

**【台灣藥理學會會務】****【112年度台灣藥理學會學術獎項申請】**

擬於10月初寄發給會員申請112年度「台灣藥理學會 李鎮源教授傑出研究獎」、「台灣藥理學會 杜聰明博士年輕學者獎」以及「台灣藥理學會 杜聰明博士研究生論文獎」獎項通知信函，預定申請截止日期為112年12月31日止。

**【2024第38屆生物醫學聯合學術年會(JACBS)】**

感謝大家踴躍參加今年由本學會輪值主辦的第37屆生物醫學聯合年會，生物醫學聯合學術年會(JACBS)是國內歷史最悠久、且規模最盛大的指標性學術會議。明年2024年第38屆生醫年會將由中華民國解剖學會主辦，時間是113/3/23-24於國防醫學大學舉辦。年會相關活動將於10月上旬陸續展開，懇請所有會員繼續支持第38屆JACBS，並邀請新會員於112/12/15前加入學會。此外於113/3/23晚上舉辦藥理學之夜，相關訊息日後再行公布。

**【招募學生會員】**

1. 本會依循106年第五次理監事會議決議，當年度入學之新生於當年 9~12 月申請暨完成學生會員入會申請者，可享受優惠無需繳交學生會員入會費，僅需繳交常年會費。
2. 本會入會申請表請見 [http://www.pharmacology.org.tw/memberlist\\_index.php](http://www.pharmacology.org.tw/memberlist_index.php)

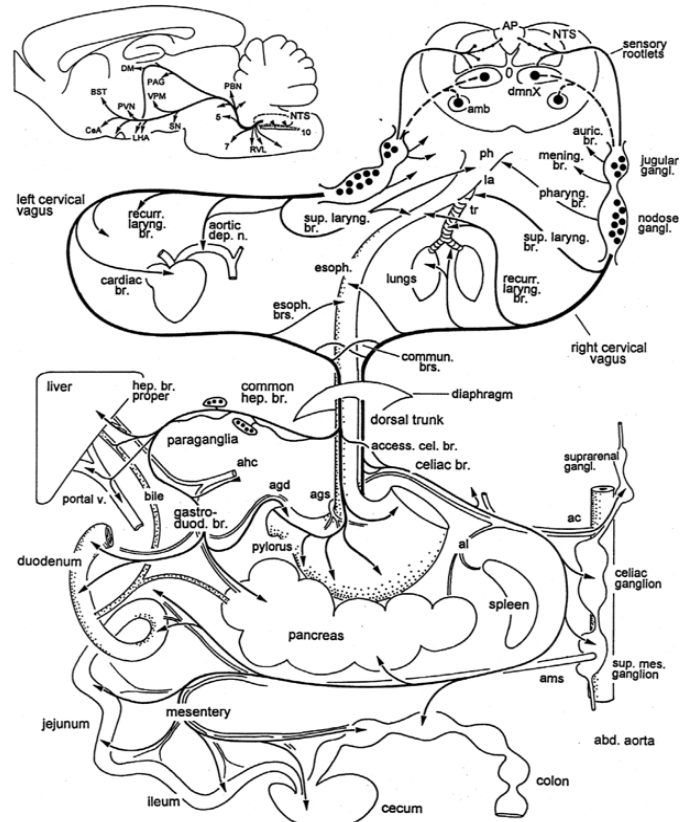
## 【學術研究發展新知】

## 腸腦軸迷走神經解密

國立成功大學基礎醫學研究所博士生—陳晉豪

## 迷走神經基本介紹

迷走神經為最長的腦神經，由於其複雜的神經支配，因此被稱為迷走（Vagus在拉丁文中代表蜿蜒錯亂的）。迷走神經分佈於周邊的器官掌控著各項生理功能包括呼吸、心跳、消化等等，其對於生理機能恆定的作用主要為副交感運動神經的調控。根據2000年由Hans-Rudolf Berthouda與Winfried L. Neuhuber整理的文獻，迷走神經從頸靜脈神經（jugular ganglia）出腦殼並由結狀神經節（nodose ganglia）延伸支配到周邊器官，由左側迷走神經支配著心臟，右側迷走神經則支配著呼吸系統。延伸過橫隔膜下方後，迷走神經延著食道分為前側與後側分支。前側分支延伸至胃、肝臟、十二指腸前段以及胰臟，後側分支則延伸至胃、十二指腸後段、空腸、迴腸以及大腸（圖一；Berthoud et al., 2000）。根據文獻指出，迷走神經中大部分（80%）的神經為感知神經，僅有少數為控制副交感的運動神經（Berthoud et al., 1991），也因此迷走神經接收周邊臟器訊息的功能逐漸備受關注。而周邊器官透過迷走神經傳遞的訊息主要經由結狀神經節當中的感覺神經元，釋放麩氨酸（glutamate）並且刺激位於延腦的孤束核將訊息傳遞至大腦。

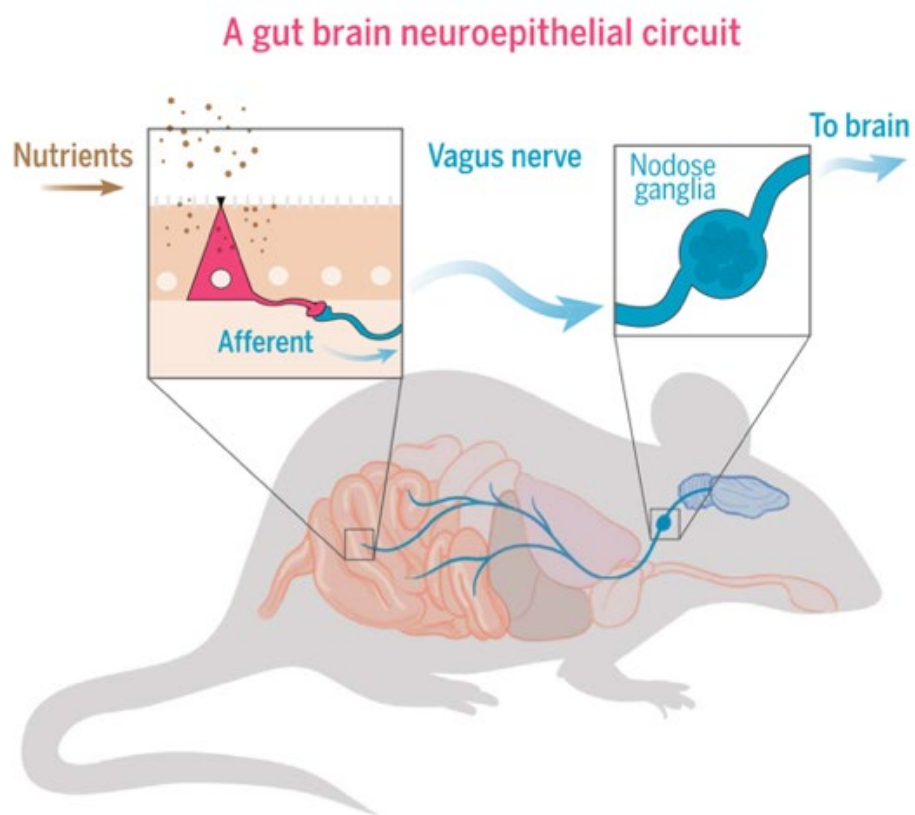
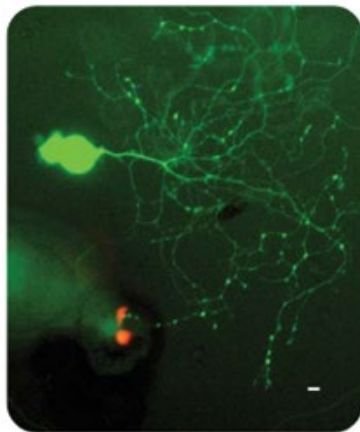
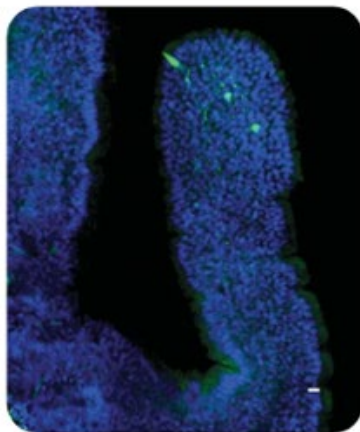


(圖一)

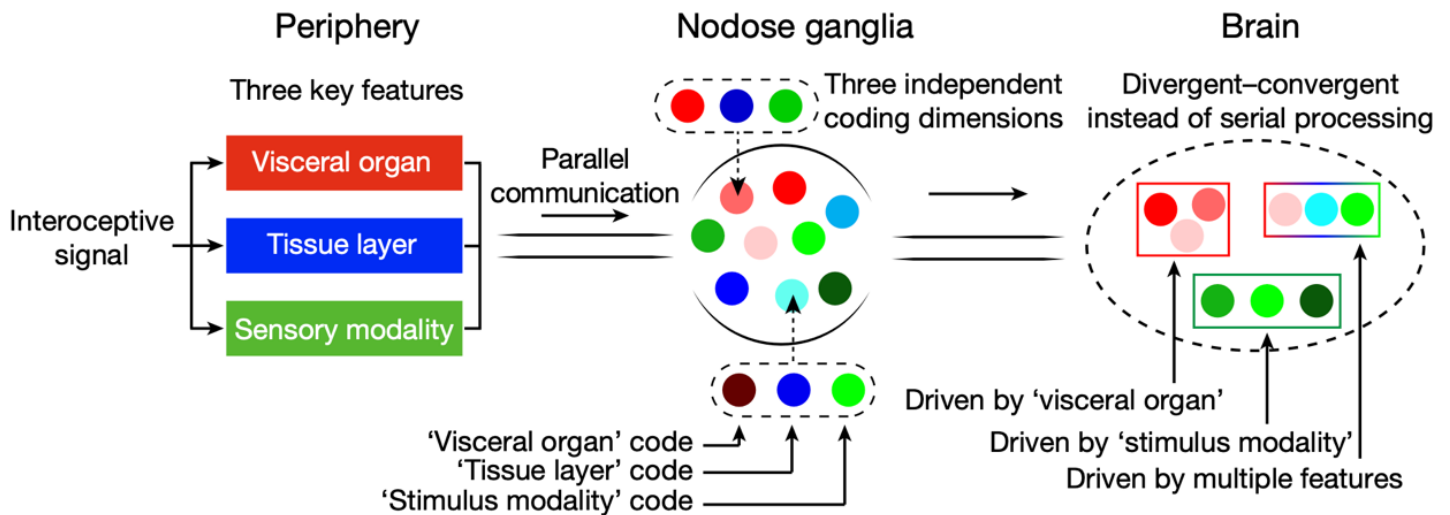
## 消化系統迷走神經上行路徑

在腦與腸道系統的溝通當中，除了賀爾蒙與免疫系統的刺激，神經系統能最直接且快速的將腸胃道訊息傳遞至大腦中，迷走神經則扮演連接消化系統與中樞神經系統的重要橋樑。在較早期的研究當中，迷走神經與腸胃道的溝通主要有腸胃的蠕動反饋以及激素訊息的傳遞，例如迷走神經上擁有Glrp-1、CCK以及PYY等激素的受體，在接受激素刺激後，活化大腦中孤束核的興奮性神經元並且調控抑制食慾的神經迴路（Berthoud et al., 2021）。近期的研究指出，迷走神經腦腸軸除了調控食慾、消化與能量代謝之外，對於帕金森氏症疾病的進程也扮演相當重要的角色。根據2019年的一篇研究指出，腸胃道產生的活性alpha-突觸核蛋白能經由迷走神經運輸至大腦中，並且造成位於黑質中的多巴胺神經元凋亡導致小鼠運動功能的下降（Kim et al., 2019）。此外，根據近期研究，發現迷走神經參與在腸胃道發炎所引發精神疾病的共病機制，列如在腸癌症患者中普遍出現的焦慮甚至是憂鬱精神共病。其中迷走神經上行迴路能傳遞結腸炎的腸胃道訊息活化中樞神經系統，經由活化孤束核投射到藍斑核正腎上腺素神經元，並且活化基底外側杏仁核的神經活性引發小鼠焦慮行為（Chen et al., 2023）。

目前大部分探討迷走神經功能的研究主要透過兩種方式，手術切除以及透過 CCK 結合 Saporin 毒素以化學方法，專一性毒殺 CCK 受體表現的迷走神經上行訊息傳遞。但以上兩種阻斷方式只能探討迷走神經傳遞訊息的功能，目前對於腸胃道迷走神經如何被腸胃道訊息活化還未全面了解，其中除了腸內的激素，腸胃道菌叢（例如經腸胃道菌代謝產物短鏈脂肪酸）以及免疫系統（例如促發炎因子  $TNF\alpha$  與  $IL-1\beta$ ）的刺激都能活化腸胃道迷走神經。根據 Prescott SL 與 Liberles SD 的文獻，迷走神經所支配腸胃道的樹突末梢依據分佈主要分三種型態，位於黏膜層以化學受器為主的樹突末梢、以力學感受器為主分佈於腸胃道神經結內板狀與腸胃道平滑肌內的樹突末梢 (Prescott et al., 2022)。此外，迷走神經也能與腸神經系統 (Enteric nervous system) 形成連結調控腸胃蠕動。近期美國杜克大學 Bohórquez 的實驗團隊發現，迷走神經能與表現 CCK 與 PYY 的腸內分泌細胞形成突觸的連結，並且將這些與迷走神經連結的腸內分泌細胞命名為 Neuropods (圖二; Kaelberer et al., 2018)。根據 Bohórquez 團隊的研究，Neuropods 能接收糖的刺激透過麩氨酸神經訊號刺激迷走神經調控小鼠對於糖的偏好性，而這樣的腸腦軸訊息讓小鼠能分辨含有熱量的糖與僅有甜度無熱量的代糖 (Buchanan et al., 2022)。再者，根據耶魯大學 Rui B. Chang 團隊的研究，迷走神經接收周邊器官的訊號後，在結狀神經節中會以三種不同的訊號模式整合，分別為器官、組織層以及刺激訊號種類將訊息傳遞至大腦中的孤束核，讓我們更進一步了解迷走神經元接收周邊器官刺激的專一性與其訊號的傳遞模式。其中，支配胃的迷走神經元主要表達 *Glp1r* 與 *Gpr65* 基因、支配小腸的迷走神經元主要表達 *Agtr1a* 與 *Gpr65* 基因、支配大腸的迷走神經元主要表達 *Agtr1a* 基因，此外作者也應用對應個別基因的基因轉殖小鼠來探討其活化大腦中孤束核的相對應細部核區 (圖三; Zhao et al., 2022)。



(圖二)



(圖三)

至大腦並且參與在腦神經相關疾病的調控。為了能更精準調控腸胃道迷走神經對於大腦的影響，深入了解腸胃道訊息如何活化迷走神經以及其專一性是必要的。例如更進一步了解 Neuropods 訊號所調控的功能，抑或腸胃道微生物代謝產物如何活化迷走神經與其相對應調控的反應，以及腸胃道免疫系統所刺激迷走神經的活化。然而，迷走神經與腸胃道神經系統的交互作用機轉目前尚未釐清。

#### 參考文獻

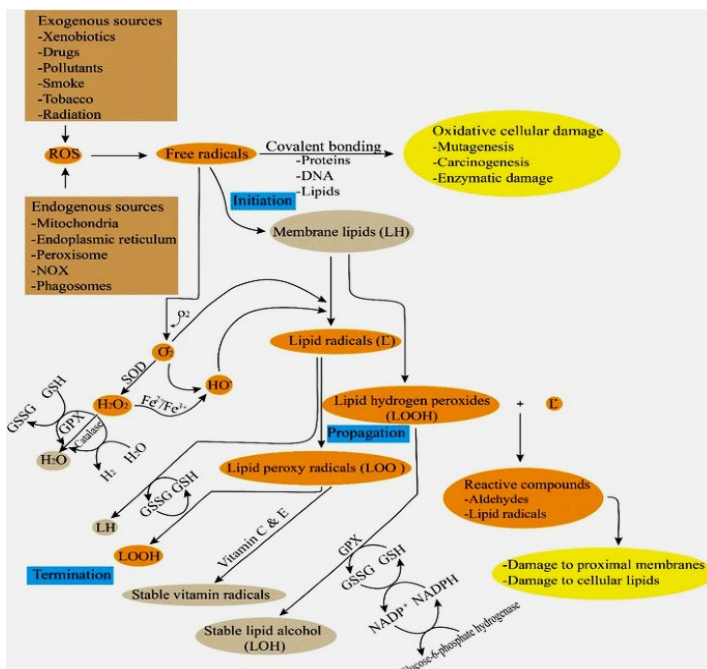
- Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci*. 2000 Dec 20;85(1-3):1-17.
- Berthoud HR, Carlson NR, Powley TL. Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract. *Am J Physiol*. 1991 Jan;260(1 Pt 2):R200-7.
- Berthoud HR, Albaugh VL, Neuhuber WL. Gut-brain communication and obesity: understanding functions of the vagus nerve. *J Clin Invest*. 2021 May 17;131(10):e143770.
- Kim S, Kwon SH, Kam TI, Panicker N, Karuppagounder SS, Lee S, Lee JH, Kim WR, Kook M, Foss CA, Shen C, Lee H, Kulkarni S, Pasricha PJ, Lee G, Pomper MG, Dawson VL, Dawson TM, Ko HS. Transneuronal Propagation of Pathologic  $\alpha$ -Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease. *Neuron*. 2019 Aug 21;103(4):627-641.e7.
- Chen CH, Tsai TC, Wu YJ, Hsu KS. Gastric vagal afferent signaling to the basolateral amygdala mediates anxiety-like behaviors in experimental colitis mice. *JCI Insight*. 2023 Jun 22;8(12):e161874.
- Prescott SL, Liberles SD. Internal senses of the vagus nerve. *Neuron*. 2022 Feb 16;110(4):579-599.
- Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, Bohórquez DV. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*. 2018 Sep 21;361(6408):eaat5236.
- Buchanan KL, Rupprecht LE, Kaelberer MM, Sahasrabudhe A, Klein ME, Villalobos JA, Liu WW, Yang A, Gelman J, Park S, Anikeeva P, Bohórquez DV. The preference for sugar over sweetener depends on a gut sensor cell. *Nat Neurosci*. 2022 Feb;25(2):191-200.
- Zhao Q, Yu CD, Wang R, Xu QJ, Dai Pra R, Zhang L, Chang RB. A multidimensional coding architecture of the vagal interoceptive system. *Nature*. 2022 Mar;603(7903):878-884.

## 【藥物新知】

## 抗氧化劑於癌症治療的近期發展與未來可能應用

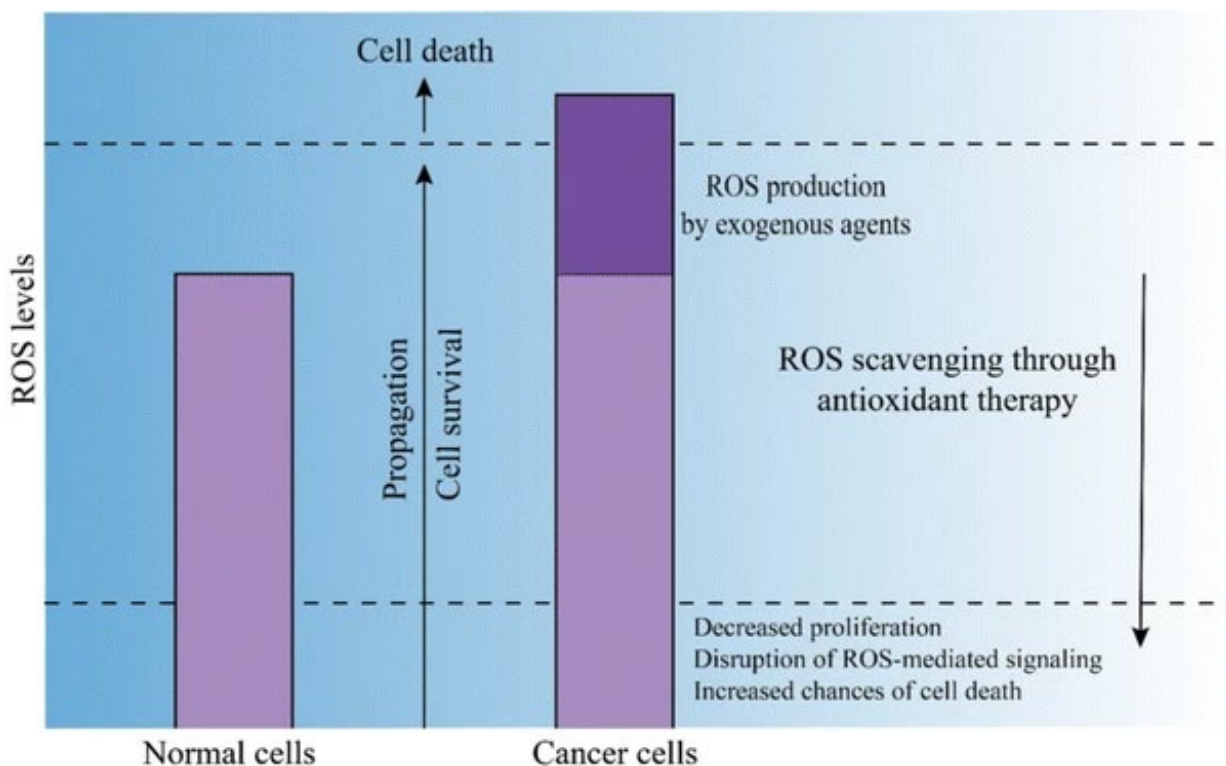
臺北醫學大學醫學科學研究所-沈志傑博後研究

自由基 (free radical) 又稱為活性氧物質 (Reactive oxygen species: ROS) 是生物體中氧化代謝的結果，其中包括過氧化氫 ( $H_2O_2$ )、次氯酸 (HClO)、羥基自由基 ( $\cdot OH$ )、單線態氧 ( $^1O_2$ )，這些活性氧物質在細胞信號傳導中發揮重要作用，且細胞內會有機制來維持 ROS 平衡以防止細胞損傷，但在一些環境因素，如紫外線、暴露在高溫或是抗癌藥的治療下，可能會導致細胞內活性氧物質增加，這種情況稱為氧化壓力。在癌細胞中，包括代謝活動增加、線粒體功能障礙、細胞信號傳導增加、過氧化物酶體活性升高和癌基因活性在內的多種因素可能導致 ROS 升高[1, 2] (圖一)。ROS 在線粒體中因氧化磷酸化而產生，透過電子傳遞鏈 (Electron transport chain: ETC) 由複合物 I-IV 和線粒體內膜上的 ATP 合成酶組成，超氧化物 (Superoxides:  $O_2^-$ ) 在複合物 I 和 III 中產生，其中大約 80% 被釋放到粒線體膜間隙中，而 20% 被釋放到線粒體基質中[3]， $O_2^-$  通過線粒體外膜通過線粒體通透性轉換孔 (mitochondrial permeability transition pore: MPTP) 洩漏到細胞質中，然後，超氧化物在細胞質中被銅鋅超氧化物歧化酶 (Copper- and zinc-containing superoxide dismutase: Cu/ZnSOD) 歧化為過氧化氫 ( $H_2O_2$ )，或在線粒體基質中被 MnSOD 歧化為過氧化氫 ( $H_2O_2$ )， $H_2O_2$  可擴散非常迅速並作為訊息傳導的第二信使，最近的研究顯示， $H_2O_2$  可以通過水通道蛋白穿過細胞膜，例如，線粒體內膜中的水通道蛋白-8 (aquaporin-8) [4]。過氧化物酶體 (peroxisome) 是一種胞器由一層單位膜包裹的囊泡，直徑約為  $0.5\sim 1.0\ \mu m$ ，通常比粒線體小，且為 ROS 產生的另一個主要場所，含有約 40 餘種氧化酶和觸酶，主要功能是催化脂肪酸的  $\beta$ -氧化，將極長鏈脂肪酸 (very long chain fatty acid: VLCFA) 分解為短鏈脂肪酸，其中過氧化物酶體基質和過氧化物酶體膜中的黃嘌呤氧化酶 (XOD) 是  $O_2^-$  和  $H_2O_2$  的產生者[5]。於大腸癌細胞中，干擾素 (interferon-gamma: IFN- $\gamma$ ) 誘導的線粒體 ROS 生成依賴於胞質磷脂酶 A2 的激活 (cPLA2) 且會透過增加粒線體中的 ROS 來促進自噬作用 (autophagy) 增加細胞凋亡[6]。此外，表皮生長因子 (epidermal growth factor: EGF)、腫瘤壞死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor : TNF $\alpha$ )、溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid)、血小板衍生生長因子 (platelet derived growth factor: PDGF) 和血管緊張素 (angiotensin) 等都會刺激超氧化物的產生[2]，另外 RhoGTPase KRAS 的致癌突變被認為與導致幾種類型癌症有關，係可透過提高 NADPH 氧化酶的表現或線粒體總量來增加超氧化物產生[1]。因肥胖導致高脂的微環境的同樣也會促進 NOX4 表現進而使得大腸癌細胞中的活性氧物質增加以促進癌細胞的轉移能力[7]，這些結果顯示無論是外在或內在因素所導致大量增加的活性氧物質會有促進癌細胞進程或死亡的機制，但癌細胞如何抵禦及清除這些過量的活性氧物質則是未來探討的重點之一。



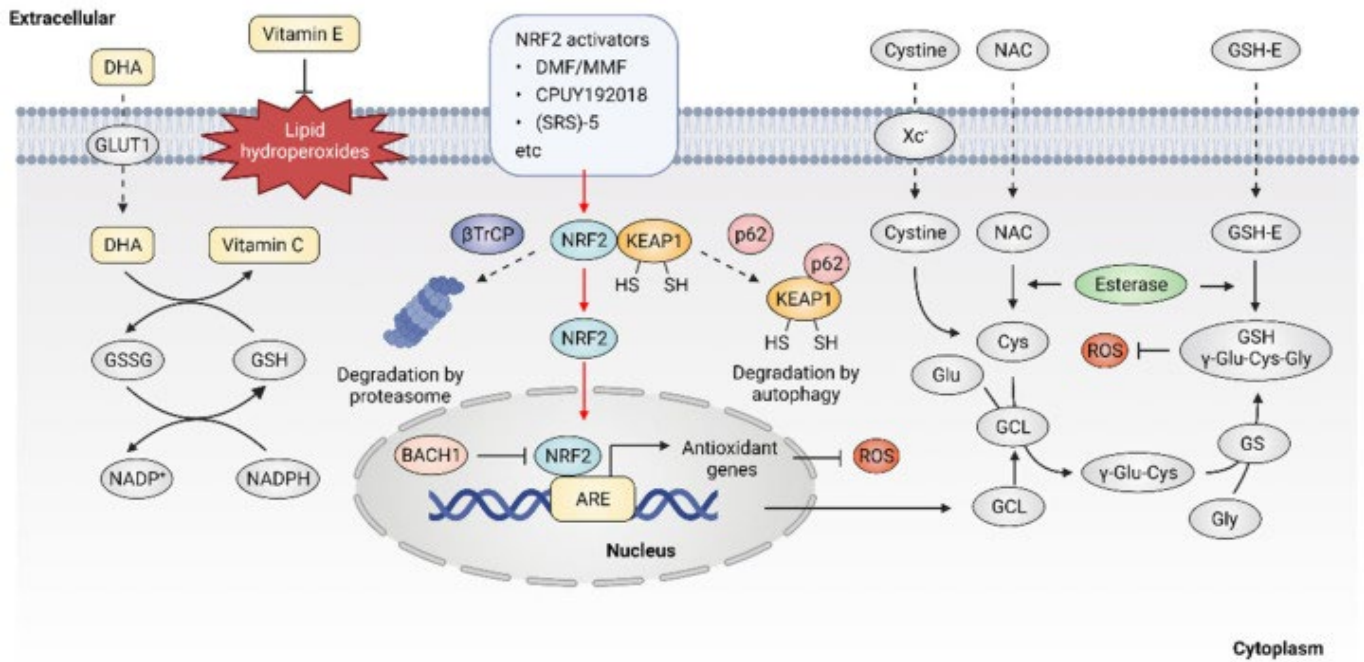
圖一、生命系統中活性氧物質的產生、其在組織損傷和解毒中的作用。生物體中的 ROS 有兩個來源產生：外源性和內源性。活性氧物質會損害 DNA、蛋白質和脂質等細胞成分。細胞的抗氧化系統由不同的酶分子組成，可以中和 ROS 並降低其帶來的毒性。

癌症是全世界主要死因之一，其成因與病患遺傳基因型態及日常生活及飲食習慣息息相關且極其複雜[8]，目前針對不同種類癌症治療方式，常以手術、化療、放療相互輔助[9]。化療最常用於治療惡性癌症，例如容易轉移及復發的肺癌、胰臟癌、大腸癌等等[10]，化療是一種透過阻止新癌細胞繁殖或直接殺死癌細胞來阻止癌症進程的治療方法，其中尤其是針對 DNA 的鉑類化療藥物，但過程中通常伴隨著過量活性氧物質的產生以及其後的氧化壓力作用[11]，例如在高級別漿液性卵巢癌 (high-grade serous ovarian cancer: HGSC) 患者經常接受鉑類化療藥物，例如順鉑，可抑制線粒體功能和有絲分裂可增強順鉑敏感細胞的存活率，並且對順鉑誘導的細胞凋亡的敏感性與線粒體含量和 mtROS 相關[12]。此外，因為抗癌藥物無法有效的區分癌細胞和健康細胞，被認為是化療產生副作用的一個原因。大多數接受化療的患者報告至少一種藥物副作用，最明顯的是疲勞、噁心、嘔吐、腹瀉、疼痛、皮疹、便秘和呼吸短促等等[13]。因此，接受癌症治療的患者經常尋求補充和替代輔助療法，以減少副作用並提高生活質量。為了抑制這些不良副作用，已經測試了幾種膳食補充劑，其中抗氧化劑作為化療的佐劑越來越受歡迎[14]。然而，許多腫瘤學家不鼓勵使用富含抗氧化劑的食品補充劑，因為它們可能會干擾通過產生自由基來殺死癌症的方式[15, 16]。這邊要來探討的其中一個治療的關鍵點為破壞細胞內活性氧化物質(ROS)與抗氧化劑的平衡，產生的過量活性氧化物質在超過癌細胞能忍受的閾值(threshold)，活性氧化物質可能會對核酸、蛋白質、脂質和葡萄糖等大分子造成氧化損傷，使得酶和結構蛋白斷裂、膜損傷而導致癌細胞死亡[17]，然而，未達閾值的活性氧化物質反而促使腫瘤發展並促進腫瘤進展[18]，猶如一把雙面刀(圖二)[2]，另有研究指出在癌細胞轉移過程中如補充適當營養素可以造成細胞代謝改變使其產生過多的氧化物質而導致細胞死亡，無法有效的完成轉移過程[19]。由此可見，在適當的時機點去改變癌細胞產生過氧化物有機會去影響癌症治療或是預後的進程。

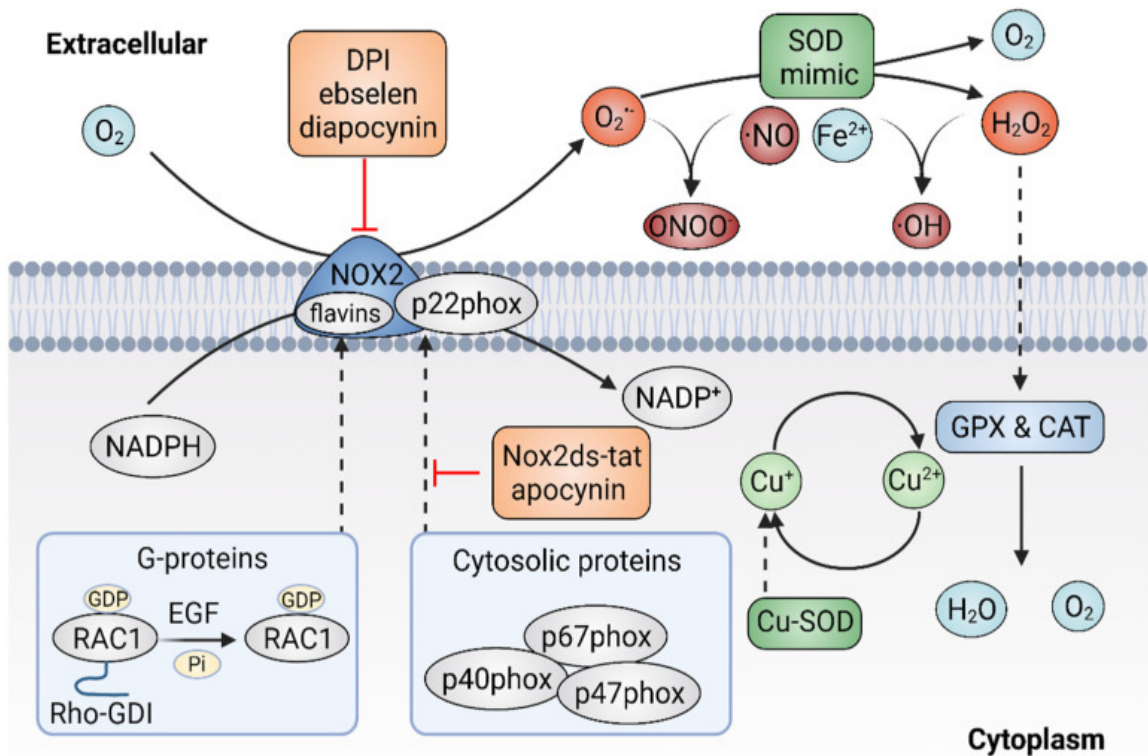


圖二、ROS的雙面刀角色。ROS就像一把雙面刀，將其維持在一定水平是必要的，並且是細胞增殖和生存所必需的。ROS生成及其積累的增加導致細胞凋亡。另一方面，ROS水平低於特定閾值可能會導致ROS所影響的訊息傳遞和細胞生長減少。此外，它還會增加細胞死亡的機會。這兩種方法都可以用於靶向癌細胞。

接下來要談到以降低癌細胞的氧化壓力是否可以有效抑制癌病進程，目前在臨床及動物實驗上會使用到的抗氧化劑，包括非酶抗氧化劑（例如 NRF2 激活劑、維生素 C、維生素 E、N-乙酰半胱氨酸(NAC)和 GSH 酯）、NOX 抑制劑和 SOD 模擬物等等(圖三、四)[20]，都可以有效降低體內的氧化壓力[21-27]。其中 N-乙醯半胱氨酸 (N-acetylcysteine: NAC) 是目前研究最多的抗氧化劑之一，可在細胞中分解成 L-Cysteine (L-半胱氨酸)，此胺基酸是合成 Glutathione (GSH) 穀胱甘肽的主要成份，可用於治療許多疾病，其中包括癌症[28]，但 NAC 的使用反而會促進於小鼠模式中的黑色素瘤轉移增加[29]。另外，在癌症治療中引起了極大的興趣的膳食抗氧化劑，L-抗壞血酸（維生素 C）和  $\alpha$ -生育酚（維生素 E）[30]，高劑量的維生素 C 對晚期癌症病患顯示出良好的抗腫瘤功效[22]，然而也有研究指出維生素 C 對癌症的發病率和死亡率沒有顯著影響[31, 32]。維生素 E 是脂溶性的，主要定位於質膜，通過與自由基反應作為 ROS 清除劑，從而抵禦氧化壓力[33]，且維生素 E 毒性較低，大劑量攝入時不會產生明顯副作用，或許適合用於臨床輔助劑，然而，一些動物研究表明，維生素 E 補充劑可能會促進致癌和癌症進展[34]。總體而言，抗氧化劑對癌症的有爭議的作用引起了人們對抗氧化劑補充劑的重要關注，因此，需要新的策略來解決補充抗氧化劑（包括維生素 C 和維生素 E）的雙刃劍效應。另外在酶抗氧化劑中，針對 ROS 的主要來源之 NOX 家族是目前主要標的，NOX 的過度激活會導致活性氧物質的大量增加，有效標的 NOX 來清除 ROS 的藥物可能為癌症帶來較佳的治療效果[35]。目前 NOXs 抑制劑有兩類，包括肽類抑制劑和小分子抑制劑，兩者都是基於抑制 NOX 酶活性或抑制 NOX2 酶組裝的機制[36, 37]。目前，已經合成了多種抑制 NOX 或黃素蛋白的小分子抑制劑，包括二亞苯基碘(DPI)、依布硒啉(Ebselen)和二夾竹桃素(Apocynin)[38]。其中，DPI 是第一個被鑑定和常用的潛在 NOX 抑制劑，它通過與 FAD 形成加合物來抑制 ROS 的產生，可能有助於 ROS 的減少並在結腸癌細胞中顯示出抗癌特性[39]。另外富烯-5 (fulvene-5) 是一種與 DPI 化學相似的富烯衍生物，可以在體外抑制 NOX2 和 NOX4，並減少小鼠內皮細胞源性腫瘤的生長[40]。然而，儘管研究人員付出了巨大的努力，但顯少有 NOXS 抑制劑進入臨床試驗。識別專門針對 NOX 並在減輕癌症方面顯示出深遠影響的化合物仍然具有挑戰性。開發 NOX 抑制劑來治療氧化壓力導致的相關疾病（包括癌症）仍需要做更多的研究來加以證實。另外在一篇以臨床為主的綜合討論中，作者結合幾項大型試驗的結果（至少 7000 名參與者）測試了抗氧化劑補充劑預防癌症的功效，這些試驗中測試的具體藥物包括  $\beta$ -胡蘿蔔素、維生素 E、維生素 C、硒、視黃醇、鋅、核黃素和鉬，但可惜的是目前已完成的試驗均未產生令人信服的證據來證明使用傳統的抗氧化劑相關維生素或礦物質來預防癌症是合理的，並闡明抗氧化劑的策略在很大程度上是不成功的[41]，但值得特別注意的是其中一個利用  $\beta$ -胡蘿蔔素的臨床研究，結果顯示補充劑組和安慰劑組之間的癌症總發病率 (RR = 1.0)，或最常見部位的癌症發病率沒有顯著差異，包括前列腺癌 (RR = 1.0)，但在 BMI 最高四分位數的病人中透過補充  $\beta$ -胡蘿蔔素補充劑可降低前列腺癌發病率 (RR = 0.8; 95% CI: 0.6–1.0) [42]，這顯示了或許在特殊的癌症微環境中，抗氧化劑的補充是有效的，但未來可能需要更多的研究來找到何種條件下(例如肥胖、抽菸、心血管疾病等等)或是有哪些生物標的物(biomarker)是適合利用抗氧化劑來治療的。從上述臨床或動物實驗上數據結果來評估，抗氧化劑使用可以減少因化療帶來的副作用也可以提高部分癌症的預後，然而有些研究則顯示會促進癌症的進展，由此可見如何判斷抗氧化物的使用種類或治療時機點可能是未來戰勝惡性腫瘤的重點。抗氧化劑的使用可能會減弱放療或化療對癌細胞的作用，因此與放療或化療錯開使用時機點可能是未來評估重點。另外，因為癌症是一個極其複雜多樣性的疾病，在未來個人精準醫療的部分，可針對不同腫瘤及個體基因表現差異來評估對於氧化劑治療的可能性，用以提高治療成效。合併治療的方面，抗氧化劑或許可以與其他的抗癌方式(例如免疫療法、標靶治療)，合併治療時可能具有協同作用，增強治療效果，同時也可以減緩治療所帶來的副作用。另外在抗氧化劑類型，除了一般膳食纖維維生素 C 和 E，類黃酮及多酚類的化合物具有強大的抗氧化及抗發炎特性，也可在未來研究上加入應用行列。



圖三、使用非酶抗氧化劑來抑制 ROS。脫氫抗壞血酸 (DHA) 是維生素 C 的氧化形式，通過葡萄糖轉運蛋白 1 (GLUT1) 被細胞吸收，然後還原為維生素 C。維生素 E 位於細胞膜中，可防禦脂質氫過氧化物。NRF2 激活劑可能會破壞 KEAP1-NRF2 相互作用，導致 NRF2 下游抗氧化基因激活。穀胱甘肽 (GSH) 由半胱氨酸、谷氨酸和甘氨酸合成。補充外源性 N-乙酰半胱氨酸 (NAC) 和穀胱甘肽酯 (GSH-E) 可促進穀胱甘肽的產生並防禦過多的 ROS 產生。



圖四、使用酶抗氧化劑來抑制 ROS。質膜 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 抑制劑可以防止超氧化物 (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) 的產生，超氧化物歧化酶 (SOD) 模擬物可能會將 O<sub>2</sub><sup>•-</sup> 歧化為過氧化氫 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)。



## Reference

1. Storz P. Reactive oxygen species in tumor progression. *Front Biosci.* 2005; 10: 1881-96.
2. Raza MH, Siraj S, Arshad A, Waheed U, Aldakheel F, Alduraywish S, et al. ROS-modulated therapeutic approaches in cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2017; 143: 1789-809.
3. Han D, Williams E, Cadenas E. Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space. *Biochem J.* 2001; 353: 411-6.
4. Bestetti S, Medrano-Fernandez I, Galli M, Ghitti M, Bienert GP, Musco G, et al. A persulfidation-based mechanism controls aquaporin-8 conductance. *Sci Adv.* 2018; 4: eaar5770.
5. Dansen TB, Wirtz KW. The peroxisome in oxidative stress. *IUBMB Life.* 2001; 51: 223-30.
6. Wang QS, Shen SQ, Sun HW, Xing ZX, Yang HL. Interferon-gamma induces autophagy-associated apoptosis through induction of cPLA2-dependent mitochondrial ROS generation in colorectal cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 498: 1058-65.
7. Shen CJ, Chan RH, Lin BW, Li NC, Huang YH, Chang WC, et al. Oleic acid-induced metastasis of KRAS/p53-mutant colorectal cancer relies on concurrent KRAS activation and IL-8 expression bypassing EGFR activation. *Theranostics.* 2023; 13: 4650-66.
8. Cox TR. The matrix in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21: 217-38.
9. Pucci C, Martinelli C, Ciofani G. Innovative approaches for cancer treatment: current perspectives and new challenges. *Ecancelmedscience.* 2019; 13: 961.
10. Brown A, Kumar S, Tchounwou PB. Cisplatin-Based Chemotherapy of Human Cancers. *J Cancer Sci Ther.* 2019; 11.
11. Nakamura H, Takada K. Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions. *Cancer Sci.* 2021; 112: 3945-52.
12. Kleih M, Bopple K, Dong M, Gaissler A, Heine S, Olayioye MA, et al. Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells. *Cell Death Dis.* 2019; 10: 851.
13. Pearce A, Haas M, Viney R, Pearson SA, Haywood P, Brown C, et al. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side effects in routine care: A prospective cohort study. *PLoS One.* 2017; 12: e0184360.
14. Yasueda A, Urushima H, Ito T. Efficacy and Interaction of Antioxidant Supplements as Adjuvant Therapy in Cancer Treatment: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2016; 15: 17-39.
15. Kim SH, Shin DW, Nam YS, Kim SY, Yang HK, Cho BL, et al. Expected and perceived efficacy of complementary and alternative medicine: A comparison views of patients with cancer and oncologists. *Complement Ther Med.* 2016; 28: 29-36.
16. Hardy ML. Dietary supplement use in cancer care: help or harm. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008; 22: 581-617, vii.
17. Yang H, Villani RM, Wang H, Simpson MJ, Roberts MS, Tang M, et al. The role of cellular reactive oxygen species in cancer chemotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018; 37: 266.
18. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med.* 2017; 104: 144-64.
19. Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21: 162-80.
20. Luo M, Zhou L, Huang Z, Li B, Nice EC, Xu J, et al. Antioxidant Therapy in Cancer: Rationale and Progress. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11.
21. Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell.* 2018; 34: 21-43.
22. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer.* 2019; 19: 271-82.
23. Li P, Wu M, Wang J, Sui Y, Liu S, Shi D. NAC selectively inhibit cancer telomerase activity: A higher redox homeostasis threshold exists in cancer cells. *Redox Biol.* 2016; 8: 91-7.
24. Saidu NEB, Kavian N, Leroy K, Jacob C, Nicco C, Batteux F, et al. Dimethyl fumarate, a two-edged drug: Current status and future directions. *Med Res Rev.* 2019; 39: 1923-52.
25. Augsburg F, Filippova A, Rasti D, Seredenina T, Lam M, Maghzal G, et al. Pharmacological characterization of the seven human NOX isoforms and their inhibitors. *Redox Biol.* 2019; 26: 101272.
26. Batinic-Haberle I, Tome ME. Thiol regulation by Mn porphyrins, commonly known as SOD mimics. *Redox Biol.* 2019; 25: 101139.
27. Harris IS, DeNicola GM. The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends Cell Biol.* 2020; 30: 440-51.
28. Pilewskie M, Morrow M. Axillary Nodal Management Following Neoadjuvant Chemotherapy: A Review. *JAMA Oncol.* 2017; 3: 549-55.
29. Piskounova E, Agathocleous M, Murphy MM, Hu Z, Huddleston SE, Zhao Z, et al. Oxidative stress inhibits distant metastasis by human melanoma cells. *Nature.* 2015; 527: 186-91.
30. Gomes-Neto JC, Round JL. Gut microbiota: a new way to take your vitamins. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15: 521-2.
31. Creagan ET, Moertel CG, OFallon JR, Schutt AJ, OConnell MJ, Rubin J, et al. Failure of high -dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med.* 1979; 301: 687-90.
32. Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, Rubin J, OConnell MJ, Ames MM. High -dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N Engl J Med.* 1985; 312: 137-41.
33. Niki E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: in vitro and in vivo evidence. *Free Radic Biol Med.* 2014; 66: 3-12.
34. Yang CS, Suh N, Kong AN. Does vitamin E prevent or promote cancer? *Cancer Prev Res (Phila).* 2012; 5: 701-5.
35. Konate MM, Antony S, Doroshov JH. Inhibiting the Activity of NADPH Oxidase in Cancer. *Antioxid Redox Signal.* 2020; 33: 435-54.
36. Cifuentes-Pagano ME, Meijles DN, Pagano PJ. Nox Inhibitors & Therapies: Rational Design of Peptidic and Small Molecule

- Inhibitors. *Curr Pharm Des.* 2015; 21: 6023-35.
37. Krotz F, Sohn HY, Gloe T, Zahler S, Riexinger T, Schiele TM, et al. NAD(P)H oxidase-dependent platelet superoxide anion release increases platelet recruitment. *Blood.* 2002; 100: 917-24.
38. Hou L, Zhang L, Hong JS, Zhang D, Zhao J, Wang Q. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase and Neurodegenerative Diseases: Mechanisms and Therapy. *Antioxid Redox Signal.* 2020; 33: 374-93.
39. Doroshov JH, Gaur S, Markel S, Lu J, van Balgooy J, Synold TW, et al. Effects of iodonium-class flavin dehydrogenase inhibitors on growth, reactive oxygen production, cell cycle progression, NADPH oxidase 1 levels, and gene expression in human colon cancer cells and xenografts. *Free Radic Biol Med.* 2013; 57: 162-75.
40. Bhandarkar SS, Jaconi M, Fried LE, Bonner MY, Lefkove B, Govindarajan B, et al. Fulvene-5 potently inhibits NADPH oxidase 4 and blocks the growth of endothelial tumors in mice. *J Clin Invest.* 2009; 119: 2359-65.
41. Goodman M, Bostick RM, Kucuk O, Jones DP. Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: past, present, and future. *Free Radic Biol Med.* 2011; 51: 1068-84.
42. Cook NR, Le IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 2000; 11: 617-26.

**【學術會議、演講與活動】**

1. 2023生化秋令營暨免疫腫瘤轉譯研究研討會，將於11/10~11/12於台中福容大飯店麗寶樂園店舉行，活動報名至10月3日止，詳情請見：  
[https://www.tsbmb.org.tw/History/Autumn\\_News?menu=1&id=3522](https://www.tsbmb.org.tw/History/Autumn_News?menu=1&id=3522)。
2. 2023臺灣粒線體醫學暨研究學會學術研討會暨年會：探索粒線體與人類疾病國際研討會將於112年10月28日（星期六）於國立成功大學醫學院漢民講堂會議廳舉行。活動詳情請見：  
[http://www.tsmrm.com/Seminar/ugC\\_Announce.asp](http://www.tsmrm.com/Seminar/ugC_Announce.asp)。

**【徵才公告】**

1. 長庚大學生理暨藥理學科誠徵專任教師二位，收件截止日：112年11月30日，相關資訊說明請見<https://dop.cgu.edu.tw/p/406-1099-102246,r34.php?Lang=zh-tw>  
資格：具國內外大學生理學、藥理學或生物醫學相關領域博士學位及博士後經歷。  
教學及研究專長領域：
  1. 能參與醫學院各系所生理學課程之教學。
  2. 研究領域為
    - (1). 心臟血管生理學(或心臟血管藥理學)。
    - (2). 神經生理學(或神經藥理學)。承辦人：人事室 林佳欣小姐，電話：(03) 2118800 分機 5111，e-mail: [chiahsin@mail.cgu.edu.tw](mailto:chiahsin@mail.cgu.edu.tw)
2. 臺大醫學院法醫學科新聘教師  
工作內容：廣義法醫學相關領域之教學、研究、服務及研究生指導。本所老師服務工作並無義務出庭作證。  
應徵資格：
  - 一、符合教育部採認規定之國內外大學博士資格並具有以下專長者：
    - (1) 分子生物學專長者：例如：次世代定序、親緣鑑定、族群鑑定、人類學等，過去所學之定序並不僅限於人類定序，動物、昆蟲或植物定序亦可。
    - (2) 影像醫學分析專長：例如：影像醫學，生醫影像分析。
    - (3) 大數據分析專長：利用大數據分析方法，協助解決「影像醫學」、「質譜分析」等。
    - (4) 有興趣利用大數據或人工智慧探討任何人身上發生的事情之辨識等相關科學鑑定問題，例如：聲音辨識、臉部辨識、指紋辨識、生理活動辨識等。
  - 二、臨床醫師：具有病理或法醫病理、影像診斷、創傷、急重症、兒少保護、親密關係暴力(例如：性侵害)、長期照護、精神/成癮醫學、牙科等專長或有興趣者。  
(對於所學專長是否能和法醫鑑識結合有疑惑者，歡迎先和本所洽詢討論)預定起聘日期：2024年8月1日  
收件截止日期：2023年11月30日(四)下午五時前  
聯絡人：簡淑芬小姐 E-mail: [forensic@ntu.edu.tw](mailto:forensic@ntu.edu.tw) 電話：(02)2312-3456 分機 265489

【第十一屆藥理簡訊編輯委員】(依照姓名筆劃排序)

王湘翠 (陽明) 吳文彬 (輔大) 吳宗圃 (長庚) 吳青錫 (台大) 吳炳男 (高醫)  
洪浩淵 (國防) 陳炳焜 (成大) 陳俊翰 (北醫) 賴志嘉 (慈濟) 謝文聰 (中國醫)  
關宇翔 (中山) 鍾鏡湖 (馬偕)

召集人 林泰元 (台大)

\*\*\*\*\*

台灣藥理學會 The Pharmacological Society in Taiwan

理事長: 林琬琬 教授

秘書長: 林泰元 副教授

秘書處聯絡人: 黃婷茵

電話: 0966-528529 ; 02-23123456 轉 288324

Line ID: [tpharmacol](https://www.line.me/tpharmacol); 傳真: 02-23915297

學會會址: 10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

聯絡地址: 10051 台北市中正區仁愛路一段1號11樓

電子信箱: [tpharmacol@gmail.com](mailto:tpharmacol@gmail.com)

學會網址: <http://www.pharmacology.org.tw/>

\*\*\*\*\*

.....