

文章编号: 1003-6946(2024)07-0527-05

2023 年欧洲人类生殖与胚胎学学会《不明原因不孕症的诊断与治疗指南》解读

代 玮, 郭艺红

(郑州大学第一附属医院生殖与遗传专科医院, 河南 郑州 450052)

中图分类号: R711.6

文献标志码: B

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将不孕症定义为有规律性生活、未避孕至少 1 年未受孕的夫妇。常见的不孕症病因有男方因素、女性排卵因素、输卵管因素等,一些患者经过不孕症常规评估仍无法确定不孕病因的称为不明原因不孕症(unexplained infertility, UI)。这种有争议的诊断是在没有发现女性和男性生殖系统的异常时做出的,因此 UI 的诊断遵循不孕症的“标准”检查。然而,目前仍然缺乏对诊断检查的共识标准化。2023 年欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)发布了 UI 的循证指南(简称指南),指南制定组(GDG)由 ESHRE 特别兴趣小组(SIG)生殖内分泌学、SIG 男性生殖学、SIG 辅助生殖技术安全与质量、SIG 护士和助产士以及患者代表组成,共提出了 52 条关于 UI 管理的建议,涵盖了 UI 夫妇的定义、诊断和治疗的各个方面。

指南是基于文献系统检索评估的数据而来,检索文献为 2022 年 10 月 24 日前发表的英文论文。GDG 对文献进行评估、制定和讨论建议,直到达成共识,得到的建议按照支持证据的强度分为:高、中、低、极低 4 个等级。指南的推荐中,分为“强烈建议”和“有条件的建议”2 个级别。在特定情况下,增加了基于临床经验最佳实践点(good practice points, GPP),以提供进一步的实用建议。另外指南还提出了 2 项“仅限研究”的建议,这些建议仅适用于研究背景下的测试。强烈建议适用于大多数患者,而有条件的建议则需要特定的条件下讨论和决策。现结合我国国情和国内外最新研究,解读该指南中的重点内容^[1]。

1 不明原因不孕症的定义

指南: UI 定义为夫妻双方年龄 ≤ 40 岁,有规律性生活,女性卵巢功能、输卵管、子宫、子宫颈和骨盆明显正常,以及男性睾丸功能正常、生殖-泌尿解剖、射精正常的不孕症夫妇。

解读: 根据国际辅助生殖技术监测委员会(International Committee for Monitoring Assisted Reproductive

Technologies, ICMART)对不孕症的定义,在开始对患者询问病史之前,夫妇应该至少有 12 月的定期、无保护的性行为。指南建议常规对不孕症夫妻进行病史、生殖系统和性生活方面资料的采集,同时建议定义女性正常月经周期为 24 ~ 38 d, 经期持续不超过 8 d, 每周周期波动 $< 7 \sim 9$ d^[2]。GDG 建议至少进行 1 次精液基本检查,如果第 1 次精液基本分析的结果低于 WHO 标准(第 6 版)参考范围,则应在间隔 3 月后进行第 2 次分析。

2 不明原因不孕症的诊断

经过常规不孕症的检查评估仍未发现明显不孕原因即可诊断为 UI。

2.1 确认排卵 指南: GPP 建议对于月经周期正常的女性(24 ~ 38 d),不推荐常规检查,如果确认排卵,可使用尿黄体生成素(LH)、超声检测或者黄体中期孕酮测量(有条件的建议)。

解读: 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,如月经频率、经期规律性或者月经量的改变等,大部分为生殖内分泌异常所致的月经紊乱或者闭经,如下丘脑垂体异常、多囊卵巢综合征、卵巢功能减退、甲状腺疾病、高催乳素血症等^[3]。24 ~ 38 岁育龄期女性,如果具有规律的月经周期通常可排除排卵障碍,但也有极少部分患者有规律月经而无排卵,因此通过月经史可以初步评估排卵是否异常^[4]。当月经史不明确或不充分时,可以通过尿 LH 试纸、超声监测或者预期月经前约 1 周(预期黄体中期)对血清孕酮水平检测来评估是否排卵。

2.2 黄体功能 指南: 对于月经周期规律的女性,不建议常规检测黄体中期孕酮水平(有条件的建议),不建议没有适应证的情况下行子宫内膜活检(endometrial biopsy, EBM)进行组织学检测(强烈建议)。

解读: 黄体中期高孕酮既往通常被用来衡量黄体功能的质量,但因为黄体孕酮分泌是呈脉冲性波动分泌的,单次测量不能准确反映整体水平或排卵状况。EBM 和组织学可以证明分泌性子宫内膜发育,但由于

有一定创伤性,且不能可靠地预测生育能力或确定不孕症的潜在原因,应仅限应用于那些强烈怀疑有特定子宫内膜病变(如瘤变、慢性子宫内膜炎)的患者^[5]。

2.3 卵巢储备 指南:在月经周期规律的女性中,不需要进行卵巢储备测试来识别不孕症病因或预测 6~12 月自然受孕的概率(强烈建议)。

解读:女性年龄应为首用来预测其自然受孕或辅助生殖助孕成功率的指标,随着年龄的增长,生育力下降是由于卵母细胞数量(卵巢储备)的逐渐丧失,以及卵子质量随着年龄的增长而下降^[6],女性生育能力从 32 岁开始下降,37 岁以后下降趋势更加明显^[7],而不孕症治疗的成功率亦随着年龄的增长而下降。卵巢储备的测试有助于提供卵巢储备的信息,可以预测卵巢对外源性促性腺激素的反应,有助于预测辅助生殖技术(ART)成功妊娠的可能性,但不能提示不孕症^[8]。

2.4 输卵管因素 指南:与腹腔镜相比,输卵管超声造影与输卵管造影是输卵管通畅的有效检测方法(强烈建议),临床经验建议根据医患具体情况进行选择。衣原体抗体检测作为一种非侵入性的检测,用于区分输卵管闭塞风险患者(有条件的建议)。临床经验建议对于输卵管异常高危患者,有必要进行可视性的输卵管检查。

解读:使用水溶性造影剂或脂溶性造影剂的子宫输卵管造影(HSG),是评估输卵管通畅的传统和标准方法,HSG 可以记录近端和远端输卵管阻塞,显示输卵管炎性结节,当造影剂逃逸延迟或发生聚集时,提示可能存在输卵管周围粘连^[5]。子宫输卵管超声造影(HyCoSy)是在阴道超声监视下注入造影剂至子宫腔,并通过超声实时观察造影剂在宫腔、输卵管内流动及从输卵管远端延伸到邻近卵巢的流动来判断输卵管通畅程度,诊断输卵管通畅性具有较高敏感度(89%)和特异度(93%),同时具有无放射性、可同时诊断发生在子宫、输卵管和卵巢的病变等优点^[9]。HyCoSy 和 HSG 与宫腹腔镜下亚甲蓝通液术在评价结果准确性方面有较好的一致性^[10,11]。腹腔镜可正确评估输卵管状态,可实现可视化,但因操作复杂、价格昂贵等原因,不作为首选^[12],我国推荐有条件进行腹腔镜检查^[3]。

输卵管性不孕患者衣原体血清抗体阳性率高于无输卵管病变的女性,然而这种检测方法的临床实用性有限,与腹腔镜相比,检测远端输卵管疾病方面具有较高的阴性预测值^[13,14]。

2.5 子宫因素 指南:推荐采用三维超声检查排除子宫异常,不推荐磁共振成像(MRI)作为一线检查,如果超声评估正常,不建议进一步对子宫进行检查

(强烈建议)。

解读:子宫解剖或功能异常在女性不孕症中占比较少,但是会对生育产生不良影响,因此诊断 UI 前需要排除。评估子宫的方法包括以下几种:超声、HSG、HyCoSy、MRI 和宫腔镜等。HSG 能对大部分子宫畸形做出明确诊断,如单角子宫、纵膈子宫、双角子宫等,但因不能显示宫底轮廓,对相似的子宫畸形(如双角子宫和纵膈子宫)难以进行鉴别,对子宫内膜息肉和黏膜下肌瘤具有相对较低的敏感度和阳性预测值^[15],因此可能需要进一步的盆腔 MRI 或三维超声检查。MRI 图像分辨率高,能清晰完整地显示子宫外部轮廓及内部形态,但因其价格较昂贵、检查时间长使其无法成为临床常规筛查方式。

经阴道三维超声检查,可以获取子宫冠状切面,清晰显示子宫内膜、宫腔内病变图像特征及子宫内膜边界,并能使病灶的整体形态及与宫腔的关系得以直观立体显示^[16]。

宫腔镜可通过镜体直视观察宫腔内的状态和内膜变化,是判断宫腔病变的最好的手段,由于它也是评估子宫的最昂贵和最具侵入性的方法,通常被作为影像学检查发现可疑病变后进一步诊断和治疗的工具。对于超声或 HSG 检查结果正常的不孕女性,目前亦没有高质量的证据支持常规使用宫腔镜检查作为不孕症病因的诊断。

2.6 腹腔镜检查 指南:不推荐腹腔镜检查用于 UI(强烈建议)。

解读:腹腔镜可在直视下检查盆腔解剖异常、输卵管通畅性和结构异常,是诊断子宫内膜异位症、盆腔结核等疾病的金标准^[3]。在指南制定过程中,反对将腹腔镜检查作为诊断不孕症检查的常规程序的建议引起了相当大的争论。GDG 同意 HSG、HyCoSy 或子宫输卵管泡沫超声造影(HyFoSy)不能检测到轻度子宫内膜异位症、粘连或细微的输卵管病变的观点。然而,目前还没有足够的高质量数据表明,在输卵管病理低风险的患者中,省略腹腔镜检查会错过临床相关的诊断。由于缺乏证据来证明每位 UI 患者都需要常规腹腔镜检查,考虑到可能的手术和麻醉风险,建议保留原有的建议。尽管如此,建议临床医生向输卵管病变(有盆腔炎病史、异位妊娠史)或子宫内膜异位症高风险的女性咨询腹腔镜检查的益处和风险。我国对于 UI 的共识认为对于长期(>3 年)不孕的无明显异常的年轻女性,腹腔镜或许可作为一个诊断治疗方法^[3]。

2.7 子宫颈和阴道检查 指南:不推荐性交后检查用于 UI 患者(强烈建议),只有在临床研究中,才考虑对 UI 夫妇进行阴道微生物群监测(仅限于临床研

究)。

解读:性交后试验(post-coital test, PCT)是诊断子宫颈因素不孕症的较为传统的方法,即在性交后数小时使用显微镜了解子宫颈黏液样本中精子的运动情况。然而,由于该检查具有主观性,重复性差,给患者带来不便,很少改变临床管理决策,并且不能预测受孕能力,现已大多摒弃,因此不再推荐 PCT 作为不孕女性的常规评估^[17]。

阴道菌群比例失衡会增加生殖道相关疾病的发生,其代谢产物增加,会破坏宿主的防御系统,促使致病细菌进入上生殖道引起炎症,导致上生殖道解剖结构发生改变并影响其正常功能,最终引起不孕症的发生^[18],但阴道微生物群组成在个体之间差异很大,并且可能由于各种因素如激素波动、性活动、卫生习惯和感染而随时间变化。这种可变性使得其很难在特定的微生物特征和不孕症之间建立一致地联系,因此仍需要进一步临床及基础研究。

2.8 男性相关检查 指南:当精液分析符合 WHO 正常标准时,不建议进行男性睾丸成像检查、DNA 碎片检测、精子染色质凝结试验、精子非整倍体筛查、血清激素、人乳头瘤病毒(HPV)检测及精液微生物学检测(强烈建议)。

解读:男性因素不育症的评估应与女性评估同时进行。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,2013 年临床指南及我国共识均认为评估不孕症,应对男性进行至少 2 次精液检查,如果第 1 次精液分析异常,应该 3 月后复查。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^[3,19]。

2.9 其他的全身系统检查 指南:①自身免疫:不建议对 UI 夫妇进行血清抗精子抗体检测(强烈建议),UI 女性患者可以考虑进行乳糜泻疾病的检测(有条件的建议),此外,不建议在 UI 女性中进行甲状腺抗体和其他自身免疫疾病的测试(强烈建议);②甲状腺激素:GPP 建议促甲状腺激素(TSH)检测是孕前保健的有效方法,如果 TSH 在正常范围内,不建议对女性进行额外的甲状腺评估(强烈建议);③血栓形成倾向:不建议对 UI 妇女进行血栓倾向的检测(强烈建议);④氧化应激(OS):仅在研究背景下考虑对 UI 男性精液中 OS 检测,不建议 UI 女性进行 OS 检测(强烈建议);⑤基因检测:UI 夫妇,当前不推荐基因检测(强烈建议);⑥不建议对女性进行维生素 D 检测及催乳素检测(强烈建议),GPP 推荐孕前进行体质量指数(BMI)评估。

解读:①虽然一些研究认为血清自身抗体(包括抗甲状腺抗体、抗磷脂抗体和抗核抗体)^[20]、抗精子

抗体和乳糜泻抗体与 UI 病例有关^[21],但没有足够的证据支持在 UI 患者中进行常规检测。②易栓症在不孕症中的作用仍存在争议,且主要基于观察性研究的结果,遗传性血栓性疾病相关的基因突变在不孕症患者中发生频率与普通人群中没有差异^[22]。③基因检测昂贵,虽然在某些不孕症病例中可能涉及遗传因素,但有限的证据表明遗传或基因组异常在 UI 中起重要作用,对这些因素的常规检测并未显示出对 UI 夫妇的结果有改善作用。在有其他临床适应证或危险因素提示遗传原因导致不孕症的特殊情况下,可以考虑个体化基因检测。④维生素 D 在生殖健康方面发挥着多种作用,包括卵巢功能和胚胎植入,但没有强有力的证据表明维生素 D 缺乏直接导致健康女性不明原因的不孕。催乳素水平会因压力、运动和某些药物等各种因素而波动,高催乳素血症通常与催乳素瘤(脑垂体良性肿瘤)或药物副反应有关,在没有催乳素升高如泌乳或月经失调的特殊症状的妇女中,将高催乳素血症确定为不孕原因的可能性很低。⑤与 BMI 正常范围的女性相比,BMI 大于 27 kg/m²的女性发生无排卵性不孕的风险增加,减轻体质量会增加肥胖妇女排卵几率及受孕的机会。此外,肥胖还与不孕症治疗结局较差的结果有关,影响卵泡生成并使卵母细胞质量下降,肥胖夫妇的孕前咨询应包括肥胖对生殖和母胎的影响,体质量减轻可能会提高自然受孕的机会^[23]。

3 不明原因不孕症的治疗

3.1 期待治疗 指南:促排卵配合人工授精(IUI)是 UI 夫妇的一线治疗方法(强烈建议),GPP 建议根据 UI 夫妇的具体评估情况决定开始积极治疗。

解读:部分 UI 夫妇可未经治疗成功妊娠,但应结合 UI 夫妇的实际情况,如女性年龄和卵巢功能,我国共识推荐年龄 < 35 岁、不孕年限 ≤ 2 年的可期待治疗 6 ~ 12 月;如仍未孕,可考虑行积极治疗^[3]。

3.2 积极治疗 指南:GPP 建议应根据患者年龄、不孕年限、既往治疗史和妊娠史进行个体化评估,诱导排卵结合 IUI 作为积极治疗的一线方案(强烈建议);GPP 建议低剂量促性腺激素配合充分监测以避免多胎妊娠和卵巢过度刺激综合征(OHSS);与促排卵 IUI 相比,体外受精(IVF)不做第一推荐(有条件的建议);对需要 IVF 助孕患者,不建议卵胞浆内单精子注射(ICSI)优于 IVF 治疗 UI 夫妇(强烈建议)。

解读:女性年龄最先用来预测自然妊娠或者辅助生殖妊娠的成功率,在无保护或供体授精 12 月后仍未妊娠的妇女应接受不孕症评估。对于 35 岁以上且 6 月未受孕的女性,建议进行早期评估;对于 40 岁以

上的女性,应立即进行评估^[24]。诱导排卵可使用克罗米芬枸橼酸盐、芳香酶抑制剂、促性腺激素或这些药物的组合,可解决不孕症患者基础检查未发现的排卵缺陷。另外可通过增加排卵个数,提高妊娠率,同时超声监测卵泡可准确掌握排卵个数和排卵时间,结合优化的精液注入宫腔最大限度地提高了受精的机会,并减少多胎妊娠和 OHSS 的发生率。考虑到成本效益和临床妊娠及活产率,诱导排卵结合 IUI 是一种具有性价比较高的治疗 UI 的方法^[17]。目前没有临床证据表明在 UI 患者中使用 IVF 优于 IUI,对于不明原因且女性年龄在 18~38 岁的夫妇,IUI 仍应是首选的一线治疗^[25]。IVF 被公认是治疗 UI 最有效的方法,同时也是一种有用的诊断工具,用于识别配子体发生、受精和整体胚胎质量的问题。目前无足够的证据显示 UI 患者各年龄组选择 IVF 治疗的年龄界值。美国生殖医学学会建议 UI 进行 3~4 个周期的卵巢刺激和宫腔内 IUI,若未妊娠,则应考虑试管婴儿^[26]。我国共识建议根据女性年龄和不孕年限进行个性化管理,IUI 治疗 3~6 个周期,若未孕,可考虑转 IVF 助孕。

3.3 外科治疗 指南:如果常规影像学检查未发现宫内异常,不建议使用宫腔镜检查及处理(强烈建议),HSG 检查时,使用油性造影剂的 HSG(输卵管冲洗)优于水溶性造影剂(有条件的建议),不建议内膜搔刮用于 UI 患者(强烈建议)。如果偶然在腹腔镜检查中发现轻微至轻度子宫内膜异位症,GDG 不会进一步考虑 UI。

解读:最近一项针对 6 项随机对照试验的系统评价和荟萃分析确定,与水溶性造影剂相比,使用油性造影剂与 HSG 检查后的妊娠率显著升高相关(油性造影剂的发生率为 32.1%,水溶性造影剂为 23.6%)^[27],推测可能是油性造影剂清除了微小输卵管黏液栓或碎屑,改善了输卵管内免疫环境的原因。尽管子宫内膜异位症的腹腔镜手术可提高自然妊娠率,对于没有子宫内膜异位症症状的女性,不建议将其作为常规生育评估的一部分^[6],目前大多数关于手术干预不孕症的研究质量较低,虽然通过腹腔镜手术发现轻微或者轻度子宫内膜异位症,但患者接受侵入性检查可能不符合患者的最佳利益,并不能改善妊娠结局。

3.4 替代治疗 指南:不建议接受不孕治疗的 UI 夫妇抗氧化治疗(有条件的建议),不建议对 UI 女性进行针灸和肌醇的补充(有条件的建议),GPP 建议必要时对 UI 患者进行心理支持和治疗,健康的饮食和运动治疗,必要时进行行为治疗。

解读:OS 是体内活性氧(ROS)量与天然抗氧化剂量不平衡的结果,导致身体的自然防御机制失衡,ROS 可以攻击脂质、蛋白质、DNA,并影响代谢途径,

吸烟、饮酒、饮食、疾病、污染、压力和过敏均会导致 ROS 水平升高,这些因素可能通过产生过度的 OS 对女性生育能力产生负面影响。超生理水平的 ROS 会导致脂质过氧化、精子 DNA 断裂、生殖细胞凋亡,从而导致男性不育^[28]。但抗氧化剂治疗各种生殖疾病的临床试验争议较多,目前仅有低质量和极低质量的证据表明,服用抗氧化剂可能有益于不孕不育的夫妇,抗氧化剂被认为可以减少这些条件带来的 OS,目前支持对不孕夫妇补充口服抗氧化剂的证据有限^[29]。

针灸可以通过增加子宫血流量、改善子宫内膜容受性和降低应激水平等可能的效果来提高妊娠成功率,可显著提高 UI 妇女的妊娠率^[30],但一项荟萃分析指出,针灸疗法与阴性对照组比较差异无统计学意义^[31]。肌醇作为第二信使参与多种细胞途径(渗透调节、染色质重塑、基因表达等),可改善精子活力和子宫颈黏液质量,增加受孕的可能性^[32],但需要更多高质量研究支持。

3.5 生活质量 指南:除多囊卵巢综合征患者外,UI 女性与明确原因的不孕症女性生活质量无明显差别,多囊卵巢综合征女性生活质量较低。UI 夫妇的男性生活质量可能高于已知原因不孕夫妇的男性,除非不孕原因是男性的伴侣患有多囊卵巢综合征,那么 UI 夫妇的男性生活质量较低。

解读:不孕因素影响不孕症患者的生活质量,对患者情感、身心、社会关系产生不同影响。生活质量评估在不孕不育治疗中非常重要,可以帮助医疗专业人员和患者了解他们可能面临的挑战和是否需要如心理咨询等额外治疗。

4 总结和展望

目前关于治疗 UI 夫妇的合理建议方面高质量的随机对照试验较少,GDG 建议根据备孕 UI 夫妇的年龄、不孕症持续时间、既往治疗和既往妊娠史综合考虑制定助孕计划。对于月经周期规律的女性,可初步判断排卵功能正常,并不建议黄体功能和卵巢储备的检测。建议使用 HSG 和 HyCoSy 检查输卵管通畅性,三维超声检查排除子宫因素引起的不孕,不推荐腹腔镜对于 UI 患者的检测。男方 2 次精液检查正常的情况下可初步排除男性不孕。卵巢刺激联合 IUI 作为 UI 积极治疗的一线方案,IVF(非 ICSI)仍然是不孕症患者的最后选择,同时结合患者年龄、不孕症年限来制定个体化方案。

尽管 UI 夫妇被贴上了“不明原因”的标签,但正在进行的研究可能会发现以前被归类为 UI 的不孕原因的新因素,生殖学和分子生物学的进步可能会揭示潜在的遗传、表观遗传或生理机制,从而导致更有针对性的治疗。同时结合医疗干预、生活方式改变和心

理支持,以解决不孕症的身体和情感方面的问题。

参 考 文 献

- [1] Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility[J]. *Human Reproduction* (Oxford, England), 2023, 38(10):1881-1890.
- [2] Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, et al. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 143(3):393-408.
- [3] 杨一华, 黄国宁, 孙海翔, 等. 不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28(9):984-992.
- [4] Munro MG, Balen AH, Cho S, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system[J]. *Fertil Steril*, 2022, 118(4):768-786.
- [5] 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-e50.
- [6] Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: a review[J]. *JAMA*, 2021, 326(1):65-76.
- [7] O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2014, 64(618):50-51.
- [8] Sadeghi MR. Unexplained infertility, the controversial matter in management of infertile couples [J]. *J Reprod Infertil*, 2015, 16(1):1-2.
- [9] 输卵管通畅性检查专家共识编写组. 输卵管通畅性检查专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(8):669-674.
- [10] Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(7):2171-2179.
- [11] Xu Z, Wang Y, Sun J, et al. Evaluation of tubal patency by hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy): controversies, dilemmas and considerations[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7):e17461.
- [12] 中华预防医学会生殖健康分会. 输卵管性不孕全流程管理中国专家共识(2023年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(3):318-324.
- [13] Den Hartog JE, Morre SA, Land JA. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility; immunogenetic aspects and serological screening[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(6):719-730.
- [14] Rantsi T, Land JA, Joki-Korpela P, et al. Predictive values of serum chlamydia trachomatis TroA and HtrA IgG antibodies as markers of persistent infection in the detection of pelvic adhesions and tubal occlusion[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(10):391.
- [15] Soares SR, Barbosa dos reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(2):406-411.
- [16] 李梅, 刁飞扬, 吴春香, 等. 经阴道三维超声对不孕不育患者宫腔病变的诊断价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(5):441-446.
- [17] Stewart JD, Pasternak MC, Pereira N, et al. Contemporary management of unexplained infertility [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(2):282-292.
- [18] 唐露, 邓波, 邵静宜, 等. 阴道微生态与不孕症的相关性研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2023, 43(4):428-431.
- [19] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems[M]. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2013:39-40.
- [20] Deroux A, Dumestre-perard C, Dunand-faure C, et al. Female infertility and serum auto-antibodies; a systematic review[J]. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2017, 53(1):78-86.
- [21] Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2016, 9(4):241-249.
- [22] Wysocka U, Salacinska K, Pinkier I, et al. To test or not to test; routine thrombophilia diagnostic screening of women with reproductive failures [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24):7527.
- [23] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction; a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(5):1266-1285.
- [24] 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(3):633-634.
- [25] Tjon-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(5):1028-1032.
- [26] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility; a guideline[J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(2):305-322.
- [27] Fang F, Bai Y, Zhang Y, et al. Oil-based versus water-based contrast for hysterosalpingography in infertile women; a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(1):153-160. e3.
- [28] Bhardwaj JK, Panchal H, Saraf P. Ameliorating effects of natural antioxidant compounds on female infertility; a review[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(5):1227-1256.
- [29] Showell MG, Mackenzie-proctor R, Jordan V, et al. Antioxidants for female subfertility [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8:CD007807.
- [30] Guven PG, Cayir Y, Borekci B. Effectiveness of acupuncture on pregnancy success rates for women undergoing in vitro fertilization; a randomized controlled trial[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(2):282-286.
- [31] Xu M, Zhu M, Zheng C. Effects of acupuncture on pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization; an updated systematic review and Meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2024, 309(3):775-788.
- [32] Montanino oliva M, Buonomo G, Carra MC, et al. Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5):2704-2709.

(收稿日期:2024-02-28)