

胚胎碎片及发育阻滞与活性氧作用的研究进展

石静怡 文莹莹 何玮 杨梅 罗月 黄俊俊

电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院生殖医学中心 四川 绵阳 621000

摘要: 胚胎碎片可以用于评估胚胎质量, 预测妊娠结局, 大量碎片会影响胚胎的植入率^[1]。多项研究发现, 在某种体外条件的影响下, 身体内部的调控机制会发生改变, 这种改变会在一定程度上导致胚胎发育受阻^[2]。氧气在参与新陈代谢、线粒体呼吸和氧化磷酸化的同时也产生一些有毒性的中间产物等较氧活泼的自由基或非自由基统称为活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)^[2-3], 正常情况下, ROS含量会维持在平衡状态, 既不会对机体产生负面作用, 也可以充分展示自身的生理作用。相关研究发现^[3], 在胚胎发育过程中, 胚胎氧气浓度与ROS浓度成正比关系, 一起升高, 一起降低, 而低氧环境更有助于胚胎的发育成长。本文针对胚胎碎片、发育阻滞与活性氧作用的研究进展进行综述。

关键词: 胚胎碎片; 发育阻滞; 活性氧

Research progress on embryonic fragments, developmental arrest, and the effects of reactive oxygen species

Jingyi Shi Yingying Wen Wei He Mei Yang Yue Luo Junjun Huang

Reproductive Medicine Center of Mianyang Central Hospital Affiliated to the School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang Sichuan 621000

Abstract: Embryo fragments can be used to evaluate embryo quality, predict pregnancy outcomes, and a large amount of fragments can affect the implantation rate of embryos [1]. Multiple studies have found that under certain in vitro conditions, the internal regulatory mechanisms of the body can undergo changes, which can to some extent hinder embryonic development. Oxygen not only participates in metabolism, mitochondrial respiration, and oxidative phosphorylation, but also produces some toxic intermediates and other reactive oxygen species (ROS) [2-3]. Under normal circumstances, the ROS content is maintained in a balanced state, which does not have negative effects on the body and can fully demonstrate its physiological functions. Related studies have found that during embryonic development, the concentration of oxygen in embryos is directly proportional to the concentration of ROS, increasing and decreasing together. Low oxygen environments are more conducive to the development and growth of embryos. This article reviews the research progress on embryonic fragments, developmental arrest, and the effects of reactive oxygen species.

Keywords: Embryonic fragments; Developmental arrest; Active oxygen

引言:

随着辅助生殖技术(ART)的不断发展, 其在临床上的应用越来越常见, 现已发展为治疗不孕症的一个有效方法。在ART领域, 胚胎的质量情况与其妊娠成功率有着直接关联。胚胎碎片与发育阻滞是评估胚胎质量的关键指标, 在临床上受到较大关注与重视。胚胎碎片是胚胎发育过程中的一个常见现象, 属于不适应环境而出现的毒性反应, 该反应可将不利于生存的细胞排出, 胚胎碎片越多表示胚胎的发育质量越差^[3]。胚胎发育阻滞指在体外培养条件下, 胚胎细胞出现发育停止、分裂次数减少的现象, 这种现象会导致胚胎数目不正常, 进而影响到胚胎的发育。活性氧(ROS)是细胞代谢过程中的主要产物, 在胚胎发育中具有重要作用与影响。现阶段, ROS与胚胎发育之间的关系存在较大争议, 本文主要是对胚胎碎片及发育阻滞与ROS作用的研究进展进行综述。

1 胚胎碎片及其影响

1.1 定义分类

在胚胎发育进程中, 胚胎碎片属于一种特定现象, 主要源自于细胞凋亡这一自然生理过程, 具体表现是失去了细胞核的胞质残留体。这些碎片在形态上具有多样性, 有的呈现为圆形或椭圆形, 有的呈现为不规则的形态, 有的呈现小的点状或较大的片状^[4]。

胚胎碎片与胚胎发育质量具有直接关联, 对于胚胎等级的评估来讲, 碎片数量、碎片大小、碎片分布等都是重要依据。若是胚胎碎片的数量较少, 分布较为稀疏, 这种状态下的胚胎发育潜能偏高, 发育过程中出现异常风险的概率偏低, 其等级可评估为高等级; 若是胚胎碎片的数量较多, 分布显得密集, 这种状态胚胎的后续发展受到较大限制, 其等级评估结果为低等级^[5]。

1.2 生成机制

胚胎碎片形成是胚胎发育过程中的一个生理反应,其根源是细胞凋亡这一生命现象。在胚胎微妙成长环境中,一旦遭遇遗传学层面的损伤或是面对不利的体外培养条件时,胚胎会迅速响应,激活一系列自我保护机制。然而,当遗传学损伤过于严重或体外环境持续恶化时,DNA修复机制就很难奏效,在这种情况下,胚胎细胞就不得不采取更为决绝的措施,也就是凋亡。凋亡是一种由基因控制细胞的自主有序死亡方式,旨在通过精确的程序性死亡,清除受损严重、无法恢复或可能对未来发育构成威胁的细胞^[6]。

1.3 对妊娠结局的影响

在生殖医学领域中,胚胎碎片评估较为重要,它不仅是对胚胎质量进行深入剖析的关键指标,也是对妊娠结局进行有效预测的重要工具之一。相关研究表明,胚胎碎片的多少与其生长潜力之间存在负相关,当胚胎中碎片含量较高时,表示为胚胎内部稳定性受损、发育环境不利或遗传物质存在潜在问题的信号,该胚胎在未来生长过程中可能面临诸多挑战,其生长潜力也会大打折扣^[7-8]。这种生长潜力的减弱,在辅助生殖技术的实践中,直接体现为胚胎植入率与临床妊娠率下降。

2 发育阻滞及其机制

2.1 定义

发育阻滞是胚胎发育历程中的一个病理状态,指的是胚胎在自然成长轨迹上遭遇了不可忽视的障碍,致使其无法遵循既定时间表和模式顺利过渡到下一个发育阶段。这种异常状况在生殖医学领域,特别是在辅助生殖技术中尤为突出^[9]。

2.2 机制

发育阻滞的复杂机制涉及到多个层面相互作用与影响,不仅具有根深蒂固的遗传因素在发挥作用,也包含着外部环境因素的微妙调控,同时还伴随着代谢途径的紊乱与失衡^[9]。在这些因素中,ROS的过量产生及其导致的氧化应激反应,是引发发育阻滞的关键机制之一。

3 活性氧(ROS)在胚胎发育中的作用

在细胞的代谢网络中,ROS是一种较为重要的活性分子,也是细胞有氧呼吸的重要产物之一^[10]。总体上来看,ROS包括超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基等分子,这些分子的特点为高反应性、短暂寿命性,在细胞中占据着重要作用,其作用存在双面性^[11]。在正常的生理状态下,细胞自身的机制可以平衡调控ROS的生成与清除,这种机制的平衡性在很大程度上确保了ROS的生理作用,也可以防止ROS过量造成的毒性损害。

当细胞处于体外培养环境时,环境因素的变化会在一定程度上打破ROS的平衡。在体外培养过程中,氧浓度波动、温度条件偏离、培养液成分的差异等,都会

直接或间接地影响胚胎细胞内ROS的代谢状态。这些环境压力可能刺激胚胎细胞产生更多的ROS,在这种情况下,由于体外环境缺乏抗氧化防御体系的支持,胚胎细胞的ROS清除机制可能受到不同程度的抑制,导致ROS在细胞内逐渐累积^[12]。ROS过量累积会对胚胎细胞造成一定毒性,ROS通过攻击细胞内的DNA、蛋白质以及脂质等生物大分子,破坏细胞结构的完整性与功能的稳定性,干扰胚胎的正常发育进程。

4 影响胚胎碎片及发育阻滞的因素

4.1 母体因素

在生殖医学领域中,母体因素是一个多维度、深层次的考量点,对胚胎碎片形成及发育阻滞起着重要作用,这一影响机制不仅包括生理层面的直接作用,还涉及到了病理、营养、心理等多个维度的综合效应^[13]。

首先,母体的病理状态是影响胚胎质量的关键因素之一,例如输卵管积水这一问题,积聚液体中的物质在胚胎着床及发育过程中会进入宫腔,干扰胚胎的正常发育环境,增加胚胎碎片的产生,甚至引发发育阻滞。其次,母体的营养状况也对胚胎质量有着深远影响,营养不良或营养过剩都可能导致母体代谢异常,进而影响胚胎生长发育,增加碎片产生和发育阻滞的可能性。最后,母体的心理状态也是不可忽视的一个影响因素,情绪波动、焦虑、抑郁等负面情绪状态可能通过神经内分泌系统影响母体的激素水平,进而干扰胚胎正常发育。

4.2 卵子及精子质量

卵子与精子是人体生命的起源,其质量的高低会直接影响到胚胎品质,这种影响不仅仅是体现在遗传信息传递上,也贯穿在胚胎发育的每一个环节。质量较为优异的卵子与精子,自身承载着较为完整、稳定的遗传性物质,在两者融合在一起时,可以为胚胎的健康发育提供坚实基础保证;质量存在缺陷的卵子与精子,如存在染色体异常、功能减退等缺陷,其胚胎的发育潜能也会受到一定影响,出现发育阻滞的现象^[14]。

5 胚胎碎片及发育阻滞与活性氧的相关性

5.1 胚胎碎片与活性氧的相关性

当胚胎在体外培养环境中遭遇各种应激因素时,其细胞内ROS的产生往往会出现异常增加,这些ROS分子具有高度反应性和潜在的毒性^[15]。在正常生理条件下,细胞内部存在着有一套精细的抗氧化防御系统来维持ROS的动态平衡,但在体外培养条件下,这一平衡往往容易被打破^[16-17]。ROS能够通过多种途径诱导细胞凋亡,这是胚胎发育过程中细胞自然淘汰的一种重要机制,但是在体外培养环境中,由于缺乏体内复杂的调控网络,这种凋亡过程可能变得无序和过度,导致胚胎碎片生成。此外,ROS还能引发氧化应激反应,进一步破坏细胞内的氧化还原平衡,加剧细胞损伤和碎片的产生^[18-19]。

5.2 发育阻滞与活性氧的相关性

在生殖医学探索中,活性氧(ROS)的过量产生被逐渐揭示为胚胎发育过程中一个不容忽视的威胁,其通过介导复杂的氧化应激反应,不仅直接损害了胚胎细胞的内部结构与功能,还可能间接干扰胚胎发育的多个关键环节,最终导致发育阻滞。

第一,ROS的毒性作用对细胞DNA构成了直接挑战。ROS具有高度的反应活性,能够攻击DNA分子,导致碱

基损伤、链断裂等严重后果。这些DNA损伤不仅影响遗传信息的准确传递,还可能触发细胞的修复机制或凋亡程序^[20]。第二,ROS会通过干扰细胞周期的方式来进行胚胎发育情况的调控。如果ROS的含量出现异常增多,细胞周期的正常运行就会受到扰乱^[21]。这种情况会使细胞的增值速度、分化方向受到直接影响,进而导致发育阻滞现象的出现。

总 结:

综上所述,在胚胎发育过程中,胚胎碎片、发育阻滞与活性氧之间具有较强相关性。ROS含量过多会直接引发强烈的氧化应激反应,导致胚胎的发育受损;ROS含量偏低可以对胚胎发育起到一定促进作用,如提供安全稳定的发育环境,促使胚胎的发育得到较大保证。

参考文献:

- [1] 杨欢利,吴为玲,诸溢扬,等.全胚胎体外发育阻滞成功妊娠及分娩1例[J].浙江实用医学,2020,25(4):31-33.
- [2] 张娜,刘敬泽,赵世彬,等.精子DNA碎片与活性氧的关系研究及对IVF结局的影响[J].中国优生与遗传杂志,2021,20(8):36-38.
- [3] 王志强,倪亚莉.精子DNA碎片与辅助生殖结局关系的研究进展[J].河北医科大学学报,2022(12):42-45.
- [4] 李冬秀,梁军.胚胎碎片对早期胚胎发育影响的研究[J].现代妇产科进展,2020,28(5):39-42.
- [5] 张通,张家新,孙树茂,等.外源性ROS对绵羊孤雌激活胚胎发育影响的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2021(9):66-70.
- [6] 齐聪,于莎,匡延平.槲皮素改善氧化应激状态下小鼠植入前胚胎发育的实验研究[J].中国中西医结合学会生殖医学分会首届学术年会暨生殖医学专业委员会成立大会论文汇编,2022(07):11-15.
- [7] 许鹏宇,李冬秀,等.胚胎碎片对早期胚胎发育影响的研究[J].现代妇产科进展,2019,28(05):339-341.
- [8] 方南洙,柳海星,李钟淑,等.活性氧(ROS)对小鼠早期胚胎细胞分裂的影响[J].黑龙江畜牧兽医,2023,000(009):10-12.
- [9] 刘涛,李向臣,浦亚斌,等.活性氧(ROS)对牛卵母细胞体外成熟凋亡的影响[J].第十二次全国畜禽遗传标记研讨会,2010(10):68.

- [10] 唐桂娥.体内和体外不同发育阶段小鼠胚胎内部活性氧(ROS)的测定[J].延边大学,2021(04):10-17.
- [11] 张传领,刘春梅,陆彩玲,等.性未成熟雌性小鼠孕酮暴露导致植入前胚胎体外发育阻滞[J].中国生物化学与分子生物学报,2020(9):61-63.
- [12] 张祥,李向南,刘瑞花,等.AAPH引起小鼠早期胚胎发育阻滞中线粒体相关机能研究[J].农业生物技术学报,2022,25(1):10-16.
- [13] 徐礼杰,李钟淑,方南洙.吡格列酮对MZT期小鼠胚胎发育阻滞的影响[J].畜牧兽医学报,2021,47(11):89-92.
- [14] 苟巧,米黎,胡迎春,等.Pten缺失小鼠胚胎成纤维细胞中活性氧和氧化损伤水平的研究[J].军事医学科学院院刊,2023(30):22-25.
- [15] 李晓娜,张振刚,马学工,等.活性氧对胚胎发育的影响[J].医学信息,2021,34(1):43-45.
- [16] 向顺兰,阙雨欣,王群,等.AAPH引起小鼠早期胚胎发育阻滞中线粒体相关机能研究[J].养生保健指南,2021(9):22-26.
- [17] 杜娟,周从容.人卵泡液及胚胎培养液中活性氧和抗氧化能力的变化研究[J].贵州医药,2020,34(7):49-52.
- [18] 陈霞.活性氧在卵泡发育及胚胎发育中的作用[J].实用医学杂志,2021,24(11):2014-2015.
- [19] 文进,陈芳,陈思.输卵管性不孕患者卵泡液中活性氧,超氧化物歧化酶水平与胚胎质量关系[J].中国计划生育学杂志,2023,31(4):873-876.
- [20] 郎伍营,李钟淑,方南洙.活性氧对体外受精小鼠胚胎FOXO3a表达的影响[J].中国畜牧兽医学动物繁殖学分会第十八届学术研讨会暨中日韩第四届动物繁殖学学术交流大会,2016(08):133.
- [21] 赵华,腾雪梅,郭娜,等.人类胚胎线粒体ATP、ROS水平与胚胎形态学分型的关系[J].华中科技大学学报:医学版,2021,47(3):42-46.