

微流道應用在精子檢測與分級篩選上之進展

台大泌尿部 天成醫院

蔡芳生

<前言> 台灣地區這幾年的出生率屢創新低，又臨床上可見到的不孕率約為 15%左右(Hum Reprod Update (2011) 17:575)，也就是說每 5-6 對的夫婦就有一對面臨不孕的問題。如何幫助這些有意願要生卻無法自然生育的夫婦就成了這幾年人工生殖最重要的目標。台大泌尿部生殖泌尿科在謝汝敦教授及張宏江教授領導下，多年來致力於家用精子檢測(Sperm check)與臨床精子分級篩選(Sperm sorting)的技術研究，已有初步的成果。以下將介紹台大團隊的微流道工程技術在精子檢測與分級篩選上的應用進展。

2004-2006: 蔡芳生醫師於雪梨新南威爾斯大學(University of New South Wales)進行概念測試(Pilot study on concept feasibility)，當時是以精細胞在電場下的生物特性為研究對象，找出精細胞在交流電場下電性測量值(Behavior of sperm under multi-frequencies electrical field)。

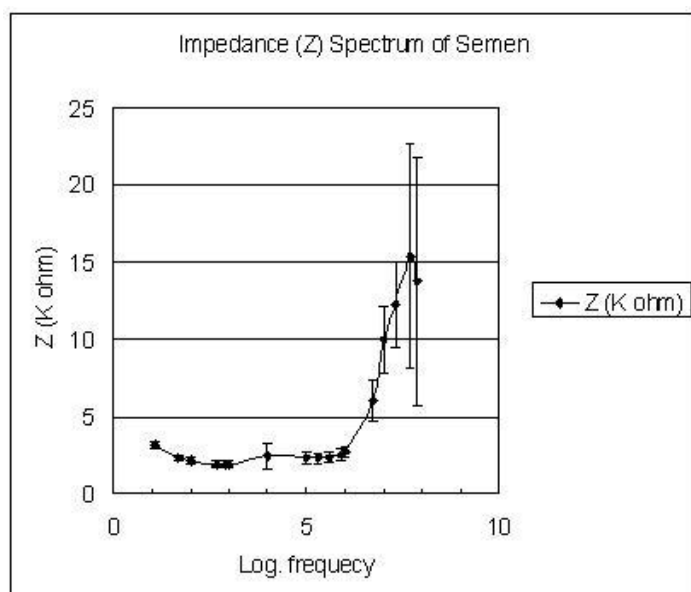


圖: Impedance of sperm suspension under multi-frequencies electrical field

2006-2009: 團隊於台大泌尿部建立實驗平台，繼續精細胞的電性測量。並經由賴育宏醫師引介台大工學院應力所胡文聰教授加入，並將微流道技術導入實驗平台，成功完成微流道精子檢測及精子篩選的原型機。



圖: 台大家用精子檢測儀

2010-2012 為工業上之量產與臨床之使用，持續改進微流道精子檢測及精子篩選的設計，並陸續於醫學會議與期刊上發表最新進展:

Analysis of Sperm Concentration and Motility in a Microfluidic Device. Yu-An Chen, Zi-Wei Huang, Fang-Sheng Tsai, Chang-Yu Chen, Cheng-Ming Lin, Andrew M. Wo. *Microfluidics and Nanofluidics (SCI)* 2011; 10: 59-67.

Association of semen impedance with spermatozoa concentration. 蔡芳生、謝汝敦、張宏江、賴育宏 於 2006 年台灣泌尿科醫學會年會

人類精液在多頻率交流電場下之頻譜分析及其測量精液品質之可能性

---初探研究 **Determination of Human Semen's Impedance**

Spectrum under Electrical Field of Multiple AC Frequencies and Potential for Testing Quality of Semen by Spectrum

Analysis --- a Pilot Study. 蔡芳生、賴育宏、蘇逸軒、趙福杉、張宏江、謝汝敦、陳祐安、胡文聰 於 2008 年台灣男性學醫學會年會

A SIMULTANEOUS LABEL-FREE T-SHAPE MICROFLUIDIC DEVICE FOR EVALUATION OF SPERM MOTILITY AND MOTILE SPERM SORTING. Yu-An Chen, Zi-Wei Huang, Andrew M. Wo, and Vincent F.S. Tsai in MicroTAS 2009 conference. Jeju, Korea

能在家中測量活動精子數的新式儀器---只有皮夾般大小的原型機介紹以及其測量結果與傳統測量方法結果的相關性.蔡芳生,謝汝敦,張宏江,陳佑安,黃子瑋,陳昌佑,林建明,黃繼德,胡文聰. 於臺灣男性醫學會 99(2010)年度年會. 99 年 3 月 5-7 日, 台灣, 台中市.

A novel home-use device for testing motile sperm number--- a wallet-sized prototype and its performance compared to traditional sperm tests. Vincent FS Tsai, Ju-Ton Hsieh, Hong-Chiang Chang, Yu-An Chen, Zi-Wei Huang, Chang-Yu Chen, Cheng-Ming Lin, Ghi-Der Huang, Andrew Wo in the 4th Greatwall International Andrology Forum(GIAF2010). March 18-21, 2010, Shengzhen, China.

MOTILE HUMAN SPERMS IN A MICROFLUID DEVICE --- A NOVEL TREADMILL FOR COUNTING AND SORTING SPERMS. Vincent FS Tsai MD, MBmEng, Ju-Ton Hsieh MD, Hong-Chiang Chang MD, Andrew M Wo Ph D, Yu-An Chen Master, Zi-Wei

Huang Master and Fu-Shan Jaw Ph D in 35th(2010) American Society of Andrology Annual Meeting. April 10-13, 2010, Houston, Texas.

HUMAN SEMEN ELECTRICAL IMPEDANCE SPECTRUM UNDER MULTIPLE FREQUENCIES --- AN IMPORTANT CHARACTERISTIC FOR BIOLOGICAL MATERIAL AND ITS POTENTIAL FOR COUNTING SPERM. Vincent FS Tsai MD, MBmEng, Andrew M Wo Ph D, Yu-An Chen Master, Tzi-Wei Huang Master, Hong-Chiang Chang MD, Ju-Ton Hsieh MD, Allen YH Lai Master, Fu-Shan Jaw Ph D and Yi-Hsuan Su Master in 35th(2010) American Society of Andrology Annual Meeting. April 10-13, 2010, Houston, Texas.

Motile Sperms in Microfluidics and its Application on Counting Motile Sperms At-home and Sorting Sperm for IVF Laboratories. VFS Tsai, JT Hsieh, HC Chang, FS Jaw, YA Chen, ZW Huang, CY Chen, CM Lin, GD Huang, A Wo. Presented in 2010 Asian Congress of Urology Taipei, Taiwan.

可在家測量活動精子的時代 --- 一種嶄新的微流道精子計數器介紹及其準確性. 蔡芳生, 張宏江, 趙福杉, 謝汝敦. 於臺灣男性醫學會 100(2011)年度年會. 100年3月5-6日, 台灣, 高雄市.

It is an Era for Men to Count Sperms At Home --- Comparison of Two Novel At-Home Sperm Counters on their Principles and Performance. Vincent FS Tsai, Hong-Chiang Chang, Fu-Shan Jaw, Ju-Ton Hsieh, Andrew M Wo. 於臺灣泌尿科醫學會

100(2011)年度年會. 100 年 8 月 13-14 日, 台灣,台南市.

Counting Sperms at Home --- Comparison of Two Novel At-Home Sperm Analyzers on their Mechanisms and Performance. Vincent FS Tsai; Hong-Chiang Chang; Fu-Shan Jaw; Ju-Ton Hsieh; Andrew M Wo. In The 27th Annual European Association of Urology Congress 2012 Feb 24-28. Paris, France.

<精子檢測>

早期一般細胞在微流道上的檢測是利用螢光染色(Fluorescence)來辨識細胞(J Urol. (2006) 175:2223)。但要應用在家用檢測上，則利用愈少的染色愈好，Van den Berg 教授(Lab Chip. (2010) 10:1018)與我們的台大團隊(Microfluid Nanofluid (2011) 10:59)幾乎同時發表了利用電阻抗(electrical impedance)來檢測精子的微流道平台，兩者的差別在：(1)我們的平台作利用精子逆游的特性來偵測游動力好的精子數；(2)Van den Berg 等則利用通過偵測點的細胞大小來分辨精子、白血球以及其他雜質，並且用以計數(counting)。Pacey 教授(Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. (2012) Jun 11. [Epub ahead of print])提到精子檢測(semen analysis)從 1950 年代至今無重大的變革，惟新的檢測法(無論利用何種技術)均需經過嚴謹的 randomized-control trials 驗證後才能成為臨床上可用之精子檢測方法。

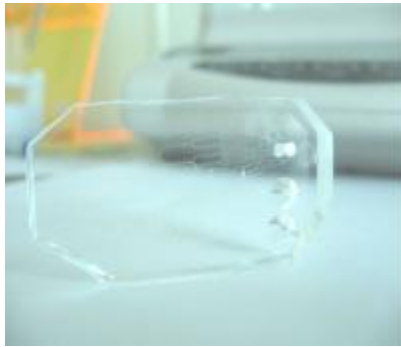
<精子篩選>

台大團隊是在 2010 年開發出精子篩選精片，可有效的將精子的活動率有效提升至 80%以上，並於 2011 年登上探索頻道節目(Discovery Channel)。

<http://www.youtube.com/watch?v=dItbFqnTEHc>

<願景>

將所有体外受精(IVF)的步驟與過程都整合在一組微流道晶片上將是整個人工生殖界的終極目標(IVF-on-a-chip)。Meseguer (Fertil Steril. 2012 97:1277)曾指出 robotic IVF 是未來的趨勢，它能達成精確的測量精子品質及較客觀的篩選精子，加上卵子的定位以利人工受精的完成，再加上後續的胚胎培養。而整個功能的達成，主要是依靠在微流道平台上做細胞樣本的準備，試劑的處理與數據及時的偵測與分析，而這也是我們可以繼續努力的目標與方向。



典型的微流道晶片

<http://www.sinobiotek.com/product.html>