

## 一個優良的實驗室環境有助於孕育健康的人類胚胎

方博政、盧道權

在人工輔助生殖技術中，胚胎能否順利發育及形成囊胚的過程是十分複雜的。除了考慮實驗室環境、臨床上卵巢藥物刺激、手術環境、病患特異性之外，大約可以列舉出超過一百種以上的影響因素。但是要分析實驗室環境因素是否影響胚胎發育是相當不容易的，因為我們不可能在保持其他因素不變的狀態下，只針對單一環境因素進行實驗評估。

如果刻意把人類胚胎暴露在有毒素的環境中，以獲得直接證據證明劣質環境對胚胎發育造成不良影響會是相對困難的，且有道德上之疑慮。近期，於 RBM Online 刊載的一篇文章「Cairo consensus on the IVF laboratory environment and air quality: report of an expert meeting」，其內容主要為一群專家相互討論，針對人工生殖實驗室環境及空氣品質達成之 50 點共識，簡稱「開羅共識」。討論內容包含空氣品質以及實驗室設計、建造、操作等等。

關於不良的空氣品質環境是否對胚胎造成不利影響從 90 年代以來已經有許多文獻發表，而諸多研究指出實驗室過濾系統的改進對於受精率、分裂率及囊胚形成率等等皆有正面影響。Esteves and Bento (2013) 研究報告中指出，患者於符合標準規定下成立的新生殖機構接受療程，其結果顯示活產率上升且流產率下降，作者解釋主要可能因素為新機構中，空氣懸浮微粒及揮發性有機化合物 (volatile organic compounds, VOCs) 含量比標準規定更低。先前 Heitmann et al. (2015) 的研究中於新舊實驗室設備都相同的條件下，比較了兩者胚胎培養環境的差異性，發現在舊實驗室中普遍沒有正壓設計，而新實驗室不僅有正壓的環境，還有獨立氣體循環系統、溫濕度控制、紫外線殺菌、活性炭過濾網及 HEPA (high efficiency particulate air) 等多重過濾系統，於此密閉安全環境揮發性有機化合物的含量可以降至最低，所以結果顯示胚胎著床率及活產率於新實驗室中皆明顯提高。由此可知人工生殖實驗室的空氣品質及環境對胚胎發育影響甚鉅。

此外，根據 Hazardous Substance Data Bank ([www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm](http://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/hsdb.htm)) 的資料，有許多有機物質常會出現於人工生殖實驗室，例如甲醛、乙醛、丙醛、苯甲醛等等，這些物質皆可能對胚胎發育造成影響。下表一分別為各種揮發性有機化合物含量於新實驗室及舊實驗室的測量結果，其中總體 VOCs 含量於新實驗室為 339.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、舊實驗室為 1323.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

表一、新舊型人工生殖實驗室揮發性有機化合物測量數值（數據來自 Alpha Environmental, Inc, Emerson, NJ, USA）Mortimer et al. (2018)

Compound	Older-style ART laboratories ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Modern ART laboratories ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
	Mean $\pm$ SD	95% upper confidence limits	Mean $\pm$ SD	95% upper confidence limits
Ethanol	397.6 $\pm$ 338.6	1074.8	101.1 $\pm$ 158.7	418.5
Isopropyl alcohol [2-propanol]	570.8 $\pm$ 755.6	2082.0	101.1 $\pm$ 201.5	504.1
Acetone	86.0 $\pm$ 166.4	418.8	36.2 $\pm$ 48.0	132.1
Propene	22.4 $\pm$ 28.8	80.1	11.5 $\pm$ 11.9	35.3
Acetonitrile	9.1 $\pm$ 16.5	42.0	7.7 $\pm$ 13.2	34.2
Isobutane	4.0 $\pm$ 6.0	15.9	7.3 $\pm$ 29.9	67.0
Chlorodifluoromethane	57.7 $\pm$ 233.9	525.5	6.2 $\pm$ 31.3	68.8
Toluene	7.0 $\pm$ 10.1	27.3	5.8 $\pm$ 12.5	30.8
Hexamethylcyclotrisiloxane	14.7 $\pm$ 31.5	77.7	5.8 $\pm$ 14.8	35.3
1-Butanol	7.3 $\pm$ 18.0	43.3	4.6 $\pm$ 17.5	39.5
N-pentane	5.1 $\pm$ 11.7	28.5	4.5 $\pm$ 9.8	24.2
Sevoflurane	15.9 $\pm$ 49.1	114.0	4.2 $\pm$ 21.5	47.2
Ethyl acetate	6.2 $\pm$ 13.8	33.7	4.0 $\pm$ 8.3	20.7
Benzaldehyde	1.0 $\pm$ 4.3	9.5	3.9 $\pm$ 6.5	17.0
N-butane	5.1 $\pm$ 10.1	25.3	3.6 $\pm$ 4.5	12.5
m,p-Xylenes	1.8 $\pm$ 3.1	8.1	2.4 $\pm$ 11.0	24.4
Unknown siloxane	2.5 $\pm$ 10.6	23.8	2.4 $\pm$ 5.0	12.5
Trimethylsilanol	3.3 $\pm$ 7.7	18.7	2.3 $\pm$ 6.0	14.2
Dichlorodifluoromethane [CFC 12]	8.8 $\pm$ 27.2	63.2	2.1 $\pm$ 1.2	4.5
2-Methylpentane	1.1 $\pm$ 3.0	7.1	2.1 $\pm$ 6.9	15.8
2-Butanone [MEK]	2.4 $\pm$ 6.1	14.5	2.0 $\pm$ 3.6	9.3
N-hexane	40.1 $\pm$ 170.2	380.5	1.7 $\pm$ 6.3	14.3
Tetrachloroethene	2.2 $\pm$ 8.1	18.4	1.6 $\pm$ 7.7	16.9
Propane	1.0 $\pm$ 4.7	10.4	1.4 $\pm$ 3.3	7.9
N-nonanal	1.9 $\pm$ 8.5	19.0	1.3 $\pm$ 3.3	7.9
Norfluane	1.6 $\pm$ 6.2	14.1	1.1 $\pm$ 4.4	9.9
Methylene chloride	1.9 $\pm$ 4.0	9.9	1.0 $\pm$ 4.1	9.1
2-Ethyl-1-hexanol	0.7 $\pm$ 2.4	5.5	0.9 $\pm$ 3.0	6.8
1,1-Difluoroethane	1.3 $\pm$ 5.8	12.8	0.9 $\pm$ 5.9	12.8
Methyl alcohol	5.5 $\pm$ 8.0	21.4	0.9 $\pm$ 4.4	9.7
Trichlorofluoromethane	18.7 $\pm$ 76.5	171.6	0.9 $\pm$ 0.7	2.4
Chloroethane	5.1 $\pm$ 16.9	38.8	0.9 $\pm$ 4.7	10.3
Carbon disulfide	1.5 $\pm$ 3.7	8.9	0.8 $\pm$ 1.7	4.2
Ethylbenzene	0.4 $\pm$ 0.8	1.9	0.7 $\pm$ 3.4	7.5
D-limonene	3.4 $\pm$ 5.5	14.4	0.6 $\pm$ 1.5	3.6
O-xylene	0.5 $\pm$ 1.1	2.6	0.6 $\pm$ 2.5	5.5
Benzene	0.8 $\pm$ 1.3	3.4	0.5 $\pm$ 2.0	4.6
N-nonane	1.6 $\pm$ 4.8	11.2	0.4 $\pm$ 2.2	4.9
N-hexanal	0.2 $\pm$ 0.9	2.0	0.4 $\pm$ 1.0	2.5
$\alpha$ -Pinene	0.6 $\pm$ 1.9	4.3	0.4 $\pm$ 0.9	2.2
Styrene	0.5 $\pm$ 2.0	4.6	0.4 $\pm$ 1.2	2.8
Acrolein	0.8 $\pm$ 1.4	3.6	0.3 $\pm$ 0.6	1.5
Chloromethane	0.2 $\pm$ 0.7	1.6	0.3 $\pm$ 1.3	2.9
Tetrahydrofuran [THF]	0.6 $\pm$ 2.6	5.7	0.2 $\pm$ 1.1	2.4
N-dodecane	0.4 $\pm$ 1.8	3.9	0.2 $\pm$ 0.9	2.0
N-butyl acetate	0.3 $\pm$ 0.6	1.5	0.2 $\pm$ 0.8	1.7
N-undecane	0.5 $\pm$ 2.1	4.7	0.2 $\pm$ 1.0	2.2
1,2,4-trimethylbenzene	1.2 $\pm$ 2.6	6.4	0.2 $\pm$ 0.5	1.2
N-butanal	0.2 $\pm$ 0.8	1.8	0.2 $\pm$ 0.6	1.4
Total VOC	1323.2	3236.5	339.9	1213.9

ART, assisted reproduction technology.

經由這群專業且經驗豐富的科學家討論後，「開羅共識」以人類胚胎安全性作為最終目標，從實驗室設計、建造、管控及空氣品質等方面去建立標準，提供要成立新人工生殖實驗室的醫療院所作為參考依據。不經一番寒徹骨，焉得梅花撲鼻香，科技並不是免費的，我們應該盡我們所能建設完善的設施及提供安全的胚胎培養環境，讓病人獲得最好的治療。

參考資料：

1. Pool, T. B., & Fauser, B. C. (2018). Defining the appropriate laboratory environment for fostering healthy embryogenesis in humans: a place for consensus.
2. Esteves, S. C., & Bento, F. C. (2013). Implementation of air quality control in reproductive laboratories in full compliance with the Brazilian Cells and Germinative Tissue Directive. *Reproductive biomedicine online*, 26(1), 9-21.
3. Heitmann, R. J., Hill, M. J., James, A. N., Schimmel, T., Segars, J. H., Csokmay, J. M., ... & Payson, M. D. (2015). Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment. *Reproductive biomedicine online*, 31(3), 364-371.
4. Mortimer, D., Cohen, J., Mortimer, S. T., Fawzy, M., McCulloh, D. H., Morbeck, D. E., ... & Harper, J. C. (2018). Cairo consensus on the IVF laboratory environment and air quality: report of an expert meeting. *Reproductive biomedicine online*, 36(6), 658-674.