·综 述·

线粒体功能指标在辅助生殖技术中的应用

王佳怡,凌秀凤,童华[△]

【摘 要】 细胞核、细胞质同步发育的卵母细胞是辅助生殖技术(ART)获得成功的关键因素之一。线粒体是为细胞活动提供能量的细胞器,可作为衡量细胞质成熟的标志,大量证据显示了线粒体在卵母细胞发育与ART中的重要作用。体现线粒体功能的指标包括线粒体DNA拷贝数、线粒体结构与分布、线粒体跨膜电位、ATP水平及活性氧簇(ROS)等。ART可对这些指标产生影响。多项措施可改善线粒体功能,例如线粒体移植、极体移植和使用线粒体营养剂等。利用线粒体异体移植及自体移植技术已分别成功产生子代,α硫辛酸、白藜芦醇、左旋肉碱和辅酶Q10等线粒体营养剂也已在临床投入使用。

【关键词】 生殖技术,辅助;卵母细胞;线粒体;DNA,线粒体;氧化磷酸化

The Application of Mitochondrial Function Index in Assisted Reproductive Techniques

WANG Jia-yi, LING Xiu-feng, TONG Hua. Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210004, China

【Abstract】 It is important for assisted reproductive techniques (ART) to choose oocytes with the synchronous development of nucleus and cytoplasm. Mitochondria are cellular organelles that are required for energy production. More and more evidence demonstrated that mitochondria played important roles in oocyte development and reproduction. Mitochondria could be used for measuring the quality of oocyte cytoplasm. The indicators of mitochondria include mitochondria DNA copy number, mitochondria structure and distribution, mitochondrial transmembrane potential, ATP level and ROS level. ART can affect the mitochondria indicators. There are the plenty of ways to protect oocyte mitochondria and improve mitochondrial function, such as mitochondria transplant, polar body transplant, using mitochondria nutrients and so on. There were some successful fertility cases of the mitochondrial transplantation with the allograft or autoplastic mitochondria. Mitochondria nutrients including alpha lipoic acid (ALA), resveratrol, L-carnitine and coenzyme Q10 have been used in clinic.

【Keywords】 Reproductive techniques, assisted; Oocytes; Mitochondria; DNA, mitochondrial; Oxidative phosphorylation

(*J Int Reprod Health/Fam Plan*, 2017, 36: 45-48, 65)

辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)是指采用医疗辅助手段,帮助不孕症夫妇受孕的技术。在ART中如何挑选优质卵子是学界关注的焦点。目前普遍认为,细胞核、细胞质发育不同步是造成ART失败的重要原因。生发泡(germinal vesicle, GV) 破裂及第一极体排出是卵母细胞核成熟的标志。线粒体是卵母细胞中含量最多的细胞器,同时其形态及分布也在卵母细胞发育的过程中产生显著的变化,因此认为,线粒体的各项指标是衡量卵母细胞胞质成熟的标志,可以在ART中帮助医生挑选出更优质的卵母细胞,从而提高ART的成功率。

1 线粒体和卵母细胞

1.1 线粒体及线粒体DNA(mtDNA) 线粒体是双层膜结构的细胞器,电镜下可见线粒体由基质、嵴、内膜、外膜构成。同时,线粒体嵴也是电子传递链存在的场所,是氧化呼吸链的最后一环——氧化磷酸化发生的地点。线粒体是细胞的能量工厂,生产对细胞生命活动至关重要的能量ATP。除此之外,线粒体在维持钙离子稳态、脂肪酸氧化、细胞凋亡、嘧啶和血红素的合成中均有重要作用[1]。

人类mtDNA长约16.6 kb,共编码37个基因,即编码2个rRNA,22个tRNA及13个蛋白。这13个蛋白都是氧化磷酸化所需的酶复合物的亚单位,是电子传递链的一环。相比核DNA,mtDNA更易突变。有研究表明,随时间推移,mtDNA会累积越来越多的基因突变,而这些基因突变会有损人体的健康[2]。

1.2 线粒体与卵母细胞发育 卵母细胞是真核动物中最大的细胞,来源于胚胎中胚层的原始生殖细胞(primordial germ cell, PGC)。PGC逐步迁徙至生殖嵴后,分化为卵原细胞并进入减数分裂。在出生前卵子阻滞在第一次减数分裂前期的双线期;出生后,卵泡不断发育并向卵巢外围移动。在这一发育过程中,线粒体的数量迅速增加,在最初的PGC中,

作者单位:210004 南京市妇幼保健院,南京医科大学附属妇产医院

△审校者

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

只有几十个线粒体；而到了成熟卵子时期，卵子中所含线粒体可达100 000个。

精子中的线粒体集中在精子尾部形成线粒体鞘，为精子游动提供能量。线粒体为母系遗传，是由于精子头部进入卵子之后就会通过蛋白酶体及自体吞噬过程降解其线粒体蛋白[3-4]。尽管这一现象的机制目前尚未完全明了，但有研究认为精子线粒体会被降解是由于以下几点：①精子mtDNA在精子游动的过程中累积活性氧簇（reactive oxygen species，ROS），大量ROS可能会导致有缺陷的基因突变，降解精子线粒体是为了避免将这些基因突变带入胚胎[5]；②如果精子mtDNA进入卵子，那就会带来更多的异质性问题[4]。

2　衡量卵母细胞质量及胚胎发育潜能的线粒体指标

2.1　mtDNA拷贝数（mtDNA copy number）　mtDNA是一个高度扭曲的环形双链DNA分子，不同的生物含有不同数量的线粒体及线粒体DNA拷贝数。近年来关于人类成熟卵细胞线粒体的研究认为，每个线粒体中含1~2个mtDNA，而mtDNA拷贝数范围则被预估在30 000~1 000 000[6]。尽管具体的成熟卵母细胞mtDNA拷贝数有较大的争议，但学界普遍认为绝大多数哺乳动物卵细胞mtDNA拷贝数应该是10^5数量级。

线粒体在生殖中的重要作用可体现在未受精的卵子及退化的卵子中mtDNA有更低的拷贝数；而相比于受精失败的卵子，正常受精的卵子具有更高的mtDNA拷贝数[7]；同时有研究表明，含有更多mtDNA拷贝的卵子具有更高的囊胚形成率及种植率[8]。但也有研究认为，较低的mtDNA拷贝数会导致较高的胚胎种植率[9]。目前普遍认为存在一个线粒体数目阈值，当线粒体数目大于这一阈值时，胚胎可正常发育；而当线粒体数目小于这一阈值时，则会造成胚胎发育阻滞[10]。能支持小鼠发育持续至植入后阶段的卵子，其mtDNA拷贝数的最低阈值应该在40 000~50 000，这一结果是由在小鼠生殖系发育不同阶段敲除*Tfam*（一个线粒体拟核的关键组成部分）从而操纵mtDNA拷贝数的实验获得的[10]。

2.2　线粒体结构与分布　足够的线粒体数并不是完成卵母细胞成熟过程的唯一条件，还需要线粒体正常的动态分布。实验证实，线粒体正常动态分布的卵细胞具有更好的发育潜能[11]。在GV期之前，卵细胞胞质内线粒体基本呈均匀分布，在靠近细胞膜处有线粒体聚集灶出现，其原因可能是由于这一时期卵母细胞需要与内环境有大量物质交换，靠近细胞膜处能量代谢活动较为丰富。GV期时卵母细胞中线粒体大多围绕在生发泡周围，为生发泡破裂提供能量。当进入第一次减数分裂时期，线粒体大多围绕在纺锤体周围，与纺锤体一起由卵细胞胞质中央移动至卵细胞胞质周围，并且在分裂时大多数线粒体都会留在卵子中，小部分会留在极体中[12]。这一不平等分布十分重要，因为卵子中的线粒体对胚胎发育有重要的能量支持作用。在第二次减数分裂时期，线粒体先围绕在纺锤体周围，再分散在细胞质中[12]。受精后，受精卵中的线粒体则大量环绕在原核周围[13]，基本呈对称分布。若出现非对称分布，则会导致受精卵停止分裂[14]。以上证据证实，ART中线粒体动态分布也可作为卵细胞质量的衡量指标之一。

2.3　线粒体跨膜电位　线粒体内膜上的质子泵将线粒体基质内的质子泵出膜外，造成膜内外电位差称为线粒体跨膜电位（mitochondrial transmembrane potential，$\Delta\Psi m$）[15]。$\Delta\Psi m$直接关系到线粒体的活性，在卵细胞和胚胎生长发育中起到重要作用。$\Delta\Psi m$较大的线粒体又称高极化线粒体（high polarized mitochondria，HPM）。小鼠和人类试验均发现，HPM出现在靠近细胞膜处，呈圆周形紧贴细胞膜。有大量实验可证实这一圆周分布的HPM与受精相关：①与成功受精的卵细胞相比，受精失败的卵细胞缺乏这一圆周形HPM膜下区域[16]；②Van Blerkom等[15]发现，降低$\Delta\Psi m$后精子可以与卵子结合但不能穿透进MⅡ小鼠卵细胞，当再度提高$\Delta\Psi m$后精子可穿透进入。除此之外，Van Blerkom等[15]还于体外受精（in vitro fertilization，IVF）术后观察发现，成熟的人类卵子若缺乏圆周形HPM膜下区域，则精子无法穿透透明带。

2.4　ATP水平及ROS水平　通过氧化磷酸化为细胞供能是线粒体最主要的功能，ATP水平反映了线粒体氧化磷酸化功能，因此卵母细胞ATP水平对卵母细胞发育至关重要。充足的线粒体活动保证了卵母细胞至囊胚期胚胎的发育，在胚胎的生发泡破裂及第一极体的排出这两个重要细胞事件中可观察到ATP峰的产生。较低的ATP水平不仅会导致卵子质量的下降，更会导致植入前胚胎质量及种植率的下降。足量的ATP对于受精后一系列事件的触发十分必要，包括微管聚集、细胞周期调控、染色体分离及细胞膜生物合成[17]。

但是氧化磷酸化活性是否与卵细胞受精能力相关，目前尚有争议。尽管在2001年，Stojkovic等[18]发现ATP含量较高的卵子具有更高的受精能力。但是

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Thouas等[19]用光敏损伤小鼠卵母细胞线粒体氧化磷酸化功能后行IVF-胚胎移植(ET),卵细胞体外受精率并没有随着氧化磷酸化功能的降低而显著变化。

氧化磷酸化不仅产生为细胞活动供能的ATP,同时也会产生副产物ROS。ROS可在排卵前期促进卵子的释放及卵母细胞成熟,但当线粒体功能下降,机体对ROS清除能力也随之下降,ROS累积过多则会出现氧化应激反应使细胞膜受到攻击,影响细胞内钙离子储存,从而降低卵母细胞发育潜能。ROS的清除主要依赖颗粒细胞产生的抗氧化酶及抗氧化物,ROS与抗氧化剂之间的平衡对于卵母细胞发育潜能具有重要影响,大量文献证实了这一点[20]。由此可见,一定水平的ROS反映了卵母细胞代谢活性的正常,但过高的ROS会影响卵母细胞后续发育结局。因此ROS水平也可作为衡量卵母细胞质量的指标。

3 ART对线粒体各项指标的影响

最近有研究阐述了ART对线粒体功能的影响以及线粒体对IVF结局的影响。研究显示,玻璃化冷冻后的小鼠卵子线粒体具有更低的膜电位,更低的受精率及更低的发育潜能[21]。在玻璃化冷冻的卵子中,观察到了线粒体功能紊乱,这可能是导致这一结果的原因[22]。控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation,COH)及体外成熟(in-vitro maturation,IVM)是ART中的重要技术,这两项技术将卵子"强行催熟",跳过了卵泡优势化过程和卵泡闭锁过程,有大量实验证实这两项技术对线粒体各项指标均有影响。COH后,mtDNA拷贝数、膜电位及ATP含量都会降低[23],说明COH所得的小鼠卵子线粒体可能存在影响卵细胞后续发育的缺陷[24]。COH还会导致恒河猴颗粒细胞的线粒体异常[25]。剪取正常小鼠发情后第3天的卵巢,收集其GV细胞后进行IVM,结果显示mtDNA拷贝数显著降低,线粒体ROS水平则有所上升[23]。有研究表明,IVM会增加牛卵子的线粒体活性,但会降低牛卵子的囊胚形成率[26]。除此之外,IVM/COH后的卵子纺锤体及染色体结构异常率显著上升,推测可能与较低的ATP含量及较高的ROS水平有关[23]。生长激素应用到COH时会提高由于高龄等因素而导致的卵巢低反应患者的卵子质量,提高线粒体功能[27]。由此可见,关于卵子质量与线粒体功能的进一步研究将有助于ART的发展。

4 线粒体功能的改善及临床治疗

4.1 线粒体移植

线粒体移植作为改善卵母细胞线粒体质量的方法近年来获得了较多的关注。线粒体移植是使用捐赠者卵子中的线粒体替换母体有缺陷的线粒体。也有研究将年轻女性卵子中的"健康"线粒体移植至IVF反复失败或高龄女性的有缺陷的卵子中。除了用于改善卵母细胞质量,原核移植、纺锤体移植等胚胎线粒体移植技术还可以治疗线粒体疾病,2016年9月,世界首例通过原核移植术妊娠的"三亲"婴儿诞生,这一治疗方法将胚胎的原核取出,移植入健康的供体细胞质,最终获得了临床妊娠。接受原核移植术的患者经历了两次IVF失败,其胚胎均发育阻滞于2-细胞期[28]。尽管以上这些操作获得了成功,但从长远来看,线粒体异质性给子代健康带来的问题却令人担忧。由于线粒体移植及线粒体置换术均涉及除父母外的第三方遗传物质,且细胞核与线粒体之间具有复杂的交互作用,因此,"三亲"的基因可能会在组织相容性、异质性及伦理方面存在值得忧虑的地方。这一忧虑已经得到一定的证实:研究表明,具有异质性问题的小鼠存在认知障碍及新陈代谢障碍综合征[29]。

由于异体线粒体移植可能带来的异质性问题及伦理问题,自体线粒体移植开始引起学界的关注。2015年,Oktay等[30]通过腹腔镜将卵巢皮质取出后利用单克隆抗体anti-DDX及荧光激活进行分类筛选,筛选后的卵母细胞通过离心技术获得线粒体,这些线粒体再由胞浆内单精子注射(ICSI)技术注射到取出的卵子中进行自体线粒体移植。10例反复移植失败的患者参与了这一试验,最终有4例获得了临床妊娠。2004年,孔令红等[31]将颗粒细胞线粒体移植到IVF反复妊娠失败和高龄患者的卵子中,结果明显提高了患者的囊胚形成率,且18例患者中有7例获得了临床妊娠,证实了利用自体颗粒细胞线粒体改善卵子质量的可行性。

4.2 极体移植

极体移植,即用极体中的遗传物质代替胞浆内遗传物质的方法。同一初级卵母细胞减数分裂后形成的极体与卵子所含的基因相同,但极体中所含的线粒体却明显少于卵子,因此极体可成为线粒体置换治疗的首选母方遗传物质供体。研究显示,在两种不同线粒体遗传背景的小鼠之间进行线粒体移植第一极体置换产生的子一代小鼠及其衍生的子二代小鼠体内仅含卵胞浆供体小鼠的线粒体,在最大程度上避免了有疾病基因的异质线粒体DNA的"捣乱",证明极体移植确有潜在的临床应用价值,但依然存在一定的安全问题[32]。例如,极体DNA突变的发生率及DNA损伤是否与同卵卵母细

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞相同；此外，极体DNA是否与同卵卵母细胞具有相同的表观基因组，这些问题都需要进一步研究。

4.3 线粒体营养剂 线粒体营养剂是一类能促进线粒体产生能量的生物或化学复合物。α硫辛酸(α lipoic acid，ALA)是一种线粒体代谢中的重要辅酶，也是小鼠胚胎生存的必需物[33]。白藜芦醇是抗老化复合物的一种，可提高线粒体数量及线粒体功能[34]。向小鼠卵子胞质中补充左旋肉碱，可以有助于卵子体外成熟时纺锤体的形成和线粒体的正常分布[35]。辅酶Q10是一种脂溶性电子传递物，其水平随着年龄逐渐下降，文献证实向高龄小鼠补充辅酶Q10可以延缓其卵巢储备的减少，修复其卵巢线粒体基因表达以及提高其线粒体活性[36]。尽管利用线粒体营养剂听起来很有吸引力，但其临床效应还有待进一步探究。

5 结论与展望

种种迹象都指出了线粒体在生殖健康中的重要作用：卵子成熟、受精和胚胎发育都需要最佳的线粒体功能。不论是利用小分子物质还是包括线粒体移植在内的一系列技术，线粒体各项指标的优化将有助于更好的妊娠结局。此外，线粒体置换技术为治疗线粒体疾病打开新的大门。可以预见，利用线粒体各项指标评估卵细胞及胚胎质量，我们将可能步入通过改善线粒体质量来提高卵子质量及生殖结局的新时代。

参 考 文 献

[1] Babayev E，Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction[J]. Curr Opin Obstet Gynecol，2015，27(3)：175-181.

[2] Bentov Y，Casper RF. The aging oocyte --can mitochondrial function be improved?[J]. Fertil Steril，2013，99(1)：18-22.

[3] Hajjar C，Sampuda KM，Boyd L. Dual roles for ubiquitination in the processing of sperm organelles after fertilization [J]. BMC Dev Biol，2014，14：6.

[4] Song WH，Ballard JW，Yi YJ，et al. Regulation of mitochondrial genome inheritance by autophagy and ubiquitin -proteasome system: implications for health, fitness, and fertility[J]. Biomed Res Int，2014，2014：981867.

[5] Tilly JL，Sinclair DA. Germline energetics, aging, and female infertility[J]. Cell Metab，2013，17(6)：838-850.

[6] Van Blerkom J. Mitochondria as regulatory forces in oocytes, preimplantation embryos and stem cells [J]. Reprod Biomed Online，2008，16(4)：553-569.

[7] Santos TA，El Shourbagy S，St John JC. Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome[J]. Fertil Steril，2006，85(3)：584-591.

[8] Chan CC，Liu VW，Lau EY，et al. Mitochondrial DNA content and 4977 bp deletion in unfertilized oocytes [J]. Mol Hum Reprod，2005，11(12)：843-846.

[9] Diez-Juan A，Rubio C，Marin C，et al. Mitochondrial DNA content as a viability score in human euploid embryos: less is better[J]. Fertil Steril，2015，104(3)：534-541.e1.

[10] Wai T，Ao A，Zhang X，et al. The role of mitochondrial DNA copy number in mammalian fertility[J]. Biol Reprod，2010，8(1)：52-62.

[11] Nagai S，Mabuchi T，Hirata S，et al. Correlation of abnormal mitochondrial distribution in mouse oocytes with reduced developmental competence [J]. Tohoku J Exp Med，2006，210(2)：137-144.

[12] Dalton CM，Carroll J. Biased inheritance of mitochondria during asymmetric cell division in the mouse oocyte [J]. J Cell Sci，2013，126(Pt 13)：2955-2964.

[13] Katayama M，Zhong Z，Lai L，et al. Mitochondrial distribution and microtubule organization in fertilized and cloned porcine embryos: implications for developmental potential [J]. Dev Biol，2006，299(1)：206-220.

[14] Tarazona AM，Rodríguez JI，Restrepo LF，et al. Mitochondrial activity, distribution and segregation in bovine oocytes and in embryos produced in vitro[J]. Reprod Domest Anim，2006，41(1)：5-11.

[15] Van Blerkom J，Davis P. Mitochondrial signaling and fertilization [J]. Mol Hum Reprod，2007，13(11)：759-770.

[16] Jones A，Van Blerkom J，Davis P，et al. Cryopreservation of metaphase II human oocytes effects mitochondrial membrane potential: implications for developmental competence [J]. Hum Reprod，2004，19(8)：1861-1866.

[17] Torner H，Ghanem N，Ambros C，et al. Molecular and subcellular characterisation of oocytes screened for their developmental competence based on glucose-6-phosphate dehydrogenase activity [J]. Reproduction，2008，135(2)：197-212.

[18] Stojkovic M，Machado SA，Stojkovic P，et al. Mitochondrial distribution and adenosine triphosphate content of bovine oocytes before and after in vitro maturation: correlation with morphological criteria and developmental capacity after in vitro fertilization and culture[J]. Biol Reprod，2001，64(3)：904-909.

[19] Thouas GA，Trounson AO，Jones GM. Developmental effects of sublethal mitochondrial injury in mouse oocytes [J]. Biol Reprod，2006，74(5)：969-977.

[20] Dalvit G，Llanes SP，Descalzo A，et al. Effect of alpha-tocopherol and ascorbic acid on bovine oocyte in vitro maturation [J]. Reprod Domest Anim，2005，40(2)：93-97.

[21] Lei T，Guo N，Tan MH，et al. Effect of mouse oocyte vitrification on mitochondrial membrane potential and distribution [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci，2014，34(1)：99-102.

[22] Salehnia M，Töhönen V，Zavareh S，et al. Does cryopreservation of ovarian tissue affect the distribution and function of germinal vesicle oocytes mitochondria? [J]. Biomed Res Int，2013，2013：489032.

(下转 p65)

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents [J]. Fertil Steril, 2004, 81(4): 925-943.

[16] Alshahrani S, Agarwal A, Assidi M, et al. Infertile men older than 40 years are at higher risk of sperm DNA damage [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12: 103.

[17] Christiansen OB, Mathiesen O, Lauritsen JG, et al. Idiopathic recurrent spontaneous abortion. Evidence of a familial predisposition[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1990, 69(7/8): 597-601.

[18] Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod, 2006, 21(9): 2216-2222.

[19] Foyouzi N, Cedars MI, Huddleston HG. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception in the patient with a second pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2012, 98(1): 151-155.

[20] Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study[J]. Hum Reprod, 2002, 17(2): 446-451.

[21] Marquard K, Westphal LM, Milki AA, et al. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years [J]. Fertil Steril, 2010, 94(4): 1473-1477.

[22] Carp H, Toder V, Aviram A, et al. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage [J]. Fertil Steril, 2001, 75(4): 678-682.

[23] Shahine LK, Lathi RB. Embryo selection with preimplantation chromosomal screening in patients with recurrent pregnancy loss [J]. Semin Reprod Med, 2014, 32(2): 93-99.

[24] Carp HJ, Dirnfeld M, Dor J, et al. ART in recurrent miscarriage: preimplantation genetic diagnosis/screening or surrogacy? [J]. Hum Reprod, 2004, 19(7): 1502-1505.

[25] Murugappan G, Shahine LK, Perfetto CO, et al. Intent to treat analysis of in vitro fertilization and preimplantation genetic screening versus expectant management in patients with recurrent pregnancy loss[J]. Hum Reprod, 2016, 31(8): 1668-1674.

[26] Gleicher N, Kushnir VA, Barad DH. Preimplantation genetic screening (PGS) still in search of a clinical application: a systematic review[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12: 22.

[27] 楚艳, 吴东, 侯巧芳, 等. 微阵列比较基因组杂交技术在自然流产遗传学分析中的应用[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(8): 592-596.

[28] Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2015, 5(3): a023119.

[29] Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis [J]. Obstet Gynecol, 2014, 124(2 Pt 1): 202-209.

[30] 魏萍, 李运星, 陈春, 等. 荧光原位杂交技术检测自然流产组织染色体非整倍体[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(2): 229-232.

(收稿日期:2016-10-31)

[本文编辑 王琳]

(上接 p48)

[23] 葛红山, 张帆, 李晓和, 等. 控制性超促排卵对小鼠卵母细胞线粒体数目和功能的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(11): 858-861.

[24] Komatsu K, Iwase A, Mawatari M, et al. Mitochondrial membrane potential in 2-cell stage embryos correlates with the success of preimplantation development [J]. Reproduction, 2014, 147(5): 627-638.

[25] Dong G, Guo Y, Cao H, et al. Long-term effects of repeated superovulation on ovarian structure and function in rhesus monkeys [J]. Fertil Steril, 2014, 102(5): 1452-1457.e1.

[26] Koyama K, Kang SS, Huang W, et al. Aging-related changes in in vitro-matured bovine oocytes: oxidative stress, mitochondrial activity and ATP content after nuclear maturation [J]. J Reprod Dev, 2014, 60(2): 136-142.

[27] Weall BM, Al-Samerria S, Conceicao J, et al. A direct action for GH in improvement of oocyte quality in poor-responder patients[J]. Reproduction, 2015, 149(2): 147-154.

[28] Zhang J, Zhuang G, Zeng Y, et al. Pregnancy derived from human zygote pronuclear transfer in a patient who had arrested embryos after IVF[J]. Reprod Biomed Online, 2016, 33(4): 529-533.

[29] Sharpley MS, Marciniak C, Eckel-Mahan K, et al. Heteroplasmy of mouse mtDNA is genetically unstable and results in altered behavior and cognition[J]. Cell, 2012, 151(2): 333-343.

[30] Oktay K, Baltaci V, Sonmezer M, et al. Oogonial Precursor Cell-Derived Autologous Mitochondria Injection to Improve Outcomes in Women With Multiple IVF Failures Due to Low Oocyte Quality: A Clinical Translation[J]. Reprod Sci, 2015, 22(12): 1612-1617.

[31] 孔令红, 刘忠, 李红, 等. 自体颗粒细胞线粒体移植对胚胎发育质量的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(2): 105-107.

[32] Wang T, Sha H, Ji D, et al. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases[J]. Cell, 2014, 157(7): 1591-1604.

[33] Yi X, Maeda N. Endogenous production of lipoic acid is essential for mouse development [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(18): 8387-8392.

[34] Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha [J]. Cell, 2006, 127(6): 1109-1122.

[35] Moawad AR, Xu B, Tan SL, et al. l-carnitine supplementation during vitrification of mouse germinal vesicle stage-oocytes and their subsequent in vitro maturation improves meiotic spindle configuration and mitochondrial distribution in metaphase II oocytes[J]. Hum Reprod, 2014, 29(10): 2256-2268.

[36] Ben-Meir A, Burstein E, Borrego-Alvarez A, et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging[J]. Aging Cell, 2015, 14(5): 887-895.

(收稿日期:2016-10-20)

[本文编辑 王琳]

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net