

• 中华医学会生殖医学分会专家共识 •

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2019.09.002



不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识

杨一华, 黄国宁, 孙海翔, 范立青, 冯云, 沈浣, 刘平, 卢文红, 张云山, 王秀霞, 张松英, 黄学锋, 伍琼芳, 全松, 周从容, 师娟子, 孙莹璞*, 覃爱平*

(中华医学会生殖医学分会第四届委员会)

【摘要】 有规律、未避孕的性生活 1 年以上,通过不孕症常规诊断评估仍未能发现明显不孕原因可诊断为不明原因不孕症(UI)。UI 是一种生育能力低下的状态,属于排除性诊断。目前我国生殖医学界对 UI 的诊断标准与治疗策略仍存在争议,国内尚无关于 UI 诊断与治疗的专家共识和临床指南。亟需应用循证医学的方法制定关于 UI 诊断与治疗的共识用于指导临床实践,帮助医师充分了解 UI 的临床特点、诊断标准,做出全面合理的诊疗策略。

【关键词】 不明原因不孕症; 诊断; 治疗; 专家共识

【中图分类号】 R711.6

【文献标识码】 A

CSRM consensus on diagnosis and treatment of unexplained infertility

YANG Yi-hua, HUANG Guo-ning, SUN Hai-xiang, FAN Li-qing, FENG Yun, SHEN Huan, LIU Ping, LU Wen-hong, ZHANG Yun-shan, WANG Xiu-xia, ZHANG Song-ying, HUANG Xue-feng, WU Qiong-fang, QUAN Song, ZHOU Cong-rong, SHI Juan-zi, SUN Ying-pu*, QIN Ai-ping*
The Fourth Session of the Committee of Chinese Society of Reproductive Medicine (CSRM)

【Abstract】 Couples that failure to achieve pregnancy with a regular,unprotected sexual intercourse more than 1 year can be diagnosed as infertility. Some infertile couples can not find the specific causes of infertility after the basic assessments are classified as unexplained infertility (UI). UI is a state of low fertility. At present,there are still controversies regarding the diagnostic criteria and therapeutic strategies of UI in China. Since there is no expert consensus and clinical guidelines on this issue in China,it is urgent to apply evidence-based medicine method to establish the consensus on the diagnosis and treatment of UI for guiding clinical practice and related clinical trials,to help doctors fully understand the clinical features and diagnostic criteria of UI,and to make comprehensive and reasonable medical treatment strategies.

【Key words】 Unexplained infertility; Diagnosis; Treatment; Expert consensus

(J Reprod Med 2019;28(09):984-992)

背景

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将不孕症(Infertility)定义为有规律性生活、未采取任何避孕措施至少 1 年仍未受孕。不孕症的发生受许多因素影响,直接的因素有男方因素、排卵因素、输卵管因素等。经过不孕症常规诊断评估后仍无法确定不孕病因的不孕状态,称为不明原因不孕症(Unexplained infertility, UI),约占不孕症的 10%~30%。UI 是诊断性术语,其诊断依赖于各种

检查的范围和精确度。由于人类生殖过程医学认识和检查手段的局限,目前对生育功能所有潜在的影响因素进行精确评估是困难的。不精确的诊断方法实际上增加了临床诊疗困惑:是否对不孕夫妇进行更多的筛查来探索不孕症潜在因素?是否干预潜在影响因素一定会改善生育机会?不规范扩大不孕症

* 通讯作者:孙莹璞(郑州大学第一附属医院,Email:syp2008@vip.sina.com);覃爱平(广西医科大学第一附属医院,Email:aini02456@126.com)

评估检查范围和过度治疗势必增加了诊疗成本和患者负担。因此,亟需我国生殖医学界制订 UI 诊断标准与治疗策略的共识指导临床。国内尚无关于 UI 诊断与治疗的专家共识和临床指南,为进一步规范我国 UI 的诊断与治疗,中华医学会生殖医学分会(CSRM)组织国内有关专家制订本共识。

本共识的制订过程参考了美国生殖医学会(ASRM)、欧洲人类生殖和胚胎学学会(ESHRE)、英国国家健康与临床优选研究所(NICE)等国际协会、组织的相关指南或共识,也结合了最新的临床试验结果等循证医学证据,同时本共识的制订还充分考虑了我国不孕症发病与诊治的具体国情。本共识旨在用于临床医务人员的培训和临床工作指导,帮助医师充分了解 UI 的临床特点、诊断标准,并做出合理的诊疗策略。

方 法

本专家共识的设计与制订过程参考了 2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》,及 2016 年中华医学会发布的“制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序”,参照牛津循证医学中心的证据分级水平及推荐依据,对目前的治疗方法进行归纳总结,并结合我国的具体临床实践,通过广泛征求专家意见而形成共识。随着临床诊疗方法的提高和循证医学证据的完善,本共识也将不断修订更新。

一、共识发起和支持单位

本共识由中华医学会生殖医学分会发起和组织,由广西医科大学第一附属医院生殖医学研究中心负责主持编写。

二、共识注册与计划书撰写

本专家共识已在实践指南注册平台(Global Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn>)国内版进行注册(注册号:IPGRP-2017CN037)。读者可联系该注册平台索要计划书。

三、共识范围

该专家共识拟定题目为“不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识”。该共识适用于不孕症诊治的医疗机构。共识的使用人群为实施不孕症诊治的医务工作者(包括临床医师、临床药师和护师)。共识的目标人群为不明原因不孕症夫妇。

结 果

本共识共包括 10 条推荐意见,主要有 UI 的定

义与诊断标准、男性和女性不孕不育的标准诊断评估、UI 与免疫因素、腹腔镜在 UI 诊断治疗中的作用、UI 治疗等方面。

一、UI 定义、诊断标准及流行病学

推荐意见 1:(1)UI 定义:有规律、未避孕性生活至少 1 年,通过不孕因素的常规评估筛查(精液分析、输卵管通畅度检查、排卵功能评估)仍未发现明显的不孕原因可诊断 UI。UI 是一种生育能力低下的状态,属于排除性诊断(证据等级 GPP)。(2)UI 的诊断标准:精液分析、子宫输卵管通畅度、排卵功能三项评估筛查无异常发现(证据等级 GPP)。

WHO 将不孕症定义为夫妇婚后同居、有规律、正常性生活满 1 年未避孕而未孕者^[1]。经流行病学调查研究大约 85% 的夫妇可在 1 年内获得妊娠,因此推测约 15% 的夫妇可能患有不孕症或仅是生育延迟。为了明确不孕因素,制定相应的治疗方案,临床实践中对不孕症患者的检查手段不断丰富,不断优化。上世纪 70 年代《临床妇科内分泌及不孕症》(第 1 版)总结了不育夫妇的检查评估内容,包括病史和体格检查、性交后试验、输卵管通畅度评估(子宫输卵管造影)、排卵监测评估(基础体温)、子宫内膜活检、腹腔镜评估、抗精子抗体和精液常规分析等^[2]。近年来,随着循证医学的发展及相关临床证据的丰富,对不孕夫妇推荐的评估范围逐渐缩小到包括精液分析、排卵功能评估以及输卵管通畅度的评估^[3]。经过这三方面标准评估,大部分不孕夫妇能找出具体不孕因素,如排卵障碍、盆腔输卵管因素、男方因素等。然而少数患者仍未发现明显的不孕病因,其随后的诊治也比较困惑。因此,许多学者及学术组织提出了 UI 的概念。如 Siristatidis 等^[4]、Hatasaka^[5]、2006 年 ASRM 指南^[6]、2013 年 NICE 临床指南^[7]等均提出了 UI 概念,其表述大同小异,可归纳为夫妇有规律、未避孕性生活至少 1 年未孕,经过不孕因素常规评估筛查(精液分析、输卵管通畅度检查、排卵功能评估)仍未能找到明显的原因。同样,在我国的《妇产科学》第 9 版教材、乔杰教授主编的《生殖医学临床诊疗常规》等相关教材^[8-9]中也有关于 UI 的概念,指出 UI 是一种生育能力低下的状态,属于排除性诊断。也阐述了 UI 并非没有原因,可能的病因包括免疫因素、潜在的精子/卵母细胞质量异常、受精障碍、隐形输卵管因素、胚胎植入失败、遗传缺陷等,但应用目前的常规检测手段很难确诊^[10]。

目前,在国际上 UI 的诊断标准基本达成共识,如 NICE、ASRM 和 ESHRE 相关指南或共识^[6-7,11]中已制定了相同的 UI 诊断标准,包括排卵功能评估、输卵管通畅度评估和男方精液分析三方面检查内容,其中对输卵管通畅度的确定可进行子宫输卵管造影(HSG)和/或腹腔镜评估检查。当这三方面基本检查结果无异常时可诊断 UI。ASRM 在女性不孕诊断评估共识^[12]中也提出如果患者有相关指征,包括有子宫内膜异位症的体征和症状、输卵管梗阻的危险因素病史的患者,可以有选择地进行腹腔镜通液检查,不推荐在 UI 不孕妇女常规实施腹腔镜初筛。在我国 UI 的诊断标准尚未完全统一。我国《妇产科学》第 9 版和《生殖医学临床诊疗常规》等教材^[8-9]亦提出同样的 UI 诊断标准内容,但有专家学者提出质疑,提出必须经腹腔镜手术检查排除盆腔、输卵管异常等方能诊断 UI。虽然在 UI 妇女腹腔镜检查中可发现约 40% 的 UI 患者有轻中度子宫内膜异位症等异常,对 UI 妇女初筛就实施腹腔镜检查是否可以改善 UI 的妊娠结局尚有争议,但显然会导致过度检查。仅基于三大不孕症评估筛查而诊断 UI 的确需要商榷。然而从另一方面考量,即使是目前最全面的各种检测,在明确不孕因素方面也远未达到足够的敏感度和精准度。由于相关生殖功能的医学知识和检查手段的局限性,对影响生育潜在因素的精确评估是困难的,做更“准确”的诊断必须考虑诊断过程所付出更多的临床和经济成本是否价值。因此,UI 诊疗管理应从临床和实践角度、经济成本与诊断价值角度全面考量制定。

由于定义、标准评估内容的差异,国外文献对 UI 的发病率报道不一,大约有 8%~37% 的不孕夫妇在完成不孕标准诊断评估后诊断为 UI^[13-15]。但现有的这些流行病学资料主要来自欧洲和北美等国家。我国《妇产科学》第 9 版^[9]将 UI 归为男女双方均可能存在潜在不孕因素的范畴,约占不孕症病因的 10%~20%。我国报道了多篇关于不孕症病因单中心流行病学研究的文献,但这些研究绝大部分设计欠规范,样本量参差不齐,发表杂志级别不高,数据可靠性存疑。并且缺乏关于全国性 UI 的流行病学资料,仅有少数横断面研究设计较规范、数据相对可靠,比如有学者对 2008~2010 年天津市住院不孕症患者流行病学病因调查分析发现 UI 发病率约为 4.8%,与国外报道相比偏低^[16]。

二、男性不育的诊断评估

推荐意见 2:推荐进行 ≥ 2 次精液检查,精液分

析方法和结果评价参考《世界卫生组织人类精液检验与处理实验室手册》第五版(证据等级 GPP);不推荐性交后试验为不孕不育夫妇的基本评估内容(证据等级 1B)。

男性不育作为唯一不孕的因素约占不孕夫妇的 30%,同时合并其他不孕因素的情况约占 20%~30%。在男性不育诊疗上可以通过病史、体格检查以及精液分析来评估男性生育能力。病史的重要内容包括婚育史,是否有隐睾症,是否有性功能障碍、内科和外科病史,是否使用任何药物、烟草、酒精或非法毒品等。体检时重点检查外生殖器,注意发育情况,是否存在炎症、畸形或瘢痕、精索静脉曲张或输精管缺如^[17]。精液检查需按照 WHO 第五版标准,以确保检查的质量可靠^[17]。根据 2013 年 NICE 临床指南,如果第一次精液分析异常,应该 3 个月复查。但对于一个严重少精子症或无精子症的患者应该尽早复查。如果上述的复查结果显示正常,可暂时排除男性因素导致的不孕不育^[7]。性交后试验(Post coital test, PCT)即评估性交后宫颈粘液样本中精子的运动情况,自 1866 年开始得到广泛的应用,曾被认为是基本不孕症评估的重要组成部分。然而,经临床研究发现,性交后精子活力和妊娠结局之间的相关性较差^[18]。一项 1995 年的双盲前瞻性研究证实,即使是经验丰富的检验技师,该项检测结果的重现性亦较差,这进一步质疑 PCT 作为一种诊断工具的有效性^[19]。目前多项系统评价和临床试验的结果均表明 PCT 的诊断价值有限,对妊娠能力的预测较差^[17]。目前 ASRM 指南中,PCT 不再推荐为不孕症常规评估的一部分^[12]。

三、女性不孕的诊断评估

(一)子宫输卵管通畅度评估

推荐意见 3:(1)推荐常规首选 X 线下子宫输卵管造影(HSG)(证据等级 1A);(2)超声子宫输卵管造影(HyCoSy)评估输卵管通畅性有一定价值(证据等级 1B),该技术的推广尚待进一步验证;(3)腹腔镜下亚甲蓝通液是目前评估输卵管通畅性最准确的方法,但因操作复杂、价格昂贵等原因,不推荐腹腔镜下通液检查作为 UI 诊断的常规首选检查(证据等级 2C);如果不孕妇女有子宫内膜异位症的症状、体征或怀疑存在输卵管粘连的病史可考虑进行腹腔镜检查(证据等级 2B);(4)宫腔镜下插管通液可作为排除假性近端梗阻的一种检查方式(证据等级 GPP);(5)不推荐子宫输卵管通液术评估输卵管

通畅度(证据等级 GPP)。

子宫形态和输卵管通畅度评估是女性不孕症评估的重要组成部分。目前常用方法包括:

1. 子宫输卵管通液术:输卵管通液术简便廉价,但准确性不高,具有较高的假阴性率和假阳性率,因为通液是一种盲性操作,无直视指标,不能确定是一侧或双侧输卵管病变,也不能准确判定病变的具体部位及是否有粘连,不能代替子宫输卵管碘油造影或腹腔镜检查评价输卵管的通畅性以及结构和功能。由于准确性低于造影和腹腔镜检术,目前子宫输卵管通液术更多的是用于输卵管手术后的辅助治疗^[20-21]。2013 年的 NICE 指南指出需要更多的随机对照试验验证输卵管通液术中使用碘油或液体介质的疗效,不推荐使用子宫输卵管通液术用于评估输卵管通畅度^[7]。

2. 子宫输卵管造影(hysterosalpingography, HSG):目前,X 线下 HSG 被认为是评估输卵管通畅性最好的检查^[17],是检查输卵管通畅度的首选方法,与腹腔镜相比具有更微创、更廉价和并发症少的特点^[7]。2011 年 Broeze 等^[22]的研究发现 HSG 在诊断输卵管通畅度中的敏感性和特异性分别为 53%和 87%。HSG 检测远端病变较近端病变更敏感,其中近端病变假阳性更容易发生,然而 HSG 中显示输卵管通畅并不表明拾卵功能正常。例如,患有严重子宫内膜异位症的妇女,可能有卵巢粘连于子宫直肠陷凹和正常解剖位置的输卵管^[23]。有上述合并症的女性患者应考虑腹腔镜下行输卵管亚甲兰通液术,可以同时评估输卵管和其他盆腔情况进行评估。如上述评估都正常则基本排除输卵管因素导致不孕。

3. 腹腔镜下行输卵管通液术:腹腔镜允许直视检查盆腔解剖结构,可以弥补 HSG 在检测输卵管功能方面的不足,发现输卵管结构异常如输卵管周围及伞端粘连等,因此在临床实践中被认为是判断输卵管通畅度的金标准。但腹腔镜诊断也有 3%左右的假阳性率,另外因价格昂贵、需要住院及可能手术相关的并发症。根据 2013 年 NICE 临床指南,对于既往合并盆腔炎性疾病、异位妊娠、子宫内膜异位症等病史的女性,应该先通过 HSG 术检查输卵管通畅度,相比单纯腹腔镜,HSG 具有微创、更有廉价、方便的特点。根据 ASRM 指南,在下列情况下需行腹腔镜检查:诊断为 UI 的妇女伴有子宫内膜异位症体征或症状,或怀疑合并存在输卵管粘连的疾病;UI 女性不常规进行诊断性腹腔镜检查^[12]。

因此,不建议腹腔镜作为输卵管通畅度的首选初筛检查,而是在有指征情况下选择性进行。

4. 超声子宫输卵管造影(hysterosalpingo-contrast sonography, HyCoSy):HyCoSy 是在经阴道超声引导下向子宫腔内注入造影剂,通过观察造影剂在子宫腔、输卵管内的流动以及进入盆腔后弥散的情况来判断输卵管的通畅程度。随着特异性超声成像技术和新型造影剂的迅速发展,该技术逐步在临床上应用。有研究已经证实 HyCoSy 和 HSG 与“金标准”的宫腹腔镜下亚甲蓝通液在评价结果准确性方面有较好的一致性。有文献回顾性指出 HyCoSy 敏感性和特异性较 HSG 高,但 HyCoSy 较 HSG 检查结果为“不确定”(无法确定输卵管是通畅还是堵塞)的比例更高(8.8% vs. 0.5%)^[24],且 HyCoSy 检查准确程度对超声检查医生的依赖性很大,其推广和普及有待进一步验证。

5. 宫腔镜下插管通液:宫腔镜检查不是不孕症的初筛评估内容。近年应用宫腔镜检查了解宫腔内情况,可发现宫腔粘连、粘膜下肌瘤、息肉、子宫畸形等,并同时手术治疗,对不孕症的检查有实用价值^[25]。它通常可用于 HSG 和超声异常的进一步评估和治疗,2015 年 ASRM 指出宫腔镜下插管通液可以对 HSG 提示的输卵管近端梗阻进行确认和排除^[12]。

(二)评估排卵及卵巢储备功能的方法

推荐意见 4:(1) B 超监测卵泡发育(证据等级 1A);(2) 黄体中期外周血孕酮测定(≥ 3 ng/ml 或 9.51 nmol/L)(证据等级 1B);(3) 尿 LH 监测(证据等级 2C);月经规则的女性,有排卵的可能性大(证据等级 2B);(4) 不推荐用基础体温、子宫内膜活检评估排卵功能(证据等级 GPP);(5) 推荐年龄 ≥ 35 岁的女性,可尽早进行卵巢储备功能的评估,包括年龄、基础性激素、抗苗勒氏管激素(AMH)、经阴道超声检测基础窦卵泡数(AFC)等,不推荐抑制素 B(INH-B)及卵巢体积(OV)作为卵巢储备功能评估指标(证据等级 1B)。

排卵功能障碍存在于约 40%的不孕妇女中,常表现为月经紊乱,月经异常的患者需寻找原因,如多囊卵巢综合征、甲状腺疾病、高催乳素血症和下丘脑垂体问题等。既往月经周期正常是有规律排卵的标记,只有很少部分患者有规律月经而无排卵,因此月经史可以初步评估排卵是否异常。其他用于评估排卵的方法包括基础体温(BBT)记录、尿黄体生成素(LH)试纸、黄体中期血清孕酮测定和内膜活检。

虽然对于依从性好的患者 BBT 记录是一个花费最小的检测方法,但是患者常常对此困惑,而且很难坚持^[17]。BBT 和尿 LH 监测指导性生活并不能改善自然受孕的概率,但对于少数不能经常同房的夫妇,采用尿 LH 监测确定同房时间有一定意义^[7]。月经周期为 28 d 的妇女第 21 天进行黄体中期孕酮水平测定,血清孕酮水平高于 3 ng/ml(9.51 nmol/L)表明有排卵。子宫内膜活检以前用于诊断黄体功能不全,与不孕状态无相关性,因此不再作为不孕的常规检查^[17,26-28]。B 型超声可用于监测卵泡发育,推荐使用经阴道超声,检测内容包括:子宫大小/形态、肌层回声、子宫内膜厚度及分型;卵巢基础状态如卵巢体积、双侧卵巢内 2~10 mm 的 AFC、卵巢内的回声情况;监测优势卵泡的发育、成熟卵泡的大小以及排卵的发生,有无卵泡不破裂黄素化综合征(LUFS)以及是否有输卵管积水的征象^[9]。

根据 2012 年 ASRM 指南,卵巢储备评估应该包括月经第 2~4 天的血清卵泡刺激素(FSH)和雌二醇(E₂)水平、克罗米芬兴奋试验、超声监测卵巢 AFC^[29]。高龄和有卵巢手术史的妇女存在卵巢功能或储备功能降低的风险^[17]。根据 2013 年 NICE 临床指南,女性年龄最先用来预测其能否自然受孕或通过体外受精受孕的机率^[7]。2008 年 ASRM 关于年龄相关性生育力下降的共识中提到,生育能力在 32 岁开始下降,37 岁以后明显下降^[30]。我国《高龄女性不孕诊治指南》^[31]推荐从年龄、基础性激素、AMH 和经阴道超声监测 AFC 等方面对卵巢储备功能进行综合评估,不推荐 INH-B 及 OV 作为卵巢储备功能评估指标。但最近有相关文献对某些卵巢储备评估指标(AMH、AFC)评价存在争议,认为这些检查结果不能提示不孕症,只是其水平异常与促排卵药物治疗低反应有关,可降低 IVF-ET 后的活产率^[10]。

(三) UI 与免疫因素筛查

推荐意见 5:免疫因素与不孕有相关性,目前没有足够充分的证据显示免疫因素与不孕存在直接因果关系。不推荐在不孕(育)症的常规筛查评估中进行免疫因素筛查,不推荐免疫因素筛查纳入诊断 UI 评估标准(证据等级 GPP)。

免疫性不孕是由 Meaker 在 1922 年首次提出,为自发产生的抗体与男性或女性配子抗原发生结合而损害精卵结合导致不孕。免疫因素在生殖中的作用已备受关注,部分文献支持免疫因素在女性不孕

中的相关作用^[32-33]。目前发现与不孕相关的自身抗体分两类:非器官特异性自身抗体(如抗心磷脂抗体、抗核抗体等),和器官特异性自身抗体(如抗精子抗体、抗子宫内膜抗体、抗卵巢抗体、抗绒毛膜促性腺激素抗体等)。另一免疫因素为自然杀伤细胞。近年,各种自身抗体的检测方法日益普及,针对自身抗体的免疫抑制剂得到广泛使用,但是对于不孕症患者,这些自身抗体与疾病的关联、检测方法的确定和检测结果的判断,以及相应干预手段的选择目前都有争议。因此,依靠对上述抗体的筛查来支撑免疫性不孕的诊断受到质疑。虽然曾有研究表明,免疫功能异常与早期生殖功能障碍有相关性,但更多严谨的研究未能证明它们之间存在因果关系^[34]。另一方面,虽然大量的研究表明免疫因素参与生殖的各个环节(如配子的产生、精卵结合、胚胎着床、发育等),但这些研究仅停留在基础理论推测阶段,其具体机制尚未阐明。由于常规免疫测试对于不孕不育的夫妇相对昂贵,且不能预测妊娠结局,所以 ASRM 关于不孕症评估的指南中提出不推荐免疫因素检查作为不孕症基本筛查内容^[6]。我国人民卫生出版社 2013 年出版的《妇产科学》第 8 版和《生殖医学临床诊疗常规》指出免疫因素归属于 UI 潜在因素的范畴,免疫因素筛查经不孕诊断初筛后,根据不孕夫妇的临床特征,必要时检查^[8-9]。

四、UI 的治疗

推荐意见 6:由于没有发现一个明确、特定的生殖缺陷或功能的损害,对于 UI 的治疗尚无统一的策略。建议 UI 的治疗包括期待治疗和积极治疗,积极治疗包括诱发排卵、人工授精、体外受精-胚胎移植、腹腔镜手术等(证据等级 GPP)。

由于没有发现一个明确、特定生殖缺陷或功能的损害^[17,35],对于 UI 的治疗尚无统一的策略,大部分是经验性治疗。无法找到夫妇不孕不育的原因并不意味着没有原因。考虑到部分 UI 夫妇可能仅是生育延迟,仍有自然怀孕的可能,因此 UI 的治疗策略及效果应全面考量。为避免 UI 过度治疗或延误治疗,UI 夫妇的诊治管理非常重要。总体而言,应根据 UI 夫妇年龄、不孕年限、生育需求的迫切性等因素给 UI 患者制定个性化的、恰当的治疗建议。对于 UI 的治疗可分为两大类:保守治疗(即期待治疗)和积极治疗,积极治疗包括腹腔镜、诱发排卵(Ovulation induction, OI)联合或不联合宫腔内人工授精(IUI)、体外受精-胚胎移植(IVF-ET)。

(一) UI 患者期待治疗

推荐意见 7: (1) UI 夫妇未经过任何治疗, 部分夫妇可成功妊娠, 期待治疗是对 UI 夫妇的基本建议(证据等级 GPP); (2) 目前无足够的证据显示对于各年龄组的 UI 妇女期待治疗的所需时间界值, 建议 UI 期待治疗的个性化管理, 应重点关注两个临床特征: 年龄与不孕年限(证据等级 GPP); 推荐年龄 < 35 岁的 UI 女性(不孕评估检查无卵巢功能减退证据), 不孕年限 ≤ 2 年, 可选择期待治疗 6~12 月(证据等级 2B); 如仍未孕, 可考虑行积极治疗(OI 或 OI+IUI、IVF-ET 治疗或腹腔镜检查治疗)(证据等级 GPP); 不推荐年龄 > 35 岁、不孕年限 ≥ 3 年的 UI 夫妇进行期待治疗(证据等级 GPP)。

UI 夫妇未经过任何治疗, 部分夫妇可成功妊娠^[36-37]。这可能是 UI 患者处于正常生育力波动的下限, 并没有呈现生殖功能缺失^[16]。由于女性的生殖能力从 32 岁开始逐渐下降, 37 岁后下降加快, 因此不孕妇女年龄是影响 UI 夫妇期待治疗成功率的最重要指标^[38-39]。近年来, 生育力预测模型成为研究热点, 2009 年的一项系统评价对 29 个生育预测模型进行研究, 该研究指出 Hunault 模型能为 UI 患者提供单次自然受孕机率的预测评估, Hunault 模型涉及的参数有: 女性年龄、不孕年限、精子前向运动的比例^[40]。最近的文献认为根据 Hunault 预测模型计算自然怀孕的概率, 如果一年内自然怀孕的概率 > 40%, 则推荐 6~12 个月期待治疗, 以避免过度治疗^[41]。根据 2013 年 NICE 临床指南, UI 患者夫妇约有 15% 在一年内或者 35% 在两年内未做任何治疗也能妊娠。因此 UI 夫妇在实行辅助生殖技术助孕前可尝试期待治疗。期待治疗 1~2 年是对 UI 夫妇的基本建议, 期待治疗包括定时规律的无保护性交和任何可以提高怀孕几率的生活方式的改变, 但不包括临床治疗和干预措施^[7]。期待治疗获得妊娠的机会取决于女方年龄、不孕年限和同一性伴侣的生育史^[13]。UI 夫妇期待治疗后的妊娠率文献报道不一。Nardelli 等^[42]回顾性分析了 45 篇 UI 文献, 发现在未治疗组每月经周期的平均妊娠率为 1.3%~4.1%, 这比多数治疗干预组都明显降低。期待治疗方案给那些卵巢功能正常的年轻 UI 夫妇提供了一种选择。当女方年龄大于 35 岁且不孕年限 ≥ 3 年, 期待疗法较难以成功妊娠^[13], 因此期待治疗适用于年轻、不孕年限短的 UI 女性^[43]。目前对于不同年龄的 UI 女性建议期待治疗的时间

界定缺乏有力的证据^[7,17]。有证据表明对于 UI 夫妇, 最初 6 个月期待治疗费用较低且不延长怀孕时间, 不影响怀孕几率^[44]。NICE 关于生育力的指南提出, 对于年龄小于 35 岁的 UI 女性, 可优先选择期待治疗 2 年; 在实行期待治疗 2 年后仍未孕, 应考虑 IVF 助孕。治疗计划需充分告知患者, 以便减少患者在期待治疗中焦虑或抑郁情绪的发生^[7]。2012 年的一项系统评价中指出, 对于较年轻的 UI 患者, 其治疗应该是一个循序渐进的过程, 行期待治疗后未孕者, 下一步应当实行促排卵联合 IUI 治疗^[13]。推荐年龄 < 35 岁且不孕年限 < 2 年的女性, 先进行期待治疗 6~12 个月, 如未孕者应进行积极治疗。总之, UI 期待治疗管理应重点关注 UI 夫妇临床特征的两个变量: 年龄与不孕年限, 给予个性化的临床策略。

(二) 腹腔镜检查在 UI 诊断治疗中的选择

推荐意见 8: (1) 推荐有条件进行腹腔镜检查: 在不孕因素常规评估筛查中, 对疑有 I/II 期子宫内膜异位症或者有盆腔粘连危险因素的 UI 患者(证据等级 1B); 不孕年限 > 3 年, 可以考虑行腹腔镜评估检查(证据等级 GPP); (2) 在腹腔镜手术前应考虑尝试促排卵及适时性交治疗 3~6 周期(证据等级 2B)。

腹腔镜可在直视下检查盆腔解剖异常和输卵管通畅性, 以弥补 HSG 在检查评估输卵管功能方面的不足, 还可以发现输卵管结构异常如输卵管周围及伞端粘连等, 是诊断子宫内膜异位症、盆腔结核等疾病的金标准。然而, 腹腔镜是一种有创检查, 存在麻醉及手术并发症等相关风险, 而且手术操作本身也可造成术后盆腔粘连的发生, 尤其是输卵管的手术, 往往会增加宫外孕的发生率。2000 年以后的临床研究多数不支持 UI 诊断过程首选腹腔镜检查^[5,12,45-47], 因此, ASRM 不建议在不孕的标准诊断评估中常规进行腹腔镜检查, 仅建议有相关指征的进行检查, 如怀疑 I/II 期子宫内膜异位症或者有盆腔粘连危险因素的疑似 UI 患者。有报道认为腹腔镜检查术后发现 I~II 度子宫内膜异位症可能是部分 UI 患者主要的不孕原因。当前对于腹腔镜手术在 UI 的诊疗过程中的价值, 国内外均存在争议。争议的主要焦点是腹腔镜手术能否提高 UI 及轻度子宫内膜异位症妇女的妊娠结局? 支持者认为腹腔镜能够较准确地发现并处理 UI 患者隐匿性的盆腔异常, 解除可能影响妊娠的盆腔因素, 具有明确的诊断价值和一定的治疗价值。经过腹腔镜处理可以提高 UI 及轻度子宫内膜异位症妇女的妊娠结

局^[48-49]。另一篇 2002 年发表的 Cochrane 关于 UI 的综述得出同样结论,通过腹腔镜手术治疗轻微的子官内膜异位症可提高妊娠成功率,但作者同时提出该研究的方法学存在缺陷,此结论仍需进一步验证^[50]。最近一项关于 UI 妇女腹腔镜手术治疗的随机对照试验发现:诊断 UI 的 512 名妇女随机分手术和非手术组,行促排卵+适时同房治疗 6 周期后,统计结果显示临床妊娠率在手术组、非手术组分别是 44.7% 和 41.7%,组间比较无统计学差异,两组流产率比较也无统计学差异。该研究认为在 UI 管理中,在腹腔镜手术前应先尝试促排卵指导同房治疗^[49]。目前无足够的依据显示常规腹腔镜处理可以改善 UI 妊娠结局。对于长期(>3 年)不孕的无明显异常的年轻妇女,腹腔镜或许可作为一个诊断治疗方法;2013 年 NICE 子官内膜异位症相关性不孕的管理指南建议对轻度子官内膜异位症和 UI 采用相同诊治管理,干预措施包括按期待治疗、促排卵、辅助生殖技术治疗等程序^[7]。

(三) UI 患者行 OI 和 IUI 的选择

推荐意见 9:(1)不推荐 UI 患者单独口服卵巢刺激药物[如克罗米芬(CC)、阿那曲唑、来曲唑]治疗(证据等级 2B);(2)目前无足够的证据显示各年龄组 UI 妇女 IUI 治疗的年龄与治疗周期数界值,建议个性化管理。可推荐年龄<35 岁的期待治疗未孕的患者,尝试 OI+IUI 治疗 3~6 个周期,如果仍不孕,可考虑转 IVF-ET 助孕(证据等级 GPP)。

UI 是 IUI 治疗的适应证之一。目前多项研究显示 UI 患者诱导排卵后行 IUI 是有效的治疗方法之一。其原因一方面可能是通过诱导排卵治疗了 UI 基本检查所遗漏的隐蔽的排卵缺陷,从而增加了可用于受精的卵母细胞而提高妊娠概率;另一方面可能是采用 IUI 的方式将洗过的精子注入子官腔增加了活动精子的密度,最大限度地提高了受精的机会。

关于 UI 促排卵治疗应在中华医学会生殖医学分会 2015 年 7 月颁布的《辅助生殖促排卵药物治疗专家共识》指导下进行。曾经的观点认为 UI 女性可以首选 CC 促排卵治疗^[41],但在近期的一些研究中大多数临床研究不推荐 UI 患者单独口服卵巢刺激药物(如 CC、阿那曲唑、来曲唑)治疗,因为与期待治疗相比,单独口服诱导排卵药物花费更多,且并不能提高活产率^[7,41,51-54]。因此,不推荐 UI 女性单独口服诱导排卵药物,但可以使用人绝经期促性腺激素(HMG)促排卵治疗。UI 夫妇和轻度男方因素导

致不孕的夫妇在接受其他形式辅助生殖技术(即 IVF-ET)之前,应该先接受 IUI^[55-56]。IUI 可以采用自然周期模式,亦可联合 OI 治疗^[7]。有证据表明自然周期 IUI 并不比期待治疗更有优势,前者没有表现出更高的活产率^[52,57],而促排周期 IUI 较自然周期 IUI 更能提高活产率^[57]。对于 UI 和轻度男方因素的不孕夫妇,单胚胎移植(IVF with single embryo transfer, IVF-SET)与 OI+IUI 具有相同的活产率,但 OI+IUI 相较 IVF-ET 在同等效应下花费更低。因此对于这些夫妇, OI+IUI 仍应被推荐为一线治疗^[55-56]。综上所述,对于年龄小于 35 岁,如行期待治疗后仍未孕的夫妇可以考虑 OI+IUI 治疗。

(四) UI 患者的 IVF-ET 选择

推荐意见 10:目前无足够的证据显示 UI 患者各年龄组选择 IVF-ET 治疗的年龄界值,建议个性化管理。可建议<35 岁 UI 患者经过期待治疗、OI+IUI 3~6 个周期治疗仍未受孕可考虑进行 IVF-ET 助孕(证据等级 GPP);对于>35 岁且不孕年限较长(>3 年)的 UI 患者可尝试 OI+IUI 治疗或直接行 IVF-ET 助孕(证据等级 GPP)。

IVF 被认为是多数不孕症患者的最终治疗手段^[55]。IVF 是最为有效的治疗方法,表现出更高的活产率、妊娠率^[6,10,17,58],可以通过限制移植胚胎数以降低多胎妊娠发生几率^[43,59],IVF 选择性单胚胎移植(IVF with elective single-embryo transfer, IVF-eSET)持续妊娠率更高^[6]。目前无足够的证据显示 UI 患者各年龄组选择 IVF-ET 治疗的年龄界值,建议个性化管理。由于女方年龄及不孕年限与 UI 的妊娠结局相关,可以基于这两个因素对治疗方案进行个性化选择。大多数不孕夫妇在接受促性腺激素(Gn)联合 IUI 治疗的前 3~6 个周期中获得妊娠,而之后治疗周期中的妊娠率是显著降低的,因此应考虑 IVF 治疗^[55]。>35 岁、不孕年限较长(>3 年)的 UI 夫妇自然妊娠率很低,尤其对于 40 岁以上的 UI 女性,IVF 被认为是获得成功妊娠的最终选择^[60-62]。故对高龄且不孕年限较长的 UI 妇女考虑 OI+IUI 或直接 IVF^[13,55,60]。

五、结论

UI 的诊断是一种排除性诊断,在诊断 UI 之前,夫妇应进行精液分析、排卵功能和子官输卵管通畅度评估。UI 治疗策略需考虑患者个体的特征,如年龄、不孕年限、治疗史、治疗效果、副作用、生育需求迫切性和治疗成本等因素。由于目前我国 UI 诊

断标准的差异,高质量的 UI 临床研究较少。本共识主要基于国外的临床研究结果的循证医学证据和国际协会组织相关指南和共识,希望将来有更多基于本共识的临床研究开展,结合我国 UI 患者临床特点为 UI 的诊治提供高质量证据,并结合我国国情给出相应的推荐意见。

参与编写专家:李艳萍、李萍、胡琳莉、段金良、徐阳、高颖、谭季春

【参 考 文 献】

- [1] Montoya JM, Bernal A, Borrero C. Diagnostics in assisted human reproduction[J/OL]. Reprod Biomed Online, 2002, 5: 198-210.
- [2] 李继俊 译. 临床妇科内分泌学与不孕[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2003.
- [3] Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE, Kazer RR. The progressive simplification of the infertility evaluation[J]. Obstet Gynecol Surv, 2011, 66: 31-41.
- [4] Siristatidis C, Bhattacharya S. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter? [J]. Hum Reprod, 2007, 22: 2084-2087.
- [5] Hatasaka H. New perspectives for unexplained infertility[J]. Clin Obstet Gynecol, 2011, 54: 727-733.
- [6] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility[J]. Fertil Steril, 2006, 86: S111-114.
- [7] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems[M]. London: National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2013.
- [8] 乔杰 主编. 生殖医学临床诊疗常规[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013.
- [9] 谢幸, 孔北华, 段涛 主编. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [10] Sadeghi MR. Unexplained Infertility, the controversial matter in management of infertile couples [J]. J Reprod Infertil, 2015, 16: 1-2.
- [11] Van den Eede B. Investigation and treatment of infertile couples; ESHRE guidelines for good clinical and laboratory practice. European Society of Human Reproduction and Embryology[J]. Hum Reprod, 1995, 10: 1246-1271.
- [12] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female; a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2015, 103: e44-50.
- [13] Ray A, Shah A, Gudi A, et al. Unexplained infertility: an update and review of practice [J/OL]. Reprod Biomed Online, 2012, 24: 591-602.
- [14] Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology[J]. Hum Reprod, 1996, 11: 1779-1807.
- [15] Collins JA, Van Steirteghem A. Overall prognosis with current treatment of infertility[J]. Hum Reprod Update, 2004, 10: 309-316.
- [16] 侯海燕, 陈亚琼, 李幼平, 等. 2008~2010 年天津市平津医院妇科不孕症住院患者调查[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13: 1053-1059.
- [17] Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility[J]. Rev Obstet Gynecol, 2008, 1: 69-76.
- [18] Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ. Routine postcoital testing is unnecessary[J]. Hum Reprod, 2001, 16: 1051-1053.
- [19] Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, et al. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study [J]. Obstet Gynecol, 1995, 85: 396-400.
- [20] 曹华斌. 检测不孕症患者输卵管通畅性方法的评价[J]. 南昌大学学报(医学版), 2006, 46: 162-163.
- [21] 周力学, 杨冬梓. 输卵管性不孕的诊断方法和评价[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27: 563-566.
- [22] Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, et al. Are patient characteristics associated with the accuracy of hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology? An individual patient data meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17: 293-300.
- [23] Novy MJ, Thurmond AS, Patton P, et al. Diagnosis of cornual obstruction by transcervical fallopian tube cannulation [J]. Fertil Steril, 1988, 50: 434-440.
- [24] Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment[J]. Fertil Steril, 2011, 95: 2171-2179.
- [25] 中华医学会. 临床诊疗指南: 辅助生殖技术与精子库分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [26] Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status[J]. Fertil Steril, 2004, 82: 1264-1272.
- [27] Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome [J]. Fertil Steril, 2011, 96: 1451-1456.
- [28] Murray MJ, Meyer WR, Zaino RJ, et al. A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women[J]. Fertil Steril, 2004, 81: 1333-1343.
- [29] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female; a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2012, 98: 302-307.
- [30] Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists; Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline; a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2008, 90(suppl 5): S154-155.
- [31] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37: 87-100.
- [32] Shoenfeld Y, Carp HJ, Molina V, et al. Autoantibodies and

- prediction of reproductive failure[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2006,56:337-344.
- [33] Geva E, Amit A, Lerner-Geva L, et al. Autoimmune disorders; another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure[J]. *Hum Reprod*, 1995,10:2560-2563.
- [34] Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice; truth or deception? [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2003, 15; 225-231.
- [35] Nandi A, Gudi A, Shah A, et al. An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility[J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2015,18:48-53.
- [36] Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, et al. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples[J]. *Fertil Steril*, 1994,61:44-52.
- [37] Snick HK, Snick TS, Evers JL, et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples; the Walcheren primary care study[J]. *Hum Reprod*, 1997,12:1582-1588.
- [38] American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589[J]. *Fertil Steril*, 2014,101:633-634.
- [39] Guzick DS. Age and fertility; a social-biologic balance[J]. *Fertil Steril*, 2016,105:1461.
- [40] Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, et al. Prediction models in reproductive medicine; a critical appraisal[J]. *Hum Reprod Update*, 2009,15:537-552.
- [41] Dankert T, Kremer JA, Cohlen BJ, et al. A randomized clinical trial of clomiphene citrate versus low dose recombinant FSH for ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycles for unexplained and male subfertility[J]. *Hum Reprod*, 2007,22:792-797.
- [42] Nardelli AA, Stafinski T, Motan T, et al. Assisted reproductive technologies (ARTs): evaluation of evidence to support public policy development[J]. *Reprod Health*, 2014,11:76.
- [43] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, et al. Diagnosis and management of unexplained infertility; an update[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2003,267:177-188.
- [44] Custers IM, van Rumste MM, van der Steeg JW, et al. Long-term outcome in couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis initially randomized between expectant management and immediate treatment [J]. *Hum Reprod*, 2012,27:444-450.
- [45] Gelbaya TA, Potdar N, Jevé YB, et al. Definition and epidemiology of unexplained infertility[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2014,69:109-115.
- [46] Fatum M, Laufer N, Simon A. Investigation of the infertile couple; should diagnostic laparoscopy be performed after normal hysterosalpingography in treating infertility suspected to be of unknown origin? [J]. *Hum Reprod*, 2002,17:1-3.
- [47] Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group[J]. *Hum Reprod*, 2000,15:723-732.
- [48] Somigliana E, Paffoni A, Busnelli A, et al. Age-related infertility and unexplained infertility; an intricate clinical dilemma[J]. *Hum Reprod*, 2016,31:1390-1396.
- [49] Fields E, Chard J, James D, et al. Fertility (update): summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2013,346:f650.
- [50] Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002,(4):CD001398.
- [51] Hughes E, Brown J, Collins JJ, et al. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,(1):CD000057.
- [52] Bhattacharya S, Harrild K, Mollison J, et al. Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility; pragmatic randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2008,337:a716.
- [53] Athaullah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility [DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002,(3):CD003052.
- [54] O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems; NICE guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2014, 64:50-51.
- [55] 孙鲲鹏主译. 不孕症与辅助生殖[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013.
- [56] Tjøn-Kon-Fat RI, Tajik P, Zafarmand MH, et al. IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility; the conundrum of treatment selection markers[J]. *Hum Reprod*, 2017,32:1028-1032.
- [57] Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, et al. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016,(2):CD001838.
- [58] Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, et al. Effectiveness of intrauterine insemination in subfertile couples with an isolated cervical factor; a randomized clinical trial[J]. *Fertil Steril*, 2007,88:1692-1696.
- [59] van Rumste MM, Custers IM, van Wely M, et al. IVF with planned single-embryo transfer versus IUI with ovarian stimulation in couples with unexplained subfertility; an economic analysis[J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2014,28:336-342.
- [60] Tsafirir A, Simon A, Margalioth EJ, et al. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age-ovulation induction and IUI, or IVF? [J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2009,19(Suppl 4):4334.
- [61] Klipstein S, Regan M, Ryley DA, et al. One last chance for pregnancy; a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above[J]. *Fertil Steril*, 2005,84:435-445.
- [62] Tatone C. Oocyte senescence; a firm link to age-related female subfertility[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2008,24:59-63.