

育龄人群不孕不育防治临床实践指南(2024)

中华预防医学会生育力保护分会 中国医师协会生殖医学专业委员会

通信作者:谭季春,中国医科大学附属盛京医院生殖医学中心,沈阳 110022, Email: tjczjh@163.com;李蓉,北京大学第三医院妇产科生殖医学中心,北京 100191, Email: roseli001@sina.com;吴瑞芳,北京大学深圳医院妇产中心,深圳 518036, Email: wurf100@126.com

【摘要】 随着社会的快速发展、人们生活方式以及环境的变迁,育龄人群的生殖健康正面临日益增多的负面影响。目前,我国尚缺乏针对育龄人群防范不孕(育)症影响因素的临床实践指南。为推动我国育龄人群健康生育并提高出生人口素质,中华预防医学会生育力保护分会、中国医师协会生殖医学专业委员会和中国医科大学附属盛京医院联合发起,基于国内外相关证据,结合我国临床实践制订了本指南,旨在为各级医疗卫生保健部门、开展不孕不育临床诊疗工作的医疗机构以及相关医务工作者、教学和科研人员、社区卫生工作者、全科医生和育龄人群提供科学且实用的指导。本指南的应用将有助于改善育龄人群的生育能力、降低不孕不育的患病率,并为不孕不育的一级预防和管理提供坚实的理论与实践支撑。

【关键词】 不孕; 不育; 育龄人群; 临床实践指南

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2702905、2023YFC2705505);2019年度盛京自由研究者基金

实践指南注册:国际实践指南注册与透明化平台,PREPARE-2023CN324

Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of infertility in people of childbearing age (2024)

Chinese Society for Fertility Preservation of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Association of Reproductive Medicine

Corresponding authors: Tan Jichun, Center for Reproductive Medicine, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China, Email: tjczjh@163.com; Li Rong, Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China, Email: roseli001@sina.com; Wu Ruifang, Obstetrics & Gynecology Center of Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China, Email: wurf100@126.com

【Abstract】 As social development accelerates and lifestyles and environmental conditions evolve, the reproductive health of people of childbearing age increasingly suffers adverse impacts. Currently, China lacks comprehensive clinical practice guidelines for preventing infertility in this population. To address the gap in infertility prevention, promote healthy reproduction among people of childbearing age in China, and improve newborn health, Chinese Society for Fertility Preservation of Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Association of Reproductive Medicine, and Shengjing Hospital of China Medical University collaborated to develop these guidelines. Grounded in both international and domestic evidence and adapted to Chinese clinical practices, these guidelines provide scientific and practical guidance for different tiers of medical and healthcare providers, infertility centers and clinics, fertility specialists, educators and researchers, community health workers, general practitioners, and individuals of childbearing age. The initiative aims to enhance fertility health, reduce infertility rates, and establish a foundation for the primary prevention and management of infertility.

【Key words】 Infertility; Sterility; People of childbearing age; Clinical practice guidelines

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFC2702905, 2023YFC2705505); Shengjing Freelance Researcher Plan of Shengjing Hospital (2019)

Practice guideline registration: Practice Guideline REGistration for transPAREncy, PREPARE-2023CN324

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20240902-00326

收稿日期 2024-09-02 本文编辑 王李艳

引用本文:中华预防医学会生育力保护分会,中国医师协会生殖医学专业委员会.育龄人群不孕不育防治临床实践指南(2024)[J].中华生殖与避孕杂志,2024,44(12):1215-1234. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20240902-00326.



不孕(育)症是一种低生育力状态,指一对配偶未采取避孕措施,有规律性生活至少 12 个月未获得妊娠^[1],对女性称为不孕症,对男性则称为不育症。随着社会的快速发展和生活方式以及环境的变迁,育龄人群的生殖健康正面临越来越多的负面影响。全球每年新增约 200 万对不孕不育夫妇。在高收入国家,不孕症的患病率为 3.5%~16.7%;而在低收入国家,不孕症的患病率为 6.9%~9.3%^[2]。根据我国生殖健康调查的数据,中国不孕症的患病率从 2007 年的 11.9% 上升到 2010 年的 15.5%^[3]。截至 2020 年,不孕症患病率进一步上升至 17.6%,据此估计,目前我国约有 3 300 万对育龄夫妇面临不孕问题的困扰^[3]。现今,不孕不育已同肿瘤及心脑血管疾病并称为严重危害人类健康的三大疾病^[4],给育龄人群造成沉重的经济负担及心理压力,乃至影响生活质量。生育能力下降现状已成为全社会面临的主要问题和严峻挑战。近年研究结果显示,除了年龄因素,影响不孕不育的因素还有饮食习惯、烟酒及咖啡的摄入、体质量、生活方式、心理状态、环境因素等^[5]。目前,我国尚缺乏育龄人群防范不孕(育)症影响因素的临床实践指南。当下,促进健康生育、提高出生人口质量已成为“健康中国 2030”的重点战略目标之一。为此,中华预防医学会生育力保护分会、中国医师协会生殖医学专业委员会和中国医科大学附属盛京医院联合发起并历时一年余制订了《育龄人群不孕不育防治临床实践指南(2024)》(以下简称“本指南”),旨在为各级医疗卫生保健部门、开展不孕不育临床诊疗工作的医疗机构以及相关医务工作者、教学和科研人员、社区卫生工作者、全科医生和育龄人群,提供科学、恰当的指导。这将有助于改善育龄人群的生育能力、降低不孕不育的患病率,并为不孕不育的一级预防和管理提供可靠的依据。

一、指南制订方法

1. 指南的目标人群与使用人群:本指南的目标人群为育龄人群;本指南适用于各级医疗卫生保健部门、开展不孕不育临床诊疗工作的医疗机构以及从事相关工作的医护人员、教学和科研人员、社区卫生工作者、全科医生以及育龄人群。

2. 指南工作组:本指南由中华预防医学会生育力保护分会、中国医师协会生殖医学专业委员会与中国医科大学附属盛京医院联合发起,由兰州大学健康数据科学研究院/GRADE 兰州大学中心提供方法学支持。本指南工作组由生殖医学科、妇科、循证医学、公共卫生等多学科专家组成,指南工作组成员按照主要职能,分为指导委员会、共识专家组、秘书组、证据组和外审专家组。

3. 指南的注册与计划书:本指南严格遵循《世界卫生组织标准指南制订手册》和《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》中指南制订

的流程和方法进行制订^[6-7],并按照国际实践指南报告规范的条目(Reports Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT)进行撰写^[8]。本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(<http://guidelines-registry.cn/>)进行注册。

4. 遴选和确定临床问题:本指南在系统文献检索的基础上,通过 2 轮德尔菲调研,共遴选出 11 个临床问题。由临床专家和方法学家共同基于 PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) 原则构建临床问题。

5. 证据检索、质量评价与分级:证据组对每一个临床问题按照 PICO 原则制订检索策略,系统检索 PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据知识服务平台和中国生物医学文献服务系统收录的中英文文献,检索时间为各平台建库始至 2024 年 2 月 29 日。为保证证据时效性,证据评价小组于 2024 年 6 月对部分内容再次进行补充检索。对检索到的文献进行筛选,优先纳入系统评价、meta 分析及随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),若无相应类型证据则扩大纳入队列研究、病例对照研究、病例系列等。根据不同研究类型选择相应的质量评价工具进行质量评价。采用证据推荐分级的评估、制订与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)方法对证据质量和推荐强度进行分级(表 1)^[9],对尚无直接证据支持的临床问题,依据专家临床经验形成基于专家共识的推荐意见,即良好实践主张(good practice statement, GPS)。

表 1 GRADE 证据质量与推荐强度分级表

分级类别	具体描述
证据质量分级	
高(A)	非常有把握观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但也有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎没有把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当
良好实践主张(GPS)	基于非直接证据或专家意见、经验形成的推荐

6. 推荐意见形成:指南工作组基于纳入的证据,结合中国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊平衡以及实施的可行性和患者的接受度,初拟出证据总结表,撰写格式按照临床问题、推荐意见、推荐原理、证据总结的形式进行详细呈现。通过 2 轮德尔菲调研和 2 次共识形成会议,最终对



37 条推荐意见达成了共识(共识标准:每条推荐意见共识度 $\geq 75\%$)。

7. 指南的撰写与外审: 指南工作组基于达成共识的推荐意见, 撰写指南初稿, 指南全文撰写完成后由外审专家组进行审阅, 秘书组针对反馈意见进行修改, 并经指南指导委员会审定通过, 最终形成指南终稿。

8. 指南的传播与实施: 指南发布后, 本指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播推广, ①在专业杂志发表; ②在学术会议中解读指南; ③在国家继续医学教育项目中推广学习, 确保相关医务工作者充分了解并正确应用本指南; ④通过微信公众号或其他网络途径传播。指南工作组将根据需求对本指南进行更新, 指南更新按照国际指南更新流程进行^[10]。

二、推荐意见及依据

本指南共包含 11 个临床问题 37 条推荐意见, 推荐意见汇总表 2。

1. 临床问题 1: 对于育龄人群, 哪些不良生活习惯会增加不孕不育风险?

(1) 推荐意见 1: 吸烟及暴露于二手烟均会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群孕前 3 个月戒烟, 并尽量避免接触二手烟, 推荐戒烟困难者向专职医疗人员寻求咨询与帮助(1A)。

一项纳入了 10 928 例吸烟女性和 19 179 例非吸烟女性的 meta 分析显示吸烟者的不孕风险较非吸烟者增加 60% ($OR=1.60, 95\% CI: 1.34\sim 1.91$)^[11]。另一项纳入了 10 823 例不育男性的 meta 分析显示吸烟者少精子症发生率显著高于非吸烟者 ($RR=1.29, 95\% CI: 1.05\sim 1.59, P=0.02$), 且精子形态异常 ($MD=2.44, 95\% CI: 0.99\sim 3.89, P=0.001$) 更常见^[12]。此外, 一项观察性研究指出, 在从不吸烟的女性中暴露于二手烟的女性患不孕症的风险较未暴露于二手烟的女性增高 18% ($OR=1.18, 95\% CI: 1.02\sim 1.35$)^[13]。一项 Cochrane 系统评价显示由专职医疗人员提供的辅助咨询、免费戒烟药物和定制的印刷材料作为初级保健中戒烟支持的一部分, 会增加戒烟成功的人数^[14]。

(2) 推荐意见 2: 推荐育龄人群孕前 3 个月限制含酒精饮品的摄入量(每天酒精摄入量不要超过 12 g, 相当于饮用 53° 白酒 28 mL、12° 葡萄酒 125 mL 或 5° 啤酒 300 mL)(1A)。建议育龄人群孕前 3 个月限制含咖啡因饮品的摄入量(每天咖啡因摄入量不要超过 400 mg)(2B)。

一项涉及 98 657 例女性的 meta 分析显示中度-重度饮酒者(酒精摄入量 >12.5 g/d)生育能力与不饮酒者相比显著降低($RR=0.77, 95\% CI: 0.61\sim 0.94$)^[15]。另一项包括接受体外受精(*in vitro fertilization, IVF*)/卵胞质内单精子注射(*intracytoplasmic sperm injection, ICSI*)治疗的 21 247 例女性及其配偶的 meta

分析显示, 每周酒精摄入量大于 84 g 的女性 IVF/ICSI 治疗后获得妊娠的机会与不饮酒者相比降低 7% ($OR=0.93, 95\% CI: 0.90\sim 0.98$); 每周饮酒量大于 84 g 男性, 其伴侣获得活产的机会降低 9% ($OR=0.91, 95\% CI: 0.88\sim 0.94$)^[16]。一项包括 16 395 例男性的系统评价研究结果显示, 在一般人群中大量酒精摄入对精液量和精子正常形态有不利影响^[17]。2021 年一项包括 4 455 例男性的 meta 分析显示饮酒者较非饮酒者更容易出现勃起功能障碍^[18]。一项关于咖啡因摄入影响延迟受孕的欧洲多中心研究, 随机抽取欧洲 5 个国家 3 187 例每天摄入超过 500 mg 咖啡因的女性, 其第一次妊娠时生育力低下的风险显著增加 ($OR=1.45, 95\% CI: 1.03\sim 2.04$), 首次妊娠的时间延长 11% ($HR=0.90, 95\% CI: 0.78\sim 1.03$)^[19]。2022 年一项包括接受 IVF/ICSI 治疗的 5 925 例女性及其配偶的 meta 分析显示女性和男性的咖啡因摄入量与 IVF/ICSI 的妊娠率 ($OR=0.97, 95\% CI: 0.85\sim 1.12; OR=0.93, 95\% CI: 0.75\sim 1.14$) 和活产率 ($OR=0.98, 95\% CI: 0.89\sim 1.08; OR=0.98, 95\% CI: 0.86\sim 1.12$) 无显著相关性^[16]。欧洲食品安全局认为健康成年人每天习惯性摄入咖啡因的安全剂量为 400 mg/d^[20]。鉴于大剂量咖啡因可能对健康及生育力存在影响, 因此推荐育龄人群避免摄入大剂量咖啡因。此外, 一项关于 45 个市售速溶奶茶样品中咖啡因含量的研究发现每 100 g 速溶奶茶(可冲调成 500 mL 奶茶饮品)中咖啡因含量为 (104.82 ± 35.96) mg^[21], 但目前关于奶茶对生育力影响的直接研究非常有限。

(3) 推荐意见 3: 不良饮食习惯会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群孕前 3 个月调整饮食习惯, 避免高脂肪及高碳水化合物饮食, 推荐采用均衡健康的饮食模式, 优先选择全谷物、新鲜蔬菜、水果、白肉(如鱼、虾、贝类及家禽)、适量的豆类和坚果, 并使用橄榄油作为主要食用油, 同时减少红肉、加工肉制品和烧烤食品的摄入(1B)。

促炎饮食包括精制碳水化合物、含糖饮料、油炸食品、红肉和加工肉类、人造黄油等, 与女性不孕的关系日益密切, 膳食相关炎症可通过膳食炎症指数(*dietary inflammatory index, DII*)进行评估。一项横断面研究分析了 2 613 例 20~45 岁的女性, 结果显示高 DII 会增加女性不孕的风险^[22]。2022 年一项 meta 分析结果表明与非健康饮食模式相比, 健康饮食模式(如地中海饮食、降压饮食等)可显著增加精子浓度、精子总数、精子活力^[23]。2023 年一项纳入 36 项研究的范围综述显示坚持地中海饮食与提高临床妊娠率的关系最为密切, 减少反式脂肪酸、饱和脂肪酸和随意性食物摄入量(快餐和含糖饮料)与活产率、临床妊娠率和辅助生殖结局的改善有关^[24]。2024 年一项范围综述中一些观察性研究表明, 增加鱼类摄入或减少含糖饮料、加工肉类以及总脂肪的摄入可能会提高受孕能力^[25]。

表 2 指南推荐意见汇总表

临床问题	推荐意见及分级
临床问题 1: 对于育龄人群, 哪些不良生活习惯会增加不孕不育风险?	<p>(1) 吸烟及暴露于二手烟均会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群孕前 3 个月戒烟, 并尽量避免接触二手烟, 推荐戒烟困难者向专职医疗人员寻求咨询与帮助(1A)</p> <p>(2) 推荐育龄人群孕前 3 个月限制含酒精饮品的摄入量(每天酒精摄入量不要超过 12 g, 相当于饮用 53°白酒 28 mL、12°葡萄酒 125 mL 或 5°啤酒 300 mL)(1A)。建议育龄人群孕前 3 个月限制含咖啡因饮品的摄入量(每天咖啡因摄入量不要超过 400 mg)(2B)</p> <p>(3) 不良饮食习惯会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群孕前 3 个月调整饮食习惯, 避免高脂肪及高碳水化合物饮食, 推荐采用均衡健康的饮食模式, 优先选择全谷物、新鲜蔬菜、水果、白肉(如鱼、虾、贝类及家禽)、适量的豆类和坚果, 并使用橄榄油作为主要食用油, 同时减少红肉、加工肉制品和烧烤食品的摄入(1B)</p> <p>(4) 昼夜节律紊乱和睡眠时间不足会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群孕前 3 个月保持规律且充足的睡眠时间, 维持正常昼夜节律(1B)</p>
临床问题 2: 对于育龄人群, 肥胖是否会增加不孕不育风险?	<p>(1) 肥胖会增加育龄女性不孕风险, 肥胖育龄女性应被告知生育力可能降低。肥胖会增加育龄男性不育风险, 降低精液质量(1A)</p> <p>(2) 肥胖对辅助生殖结局有负面影响, 接受辅助生殖治疗前的肥胖育龄人群应被告知成功率可能降低(1B)。肥胖育龄人群体质量指数增加可能降低辅助生殖助孕成功率(2C)</p> <p>(3) 肥胖女性发生孕产妇和胎儿并发症的风险显著升高, 子代出生缺陷(包括先天性心脏病、先天性肾脏和尿路畸形、神经管缺陷、脊柱裂、腭裂、唇腭裂、肛门直肠闭锁、脑积水和肢体短缩畸形等)风险增加, 子代发生精神障碍性疾病(包括注意力缺陷/多动障碍、孤独症谱系障碍、认知/智力迟缓和行为异常等)、哮喘和白血病的风险增加(1A)</p> <p>(4) 鉴于肥胖对生育力的负面影响, 推荐肥胖育龄人群在孕前减重; 初步减重 5%~10%(3~10 kg) 可能达到改善生育力的目的(1A)。生活方式干预是肥胖的一线治疗方法, 其次为药物辅助治疗, 对于病态肥胖或体质量指数 >35 kg/m² 且同时患有肥胖相关疾病的育龄女性可在以上减重方式失败后尝试采用减重代谢手术, 可寻求专科医生指导(1B)</p> <p>(5) 肥胖对于生育力的影响因人而异, 应根据育龄人群的生育史、治疗史、身体健康状况、生育目标以及既往减重成功与否制定个性化的体质量管理及诊疗方案(GPS)</p>
临床问题 3: 对于育龄人群, 哪些潜在的环境暴露会增加不孕不育风险?	<p>(1) 大气污染物暴露, 尤其是 PM_{2.5}、PM₁₀ 和二氧化硫暴露显著增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群采取适当防护措施(如佩戴口罩、雾霾天气时减少非必要室外活动、室内空气净化等)以减少大气污染物暴露(1A)</p> <p>(2) 环境内分泌干扰物暴露显著增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群尽量减少含有双酚 A 的塑料制品暴露, 尽量选择明确标注“不含双酚 A”的塑料制品; 尽量选择不含三氯生的消毒剂、牙膏、洗发水等生活用品(1B)</p> <p>(3) 全氟辛酸和全氟辛烷磺酸盐暴露可能增加育龄女性不孕风险, 推荐育龄女性尽量减少使用含有这些化学物质的不粘锅(特氟龙涂层)、方便食品包装和涂料等产品(1C)</p> <p>(4) 有机氯类杀虫剂、拟除虫菊酯类农药、有机磷农药暴露会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群加强防护, 尽量减少或避免暴露(1B)</p>
临床问题 4: 对于育龄人群, 哪些其他潜在暴露会增加不孕不育风险?	<p>(1) 铅、镉暴露会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群加强防护, 尽量减少或避免暴露(1B)</p> <p>(2) 高温暴露会增加男性不育和女性不良妊娠结局风险, 建议育龄人群加强防护, 尽量减少或避免长时间高温暴露(2B)</p> <p>(3) 电离辐射暴露会增加育龄人群不孕不育和不良妊娠结局风险, 建议育龄人群加强防护, 尽量减少或避免暴露(2C)。手机、Wi-Fi 等电磁辐射暴露有可能影响男性生育力, 虽然证据尚不充分, 但出于谨慎考虑, 建议育龄男性尽量减少高频率、长时间暴露(2D)</p>
临床问题 5: 对于育龄人群, 哪些病原学感染会增加不孕不育风险?	<p>(1) 高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是育龄女性不孕症的潜在危险因素; 不孕女性的高危型 HPV 感染率高于正常女性; 不育男性精液 HPV 的感染率高于正常男性(1B)</p> <p>(2) 生殖器结核感染是育龄女性不孕症的高危因素(1B)</p> <p>(3) 沙眼衣原体、生殖支原体感染可能增加育龄女性和男性不孕不育风险, 建议在不孕不育症评估中考虑其影响(2B)。淋病奈瑟菌感染可能增加育龄女性不孕风险, 建议在不孕症评估中考虑淋病奈瑟菌感染的影响(2D)</p>
临床问题 6: 对于育龄人群, 哪些常见疾病的发生会增加不孕不育风险?	<p>(1) 盆腔炎会增加育龄女性不孕风险, 应及时治疗(2C)。慢性子宫内膜炎会增加育龄女性不孕风险, 应及时治疗(2C)。子宫内膜异位症、子宫腺肌病会增加不孕风险, 应早发现、早干预(2B)</p> <p>(2) 精索静脉曲张会增加育龄男性不育风险, 应早期筛查、适龄生育(1B)。建议对疑似患有慢性细菌性前列腺炎或慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的育龄男性进行全面的生殖健康评估, 尽早干预和管理(2C)</p> <p>(3) 糖尿病会增加育龄人群不孕不育风险, 建议孕前筛查(2B)</p> <p>(4) 系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎会增加育龄女性妊娠并发症风险, 应注重孕前咨询、孕期管理以及多学科团队合作(2C)</p> <p>(5) 腮腺炎会增加育龄男性生育力下降和育龄女性卵巢早衰的发生风险, 应重视孕前咨询和生育风险评估(2C)</p>
临床问题 7: 对于合并代谢异常的育龄人群, 有哪些方式可以降低不孕不育风险?	<p>(1) 对于有代谢异常的多囊卵巢综合征育龄女性, 推荐采用生活方式管理和药物治疗降低不孕不育风险(1B)</p> <p>(2) 建议对维生素 D 缺乏的育龄女性进行补充治疗, 以提高生育力; 同时, 建议维生素 D 缺乏的弱精子症育龄男性补充维生素 D, 以提高精液质量(2B)</p> <p>(3) 甲状腺功能异常会增加育龄女性妊娠并发症及育龄男性功能障碍风险, 建议普及孕前筛查(2B)。对于甲状腺功能异常的育龄人群, 建议在医疗专业人员的指导下进行治疗, 以优化妊娠结局(2B)</p>
临床问题 8: 对于育龄人群, 使用哪些药物会影响生殖健康?	<p>(1) 精神类药物、β受体阻滞剂和 5α还原酶抑制剂会影响育龄人群生育力(2B)</p> <p>(2) 化疗药物会影响育龄人群生育力, 具有生殖与遗传双重毒性, 推荐患有肿瘤且需要化疗的育龄人群进行多学科会诊, 根据具体情况决定是否进行生育力保存(1B)</p>

表 2 指南推荐意见汇总表

续表

临床问题	推荐意见及分级
临床问题 9: 对于育龄人群, 哪些手术操作会增加不孕不育风险?	(1) 卵巢型子宫内膜异位囊肿手术会影响育龄女性生育力, 推荐个性化评估患者的卵巢功能、年龄、囊肿大小以及是否存在其他不孕因素等来决定是否手术(1B) (2) 子宫纵隔切除术不会改善育龄女性生育力, 建议为患者制定个性化诊疗方案, 谨慎决定是否需要手术以及手术方式(2B) (3) 人工流产手术会增加育龄女性继发不孕风险, 推荐育龄人群如无妊娠计划应积极采取避孕措施, 避免非意愿妊娠, 减少人工流产对女性生育力的损害(1B) (4) 宫颈锥切术短期内会增加育龄女性流产及早产风险, 建议个性化评估患者生育力(子宫内膜情况及卵巢功能等)来决定手术方式以及术后备孕时机, 加强妊娠期监护, 必要时行宫颈环扎术(2C)
临床问题 10: 对于育龄人群, 心理健康问题是否会增加不孕不育风险?	(1) 心理健康问题如焦虑/抑郁会增加育龄人群不孕不育风险(2B) (2) 推荐向有心理健康问题的育龄人群提供心理咨询和正念干预以提高妊娠率(1A)。育龄人群可以通过瑜伽及音乐疗法改善心理健康问题(2C)
临床问题 11: 对于育龄人群, 哪些特殊人群需要进行遗传学检测?	(1) 对于患有早发性卵巢功能不全或原发性闭经、具有复发性流产等不良妊娠史及具有遗传病家族史的育龄女性, 建议遗传咨询, 在医生指导下选择适当的遗传学检测项目进行检测, 以识别可能影响生育力的遗传因素(2C) (2) 建议患有先天性输精管缺失、无精子症、严重少弱畸形精子症及具有遗传病家族史的育龄男性, 在医生指导下选择适当的遗传学检测项目进行检测, 以识别可能影响生育力的遗传因素(2C)

(4) 推荐意见 4: 昼夜节律紊乱和睡眠时间不足会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群孕前 3 个月保持规律且充足的睡眠时间, 维持正常昼夜节律(1B)。

昼夜节律紊乱与女性生殖内分泌功能障碍密切相关, 可导致下丘脑-垂体-性腺轴功能失衡, 影响性激素平衡, 进而影响女性的生育能力^[26]。2021 年一项包含 2 577 例睡眠紊乱者和 6 302 例睡眠正常者的 meta 分析显示, 与睡眠正常者相比, 睡眠紊乱者女性月经不规律的风险会增加, 男性精子数量和浓度降低, 正常形态精子百分比降低^[27]。2022 年一项 meta 分析显示与 8 h 睡眠时间相比, 睡眠时间 ≤ 7 h 与生育率降低有关 ($OR=0.92, 95\% CI: 0.84\sim 1.00, I^2=0\%$)^[28]。

2. 临床问题 2: 对于育龄人群, 肥胖是否会增加不孕不育风险?

2004 年 WHO 国际标准将成年人人体质量指数 (body mass index, BMI) 18.5~24.9 kg/m²、25.0~29.9 kg/m²、30.0~39.9 kg/m² 和 ≥40.0 kg/m² 分别定义为正常、超重、肥胖和病态肥胖, 关于肥胖对生育力影响的高质量循证医学证据均采用此标准。我国成年人的体质量偏低, 2022 年《中国居民肥胖防治专家共识》和 2024 年《肥胖症诊疗指南》中指出中国成年人 BMI 达到 24 kg/m² 且低于 28 kg/m² 为超重, 达到或超过 28 kg/m² 为肥胖症, 虽缺乏使用该标准的相关研究, 但该标准更符合我国国情^[29-30]。因此, 本指南也建议育龄人群参照此标准。

(1) 推荐意见 1: 肥胖会增加育龄女性不孕风险, 肥胖育龄女性应被告知生育力可能降低。肥胖会增加育龄男性不育风险, 降低精液质量(1A)。

2004 年和 2013 年英国妇幼健康合作中心发表的指南指出肥胖女性应被告知其妊娠所需时间可能延长, 2021 年美国生殖医学协会专家共识也指出女性肥胖与排卵功能障碍、卵巢对促排卵药物的反应性降低、卵母细胞和子宫内膜功能改变以及出

生率降低有关^[31-33]。2019 年一项纳入了 75 467 对育龄夫妇的 meta 分析显示超重和肥胖男性较正常男性患不育症的风险增加 ($OR=1.18, 95\% CI: 1.11\sim 1.26; OR=1.49, 95\% CI: 1.30\sim 1.70$)^[34]。2024 年一项 meta 分析结果提示与正常体质量男性相比, 超重男性的精液量、精子数量和精子前向运动力下降, 肥胖男性的所有精液常规参数均显著降低, 其中精子浓度和前向运动力下降的风险最高, 病态肥胖男性的精子浓度和精子正常形态百分比下降的风险显著升高^[35]。

(2) 推荐意见 2: 肥胖对辅助生殖结局有负面影响, 接受辅助生殖治疗前的肥胖育龄人群应被告知成功率可能降低(1B)。肥胖育龄人群 BMI 增加可能降低辅助生殖助孕成功率(2C)。

2019 年一项包括 682 532 个 IVF/ICSI 治疗周期的 meta 分析结果显示超重和肥胖女性的活产率低于正常体质量女性 ($RR=0.94, 95\% CI: 0.91\sim 0.97; RR=0.85, 95\% CI: 0.82\sim 0.87$)^[36]。2013 年一项 meta 分析指出接受供卵胚胎移植的肥胖女性妊娠结局未受到 BMI 的影响, 提示肥胖可能通过损害卵子质量影响辅助生殖结局^[37]。一项包括 14 372 个 IVF/ICSI 治疗周期的 meta 分析显示肥胖男性 BMI 升高与临床妊娠率 ($OR=0.78, 95\% CI: 0.63\sim 0.98$) 和活产率 ($OR=0.88, 95\% CI: 0.82\sim 0.95$) 的显著降低相关^[38]。2023 年的一项 meta 分析纳入了 2 994 例非梗阻性无精子症男性, 精子提取成功组的平均 BMI 低于精子提取失败组 ($WMD=-0.97, 95\% CI: -1.89\sim 0.04$), 肥胖组的活产率低于正常体质量组 ($RR=0.88, 95\% CI: 0.78\sim 0.99$)^[39]。

(3) 推荐意见 3: 肥胖女性发生孕产妇和胎儿并发症的风险显著升高, 子代出生缺陷(包括先天性心脏病、先天性肾脏和尿路畸形、神经管缺陷、脊柱裂、腭裂、唇腭裂、肛门直肠闭锁、脑积水和肢体短缩畸形等)风险增加, 子代发生精神障碍性疾病(包括注意力缺陷/多动障碍、孤独症谱系障碍、认知/智力迟

缓和行为异常等)、哮喘和白血病的风险增加(1A)。

2021 年一项纳入 20 328 777 例妊娠女性的 meta 分析结果显示,孕前超重和肥胖女性发生剖宫产分娩、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、分娩时引产、产后出血、子痫前期和胎膜早破的风险显著增加;超重和肥胖母亲的新生儿出生后 5 min 内 Apgar 评分小于 7 的风险升高,新生儿重症监护病房入院率较高,大于胎龄儿、巨大儿、过期产和死产的风险增加^[40]。2014 年一项包括 690 622 例妊娠女性的 meta 分析表明,以 20 kg/m² 为基准 BMI,母亲孕前或早孕期 BMI 每增加 5 kg/m² 其胎儿死亡、死产、围产期死亡、新生儿死亡和婴儿死亡的风险显著升高^[41]。

2023 年的 meta 分析显示母亲肥胖显著增加子代先天性心脏病的发生率^[42];2021 年的 meta 分析结果显示母亲肥胖增加子代先天性肾脏和尿路畸形神经管缺陷发生风险^[43];此外,2009 年的 meta 分析显示母亲肥胖增加子代脊柱裂、腭裂、唇腭裂、肛门直肠闭锁、脑积水和肢体短缩畸形的发生率^[44]。

2022 年的一项 meta 分析结果表明母亲孕前超重或肥胖与子代的精神障碍显著相关,母亲孕前超重或肥胖增加了子代注意力缺陷/多动障碍、孤独症谱系障碍、认知/智力迟缓、行为异常和其他精神疾病的风险;父亲的肥胖亦与子代的精神障碍显著相关^[45]。此外,2024 年的一项 meta 分析表明母亲超重或肥胖显著增加后代发生喘息和哮喘的风险,且儿童喘息的风险随着母亲孕前 BMI 的增加而升高^[46]。2022 年的一项 meta 分析指出母亲孕前 BMI 的增加与儿童白血病的发生风险升高有关^[47]。

(4) 推荐意见 4: 鉴于肥胖对生育力的负面影响,推荐肥胖育龄人群在孕前减重;初步减重 5%~10%(3~10 kg) 可能达到改善生育力的目的(1A)。生活方式干预是肥胖的一线治疗方法,其次为药物辅助治疗,对于病态肥胖或 BMI>35 kg/m² 且同时患有肥胖相关疾病的育龄女性可在以上减重方式失败后尝试采用减重代谢手术,可寻求专科医生指导(1B)。

(5) 推荐意见 5: 肥胖对于生育力的影响因人而异,应根据育龄人群的生育史、治疗史、身体健康状况、生育目标以及既往减重成功与否制定个性化的体质量管理 and 诊疗方案(GPS)。

2004 年英国妇幼健康合作中心发表的指南和 2021 年美国生殖医学协会专家共识均提倡首选生活方式的干预帮助肥胖不孕女性减重,旨在达到 5%~10% 的减重目标^[31,33]。2020 年一项包括 1 175 例女性的 meta 分析结果显示,肥胖不孕女性生活方式的改变有助于减重(平均减重 3~10 kg),并提高临床妊娠率($RR=1.43, 95\% CI: 1.02\sim 2.01$)和活产率($RR=1.69, 95\% CI: 1.05\sim 2.70$)^[48]。2017 年一项纳入 40 篇研究的 meta 分析结果显示与单独进

行调整饮食、运动、心理或行为咨询、服用奥利司他减重的女性相比,同时接受饮食控制和运动干预的女性减重更多、妊娠率和活产率更高^[49]。药物辅助治疗是帮助成年人减重的另一主要方法,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的体质量管理辅助用药中仅有奥利司他可用于妊娠期女性,但其对生育力的影响相关研究尚少。减重代谢手术应用于 BMI>40 kg/m² 或 BMI>35 kg/m² 同时患有与肥胖相关疾病(如高血压、糖尿病)的成年人,2021 年的 meta 分析提示减重代谢手术显著降低了不孕症的发生率,但是胃肠道解剖结构的改变损害了吸收功能,导致医源性营养不良,影响孕产妇及胎儿健康^[50]。截至目前,育龄人群何种程度的肥胖会显著影响生育力,不同肥胖程度女性欲改善生育力的减重目标和减重速度还缺乏统一的标准。

3. 临床问题 3: 对于育龄人群,哪些潜在的环境暴露会增加不孕不育风险?

(1) 推荐意见 1: 大气污染物暴露,尤其是 PM_{2.5}、PM₁₀ 和二氧化硫暴露显著增加育龄人群不孕不育风险,推荐育龄人群采取适当防护措施(如佩戴口罩、雾霾天气时减少非必要室外活动、室内空气净化等)以减少大气污染物暴露(1A)。

我国的一项大规模流行病学调查研究纳入了 10 211 名来自 8 个不同省市的育龄女性,研究结果表明年平均 PM_{2.5} 暴露每增加 10 μg/m³,生育力下降 11%,不孕风险增加 20%^[51]。一项 meta 分析结果表明 PM₁₀ 和二氧化硫暴露每增加 10 μg/m³,精子浓度分别减少 2.18% 和 8.61%,精子总数分别减少 2.76% 和 9.52%;PM_{2.5} 和 PM₁₀ 暴露每增加 10 μg/m³,精子总活力分别降低 1.06% 和 0.75%,前向运动精子数分别降低 0.55% 和 0.31%^[52]。一项基于 14 项队列研究的 meta 分析探讨了大气污染对辅助生殖助孕结局的影响,结果表明二氧化硫暴露每增加 10 μg/m³ 获得临床妊娠的可能性降低 6.1%、活产的可能性降低 4.3%;PM_{2.5} 暴露每增加 10 μg/m³ 活产的可能性降低 0.1%^[53]。

(2) 推荐意见 2: 环境内分泌干扰物暴露显著增加育龄人群不孕不育风险,推荐育龄人群尽量减少含有双酚 A(bisphenol A, BPA) 的塑料制品暴露,尽量选择明确标注“不含双酚 A”的塑料制品;尽量选择不含三氯生(triclosan, TCS) 的消毒剂、牙膏、洗发水等生活用品(1B)。

环境内分泌干扰物暴露与不孕不育相关。其暴露途径广泛,可通过吸入、皮肤接触及摄入受到污染的水和食物等进入人体。BPA 和 TCS 是常见的环境内分泌干扰物。

BPA 是广泛应用在聚碳酸酯塑料和环氧树脂制造中的一种环境污染化合物。常见的塑料杯、矿泉水瓶以及医疗器械、食品包装都含有 BPA。一项



系统评价结果表明 BPA 暴露与多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 的发生风险升高有关^[54]。另一项系统评价显示,母体 BPA 暴露能够显著增加早产和低出生体质量的发生风险^[55]。此外, BPA 暴露与精子质量降低有关。一项包括 2 399 例男性的 meta 分析结果表明尿 BPA 水平与精子活力呈显著负相关^[56]。

TCS 是一种广泛使用的抗菌和防腐剂,由于其对人体健康的不良影响, FDA 在 2016 年发布了禁止在手部卫生消毒剂中使用 TCS 的规定,但部分抗菌肥皂和洗手液、牙膏、洗发水等个人洗护用品中仍可能含有 TCS。Zhu 等^[57]研究显示高水平 TCS 与月经周期异常的发生风险呈正相关;与尿液中 TCS 浓度较低的女性相比,尿液中 TCS 浓度 >4.5 μg/L 的女性生育力降低了 23%。一项基于 109 名女性的前瞻性队列研究结果表明,尿液中 TCS 水平每增加 1 μg/L, 窦卵泡计数减少 4%^[58]。一项前瞻性队列研究随访了 331 对育龄夫妇,结果显示男性尿液中 TCS 浓度与生育力呈负相关 ($OR=0.77, 95\% CI: 0.62\sim 0.97$), 与不育发生风险呈正相关 ($OR=1.60, 95\% CI: 1.00\sim 2.60$), 且均呈剂量依赖关系^[59]。

(3) 推荐意见 3: 全氟辛酸 (perfluorooctanoic acid, PFOA) 和全氟辛烷磺酸盐 (perfluorooctane sulphonate, PFOS) 暴露可能增加育龄女性不孕风险, 推荐育龄女性尽量减少使用含有这些化学物质的不粘锅 (特氟龙涂层)、方便食品包装和涂料等产品 (1C)。

全氟烷基物质是一类合成的含氟有机化合物, 被广泛应用于工业和消费品中, 如食品包装、纺织品、皮革、炊具和室内装潢等。一项 meta 分析结果显示, PFOA 暴露与女性生育力呈负相关 [生育力比值比 (fecundability odds ratios, FOR)=0.88, 95% CI: 0.78~0.98], 与不孕症的发生风险呈正相关 ($OR=1.33, 95\% CI: 1.03\sim 1.73$), PFOS 暴露与女性生育力呈负相关 ($FOR=0.94, 95\% CI: 0.90\sim 0.98$)^[60]。一项基于丹麦国家出生队列的横断面研究纳入了 1 240 例女性, 结果显示 PFOA 和 PFOS 暴露显著延长了开始尝试妊娠到成功妊娠所需的时间 (time to pregnancy, TTP), 使不孕症发生风险增加了 60%~154%^[61]。加拿大的一项纳入了 1 743 对育龄夫妇的母婴队列研究结果显示, 女性血清 PFOA 浓度升高 1 标准偏差, 患不孕症的概率增加 31% ($OR=1.31, 95\% CI: 1.11\sim 1.53, P=0.001$)^[62]。

(4) 推荐意见 4: 有机氯类杀虫剂、拟除虫菊酯类农药、有机磷农药暴露会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群加强防护, 尽量减少或避免暴露 (1B)。

多氯联苯、1,1-二氯-2,2-双(对氯苯基)乙烯 (p, p'-dichlorodiphenoxydichloroethylene, p, p'-DDE) 为有机氯类杀虫剂的代谢物, 是一种普遍存在的环境

污染物。一项系统评价研究结果表明女性多氯联苯暴露能够使 TTP 显著延长^[63]。另一项系统性评价纳入了基于 28 个不同人群的 33 项观察性研究, 结果表明 p, p'-DDE 暴露会增加男性生殖障碍性疾病的发生风险 ($OR=1.35, 95\% CI: 1.04\sim 1.74$)^[64]。我国华南地区的一项横断面研究结果显示血清 p, p'-DDE 浓度与精子活力呈显著负相关^[65]。2023 年一项纳入了 766 例男性的 meta 分析显示有机磷农药暴露与精子数下降、精子浓度降低、前向运动精子百分率降低、总精子活力降低以及正常形态精子降低有关^[66]。2022 年一项系统评价的结果表明有机氯和有机磷农药暴露与精液质量下降有关, 拟除虫菊酯类农药暴露与高精子 DNA 碎片指数和染色体非整倍体有关^[67]。另一项 meta 分析的结果表明有机磷农药影响精子质量, 拟除虫菊酯类农药与正常形态精子降低相关^[68]。2012 年一项系统评价表明农药暴露与 TTP 延长有关^[69]。一项我国出生队列研究纳入了 522 例行 IVF 治疗的女性, 表明孕前尿液中有机磷农药的代谢物浓度升高与胚胎植入、临床妊娠和活产的比例降低有关^[70]。

4. 临床问题 4: 对于育龄人群, 哪些其他潜在暴露会增加不孕不育风险?

(1) 推荐意见 1: 铅、镉暴露会增加育龄人群不孕不育风险, 推荐育龄人群加强防护, 尽量减少或避免暴露 (1B)。

2023 年一项 meta 分析结果表明铅暴露与精液量、精子浓度、总精子数、精子存活率和精子活力显著下降有关^[71]。一项 meta 分析结果表明镉暴露与精液参数呈负相关 ($r=-0.122, 95\% CI: -0.151\sim -0.092, P<0.05$)^[72]。另一项 meta 分析纳入 11 项研究, 探究了 1 707 例男性精液中的镉含量, 结果提示精液中镉含量增高与男性不育相关 ($SMD=0.50, 95\% CI: 0.39\sim 0.61, P<0.05$)^[73]。一项系统评价结果提示铅暴露与 TTP 延长有关^[69]。2022 年一项 meta 分析显示, 镉、铅暴露人群的流产风险增高^[74]。一项横断面研究分析了重金属与女性不孕症之间的相关性, 结果提示血铅 ($OR=1.67, 95\% CI: 1.16\sim 2.40$)、尿铅 ($OR=1.54, 95\% CI: 1.00\sim 2.38$) 水平与超重/肥胖女性的不孕症呈正相关^[75]。

(2) 推荐意见 2: 高温暴露会增加男性不育和女性不良妊娠结局风险, 建议育龄人群加强防护, 尽量减少或避免长时间高温暴露 (2B)。

2022 年一项 meta 分析表明高温暴露与精液量减少、精子浓度下降、精子总数减少、精子活力降低和正常形态精子减少显著相关^[76]。一项前瞻性随机临床研究纳入了 20 例精液正常的男性, 结果显示短暂和频繁的阴囊热暴露对精子发生产生严重但可逆的损伤, 连续热暴露比间歇热暴露的影响更严重^[77]。一项 meta 分析纳入了 70 项研究, 结果显示温度每升高 1 °C, 早产的概率增加 1.05 倍 (95% CI:

1.03~1.07), 在热浪期间早产的概率增加 1.16 倍(95% CI: 1.10~1.23); 在 28 项研究中, 有 18 项研究表明温度升高与出生体质量下降有关, 但在统计学上存在很大的异质性; 8 项关于死产的研究提示温度与死产之间存在关联, 温度每升高 1 °C, 死产的概率增加 1.05 倍(95% CI: 1.01~1.08)^[78]。

(3) 推荐意见 3: 电离辐射暴露会增加育龄人群不孕不育和不良妊娠结局风险, 建议育龄人群加强防护, 尽量减少或避免暴露(2C)。手机、Wi-Fi 等电磁辐射暴露有可能影响男性生育力, 虽然证据尚不充分, 但出于谨慎考虑, 建议育龄男性尽量减少高频率、长时间暴露(2D)。

电离辐射广泛应用于工业、医疗、科研等领域。辐射对生殖系统的影响与暴露剂量有关, 研究显示放射线照射剂量达 2 Gy 将导致 50% 的卵泡丢失^[79]。研究显示癌症女童经过放射治疗后远期不孕症、低抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)水平、急性卵巢功能衰竭、远期出现死产和低出生体质量的风险显著增加^[80]。一项系统评价研究显示, 前列腺癌患者所接受的不同放射治疗技术(总肿瘤剂量范围为 36.25~78.00 Gy, 散射睾丸剂量值范围为 0.06~6.48 Gy)可能导致睾丸萎缩、男性性激素变化以及性生活质量的下降^[81]。2022 年一项系统评价探究了太空飞行对精液参数的影响, 其纳入包括人类观察性研究、动物研究和体外研究共 21 项, 结果表明微重力和电离辐射暴露与精子活力下降和精子 DNA 碎片化增高有关^[82]。一项观察性研究纳入了电离辐射职业暴露组 83 例和非暴露对照组 51 例, 结果提示电离辐射暴露组的精子活力、存活率和正常形态精子比例显著降低^[83]。另一项系统评价显示电离辐射暴露增加流产风险^[84]。

生活中常见的电磁辐射源包括通信设备(如 Wi-Fi、手机)和家用电器(如微波炉)等。一项系统评价纳入了动物和人类研究, 结果显示当暴露于 2.45 GHz Wi-Fi 发射器发射的射频电磁辐射时, 精子数、精子活力和精子 DNA 完整性均受到影响^[85]。一项横断面研究分析了手机使用对精液参数的影响, 结果显示每天使用手机超过 20 次的男性与每周使用手机不到 1 次的男性相比, 其精子浓度和精子总数降低^[86]。2021 年一项纳入 18 项研究的 meta 分析表明, 接触手机与精子活力、存活率和浓度降低有关; 即使手机使用量增加, 暴露于射频电磁波的精子质量下降并不显著^[87]。2024 年一项 meta 分析结果提示手机的射频电磁场暴露对精子参数的影响证据具有非常不确定性^[88]。

5. 临床问题 5: 对于育龄人群, 哪些病原学感染会增加不孕不育风险?

(1) 推荐意见 1: 高危型人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是育龄女性不孕症的潜在危险因素; 不孕女性的高危型 HPV 感染率高于

正常女性; 不育男性的精液 HPV 的感染率高于正常男性(1B)。

HPV 是最常见的性传播病毒之一, HPV 感染可能影响生育力。2019 年一项包括 15 450 例女性的系统评价结果显示, 不区分基因型的 HPV 感染, 与女性不孕之间没有关联, 高危型 HPV 感染与女性不孕之间存在显著相关性(OR=2.33, 95% CI: 1.42~3.83, P=0.000 8)^[89]。另一项纳入 50 篇研究的系统评价结果显示, 不育人群的精液 HPV 感染患病率(20.9%)明显高于普通人群(8.2%); 男性不育与精液 HPV 感染存在显著关联(OR=3.30, 95% CI: 1.87~5.84); 与 HPV 阴性患者相比, HPV 感染与降低的精子前向运动能力、低精子形态评分和高精子 DNA 碎片指数显著相关; 流产风险显著增加, 持续妊娠的机会减少(OR=0.33, 95% CI: 0.13~0.82)^[90]。

(2) 推荐意见 2: 生殖器结核感染是育龄女性不孕症的高危因素(1B)。

女性生殖器结核通常继发于肺结核或肺外结核, 最常累及输卵管(90%)、卵巢(10%~30%)、子宫内膜(50%)、宫颈和阴道^[91]。其通常在不孕症评估中被诊断出来^[92]。由于结核感染可造成输卵管不可逆的损伤, 因此不孕不育是生殖器结核最常见的主诉^[93]。2022 年一篇系统评价纳入了 42 篇研究共 30 846 例不孕症女性, 研究结果显示不孕女性中生殖器结核的总患病率为 20%, 生殖器结核患者中总体不孕症、原发性不孕症和继发性不孕症的患病率分别为 88%、66% 和 34%^[91]。

(3) 推荐意见 3: 沙眼衣原体、生殖支原体感染可能增加育龄女性和男性不孕不育风险, 建议在不孕不育症评估中考虑其影响(2B)。淋病奈瑟菌感染可能增加育龄女性不孕风险, 建议在不孕症评估中考虑淋病奈瑟菌感染的影响(2D)。

沙眼衣原体定植于男性和女性的生殖系统, 可导致男性尿道炎、附睾炎、前列腺炎和女性宫颈炎、输卵管炎、盆腔炎、异位妊娠和不良妊娠结局。2016 年一项基于 516 720 例女性的回顾性队列研究显示, 有 1 次或以上沙眼衣原体检查阳性的女性与沙眼衣原体检查阴性的女性相比, 盆腔炎、异位妊娠或输卵管因素不孕的发生率至少高出 30%(输卵管性不孕, 校正风险比=1.37, 95% CI: 1.24~1.52)^[94]。2022 年一项系统评价纳入了 17 篇研究, 其中 76.47% 的研究显示沙眼衣原体感染与不孕症呈正相关^[95]。2023 年一项纳入了 56 篇研究的系统评价显示, 不育男性沙眼衣原体感染率估计为 20.6%, 感染沙眼衣原体可显著增加男性不育的风险(OR=2.28, 95% CI: 1.90~2.72)^[96]。

生殖器支原体可上行到女性上生殖道并定植于子宫内膜、输卵管和卵巢。盆腔炎会导致包括不孕在内的长期后遗症^[97]。对男性有重要影响的支原体是人型支原体和生殖支原体, 均能引起泌尿



生殖道感染。2021 年一项系统评价结果显示与对照组相比,不孕女性患生殖器支原体感染率更高($OR=3.82, 95\% CI: 2.55\sim 5.72$);亚组分析显示,生殖支原体感染与女性不孕症显著相关($OR=8.11, 95\% CI: 3.35\sim 19.64$)^[98]。2023 年的系统评价结果显示,不育男性生殖支原体感染率高于对照组($OR=3.438, 95\% CI: 1.780\sim 6.643$)^[99]。

女性感染淋病奈瑟菌通常是无症状的,难以早期发现,使得治疗复杂化,同时也增加了患宫颈炎和盆腔炎的风险。如不及时治疗,可能导致不孕不育^[100]。2020 年一项纳入了 147 项研究的系统评价,结果显示全球淋病感染的综合平均流行率估计为 2.2%($95\% CI: 1.3\%\sim 3.2\%$),而输卵管性不孕人群的平均患病率为 3.6%($95\% CI: 0.9\%\sim 7.7\%$)。淋病在不孕症人群中的流行率比一般人群高出数倍^[101]。

6. 临床问题 6: 对于育龄人群,哪些常见疾病的发生会增加不孕不育风险?

(1) 推荐意见 1: 盆腔炎会增加育龄女性不孕风险,应及时治疗(2C)。慢性子宫内膜炎会增加育龄女性不孕风险,应及时治疗(2C)。子宫内膜异位症、子宫腺肌病会增加不孕风险,应早发现早干预(2B)。

2022 年的一项病例对照研究表明,在调整混杂因素后,盆腔炎显著提升了不孕症的风险(与非妊娠对照组: $aOR=2.57, 95\% CI: 1.51\sim 4.39$;与妊娠对照组: $aOR=6.83, 95\% CI: 3.47\sim 13.43$),尤其在输卵管性不孕症的风险中表现尤为突出^[102]。

2022 年一项 meta 分析纳入了 2 154 例患有不孕症、反复种植失败或复发性流产并确诊为慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)的患者,与持续性 CE 患者相比,CE 治愈女性的活产率/持续妊娠率($OR=6.82, P<0.000 01$)和临床妊娠率($OR=9.75, P<0.000 01$)显著增高^[103]。

2022 年一项系统评价提示子宫内膜异位症与不孕症高度相关^[104]。2019 年一项 meta 分析表明子宫内膜异位症持续导致卵母细胞产量降低和受精率下降,Ⅰ、Ⅱ期子宫内膜异位症最有可能影响受精率和早期胚胎种植率,Ⅲ、Ⅳ期子宫内膜异位症影响生殖的所有阶段^[105]。另一项 meta 分析也得出类似的结论^[106]。对于中重度子宫内膜异位症患者,即使接受了辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)治疗,获卵数、着床率均低于对照组^[107]。2021 年一项纳入 17 项观察性研究的 meta 分析显示子宫腺肌病与临床妊娠率降低和流产率增加显著相关^[108]。2017 年一项 meta 分析显示,子宫腺肌病患者接受 ART 治疗后胚胎植入率、临床妊娠率均低于对照组,并具有较高的流产率^[109]。此外,子宫腺肌病还与先兆子痫、早产、剖宫产、胎儿畸形、小于胎龄儿和产后出血的风险增加显著相

关^[110]。子宫内膜异位症和子宫腺肌病会造成生育力下降,对于有生育要求的育龄女性应鼓励尽早受孕,明确子宫内膜异位症或子宫腺肌病的不孕患者如合并其他不孕因素时,鼓励积极行辅助生殖治疗。

(2) 推荐意见 2: 精索静脉曲张会增加育龄男性不育风险,应早期筛查、适龄生育(1B)。建议对疑似患有慢性细菌性前列腺炎或慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征的育龄男性进行全面的生殖健康评估,尽早干预和管理(2C)。

2022 年一项 meta 分析显示精索静脉曲张患者的精子 DNA 碎片率显著高于健康对照组($SMD=1.40, 95\% CI: 0.83\sim 1.98, P<0.000 1$)^[111]。2021 年一项 meta 分析显示精索静脉曲张与术后精子 DNA 碎片率降低有关^[112]。另一项 meta 分析研究表明,男性接受精索静脉曲张治疗后,其配偶的妊娠率($OR=1.82, 95\% CI: 1.37\sim 2.41, P<0.000 1$)和活产率($OR=2.80, 95\% CI: 1.67\sim 4.72, P=0.000 1$)均显著高于未治疗的男性,且接受治疗后无精子症患者的精子提取率($OR=1.69, 95\% CI: 1.16\sim 2.45, P=0.006$)明显升高^[113]。

2017 年一项 meta 分析结果表明,慢性细菌性前列腺炎(chronic bacterial prostatitis, CBP)组患者的精子存活率、精子总活力、精子前向运动百分比显著低于对照组^[114]。2014 年一项纳入 27 项研究包括 3 241 例男性患者的 meta 分析显示,CBP 与精子浓度、精子活力、精子总数和精子前向运动的降低有关,慢性前列腺炎/慢性盆腔疼痛综合征与精液量、精子浓度、精子前向运动和精子正常形态的降低有关^[115]。

(3) 推荐意见 3: 糖尿病会增加育龄人群不孕不育风险,建议孕前筛查(2B)。

2023 年的一项回顾性队列研究表明,与无糖尿病的不孕女性相比,患有 2 型糖尿病的不孕女性卵巢储备显著降低,经 IVF/ICSI 助孕后患有 2 型糖尿病的不孕女性临床妊娠率和活产率显著降低($aOR=0.458, 95\% CI: 0.235\sim 0.891, P=0.022$; $aOR=0.227, 95\% CI: 0.101\sim 0.513, P<0.001$)^[116]。2018 年一项回顾性队列研究纳入了 1 191 例 1 型糖尿病患者和 4 764 例非糖尿病患者,结果提示 1 型糖尿病组的生育率低于非糖尿病组($IRR=0.76, 95\% CI: 0.71\sim 0.81, P<0.000 1$);糖尿病诊断前的生育率低于糖尿病诊断后的生育率($IRR=0.68, 95\% CI: 0.62\sim 0.74$ 比 $IRR=0.87, 95\% CI: 0.79\sim 0.95$)^[117]。一项 meta 分析结果显示患有 1 型糖尿病男性的正常精子形态、精子前向运动、精液量均降低^[118]。2023 年一项 meta 分析结果提示,糖耐量受损显著增加精子 DNA 碎片风险^[119]。

(4) 推荐意见 4: 系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)会增加育龄女性

妊娠并发症风险,应注重孕前咨询、孕期管理以及多学科团队合作(2C)。

多项 meta 分析研究结果显示,系统性红斑狼疮患者出现妊娠并发症(早产、子痫前期、先兆子痫、高血压等)的风险显著高于对照组,剖宫产率风险增加,发生自然流产、血栓栓塞性疾病和产后感染风险概率也显著增加^[120-122]。一项纳入了 11 999 例 RA 患者的 meta 分析表明患者剖宫产、先兆子痫和早产的发生率更高,具有较低的新生儿体质量、较高的新生儿重症监护病房入住率和死亡率^[123]。一项纳入了 41 项研究的 meta 分析结果表明 RA 女性发生子痫前期、妊娠期糖尿病、自然流产的概率更高;新生儿发生死产、小于胎龄儿、低出生体质量、先天性异常、1 型糖尿病和哮喘的风险更高^[124]。

(5) 推荐意见 5: 腮腺炎会增加育龄男性生育力下降和育龄女性卵巢早衰的发生风险,应重视孕前咨询和生育风险评估(2C)。

一项回顾性研究纳入了 23 130 例男性,结果表明 13 岁后男性患腮腺炎与少精子症、弱精子症和少弱精子症的发病率增加有关^[125]。2015 年一项病例对照研究纳入了 553 例卵巢早衰患者和 400 名卵巢功能正常的女性,显示腮腺炎病史显著增加卵巢早衰的风险^[126]。

7. 临床问题 7: 对于合并代谢异常的育龄人群,有哪些方式可以降低不孕不育风险?

(1) 推荐意见 1: 对于有代谢异常的 PCOS 育龄女性,推荐采用生活方式管理和药物治疗降低不孕不育风险(1B)。

PCOS 是育龄期女性最常见的内分泌疾病,PCOS 合并代谢异常可导致女性不孕^[127]。多项 RCT 研究表明通过生活方式干预可改善 PCOS 患者的排卵功能,改善月经不规律^[128-129]。

2022 年一项 meta 分析纳入了 24 项 RCT 研究,共 564 例 PCOS 患者,结果显示与安慰剂组相比,二甲双胍组获得临床妊娠率的可能性显著增加($OR=3.00, 95\% CI: 1.95\sim 4.59$)^[130]。2017 年的 Cochrane 系统评价指出使用二甲双胍能够显著改善 PCOS 女性的胰岛素抵抗,二甲双胍联合克罗米芬可能获得更高的临床妊娠率和排卵率^[131]。2023 年一项 meta 分析纳入 1 691 例 PCOS 患者,在改善月经频率方面,与安慰剂组相比,肌醇治疗组效果更好;与二甲双胍治疗组相比,肌醇治疗组表现出非劣效性^[132]。

(2) 推荐意见 2: 建议对维生素 D 缺乏的育龄女性进行补充治疗,以提高生育力;同时,建议维生素 D 缺乏的弱精子症育龄男性补充维生素 D,以提高精液质量(2B)。

维生素 D 是人体必需的一种类固醇激素,参与了许多生殖生理过程,与精子质量、卵巢储备、PCOS 等有关。2023 年一项 meta 分析结果提示,在维生素 D 水平 $<30 \mu\text{g/L}$ 的不孕女性中,补充维生素

D 治疗后其临床妊娠率明显增加($OR=2.06, 95\% CI: 1.32\sim 3.22, P=0.001$)^[133]。一项 RCT 研究纳入 25(OH)D $<30 \mu\text{g/L}$ 的弱精子症不育男性,结果提示补充维生素 D(4 000 U/d)3 个月后精子总活力和前向运动精子数量显著改善^[134]。

(3) 推荐意见 3: 甲状腺功能异常会增加育龄女性妊娠并发症及育龄男性性功能障碍风险,建议普及孕前筛查(2B)。对于甲状腺功能异常的育龄人群,建议在医疗专业人员的指导下进行治疗,以优化妊娠结局(2B)。

严重的甲状腺功能障碍可能会导致月经紊乱和不孕不育。多项 meta 分析结果表明孕期亚临床甲状腺功能减退(subclinical hypothyroidism, SCH)对母体和胎儿有不利影响,如妊娠期高血压、子痫前期和新生儿不良出生结局等^[135-136]。一项涉及超过 1 100 万例女性的队列研究表明,备孕女性促甲状腺激素水平超出参考范围与妊娠时间延长和自然流产风险增加有关^[137]。2022 年纳入 7 项队列研究的 meta 分析结果提示,妊娠合并甲状腺功能亢进的孕妇即使孕期得到积极治疗,发生子痫前期、低出生体质量儿、自然流产和早产等并发症的风险都要高于甲状腺功能正常的孕妇^[138]。另一项 meta 分析结果提示甲状腺疾病与男性射精功能障碍相关,甲状腺功能减退症伴延迟射精,甲状腺功能亢进症伴早泄^[139]。

2021 年一项 meta 分析纳入了 6 项研究,结果提示与对照组相比,接受左旋甲状腺素治疗后 SCH 孕妇的流产风险($OR=0.55, 95\% CI: 0.43\sim 0.71$)、早产风险($OR=0.63, 95\% CI: 0.41\sim 0.98$)和妊娠期高血压风险($OR=0.78, 95\% CI: 0.63\sim 0.97$)降低^[140]。但 2022 年一项 meta 分析纳入了 9 项 RCT 和 13 项队列研究,结果未显示左旋甲状腺素治疗组和对照组之间在早产、流产、妊娠期高血压、子痫前期、妊娠期糖尿病等方面差异有显著的统计学意义^[141]。此外,2024 年一项 meta 分析结果提示甲状腺功能亢进症男性患者的勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)患病率明显高于正常组,治疗甲状腺功能亢进症可改善男性伴侣的勃起功能障碍和早泄^[142]。

8. 临床问题 8: 对于育龄人群,使用哪些药物会影响生殖健康?

(1) 推荐意见 1: 精神类药物、 β 受体阻滞剂和 5α 还原酶抑制剂会影响育龄人群生育力(2B)。

多项研究显示,某些药物类别可能对育龄人群的生育力产生影响。2021 年一项纳入 41 项 RCT 研究的 meta 分析结果显示,与安慰剂相比,接受抗抑郁药治疗的患者性欲减退($OR=1.89, 95\% CI: 1.40\sim 2.56, P=0.000 1$)、ED($OR=2.28, 95\% CI: 1.31\sim 3.97, P<0.004$)和射精功能障碍($OR=7.31, 95\% CI: 4.38\sim 12.20, P<0.000 01$)的风险增加^[143]。2022 年一项 meta 分析结果提示,使用 5-羟色胺再摄取抑制剂

(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)可降低正常精子形态($P=0.002$)、精子浓度($P=0.02$)、精子活力($P=0.04$)和增加精子DNA碎片指数($P=0.0002$),提示SSRIs可能会损害男性精液质量^[144]。

一项包含1011例中国患者的meta分析结果显示,使用美托洛尔组的患者ED发生率(30.5%)高于血管紧张素II受体阻滞剂组(17.5%, $P<0.001$)。此外,使用美托洛尔组患者勃起功能、性高潮能力/性生活频率和性欲显著下降($P<0.001$),提示美托洛尔可能对性功能有负面影响^[145]。基于斯坦福不孕不育队列的研究提示,与未服用药物的男性相比,服用 β 受体阻滞剂男性的精液量、精子浓度和运动能力显著下降($P<0.05$),提示 β 受体阻滞剂可能负向影响精液质量^[146]。

在为一项为期1年的随机、双盲、安慰剂对照试验中,与安慰剂组相比,每天服用1mg非那雄胺的男性发生的性不良事件更多(4.2%比2.2%, $P<0.05$),包括性欲下降、射精功能障碍和ED,提示非那雄胺可能会增加男性性功能障碍的发生风险^[147]。一项针对精子正常男性的随机、双盲、安慰剂对照试验对度他雄胺(0.5 mg/d)、非那雄胺(5 mg/d)和安慰剂的使用进行了比较。在第26周时,使用度他雄胺($P=0.013$)和非那雄胺($P=0.004$)的患者精子总量减少^[148]。

(2)推荐意见2:化疗药物会影响育龄人群生育力,具有生殖与遗传双重毒性,推荐患有肿瘤且需要化疗的育龄人群进行多学科会诊,根据具体情况决定是否进行生育力保存(1B)。

一项纳入68项研究的meta分析提示,26585例月经规律的乳腺癌患者接受化疗后,16927例患者(63.67%)发生了化疗所致的闭经^[149]。一项涉及5640例男性患者(其中455例接受了顺铂治疗)的队列研究显示,顺铂剂量越大,配偶受孕的可能性就越低($P_{\text{trend}}=0.00079$)^[150]。一项使用多柔比星、博来霉素、长春新碱和达卡巴嗪联合化疗治疗男性霍奇金淋巴瘤的回顾性分析提示,低化疗周期组(2~4个周期)和高化疗周期组(6~8个周期)治疗6个月后精子数均显著减低($P<0.0001$),提示化疗可能会降低男性精液质量^[151]。美国临床肿瘤学会关于肿瘤患者生育力保护的临床实践指南指出,医疗服务提供者应尽早与在育龄期接受治疗的癌症患者讨论不孕不育的可能性,并准备好与患者讨论保留生育力的方案和/或将其转诊至合适的生殖专科医生^[152]。

9.临床问题9:对于育龄人群,哪些手术操作会增加不孕不育风险?

(1)推荐意见1:卵巢型子宫内膜异位囊肿手术会影响育龄女性生育力,推荐个体化评估患者的卵巢功能、年龄、囊肿大小以及是否存在其他不孕因素等来决定是否手术(1B)。

一项meta分析显示囊肿消融术和囊肿切除术对卵巢储备功能都有明显的不利影响。术后6个月,囊肿切除术患者的窦卵泡数较术前显著下降;囊肿切除术和囊肿消融术患者的AMH水平较术前均有所下降^[153]。另一项meta分析也表明,在囊肿切除术后血清AMH水平显著降低约2.3 $\mu\text{g/L}$ ^[154]。2022年欧洲人类生殖与胚胎学学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)发布的子宫内膜异位症指南指出,应根据患者年龄和偏好、既往手术史、是否存在其他不孕因素、卵巢储备和估计的子宫内膜异位症生育指数来决定是否进行手术^[155]。因此,临床医生需个体化评估患者的具体情况来决定是否手术。当存在双侧或复发性卵巢异位囊肿的情况时,建议患者谨慎决定是否需要进行手术。

(2)推荐意见2:子宫纵隔切除术不会改善育龄女性生育力,建议为患者制定个体化诊疗方案,谨慎决定是否需要进行手术以及手术方式(2B)。

一项RCT研究结果表明,与未接受手术的子宫纵隔患者相比,宫腔镜下子宫纵隔切除术不会改善患者的活产率($RR=0.88$, 95% $CI: 0.47\sim 1.65$)^[156]。2018年一项ESHRE关于子宫纵隔的指南指出,在有足够的证据证明子宫纵隔切除术的有效性之前不建议常规行宫腔镜子宫纵隔切除术^[157]。

(3)推荐意见3:人工流产手术会增加育龄女性继发不孕风险,推荐育龄人群如无妊娠计划应积极采取避孕措施,避免非意愿妊娠,减少人工流产对女性生育力的损害(1B)。

一项多中心病例对照研究表明,有人工流产经历的女性与无人工流产史的女性相比,继发性不孕发生风险增高($OR=3.28$, 95% $CI: 2.17\sim 4.97$)^[158]。一项纳入1853017例女性的meta分析结果显示,与无人工流产史的女性相比,有一次人工流产史的女性在37周以下早产的风险增加了29%,32周以下早产的风险增加了69%,28周以下流产的风险增加了68%,且这种增加的风险随着人工流产次数的增加而增加^[159]。一项2023年的meta分析显示接受过人工流产手术的女性发生宫颈机能不全的概率是无人工流产史女性的4.08倍^[160]。一项2024年的meta分析显示人工流产会增加异位妊娠的发生风险($OR=2.32$, 95% $CI: 1.81\sim 2.98$)^[161]。一项meta分析纳入了912例有流产史的女性,结果显示宫腔粘连的发生率为19.1%;与流产1次的女性相比,流产2次的女性发生宫腔粘连的风险增加41%,流产2次以上的女性发生宫腔粘连的风险增加110%^[162]。

(4)推荐意见4:宫颈锥切术短期内会增加育龄女性流产及早产风险,建议个体化评估患者生育力(子宫内膜情况及卵巢功能等)来决定手术方式以及术后备孕时机,加强妊娠期监护,必要时行官

颈环扎术(2C)。

2019年meta分析提示,宫颈锥切术,包括宫颈环形电切术(loop electrosurgical excision procedure, LEEP)和冷刀锥切术(cold knife conization, CKC),均明显增加了患者流产的发生率($RR=1.67$, $95\% CI: 0.67\sim 4.15$)^[163]。Guo等^[164]研究显示CKC组早产的发生率显著高于对照组(未行宫颈锥切术的女性, $OR=2.455$, $95\% CI: 1.01\sim 5.99$),而LEEP组(20.83%)与对照组(20.59%)差异无统计学意义($P>0.05$)。2021年一项中国专家共识指出,宫颈锥切术后创面愈合或修复至少需要3个月,术后较短时间妊娠可能导致不良孕产结局^[165]。

10. 临床问题10: 对于育龄人群, 心理健康问题是否会增加不孕不育风险?

(1) 推荐意见1: 心理健康问题如焦虑/抑郁会增加育龄人群不孕不育风险(2B)。

一项纳入106项研究的系统评价结果显示,精神心理障碍会改变内分泌和免疫系统在组织和细胞水平上的功能,并与育龄夫妇的生育能力呈负相关^[166]。2022年一项meta分析表明,在不孕女性中,心理障碍相关症状自评量表评分更高,这提示不孕可能与不良心理状态有关^[167]。2021年在接受IVF人群中开展的一项RCT研究表明,IVF的临床妊娠率与知觉压力水平呈负相关^[168]。2022年一项涉及124 556例女性的meta分析结果显示,心理障碍($OR=1.63$, $95\% CI: 1.24\sim 2.13$)和抑郁($OR=1.40$, $95\% CI: 1.11\sim 1.75$)均会增加女性不孕症的发生风险^[169]。此外,2019年一项meta分析也指出,与正常夫妇相比,不孕夫妇中抑郁与焦虑的发生率更高^[170]。

(2) 推荐意见2: 推荐向有心理健康问题的育龄人群提供心理咨询和正念干预以提高妊娠率(1A)。育龄人群可以通过瑜伽及音乐疗法改善心理健康问题(2C)。

2023年一项meta分析结果显示,心理治疗可提高不孕症女性妊娠率($RR=1.25$, $95\% CI: 1.07\sim 1.47$, $P=0.005$),且不受地区、治疗时间、方法或形式的影响^[171]。另一项包括2 746例育龄男女的meta分析结果显示,心理社会干预可显著改善临床妊娠($RR=2.01$, $95\% CI: 1.48\sim 2.73$, $P<0.001$)和综合心理结果(Hedges' $g=0.5$, $95\% CI: 0.38\sim 0.80$, $P=0.001$),妊娠率的大幅提高与焦虑症的大幅减轻相关^[172]。一项2021年的meta分析表明心理治疗可以提高不孕女性的妊娠率($RR=1.43$, $95\% CI: 1.07\sim 1.93$)^[173]。2023年另一项纳入10项RCT研究的meta分析结果表明正念干预可有效减轻不孕女性抑郁($SMD=-1.28$, $95\% CI: -1.95\sim -0.60$, $P<0.0001$)及焦虑症状($SMD=-0.89$, $95\% CI: -1.26\sim -0.51$, $P<0.0001$)^[174]。

2019年一项RCT研究纳入了128例准备接受

ART治疗的不孕患者,结果显示,瑜伽练习可有效减轻不孕女性的心理压力^[175]。2022年一项meta分析结果显示,与对照组相比,音乐疗法显著降低了焦虑评分($MD=-3.09$, $95\% CI: -5.57\sim -0.61$, $P=0.01$),虽然音乐治疗组的临床妊娠率有所提高,但结果差异无统计学意义^[176]。

11. 临床问题11: 对于育龄人群, 哪些特殊人群需要进行遗传学检测?

(1) 推荐意见1: 对于患有早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)或原发性闭经、具有复发性流产等不良妊娠史及具有遗传病家族史的育龄女性,建议遗传咨询,在医生指导下选择适当的遗传学检测项目进行检测,以识别可能影响生育力的遗传因素(2C)。

遗传因素在POI、原发性闭经、复发性流产等疾病中起着重要作用。例如,卵泡刺激素受体基因多态性与亚洲人POI的风险显著相关,可作为POI的潜在遗传生物标志物评估生育力^[177];转化生长因子- β 家族的骨形成蛋白15基因与不孕患者的卵母细胞质量及妊娠率呈正相关^[178];脆性X智力低下1基因、叉头蛋白L2基因突变及生长分化因子9基因多态性与卵巢储备功能不全相关^[179]。2019年一项横断面研究显示原发性闭经患者中19%存在核型异常,最常见的异常核型为46, XY及45, X^[180]。2022年一项系统评价表明在Kallmann综合征患者队列中,促性腺激素释放激素受体基因等与先天性低促性腺激素性腺功能减退症相关^[181]。2004年一项包含1 284对夫妇的回顾性研究显示,与核型正常的夫妇相比,亲本染色体异常与复发性流产相关^[182]。2023年一项包含33 299例参与者的meta分析结果显示亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与复发性流产显著相关^[183]。鉴于上述疾病的发生与基因改变密切相关,本指南建议具有以上疾病、不良妊娠史和具有遗传家族史的育龄女性考虑行相关遗传学检测,以尽早识别可能影响生育力的遗传因素。

(2) 推荐意见2: 建议患有先天性输精管缺失、无精子症、严重少弱畸形精子症及具有遗传病家族史的育龄男性,在医生指导下选择适当的遗传学检测项目进行检测,以识别可能影响生育力的遗传因素(2C)。

2019年一项系统评价显示先天性输精管缺失患者常见囊性纤维化跨膜转运调节蛋白(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)基因突变,先天性单侧输精管缺失人群中约有46%存在至少一种CFTR变异,提示CFTR基因突变是先天性输精管缺失的主要遗传因素^[184]。2022年一项包括2 965例非梗阻性无精子症患者的系统评价结果显示,克氏综合征是最常见的染色体异常(75.5%),无精子因子c区域(azoospermia factor c



region, AZFc) 微缺失次之 (18.6%); 遗传异常对手术取精成功率影响显著^[185]。2016 年一项病例对照研究显示, 黏附 G 蛋白偶联受体 G2 (ADGRG2, 人类 ADGRG2 位于 X 染色体) 基因截短突变引起 X 连锁先天性双侧输精管缺失 (congenital bilateral absence of the vas deferens, CBAVD); 在 CFTR 阴性的 CBAVD 患者中进行 ADGRG2 检测利于明确梗阻性无精子症不育男性的病因^[186]。2016 年一项包含 8 892 例少精子症或无精子症患者的 meta 分析结果显示 Y 染色体 b2/b3 缺失与少精、不育风险间存在显著相关^[187]。2015 年一项队列研究表明, 在精子生成障碍的男性中, 睾丸表达基因 11 突变百分比明显高于正常男性^[188]。2021 年一项系统评价结果表明包含 Sad1 和 UNC84 结构域 5 (Sad1 and UNC84 domain containing 5, SUN5) 基因突变与男性无头精子症的风险增加有关^[189]。2022 年一项系统评价显示动力蛋白轴丝重链 1 (dynein axonemal heavy chain 1, DNAH1) 基因等动力蛋白相关基因突变, 导致精子鞭毛缺陷进而影响精子运动, 增加男性不育风险^[190]。综上所述, 遗传学检测有助于识别影响生育力的遗传因素, 对于患有特定生殖障碍和有遗传病家族史的育龄男性, 建议在医疗专业人员的指导下考虑进行此类检测, 以减少盲目治疗带来的时间与经济的损失。

三、总结

本指南是我国第一部针对育龄人群不孕不育防治的临床实践指南。指南工作组通过对一线临床医生面临的实际问题进行多轮调研, 遴选出 11 个临床问题。工作组针对这些临床问题系统检索和评价了国内外相关研究证据, 筛选了 3.8 万余篇文献, 最终纳入了 121 篇系统评价/meta 分析, 9 篇 RCT 以及 33 篇观察性研究, 形成了 37 条针对育龄人群不孕不育防治的推荐意见, 并对每条推荐意见进行了详细的解释说明。本指南在制订过程中也存在一些局限性: ①因为语种限制, 对非中文和英文文献有遗漏的可能性; ②未针对每个临床问题重新制作系统综述或 meta 分析, 因为经专家组判断, 已有的证据综合基本能够回答相应的临床问题; ③邀请参与本指南的患者或育龄人群的代表性有限。建议临床医师可根据所在医院的卫生资源和患者、家属因素, 在本指南推荐意见的基础上为患者制订个体化方案。在指南制订过程中我们发现部分临床问题缺乏高质量的证据支持, 如现有研究中对大气污染物暴露水平的评估多依赖于空气质量监测站数据或地理时空模型, 缺乏对个体多因素综合暴露的准确测量数据, 且多采用单一污染物模型而未充分考虑多污染物共同暴露情况, 上述因素均可能导致评估结果出现偏倚。此外, 探究手机、Wi-Fi 使用对精液质量影响的研究多基于手机使用习惯的自我报告, 且多种因素均可能影响电子

设备射频电磁场的暴露水平, 有待于进一步开展前瞻性研究, 尤其是提高暴露评估的准确性和使用适当的统计方法等。本指南小组建议未来在以下领域开展更多高质量研究: ①育龄人群生育力评估策略; ②特定人群生育力保存策略。

指导委员会 (按姓氏拼音排序): 陈子江 (山东大学附属生殖医院)、黄荷凤 (浙江大学医学院)、乔杰 (北京大学第三医院)

执笔专家: 谭季春 (中国医科大学附属盛京医院)、陈耀龙 (兰州大学健康数据科学研究院)、李一宁 (中国医科大学附属盛京医院)、高姗 (中国医科大学附属盛京医院)、张馨怡 (中国医科大学附属盛京医院)、赵俊钢 (重庆医科大学附属儿童医院)、秦艺珊 (重庆医科大学附属儿童医院)

共识专家组 (按姓氏拼音排序): 陈秀娟 (内蒙古医科大学附属医院)、范立青 (中信湘雅生殖与遗传专科医院)、郝桂敏 (河北医科大学第二医院)、黄薇 (四川大学华西第二医院)、靳镭 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)、腊晓琳 (新疆医科大学第一附属医院)、李达 (中国医科大学附属盛京医院)、李蓉 (北京大学第三医院)、刘见桥 (广州医科大学附属第三医院)、刘睿智 (吉林大学第一医院)、卢美松 (哈尔滨医科大学附属第一医院)、马翔 (江苏省人民医院)、覃爱平 (广西医科大学第一附属医院)、全松 (南方医科大学南方医院)、石玉华 (南方医科大学南方医院)、宋学茹 (天津医科大学总医院)、孙贇 (上海交通大学医学院附属仁济医院)、滕晓明 (上海市第一妇婴保健院)、田莉 (北京大学人民医院)、王晓红 (空军军医大学第二附属医院)、王晓军 (乌鲁木齐市妇幼保健院)、魏兆莲 (安徽医科大学第一附属医院)、吴瑞芳 (北京大学深圳医院)、吴琰婷 (复旦大学附属妇产科医院)、武学清 (山西省妇幼保健院)、夏彦恺 (南京医科大学)、许泓 (中国福利会国际和平妇幼保健院)、薛晴 (北京大学第一医院)、颜军昊 (山东大学附属生殖医院)、杨清 (中国医科大学附属盛京医院)、张翠莲 (河南省人民医院)、张丹 (浙江大学医学院附属妇产科医院)、张学红 (兰州大学第一医院)、张云山 (天津市中心妇产科医院)、赵君利 (宁夏医科大学总医院)、赵淑云 (贵州医科大学附属医院)、郑备红 (福建省妇幼保健院)

外审专家组 (按姓氏拼音排序): 刘平 (北京大学第三医院)、王树玉 (首都医科大学附属北京妇产医院)、杨冬梓 (中山大学孙逸仙纪念医院)

秘书组 (按姓氏拼音排序): 高姗 (中国医科大学附属盛京医院)、李一宁 (中国医科大学附属盛京医院)、秦艺珊 (重庆医科大学附属儿童医院)、赵俊钢 (重庆医科大学附属儿童医院)、张馨怡 (中国医科大学附属盛京医院)

证据组 (按姓氏拼音排序): 高姗、李一宁、鲁益朦、马羽就、聂鑫、齐佳瑞、权原、宋金鑫、吴珊珊、辛星、张馨怡、张旭东、赵姗姗、赵馨扬、周飞飞 (中国医科大学附属盛京医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 谭季春负责指南的组织、设计、实施、培训、指导、撰写、修改及审阅; 陈耀龙负责指南的设计、培训、指导、论文撰写及修改; 李一宁、高姗、张馨怡、赵俊钢、秦艺珊负责指南全文的撰写及修改; 李蓉、吴瑞芳负责指南的组织、设计和实施, 对指南进行审阅及指导; 指导委员会成员负责指南的制订流程监督、指南全文审阅及指导; 共识专家组成员负责指南的讨论、修改及定稿; 外审组专家负责对指南内容进行审阅; 证据组成员负责文献检索、证据评价和证据总结

参 考 文 献

- [1] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(8): 505-511. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.08.001.
- [2] Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care[J]. Hum Reprod, 2007, 22(6): 1506-1512. DOI: 10.1093/humrep/dem046.
- [3] Qiao J, Wang Y, Li X, et al. A Lancet Commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China[J]. Lancet, 2021, 397(10293): 2497-2536. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32708-2.
- [4] Senapati S. Infertility: a marker of future health risk in women?[J]. Fertil Steril, 2018, 110(5): 783-789. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.058.
- [5] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2022, 117(1): 53-63. DOI: 10.1016/j.fertnstert.10.007.
- [6] World Health Organization. WHO Handbook for Guideline Development[M/OL]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014. (2014-12-18) [2024-06-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [7] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [8] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [9] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [10] Vernooij RW, Alonso-Coello P, Brouwers M, et al. Reporting items for updated clinical guidelines: checklist for the reporting of updated guidelines (CheckUp)[J]. PLoS Med, 2017, 14(1): e1002207. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002207.
- [11] Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 1998, 13(6): 1532-1539. DOI: 10.1093/humrep/13.6.1532.
- [12] Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, et al. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 36. DOI: 10.1186/s12889-018-6319-3.
- [13] Hyland A, Piazza K, Hovey KM, et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study[J]. Tob Control, 2016, 25(6): 706-714. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2015-052510.
- [14] Lindson N, Pritchard G, Hong B, et al. Strategies to improve smoking cessation rates in primary care[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 9(9): CD011556. DOI: 10.1002/14651858.CD011556.pub2.
- [15] Fan D, Liu L, Xia Q, et al. Female alcohol consumption and fecundability: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13815. DOI: 10.1038/s41598-017-14261-8.
- [16] Rao W, Li Y, Li N, et al. The association between caffeine and alcohol consumption and IVF/ICSI outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2022, 101(12): 1351-1363. DOI: 10.1111/aogs.14464.
- [17] Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 34(1): 38-47. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.09.012.
- [18] Sivaratnam L, Selimin DS, Abd Ghani SR, et al. Behavior-related erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis[J]. J Sex Med, 2021, 18(1): 121-143. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.09.009.
- [19] Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, et al. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity[J]. Am J Epidemiol, 1997, 145(4): 324-334. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009109.
- [20] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the safety of caffeine[J]. EFSA J, 2015, 13(5): 4102. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4102.
- [21] 魏艳艳, 周亮, 任波. 液相色谱法检测速溶奶茶中咖啡因含量[J]. 实验室检测, 2024, 2(6): 28-32.
- [22] Xu H, Wen Q, Xing X, et al. High Dietary Inflammatory Index increases the risk of female infertility: An analysis of NHANES 2013-2018[J]. Nutr Res, 2024, 125: 50-60. DOI: 10.1016/j.nutres.2024.02.006.
- [23] Cao LL, Chang JJ, Wang SJ, et al. The effect of healthy dietary patterns on male semen quality: a systematic review and meta-analysis[J]. Asian J Androl, 2022, 24(5): 549-557. DOI: 10.4103/aja202252.
- [24] Alesi S, Habibi N, Silva TR, et al. Assessing the influence of preconception diet on female fertility: a systematic scoping review of observational studies[J]. Hum Reprod Update, 2023, 29(6): 811-828. DOI: 10.1093/humupd/dmad018.
- [25] Tully CA, Alesi S, McPherson NO, et al. Assessing the influence of preconception diet on male fertility: a systematic scoping review[J]. Hum Reprod Update, 2024, 30(3): 243-261. DOI: 10.1093/humupd/dmad035.
- [26] Yong W, Ma H, Na M, et al. Roles of melatonin in the field of reproductive medicine[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144: 112001. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112001.
- [27] Auger N, Healy-Profítos J, Wei SQ. In the arms of Morpheus: meta-analysis of sleep and fertility[J]. Fertil Steril, 2021, 115(3): 596-598. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.030.
- [28] Zhao F, Hong X, Wang W, et al. Effects of physical activity and sleep duration on fertility: a systematic review and meta-analysis based on prospective cohort studies[J]. Front Public Health, 2022, 10: 1029469. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1029469.
- [29] 中国营养学会肥胖防控分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华预防医学会行为健康分会, 等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022, 43(4): 619-631. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20220402-00253.
- [30] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 肥胖症诊疗指南(2024年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(10): 1237-1260. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20241017-00455.



- [31] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems[M]. London (UK): RCOG Press, 2004.
- [32] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems[M]. 2nd ed. London (UK): RCOG Press, 2013.
- [33] Obesity and reproduction: a committee opinion[J]. Fertil Steril, 2021, 116(5): 1266-1285. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.018.
- [34] Campbell JM, McPherson NO. Influence of increased paternal BMI on pregnancy and child health outcomes independent of maternal effects: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Res Clin Pract, 2019, 13(6): 511-521. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.11.003.
- [35] Santi D, Lotti F, Sparano C, et al. Does an increase in adipose tissue 'weight' affect male fertility? A systematic review and meta-analysis based on semen analysis performed using the WHO 2010 criteria[J]. Andrology, 2024, 12(1): 123-136. DOI: 10.1111/andr.13460.
- [36] Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(4): 439-451. DOI: 10.1093/humupd/dmz011.
- [37] Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, et al. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2013, 28(10): 2720-2727. DOI: 10.1093/humrep/det292.
- [38] Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, et al. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2018, 36(4): 459-471. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.01.002.
- [39] Dong Y, Mai X, Xu X, et al. Effects of the body mass index of males on hormone levels, sperm and embryo parameters, and clinical outcomes in non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis[J]. Transl Androl Urol, 2023, 12(3): 392-405. DOI: 10.21037/tau-23-125.
- [40] Vats H, Saxena R, Sachdeva MP, et al. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Res Clin Pract, 2021, 15(6): 536-545. DOI: 10.1016/j.orcp.2021.10.005.
- [41] Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, et al. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2014, 311(15): 1536-1546. DOI: 10.1001/jama.2014.2269.
- [42] Wu L, Li N, Liu Y. Association between maternal factors and risk of congenital heart disease in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. Matern Child Health J, 2023, 27(1): 29-48. DOI: 10.1007/s10995-022-03538-8.
- [43] Jadresić L, Au H, Woodhouse C, et al. Pre-pregnancy obesity and risk of congenital abnormalities of the kidney and urinary tract (CAKUT) -systematic review, meta-analysis and ecological study[J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(1): 119-132. DOI: 10.1007/s00467-020-04679-0.
- [44] Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2009, 301(6): 636-650. DOI: 10.1001/jama.2009.113.
- [45] Zhang S, Lin T, Zhang Y, et al. Effects of parental overweight and obesity on offspring's mental health: a meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2022, 17(12): e0276469. DOI: 10.1371/journal.pone.0276469.
- [46] Yu H, Chen L, Zhang Y. Maternal prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and allergic diseases in children: a systematic review and meta-analysis[J]. Obes Rev, 2024, 25(2): e13653. DOI: 10.1111/obr.13653.
- [47] Marley AR, Domingues A, Ghosh T, et al. Maternal body mass index, diabetes, and gestational weight gain and risk for pediatric cancer in offspring: a systematic review and meta-analysis[J]. JNCI Cancer Spectr, 2022, 6(2): DOI: 10.1093/jncics/pkac020.
- [48] Espinós JJ, Solà I, Valli C, et al. The effect of lifestyle intervention on pregnancy and birth outcomes on obese infertile women: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Fertil Steril, 2020, 14(1): 1-9. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5921.
- [49] Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(6): 681-705. DOI: 10.1093/humupd/dmx027.
- [50] Snoek KM, Steegers-Theunissen R, Hazebroek EJ, et al. The effects of bariatric surgery on periconception maternal health: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2021, 27(6): 1030-1055. DOI: 10.1093/humupd/dmab022.
- [51] Li Q, Zheng D, Wang Y, et al. Association between exposure to airborne particulate matter less than 2.5 μm and human fecundity in China[J]. Environ Int, 2021, 146: 106231. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106231.
- [52] Xu R, Zhong Y, Li R, et al. Association between exposure to ambient air pollution and semen quality: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Total Environ, 2023, 870: 161892. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.161892.
- [53] Liu J, Dai Y, Yuan J, et al. Does exposure to air pollution during different time windows affect pregnancy outcomes of in vitro fertilization treatment? A systematic review and meta-analysis[J]. Chemosphere, 2023, 335: 139076. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2023.139076.
- [54] Srnovršnik T, Virant-Klun I, Pinter B. Polycystic ovary syndrome and endocrine disruptors (Bisphenols, Parabens, and Triclosan) --a systematic review[J]. Life (Basel), 2023, 13(1): 138. DOI: 10.3390/life13010138.
- [55] Liu B, Lu X, Jiang A, et al. Influence of maternal endocrine disrupting chemicals exposure on adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2024, 270: 115851. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115851.
- [56] Castellini C, Muselli M, Parisi A, et al. Association between urinary bisphenol A concentrations and semen quality: a meta-analytic study[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 197: 114896. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114896.
- [57] Zhu W, Zhou W, Huo X, et al. Triclosan and Female Reproductive Health: a preconceptional cohort study[J]. Epidemiology, 2019, 30 Suppl 1: S24-S31. DOI: 10.1097/EDE.0000000000001011.

- [58] Mínguez-Alarcón L, Christou G, Messerlian C, et al. Urinary triclosan concentrations and diminished ovarian reserve among women undergoing treatment in a fertility clinic[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(2): 312-319. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.020.
- [59] Zhu W, Xie C, Zhao S, et al. Environmental exposure to triclosan and male fecundity: a prospective study in China[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 814927. DOI: 10.3389/fpubh.2022.814927.
- [60] Wang W, Hong X, Zhao F, et al. The effects of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances on female fertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Environ Res*, 2023, 216 Pt 3: 114718. DOI: 10.1016/j.envres.2022.114718.
- [61] Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(5): 1200-1205. DOI: 10.1093/humrep/den490.
- [62] Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(3): 701-709. DOI: 10.1093/humrep/deu350.
- [63] Kahn LG, Harley KG, Siegel EL, et al. Persistent organic pollutants and couple fecundability: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(2): 339-366. DOI: 10.1093/humupd/dmaa037.
- [64] Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, et al. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 23(1): 104-125. DOI: 10.1093/humupd/dmw036.
- [65] Lin BG, Chen CR, Chen XC, et al. Effects of organochlorine exposure on male reproductive disorders in an electronic waste area of South China[J]. *Environ Int*, 2021, 147: 106318. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106318.
- [66] Hamed MA, Akhigbe TM, Adeogun AE, et al. Impact of organophosphate pesticides exposure on human semen parameters and testosterone: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1227836. DOI: 10.3389/fendo.2023.1227836.
- [67] Giulioni C, Maurizi V, Castellani D, et al. The environmental and occupational influence of pesticides on male fertility: a systematic review of human studies[J]. *Andrology*, 2022, 10(7): 1250-1271. DOI: 10.1111/andr.13228.
- [68] Giulioni C, Maurizi V, Scarcella S, et al. Do environmental and occupational exposure to pyrethroids and organophosphates affect human semen parameters? Results of a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2021, 53(11): e14215. DOI: 10.1111/and.14215.
- [69] Snijder CA, te Velde E, Roeleveld N, et al. Occupational exposure to chemical substances and time to pregnancy: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(3): 284-300. DOI: 10.1093/humupd/dms005.
- [70] Hu P, Vinturache A, Li H, et al. Urinary organophosphate metabolite concentrations and pregnancy outcomes among women conceiving through *in vitro* fertilization in Shanghai, China[J]. *Environ Health Perspect*, 2020, 128(9): 97007. DOI: 10.1289/EHP7076.
- [71] Giulioni C, Maurizi V, De Stefano V, et al. The influence of lead exposure on male semen parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Toxicol*, 2023, 118: 108387. DOI: 10.1016/j.reprotox.2023.108387.
- [72] Gao X, Li G, Pan X, et al. Environmental and occupational exposure to cadmium associated with male reproductive health risk: a systematic review and meta-analysis based on epidemiological evidence[J]. *Environ Geochem Health*, 2023, 45(11): 7491-7517. DOI: 10.1007/s10653-023-01719-0.
- [73] Zhang Y, Li S, Li S. Relationship between cadmium content in semen and male infertility: a meta-analysis[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(2): 1947-1953. DOI: 10.1007/s11356-018-3748-6.
- [74] Kaur M, Sharma P, Kaur R, et al. Increased incidence of spontaneous abortions on exposure to cadmium and lead: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(1): 16-21. DOI: 10.1080/09513590.2021.1942450.
- [75] Lin J, Lin X, Qiu J, et al. Association between heavy metals exposure and infertility among American women aged 20-44 years: a cross-sectional analysis from 2013 to 2018 NHANES data[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1122183. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1122183.
- [76] Hoang-Thi AP, Dang-Thi AT, Phan-Van S, et al. The impact of high ambient temperature on human sperm parameters: a meta-analysis[J]. *Iran J Public Health*, 2022, 51(4): 710-723. DOI: 10.18502/ijph.v51i4.9232.
- [77] Rao M, Xia W, Yang J, et al. Transient scrotal hyperthermia affects human sperm DNA integrity, sperm apoptosis, and sperm protein expression[J]. *Andrology*, 2016, 4(6): 1054-1063. DOI: 10.1111/andr.12228.
- [78] Chersich MF, Pham MD, Areal A, et al. Associations between high temperatures in pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight, and stillbirths: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2020, 371: m3811. DOI: 10.1136/bmj.m3811.
- [79] Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte[J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(1): 117-121. DOI: 10.1093/humrep/deg016.
- [80] Gao W, Liang JX, Yan Q. Exposure to radiation therapy is associated with female reproductive health among childhood cancer survivors: a meta-analysis study[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(8): 1179-1186. DOI: 10.1007/s10815-015-0490-6.
- [81] Farhood B, Mortezaee K, Haghi-Aminjan H, et al. A systematic review of radiation-induced testicular toxicities following radiotherapy for prostate cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(9): 14828-14837. DOI: 10.1002/jcp.28283.
- [82] Ahrari K, Omolaoye TS, Goswami N, et al. Effects of space flight on sperm function and integrity: a systematic review[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 904375. DOI: 10.3389/fphys.2022.904375.
- [83] Kumar D, Salian SR, Kalthur G, et al. Semen abnormalities, sperm DNA damage and global hypermethylation in health workers occupationally exposed to ionizing radiation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69927. DOI: 10.1371/journal.pone.0069927.
- [84] Warembourg C, Cordier S, Garlantézec R. An update systematic review of fetal death, congenital anomalies, and fertility disorders among health care workers[J]. *Am J Ind Med*, 2017, 60(6): 578-590. DOI: 10.1002/ajim.22711.
- [85] Jaffar F, Osman K, Ismail NH, et al. Adverse effects of Wi-Fi radiation on male reproductive system: a systematic review[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2019, 248(3): 169-179. DOI:



- 10.1620/tjem.248.169.
- [86] Rahban R, Senn A, Nef S, et al. Association between self-reported mobile phone use and the semen quality of young men[J]. *Fertil Steril*, 2023, 120(6): 1181-1192. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.09.009.
- [87] Kim S, Han D, Ryu J, et al. Effects of mobile phone usage on sperm quality-no time-dependent relationship on usage: a systematic review and updated meta-analysis[J]. *Environ Res*, 2021, 202: 111784. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111784.
- [88] Pw Kenny R, Evelynne Johnson E, Adesanya AM, et al. The effects of radiofrequency exposure on male fertility: a systematic review of human observational studies with dose-response meta-analysis[J]. *Environ Int*, 2024, 190: 108817. DOI: 10.1016/j.envint.2024.108817.
- [89] Yuan S, Qiu Y, Xu Y, et al. Human papillomavirus infection and female infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(2): 229-237. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.10.019.
- [90] Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrology*, 2021, 9(2): 478-502. DOI: 10.1111/andr.12948.
- [91] Ahmed MAE, Mohammed AAA, Ilesanmi AO, et al. Female genital tuberculosis among infertile women and its contributions to primary and secondary infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2022, 22(3): 314-324. DOI: 10.18295/squmj.1.2022.003.
- [92] Grace GA, Devaleenal DB, Natrajan M. Genital tuberculosis in females[J]. *Indian J Med Res*, 2017, 145(4): 425-436. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1550_15.
- [93] Namavar Jahromi B, Parsanezhad ME, Ghane-Shirazi R. Female genital tuberculosis and infertility[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2001, 75(3): 269-272. DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00494-5.
- [94] Davies B, Turner KME, Frølund M, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark[J]. *Lancet Infect Dis*, 2016, 16(9): 1057-1064. DOI: 10.1016/s1473-3099(16)30092-5.
- [95] Passos LG, Terraciano P, Wolf N, et al. The correlation between Chlamydia trachomatis and female infertility: a systematic review[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2022, 44(6): 614-620. DOI: 10.1055/s-0042-1748023.
- [96] Keikha M, Hosseini-nasab-Nodoushan SA, Sahebkar A. Association between Chlamydia trachomatis infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2023, 23(6): 746-755. DOI: 10.2174/1389557522666220827160659.
- [97] Piscopo RC, Guimarães RV, Ueno J, et al. Increased prevalence of endocervical Mycoplasma and Ureaplasma colonization in infertile women with tubal factor[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2020, 24(2): 152-157. DOI: 10.5935/1518-0557.20190078.
- [98] Tantengco OAG, de Castro Silva M, Velayo CL. The role of genital mycoplasma infection in female infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(6): e13390. DOI: 10.1111/aji.13390.
- [99] Cheng C, Chen X, Song Y, et al. Genital mycoplasma infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Health*, 2023, 20(1): 136. DOI: 10.1186/s12978-023-01684-y.
- [100] Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, et al. Sexually transmitted diseases and infertility[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.008.
- [101] Chemaitelly H, Majed A, Abu-Hijleh F, et al. Global epidemiology of Neisseria gonorrhoeae in infertile populations: systematic review, meta-analysis and metaregression[J]. *Sex Transm Infect*, 2021, 97(2): 157-169. DOI: 10.1136/sextrans-2020-054515.
- [102] Liu L, Li C, Sun X, et al. Chlamydia infection, PID, and infertility: further evidence from a case-control study in China[J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1): 294. DOI: 10.1186/s12905-022-01874-z.
- [103] Liu J, Liu ZA, Liu Y, et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 980511. DOI: 10.3389/fmed.2022.980511.
- [104] Heng FW, Shorey S. Experiences of endometriosis-associated infertility among women and their partners: a qualitative systematic review[J]. *J Clin Nurs*, 2022, 31(19-20): 2706-2715. DOI: 10.1111/jocn.16145.
- [105] Horton J, Sterrenburg M, Lane S, et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(5): 592-632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012.
- [106] Hamdan M, Dunselman G, Li TC, et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(6): 809-825. DOI: 10.1093/humupd/dmv035.
- [107] Qu H, Du Y, Yu Y, et al. The effect of endometriosis on IVF/ICSI and perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2022, 51(9): 102446. DOI: 10.1016/j.jogoh.2022.102446.
- [108] Alshehre SM, Narice BF, Fenwick MA, et al. The impact of endometrioma on *in vitro* fertilisation/intra-cytoplasmic injection IVF/ICSI reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(1): 3-16. DOI: 10.1007/s00404-020-05796-9.
- [109] Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on *in vitro* fertilization treatment outcomes: a meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(3): 483-490.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
- [110] Nirgianakis K, Kalaitzopoulos DR, Schwartz ASK, et al. Fertility, pregnancy and neonatal outcomes of patients with adenomyosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(1): 185-206. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.023.
- [111] Zhang Y, Zhang W, Wu X, et al. Effect of varicocele on sperm DNA damage: a systematic review and meta-analysis[J]. *Andrologia*, 2022, 54(1): e14275. DOI: 10.1111/and.14275.
- [112] Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3): 696-712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003.
- [113] Birowo P, Tendi W, Widayahening IS, et al. The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male

- infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05439. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05439.
- [114] Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(11): 1209-1218. DOI: 10.1007/s40618-017-0684-0.
- [115] Shang Y, Liu C, Cui D, et al. The effect of chronic bacterial prostatitis on semen quality in adult men: a meta-analysis of case-control studies[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7233. DOI: 10.1038/srep07233.
- [116] Qin X, Du J, He R, et al. Adverse effects of type 2 diabetes mellitus on ovarian reserve and pregnancy outcomes during the assisted reproductive technology process[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1274327. DOI: 10.3389/fendo.2023.1274327.
- [117] Lin YH, Chen KJ, Peng YS, et al. Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 143: 151-158. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.07.010.
- [118] Facondo P, Di Lodovico E, Delbarba A, et al. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: systematic review and meta-analysis[J]. *Andrology*, 2022, 10(3): 426-440. DOI: 10.1111/andr.13140.
- [119] Szabó A, Vánca S, Hegyi P, et al. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with an increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 5. DOI: 10.1186/s12958-023-01054-0.
- [120] Wei S, Lai K, Yang Z, et al. Systemic lupus erythematosus and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Lupus*, 2017, 26(6): 563-571. DOI: 10.1177/0961203316686704.
- [121] Dong Y, Yuan F, Dai Z, et al. Preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(2): 319-325. DOI: 10.1007/s10067-019-04823-8.
- [122] Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: a meta-analysis of studies published between years 2001-2016[J]. *J Autoimmun*, 2017, 79: 17-27. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.02.009.
- [123] Walter IJ, Klein Haneveld MJ, Lely AT, et al. Pregnancy outcome predictors in antiphospholipid syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(10): 102901. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102901.
- [124] Lv J, Xu L, Mao S. Association between disease activity of rheumatoid arthritis and maternal and fetal outcomes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 724. DOI: 10.1186/s12884-023-06033-2.
- [125] Ramírez ND, Tissera A, Molina R, et al. Is seminal quality worsening? A 20-year experience in Córdoba, Argentina[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(5): 1125-1134. DOI: 10.1007/s10815-022-02458-4.
- [126] Wang H, Chen H, Qin Y, et al. Risks associated with premature ovarian failure in Han Chinese women[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30(4): 401-407. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.12.013.
- [127] Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 502: 214-221. DOI: 10.1016/j.cca.2019.11.003.
- [128] Kiel IA, Lionett S, Parr EB, et al. High-intensity interval training in polycystic ovary syndrome: a two-center, three-armed randomized controlled trial[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2022, 54(5): 717-727. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002849.
- [129] Kazemi M, Pierson RA, McBreaity LE, et al. A randomized controlled trial of a lifestyle intervention with longitudinal follow-up on ovarian dysmorphology in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(6): 525-535. DOI: 10.1111/cen.14179.
- [130] Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2022, 13: 20420188221127142. DOI: 10.1177/20420188221127142.
- [131] Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 11(11): CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
- [132] Greff D, Juhász AE, Vánca S, et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 10. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z.
- [133] Meng X, Zhang J, Wan Q, et al. Influence of vitamin D supplementation on reproductive outcomes of infertile patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 17. DOI: 10.1186/s12958-023-01068-8.
- [134] Maghsoumi-Norouzabad L, Zare Javid A, Mansoori A, et al. Vitamin D3 supplementation effects on spermatogram and oxidative stress biomarkers in asthenozoospermia infertile men: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(3): 823-835. DOI: 10.1007/s43032-021-00769-y.
- [135] Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(4): 243-252. DOI: 10.1016/s2213-8587(22)00007-9.
- [136] Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(6): 501-510. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30061-9.
- [137] Yang Y, Guo T, Fu J, et al. Association of preconception thyrotropin levels with fecundability and risk of spontaneous abortion in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(8): e2228892. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28892.
- [138] Alves Junior JM, Bernardo WM, Ward LS, et al. Effect of hyperthyroidism control during pregnancy on maternal and fetal outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 800257. DOI: 10.3389/fendo.2022.800257.

- [139] Cihan A, Esen AA. Systematic review and meta-analysis for the value of thyroid disorder screening in men with ejaculatory dysfunction[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(10): e14419. DOI: 10.1111/ijcp.14419.
- [140] Ding Z, Liu Y, Maraka S, et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 797423. DOI: 10.3389/fendo.2021.797423.
- [141] Jiao XF, Zhang M, Chen J, et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: an updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 964084. DOI: 10.3389/fendo.2022.964084.
- [142] Cihan A, Esen AA. The impact of hyperthyroidism on sexual functions in men and women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Impot Res*, 2024, 36(4): 339-347. DOI: 10.1038/s41443-023-00777-3.
- [143] Trinchieri M, Trinchieri M, Perletti G, et al. Erectile and ejaculatory dysfunction associated with use of psychotropic drugs: a systematic review[J]. *J Sex Med*, 2021, 18(8): 1354-1363. DOI: 10.1016/j.jsxm.2021.05.016.
- [144] Xu J, He K, Zhou Y, et al. The effect of SSRIs on semen quality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 911489. DOI: 10.3389/fphar.2022.911489.
- [145] 陈少鹏. 美托洛尔与 ARB 类药物对国人男性高血压患者性功能影响的 meta 分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [146] Guo D, Li S, Behr B, et al. Hypertension and male fertility[J]. *World J Mens Health*, 2017, 35(2): 59-64. DOI: 10.5534/wjmh.2017.35.2.59.
- [147] Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1998, 39(4 Pt 1): 578-589. DOI: 10.1016/s0190-9622(98)70007-6.
- [148] Amory JK, Wang C, Swerdloff RS, et al. The effect of 5alpha-reductase inhibition with dutasteride and finasteride on semen parameters and serum hormones in healthy men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(5): 1659-1665. DOI: 10.1210/jc.2006-2203.
- [149] Wang Y, Li Y, Liang J, et al. Chemotherapy-induced amenorrhea and its prognostic significance in premenopausal women with breast cancer: an updated meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 859974. DOI: 10.3389/fonc.2022.859974.
- [150] Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the childhood cancer survivor study cohort[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 567-576. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00086-3.
- [151] Paoli D, Rizzo F, Fiore G, et al. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(2): 263-272. DOI: 10.1093/humrep/dev310.
- [152] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19): 1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914.
- [153] Zhang Y, Zhang S, Zhao Z, et al. Impact of cystectomy versus ablation for endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis[J]. *Fertil Steril*, 2022, 118(6): 1172-1182. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.08.860.
- [154] Saito N, Yamashita Y, Okuda K, et al. Comparison of the impact of laparoscopic endometriotic cystectomy and vaporization on postoperative serum anti-Müllerian hormone levels[J]. *Asian J Endosc Surg*, 2018, 11(1): 23-29. DOI: 10.1111/ases.12412.
- [155] Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis[J]. *Hum Reprod Open*, 2022, 2022(2): hoac009. DOI: 10.1093/hropen/hoac009.
- [156] Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(5): 1260-1267. DOI: 10.1093/humrep/deab037.
- [157] Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [158] 茅群霞, 刘庆, 张维宏, 等. 人工流产与继发性不孕相关性的研究-基于多中心病例对照研究的结果[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(6): 721-727. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2021.06.005.
- [159] Lemmers M, Verschoor MA, Hooker AB, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(1): 34-45. DOI: 10.1093/humrep/dev274.
- [160] Brittain JJ, Wahl SE, Strauss JF, et al. Prior spontaneous or induced abortion is a risk factor for cervical dysfunction in pregnant women: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(7): 2025-2039. DOI: 10.1007/s43032-023-01170-7.
- [161] Wang X, Deng M, Wu S, et al. Induced abortion and ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2024, 17(2): 360-369. DOI: 10.1111/jebm.12619.
- [162] Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, et al. Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(2): 262-278. DOI: 10.1093/humupd/dmt045.
- [163] Zhuang H, Hong S, Zheng L, et al. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39(1): 74-81. DOI: 10.1080/01443615.2018.1463206.
- [164] Guo HJ, Guo RX, Liu YL. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013, 34(1): 79-82.
- [165] 中国医师协会微无创医学专业委员会妇科肿瘤(学组)专业委员会, 中国妇幼保健协会生育力保存专业委员会. 早期子宫腺癌保留生育功能手术的中国专家共识[J]. *中国微创外科杂志*, 2021, 21(8): 673-679. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2021.08.001.
- [166] Szkodziak F, Krzyżanowski J, Szkodziak P. Psychological aspects of infertility. A systematic review[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(6): 300060520932403. DOI: 10.1177/0300060520932403.
- [167] Tavousi SA, Behjati M, Milajerdi A, et al. Psychological assessment in infertility: a systematic review and meta-

- analysis[J]. *Front Psychol*, 2022, 13: 961722. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.961722.
- [168] Koumparou M, Bakas P, Pantos K, et al. Stress management and *in vitro* fertilization (IVF): a pilot randomized controlled trial[J]. *Psychiatriki*, 2021, 32(4): 290-299. DOI: 10.22365/jpsych.2021.029.
- [169] Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, et al. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(3): e057132. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-057132.
- [170] Fallahzadeh H, Zareei Mahmood Abadi H, Momayyezi M, et al. The comparison of depression and anxiety between fertile and infertile couples: a meta-analysis study[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2019, 17(3): 153-162. DOI: 10.18502/ijrm.v17i3.4514.
- [171] Dube L, Bright K, Hayden KA, et al. Efficacy of psychological interventions for mental health and pregnancy rates among individuals with infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(1): 71-94. DOI: 10.1093/humupd/dmac034.
- [172] Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(1): e006592. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006592.
- [173] Zhou R, Cao YM, Liu D, et al. Pregnancy or psychological outcomes of psychotherapy interventions for infertility: a meta-analysis[J]. *Front Psychol*, 2021, 12: 643395. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.643395.
- [174] Wang G, Liu X, Lei J. Effects of mindfulness-based intervention for women with infertility: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Womens Ment Health*, 2023, 26(2): 245-258. DOI: 10.1007/s00737-023-01307-2.
- [175] Kirca N, Pasinlioglu T. The effect of yoga on stress level in infertile women[J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2019, 55(2): 319-327. DOI: 10.1111/ppc.12352.
- [176] Mahmoud MY, Labib K, Sileem SA, et al. The impact of music therapy on anxiety and pregnancy rate among infertile women undergoing assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2022, 43(2): 205-213. DOI: 10.1080/0167482X.2021.1977277.
- [177] Huang W, Cao Y, Shi L. Effects of FSHR polymorphisms on premature ovarian insufficiency in human beings: a meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17(1): 80. DOI: 10.1186/s12958-019-0528-1.
- [178] Massoud G, Spann M, Vaught KC, et al. Biomarkers assessing the role of cumulus cells on IVF outcomes: a systematic review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2024, 41(2): 253-275. DOI: 10.1007/s10815-023-02984-9.
- [179] Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(8): 935-946. DOI: 10.1007/s10815-014-0257-5.
- [180] Al-Jaroudi D, Hijazi A, Bashir M, et al. Chromosomal aberrations in women with primary and secondary amenorrhea: a cross-sectional study[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(8): 1497-1505. DOI: 10.1111/jog.14006.
- [181] Patil VA, Lila AR, Shah N, et al. Genetic spectrum of Kallmann syndrome: Single-center experience and systematic review[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(6): 804-813. DOI: 10.1111/cen.14822.
- [182] Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations[J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(2): 367-373. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.014.
- [183] Wen Y, He H, Zhao K. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2023, 40(7): 1533-1558. DOI: 10.1007/s10815-023-02823-x.
- [184] Cai H, Qing X, Niringiyumukiza JD, et al. CFTR variants and renal abnormalities in males with congenital unilateral absence of the vas deferens (CUAVD): a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Genet Med*, 2019, 21(4): 826-836. DOI: 10.1038/s41436-018-0262-7.
- [185] Majzoub A, Arafa M, Clemens H, et al. A systemic review and meta-analysis exploring the predictors of sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia and chromosomal abnormalities[J]. *Andrologia*, 2022, 54(3): e14303. DOI: 10.1111/and.14303.
- [186] Patat O, Pagin A, Siegfried A, et al. Truncating mutations in the adhesion G protein-coupled receptor G2 gene ADGRG2 cause an X-linked congenital bilateral absence of vas deferens[J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99(2): 437-442. DOI: 10.1016/j.ajhg.2016.06.012.
- [187] Bansal SK, Gupta G, Rajender S. Y chromosome b2/b3 deletions and male infertility: a comprehensive meta-analysis, trial sequential analysis and systematic review[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2016, 768: 78-90. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.04.007.
- [188] Yang F, Silber S, Leu NA, et al. TEX11 is mutated in infertile men with azoospermia and regulates genome-wide recombination rates in mouse[J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(9): 1198-1210. DOI: 10.15252/emmm.201404967.
- [189] Mazaheri Moghaddam M, Mazaheri Moghaddam M, Hamzeiy H, et al. Genetic basis of acephalic spermatozoa syndrome, and intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile men: a systematic scoping review[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(3): 573-586. DOI: 10.1007/s10815-020-02008-w.
- [190] Levkova M, Radanova M, Angelova L. Potential role of dynein-related genes in the etiology of male infertility: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Andrology*, 2022, 10(8): 1484-1499. DOI: 10.1111/andr.13287.

