

新鮮胚胎、冷凍胚胎植入 該怎麼選擇？

三軍總醫院婦產科 黃馨慧

現在生活壓力大，直接或間接也影響到精卵的品質，導致越來越多伴侶面臨不孕的困擾。但也因為科技的進步，人工生殖技術隨著醫學的發展越來越進步，進而幫助了許多求子不順遂的伴侶能完成當父母的心願。試管嬰兒療程是輔助生殖技術最有效的方法，整個療程中，包含要從給卵巢適度的刺激幫助濾泡成熟，再由卵巢中收集成熟的卵，並在實驗室中完成受精。再將受精完成的胚胎植入子宮內，這植入的過程是試管嬰兒療程中最重要的、也是最後一步。這個步驟不需要麻醉藥輔助，整個過程也耗時不久，然而對於尋求懷孕的伴侶來說，這看似簡單的卻意義重大，完成了這個步驟，接下來就是等著開獎是否成功懷孕了！

目前在植入胚胎的選擇，分為新鮮植入及冷凍植入兩種，這兩種方式差異性很大，也各有適合使用的求子伴侶族群。以下將針對兩種植入方式分別做介紹及分析個別的優缺點比較。

精子和卵子結合後形成受精卵，接續著會進行細胞快速分裂，但整個體積和物質並不增加，只有細胞數目越來越多，但個頭越來越小，這個階段稱為卵裂(cleavage)。卵裂的細胞又稱為卵裂球(blastomere)，受精第三天時，會形成一個包含8個卵裂球的細胞團，第四天細胞數目來到約32個卵裂球，整個外觀會像一顆桑椹，所以稱為桑椹胚，第五天則形成囊胚，這時候可以觀察到胚胎內形成一個空腔，內有囊胚液。囊胚的外層細胞會形成滋養外胚層(Trophectoderm cells)，將來會形成胎

盤及其他胚胎組織，內細胞團(inner cell mass, ICM)則會發育成胎兒。

新鮮植入

所謂新鮮胚胎植入，指的是在同一個月經週期裡，完成排卵藥物刺激、取卵手術、精卵結合完成受精、開始胚胎培養、胚胎培養三到五天內植入子宮整個過程。而試管嬰兒的療程，往往會獲得多個胚胎，在第一次進行新鮮植入後，多餘的胚胎將在培養到第五天左右，在液態氮桶內接受低溫保存。如此一來，下次有懷孕需求可以解凍再次植入，比起重新使用排卵藥物及取卵可以更節省治療費用。

優點：新鮮週期植入方式的優點之一，在於時間較短，因為在同個月經週期內完成整個治療過程，可以有效減短等待的過程。之二，新鮮週期植入成功懷孕的孕婦，發生子癲前症的風險較冷凍胚胎植入者低¹。

缺點：進行試管嬰兒的療程時，會使用促排卵藥物來刺激卵巢上的濾泡群生長，一旦這些原本預計會凋亡的濾泡開始成長會導致血中雌激素上升，若病人本身有多囊性卵巢或屬於高反應卵巢，則可能因為荷爾蒙濃度過高發生卵巢過度刺激症候群(Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)。常見症狀包括下腹漲、上腹疼痛、尿少、口渴、嚴重時甚至可能呼吸困難及喘。原因可能是因為血液中過高的雌激素(Estrogen)及 β 人類絨毛膜促性腺激素(beta-hCG)造成血管內皮細胞通透性增加，使得血管內的白蛋白、電解質等大分子成分滲出血管外，聚集到胸腔或腹腔等第三空間，病

人會出現血液濃縮、腹水、胸腔積水、寡尿等症狀。而在新鮮週期植入的狀況，若病人屬於OHSS的高危險族群，植入後又幸運成功懷孕，體內的人類絨毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, hCG)會隨之上升，更容易造成卵巢過度刺激。

冷凍胚胎植入

生殖領域的冷凍技術最早可以追溯到1770年代，歐洲學者觀察到馬的精液在冬天低溫結凍後融化，可以恢復活動能力。後續有許多學者投入研究慢速冷凍方法，進而發展目前廣泛使用在胚胎冷凍的保存。冷凍技術剛推出時，以慢速冷凍為主，主要是利用低濃度的冷凍保護劑包圍著胚胎，在冷凍機器程式化調控溫度以每分鐘降低攝氏一度，逐步降低溫度後，最後將胚胎保存在零下196度的液態氮中。這樣的冷凍技術有個缺點，在溫度降到0到-4度時，冷凍的細胞可能會因為細胞內水分產生冰晶，容易刺破細胞而造成傷害。也因為這個因素，早期冷凍細胞經過解凍過程後存活率低。

現在，冷凍的技術已演進到所謂的「玻璃化冷凍」，是用很少量且濃度極高的冷凍保存液，在一分鐘內從室溫急速地將細胞溫度降到攝氏-196度的液態氮中，這樣快速的降溫方式，會讓細胞呈現黏稠的玻璃化狀態，也因為整個降溫過程速度很快，細胞內水分不容易產生冰晶，減少隨之而來的冷凍傷害²。

冷凍技術的進展，提高了胚胎解凍後的存活率，進而也提升了解凍胚胎植入的懷孕率。

另一方面，胚胎冷凍保存，可以讓不孕症患者有充足的時間進行胚胎染色體檢查(Pre-implantation Genetic Screening, PGS)，又稱為第三代試管嬰兒。希望可以選擇染色體數目正確的胚胎，增加植入後胚胎著床率，也減少植入胚胎的數目，避免造成多胞胎或相關併發症。

優點：冷凍胚胎植入，優點之一是能減少或避免卵巢過度刺激症候群的不適。卵巢經過排卵藥物刺激及取卵手術後，多餘的人類絨毛膜促性腺激素(hCG)會刺激黃體分泌大量荷爾蒙。將胚胎冷凍於下個週期植入，可讓身體恢復基礎狀態，不會因為懷孕又增加更多的人類絨毛膜促性腺激素來誘發OHSS³。另外，在解凍植入時，在濾泡期沒有接受取卵時施打的高濃度荷爾蒙，子宮內膜不容易受刺激而提早黃體化，能在藥物的調控之下配合要植入的胚胎天數來準備內膜，如此對解凍胚胎的接受度更高，對於著床成功率有所幫助。另外，再者，病人身體若有不適合胚胎植入的情形，如子宮內膜息肉、大的子宮肌瘤或子宮肌腺症、取卵後造成骨盆腔感染等，也適合將胚胎先冷凍保存，等待適當的處理後再進行植入。也有研究指出，使用冷凍胚胎植入之流產率(miscarriage rate)較低⁴。

缺點：最顯著的缺點就是延長整個試管嬰兒的療程。跟新鮮週期植入相比，冷凍胚胎要在下一個週期甚至更長的時間後才能解凍植入，對於希望懷孕的患者來說，這些等待的時間也是一種成本。另外，冷凍胚胎植入的孕婦，跟新鮮週期植入的產婦比較起來，在懷

表一 新鮮胚胎、冷凍胚胎植入優、缺點彙整表

	優點	缺點
新鮮胚胎植入	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療時間短 2. 花費較少 3. 子癲前症發生機率較低 4. 懷孕期間併發症相對較低 5. 單胞胎出生體重較重 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 卵巢高反應者或多囊性卵巢患者容易出現卵巢過度刺激症候群 2. 胚胎無法接受植入前染色體檢查
冷凍胚胎植入	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療過程不易併發卵巢過度刺激 2. 流產率較低 3. 胚胎可接受植入前染色體檢查，可增加著床成功率 4. 可使用捐贈的卵子 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 懷孕期間發生子癲前症或其他併發症的機率較高 2. 療程較長，花費較多 3. 生出的兒童在20歲前罹患癌症的風險較高

孕的過程中有較高的機會罹患子癲前症¹。而在丹麥的一個大型研究顯示，統計了從1996年到2012年內藉由人工輔助生育方式出生的1,085,172位兒童，發現跟其他沒有不孕症婦女生出的兒童相比，使用冷凍胚胎植入生出的兒童，在20歲前罹患癌症的風險有所增加，達到統計學上顯著相關⁵。

2017年Cochrane一篇針對新鮮週期胚胎植入及冷凍胚胎植入比較的系統性文獻回顧指出，兩種植入方式在活產率(live birth rate)、持續懷孕率(ongoing pregnancy rate)、臨床懷孕率(clinical pregnancy rate)、多胞胎妊娠率(multiple pregnancy rate)、多胞胎妊娠之出生體重(birth weight of babies born, multiples)、先天性異常(congenital abnormalities)皆無顯著的差異。但在流產率及卵巢過度刺激兩方面，使用冷凍胚胎植入較不容易發生。但在懷孕期間發生的併發症(pregnancy complications)、單胞胎妊娠的出生體重(birth weight of singletons)則在新鮮週期植入有較好的結果⁴。

2018年一篇針對美國接受試管嬰兒療程研究顯示，全冷凍胚胎療程對於卵巢反應中等(normal responder，指取卵時取卵數為6~14顆)或反應較差(low responder，取卵數1~5顆)族群幫助不大，只對卵巢高反應族群(high responder，取卵數15顆以上)有幫助。卵巢高反應族群使用冷凍胚胎植入的懷孕率、臨床懷孕率、及活產率皆較高⁶。

不管是新鮮週期胚胎植入，或使用冷凍胚胎植入，目的都是為了能讓求孕的患者能夠帶著健康的寶寶回家。因此，要詳細了解病史，且針對不同的病人設計出最符合個人體質的療程，是個客製化的治療概念。面對有時間壓力的患者例如惡性腫瘤病人又有懷孕需求，無法耽誤腫瘤治療的時間，當然新鮮週期植入是較好的選擇。而今天求診的病患有多囊性卵巢症候群的困擾，此時選擇冷凍胚胎植入，或許可以減少卵巢過度刺激這個併發症的發生機率(表一)。

參考文獻

1. Maheshwari A, Pandey S, Raja EA, Shetty A, et al: Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update* 2018; 24(1): 35–58.
2. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S: Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2018; 102(1): 19-26.
3. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, et al: Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 523-33.
4. Wong KM, van Wely M, Mol F, et al: Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3, CD011184.
5. Hargreave M, Jensen A, Hansen MK et al: Association between fertility treatment and cancer risk in children. *JAMA* 2019; 322(22): 2203-10.
6. Acharya KS, Acharya CR, Bishop K, et al: Freezing of all embryos in in vitro fertilization is beneficial in high responders, but not intermediate and low responders: an analysis of 82,935 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2018; 110(5): 880-7. 

