

女性生育能力保存的未來發展

◎林口長庚婦產部生殖內分泌科主治醫師 張嘉琳

隨著生殖醫學的進步，許多困難懷孕的夫妻可以經由人工生殖（俗稱試管療程）的方式，順利地懷孕並擁有孩子。試管療程的過程包括：以藥物刺激卵子生長，在卵子成熟後，透過取卵手術將卵子取出體外，接著在體外讓精子跟卵子受精並培養至胚胎後，再將胚胎植入子宮腔。因此，不管是卵子、精子、胚胎或子宮對成功懷孕都非常重要，而「取得卵子」更是整個療程的關鍵步驟。

女性若是被診斷有卵巢功能衰老的現象，就算給予足夠的藥物來刺激卵巢，仍然不會有任何卵泡成長，無法取得卵子。若沒有可以使用的卵子，試管療程也就無用武之地。因此，為避免面臨未來無卵可用的困境，近年來，政府醫界都會透過媒體推播生育力保存相關資訊，以期能夠防患於未然。

目前生育力保存方法有三種，一種就是大家熟知並且在台灣已經可以合法進行的胚胎或是卵子冰凍，第二種則是卵巢組織冰凍，第三種是新鮮卵巢組

織的移植。若是還來不及進行生育力保存，就已經被診斷卵巢早衰，採用捐贈卵子進行試管嬰兒治療就成為卵巢早衰女性的選項。

然而，未來是否有其他的解決方法呢？女性卵巢的卵子庫數量在胎兒 20 週時期達到高峰，這時大約有 600 萬顆，到出生時大約只剩 50~70 萬顆，青春期又減少到大約 30 萬顆，之後一直持續不斷消耗，待耗盡後進入更年期。卵子的生長週期分成很多階段，分為原始卵泡、初級卵泡、次級卵泡等，從原始卵泡生長到接近排卵的成熟卵泡，需要一年甚至一年以上的時間。在試管療程中，會對卵巢刺激藥物有反應的卵泡屬於後期的卵泡，這時期的卵泡也才能在超音波影像上被識別出來，而這些對卵巢刺激藥物有反應的卵泡只是卵子生長週期後段很短時間（大約 50 天左右）內出現的卵泡，這些對卵巢刺激藥物沒有反應的女性，或許其卵巢內仍存有早期的卵泡（原始卵泡、初級卵泡或早期次級卵泡），如果能加快

這群早期卵泡的發育，讓它們提早發育到對卵巢刺激藥物有反應的卵泡時期，就有可能增加可利用卵子的機會。

在 2013 年，日本學者 Kawamura 團隊發表了一種體外活化卵子的方法（In vitro activation procedure, 簡稱 IVA），是透過腹腔鏡手術將病人的卵巢皮質取出後切成小方塊，再將取出的卵巢皮質浸泡在特殊藥劑 (Akt-stimulating drug) 中進行培養。之後，再將卵巢皮質小塊移植回體內。Akt-stimulator 的作用是活化原始卵泡，促使卵子從原始卵泡階段繼續發育到可被利用的後期次級卵泡。一般而言，卵子從原始卵泡階段發育到可被利用的後期次級卵泡的過程需要一年的時間，而接受卵子活化治療的病人在手術後的 6 個月內，就已經能夠觀察到後期卵泡的發育。在 2019 年，同樣的日本團隊又發表了無藥劑培養法，只進行卵巢皮質切塊後就移植回體內的步驟（Drug-free IVA approach），這樣的方式在對卵巢刺激藥物反應低下的病人上，也能增加取卵數。在林口長庚生殖內分泌科所進行的研究中，我們把卵巢皮質切塊再移植的做法，改變成直接在卵巢皮質上做切口，這樣的改變可以簡化手術步驟，大幅縮短手術時間。在我們幾個前次試管週期沒有卵泡發育的病人，在接受腹腔鏡卵巢皮質切開術後，大多數可以觀察到卵泡生長的顆數增加，可取得的卵子數也增加，也有後續成功懷孕的案例。其治療機轉為，卵

巢皮質切塊或切開會透過調控肌動蛋白 (Actin) 的作用，干擾細胞凋零路徑 (Hippo signaling pathway) 原本的訊息傳遞，進而增加了下游生長因子 (CCN growth factor) 和凋亡抑制因子 (apoptosis inhibitor) 的分泌和作用，最後避免卵子細胞走向凋亡，進一步促進卵泡生長。

不過這樣的方法或許可以增加卵子數目，但是並無法改變卵子品質。除此之外，哪一類病人在接受手術後會有較好的反應也還在研究中。腹腔鏡卵巢皮質切開術目前仍是屬於研究性手術，病人是否合適接受這項治療，以及術後的反應和療效，仍然需要進一步地研究和後續評估。期盼未來，隨著醫療科技的進步，卵巢組織再生工程能夠提供人類更方便有效的生育能力保存。🏥

