

由免疫學觀點探討中醫治療子宮內膜異位

梁雅淳¹、鄭棋丰¹、蕭鈞元¹、洪裕強^{1,2,3,*}

¹ 義守大學學士後中醫學系，高雄，台灣

² 長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院中醫科系，高雄，台灣

³ 長庚大學中醫學系，桃園，台灣

目前子宮內膜異位的形成雖有六種理論，但真正機制不詳。本文旨在從免疫學的角度探討常用於治療子宮內膜異位症方藥之細胞激素免疫機轉，歸納子宮內膜異位症免疫學觀點及台灣已被研究方藥的免疫機制。

免疫細胞藉由調控發炎途徑以誘發黏附及侵襲、血管新生、增殖等作用幫助子宮內膜異位病灶植入和存活。中醫辨證論治的治法，多以活血化瘀為主，阻斷局部血管新生，使異位病灶萎縮。常用方劑為桂枝茯苓丸、血府逐瘀湯、少腹逐瘀湯；另一主軸為補腎健脾，促進細胞免疫功能，可使用歸腎丸、左歸丸、六君子湯；隨症加減則以小柴胡湯、龍膽瀉肝湯、溫經湯。本研究建議免疫功能失調導致的子宮內膜異位症，可藉由補益法恢復正常免疫機能和緩解病情。

關鍵字：子宮內膜異位、中醫、免疫

104 年 12 月 17 日受理

105 年 3 月 11 日接受刊載

105 年 12 月 1 日線上出版

* 聯絡人：洪裕強，長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院中醫科系，83342 高雄市鳥松區大埤路 123 號，電話：07-7317123 分機 2333、2334，傳真：07-7317123 分機 2335，電子郵件信箱：hungyuchiang@gmail.com

一、前言

子宮內膜異位症是指子宮內膜組織生長在子宮腔以外之處，隨月經週期生長變化而稱之，屬於傳統中醫「癥瘕」的範疇。發病年齡以育齡婦女為多，約75%在30~40歲時發生[1]。子宮內膜異位症的盛行率保守估計約2~5% [2]，亦有研究指出約5~15% [3]，在台灣800萬育齡婦女中，至少有16萬人受此慢性疾病之困擾。

子宮內膜異位症之臨床表現常因病變部位不同而表現有所不同，約70%有繼發性痛經、60%有不孕，其他症狀如性交疼痛、月經失調（常為經血量過多）、週期性咳血或流鼻血、下背疼痛，若是病灶侵犯腸道、膀胱或輸尿管時，則有裏急後重、排尿困難等症狀[4]。

子宮內膜異位症之西醫病因有多種不同理論[1,2]，(1)月經逆流學說/種植學說：1927年Sampson提出剝落之子宮內膜經由輸卵管逆流入骨盆腔、腹腔。(2)體腔細胞化生(coelomic metaplasia)學說/漿膜學說：1919年Meyer提出卵巢表面、骨盆腔、腹膜起源於體腔細胞或原始腹膜細胞，在荷爾蒙刺激或發炎情況下可分化形成子宮內膜細胞。(3)良性轉移學說/血液淋巴散佈學說：1949年Jauert提出剝落之子宮內膜可能經由骨盆之血管或淋巴系統而散播至其他器官如腸道、膀胱、肺、肚臍等。(4)免疫學說：1980年Weed提出異位內膜為異物，會活化免疫系統；1991年Oosterlynck提出細胞免疫清除異位內膜之能力減弱。(5)遺傳因素：解毒酶及致癌基因異常與子宮內膜異位症有關。(6)環境毒素：暴露於戴奧辛(dioxin)、放射線、類雌激素、塑膠製品等環境毒素，會增加罹患子宮內膜異位的機率。

對於六種理論，目前最為大家接受的學說是月經逆流及體腔上皮化生；但兩學說仍有無法全面解釋子宮內膜異位症的情況[5]：月經逆流學說部分包含(1)許多女性有月經逆流卻沒有子宮內膜異位、(2)剖腹產之腹壁癥痕有子宮內膜異位卻無法證明是由子宮內膜細胞逆流；體腔上皮化生學說部分包含(1)胸膜亦有體腔細胞覆蓋，卻不像骨盆腔常見子宮內膜異位、(2)化生過程隨年齡增加，卻有多數子宮內膜異位症患者發生在生育年齡及(3)腹膜易受荷爾蒙刺激而分化則男性亦應見體腔細胞化生之子宮內膜異位，但只有接受大劑量雌激素治療之前列腺癌患者有化生情況。

目前子宮內膜異位之真正機制不詳，但多數研究皆指出可能與免疫系統受損相關[6-10]。最廣為接受的月經逆流學說提及之子宮內膜組織碎片能經由輸卵管逆流入骨盆腔、腹腔，這些內膜碎片組織離開子宮後，廣義而言可視為離經之血，會被自體免疫系統認為是異物，而引起下述異常的自體免疫反應：(1)黏附並侵襲腹膜間皮細胞(mesothelial cell)，(2)再誘發炎症細胞募集，(3)經由血管新生快速獲得血液供應，(4)最後得到局部內分泌的刺激，異位內膜才能順利增殖形成病灶。急性發炎反應活化時，免疫細胞會釋放發炎媒介物使血管擴張、增加血管通透性，使淋巴球(嗜中性球、單核球)能處理受損組織，參與子宮內膜異位之發炎媒介物多是細胞激素與生長因子如IL-1(interleukin-1, 介白素-1)、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α (tumor necrosis factor alpha, 腫瘤壞死因子- α)；VEGF(vascular endothelial growth factor, 血管內皮生長因子)、TGF- β (transforming growth factor beta, 轉化生長因子- β)；MMP-2(matrix metalloproteinase-2, 基質金屬蛋白酶-2)、MMP-9，符合自體免疫疾病的定義。

子宮內膜異位症患者之免疫功能異常，以致於中醫所謂的正氣無法發揮正常監視作用，因此從免疫學觀點探討中醫治療子宮內膜異位症是可深入研究的議題。大多數的扶正中藥都屬於免疫促進劑，能恢復正常免疫功能而對抗參與免疫反應的細胞或細胞激素、生長因子等[11]。中醫免疫與肺、脾、腎三臟有密切關聯，三者之中以腎為根本，腎氣充足則能資助五臟六腑以維持人體正常生理機能，免疫力充足則能縮短發病時間及嚴重度[11]。游氏等研究發現補益扶正藥物常用於治療子宮內膜異位症[3]，子宮內膜異位症形成前期，補氣藥如黃耆具有提高巨噬細胞功能[8,25]，對細胞碎片或病原體進行噬菌作用，並活化淋巴球或其他免疫細胞，令其對病原體做出反應。免疫系統失調則無法吞噬或清除子宮內膜異位細胞[14]，因此若於子宮內膜異位初期提升巨噬細胞功能，對於經血逆流的碎片能有更好的噬菌作用。

台灣罹患子宮內膜異位的育齡婦女有25.2%尋求中醫治療子宮內膜異位相關症狀[12]，而參與免疫反應的細胞或細胞激素、生長因子都可能提供不同面向之治療標的(therapeutic target)，而目前中醫對於中藥調節免疫系統之使用亦日趨明朗，故本文欲探討常用中醫方劑參與細胞激素相關免

疫機轉調節以治療子宮內膜異位症目前之進展。

二、材料與方法

本研究使用「endometriosis and immune and review」、「endometriosis and traditional Chinese medicine (TCM)」為關鍵字於 pubmed 搜尋五年(2011-2015年)與細胞激素、免疫系統相關文獻；中文期刊則以「子宮內膜異位和中醫」、「子宮肌腺症和中醫」為關鍵字搜尋「華藝數位中文電子期刊服務系統」、「中國期刊全文數據庫」，再透過文獻整理子宮內膜異位症免疫學觀點及台灣現有方劑已被研究之相關免疫機制，以提供中醫臨床與學術參考。

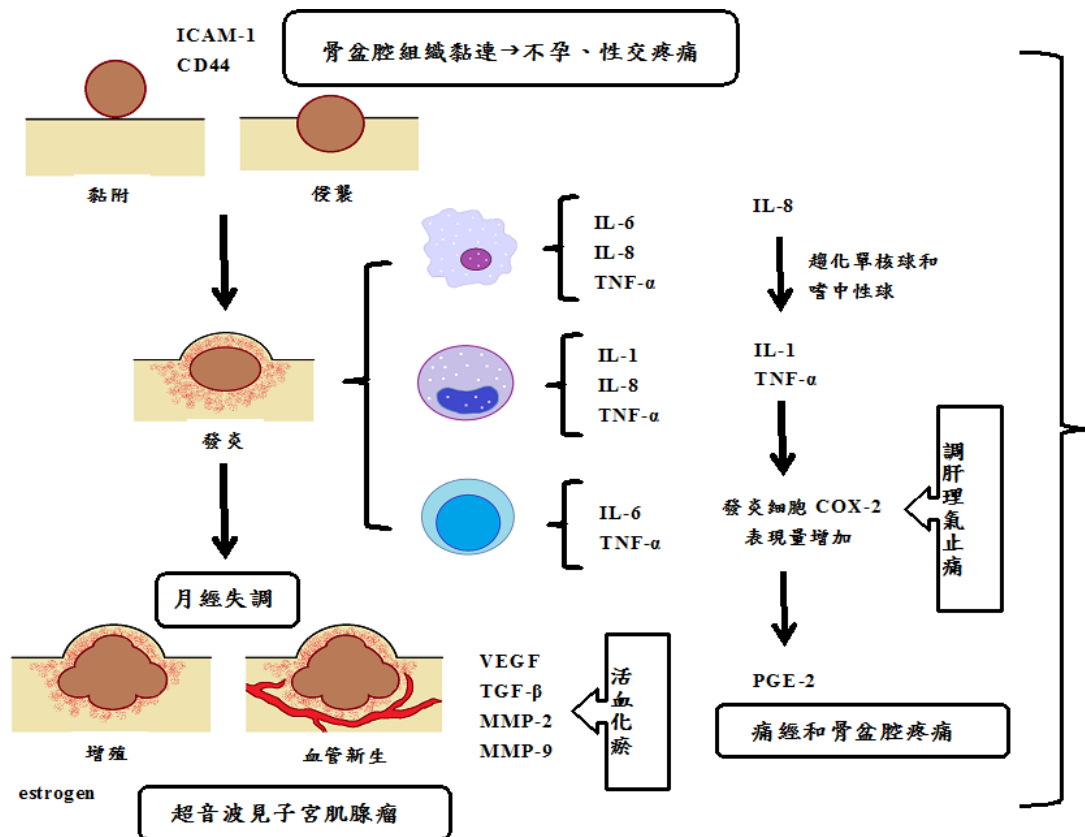
三、結果

本研究使用「endometriosis and immune and review」查詢 pubmed 2011-2015年近五年的文獻共有62篇。其中3篇非英文，13篇與病理相關，9篇主題與細胞激素免疫機轉不相關，排除內容重複且年代較早期的34篇，最後選擇三篇綜論作為本文之參考文獻。另

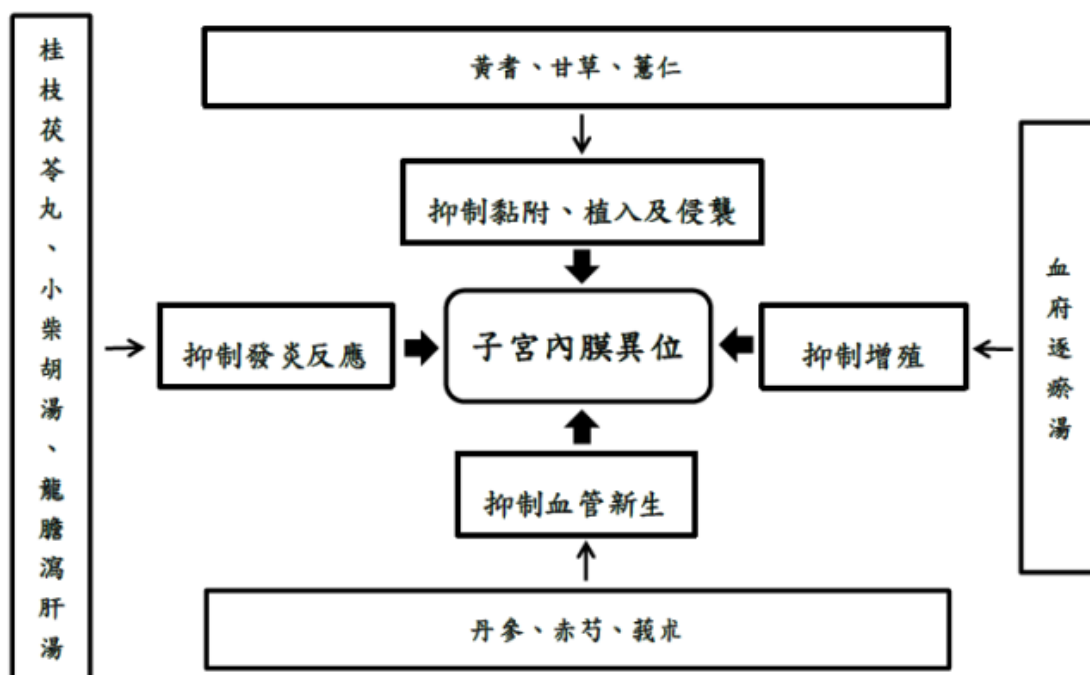
外中文期刊則以「子宮內膜異位和中醫」或「子宮肌腺症和中醫」為關鍵字，於「華藝數位中文電子期刊服務系統」共搜尋10篇文獻。

依據台灣健保資料庫的群體依據研究(population-based study) [12]及游氏等的回溯性研究[3]，目前台灣中醫師最常開立之方劑為桂枝茯苓丸，同為理血類的方劑尚有血府逐瘀湯、少腹逐瘀湯、溫經湯。清熱類方劑多使用龍膽瀉肝湯、加味逍遙散；和解類方劑多使用逍遙散；補益方劑多使用歸脾湯、左歸丸、六君子湯。游氏整理某醫學中心最常使用的單味中藥依序是香附、蒲黃、延胡索、五靈脂。現行台灣使用方劑多以活血化瘀為主，輔以行氣藥，符合中醫認為子宮內膜異位症病因是寒、熱、濕、痰阻於下焦，病機為氣血運行不暢，腎虛氣弱，以致瘀血阻滯衝任胞宮[1-3]。

免疫細胞藉由調控發炎途徑以誘發黏附及侵襲、血管新生、增殖等作用幫助子宮內膜異位病灶植入和存活，疾病各階段有其相對應之臨床表現，辨症論治後歸納中醫治則(如圖一)，本病之各免疫治療標的及其藥物如圖二，目前已研究方劑及藥物之免疫機制則整理如表一。



圖一 子宮內膜異位症免疫學觀點及臨床表現與中醫治法



圖二 子宮內膜異位之免疫治療標的及其方藥

表一 子宮內膜異位常用方劑與藥物之免疫機制

| 方劑或藥物 | 免疫機制 |
|----------|--|
| 桂枝茯苓丸 | 降低子宮內膜異位大鼠腹腔液中巨噬細胞數目 降低血清、腹腔液和巨噬細胞培養液中 TNF- α 的濃度，使異位病灶不易在腹腔形成 |
| 小柴胡湯 | 降低 VEGF 之表現量 經由增加 Fas 蛋白表現而促進異位內膜組織凋亡，抑制子宮內膜異位大鼠的異位病灶生長 降低子宮內膜異位症大鼠 IL-8 的濃度，促進異位細胞、間質細胞的凋亡，改善機體免疫狀態 降低子宮內膜異位上皮細胞表面 COX-2 表達，減少前列腺素 PGE2 合成，可減輕子宮內膜異位症之疼痛症狀 使子宮內膜異位大鼠 VEGF 表現量降低，抑制異位病灶的血管生成，改善腹腔局部免疫功能，導致異位病灶萎縮 |
| 黃耆加當歸 | 降低氣虛血瘀大鼠 ICAM-1 之表現量 |
| 黃耆、甘草、薏仁 | 降低 ICAM-1 和 CD44 的表現量，明顯降低異位細胞早期黏附 |
| 丹參、赤芍、莢朮 | 降低 ICAM-1、VEGF 及 MMP-9 表現，調節黏附與血管新生 |

TNF- α (tumor necrosis factor alpha, 腫瘤壞死因子- α)，VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管內皮生長因子)，IL-8 (interleukin-8, 介白素-8)，COX-2 (cyclooxygenase-2, 環氧化酶-2)，PGE2 (prostaglandin E2, 前列腺素 E2)，ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, 細胞間黏附因子)，MMP-9 (matrix metalloproteinase-9, 基質金屬蛋白酶-9)

1. 抑制黏附 (adhesion)、植入 (implantation) 及侵襲 (invasion)

月經逆流學說提及剝落之子宮內膜逆流入骨盆腔、腹腔種植，而子宮內膜異位細胞需藉由黏附和侵襲作用 [3,6,9]，同時須避免

正常免疫監視而避開凋亡才能植入腹腔間皮細胞。

ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, 細胞間黏附因子) 及 CD44 抗原是調控子宮內膜異位細胞與腹膜間皮細胞黏附作用之相關因子, ICAM-1 亦使異位細胞在種植初期可逃避免疫系統的監視, 促進內膜細胞轉移 [13]。黃耆加當歸顯著降低氣虛血瘀大鼠 ICAM-1 的表現量; 黃耆、甘草、薏仁可降低 ICAM-1 和 CD44 的表現量, 明顯降低異位細胞早期黏附, 但對於已形成異位病灶則作用有限 [6,35]。補氣藥對初始黏附作用具有抑制作用, 因此對於子宮內膜異位症患者若有氣虛症狀則可隨證加減。

2. 抑制發炎反應

當子宮內膜異位細胞植入骨盆腔或腹腔組織後, 會調控發炎途徑, 以利局部組織修復; 若免疫系統失調則無法吞噬、清除子宮內膜異位細胞 [14]。補氣行血藥可加強異位細胞之清除 [6]。

TNF- α 可做為炎症介質, 媒介炎症反應導致骨盆腔局部組織黏連、纖維化及免疫異常; TNF- α 表現量常與 VEGF 表現量呈正相關 [6], 亦與子宮內膜異位症之嚴重度呈正相關 [8]。巨噬細胞若到達腹腔液時會產生細胞激素促使子宮內膜異位病灶發生, 桂枝茯苓丸能降低子宮內膜異位大鼠腹腔液中巨噬細胞數目, 降低血清、腹腔液和巨噬細胞培養液中 TNF- α 的濃度, 使異位病灶不易在腹腔形成 [6,8,31]。

小柴胡湯可降低子宮內膜異位上皮細胞表面 COX-2 (cyclooxygenase-2, 環氧化酶-2) 表達, 減少 PGE₂ (prostaglandin E₂, 前列腺素 E₂) 合成, 可減輕子宮內膜異位症之疼痛症狀 [6,8,14]。小柴胡湯亦可降低子宮內膜異位症大鼠 IL-8 的濃度, 促進異位細胞、基質細胞的凋亡, 改善機體免疫狀態 [6,8,33]。

3. 抑制血管新生

子宮內膜細胞是異位病灶之前驅物, 利用發炎反應誘發血管新生, 使子宮內膜異位病灶能得到養份供給, 達到維持異位病灶之目的 [6,14]。活血化癥藥如丹參可以抑制 VEGF/VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, 血管內皮生長因子受體 2) 路徑 [26] 或使 TNF- α 不穩定 [27] 而抑制局部血管新生 [6,13]。

VEGF 是血管新生重要的生長因子, 參與月經週期子宮內膜之血管生成 [6,8]。小柴胡湯使子宮內膜異位大鼠 VEGF 表現量降低,

抑制異位病灶的血管生成, 改善腹腔局部免疫功能, 導致異位病灶萎縮 [8,34]。使用桂枝茯苓丸能降低 VEGF 的表現量, 治療子宮肌腺症患者痛經效果明顯 [17]。

MMP-9 參與子宮內膜細胞黏附及血管新生, 丹參、赤芍、莢朮並用可降低 ICAM-1、VEGF 及 MMP-9 表現, 調節黏附與血管新生 [13]。

TGF- β 可抑制 T 細胞和巨噬細胞的增殖與活化, 與 VEGF 有協同作用, 當 TGF- β 和 VEGF 表現量下降時可抑制異位病灶形成及血管新生。目前研究可同時調節 TGF- β 和 VEGF 的藥物以補腎陽 (續斷、淫羊藿) 及活血 (莢朮、丹參、五靈脂、穿山甲、蟪蟲) 為主 [8], 台灣研究提及腎虛之子宮內膜異位症可使用歸腎丸、六味地黃湯 [1,15]。

4. 抑制增殖

子宮內膜異位病灶除了藉由血管新生獲得養份, 尚須依賴局部荷爾蒙刺激得以快速增長。活血行血藥可降低局部內分泌的大量分泌, 阻斷異位病灶生長 [6]。血府逐癥湯被證實可減輕痛經、縮小異位病灶, 過去三十年平均療效超過 90% [13]。婦痛寧 (含丹參、三稜、莢朮等活血藥) 則可降低 estrogen 濃度、提高 progesterone 濃度, 調降子宮內膜異位病灶之 estrogen receptor, 降低內膜組織對荷爾蒙的反應性, 並降低荷爾蒙對內膜組織的支持作用, 使異位病灶萎縮或凋亡, 達到抑制增殖的療效 [28]。

四、討論

免疫細胞及細胞激素參與子宮內膜異位症之病理雖然仍不完全清楚 [14], 但病理的基礎狀態是招募各種型態之發炎細胞 (如巨噬細胞及嗜中性球) 到達腹腔液產生細胞激素, 產生發炎反應促進異位病灶之發生 [10]。剝落之子宮內膜逆流入骨盆腔後在腹腔種植, 異位內膜細胞黏附後會進行異位植入與侵襲, 經由血管新生和巨噬細胞分泌 IL-8 趨化發炎反應, 使異位內膜細胞得以生長及維持。免疫相關藥物藉由調控細胞黏附及侵襲、發炎、血管新生、增殖等作用以治療子宮內膜異位。

TNF- α 主要由活化巨噬細胞產生, 似乎與 IL-1 有協同作用, TNF- α 和 IL-1 皆可誘導 COX-2 表現。子宮內膜異位患者腹腔液的 TNF- α 濃度與子宮內膜異位病灶大小呈正相關, 但高濃度的 TNF- α 僅在輕微或早期子宮內膜異位患者發現, 因此推定 TNF- α 在子

宮內膜異位症早期扮演重要角色 [14]。台灣常用於治療子宮內膜異位症之方劑，目前已研究 TNF- α 相關免疫機制僅有桂枝茯苓丸，其能降低子宮內膜異位大鼠腹腔液中巨噬細胞數目，降低血清、腹腔液和巨噬細胞培養液中 TNF- α 的濃度，使異位病灶不易在腹腔形成 [6,8]。

IL-8 由單核球或巨噬細胞產生 [10]，是化學趨化因子，主要趨化嗜中性球，有發炎前 (pro-inflammatory) 反應及促進血管新生之作用 [14]；免疫細胞分泌之 IL-8 趨化嗜中性球及單核球至腹腔液，嗜中性球及單核球產生更多 IL-8，導致免疫細胞累積與產生更多細胞激素如 IL-1 和 TNF- α [10]，對子宮內膜碎片的植入性增強 [6]。以 IL-8 刺激人類子宮內膜細胞株，會導致子宮內膜細胞之增生、抑制凋亡、促進抗凋亡基因表現、調升 MMP-2 及 MMP-9 之表現量。異位基質細胞 (endometriotic stromal cell) 會受 IL-1 刺激而誘導 IL-8 分泌，且雌激素會加強異位基質細胞回應 IL-1 [14]。子宮內膜異位病患之腹腔液間皮細胞會回應 IL-1 α 和 TNF- α 刺激而產生 IL-8 [14]，TNF- α 誘導 IL-8 表現使異位基質細胞增殖，是子宮內膜異位疾病起始非常重要的一環 [10]，IL-8 對異位病灶的建立與維持都扮演重要角色 [14]。小柴胡湯可降低子宮內膜異位症大鼠 IL-8 濃度，促進異位細胞、基質細胞的凋亡，改善機體免疫狀態 [6,8]。

TNF- α 和 IL-1 能誘導 COX-2 表現，進而增加 PGE₂ 合成，而 PGE₂ 本身能誘導 COX-2 表現，產生正回饋循環，導致發炎和疼痛。PGE₂ 會減弱巨噬細胞之細胞毒殺作用，促進局部雌激素合成，細胞增殖和血管新生 [14]。小柴胡湯可降低子宮內膜異位上皮細胞表面 COX-2 表達，減少 PGE₂ 合成，可減輕子宮內膜異位症之疼痛症狀 [14,18]。小柴胡湯於中國大陸婦科疾病治療主要用於止痛及調經 [18]，而台灣中醫師常用於緩解骨盆腔疼痛的方劑為加味逍遙散、當歸芍藥散、芍藥甘草湯；用於月經不規則的方劑為龍膽瀉肝湯、歸脾湯 [12]，目前台灣臨床常用於治療子宮內膜異位相關症狀的方劑其參與免疫的機轉仍不清楚，值得進一步做研究以期能更瞭解現代藥理作用，使中醫的辨證基礎能與辨病診斷整合。

月經逆流學說在中醫的觀念中被認定為離經之血蓄積於骨盆腔而成瘀血，血積日久可成癥積。瘀血凝滯下焦，胞脈阻滯不通則經期腹痛、腰骶部墜脹疼痛；胞脈胞絡瘀滯，衝任不調，阻礙精卵結合，導致不孕；瘀血

內阻，使胞宮藏瀉失常，表現為月經過多、經期延長等月經失調。瘀血不僅是病理產物，同時是致病因素，進而導致子宮內膜異位之惡性循環，故活血化瘀必須貫穿整個治療過程 [16]。破瘀消癥能改善腹腔循環障礙及沾連，抑制異位內膜血管生成，促使異位內膜的細胞凋亡 [15]。桂枝茯苓丸是台灣臨床最常使用之活血方劑 [3,12]，動物研究指出其降低 TNF- α 濃度，故不易在腹腔形成異位病灶 [6,8]，是治療本病目前較清楚免疫相關機制之理血劑，其他常用理血方劑如血府逐瘀湯、少腹逐瘀湯用於本病之免疫機制仍需進一步之研究。

陽氣可推動血液運行，亦有助於瘀血的吸收和融化，故陽氣不足時，不僅使血液停滯成瘀，亦使內在水濕、脂肪代謝而有所積聚，故治療子宮內膜異位症時應重用補腎助陽之品，方如歸腎丸，藥如菟絲子、淫羊藿、鹿角等 [1,16]。補腎藥具有調經、促排卵、助孕等作用，治療育齡婦女之子宮內膜異位症若能加入補腎藥，則可同時顧及月經失調及不孕等症狀；研究使用之補腎藥為菟絲子、淫羊藿、何首烏、巴戟天、肉苁蓉 [4,19]。

子宮內膜異位症患者長期月經經量過多，使氣血生化無源，而脾胃為氣血生化之源，因此間接造成脾胃失調 [20]。情志內傷使肝氣拂鬱而損傷脾胃，氣血不足，長期下來亦會導致瘀血內停，進而產生癥瘕積聚，病例報告中使用歸脾湯和甘麥大棗湯補益氣血、健脾養心 [21]。此外，配合補腎助陽或益氣健脾用藥可扶正治虛，調理月經週期，且療效較單純使用活血化瘀方式治療明顯 [22]；補益脾腎亦能促進細胞免疫功能，調整子宮藏泄功能，改善經血逆流 [15]。

肝氣上逆易導致經血逆流，將內膜組織碎片異位種植；肝鬱易引起脾虛，經血含大量 PGF_{2 α} 造成子宮及腸道平滑肌痙攣性收縮，導致嚴重痛經及經行泄瀉 [15]。肝之疏泄功能失常，會影響腎之氣化，故補腎助陽的同時不可忽略疏肝的重要性，方如小柴胡湯、加味逍遙散，藥如柴胡、香附 [3,12,16]。

離經之血會導致氣滯血瘀，氣滯為鬱，氣鬱化火，火熱久積則成毒，造成子宮內膜異位症患者骨盆腔濕熱毒邪 [23]。此外，被子宮內膜異位侵犯的組織多呈鮮紅色或桃紅色，手術時易出血等類似中醫血熱證。養陰清熱可減少細胞因子分泌、抑制免疫發炎反應及降低體液免疫功能 [15]。選用龍膽瀉肝湯對於實熱證之子宮內膜異位繼發性痛經，有顯著抑制或緩解疼痛之功效。若辨證除瘀血凝滯外，尚有肝鬱火旺則可使用龍膽瀉肝

湯達到急則治其標的效果 [24]。

寒凝為子宮內膜異位症的病因之一，可能與冰冷飲品及寒涼性質水果有關。寒凝易導致骨盆腔循環不良，出現經前或經型小腹冷痛拒按的症狀，可用少腹逐瘀湯活血化瘀、溫經止痛 [1,20]；亦有研究指出可開立溫經湯調和衝任、溫通經脈、養血祛瘀 [4,21]。

回顧文獻，子宮內膜異位症之主要病機是離經之血導致的瘀血阻滯衝任胞宮，因此治療的過程多以活血化瘀為主，作用於 VEGF、TGF- β 等以阻斷局部血管新生，使異位病灶萎縮；另以補腎助陽、益氣健脾之藥能達到扶正治虛作用，促進細胞免疫功能，調整子宮藏泄功能，改善經血逆流；再根據病因（寒、熱、濕、痰阻於下焦）隨證加減，祛寒如溫經湯、清熱如龍膽瀉肝湯、疏肝用小柴胡湯或加味逍遙散等，或與辨病整合，以痛經或骨盆腔疼痛為臨床表現時可酌加調肝理氣止痛等和解劑，調控發炎細胞 COX-2 表現量。

本研究以目前文獻窺探中醫免疫調節治療子宮內膜異位症之現況，雖瞭解臨床常用方劑與免疫調節機制之連結，但並非基礎研究，無法進一步得知常用方劑之其他免疫機轉，且目前常用方劑與研究方向不盡相同，期許未來能多利用臨床使用之方劑作為研究題材，以期更了解其對於子宮內膜異位症患者之功效。

參考文獻

1. 陳俊明、陳建銘、曹永昌，子宮內膜異位症的中醫治療，台灣中醫臨床醫學雜誌，18:59-64，2012。
2. 廖振凱、陳曉萱、方瑞琪、李盛豪、賴榮年，子宮內膜異位症術後仍痛經的中醫治療，北市醫學雜誌，8:320-329，2011。
3. 游景卉、顏宏融、劉碧華，中醫治療子宮內膜異位症之長庚經驗，北市中醫會刊，75:60-66，2014。
4. 廖寶彩，子宮內膜異位症的臨床研究，中醫婦科醫學雜誌，8:49-52，2008。
5. 聶壽筠、劉安鳳、劉波、秦敏，子宮內膜異位症的臨床表現與治療探討，中國現代藥物應用，9:267-268，2015。
6. 徐慧茵、林慧菁，子宮內膜異位症之相關病因及中醫治療探討，中醫婦科醫學雜誌，13:1-6，2009。
7. 季秋梅、賈曉航，中醫中藥治療子宮內膜異位症的藥效機理探討，遼寧中醫藥大學學報，10:33-34，2008。

8. 張穎、張昌軍，中醫藥抗子宮內膜異位症血管形成研究進展，中國中醫急症，17:236-237，2008。
9. Kralickova M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann. Transl. Med.*, 3:153-157, 2015.
10. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interaction in endometriosis. *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 7:611-626, 2011.
11. 楊賢鴻，中醫與免疫，中醫藥研究論，3:103-106，2000。
12. Fang RC, Tsai YT, Lai JN, Yeh CH, Wu CT. The traditional Chinese medicine prescription pattern of endometriosis patient in Taiwan: a population-based study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012:591391, 2012.
13. Kong S, Zhang YH, Liu CF, Tsui I, Guo Y, Ai BB, Han FJ. The complementary and alternative medicine for endometriosis: a review of utilization and mechanism. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2014:146383, 2014.
14. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *Biomed. Res. Int.*, 2015:795976, 2015.
15. 葉濡端、陳榮洲，建構子宮內膜異位症中西醫結合，中西整合醫學雜誌，3:1-11，2011。
16. 湯月萍，中醫辨治子宮內膜異位症的臨床體會，遼寧中醫雜誌，32:1275，2005。
17. 楊芳英，桂枝茯苓丸對子宮腺肌症痛經患者血清中 hs-CRP 和 VEGF 的影響，山東中醫雜誌，30:784-785，2011。
18. 潘麗、鄭輝，小柴胡湯對大鼠子宮內膜異位症 COX-2 表達的影響，中藥新藥與臨床藥理，17:105-107，2006。
19. 羅凌、蕭美茹，蕭美茹教授中西醫結合婦科臨床思想探析，遼寧中醫雜誌，35:1460-1462，2008。
20. 何彥頤、許中華、陳建中，子宮內膜異位之中醫診治，中國中醫臨床醫學雜誌，10:316-320，2004。
21. 賴建銘、許堯欽、林峻邦、何宗融、邱碧瑩，中醫治療子宮內膜異位症術後懷孕病例報告，中醫內科醫學雜誌，11:60-74，2013。
22. 葉濡端、陳榮洲，中醫和整體灸療子宮內膜異位症併巧克力囊腫術後不孕症病例報告，中西整合醫學雜誌，14:47-58，2012。

23. 林襄穎，中醫清熱解毒法治療子宮內膜異位症痛經案例，台中縣中醫會刊，32:26-29，2013。
24. 廖振凱、方瑞琪、賴榮年，痛經因子宮內膜異位(巧克力囊腫)中醫治療病例報告，台灣中醫醫學雜誌，10:59-68，2011。
25. Zhao LH, Ma ZX, Zhu J, Yu XH, Weng DP. Characterization of polysaccharide from *Astragalus radix* as the macrophage stimulation. *Cell. Immunol.*, 271:329-334, 2011.
26. Xing Y, Tu J, Zheng L, Guo L, Xi T. Anti-angiogenic effect of tanshinone IIA involves inhibition of the VEGF/VEGFR2 pathway in vascular endothelial cells. *Oncol. Rep.*, 33:163-170, 2015.
27. Zhu Z, Zhao Y, Li J, Tao L, Shi P, Wei Z, Sheng X, Shen D, Liu Z, Zhou L, Tian C, Fan F, Shen C, Zhu P, Wang A, Chen W, Zhao Q, Lu Y. Cryptotanshinone, a novel tumor angiogenesis inhibitor, destabilizes tumor necrosis factor- α mRNA via decreasing nuclear-cytoplasmic translocation of RNA-binding protein HuR. *Mol. Carcinog.*, doi: 10.1002/mc.22383, 2015.
28. 陳英群、韓冰、李同璽，婦痛寧對子宮內膜異位癥免疫功能影響的實驗研究，18:40-41，2001。
29. Bedaiwy MA, Falcone T. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Clinicopathological implications. *Minerva Ginecol.*, 55:333-345, 2003.
30. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 1:123, 2003.
31. 張文舉、王自能、鄭輝、鄭佩娥、馬保鋒、左連東，桂枝茯苓丸對子宮內膜異位症大鼠血管生成的影響，暨南大學學報(自然科學與醫學版)，25:164-170，2004。
32. 鄭輝、李洪義、左連東，小柴胡湯治療大鼠子宮內膜異位症作用機制的實驗研究，標記免疫分析與臨床，12:35-37，2005。
33. 張文舉、王自能、鄭佩娥、鄭輝，小柴胡湯對子宮內膜異位症介白素-8和腫瘤壞死因子的調節作用，陝西中醫，25:468-470，2004。
34. 王自能、張文舉、鄭輝，小柴胡湯聯合丹那唑抑制子宮內膜異位症大鼠血管生成的研究，中國病理生理雜誌，20:862-865，2004。
35. 俞而慨、程明軍、張曉燕、李大金、鄒琴娣、徐叢劍，健脾益氣中藥對小鼠異位內膜黏附因子的干預作用，上海中醫藥雜誌，42:74-77，2008。

Immunological Views of Endometriosis with the Traditional Chinese Medicine Treatment

Ya-Chun Liang¹, Chi-Feng Cheng¹, Jun-Yuan Xiao¹, Yu-Chiang Hung^{1,2,3,*}

¹*School of Chinese Medicine for Post-Baccalaureate, I-Shou University, Kaohsiung, Taiwan*

²*Department of Chinese Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung, Taiwan*

³*School of Traditional Chinese Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan*

Six theories of endometriosis have been proposed until now, but the real mechanism is unknown. This study aimed to explore cytokine-related immune responses of traditional herb prescription in endometriosis. We would summarize immunological aspects of endometriosis and immune-related mechanisms of prescription for endometriosis in Taiwan.

By way of regulating inflammatory pathway to induce adhesion and invasion, angiogenesis, and proliferation, immune cells could help endometriosis lesions implantation and survival.

Based on differential diagnosis and treatment of Chinese medicines, activation of blood circulation and elimination of blood stasis were as the main method of treatment. It could block local angiogenesis and lead ectopic lesion to atrophy. Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan, Xue-Fu-Zhu-Yu-Tang and Shao-Fu-Zhu-Yu-Tang were commonly used prescriptions. In addition, reinforcement of kidney and spleen to promote cellular immunity may be as an alternative treatment strategy. For example, Gui-Shen-Wan, Zuo-Gui-Wan and Liu-Jun-Zi-Tang were the common prescriptions. According to the other symptoms and signs, Xiao-Chai-Hu-Tang, Long-Dan-Xie-Gan-Tang and Wen-Jing-Tang would be used to treat endometrisis. The present study would suggest that endometriosis caused by immune dysfunction could be restored and improved by replenishing method.

Key words: Endometriosis, traditional Chinese medicine, immune

Received 17 December 2015

Accepted 11 March 2016

Available online 1 December 2016

***Correspondence:** Yu-Chiang Hung, Department of Chinese Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, No. 123, Dapi Rd., Niasong Dist., Kaohsiung City 833, Taiwan, Tel: +886-7-7317123 ext. 2333, 2334, Fax: +886-7-7317123 ext. 2335, E-mail: hungyuchiang@gmail.com