图3 母源肥胖影响子代健康
Fig.3 Maternal obesity affects the health of offspring

代谢相关的基因甲基化,这种变化也可在后代小鼠的肝脏中观察到,并且影响相关基因的表达。因此推测,早期暴露引发的甲基化修饰变化可能持续影响后代的组织,进而影响后代的健康。同时,一项研究表明,怀孕后进行50%能量限制的雌性动物,其后代在4~6个月时表现出肥胖、高血糖和葡萄糖不耐受性等代谢症状。对后代肝脏组织DNA甲基化的研究发现,肝脏DNA出现了广泛的甲基化变化,这些变化可能解释了后代成年期表型^[52]。此外,人群研究也证实了怀孕期间母体营养对后代甲基化的影响^[53]。总而言之,母源性肥胖可能广泛影响后代的代谢表型,这可能与早期发育过程中环境暴露引起的表观遗传学变化有关。

4 干预措施的探索

越来越多的研究表明,肥胖所带来的不仅仅是各类妊娠并发症,如妊娠期糖尿病、子痫等,更多的是包括子代代谢性疾病,如心血管疾病、糖尿病和肥胖症等遗传病在代际之间的直接传播^[54]。鉴于母源肥胖产生的广泛生殖危害性,本文对目前存在的干预措施进行总结,以期能够提供指导性帮助。

4.1 减肥

在备孕过程中,肥胖女性往往通过减肥的方式进行改善。临床统计表明,在一项包括170名接受体外受精的女性的研究中,肥胖女性进行短期减重往往能得到更高的卵母细胞成熟率,但并不能改变临床妊娠率和活产率^[55]。在另一项队列研究的追溯中,KORT等^[56]展示了52名超重或肥胖不孕女性接受减肥的数据,目标是减重10%。总共有32%的患者实现

了减肥目标,这些患者的自然妊娠率和活产率显著提高。在一项小型随机对照试验中,对49名接受生育治疗的肥胖女性进行了为期12周的健康生活方式干预,平均减重6.6公斤,活产率显著提高,达到44%,而对照组为14%^[57]。

另外几项研究调查了减肥对PCOS患者的影响,这可能代表了与单纯肥胖不同的病理生理学。一项试验将超重和肥胖的PCOS女性随机分配到使用口服避孕药(oral contraceptive pills, OCP)、生活方式干预配合减肥药物治疗,或者使用OCP和生活方式干预的联合治疗,为期16周。干预结束后,这些女性进行了为期四个周期的排卵诱导(ovulation induction, OI)并进行定时性交。无论是生活方式干预组还是联合干预组都实现了超过6%的体重减轻,并展示了比单纯口服避孕药组更高的排卵率^[58]。在另一项针对PCOS超重和肥胖不孕女性的多中心临床试验的事后分析中,比较了立即采用OI治疗与在进行生活方式干预和减肥后延迟OI治疗的效果,显示出延迟治疗组的排卵率和活产率有所改善^[59]。

4.2 手术治疗

目前对于重度肥胖患者往往会实施手术治疗,但对其生殖健康的影响却鲜有报道。2015年JOHANSSON等^[60]进行了一项追溯性队列研究,探究了肥胖患者手术后的妊娠结果。研究发现肥胖手术可使妊娠期糖尿病和巨大儿出生的风险大大降低。然而,妊娠期胎儿的体重小于预期,并呈现出更高的死胎率和新生儿死亡率,早产率也并未得到改善。2006年TEITELMAN等^[61]在一项对195名曾接受肥

胖手术的女性肥胖患者的调查研究中, 71%的在手术前无排卵的女性患者不仅体重得到减轻, 而且还恢复了正常月经。肥胖手术似乎可以改善PCOS表型。在一项针对17名接受胆胰分流术或腹腔镜旁路手术的PCOS女性的小型研究中, 有16名女性雄激素水平降低, 月经也恢复规律。代谢参数, 包括胰岛素敏感性和血压, 也得到了改善^[62]。这再次证明肥胖对PCOS的病理生理学有显著影响。显然, 有关肥胖手术对不孕症的治疗存在一定的作用, 但更详细的研究还需要进行更多临床统计。

4.3 饮食调整

人类通过饮食摄取身体生存所需的能量, 适时适量地从食物中摄取热量才能保持身体能量稳态。研究表明, 减少小鼠热量的摄入, 使身体间歇性的保持一种“饥饿”状态, 可以延缓衰老并延长小鼠寿命。小鼠通过消化将获取的食物转化为身体所需能量, 而在消耗完这些能量之后, 身体细胞开始缓慢的进行生酮反应。生酮反应将体内脂肪转化为细胞生化反应所需的能量。能量来源则由原来的葡萄糖转化成了脂肪类物质。因此人们开始通过调整饮食方案来缓解肥胖所带来的危害, 如间歇性禁食 (intermittent fasting, IF)、热量限制等。

IF是一种进食和禁食交替进行的饮食方法, 即在某个时间段内正常地进食食物, 而在剩余的禁食时间内禁食。IF又分为5:2饮食法(5天自由饮食, 其余2天将能量限制为平时饮食的25%)和16:8轻断食法(限定每天的进食时间跨度在连续的8小时以内, 剩下的16小时禁食)。2022年JAMSHED等^[63]在*JAMA Internal Medicine*上发表的一项随机临床试验显示, 控制在7:00至15:00这8个小时内进食, 其余16小时禁食, 坚持14周, 能有效减重6.3 kg, 甚至能改善舒张压和情绪紊乱, 证实了16:8轻断食的有效性。来自北京协和的研究团队还进一步就不同进食时间进行讨论, 得到了更合理及高效的16:8轻断食进食时间: 控制在6:00-15:00(早段进食)比11:00-20:00(中段进食)具有更好的效果^[64]。研究者对比了随意进食 (ad libitum feeding, ALF)和限时禁食 (time-restricted feeding, TRF)情况下小鼠的基因表达变化情况, 基因收集自22个器官和大脑区域, 并在24小时内每隔2小时检测一次。结果显示, 在间歇性禁食的喂养方式下, 80%的基因表达或节律性受到了影响。具体来说, 间歇性禁食降低了参与炎症信号转导和甘油酯代谢相关

基因的表达水平, 提高了参与RNA处理、蛋白质折叠和自噬相关基因的表达水平; 此外, 其还改善了支链氨基酸、葡萄糖以及脂质的代谢^[65]。

有研究发现, 肥胖导致细胞内存在大量的活性氧, 导致细胞出现活性氧损伤。而间歇性禁食可以引发细胞适应性反应, 减少活性氧的产生和累积, 减少细胞损伤, 增强细胞防御以及抗应激能力^[66-67]。在摄食期间, 细胞迅速启动葡萄糖加工程序; 然而过多的食物摄入, 导致能量过剩, 加速脂类合成反应, 增加身体负荷, 进而紊乱身体机能。

葡萄糖和脂肪酸是细胞的主要能量来源。进食后, 葡萄糖被用作直接的能量来源, 脂肪以甘油三酯的形式储存在脂肪组织中。在禁食期间, 甘油三酯转化为成脂肪酸和甘油, 脂肪酸进一步转化为酮类, 可以作为许多器官 (尤其是大脑)、组织、细胞能量的主要来源^[67]。人类通过饮食摄取身体生存所需的能量, 摄入过少的食物不足以为身体的生理活动提供足够的能量, 而摄入过多的食物则会导致营养过剩或者脂肪堆积。适时适量的从食物中摄取热量才能保持身体能量稳态。肥胖导致细胞能存在大量的活性氧, 导致细胞出现活性氧损伤。而热量限制可以引发细胞适应性反应, 减少活性氧的产生和累积, 减少细胞受到的损伤, 增强细胞防御以及抗应激能力。女性在怀孕之前控制热量的摄入, 不仅可以改善机体的糖脂代谢, 而且还可以改善卵母细胞线粒体质量, 降低细胞内脂质含量, 进而提高卵母细胞质量、改善雌性生殖健康^[68]。

5 总结

人类以及模式动物临床研究都证实了肥胖影响女性生殖健康, 本文结合动物实验或相关临床数据, 探讨了母源肥胖对于卵母细胞质量、胚胎及胎儿发育和子代生长发育的影响机制, 并整合目前存在的一些干预措施, 如减肥、外科手术和饮食调整等, 分析其相关机制及其优缺点, 这对肥胖患者的生殖健康具有重要的指导作用。然而, 这些研究数据源于局部领域的整合, 一些重要的临床数据仍然欠缺, 限制了其临床应用。为了更好地理解肥胖与生殖健康的密切关系, 使肥胖患者拥有健康的子代, 后续应重点发掘母源肥胖损害生殖健康的关键分子通路, 开发针对性的干预措施, 以期提高女性生育力、改善子代健康。

作者贡献

何钰: 论文构思(主要), 数据管理(主要), 调查研究(主要), 写作-初稿(主要)。唐守彬: 调查研究(次要), 方法论(次要), 写作-审核与编辑(次要)。韩龙森: 数据管理(相等), 形式分析(次要), 调查研究(相等), 方法论(相等), 项目管理(相等), 指导(相等), 写作-审核与编辑(相等)。王强: 通讯作者, 论文构思(主要), 获取资助(主要), 项目管理(主要), 提供资源(主要), 指导(主要), 写作-审核与编辑(主要)。

参考文献 (References)

- [1] BROUGHTON D E, MOLEY K H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(4): 840-7.
- [2] CATALANO P M, SHANKAR K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child [J]. *BMJ*, 2017, 356: j1.
- [3] CHEW N W S, NG C H, TAN D J H, et al. The global burden of metabolic disease: data from 2000 to 2019 [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 414-28, e3.
- [4] KING J C. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes [J]. *Annu Rev Nutr*, 2006, 26: 271-91.
- [5] LI M F, KE J F, MA L, et al. Maternal pre-pregnancy obesity combined with abnormal glucose metabolism further increases adverse pregnancy outcomes in chinese pregnant women [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 754406.
- [6] GOSDEN R, LEE B. Portrait of an oocyte: our obscure origin [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 973-83.
- [7] COTICCHIO G, DAL CANTO M, MIGNINI RENZINI M, et al. Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(4): 427-54.
- [8] LUCIANO A M, LODDE V, FRANCIOSI F, et al. Large-scale chromatin morpho-functional changes during mammalian oocyte growth and differentiation [J]. *Eur J Histochem*, 2012, 56(3): e37.
- [9] DALTON C M, CARROLL J. Biased inheritance of mitochondria during asymmetric cell division in the mouse oocyte [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 13): 2955-64.
- [10] JUNGHEIM E S, MOLEY K H. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(6): 525-30.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] SABEN J L, BOUDOURES A L, ASGHAR Z, et al. Maternal metabolic syndrome programs mitochondrial dysfunction via germline changes across three generations [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(1): 1-8.
- [14] ST JOHN J C, SRIRATTANA K, TSAI T S, et al. The mitochondrial genome: how it drives fertility [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2017, 30(1): 118-39.
- [15] WAI T, AO A, ZHANG X, et al. The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility [J]. *Biol Reprod*, 2010, 83(1): 52-62.
- [16] IGOSHEVA N, ABRAMOV A Y, POSTON L, et al. Maternal diet-induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10074.
- [17] BOUDOURES A L, CHI M, THOMPSON A, et al. The effects of voluntary exercise on oocyte quality in a diet-induced obese murine model [J]. *Reproduction*, 2016, 151(3): 261-70.
- [18] REYNOLDS K A, BOUDOURES A L, CHI M M, et al. Adverse effects of obesity and/or high-fat diet on oocyte quality and metabolism are not reversible with resumption of regular diet in mice [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2015, 27(4): 716-24.
- [19] ZHANG L, HAN L, MA R, et al. Sirt3 prevents maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in mouse oocytes [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(18): 2959-68.
- [20] BABAYEV E, SELI E. Oocyte mitochondrial function and reproduction [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015, 27(3): 175-81.
- [21] HAZNEDAROGLU I C, MALKAN U Y. Lipotoxicity-related hematological disorders in obesity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 469-87.
- [22] YAZICI D, SEZER H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 277-304.
- [23] WU L L, RUSSELL D L, WONG S L, 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): 681-91.
- [24] GROS F, MULLER S. The role of lysosomes in metabolic and autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 366-83.
- [25] OCHOA C D, WU R F, TERADA L S. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 63: 18-29.
- [26] FRICK A P. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes [J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2021, 70: 92-100.
- [27] GLUCKMAN P D, HANSON M A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease [J]. *Science*, 2004, 305(5691): 1733-6.
- [28] REYNOLDS L P, BOROWICZ P P, CATON J S, et al. Developmental programming of fetal growth and development [J]. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2019, 35(2): 229-47.
- [29] CINDROVA-DAVIES T, SFERRUZZI-PERRI A N. Human placental development and function [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2022, 131: 66-77.
- [30] PAREDES C, HSU R C, TONG A, et al. Obesity and pregnancy [J]. *Neoreviews*, 2021, 22(2): e78-e87.
- [31] RASMUSSEN S A, CHU S Y, KIM S Y, et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(6): 611-9.
- [32] SILVEIRA ROSSI J L, BARBALHO S M, REVERETE DE ARAUJO R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: going beyond traditional risk factors [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2022, 38(3): e3502.
- [33] TUNE J D, GOODWILL A G, SASSOON D J, et al. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome [J]. *Transl Res*, 2017,

- 183: 57-70.
- [34] BURTON G J, FOWDEN A L, THORNBURG K L. Placental origins of chronic disease [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1509-65.
- [35] DUTTARROY A K. Transport of fatty acids across the human placenta: a review [J]. *Prog Lipid Res*, 2009, 48(1): 52-61.
- [36] DUBE E, GRAVEL A, MARTIN C, et al. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta [J]. *Biol Reprod*, 2012, doi: 10.1095/biolreprod.111.098095.
- [37] APLIN J D, MYERS J E, TIMMS K, et al. Tracking placental development in health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(9): 479-94.
- [38] TURCO M Y, MOFFETT A. Development of the human placenta [J]. *Development*, 2019, doi: 10.1242/dev.163428.
- [39] GUTTMACHER A E, MADDOX Y T, SPONG C Y. The human placenta project: placental structure, development, and function in real time [J]. *Placenta*, 2014, 35(5): 303-4.
- [40] WARD E J, BERT S, FANTI S, et al. Placental inflammation leads to abnormal embryonic heart development [J]. *Circulation*, 2023, 147(12): 956-72.
- [41] SCHOOTS M H, GORDIJN S J, SCHERJON S A, et al. Oxidative stress in placental pathology [J]. *Placenta*, 2018, 69: 153-61.
- [42] AYE I L, ROSARIO F J, POWELL T L, et al. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(41): 12858-63.
- [43] LUMEY L H, STEIN A D, KAHN H S, et al. Cohort profile: the Dutch Hunger Winter families study [J]. *Int J Epidemiol*, 2007, 36(6): 1196-204.
- [44] RANDO O J, SIMMONS R A. I'm eating for two: parental dietary effects on offspring metabolism [J]. *Cell*, 2015, 161(1): 93-105.
- [45] HUYPENS P, SASS S, WU M, et al. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 497-9.
- [46] 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): 4039-46.
- [47] WATERLAND R A. Epigenetic mechanisms affecting regulation of energy balance: many questions, few answers [J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34: 337-55.
- [48] DA W, TAO L, ZHU Y. The role of osteoclast energy metabolism in the occurrence and development of osteoporosis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 675385.
- [49] MIGUEL P M, PEREIRA L O, SILVEIRA P P, et al. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(10): 1127-33.
- [50] DONALD K, FINLAY B B. Early-life interactions between the microbiota and immune system: impact on immune system development and atopic disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(11): 735-48.
- [51] HAIRE-JOSHUA D, TABAK R. Preventing obesity across generations: evidence for early life intervention [J]. *Annu Rev Public Health*, 2016, 37: 253-71.
- [52] MARTINEZ D, PENTINAT T, RIBO S, et al. In utero undernutrition in male mice programs liver lipid metabolism in the second-generation offspring involving altered Lxra DNA methylation [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(6): 941-51.
- [53] TANG S B, ZHANG T T, YIN S, et al. Inheritance of perturbed methylation and metabolism caused by uterine malnutrition via oocytes [J]. *BMC Biol*, 2023, 21(1): 43.
- [54] 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.
- [55] CHAVARRO J E, EHRLICH S, COLACI D S, et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 109-16.
- [56] KORT J D, WINGET C, KIM S H, et al. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(5): 1400-3.
- [57] SIM K A, DEZARNAULDS G M, DENYER G S, et al. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial [J]. *Clin Obes*, 2014, 4(2): 61-8.
- [58] LEGRO R S, DODSON W C, KRIS-ETHERTON P M, et al. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4048-58.
- [59] LEGRO R S, DODSON W C, KUNSELMAN A R, et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2658-66.
- [60] JOHANSSON K, CNATTINGIUS S, NASLUND I, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(9): 814-24.
- [61] TEITELMAN M, GROTEGUT C A, WILLIAMS N N, et al. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns [J]. *Obes Surg*, 2006, 16(11): 1457-63.
- [62] ESCOBAR-MORREALE H F, BOTELLA-CARRETERO J I, ALVAREZ-BLASCO F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6364-9.
- [63] JAMSHED H, STEGER F L, BRYAN D R, et al. Effectiveness of early time-restricted eating for weight loss, fat loss, and cardiometabolic health in adults with obesity: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2022, 182(9): 953-62.
- [64] XIE Z, SUN Y, YE Y, et al. Randomized controlled trial for time-restricted eating in healthy volunteers without obesity [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 1003.
- [65] VARADY K A, CIENFUEGOS S, EZPELETA M, et al. Cardiometabolic benefits of intermittent fasting [J]. *Annu Rev Nutr*, 2021, 41: 333-61.
- [66] PANDA S. Circadian physiology of metabolism [J]. *Science*, 2016, 354(6315): 1008-15.
- [67] DI FRANCESCO A, DI GERMANIO C, BERNIER M, et al. A time to fast [J]. *Science*, 2018, 362(6416): 770-5.
- [68] SMITS A, MAREI W F A, 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.