

從實驗到臨床，談 卵子冰凍技術的過去與未來

◎林口長庚生殖內分泌科主治醫師 黃尚玉

人工生殖技術發展至今，有兩個公認的里程碑。一個是單一精蟲顯微注射，另一個是冰凍技術的發展。單一精蟲顯微注射解決了因為精蟲數目不足、無精症或是精蟲活動力不佳等而導致的精卵不受精的症狀，並提供可利用的胚胎來植入人體；而生殖細胞的冰凍技術則是將可利用的精子或卵子或是胚胎冰凍起來，留待未來再使用，以保存生殖細胞。

要使冰凍後生殖細胞解凍後仍能具有生命力，必須要克服冰凍生物學的三大考驗：冰晶形成、滲透性損傷和過冷現象。物質在降溫冰凍的過程中，其所帶有的水分會隨著溫度而呈現三態變化，當溫度降至冰點以下時，水分子會互相形成鍵結，而形成冰晶，冰晶和冰晶之間會進一步融合，最後形成冰塊。冰晶的存在，會破壞卵子的顯微結構，對於細胞器、細胞骨架、細胞核，造成不可逆的損傷，最後導致細胞的死亡。同時，因為水分子變成冰塊，使得原本溶解在水中的電解質不斷濃縮，細胞本身所帶的水分會受到所處環境中的電解質濃度影響而將之排出或攝入，進而造

成過度脫水或是細胞的過度膨脹，最後導致細胞膜的滲透性損傷與細胞休克。過冷現象指的是水或溶質結晶時的實際溫度低於理論上結晶的溫度，在超低溫時才能啟動結晶反應，使得結晶所釋放出的大量能量直接傷害了細胞。因此，為了改善卵子冷凍的存活率，避免上述的三種傷害，就必須控制冰凍的速度、有效的脫水、選擇適合的冷凍劑、調整細胞外電解質濃度、滲透壓、酸鹼度等種種條件，才能獲得好的冰凍解凍存活率。

冷凍保護劑是進行卵子冰凍時最重要的添加物，分為可滲透細胞膜的小分子和不能滲透的大分子兩種成分。小分子的冷凍保護劑可進入細胞內置換水分，維持細胞內外滲透壓的平衡及保護細胞顯微結構；而 Sucrose、Ficoll 等大分子則可在細胞外製造高滲透壓的環境，降低水分回流進入細胞的速度，以減少細胞水腫的傷害。

自 1983 年 Trounson 等人利用慢速冷凍法將分裂期的胚胎解凍後植入人體，完成了世界上第一例人類解凍胚胎活產的報告之後，慢速冷凍技術就被廣

泛地用於臨床上；然而，相較於科學界在胚胎冰凍保存上的大躍進，卵子冰凍的技術發展就顯得困難重重。一直到的新的玻璃化冰凍方法問世，才逐漸改變卵子細胞冰凍技術的現狀和困境，使得卵子冰凍的技術得以從原本的實驗技術成為普遍被科學界認可可能運用在臨床治療上的常規技術。

玻璃化急速冷凍法的原理是以高濃度的冷凍保護劑，將卵子內水分脫水至細胞外，然後直接將卵子置入攝氏零下196度的液態氮中，使細胞內的物質瞬間變成高黏稠的玻璃化物質，因此避免了細胞內冰結晶甚至是冰塊的產生，同時也縮短了卵子與冷凍保護劑接觸的時間，大大降低了生殖細胞的損傷，提高了效率。

卵子冰凍技術可以避免胚胎冰凍所帶來的倫理、宗教或法律問題，對於青春期的女性、單身女性或是其他因素無法選擇胚胎冰凍來達到生育力保存目標的女性來說，無疑是一個可行的方法；此外，卵子冰凍技術還可以用來建立捐贈卵子的冰凍保存庫。然而，卵子冰凍亦有其局限和困難，由於卵子細胞的結構特殊，尤其是40歲以上的卵子，其冰凍耐受性差，解凍

後植入人體的懷孕率也不佳；另外，凍卵需要至少兩週的促排卵藥物的週期治療，不適用於幼兒或是兒童，因為幼兒尚未進入青春期，無法利用藥物促使卵巢排卵，所以凍卵技術無法利用在幼兒和兒童，而且單純凍卵也無法提供卵巢的分泌功能，因此實際運用上尚須考慮其它因素。

綜觀所有已發表的卵子冰凍技術研究論文，皆指出透過卵子冰凍技術所孕育而成的胎兒，其發生先天性異常的機率與自然懷孕或是新鮮胚胎置入所生下的胎兒相比，並沒有明顯的差異。但是，在有限的臨床個案數和有限的追蹤時間中，醫學界還欠缺更大規模的證據來確保這些胎兒關於未來心智發展，以及成年後的身心健康均安全無虞。因此，期盼未來能隨著更多的經驗累積，和冰凍技術的進展，卵子冰凍能給人類帶來更多的貢獻，也才能更確保此項技術運用上的安全。✎

