



家庭計畫通訊

輔助生殖醫學科技的探討

于 鎮 煥

自從體外授精及胚胎植入術成功的達到懷孕以後，所謂「輔助生殖醫學科技」(Assisted Reproduction Techniques) 猶如雨後春筍般的蓬勃，使不孕症醫學更充滿著「生」機。本文介紹各種輔助生殖醫學科技的方法以及未來的展望。作者現任台灣省立台中醫院婦產科主任，國立陽明醫學院婦產科學系臨床副教授。

壹、前 言

當1978年7月25日，Louise Brown 在英國倫敦的 Oldham General Hospital 誕生，立刻震驚了全球的醫學界，並使生殖醫學 (Reproductive Medicine) 踏進更遼闊的視野，因為她就是 Dr. Patrick Steptoe 與 Dr. Robert Edwards 共同孕育的人類第一個體外授精嬰兒，俗稱「試管嬰兒」。

近年來，從體外授精技術的推廣與演進

，已經形成治療不孕症中非常有效的醫療法實，就是所謂的「輔助生殖醫學科技」(Assisted Reproduction Techniques, ART)。目前臨床上被採用的輔助生殖醫學科技包括：

- (一)體外授精及胚胎植入術 (In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)
- (二)配子輸卵管內植入術 (Gamete intra-fallopian tube transfer, GIFT)
- (三)胚核輸卵管內植入術 (Pronuclear stage tubal transfer, PROST)

(四) 胚子輸卵管內植入術 (Zygote intrafallopian transfer, ZIFT)

(五) 胚胎輸卵管內植入術 (Tubal embryo stage transfer, TEST)

(六) 精子腹腔內注入術 (Direct intraperitoneal insemination, DIPI)

(七) 精卵腹腔內注入術 (Peritoneal oocyte sperm transfer, POST)

(八) 精卵子宮腔內注入術 (Direct oocyte transfer, DOT)

(九) 顯微手術授孕術 (Microsurgical fertilization)

貳、簡介各種輔助生殖醫學科技

(一) 體外授精及胚胎植入術：

將精卵取出體外，經過胚胎培養的步驟，使卵授精然後進行細胞分裂，當受精卵分裂成爲2到8個細胞時，再植入子宮腔內著床，最後達到懷孕的目的，這段過程就是體外授精及胚胎植入術。後來發展出來的各種不同的輔助生殖醫學科技幾乎都是源於體外授精及胚胎植入術的理論基礎與技術突破罷了。

(1) 誘導排卵：

女性青春期後，正常的月經週期中雖然會排出很多的卵母細胞，但是受到濾泡刺激素 (FSH) 和黃體生成激素 (LH) 的影響，通常只會有一個成熟的卵子從濾泡裡釋出，第一個體外授精的嬰兒就是來自這種自然排卵的卵子。不過利用自然排卵的缺點有兩點：第一是每個週期中僅有一個成熟的卵子，一旦取不到這顆成熟的卵子或在授精及細胞分裂過程中失敗，就只有再等下個月經週期了，

成功率就明顯的降低了。第二是取卵時間不易控制，因此在接近卵泡成熟時，必需每三個小時抽血檢驗黃體生成激素 (LH levels)，以決定取卵的時間，實在麻煩。目前體外授精的個案都是採用誘導排卵 (Ovulation Induction)，其優點是①每個月經週期可以取得很多成熟的卵子，因而使授精，細胞分裂和胚胎植入的機會增加了，當然懷孕的機遇率也提高了。②將過多的卵子或胚胎經冷凍保存，可以減少再次取卵的步驟。③藉排卵藥物的刺激及超音波對濾泡的掃瞄，核子醫學對荷爾蒙的定量，可以確切控制取卵的時間。

臨床上使用的排卵藥物有：①安得孕 (Clomiphene citrate)，通常劑量是每天一粒 (50mg)，從月經週期的第五天開始連續服用五天，但是爲了增加排卵的數目，劑量可以增加到每天2或3粒。②性腺激素 (HMG, Pure FSH)，這類藥物是提鍊自停經後婦女的尿液中的激素，從月經週期的第三天開始注射，每天劑量約爲2到4支，誘導排卵的效果非常理想，如果使用不當容易引發卵巢過度刺激症候群 (Hyperstimulation syndrome)，所以使用這類藥物必須要有超音波的濾泡檢查及核子醫學的荷爾蒙定量。當濾泡的直徑達到18mm以上，並且動情素值達到每個濾泡約在300pg/ml時，就可以停止注射性腺激素，然後注射絨毛膜性腺激素 (HCG)，在注射HCG後約38到40小時就會排卵，因此需要在這段時間前施行取卵。

安得孕與性腺激素的混合使用，這種方法可以減少性腺激素的劑量，即安得孕服用後再於月經週期的第6、8、10、12天各注射兩支性腺激素，然後在濾泡掃瞄及動情素定量下決定是否繼續注射性腺激素或注射HCG的時間。

近來對濾泡生成 (Folliculogenesis) 機轉的充分瞭解，临床上已經廣泛利用性腺激素阻斷劑 (GnRH antagonist) 及生長激素 (Growth Hormone)，更有效的控制著濾泡生成的時間與數目，可以在預期的時間內取得更多成熟的卵子。

(2) 取卵的方法：

(A) 經由腹腔鏡取卵 (Laparoscopic oocyte recovery)：

雖然 Louise Brown 是在一剎那間降生而震驚醫學界，可是體外授精的鼻祖 Dr. Patrick Steptoe 卻早在1968年就開始進行腹腔鏡取卵。早期的體外授精都是採用腹腔鏡取卵，在全身麻醉下將二氧化碳灌入腹腔內造成氣腹，然後在臍下穿刺、將腹腔鏡伸入腹中觀察到子宮及兩側卵巢上的濾泡，再在恥骨上緣約二公分處做第二個穿刺，將操作鉗伸入腹中固定卵巢韌帶，第三個穿刺在腹部正中線上放置取卵導管，該導管直接插進濾泡裡吸取濾泡液 (Follicular fluid)，在實體顯微鏡 (Stereo dissecting microscope) 觀察下，就可以從濾泡中尋獲到卵子。

利用腹腔鏡取卵必須要接受全身麻醉，並且在嚴重的骨盆腔粘連時常常導致取卵失敗，因此，這種方法幾乎被淘汰了。

(B) 經由超音波導引下取卵 (Ultrasound-guided follicular aspiration)：

1981年 Dr. Lenz 首先倡導在超音波的導引下，經由腹部取卵，方法簡便，不需要全身麻醉，又不受骨盆腔粘連的干擾，因此立刻受到醫界的迴響與肯定。曾經被临床上利用過的超音波導引下的取卵方法有①經由腹部及膀胱的取卵，②經由腹部及陰道的取卵，③經由腹部及尿道的取卵以及目前被廣

泛使用的經由陰道的取卵。

由於陰道超音波顯像力的更為清晰，並且不受骨盆腔粘連的影響，所以經由陰道超音波導引下取得的卵比其他方法都為增加，而且不需要全身麻醉及住院觀察，因此，使體外授精的科技更為簡化了。

(3) 授精及胚胎植入：

無毒無菌的環境 (Non-toxic, pathogen-free environment) 是授精過程與胚胎發育必備的條件，因此，發展輔助生殖醫學科技必須要具有夠水準的實驗室。

將取得的濾泡液快速的送到實驗室，在實體顯微鏡下尋找卵丘複合物 (Oocyte-cumulus complex)，临床上將卵丘複合物分為六型：①Cerminal vesicle—這是非常不成熟的卵子，卵丘都聚集成群，必須要培養24小時後方能加入精子，②Immature—放射冠細胞及卵丘都緊密的圍繞著卵子，視其不成熟的程度而需要培養12到24小時間才能加入精子，③Proovulatory—這是最理想的卵子，放射冠細胞均勻的分佈在卵子週圍，只要培養3到6小時就可以加入精子了，並且其授精率頗高，④Very mature—卵呈現蒼白的圓形，甚少的放射冠細胞及混濁的卵丘，⑤Luteinized—卵丘都已破碎，幾乎認不出卵的形狀，⑥Atretic—已經萎縮的卵子。最後三型的卵丘複合物似乎沒有授精的能力。

經過適當培養的卵子加入適量的精子，原則上每個卵子需要加入每西西十萬隻精子，所以精子在加入前也必須經沖洗 (Wash) 與篩檢 (Swim-up)。

混合的精子和卵子在培養基 (Earle's Balanced salt Solution + 15 % Serum) 中完成授精，該培養基需要置入含5% CO₂及37°C溫度的培養箱，約17到19小時間，受精

卵胞質內會出現一個精原核及一個卵原核，如果沒有受精，施以再授精有時仍會受精成功，已受精的兩個原核隨後會融合在一起而消失，分裂成兩個細胞的胚胎，約需要48小時左右，受精卵就能分裂成4到8個細胞，這時就可以準備植入子宮腔裡了。

植入的受精卵最好不要超過四枚，將受精卵與培養基 (Earle's Balanced Salt Solution + 75% Serum) 混合約20到30ul 體積，然後很小心的將其注入子宮底部，靜臥12小時左右，就完成體外授精及胚胎植入術的全部過程了。

(4)體外授精及胚胎植入術的回顧與展望：

輸卵管阻塞是不孕症治療中最棘手的問題，並且由於性行爲的氾濫，墮胎手術的普及，使這類患者有與日俱增的趨向，輸卵管矯正手術視其阻塞的位置及嚴重程度而有不同的結果，但是就是利用最理想的顯微外科 (Microsurgery)，在非常有經驗的醫師操作下，其懷孕率也僅在10~40%間，換句話說，絕大多數輸卵管阻塞的患者幾乎喪失了「生」機，體外授精及胚胎植入術問世以後，這類患者似乎又見到了曙光。

兩側輸卵管阻塞是施以體外授精及胚胎植入術的主要適應症，近來由於成功率的劇增，臨床上使用的範圍更爲廣闊，包括子宮內膜異位症經過傳統治療仍然沒有懷孕者，男性精液品質欠佳者以及免疫性不孕症或原因不明性不孕症等。

統計不孕症的成功率必須要以蓄積授孕率 (Cumulative conception rate) 做標準，就是在某段有統計學意義的週期中懷孕的機遇率。近來文獻報告體外授精及胚胎植入術的蓄積授孕率與自然懷孕的機會相當。如果經過特別選擇的個案或施以特別的輔助生殖

醫學科技，往往使其成功率高於自然懷孕率。

體外授精及胚胎植入術的成功率劇增，歸因於誘導排卵藥物的改善，取卵技術的進步，以及更精密的輔助生殖醫學科技的應用，例如，將精子直接注入卵子的透明區 (Zona pellucida) 而提高授精率，或胚胎植入前，將子宮內膜做輕微的刺激，增加子宮內膜的活性，有利於胚胎的著床。

(二)配子輸卵管內植入術：

有段醫學野史可以說明配子輸卵管內植入術的由來及方法。1984年，配子輸卵管內植入術的鼻祖Asch醫師利用傳統的體外授精及胚胎植入術治療一位原因不明性不孕症 (Idiopathic infertility) 患者，當取到卵子後方發現實驗室的培養箱 (Incubator)故障，一時情急，就將卵子與精子混合植入輸卵管內，結果懷孕了，當分娩後慶功宴上，Asch醫師認爲這不是傳統的「試管嬰兒」，但是又不曉得該如何命名，苦思之際，女兒向其建議稱謂「禮物」(Gift)，因爲這是送給患者最佳的禮物，湊巧的是GIFT是英文「配子輸卵管內植入術」(Gamete Intra-Fallopian Transfer) 的字首，於是「禮物」就像「試管嬰兒」一樣，成爲醫學上響亮的俗名了。

從這段記載就很容易的明白配子輸卵管內植入術與傳統的體外授精及胚胎植入術的差異，僅在於實驗室的授精及精卵分裂的過程，因此，它所適應的患者必須要具備一側通暢的輸卵管。

輸卵管的分泌液是最適合授精及受精卵分裂，所以配子輸卵管內植入術的懷孕率高於體外授精及胚胎植入術。通常每側的輸卵管宜植入二枚卵子及五萬到十萬隻活動力較佳的精子。最初的配子輸卵管內植入術都是利用迷你腹

部切開術 (Minilaparotomy) 或腹腔鏡 (Laparoscopy)，將取得的卵子與精子混合，從輸卵管的緻部植入輸卵管內，目前卻是在陰道超音波導引下取卵，再使用特殊的導管—Teflon，將卵子與精子混合經由子宮輸送到輸卵管內，故稱謂「經由子宮腔的配子輸卵管內植入術」(Transuterine Fallopian Transfer, TUFT)，使配子輸卵管內植入術更簡化了。

(三) 胚核輸卵管內植入術，胚子輸卵管內植入術與胚胎輸卵管內植入術：

自然懷孕的過程中，卵子與精子是在輸卵管的壺部 (Ampulla) 完成授精，然後受精卵經過細胞分裂，達到桑葚胚 (Morula) 時才進入子宮內膜著床。配子輸卵管內植入術非常合乎這種自然律，所以其懷孕率高於體外授精及胚胎植入術，遺憾的是當配子輸卵管內植入術失敗後，無法證明失敗的原因是否來自卵子與精子的授精過程，於是臨床上就出現所謂的「胚核輸卵管內植入術」，「胚子輸卵管內植入術」與「胚胎輸卵管內植入術」。

胚核 (Pronuclear stage)，胚子 (Zygote) 和胚胎 (Embryo) 是受精卵分裂與胚胎發育過程中的三種不同的時期，因此，這三種方法完全是引伸自配子輸卵管內植入術，目的就是提高懷孕率，一般文獻報告懷孕率在30%以上。

(四) 精子腹腔內注入術與精卵腹腔內注入術：

顧名思義，精子腹腔內注入術是將沖洗與篩檢處理後的精液，利用30公分的19號穿刺針，經由陰道後穹窿 (Pouch of Douglas) 刺進腹腔，將精子注入卵巢附近。精卵腹腔

內注入術是在陰道超音波的導引下，先取得卵子，再與精子混合，經由陰道後穹窿刺進腹腔，將精卵注入腹腔裡。

這兩種方法都是演變自配子輸卵管內植入術，因此，操作的步驟都類似配子輸卵管內植入術，首先也要施以誘導排卵，增加排卵的數目以提高懷孕率，其適應症包括原因不明性不孕症、子宮頸抗體反應、精液品質欠佳或子宮內膜異位症等，精卵腹腔內注入術適應症有黃體化未破裂濾泡症候群 (Luteinized unruptured follicle syndrome)，當然接受這兩種方法治療的患者必須至少要有一側通暢的輸卵管。

1985年，Manhes醫師和Hermabessiere醫師首先倡導精子腹腔內注入術，仔細分析似乎有些兒違背授精的過程，但是每個治療週期仍有10%以上的懷孕率。精卵腹腔內注入術是Sharma醫師和Mason醫師於1987年介紹到臨床上應用，目前它常常被做為體外授精及胚胎植入術或配子輸卵管內植入術的附帶治療方法，其懷孕的機會約在25%左右。

(五) 精卵子宮腔內注入術：

1982年，Craft醫師將一枚經過培養的卵子與兩萬隻活動力甚佳的精子注入子宮腔內居然懷孕了，這就是所謂的「精卵子宮腔內注入術」，計有31位治療的個案中，僅有兩位懷孕。這種方法很類似一種幾乎被淘汰的手術—Estes procedure, 1909年，Estes醫師將輸卵管阻塞的不孕症者，切除其輸卵管，然後將卵巢接在子宮角部，使卵巢上的卵子直接排到子宮腔內與精子授精，結果在50位個案中有四位懷孕，但是僅有兩位達到終懷孕成功，因此，這些方法都沒有被臨床上正式地接受。

(六) 顯微手術授孕術：

卵子的周圍有兩層牢固的包圍質 (Egg investments)，它就是卵丘 (Cumulus oophorus) 和透明區 (Zona pellucida)，前者含有特殊的濾泡細胞及黏多醣 (Mucopolysaccharide) 成份的細胞外物質，後者是各種硫酸糖蛋白 (Sulphated glycoproteins) 組成的非細胞層，精子必須要具備完整的尖體 (Intact acrosomes) 才能穿透這兩層包圍質而完成授精。

不孕症的因素中，約有40%是來自男性的精液品質欠佳，藥物(如 Clomiphene citrate, Gonadotrophin hormone 等)能否改善精液品質，尚是爭議性的醫學問題，雖然人工受孕或體外受精可以使某些精液品質欠佳的不孕症患者得到懷孕的機會，但是對於精子過少 (Oligozoospermia)，畸型精子症 (Teratozoospermia)，不活動精子 (Immotile sperm) 或低授精率 (Low rates of fertilization) 的不孕症患者，或許只有顯微手術授孕術才是唯一的福音。

目前，臨床上應用的顯微手術授孕術有三種，即1. 卵子透明區鑽孔術 (Zona drilling) — 在顯微鏡下，使用極細微的針 (microneedle) 將卵子的透明區從一點鐘的方位穿進，然後再從十一點鐘的方位穿出，如此造成一個人工裂隙 (Artificial gap)，有利於精子的穿透而達到授精，2. 卵子透明區下精子插入術 (Subzonal sperm insertion) — 將精子吸入一個極細微的空針裡，然後穿透卵子透明區，使精子放置到卵黃周圍空間 (Perivitelline space)，促使精子與卵子授精，3. 精子顯微注入術 (Direct sperm microinjection) — 在顯微鏡的精密操作下，將精子直接注入卵子的細胞漿 (Cytoplasm)，迫使卵子達到授精。

顯微手術授孕術還有很多技術性的問題有

待突破，其成功率也沒有達到令人滿意的程度，因此，它就變成不孕症醫師們最感興趣的課題了。

參、結 論

生殖應該是人類與生俱來的本能，也是動物綿延後代的自然法則，保存在維也納 (Vienna) Naturhistorisches 博物館中的維納斯雕像，它雕製於西元前二萬五千年，那種特別強調乳房及骨盆腔的造形，正是象徵著人類對生殖力的崇拜與尊重，不幸的是仍有10%的夫婦患有「不孕症」。我們的祖先對生育抱著太多神秘的色彩，例如埃及在西元前三千多年，就有如此的記載：「一個婦女計劃要懷孕，必須將小麥與大麥的種子放進衣服不同的口袋裡，然後每天在水上行走，如果種子發芽了，表示就要懷孕了，小麥的種子先發芽暗示要生男孩，大麥的種子先發芽暗示要生女孩，如果都沒有發芽，表示就要不孕了」，以現代生理學和解剖學觀點看來真是荒謬，可是充分的現露出人類對生殖的渴望。

文藝復興 (Renaissance) 開始，近代科學才大放異彩，從此，不孕症的臨床診斷與治療都是建立在生理學與解剖學的基礎上，例如，1677年，Leeuwenhoek 利用自己發明的顯微鏡首先發現精子，它是使配偶授孕的原動力，四年後，Malpighi 又詳細的描繪出子宮內膜及黃體的功能，確切的指出女性月經及排卵的生理現象，1920年代以後，各種誘導排卵藥物的相繼問世，1959年，Wolfgang Waltz 醫師將顯微手術用於輸卵管的重建 (Reconstruction)，這些傳統的不孕症治療已經使很多不孕的夫婦恢復了生殖的能力。

輔助生殖醫學的盛行，使更多不孕症的夫婦得到懷孕的果實，最早的輔助生殖醫學應該算是配偶人工受孕(Artificial insemination with husband's semen, AIH)，十八世紀末葉，John Hunter醫師從一位患有尿道下裂的不孕症患者，取得精液使其配偶達到懷孕，直到1978年，體外授精及胚胎植入術問世以後，才使輔助生殖醫學科技更受到醫學界的重視。

輔助生殖醫學科技固然突破不孕症治療上的瓶頸，使傳統的不孕症治療已經絕望的個案又獲得生育的能力，可是如果輔助生殖醫學科技被廣泛的利用，或許會帶來社會的負效應，1983年，人類的冷凍胚胎(Embryo cryopreservation)懷孕成功，當然這是體外授精及胚胎植入術的一項進步，因為它可以減少誘導排卵與取卵的次數，只要患者儲存足夠的冷凍胚胎，就可以一次又一次的做胚胎植入術，直到懷孕，不過假若患者不想再懷孕了，那麼冷凍胚胎的歸屬或命運又該如何處置呢？1884年的Pancoast醫師和1983年的Trousseau醫師分別使用捐贈的精子或卵子(Gamete donation)讓無精子精液(Azoospermia)及卵巢功能衰竭(Ovarian failure)的不孕症患者得到懷孕，由於這種不孕症的治療方法，使出生的嬰兒又多出基因父母(Genetic parent)——提供精子或卵子的人，或宿母(Host mother)——提供子宮的人，假如這種配子的捐贈或子宮的借用，沒有適當的管制，猶如曾經發生過的案例，一位子女的胚胎植入其母親的子宮內懷孕了，這是否嚴重的違反了倫常關係，總之，輔助生殖醫學科技已經達到突飛猛進的境界了，法律、倫理和宗教如何去規範它，不要使醫學走火入魔，而僅止於造福病患，值得深思！

參考文獻

1. Brinsden PR, Rainsbury PA: A textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. The Parthenon Publishing Group. Casterton Hall, Carmforth Lancs, LA6 2LA, UK, 1992.
2. Yovich JL, Draper RR, Turner SR, Cummins JM: Transcervical tubal embryo stage transfer (TC-TEST). In Vitro Fert Embryo Transf 1990; 7:137-40.
3. Tanbo T, Dale PO, Abyholm T: Assisted fertilization in infertile women with patent fallopian tubes. A comparison of in vitro fertilization, gamete intrafallopian transfer and tubal embryo stage transfer. Hum Reprod 1990; 5: 266-70.
4. Kruger TF, Acosta AA, Simmons KF, Swanson RJ, Matta JF, Veeck LL: A new method of evaluating sperm morphology with predictive value for in vitro fertilization. Urology 1987; 30: 248-51.
5. Yovich JL, Yovich JM, Edirisinghe WR: The relative chance of pregnancy following tubal or uterine transfer procedures. Fertil Steril 1988; 49: 858- 64.
6. Asch RH, Ellsworth LR, Balmaceda JP, Wong PC: Pregnancy after translaparoscopic gamete intrafallopian transfer (GIFT). Lancet 1984; 2: 1034- 5.
7. Devroey P, Staessen C, Camus M, DeGrauwe E, Wisanto A, Van Steirteghem AC: Zygote intrafallopian transfer as a successful treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1989; 52: 246-9.