



不明原因不孕症的诊断与治疗的专家共识（初稿）

中华医学会生殖医学分会第四届委员会



扫一扫下载指南原文

执笔人：杨一华等

负责人：覃爱平

共识编写专家组成员（按姓氏笔画顺序排列）：全松、孙莹璞、孙海翔、张松英、沈浣、李艳萍、李萍、胡琳莉、段金良、徐阳、高颖、黄学锋、覃爱平、谭季春

共识专家委员会：孙莹璞、黄国宁、孙海翔、范立青、冯云、沈浣、王秀霞、卢文红、刘平、全松、师娟子、伍琼芳、张云山、张松英、周从容、周灿权、黄学锋

1、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。经流行病学调查大约 85%的夫妇可在 1 年内获得妊娠，因此预测 15%左右夫妇可能有不孕困惑，这种不孕状态可能是暂时的生育延迟或者是永久性不孕，建议进行不孕因素的评估。经过不孕基本评估检查后仍无法确定不孕病因的情况，称为不明原因不孕症(Unexplained infertility,UI)。目前推荐的基本不孕评估检查主要包括输卵管通畅度检查、排卵功能评估和精液分析；UI 是一种生育力低下的状态，约占不孕症的 10-30%；UI 的治疗方法主要包括期待治疗、药物治疗（促排卵监测）、手术治疗（宫腹腔镜手术）以及宫腔内人工授精（Intrauterine insemination IUI）和体外受精-胚胎移植（In vitro fertilization-embryo transfer IVF-ET）等辅助生育技术治疗。目前我国生殖医学界对 UI 诊断标准与治疗策略仍存在争议。国内尚无关于 UI 的诊断与治疗的专家共识，亦无全面、系统的临床指南。因此，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与试验，降低医疗成本和患者负担，提高不孕症诊疗的整体水平。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（American Society for Reproductive Medicine, ASRM）、欧洲人类生殖和胚胎学学会（European Society of Human Reproduction and Embryology ESHRE）、英国国家卫生与临床评价研究所（National Institute for Health and Clinical Excellence, 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，做出全面合理的诊疗策略。

2、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，对目前学术界公认的治疗方法进行归纳总结，结合我国的具体临床实践，进而达成专家共识。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。

牛津循证医学中心的证据分级水平及推荐依据，使用以下证据分级（表1）：

推荐分级	证据分级	研究
A	1++	高质量meta分析、RCT系统回顾或误差风险极低的RCT
	1+	较好的meta分析、系统回顾或低误差风险的RCT
B	1+	Meta分析、系统回顾或误差风险较大的RCT
	2++	高质量的病例对照研究或队列研究的系统回顾
		高质量且极低误差风险的病例对照研究或队列研究并且因果关系可能性大
	2+	较好的且低误差风险的病例对照研究或队列研究，因果关系的可能性中等
C	2-	高误差风险的病例对照研究或队列研究且不存在因果关系
D	3	非分析型研究，如病例报道，病例系列
GPP	4	专家意见

2.1 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主持负责编写。

2.2 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。

2.3 共识范围

该专家共识拟定题目为“不明原因不孕症的诊断与治疗的中国专家共识”。该共识适用于不孕症夫妇诊治的医疗机构。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的夫妇。具体内容如下。

不明原因不孕症的诊断与治疗的中国专家共识

不明原因不孕症(Unexplained infertility,UI)是一种生育力低下的状态，应用目前的常规基本不孕评估检查手段无法确定可能的不孕病因，不孕状态可能是暂时生育延后，或是永久性不孕。不明原因不孕症是诊断学的术语，不孕症夫妇须通过临床检查方能做出诊断，



其诊断依赖于各种检查的范围和精确度。基于对人类生殖过程的医学知识和检查手段的局限，目前我们对生育功能潜在影响因素的精确评估是困难的。因此，是否对不孕夫妇进行更多的检查来探索不孕症的其他潜在原因，如输卵管功能问题，轻微的排卵功能障碍、精子功能障碍、配子质量低下、子宫内膜容受性低下、黄体期缺陷和子宫内膜内异症^[1]？这样扩大不孕症基本的评估检查范围，是否可以改善生育机会？这些问题仍存在争议，但显然扩大不孕症基本的评估检查内容会增加诊疗成本和患者负担。由于部分不明原因不孕夫妇可能仅是生育延迟，如何评估不明原因不孕症的治疗效果？如何制定不明原因不孕夫妇个体化的治疗方案？以及如何避免UI的过度治疗或延误治疗？亟需UI的诊治的共识指导。因此，本共识在目前循证医学证据的基础上，拟针对UI夫妇如何诊治提供循证医学的等级推荐，以指导广大临床医生的临床实践。

1、不明原因不孕症的定义是什么？

1.1 如何描述UI的定义？

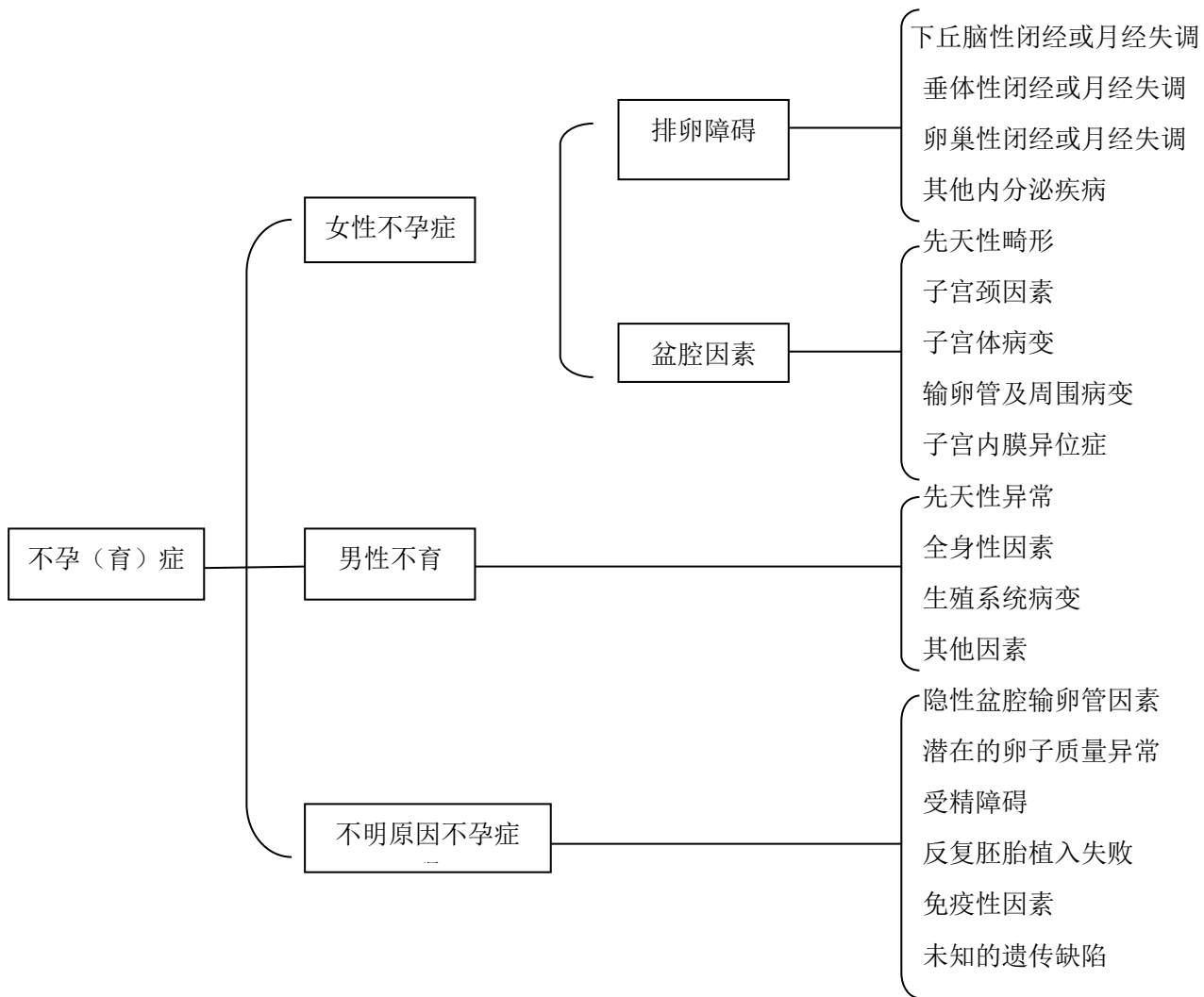
WHO将不孕症定义为夫妇婚后同居、有规律正常的性生活满1年、未避孕而未孕者^[2]。经临床研究统计大约85%的夫妇可在1年内获得妊娠，因此，约15%的夫妇可能患有不孕症，而需进行不孕因素的评估。为了明确不孕症的致病因素，制定相应的治疗方案。临床实践中对不孕症患者的检查手段不断更新与完善。上世纪70年代《临床妇科内分泌及不孕症》（第一版）首次总结了不育夫妇的检查评估内容，包括病史和体格检查、性交后试验、输卵管通畅度评估（子宫输卵管造影）、排卵监测评估（基础体温）、子宫内膜活检、腹腔镜评估，抗精子抗体和精液常规分析等^[3]。近年来，随着循证医学的发展及相关临床证据的丰富，对不孕夫妇推荐评估的范围逐渐缩小到包括精液分析、排卵检测以及输卵管通畅性的评价^[4]。经过这三方面基本评估，大部分不孕夫妇能找出相对明确因素，如排卵因素、盆腔输卵管因素、男方因素。少数患者仍无明显不孕病因，这也导致对其随后诊治的困惑。在不孕症的诊治管理中，有许多学者及学术组织提出了UI的概念。例如Siristatidis等^[5]，Hatasaka等^[6]，2006年ASRM指南^[7]，2013年NICE临床指南^[8]等对UI概念表述大同小异，归纳起来UI可定义为夫妇有规律的、未避孕的性生活1年以上，经过标准的不孕症三方面基本检查（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。但是，对于40岁以上妇女UI的内涵有所不同，因为这部分患者不孕主要因为年龄相关的卵巢功能低下，产生卵子的数量及质量均下降^[9]，属于年龄相关性生育力低下范畴。同样，在我国的《妇产科学》第8版，《不孕（育）症的诊断标准》，《生殖医学临床诊疗常规》^[10-12]等相关教材也在阐述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^[13]。最近，许多临床医生和学者的对UI的概念提出质疑，认为UI这个诊断很大程度上取决于所应用诊断检查的数量、质量和性质^[13]。有学者指出随着诊断手段的不断改进，诸如子宫内膜异位、输卵管性不孕、卵巢功能低下和免疫

因素不孕的患者应剔除出UI的范畴^[5]。但也有学者认为，UI的管理应从临床和实践角度、经济成本与诊断价值全面考量，仅基于三大不孕基本评估检查而诊断UI的确需要商榷，可能缺乏科学的严谨性。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。况且，做一个更“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有价值。

因此，在不孕症的临床管理中，我国关于不孕（育）症的诊断路径明确了不孕病因评估的评估制。经不孕常规检查评估后的不孕（育）的病因诊断分类概览见图1：

【共识推荐】不明原因不孕症定义：有规律、未避孕性生活1年以上，通过不孕症三项常规评估（精液分析、子宫输卵管通畅度、排卵监测）仍未能发现明显不孕原因的不孕状态可诊断不明原因不孕症。（证据等级 GPP）

图 1 不孕（育）的病因诊断分类概览：



1.2 不明原因不孕症的发病率是多少？

由于定义、标准评估内容的差异，文献对 UI 的发病率报道不一，大约有 8%-37%的不

孕夫妇在完成不孕基本评估检查后诊断为 UI^[9, 14, 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。在我国的《妇产科学》第 8 版^[12]提出 UI 属于男女双方均可能同时存在的不孕因素约占不孕病因的 10%~20%，可能的病因包括免疫性因素、潜在的卵母细胞质量异常、受精障碍、隐性输卵管因素、植入失败、遗传缺陷等因素，但应用目前的检测手段无法确诊。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。并且我们缺乏关于全国性的 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 4.8%，与国外报道相比偏低^[16]。

【共识推荐】目前无足够的研究证据显示我国不明原因不孕症的发病率

2、不明原因不孕症的诊断标准是什么？

目前，据国外文献报道，不明原因不孕症的诊断标准基本达成共识。在 NICE，ASRM 和 ESHRE 相关指南或共识^[7, 8, 17]中已基本明确 UI 的诊断标准，包括排卵监测评估、输卵管通畅度和男方精液三方面检查内容，当标准检查所有结果无明显异常时可诊断 UI。ASRM 在女性不孕诊断评估共识^[18]中也提出如果患者要求或者有相关指征，如患者存有子宫内膜异位症的体征和症状，输卵管不通的危险因素病史、或 HSG/超声异常、没有其他明确辅助生殖技术指征的不孕人群，可以有选择性地进行腹腔镜检查，不推荐在 UI 不孕妇女常规实施诊断性腹腔镜评估。在我国不明原因不孕症的诊断标准尚未统一。我国的《妇产科学》第 8 版，《不孕（育）症的诊断标准》，《生殖医学临床诊疗常规》^[10-12]等亦提出通过精液常规、排卵检测、盆腔和输卵管通畅性检查未发现明显异常可诊断为 UI。但也专家学者^[11]提出必须经腹腔镜手术明确诊断方能诊断 UI。而 NICE，ASRM 和 ESHRE 的共识^[8, 19, 20]在 UI 诊断标准中对输卵管的通畅度评估标准可依据 HSG 或腹腔镜评估。诊断标准是疾病诊断的最基本要求，标准中规定的诊断条件，在临床诊断过程中应全部考虑，我国不孕症的临床路径也强调，可以根据患者个性化情况酌情增加针对性的进一步辅助检查，腹腔镜手术检查应属于这一范畴。如果为了明确 UI 的可能病因，所有的 UI 妇女必需实施腹腔镜检查，有可能导致过度检查。总之，不明原因不孕症是诊断性术语，通过临床检查方能做出诊断，其诊断依赖于各种检查的范围和精确度。基于现在人类生殖功能的医学知识和检查的局限性，尤其是对影响生育潜在因素的精确评估是困难的，不精确的诊断方法实际上增加了临床诊疗盲区。扩大不孕症基本的评估检查范围，是否可以改善生育机会存在争议，但显然会增加诊疗成本和患者负担。

【共识推荐】推荐UI诊断标准：

通过不孕症三项标准基本评估检查（精液分析、输卵管通畅度检查、排卵监测评估）仍未能找到具体的不孕因素，可诊断UI（证据等级 GPP）。

2.1 男性不育的评估

2.1.1 男性不育评估，应选哪些基本评估检查方法？

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另外的 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^[21]。精液检查需按照 WHO 第五版标准，以确保检查的质量可靠^[21]。根据 2013 年 NICE 临床指南，如果第一次的精液分析异常，应该 3 个月后复查。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^[8]。性交后试验（Post coital test, PCT）自 1866 以来得到了广泛的应用，PCT 即评估性交后宫颈粘液样本中精子的运动情况，曾被认为是基本的不孕症评估的重要组成部分。然而，以往的研究显示，性交后精子活力和妊娠结局之间的相关性较差^[22]。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^[23]。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^[21, 24-27]。目前 ASRM 指南中，PCT 不再推荐为常规不孕症评估的一部分^[21, 28]。

【共识推荐】男性不育的基本评估检查为：

- ① 推荐进行 ≥ 2 次精液检查，其中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）
- ② 不推荐性交后试验为不孕不育夫妇的基本评估检查（证据等级 A）

2.2 女性不孕的评估

2.2.1 如何选择子宫和输卵管通畅度检查的检测方法？

子宫形态和输卵管通畅度的评估是女性不孕症评估中重要的组成部分。目前常用的方法如下：

2.2.1.1 子宫输卵管通液术

输卵管通液术简便廉价，但准确性不高。因为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。因为通液是一种盲性操作，无直视指标，更不能进行不孕的病因诊断。只能作为临床初步评估输卵管通畅度的筛选方法，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，目前输卵管通液术更多的是用于疏通输卵管手术后的辅助治疗^[29]。

2.2.1.2 子宫输卵管造影（hysterosalpingography, HSG）

目前，X 线下子宫输卵管造影（HSG）被认为是评估输卵管通畅性最好的试验，是通过宫颈管注射显影介质对子宫腔和输卵管进行影像学评价^[21]，仍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^[8]。2011 年 Broeze 等人^[30]

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，通过输卵管壶腹部周围出现对比造影剂池判断输卵管周围粘连，评估输卵管周围病变及子宫内膜异位症相对更不可靠。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，可能有粘连于子宫直肠陷凹的卵巢和正常解剖位置的输卵管^[31]。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。与腹腔镜通液比较，HSG 特异性是 83%，敏感性是 65%^[8]。

2.2.1.3 腹腔镜下行输卵管通液术

腹腔镜可在直接视觉下检查盆腔生殖解剖，可以弥补 HSG 在检测输卵管通畅性及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。根据 2013 年 NICE 临床指南指出输卵管通畅评估，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，应该通过子宫输卵管造影术筛查输卵管通畅度，因相比单纯腹腔镜，HSG 具有微创、更有效利用资源的特点。然而，子宫输卵管造影术中显示输卵管通畅并不表明拾卵会正常发生。例如，患有严重子宫内膜异位症的妇女可能有粘连于子宫直肠陷凹的卵巢和正常的输卵管。对于考虑有上述合并症的女性患者，腹腔镜下行输卵管通染料液术可以同时输卵管和其他盆腔情况进行评估。因此，腹腔镜下输卵管通液可以弥补 HSG 的不足。也有研究表明在 HSG 检查正常或是单输卵管堵塞中腹腔镜检查出盆腔病变，以轻度子宫内膜异位为主，不影响不明原因不孕症的基本诊治管理^[18]。根据美国生殖医学会指南，在下列情况下需行腹腔镜检查：不明原因不孕的妇女或有子宫内膜异位症体征和症状或被怀疑有输卵管粘连的因素^[18]。不建议腹腔镜是输卵管通畅度的常规检查，而是有指征情况下进行。

2.2.1.4 超声子宫输卵管造影

超声下子宫输卵管造影（hysterosalpingo-contrast sonography，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，也逐步向临床推广。HyCoSy 不仅可以显示宫腔、输卵管、盆腔的情况，而且还可以发现子宫肌层和卵巢疾病。有研究已经证实 HyCoSy 和 HSG 与“金标准”宫腹腔镜下亚甲蓝通液在评价诊断结果准确性方面有较好的一致性。另一项研究不孕症患者 SHG(Sonohysterography，SHG)与评估输卵管通畅度，经腹腔镜手术后诊断一致率 SHG 不如 HSG^[32]。其他研究比较 SHG 与腹腔镜检查结果发现，采用生理盐水作为介质 SHG 与腹腔镜检查结果一致率只有 79%，而如果采用超声对比剂则高达 94%。虽然 SHG 显示输卵管通畅性的能力可能不如 HSG，诊断输卵管通畅性准确率高达 80%^[33]。它仍然是一个简单，安全，廉价，总体耐受性良好的技术。

2.2.1.5 宫腔镜检查

宫腔镜不是输卵管通畅度的基本评估检查。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，并实施手术，对不孕症的检查有实用价值^[34]。它通常可以用于 HSG 和超声异常的进一步评估和治疗^[18]。2015 年 ASRM 提到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^[18]。但 2016 年发表的 TROPHY 等人的研究^[35]和 inSIGHT 等人的研究^[36] 证明对于宫腔影像学检查正常的不孕症患者，辅助生殖技术的术前进行宫腔镜检查术并无获益。因此，在不孕基本评估检查中，不建议宫腔镜是常规检查手段^[37]。

【共识推荐】子宫输卵管通畅度检查：

- ① 推荐首选 X 线下子宫输卵管造影（HSG）（证据等级 A）
- ② 可推荐超声下子宫输卵管造影（证据等级 B）
- ③ 不建议诊断性腹腔镜下通液检查作为 UI 诊断的常规检查（证据等级 B）
- ④ 如果不孕妇女有盆腹腔疾病史（如盆腔炎、异位妊娠史或子宫内膜异位症的症状、体征等）可考虑进行诊断性腹腔镜检查（证据等级 GPP）

2.2.2 如何评估排卵及卵巢储备功能？

排卵功能障碍存在约 40% 的不孕妇女中，经常表现为月经紊乱，这在大多数妇女的病史中可体现。月经异常的患者需追究深层原因，如多囊卵巢综合征、甲状腺疾病、高催乳素血症和继发于体重变化引起的下丘脑问题。既往月经周期正常是有规律排卵的标记，只有很少一部分为无排卵而有规律月经周期的病人，她们月经后半周期血清孕酮 $< 3\text{ng/ml}$ ^[21]。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）试剂盒、黄体中期血清孕酮的测定和内膜活检评估分泌期内膜的发育情况。虽然对于依从性好的病人 BBT 记录是一个花费最小的检测方法，但是病人常常对此困惑，而且很难坚持^[21]。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 监测确定同房时间是有意义的^[38]。在月经周期为 28 天的妇女的第 21 天进行黄体中期孕酮水平的测定，然而月经周期不规律的妇女往往不能准确计算她们是否处于黄体中期。这样的妇女，使用排卵试剂盒可以更好确定 LH 峰后的 7-8 天检测血清孕酮水平。血清孕酮水平高于 3ng/mL 表明排卵发生，高于 10ng/mL 是最佳的。虽然子宫内膜活检结果以前用于诊断黄体功能不全，但是这与不孕状态无相关性，因此，子宫内膜活检不再作为不孕的常规检查^[21, 39-43]。B 型超声检测卵泡发育，推荐使用经阴道超声检测卵泡发育情况，检测的内容包括：子宫大小、形态，肌层回声、子宫内膜厚度及分型；卵巢的基础状态：卵巢的体积、双侧卵巢内 2~10mm 直径的窦卵泡数计数、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（Luteinized Unruptured Follicle Syndrome, LUFs）以及是否有输卵管积水的征象^[12]。



基于相对无创的检查方式，部分医生将卵巢储备功能的评价作为评估不孕不育的一线方法。根据 2012 年 ASRM 指南，卵巢储备评估应该包括月经第 3 天的血清卵泡刺激素（Follicular stimulating hormone FSH）和雌二醇(Estradiol E2)水平、克罗米芬兴奋试验、超声监测卵巢窦卵泡数（Antral follicle count AFC）^[20]。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^[21]。根据 2013 年 NICE 临床指南，女性年龄是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^[8]。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^[44]。我国《高龄女性不孕诊治指南》^[45]指出卵巢储备功能评估的指标：1、年龄；2、基础性激素及细胞因子水平测定，其中基础性激素包括基础卵泡刺激素（FSH）、黄体生成素（Luteinizing hormone LH）、雌二醇（E2）、睾酮（Testosterone T）、催乳素（Prolactin PRL），一般在月经第 2~4 日进行抽血检测。细胞因子包括：血清抗苗勒管激素（Anti-mullerian hormone AMH）和抑制素 B（Inhibin-b INH-B）。3、影像学指标：超声检查卵巢大小、基础窦卵泡数目和卵巢基质血流等；4、卵巢刺激试验。但最近有相关文献对卵巢储备（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^[13]。

【共识推荐】

推荐评估排卵检查：

- ① B 超监测卵泡发育（证据等级 GPP）
- ② 黄体中期孕酮测定（ $\geq 3\text{ng/ml}$ ）（证据等级 GPP）
- ③ 尿 LH 监测（证据等级 C）
- ④ 月经规则的女性，有排卵的可能性大（证据等级 B）

不推荐用基础体温、子宫内膜活检评估排卵（证据等级 GPP）

推荐年龄 ≥ 35 岁的女性，可尽早进行卵巢储备功能的评估：包括基础性激素、AMH、超声监测基础卵巢窦卵泡数等（证据等级 GPP）

2.2.3 诊断性腹腔镜在 UI 诊断中应用的指征是什么？

腹腔镜可以在直接目视下检查盆腔解剖异常和输卵管通畅性，还能检查输卵管功能，恢复正常盆腔结构，可发现盆腔疾病并同时行手术治疗。回顾近几十年的文献可发现，诊断性腹腔镜检查在 UI 女性患者中的使用在国内外一直争议不断，支持者主要来自于 2000 年以前的相关研究^[46-49]，他们认为腹腔镜允许直接的视觉检查盆腔生殖解剖，可以弥补 HSG 在检测评估输卵管通畅性及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，而且是诊断子宫内膜异位症、盆腔结核等疾病的金标准。腹腔镜可发现 HSG 检测不出的可能造成不孕的一些盆腔异常，在发现盆腔异常的同时进行相应的手术治疗以提高术后妊娠率，同时根据术中情况选择 UI 患者最佳治疗方案，以帮助患者尽快成功获得妊娠。而反对者则提出腹腔镜是一种有创的检查，并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，对术者的技术和经验有较高要求；腹腔镜虽可识别程度较小的输卵管疾病和子宫内膜异位症，但对于双侧输卵管通畅的患者，腹腔镜检查发现的这些轻度异常（如轻度子宫内膜异位症等）并不改变临床对 UI 按期待治疗，促排卵治疗，腹腔镜或辅助生殖技术的治疗策略；对于大部分患者来说，腹腔镜检查不仅增加了经济负担还增加了手术风险，因此 2000 年以后的临床研究^[1, 6, 18, 21, 50]多数不支持常规 UI 诊断过程进行必需行腹腔镜检查，仅建议作为有指征的备选检查之一。ESHRE 及英国皇家妇产科学会（RCOG）在其子宫内膜异位症诊治指南中提出，对 I/II 期内异症的不孕症患者应行腹腔镜手术（异位病灶切除或消融）包括粘连分解，而不是仅行诊断性腹腔镜检查，可提高妊娠率^[19]。而 2015 年的 ASRM 指出对那些有明确临床症状、或危险因素、或 HSG/超声异常、没有其他明确 ART 指征的人群，可以有选择性地行腹腔镜检查，腹腔镜检查在无症状或者影像学正常女性的作用是较低的。对于长期（大于 3 年）不孕的无明确异常的年轻妇女，腹腔镜或许可作为一个诊断方法^[18]；因此，ASRM 不建议在不孕不育女性的基本评估中进行常规腹腔镜检查^[4, 51, 52]。

【共识推荐】有条件推荐行诊断性腹腔镜检查：如对阑尾炎，慢性盆腔炎，异位妊娠史或子宫内膜异位症的症状、体征等 UI 患者可推荐进行诊断性腹腔镜评估检查（证据等级 B）；对于不孕年限长（大于 3 年），影像学检查未提示明显异常，可以考虑行腹腔镜评估检查（证据等级 GPP）。

2.3 是否应当对不明原因不孕症患者进行常规的免疫因素筛查？

免疫性不孕是由 Meaker 1922 年首次提出。免疫因素在生殖中的作用已备受关注，据文献报道一些证据来支持免疫因素在女性不孕中的相关作用^[53, 54]。文献报道多达 20% 的男性和女性受到自身免疫性疾病的影响^[55]。目前发现与不孕有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。虽然初步的研究表明，免疫功能异常与早期生殖功能障碍有关，但更多严谨的研究未能证明它们之间存在因果关系^[56]。国外有学者提出，免疫因素与不孕没有明确的联系^[57]。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）。但研究仅停留在基础理论推导阶段，其具体机制尚未阐明；大多临床研究也只证明免疫因素与不孕有相关性，没有证据证明它们存在因果关系。因此，美国生殖医学会（ASRM）指出常规免疫测试对于不孕不育的夫妇是昂贵的，且不能预测妊娠结局。ASRM 关于不孕症评估的指南中提出不孕常规评估中不推荐免疫因素的检查^[58, 59]。我国人民卫生出版社 2013 年出版的《妇产科学》第 8 版，《不孕（育）症的诊断标准》，《生殖医学临床诊疗常规》^[10-12]中指出免疫因素归属于不明原因不孕症可能因素的范畴。免疫因素筛查是经基本不孕评估并诊断 UI 后，根据 UI 夫妇的临床特征而需要进行的进一步筛查。

【共识推荐】不推荐不孕（育）症的基本评估检查进行免疫因素筛查，不推荐免疫因素筛查是诊断 UI 评估检查的标准（证据等级 GPP）。

表 2：诊断不明原因不孕症定义与诊断标准及证据级别

文献出处	发表时间	文章类型	作者结论	证据分级	推荐分级
Hum Reprod.1995 May;10(5):1246-71 ^[1]	1995	ESHRE 指南	不孕症首选三项检查：输卵管通畅评估（HSG 或腹腔镜检查）、排卵评估（孕酮测定）和精液液分析。其他检查可应用于特定人群。	4	GPP
Fleischer AC, Vasquez JM, Cullinan JA, Eisenberg E. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1997,16(6):381-4; quiz 5-6.	1999	病例对照研究	本研究比较 SHG 与腹腔镜检查结果发现，采用生理盐水作为介质 SHG 与腹腔镜检查结果一致率只有 79%，而如果采用超声对比剂则高达 94%	2	B
Darwish AM, Youssef AA. Gynecologic and obstetric investigation. 1999,48(1):43-7.	1999	病例对照研究	此项研究比较手术治疗不孕症之前 HSG 与 SHG 的诊断价值，发现在评估输卵管因素不孕上 SHG 并不优于 HSG。	2	B
Arch Gynecol Obstet (2003) 267:177-188 ^[60] .	2003	综述	UI 诊断首选检查包括精液分析，输卵管通畅测试（HSG 或腹腔镜检查）和黄体中期孕酮检测。	4	GPP
Rev Obstet Gynecol.2008 1(2):69-76 ^[21] .	2008	综述	在诊断 UI 之前需及时进行不孕症评估，包括精液分析、排卵评估、卵巢储备评估、子宫输卵管影像学评估。	4	GPP
Broeze K A, Opmeer B C, Van G N, et	2011	荟萃分析	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%。	2	B

al.Human Reproduction Update, 2011, 17(3):293 ^[30] .					
谢幸, 苟文丽. 妇产科学.第 8 版[M]. 人民卫生出版社 ^[12] ,	2013	教材	UI 约占不孕病因的 10%~20%，是一种生育力低下的状态，可能的病因包括免疫性因素、潜在的卵母细胞质量异常、受精障碍、隐性输卵管因素、植入失败、遗传缺陷等因素，但应用目前的检测手段无法确诊。	4	GPP
乔杰. 生殖医学临床诊疗常规[M]. 人民军医出版社 ^[10] .	2013	教材	UI 的诊断属于排除性诊断，精液常规、排卵检测、盆腔和输卵管通畅性检查未发现明显异常可诊断为不明原因不孕。	4	GPP
Obstet Gynecol Surv. 2014Feb;69(2):109-15 ^[1] .	2014	综述	诊断 UI 需经过标准的不孕症三方面评估（精液分析、排卵评估和输卵管功能评估）而未发现异常，其他更多检查（如轻微排卵功能障碍，配子质量，精子功能障碍，子宫内膜容受性，黄体期缺陷等）都曾引入 UI 的诊断或解释不孕原因，但均因为过高的假阳性率而目前不再被推荐应用。	4	GPP
J Reprod Infertil, Vol 16, No 1, Jan-Mar 2015 ^[13] .	2015	综述	UI 的诊断需进行精液分析、排卵功能和黄体功能评估和 HSG 或者腹腔镜评估输卵管功能，其他检查如子宫内膜活检，卵巢储备（AMH，AFC），PCT 和血清催乳素水平的在 UI 诊断价值存在争议。	4	GPP
Fertil Steril.2015 Jun;103(6):e44-50 ^[18] .	2015	ASRM 专家 共识	不孕症基本评估：精液分析，排卵评估（BBT、黄体期孕酮），子宫输卵管评估（HSG，子宫超声显像术）。有指征者行腹腔镜检查，HSG 或超声提示异常者行宫腔镜检查，PCT 和内膜活检不再作为标准评价内容，卵巢储	4	GPP

			备减少或需促排卵治疗的女性行卵巢储备功能评估。		
--	--	--	-------------------------	--	--

综合上述内容，总结不孕症评估流程图如下（图 2）：

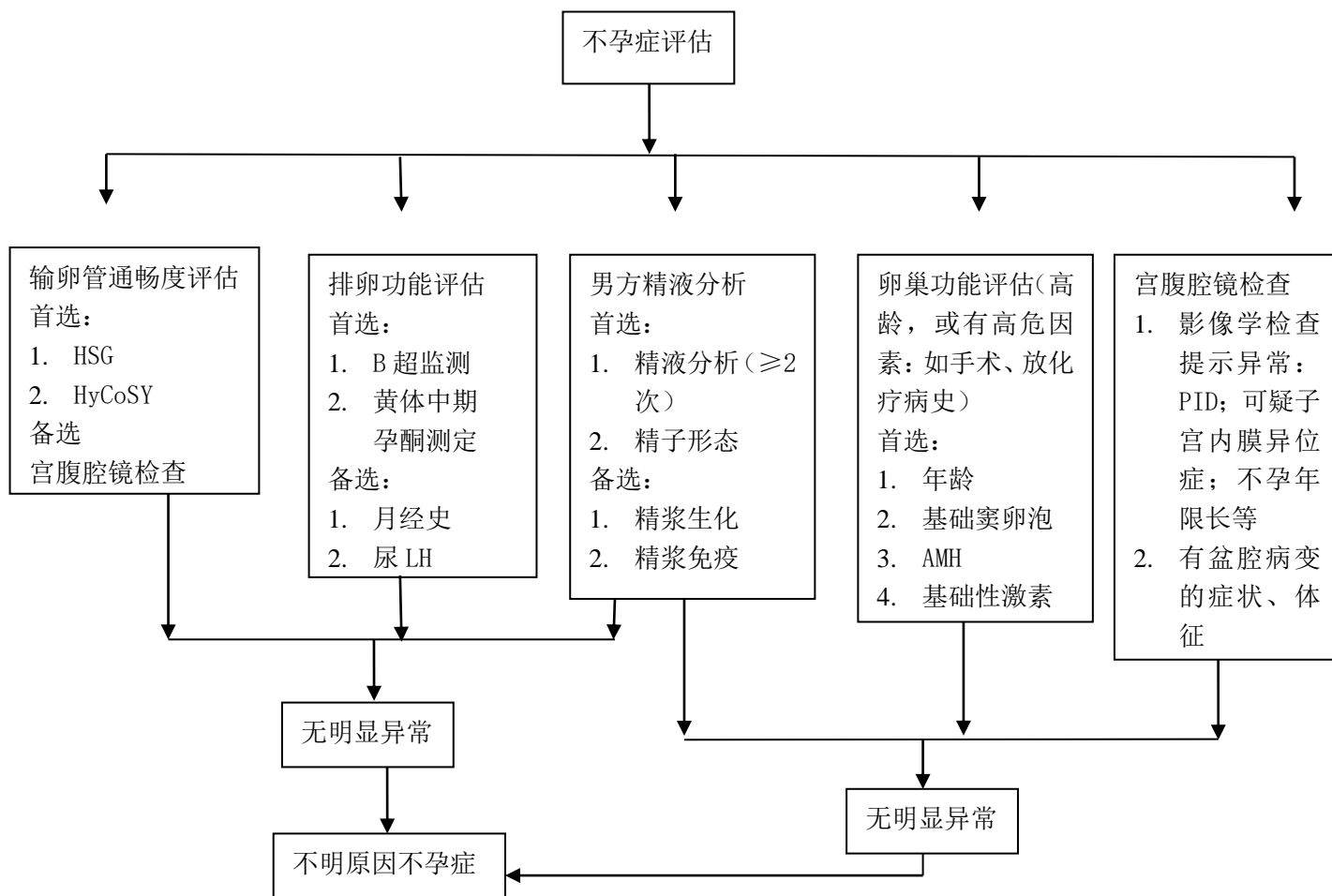


图 2 不孕症评估流程

3、UI 的治疗

由于没有一个明确特定的生殖缺陷或功能的损害^[21, 61]，UI 尚无统一的治疗策略。当然，我们无法找到夫妇不孕不育的原因并不意味着没有原因。由于部分不明原因不孕夫妇可能仅是生育延迟，仍有自然怀孕的可能，因此不明原因不孕症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、体外受精-胚胎移植。

3.1 UI 患者选择期待治疗应当考虑哪些关键因素？

不明原因不孕夫妇未经过任何治疗，有一部分夫妇可成功妊娠^[62, 63]。这可能是 UI 患者处于正常生育力波动的下限，并没有呈现出生殖功能缺失^[16]。由于女性的生殖能力在 32 岁时开始逐渐下降，37 岁后下降更快，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^[64, 65]。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 模型是能为不明原因不孕症患者提供单次关于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^[66]。最近的相关文献认为使用 Hunault 的预测模型计算自然怀孕的概率，得到如果一年内自然怀孕的概率>40%，则推荐 6-12 个月期待治疗，避免过度治疗^[67]。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 UI 夫妇提供的基本建议，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，但不包括积极的临床治疗和干预措施^[8]。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^[9]。UI 夫妇期待治疗后的妊娠率文献报道不一。Nardelli 等人回顾性分析了 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^[68]。当女方年龄大于 35 岁且不孕年限大于 3 年，期待疗法较难以成功妊娠^[9]，因此期待治疗适用于年轻、不孕年限短的 UI 女性^[60]。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^[8, 21]。有证据表明对于不明原因不孕夫妇，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^[69]。NICE 关于生育力的指南提出，对于年龄小于 35 岁的不明原因女性，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^[8]。2012 年的一项系统评价^[9]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，推荐年龄小于 35 岁且不孕年限小于 2 年的女性，在进行期待治疗 2 年后，如未孕者，下一步积极治疗。总之，UI 期待治疗管理应重点关注 UI 夫妇的临床特征的两个变量，年龄与不孕年限。

【共识推荐】UI 期待治疗：

① 推荐年龄<35 岁的不明原因不孕女性（不孕评估检查无卵巢功能减退证据），不孕年限≤2 年，可先选择期待治疗 6 月~12 月；如在期待治疗后仍未孕，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）

② 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）

3.2 积极治疗

3.2.1 腹腔镜手术对 UI 的治疗价值是什么？

临床研究表明，腹腔镜检查术后发现 I-II 度子宫内膜异位症可能是 UI 的主要不孕原因。当前对于腹腔镜手术在 UI 的诊疗过程中的运用，国内外均存在的争议。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为准确的发现并处理 UI 患者的隐秘性盆腔异常，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^[70, 71]。另一篇 2002 年发表的 Cochrane 关于 UI 综述得出的同样结论，通过腹腔镜手术治疗轻度的子宫内膜异位症可提高妊娠成功率，但作者提出“这方面相关研究有一些方法学的问题，此结论仍需进一步的研究”^[72]，其结论有待商榷。不支持者大多认为腹腔镜是一种有创检查，可能存在相关的手术及麻醉风险，并且对手术操作者的要求较高^[6, 21]。2013 年 NICE 子宫内膜异位症相关性不孕的管理指南建议对轻度子宫内膜异位症和 UI 相同的干预措施，即按期待治疗，促排卵、辅助生育治疗的程序^[8]。一项来自埃及的关于 UI 腹腔镜手术治疗的随机对照试验发现：诊断 UI 的 512 名妇女随机分两组行促排卵+适时同房治疗，实施腹腔镜手术为研究组，未实施腹腔镜手术为对照组。治疗 6 周期后统计结果显示临床妊娠在研究组(44.7%)和对照组(41.7%)，差异没有统计学意义，两组流产率也无统计学差异。该研究认为在 UI 管理中建议腹腔镜手术前应先尝试促排卵指导性生活治疗^[71]。最新的一篇 2017 年的回顾性分析^[73]提到，宫腹腔镜发现 UI 患者盆腔问题，患者有需要的可以选择辅助生殖技术助孕，而手术中未发现异常的 UI 患者，选择辅助生殖技术并不能提高妊娠率。如果 UI 妇女已经进行腹腔镜检查，并且确诊为轻度子宫内膜异位症，可以同时行子宫内膜异位症病灶切除^[21]。然而，目前的文献不支持对所有 UI 患者必需进行腹腔镜手术检查。

【共识推荐】腹腔镜手术：

① 不推荐 UI 患者常规进行腹腔镜检查/治疗，有条件推荐行腹腔镜检查/治疗（如怀疑 I/II 期子宫内膜异位症患者，或者有盆腔粘连危险因素的患者可考虑行腹腔镜检查/治疗）（证据等级 GPP）

② 在腹腔镜手术前应考虑尝试促排卵+适时性交治疗 3~6 周期（证据等级 B）

3.2.2 不明原因不孕症患者行 IUI 的指证是什么？

IUI 治疗是 UI 的适应证之一。IUI 是将优化处理过的精子悬液通过导管直接注入子宫腔内使精卵自然结合达到妊娠目的的一种辅助生育技术，作为一种简便经济的助孕技术，在辅助生殖领域得到广泛应用。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 标准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子而提高妊娠的可能性；另一方面可能是采用 IUI 的方式将洗

过的精子进入子宫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制订的促排卵药物使用规范指导下。曾经的观点 UI 女性可以首选克罗米芬（Clomifene citrate CC）促排卵治疗^[74]，但在近期的一些研究^[8, 74-78]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，并不能提高活产率。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（human menopausal gonadotrophin 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^[79, 80]。IUI 可以采用自然卵巢周期模式，亦可联合 OI 治疗^[81]。有证据表明自然周期 IUI 并不比期待治疗更有优势，因为自然周期 IUI 与期待治疗相比并没有表现出更高的活产率^[76, 81]，促排周期 IUI 较自然周期 IUI 能提高活产率^[81]。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）和 OI+IUI 具有相同的活产率，但 OI+IUI 相较 IVF-ET 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^[79, 80]。控制性超促排卵（Controlled ovarian hyperstimulation COS）中重组 FSH 和 HMG 使用较多，然而由于 FSH 联合 IUI 与 CC 联合 IUI 相比，并没有更高的妊娠率，因此该文作者不推荐重组 FSH COS 联合 IUI 作为首选治疗。综上所述，对于年龄小于 35 岁的，如行期待治疗 1 年以后仍未孕的，或者轻度男方因素导致不孕的夫妇可以考虑 OI+IUI 治疗。

【共识推荐】

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

（证据等级 B）

UI 患者 IUI 指征：

推荐年龄 <35 岁且不孕年限 >2 年，或年龄 35-39 岁 可行 OI+IUI 治疗 3-6 个周期，对于 >40 岁 UI 患者，可考虑尝试 OI+IUI 治疗 3 个周期。如果仍不孕，可考虑转 IVF-ET 助孕。（证据等级 GPP）

3.2.3 何种情况下 UI 夫妇需选择体外受精/卵母细胞浆内单精子注射助孕治疗？

IVF 被认为是多数不孕症患者的最终治疗手段，因此，IVF 治疗也是 UI 的治疗方法之一^[79]。为了获取更多成熟卵用于受精，IVF 术前一般先进行 COS 治疗。具体用药方案可以参考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》^[82]。IVF 虽然昂贵、有创，在促排卵过程中可能会导致多胎妊娠、卵巢过度刺激综合征等发生，但却是最为有效的治疗方法，表现出更高的活产率、妊娠率^[7, 13, 21, 76]，可以通过限制移植胚胎个数以降低多胎妊娠的发生几率^[60, 83]，对于 UI 或轻度男方因素所致自然受孕几率较低的夫妇，作为一级处理的 IVF-eSET 和 OI+IUI 活产率相仿^[84]。

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选择。大多数不孕夫妇在接受促性腺激素（Gonadotropins Gn）联合 IUI 治疗的前 3-4 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，对于年龄小于 40 岁的 UI 女性，建议经过 3-4 个治疗周期后仍未孕的应考虑实行 IVF^[79]。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^[85-87]。因此，对于这部分女性，如不孕年限短可先尝试 2 个 Gn 联合 IUI 治疗周期，如果仍未孕即考虑转 IVF^[9, 79, 85]。而年龄大于 42 岁的 UI 女性则可以不经其他治疗方式，直接选择 IVF 助孕^[81, 85]。

【共识推荐】UI 患者 IVF-ET 指征：

① 可推荐 <35 岁 UI 患者经过期待治疗 6~12 月以及 OI+IUI 3-6 个周期治疗仍未受孕的可考虑进行 IVF-ET 助孕

② 对于 35-39 岁不孕年限较长(>3 年)的 UI 患者也可以考虑直接行 IVF-ET 助孕

③ 对于 >40 岁 UI 患者，可考虑尝试 OI+IUI 治疗 3 个周期，如不孕行 IVF-ET 助孕
(证据等级 GPP)

不明原因不孕治疗建议及证据级别 (表 3)

文献	发表时间	研究类型	作者结论	证据分级	推荐分级
Hughes E, et al. John Wiley & Sons, Ltd. 2002; 65(2): CD000057 ^[75] .	2002	系统评价	没有证据支持克罗米芬对不明原因性不孕有临床效益。克罗米芬会增加多胎妊娠风险，超过 12 个周期使用罹患卵巢癌的风险增加三倍。	1	A
Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems (NICE 2004) ^[38] .	2004	指南	BBT 和尿 LH 监测指导同房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 监测确定同房时间是有意义的。	4	GPP
Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility & Sterility. 2006; 86(1): 111-4 ^[7] .	2006	专家共识	来自随机对照试验的一级证据支持短期行 IUI、克罗米芬、促性腺激素以及辅助生殖技术(IVF)治疗不明原因性不孕，但仅以 IUI 或克罗米芬治疗仍不全面。辅助生殖技术(IVF)较 IUI 和克罗米芬更加昂贵。辅助生殖技术和促排卵治疗可导致多胎妊娠、卵巢过度刺激等不良反应。	4	GPP

T Dankert,et al. Human Reproduction.2007;22(3):792-797 ^[74] .	2007	随机对照试验	克罗米芬和重组 FSH 均会导致卵巢过度刺激。活产率两者之间并无显著差异。从经济角度来说，克罗米芬更具成本效益，因此可以作为首选。	2	B
S Bhattacharya,et al. BMJ.2008;337:a716 ^[76] .	2008	随机对照试验	对于不明原因性不孕夫妇，现有治疗（经验性使用克罗米芬以及 IUI）与期待治疗相比，并不能提高活产率。	2	B
A. Badawy, M. Khiary, A. Ragab, M. Hassan & L. Sherif. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 30:7, 712-715 ^[88] .	2010	随机对照试验	对于不明原因不孕症患者腹腔镜检查可以推后，可以先促排检测指导同房 6 个周期仍未孕，如有必要再行腹腔镜检查。	2	B
IM Custers,et al.Fertility & Sterility.2011;96(5):1107-11 ^[84] .	2011	随机化预实验	对于不明原因性不孕或轻度男方因素导致不孕而自然受孕几率较低的夫妇，作为一级处理的 IVF-eSET 和 IUI-COS 具有等价效应。	2	B
van den Boogaard NM,Oude Rengerink K,Steures P,et al.Human reproduction (Oxford, England),26(7):1784-1789 ^[67] .	2011	队列研究	提倡用使用 Hunault 的预后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，避免过度治疗。	2	B
IM Custers,et al.Human Reproduction.2012;27(2):444-450 ^[69] .	2012	随机对照试验	对于不明原因性不孕夫妇,最初 6 个月期待治疗，成本较为节约，同时并不延长怀孕时间，影响怀孕几率	2	B
SM Veltman-Verhulst,et al.Cochrane Database of Systematic Reviews.2012(9):CD001	2012	系统评价	有证据表明促排周期 IUI 较自然周期 IUI 能提高活产率；在促排周期中，IUI 较定时同房（Timed intercourse TI）更能提高妊娠可能。一项多中心试验充分证实了自然周期 IUI 较期待疗法	1	A

838 ^[81] .			并无增益。		
E Fields,et al.Bmj.2013;346(346):f650 ^[8] .	2013	专家共识	关于不明原因性不孕症治疗：1.不应常规推荐 IUI； 2.不应提供口服促排卵药物(如：克罗米芬或来曲唑) 3.推荐未避孕未孕 2 年以上的不明原因性不孕症夫妇采取 IVF 治疗。	4	GPP
N O'Flynn.British Journal of General Practice.2014;64(618):50-51 ^[78] .	2014	专家共识	不应推荐不明原因性不孕患者口服卵巢刺激药物（如克罗米芬、阿那曲唑、来曲唑）治疗。	4	GPP
MM van Rumste,et al. Reproductive Biomedicine Online.2014;28(3):336-342 ^[83] .	2014	随机对照试验	IVF - eSET 持续妊娠率更高，因此应作为 UI 推荐治疗。	2	B
A Nandi,et al.Human Fertility.2015; 18(1):48-53 ^[61] .	2015	问卷调查	对于不明原因性不孕夫妇的治疗目前临床上仍不确定的策略。	4	GPP
Kersten FA,Hermens RP,BraatDD,et al.Human Reproduction, Vol.30, No.1 pp. 71-80 ^[89] .	2015	回顾性队列研究	提倡对于 UI 的治疗应当详细评估并制定合理的诊疗方案，避免过度治疗。	2	B
De C S, Tagliaferri V, Selvaggi L, et al.Arch Gynecol Obstet. Feb;295(2):427-433 ^[73] .	2017	回顾性分析	宫腹腔镜可以发现 UI 患者的盆腔问题，之后患者有需要的可以选择辅助生殖技术助孕，而手术中未发现异常的 UI 患者，选择辅助生殖技术并不能提高妊娠率	2	B
RI T jonkonfat,et al.Human Reproduction.2017;pp: 1-5 ^[80] .	2017	病例对照研究	对于不明原因性不孕和轻度男方因素导致不孕的夫妇，不能确定 IVF-SET 和 IUI-OS 相比哪一个会有更高的活产率。IUI-OS 相较 IVF-SET 同等效应下花费更低,;因此对于这些夫妇,IUI-OS	2	B

			仍是推荐为一线治疗。		
--	--	--	------------	--	--

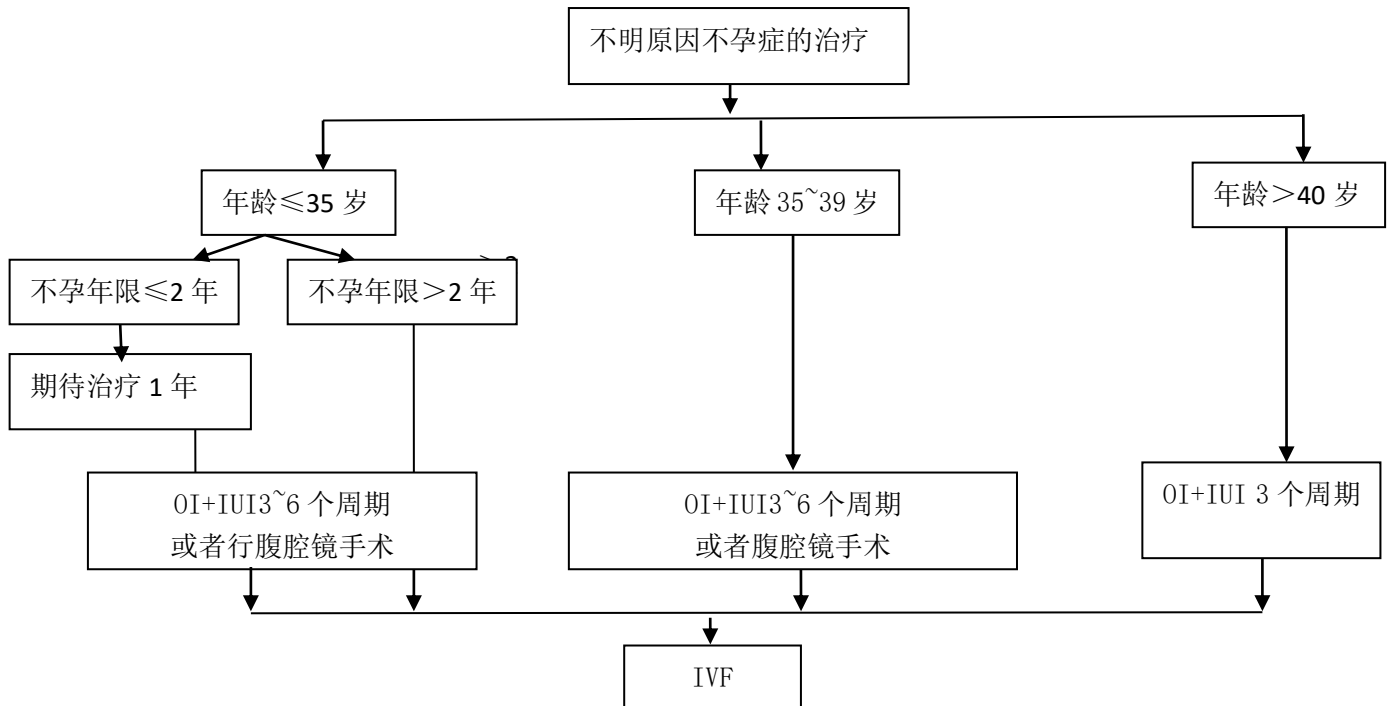


图 3 不明原因性不孕症治疗流程

4、总结和结论

综上所述，UI 的诊断目前是一种排除性诊断，在诊断 UI 之前，夫妇应进行精液分析、排卵评估和影像学检查评估输卵管和子宫因素。目前我们推荐 UI 标准诊断的目的是为了能够给患者提供预后判断和制定确实有效的诊疗计划。因此，对于 UI 的诊治，临床医生应当遵循个体化原则，结合临床经验，进行评估和治疗。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。UI 但并非没有原因，未来我们应该进一步对不明原因不孕可能的原因如卵巢、睾丸功能障碍、精子和卵母细胞质量、输卵管运输缺陷、子宫内膜容受性、种植失败、子宫内膜异位症等进行广泛的研究^[10]。我们相信随着科学研究的深入，实验室检测技术的进步，UI 潜在影响因素的具体内容将不断被揭示，UI 的诊断依据将更充分。未来将会给不育不孕夫妇尤其是 UI 夫妇提供更有效的治疗方案。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，希望将来有更多基于本共识临床试验开展，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。

参考文献:

[1] TA G, N P, YB J. Definition and epidemiology of unexplained infertility[J]. Obstetrical &



- gynecological survey. 2014,69(2):109-15.
- [2] Montoya JM, A B, C B. Diagnostics in assisted human reproduction[J]. *Reprod Biomed Online*. 2002,5(2):198-210.
- [3] 佩罗夫和凯斯. 临床妇科内分泌及不孕症[J]. 1973.
- [4] ME P, JE H-C. The progressive simplification of the infertility evaluation[J]. *Obstetrical & gynecological survey*. 2011,66(1):31-41.
- [5] Siristatidis C, Bhattacharya S. Unexplained infertility: does it really exist? Does it matter?[J]. *Human Reproduction*. 2007,22(8):2084-7.
- [6] HARRY HATASAKA M. New Perspectives for Unexplained Infertility[J]. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*. 2011,54(4):727-33.
- [7] Medicine TPCotASfR. Effectiveness and treatment for unexplained infertility[J]. *Fertility and Sterility*. 2006,86(5 Suppl 1):S111-4.
- [8] Guideline NC. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems[J]. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance 2013.
- [9] Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice[J]. *Reprod Biomed Online*. 2012,24(6):591-602.
- [10] 乔杰. 生殖医学临床诊疗常规[J]. 人民军医出版社. 2013.
- [11] 陈子江, editor 不孕(育)症诊断标准及解读. 中国中西医结合学会生殖医学分会首届学术年会暨生殖医学专业委员会成立大会; 2014; 中国上海.
- [12] 谢幸 苟. 妇产科学.第 8 版[M][J]. 人民卫生出版社. 2013.
- [13] MR S. Unexplained Infertility, the Controversial Matter in Management of Infertile Couples[J]. *Journal of reproduction & infertility*. 2015,16(1):1-2.
- [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(8):1779-807.
- [15] JA C. Overall prognosis with current treatment of infertility[J]. *Human reproduction update*. 2004,10(4):309-16.
- [16] 侯海燕, et al. 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(09):1053-9.
- [17] 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(5):1246-71.
- [18] Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*. 2015,103(6):e44-50.

- [19] Dunselman GA, *et al.* ESHRE guideline: management of women with endometriosis[J]. Hum Reprod. 2014,29(3):400-12.
- [20] Practice Committee of American Society for Reproductive M. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion[J]. Fertil Steril. 2012,98(2):302-7.
- [21] Quaas A. Diagnosis and treatment of unexplained Infertility[J]. Rev Obstet Gynecol. 2008 Spring,1(2):69-76.
- [22] SG O, FM H. Routine postcoital testing is unnecessary[J]. Human reproduction (Oxford, England). 2001,16(5):1051-3.
- [23] IZ G, CL B, A P, *al e.* The reproducibility of the postcoital test: a prospective study[J]. Obstetrics and gynecology. 1995,85(3):396-400.
- [24] Oei SG, Helmerhorst FM, Bloemenkamp KW, Hollants FA, Meerpoel DE, Keirse MJ. Effectiveness of the postcoital test: randomised controlled trial[J]. Bmj. 1998,317(7157):502-5.
- [25] Glatstein IZ, Best CL, Palumbo A, Sleeper LA, Friedman AJ, Hornstein MD. The reproducibility of the postcoital test: a prospective study[J]. Obstet Gynecol. 1995,85(3):396-400.
- [26] Griffith CS, Grimes DA. The validity of the postcoital test[J]. Am J Obstet Gynecol. 1990,162(3):615-20.
- [27] Collins JA, So Y, Wilson EH, Wrixon W, Casper RF. The postcoital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples[J]. Fertil Steril. 1984,41(5):703-8.
- [28] Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJ. Routine postcoital testing is unnecessary[J]. Hum Reprod. 2001,16(5):1051-3.
- [29] 曹华斌. 检测不孕症患者输卵管通畅性方法的评价[J][J]. 南昌大学学报(医学版). 2006,46(3).
- [30] Broeze KA, *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(3):293-300.
- [31] Novy MJ, Thurmond AS, Patton P, Uchida BT, Rosch J. Diagnosis of cornual obstruction by transcervical fallopian tube cannulation[J]. Fertil Steril. 1988,50(3):434-40.
- [32] Darwish AM, Youssef AA. Screening sonohysterography in infertility[J]. Gynecologic and obstetric investigation. 1999,48(1):43-7.
- [33] Fleischer AC, Vasquez JM, Cullinan JA, Eisenberg E. Sonohysterography combined with sonosalpingography: correlation with endoscopic findings in infertility patients[J]. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1997,16(6):381-4; quiz 5-6.



- [34] 中华医学会. 临床诊疗指南:辅助生殖技术与精子库分册[M].J]. 人民卫生出版社. 2009.
- [35] T E-T, R C, Y K, al e. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet (London, England). 2016,387(10038):2614-21.
- [36] JG S, JC K, MJ E, al e. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet (London, England). 2016,387(10038):2622-9.
- [37] 李蓉. 生殖内分泌疾病诊断与治疗[M][J]. 北京大学医学出版社. 2013.
- [38] Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems[J]. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. 2004 Feb,London (UK)(RCOG Press).
- [39] Coutifaris C, *et al.* Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status[J]. Fertil Steril. 2004,82(5):1264-72.
- [40] Kasius JC, *et al.* The impact of chronic endometritis on reproductive outcome[J]. Fertil Steril. 2011,96(6):1451-6.
- [41] Murray MJ, *et al.* A critical analysis of the accuracy, reproducibility, and clinical utility of histologic endometrial dating in fertile women[J]. Fertil Steril. 2004,81(5):1333-43.
- [42] Batista MC, *et al.* Midluteal phase endometrial biopsy does not accurately predict luteal function[J]. Fertil Steril. 1993,59(2):294-300.
- [43] Dockery P, Li TC, Rogers AW, Cooke ID, Lenton EA, Warren MA. An examination of the variation in timed endometrial biopsies[J]. Hum Reprod. 1988,3(6):715-20.
- [44] Committee on Gynecologic Practice of American College of O, Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive M. Age-related fertility decline: a committee opinion[J]. Fertil Steril. 2008,90(5 Suppl):S154-5.
- [45] 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志. 2017,37(03):13.
- [46] Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management[J]. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 1992,39(4):267-75.
- [47] Jaffe SB, Jewelewicz R. The basic infertility investigation[J]. Fertil Steril. 1991,56(4):599-613.
- [48] Chan CL, Ratnam SS. Management of unexplained infertility[J]. Singapore medical journal. 1989,30(6):584-9.
- [49] Pepperell RJ, McBain JC. Unexplained infertility: a review[J]. Br J Obstet Gynaecol. 1985,92(6):569-80.
- [50] 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):1-3.

[51] Lavy Y, Lev-Sagie A, Holtzer H, Revel A, Hurwitz A. Should laparoscopy be a mandatory component of the infertility evaluation in infertile women with normal hysterosalpingogram or suspected unilateral distal tubal pathology?[J]. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 2004,114(1):64-8.

[52] Bosteels J, Van Herendael B, Weyers S, D'Hooghe T. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice[J]. *Hum Reprod Update.* 2007,13(5):477-85.

[53] Y S, HJ C, V M, al e. Autoantibodies and prediction of reproductive failure[J]. 2006(5-6):337-44.

[54] E.Geva, A.Amit, L.Lerner-Geva, al e. Autoimmune disorders: another possible cause for in-vitro fertilization and embryo transfer failure[J]. *Human Reproduction.* 1995,10:2560-3.

[55] Cervera R. The epidemiology and significance of autoimmune diseases in health care[J]. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation Supplementum.* 2001,235:27-30.

[56] Kallen CB, Arici A. Immune testing in fertility practice: truth or deception?[J]. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2003,15(3):225-31.

[57] Coulam CB, Stern JJ. Evaluation of immunological infertility[J]. *American journal of reproductive immunology.* 1992,27(3-4):130-5.

[58] Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss[J]. *Journal of autoimmunity.* 2012,38(2-3):J266-74.

[59] Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction[J]. *Hum Reprod Update.* 2008,14(4):359-66.

[60] Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG. Diagnosis and management of unexplained infertility: an update[J]. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2003,267(4):177-88.

[61] A N, A G, A S. An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility[J]. *Human fertility (Cambridge, England).* 2015,18(1):48-53.

[62] Eimers JM, te Velde ER, Gerritse R, Vogelzang ET, Looman CW, Habbema JD. The prediction of the chance to conceive in subfertile couples[J]. *Fertil Steril.* 1994,61(1):44-52.

[63] Snick HK, Snick TS, Evers JL, Collins JA. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study[J]. *Hum Reprod.* 1997,12(7):1582-8.

[64] Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589[J]. *Fertil Steril.* 2014,101(3):633-4.

[65] Guzick DS. Age and fertility: a social-biologic balance[J]. *Fertil Steril.* 2016,105(6):1461.



- [66] Leushuis E, *et al.* Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal[J]. *Hum Reprod Update.* 2009,15(5):537-52.
- [67] van den Boogaard NM, *et al.* Tailored expectant management: risk factors for non-adherence[J]. *Hum Reprod.* 2011,26(7):1784-9.
- [68] Nardelli AA, Stafinski T, Motan T, Klein K, Menon D. Assisted reproductive technologies (ARTs): evaluation of evidence to support public policy development[J]. *Reproductive health.* 2014,11(1):76.
- [69] Custers IM, *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(2):444-50.
- [70] E S, A P, A B, *al e.* Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma[J]. *Human reproduction (Oxford, England).* 2016,31(7):1390-6.
- [71] E F, J C, D J, *al e.* Fertility (update): summary of NICE guidance[J]. *BMJ (Clinical research ed).* 2013,346:f650.
- [72] Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(4):CD001398.
- [73] De Cicco S, *et al.* Expectant management may reduce overtreatment in women affected by unexplained infertility confirmed by diagnostic laparoscopy[J]. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2017,295(2):427-33.
- [74] T D, *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 Mar,22(3):792-7.
- [75] E H, J C. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women[J]. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2002(2):CD000057.
- [76] S B, K H, J M, *al e.* Clomifene citrate or unstimulated intrauterine insemination compared with expectant management for unexplained infertility: pragmatic randomised controlled trial[J]. *BMJ (Clinical research ed).* 2008:a716.
- [77] N A, M P, NP J. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility[J]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD003052.
- [78] Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline[J]. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners.* 2014,64(618).
- [79] 孙鲲. 不孕症与辅助生殖技术[J]. *人民卫生出版社.* 2013(221-222, 428, 341).
- [80] RI T-K-F, Tajik P ZM, *al e.* IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the

conundrum of treatment selection markers[J]. Human reproduction (Oxford, England). 2017,32(5):1028-32.

[81] SM V-V, Cohlen BJ HE. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility[J]. The Cochrane database of systematic reviews. 2012(9):CD001838.

[82] 乔杰, *et al.* 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕. 2015(04):211-23.

[83] MM vR, IM C, M vW, al e. IVF with planned single-embryo transfer versus IUI with ovarian stimulation in couples with unexplained subfertility: an economic analysis[J]. Reproductive biomedicine online. 2014,28(3):336-42.

[84] IM C, TE K, FJ B, al e. Couples with unexplained subfertility and unfavorable prognosis: a randomized pilot trial comparing the effectiveness of in vitro fertilization with elective single embryo transfer versus intrauterine insemination with controlled ovarian stimulation[J]. Fertility and sterility. 2011,96(5):1107-11.

[85] A T, A S, EJ M. What should be the first-line treatment for unexplained infertility in women over 40 years of age - ovulation induction and IUI, or IVF?[J]. Reproductive biomedicine online. 2009,19 Suppl 4.

[86] S K, M R, DA R, al e. One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women age 40 years and above[J]. Fertility and sterility. 2005,84(2):435-45.

[87] C T. Oocyte senescence: a firm link to age-related female subfertility[J]. Gynecol Endocrinol. 2008,24(2):59-63.

[88] A B, M K, A R, M H, L S. Laparoscopy--or not--for management of unexplained infertility[J]. J Obstet Gynaecol. 2010,30(7):712-5.

[89] Kersten FA, *et al.* Overtreatment in couples with unexplained infertility[J]. Hum Reprod. 2015,30(11):2694.