

著床前基因診斷 (PGD)

◎林□長庚婦產部主治醫師 黃尚玉



掃描 QR code
可觀看影片檔

胚 胎著床前基因診斷 (Preimplantation genetic diagnosis, PGD) 是一種結合試管嬰兒治療、胚胎切片、遺傳物質染色的現代基因診斷技術。治療過程如同接受試管嬰兒治療一般，須先接受誘導排卵的過程之後，等到濾泡成熟後進行取卵，取出的卵會利用單一精蟲顯微注射的方式進行授精，待受精卵發育到八細胞期或囊胚期時再進行切片，然後利用各式各樣不同的方法，針對欲诊断及篩查的遺傳性疾病進行篩選，再選擇合適的胚胎植入子宮中。

以往，帶有遺傳性疾病的夫妻都需等到傳統的產前診斷技術，包括羊膜穿刺和絨毛取樣之後，經過 3 週的診斷時間才會知道結果。若胎兒被診斷為異常，則夫婦就需要決定是否終止妊娠，所以可能會面臨為了生養一個健康的寶寶，需要做好幾次人工流產的情形。而「胚胎著床前基因診斷」可說是一種更早期、更精細的產前診斷方法，可以避免帶有遺傳性疾病的夫妻因反覆懷有罹病的胎兒，須經歷重複流產的悲慘過程。

胚胎著床前基因診斷技術於 1990 年首度發表於國際期刊雜誌 Nature 上，英國的科學家利用胚胎著床前基因診斷方法，成功的篩選出特定性別的胎兒，避

免了帶有性聯遺傳疾病的夫婦產下帶病胎兒的風險。在試管嬰兒中使用胚胎著床前基因診斷技術，可以篩選無遺傳缺陷的胚胎進行植入，所以理論上可以確保胎兒的健康。也因為該技術在早期胚胎發育階段就可以完成，不需要等到在子宮內懷孕後進行，所以與羊水穿刺和絨毛取樣等產前診斷相比，具有極大的優越性。

胚胎著床前基因診斷的施作，須由夫妻雙方經醫師諮詢後，確定具有接受胚胎著床前基因診斷的必要性，經夫妻雙方同意才進入試管嬰兒的治療流程。首先，夫妻雙方須接受完整的不孕症相關檢查，包括輸卵管攝影、內分泌抽血、超音波、精液分析等檢查，在確定不孕症的原因後，依據檢驗數據制定個人化治療方案。女方會經過促排卵治療、取卵、體外授精、胚胎培養的過程。待胚胎培養至第 3 至 5 天時，再對胚胎施以胚胎切片。依據切片化驗的結果，選擇胚胎移植或胚胎凍存，在胚胎植入後的 14 天即可得知懷孕與否。

目前，胚胎切片的時機可分為極體切片、分裂期切片和囊胚期切片，以後兩者為主流。而其中分裂期切片更是目前的主流，當胚胎發育到第 3 天，也

就是 6 到 8 細胞時期，利用酸性液體或是雷射切割的方法將透明帶打穿一個開孔，再利用切片滴管將 1 至 2 個卵裂球吸出進行基因分析。根據過去的研究顯示，這樣的作法並不會影響到胚胎著床的機會，但是，由於只能取 1 到 2 個卵裂球進行分析，若是切片技術不夠純熟，往往會造成切片時胚胎的崩解；也由於檢驗的物質少，有時會造成無法分析或做不出來的情况。

相較之下，囊胚期切片則是針對滋養層細胞進行切片，優點在於可以取到多個滋養層細胞，減少後續基因診斷的困難。但是，並不是每一個胚胎都會發育到這個時期，而且滋養成細胞具有黏性，切片的困難度也較分裂期切片來的困難。此外，由於診斷檢驗的時間緊迫，多數接受囊胚期切片的胚胎都是冰凍起來，待診斷結果出來之後若適合植入，再選擇自然周期植入，時間的耗費較久。

表 胚胎著床前基因診斷的適應症

大於 35 歲的孕婦
夫妻雙方帶有遺傳性疾病，包括單基因病變、性聯遺傳疾病、染色體平衡性轉位等
重複性試管嬰兒失敗的婦女
習慣性流產病史的婦女
其它尚具爭議的適應症
因宗教或社會因素不能行流產手術時
訂製寶寶
晚發型的遺傳性疾病，如舞蹈症

常用的基因分析法則可分為以下三種，聚合酶鍊式反應（Polymerase chain reaction, PCR），螢光原位雜交法（Fluorescence in situ hybridization, FISH）和比較基因組雜交（array-based Comparative Genomic Hybridization, CGH）。近年來也發展出基因晶片和高通量定序的診斷科技，大大增加診斷的精確性。

然而，單細胞基因分析的技術面要求很高，也很容易出現各種錯誤。由於胚胎切片所得到的遺傳物質相當少，在進行胚胎著床前基因診斷時，須先將遺傳物質複製放大。然而由於大量複製的關係，若在胚胎切片時受到其他遺傳物質的污染，就會造成判讀的錯誤。此外，若是在複製時相對應的基因組出現不對稱的複製，也就是只有一半的基因有複製到，也會造成診斷上的困難，而這些困難都造就了胚胎著床前基因診斷的局限性。

此外，螢光原位雜交技術僅能檢測有限的染色體，對於平衡性轉位帶因異常比較困難診斷，而胚胎著床前基因診斷僅能檢測已知位置的染色體轉位，而不能檢測不明位點的染色體轉位。對於鑲嵌合型的染色體異常，由於異常可能只存在於某一個細胞，而不是全部的細胞，有可能切片檢查的細

胞是正常的，卻因此誤植入帶有異常基因的胚胎，或是切片的結果是異常的，但實際上有部分胚胎的細胞卻是帶有正常的基因。這些檢驗的偽陽性和偽陰性，都需要醫師親自的解釋和諮詢，以期提供給夫妻雙方更充分的資訊。整體而言，胚胎著床前基因診斷對於染色體異常檢測的錯誤率約為 10%。

在過去的研究中發現，著床前基因診斷過程可能會損害到胚胎，使胚胎延

遲發育甚至是導致胚胎停止發育，也會減少可植入的胚胎數，甚至是試管嬰兒的成功率。但對於有遺傳病家族史夫妻來說，著床前基因診斷仍然是一項重要的診斷技術，因為藉由篩選無遺傳缺陷的胚胎進行移植，避免了後代發生遺傳性疾病的可能性，也減少過去母親要等到中期羊水報告出來後，得知胎兒異常再接受引產的傷害，可說是現代人的一大福音。☞

白話醫學

第一孕期唐氏症篩檢

◎林口長庚檢驗醫學科醫檢組長 鄭清慧

唐氏症 (Down syndrome) 是常見的胎兒染色體異常，是指人類第 21 對染色體多了一個，造成患者先天性智障、多重先天性疾病與缺陷，包括智能不足、先天性心臟病、腸胃道異常等。外觀為頭圍較小、後腦勺扁平、眼睛斜向外上方、塌鼻子、耳朵小且位置較低、經常張口伸舌、脖子短且皮膚鬆弛、斷掌、小指彎曲等。

透過第一孕期唐氏症篩檢 (First-trimester Down syndrome screening)，可讓所有孕婦都能早期發現及早處理。此篩檢可知懷孕中的胎兒為唐氏症之機率有多高。第一孕期是在懷孕第 10 ~ 14 週，利用抽血測量孕婦血清中妊娠

性血漿蛋白 A 質 (Pregnancy Associated Plasma Protein-A, PAPP-A)、游離性 β 絨毛刺激激素 (Free β hCG) 以及超音波測量胎兒頸部透明帶之厚度 (指胎兒頸部後方皮下積水的空隙，在超音波掃描時會呈現透明帶狀，唐氏症胎兒此頸部透明帶會明顯增厚)，再加上年齡、體重、胎兒頭臀徑，採用英國胎兒醫學中心唐氏症風險計算電腦軟體，便可估算出孕婦懷有唐氏症胎兒的危險機率，來篩檢胎兒是否有唐氏症。此種篩檢組合對於唐氏症胎兒偵測率大約為 85 ~ 90%，然後再針對高危險群孕婦安排羊膜穿刺檢查是否染色體異常。☞