

這個胚胎要植入嗎？淺談胚胎著床前染色體篩檢

李岳展、盧道權

引言

隨經濟繁榮與生活型態的改變，高齡懷孕與不孕者與日俱增。對這些族群而言，時間乃是不可逆、比金錢更珍貴且無法唾手可得之物。拜研究與科技之賜，在許多難孕夫妻中已探索出不少原因，而其最大宗就是基因問題。不論是高齡產婦、習慣性流產、多次胚胎植入失敗、特定的家族遺傳疾病等，基因正常與否是主要影響健康寶寶出世的因素。也因此，在嘗試試管嬰兒之路上，我們希望從根本解決基因異常造成的不確定性，進而發展出「胚胎著床前染色體篩檢、Preimplantation genetic screening (PGS)」等技術。

胚胎著床前染色體篩檢 (PGS)

高齡產婦由於年齡較大，卵子品質變差，比較容易生下染色體異常的小孩如唐氏症，且容易自然流產以及早產。透過「胚胎著床前染色體篩檢」以下簡稱 PGS，顧名思義讓我們能在胚胎著床前檢驗其基因的異常與否（包括染色體數量異常增減、片段之缺失或轉位等），可藉此提高試管嬰兒成功率，進而篩選出較適合著床、能正常發育並活產的胚胎。

PGS 發展至今已有相當的歷史，技術成熟也自然不在話下。一項科學方法的發展皆隨研究日新月異，PGS 主要檢測方法演進也是如此：

1991-1995 年：螢光原位雜合技術 (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH)

2008 年：染色體晶片分析 (Array Comparative Genomic Hybridization, aCGH)

2010 年：定量聚合酶鏈鎖反應 (Quantitative Polymerase Chain Reaction, qPCR)

2014 年：次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS)

檢測工具演進之路上，最常被拿來比較的是「染色體晶片、aCGH」及「次世代定序、NGS」這兩種工具，其中 NGS 有較高靈敏度，這意味著解析度更高、對結果有更多解釋空間，也增加我們的選擇。由於 NGS 操作簡便，同時成本較 aCGH 低廉，如此 NGS 具備種種優勢下，aCGH 在 PGS 角色中也漸漸式微。

PGS 結果

談到 PGS 檢測報告，一般大眾較耳熟能詳的染結果分為「整倍體、Euploidy」及「非整倍體、Aneuploidy」兩種，講白話一點就是正常及異常的胚胎：

1. 整倍體、Euploidy (染色體正常胚胎)：指細胞染色體套數為整數倍的個體，正

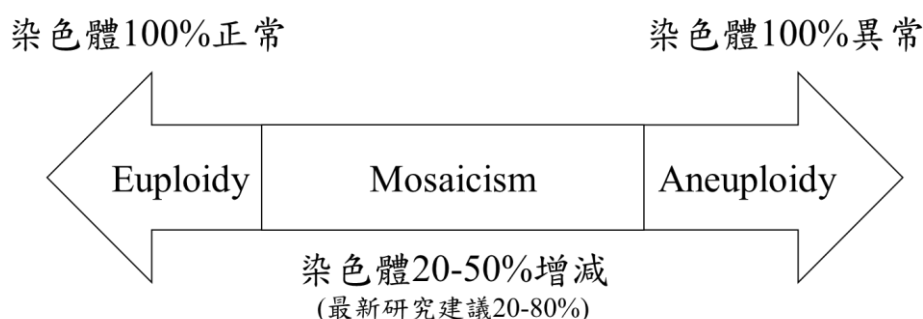
常人類染色體為二倍體 ($2n$)，其他如單倍體 (如人類精子、卵子)、三倍體、四倍體、八倍體、多倍體 (常見於植物)也都屬於整倍體。

2. 非整倍體、Aneuploidy (染色體異常胚胎)：細胞內染色體數目不是整倍數，僅某對染色體的數目有增加或減少之個體。單體 ($2n-1$)、三體 ($2n+1$)、缺對 ($2n-2$)等等，均屬於非整倍體。非整倍體可能是在減數分裂時同源染色體不分離所致，胚胎由於不同染色體增減會有不同影響，有的會造成流產、死胎、出生後早夭、各種發育障礙等等。最廣為人知的唐氏症就是在第 21 號染色體有三條 ($2n+1$)。

鑲嵌現象 (Mosaic)

另外有第三種對大部分民眾較為陌生的結果，鑲嵌體 (Mosaicism)，其正好介於正常與異常結果間的灰色地帶，如此曖昧模糊的異常也增加我們選擇障礙。所謂鑲嵌體是指從單一受精卵發育成同一個體，卻帶有兩種以上細胞來源的胚胎，其包含二個或更多不同的基因型。

我們知道造成染色體異常的原因大致可分兩種：一種是卵子或精子在進行減數分裂時發生錯誤，第二種是胚胎在有絲分裂時產生異常。第二種狀況就是造成鑲嵌體的主因。在受精卵開始分裂的過程中，若出現正常和不正常的細胞混合，如此發育成的個體便是混合細胞的鑲嵌體，其不正常細胞比例可能很少或很多。



前述 PGS 檢測工具中，NGS 和 aCGH 比較之下，NGS 平台解析度高，較 aCGH 能區分出帶有微量鑲嵌型染色體或小片段非整倍體染色體的胚胎，簡而言之更能區別出鑲嵌體這個結果，而非只是籠統正常與異常的二分法概念，所以能成為 PGS 檢測主流工具。

鑲嵌體植入與否

診斷出結果後是否要將胚胎植入又是另一項哲學，正常 Euploidy 及異常 Aneuploidy 的胚胎毫無懸念，植入和不植入一翻兩瞪眼。然而鑲嵌體卻可能因為其異常細胞的比例不高、異常的染色體種類對個體發育較無影響、或胚胎啟動自

我修復機制等，而使植入後仍可有一定的活產機率。這會使我們面臨兩難困境：究竟要放棄機會偏低，但有希望活產的寶寶；抑或要植入一個活產率低，且可能背負出生後發育異常的胚胎？這難題還是臨床及學界處心積慮想回答的，而目前仍無標準答案。對於高齡難孕之夫妻，常常胚胎數量或品質低下，可能已經別無選擇，在這堵嘗試與放手高牆之間做決定，實為一道難以跨越的障礙。

總結

PGS 檢測方法的進展讓我們有更多選擇，但抉擇同時就像面對琳琅滿目的菜單，過多選項更讓我們深陷其中。或許正如蘇格拉底所言：「我們的需要越少，我們越近似上帝。」或許並不需要灰色地帶的選擇，遵循自然淘汰才是正解？看法見仁見智，但可以確定，不孕症治療是與時間的競賽，自然淘汰雖合乎演化法則，但浪費的寶貴時間稍縱即逝。現在普遍也建議以 PGS 篩檢，希望能挑選出最佳胚胎一步到位，避免難孕夫妻們走過太多冤枉路，勞財傷神又可能錯失天賜良機。

不諱言，目前關於植入鑲嵌體而成功活產的寶寶們，對於後續生長等種種資訊都還需要更多臨床統計研究，不確定性是一定有的。但畢竟植入鑲嵌體乃最後之選，我們也會在植入前充分與患者溝通說明，並且選擇相對有機會著床的鑲嵌體。泰戈爾：「上天完全是為了堅強你的意志，才在道路上設下重重的障礙。」要知道我們並不是利用科技選擇生命，而是增加讓生命選擇我們的機會，藉由 PGS 技術，將能幫助難孕夫妻在這條荊棘之路上尋找到完美的結局。