

化療誘導骨骼肌萎縮之加速老化相關機制與植物來源 生物活性化合物之調控潛力

蔣宜芬¹

Accelerated Aging-Related Mechanisms of Chemotherapy-Induced Skeletal Muscle Atrophy and the Regulatory Potential of Plant-Derived Bioactive Compounds

Yi-Fen Chiang¹

¹School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan

(Received: May 11, 2026. Accepted: July 20, 2026.)

Abstract Skeletal muscle atrophy is a common and clinically significant complication in cancer patients, contributing to reduced quality of life, impaired treatment tolerance, and poor prognosis. In addition to cancer cachexia, chemotherapeutic agents may directly disrupt skeletal muscle metabolism by promoting protein degradation and suppressing protein synthesis, thereby exacerbating muscle loss. Emerging evidence indicates that chemotherapy-induced muscle atrophy shares several molecular and physiological features with aging-associated sarcopenia, including mitochondrial dysfunction, chronic low-grade inflammation, increased oxidative stress, impaired autophagy, dysregulated protein metabolism, and cellular senescence-associated secretory phenotype (SASP)-related inflammatory microenvironments. These features suggest an accelerated aging-like change driven by exogenous therapeutic stress.

This narrative review integrates preclinical evidence related to chemotherapy-induced muscle atrophy, cancer cachexia, aging-associated muscle degeneration, and plant-derived bioactive compounds. Among chemotherapeutic agents, cisplatin is one of the most commonly used models for studying chemotherapy-related muscle atrophy. Cisplatin may induce muscle wasting through activation of the ubiquitin-proteasome pathway, autophagy-lysosome pathway, and apoptotic signaling, while simultaneously suppressing the IGF-1/PI3K/Akt/mTOR anabolic pathway, resulting in an imbalance between protein degradation and synthesis. These molecular alterations resemble key features of aging-related muscle decline, including impaired proteostasis, inflammation, mitochondrial dysfunction, and anabolic resistance. Therefore, cisplatin-induced muscle atrophy may serve as a reference model for investigating cancer treatment-related muscle wasting and accelerated aging-like muscle degeneration.

Plant-derived bioactive compounds, characterized by antioxidant, anti-inflammatory, and metabolic regulatory properties, have gained increasing attention in cancer supportive care and nutritional intervention research. Preclinical studies suggest that polyphenols, flavonoids, and herbal extracts may modulate

* Corresponding Author: Yi-Fen Chiang
Address: School of Nutrition and Health Sciences, Taipei Medical University, No. 250, Wu-Xing Street, Xinyi District, Taipei 11031, Taiwan
Tel.: 02-2736-1661 #28314
E-mail: yifenchiang@tmu.edu.tw

NF- κ B signaling, reduce oxidative stress, improve mitochondrial function, regulate protein turnover, and influence autophagy- and cellular senescence-related pathways, thereby affecting molecular mechanisms associated with muscle atrophy. However, most current evidence remains limited to cell and animal studies, and some studies used non-oral administration routes, high-dose interventions, or short-term treatment models, which may not directly reflect clinical nutritional or functional food applications. Further studies are needed to clarify their bioavailability, dose-response relationships, human equivalent doses, safety profiles, and potential interactions with chemotherapeutic agents. This review may inform future translational research on muscle-protective nutritional strategies in cancer supportive care.

Key words: cisplatin; skeletal muscle atrophy; aging; cancer cachexia; plant-derived bioactive compounds; chemotherapy

前 言

隨著全球人口高齡化與癌症存活率提升，癌症患者之骨骼肌健康已成為臨床營養、癌症支持照護與老化醫學的重要議題。根據衛福部癌症登記資料顯示，臺灣癌症罹患人數逐年增加⁽¹⁾。癌症治療方式包括化療(chemotherapy)、放射性治療、手術切除與荷爾蒙療法⁽²⁾，其中化療仍為臨床常用之治療策略之一⁽³⁾。然而，化療在抑制腫瘤生長的同時，亦可能對正常組織造成影響，導致多重全身性副作用⁽⁴⁾，其中骨骼肌萎縮已被認為是影響患者生活品質、治療耐受性與預後的重要因素⁽⁵⁾。

傳統上，癌症患者之肌肉流失主要歸因於癌症惡病質(cancer cachexia)，其特徵包括體重下降、骨骼肌與脂肪流失，以及慢性發炎反應⁽⁶⁾。然而，近年研究指出，化療藥物本身亦可直接影響骨骼肌代謝，導致蛋白質分解增加與合成受抑，進而加劇肌肉流失⁽⁷⁾。因此，化療誘導骨骼肌萎縮並非僅為癌症惡病質之附屬現象，而可能是由治療壓力所驅動之獨立且重要的肌肉退化過程。

值得注意的是，化療誘導肌肉萎縮與老化相關肌少症(sarcopenia)在粒線體功能障礙、氧化壓力、慢性低度發炎及蛋白質代謝失衡等方面具有高度相似性，顯示其可能代表一種「加速老化(accelerated aging)」樣肌肉退化現象。然而，目前相關文獻多分別探討化療毒性、癌症惡病質或老化肌少症，較少從整合老化機制與營養調控策略之角度，系統性檢視化療誘導骨骼肌萎縮的共同分子特徵與潛在介入方向。

因此，本綜述旨在以敘述性綜論方式，整合化療誘導骨骼肌萎縮與老化相關肌少症之共同機制，

並以順鉑(cisplatin)誘導肌肉萎縮作為主要討論模式，進一步探討植物來源生物活性化合物於氧化壓力、發炎反應、蛋白質代謝、自噬及粒線體功能等路徑中之潛在調控角色。期望藉由建立「加速老化樣肌肉退化」之概念架構，提供未來癌症支持照護與營養介入研究之理論基礎。

文獻搜尋與整理策略

本文採敘述性綜論方式進行文獻整理，旨在整合化療誘導骨骼肌萎縮與老化相關肌少症之共同分子機制，並探討植物來源生物活性化合物於相關路徑中之潛在調控角色。文獻搜尋主要使用PubMed、Web of Science、Scopus及Google Scholar等資料庫，搜尋年限以近二十年文獻為主，並視主題需要納入具代表性之早期基礎研究。搜尋關鍵字包括chemotherapy-induced muscle atrophy、cisplatin、skeletal muscle atrophy、sarcopenia、accelerated aging、cancer cachexia、oxidative stress、inflammation、ubiquitin proteasome pathway、autophagy lysosome pathway、apoptosis、IGF-1/PI3K/Akt/mTOR、plant-derived bioactive compounds、natural compounds、polyphenols及herbal extracts等。納入標準為與化療誘導肌肉萎縮、順鉑相關骨骼肌損傷、老化相關肌肉退化、癌症惡病質及天然化合物調控肌肉萎縮機制相關之原始研究、動物或細胞實驗研究、臨床研究及高品質綜論。排除標準包括與骨骼肌萎縮主題關聯性不足、缺乏明確實驗模型或主要結果、非英文或中文文獻，以及無法取得全文之文獻。

近年研究逐漸強調細胞老化(cellular senesce-

nce) 在骨骼肌退化中的重要角色。細胞老化並非僅代表細胞週期停滯，其亦伴隨衰老相關分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)，可釋放促發炎細胞激素、趨化因子及基質重塑相關分子，進而改變肌肉微環境並影響組織修復能力⁽⁸⁾。骨骼肌組織除成熟肌纖維外，亦包含肌肉衛星細胞、纖維脂肪生成前驅細胞、內皮細胞、巨噬細胞與其他間質細胞。這些細胞族群在老化過程中若出現功能失衡，可能共同造成肌肉再生能力下降、發炎反應持續活化及組織修復效率降低，最終促進肌肉量與肌力下降。

老化相關肌少症 (sarcopenia) 是一種多因素交互作用所造成的漸進性骨骼肌退化，其主要特徵包括粒線體功能障礙、氧化壓力累積、慢性低度發炎、蛋白質恆定 (proteostasis) 失衡、自噬功能異常及肌肉再生能力下降。隨著年齡增加，粒線體能量生成效率下降，並伴隨活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加，導致細胞內氧化損傷累積，進一步影響肌纖維結構與功能穩定性^(9, 10)。此外，蛋白質合成下降與蛋白質分解增加會造成蛋白質恆定失衡，使肌纖維逐漸萎縮；慢性低度發炎 (inflammaging) 則可透過 NF- κ B 等訊號路徑，促進泛素蛋白酶體路徑 (ubiquitin proteasome pathway, UPP) 與其他分解代謝反應，同時抑制肌肉再生與修復。

化療誘導骨骼肌萎縮與自然老化肌少症在分子機轉方面具有高度重疊，包括粒線體功能障礙、ROS 增加、發炎訊號活化、SASP 相關分泌表型、自噬失衡、UPP 活化、IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 蛋白質合成路徑影響，以及肌肉再生能力下降⁽¹¹⁾。然而，與自然老化肌少症不同的是，化療誘導之肌肉損傷通常由外源性藥物壓力快速觸發，其發生時間較短、變化較急劇，且常與癌症本身、癌症惡病質及治療副作用交互影響。因此，化療誘導肌肉萎縮可被視為一種短時間內誘發類似老化肌肉中所見之分子機轉與細胞退化現象⁽¹²⁾。本文將化療誘導肌肉萎縮描述為一種「加速老化樣肌肉退化」現象，而非等同於自然老化過程。此概念強調兩者在粒線體功能障礙、慢性發炎、蛋白質恆定失衡與自噬失衡等老化標誌上具有交集，但仍需透過 p16、p21、SA- β -gal、SASP 因子及端粒相關指標等老化專屬分子證據進一步驗證⁽⁸⁾。

癌症惡病質、自然老化肌少症與化療誘導肌肉萎縮雖皆表現為骨骼肌流失，但其誘發因素與臨床情境並不完全相同。自然老化肌少症主要源於年齡相關之粒線體退化、慢性低度發炎及再生能力下降；癌症惡病質則多與腫瘤負荷、全身性發炎、食慾下降及代謝異常有關；化療誘導肌肉萎縮則主要由化療藥物直接或間接造成肌肉細胞壓力、氧化傷害與蛋白質代謝失衡。三者雖然來源不同，但皆與粒線體損傷、發炎反應、自噬與 UPP 活化，以及 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 訊號抑制相關⁽¹³⁾ (表一)。因此，從「加速老化樣變化」觀點重新檢視化療誘導肌肉萎縮，有助於整合老化、癌症惡病質與化療毒性之共同機制，並作為後續探討營養介入與植物來源生物活性化合物調控潛力之理論基礎。

鉑金類藥物，尤其是順鉑 (cisplatin, CDDP)，為目前研究化療相關肌肉萎縮最常使用的代表性藥物之一。順鉑可誘導骨骼肌內氧化壓力增加、粒線體功能障礙與 ROS 大量生成，並進一步促進發炎反應、蛋白質分解與細胞凋亡，最終影響肌肉再生與修復能力。由於順鉑相關肌肉萎縮已有較完整之前臨床證據，本文後續機制討論將以順鉑作為主要代表模型。

除順鉑外，其他類別化療藥物亦可能影響骨骼肌或神經肌肉功能。例如，紫杉烷類 (taxanes，如紫杉醇 paclitaxel) 與長春鹼類 (vinca alkaloids，如長春新鹼 vincristine) 可透過干擾微管動態，破壞細胞骨架完整性，進而影響肌肉細胞結構與神經肌肉功能，並可能加劇肌肉無力與功能下降^(14, 15)。蒽環類藥物 (anthracyclines，如阿黴素 doxorubicin) 則主要與氧化壓力、粒線體損傷、DNA 損傷及細胞凋亡有關，進一步造成肌肉質量下降⁽¹⁶⁾。表二整理單一化療藥物誘發肌肉萎縮之動物模式，作為不同化療藥物肌肉毒性之背景比較；後續機制整合則聚焦於順鉑誘導肌肉萎縮。

老化相關骨骼肌退化 (sarcopenia) 為多重分子與細胞機制交互作用所造成之漸進性肌肉流失，其特徵包括骨骼肌質量下降、肌力減弱與身體功能退化。從分子層面而言，老化肌肉常伴隨粒線體功能障礙、氧化壓力累積、慢性低度發炎、蛋白質恆定失衡以及肌肉再生能力下降等變化。這些機制會共同造成蛋白質合成降低、蛋白質分解增加與肌纖維結構退化，最終導致肌少症之發生⁽²⁵⁾。化療誘導

表一 自然老化肌少症、癌症惡病質與化療誘導骨骼肌萎縮之機制比較

Table 1. Mechanistic comparison among age-related sarcopenia, cancer cachexia, and chemotherapy-induced skeletal muscle atrophy

	自然老化肌少症	癌症惡病質	化療誘導骨骼肌萎縮
主要誘發因素	年齡增加、荷爾蒙改變、活動量下降、慢性低度發炎	腫瘤負荷、全身性發炎、食慾下降、代謝異常	化療藥物直接毒性、氧化壓力、粒線體損傷、治療相關發炎
發生速度	緩慢、漸進性	中等至快速，依腫瘤類型與病程而異	較快速，常於治療期間或治療後出現
粒線體功能	粒線體生成下降、呼吸鏈功能受損	粒線體功能下降、能量代謝異常	粒線體膜電位下降、ATP 生成下降、粒線體相關凋亡增加
氧化壓力	ROS 累積、抗氧化能力下降	ROS 增加並伴隨全身性發炎	化療藥物誘導 ROS 大量生成，造成氧化傷害
發炎反應	慢性低度發炎，inflammaging	TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促發炎因子上升	化療誘發 NF- κ B、IL-6、TNF- α 等發炎訊號活化
SASP	老化細胞累積，SASP 促進肌肉微環境惡化	腫瘤與宿主發炎環境可能加劇 SASP 類似反應	化療壓力可能促進細胞老化與 SASP 相關分泌表型
自噬	自噬效率下降或自噬流失衡	自噬可能異常活化或失衡	自噬溶酶體路徑活化，LC3-II、Beclin-1、p62 等改變
UPP	MuRF-1、MAFbx 上升，促進蛋白質分解	UPP 明顯活化，肌肉蛋白分解增加	UPP 活化，MuRF-1、MAFbx 表現上升
IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 訊號	同化訊號下降，蛋白質合成降低	同化阻抗與 mTOR 訊號抑制	Akt/mTOR 磷酸化下降，蛋白質合成受抑
肌肉再生能力	衛星細胞功能下降，修復能力降低	發炎與代謝壓力抑制肌肉再生	化療損傷與發炎反應抑制肌肉修復
整體特徵	慢性、漸進性肌肉退化	腫瘤驅動之全身性消耗狀態	外源性治療壓力誘發之加速老化樣肌肉退化

縮寫：ROS, reactive oxygen species，活性氧；SASP, senescence-associated secretory phenotype，衰老相關分泌表型；UPP, ubiquitin proteasome pathway，泛素蛋白酶體路徑；IGF-1, insulin-like growth factor-1，類胰島素生長因子-1；PI3K, phosphoinositide 3-kinase，磷脂酰肌醇 3-激酶；Akt, protein kinase B，蛋白激酶 B；mTOR, mammalian target of rapamycin，哺乳類雷帕黴素標靶蛋白；TNF- α , tumor necrosis factor- α ，腫瘤壞死因子- α ；IL, interleukin，介白素；NF- κ B, nuclear factor kappa B，核因子 κ B；LC3, microtubule-associated protein 1 light chain 3，微管相關蛋白 1 輕鏈 3；MuRF-1, muscle-specific RING finger protein 1；MAFbx, muscle atrophy F-box；ATP, adenosine triphosphate，三磷酸腺苷。

之肌肉萎縮與上述老化相關機制具有高度重疊，且其發生速度較自然老化更為快速，因此可被視為一種由外源性壓力驅動之「加速老化」的肌肉退化⁽²⁶⁾。

癌因性惡病質已被視為癌症病患重要的預後指標之一，而維持體重與肌肉質量對提高存活率與生活品質至關重要。在眾多藥物中，鉑金類藥物順鉑（cisplatin）為研究最深入且廣泛使用之第一線化療藥物，其可誘導氧化壓力上升、粒線體功能障礙與促發炎訊號活化，進而干擾肌肉修復與再生能力。這些變化與老化相關肌肉退化機制在分子層面具有

部分相似性，因此從營養與整體代謝調控觀點重新檢視化療相關肌肉流失，具有重要意義。

本綜述旨在以老化相關肌肉退化與老化標誌為理論基礎，探討第一線化療用藥順鉑誘導骨骼肌萎縮之分子機制，並進一步整合植物來源生物活性化合物於調節氧化壓力、發炎反應、蛋白質代謝、粒線體功能、自噬與細胞老化相關訊號之研究進展。相較於既有綜論多聚焦於癌症惡病質或化療毒性本身，本文嘗試從「加速老化樣肌肉退化」角度，連結順鉑誘導肌肉萎縮、自然老化肌少症、SASP 相關發炎微環境與營養調控節點，以建立較完整之機

表二 單一化療藥物誘發肌肉萎縮之動物模式

Table 2. Animal models of skeletal muscle atrophy induced by individual chemotherapeutic agents

化療藥物	劑量與給藥方式	動物性別與品系	實驗時間	主要研究結果	參考文獻
順鉑 (Cisplatin)	2.5 mg/kg/day , IP , 連續 5 天	雄性 C57BL/6 小鼠	第 0–5 天及第 20–25 天給藥	體重、肌肉重量及肌纖維直徑降低；萎縮相關蛋白 Fbxo2 表現增加。	(17)
順鉑 (Cisplatin)	3 mg/kg/day , IP , 連續 5 天	雄性 C57BL/6J 小鼠	連續給藥後評估	體重、肌肉重量、抓力及肌纖維直徑降低；MuRF-1、MAFbx、myostatin 表現及氧化壓力增加。	(18)
阿黴素 (Doxorubicin)	12 mg/kg , IP , 分 3 次注射	雌性 Sprague–Dawley 大鼠	連續 5 天處理	肌纖維橫切面積降低；MYF5 mRNA 表現增加。	(19)
阿黴素 (Doxorubicin)	15 mg/kg , IP , 單次注射	雄性 Wistar 大鼠	注射後 72 小時評估	肌肉重量及肌纖維橫切面積降低；發炎因子 IL-6 與 TNF- α 表現增加。	(20)
阿黴素 (Doxorubicin)	15 mg/kg , IP , 單次注射	雄性 C57BL/6 小鼠	注射後 48 小時評估	萎縮相關基因 atrogin-1 與 MuRF-1 mRNA 表現增加。	(21)
阿黴素 (Doxorubicin)	20 mg/kg , IP , 單次注射	雄性 NMRI 小鼠	注射後 72 小時評估	體重、EDL 肌肉重量、肌纖維橫切面積及最大絕對肌力降低。	(22)
阿黴素 (Doxorubicin)	20 mg/kg , IP , 單次注射	雄性 Sprague–Dawley 大鼠	注射後 72 小時評估	體重、全身脂肪、瘦體質量及能量消耗降低。	(23)
阿黴素 (Doxorubicin)	20 mg/kg , IP , 單次注射	雄性 C57BL/6NJ 小鼠	注射後 72 小時評估	肌力及疲勞耐受力降低。	(24)

IP, intraperitoneal injection ; EDL, extensor digitorum longus ; MuRF-1, muscle-specific RING finger protein 1 ; MAFbx, muscle atrophy F-box ; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6。劑量單位統一以 mg/kg 或 mg/kg/day 表示；單次給藥以 mg/kg 標示，註明「單次注射」；連續每日給藥則以 mg/kg/day 標示。

制整合架構。植物來源生物活性化合物因具有多樣結構與功能特性，長期以來被視為具潛力之營養支持與代謝調控因子⁽²⁷⁾。然而，其在化療相關肌肉流失與老化肌肉退化中的作用機制、生物可利用率、人體等效劑量及臨床應用仍有待進一步釐清。因此，本文期望提供未來發展營養導向肌肉保護策略與癌症支持照護轉譯研究之理論基礎。

順鉑誘發肌肉萎縮之機制

順式二胺二氯鉑(II)，即順鉑(cisplatin, CDDP)，是臨床上廣泛應用於多種實體腫瘤之化療藥物，包括頭頸癌、肺癌、膀胱癌、卵巢癌及睪丸癌等，具有重要的臨床治療價值⁽²⁸⁾。然而，順鉑治療常伴隨多重全身性副作用，包括腎毒性、神經毒性、耳毒性及骨骼肌萎縮等。臨床上，接受

順鉑治療之癌症病人常出現體重下降、四肢骨骼肌量流失及功能衰退，進一步增加癌因性惡病質(cancer cachexia)與治療耐受性下降之風險⁽²⁸⁾。順鉑誘導之肌肉萎縮並非單一途徑所造成，而是多種分解代謝與細胞壓力反應交互作用的結果。其核心特徵包括蛋白質分解增加、蛋白質合成下降、自噬失衡、粒線體功能障礙、細胞凋亡、氧化壓力及發炎反應活化。這些變化與老化肌肉中常見之分子特徵具有部分重疊，例如 IGF-1/Akt/mTOR 同化訊號下降、FoxO 活化、UPP 上升、自噬調控異常、粒線體品質控制受損與慢性低度發炎。因此，順鉑誘導之肌肉萎縮可被視為一種由外源性治療壓力驅動之加速老化樣肌肉退化模型⁽²⁹⁾。然而，目前多數順鉑相關研究仍主要著重於萎縮、氧化壓力與發炎路徑，對 p16、p21、SA- β -gal、端粒縮短及 SASP 因子等老化專屬指標之直接量測仍相對有

限，未來仍需進一步補強。

1. 泛素蛋白酶體路徑 (Ubiquitin Proteasome Pathway, UPP)

蛋白質分解增加是老化相關肌少症與化療誘導肌肉萎縮的共同特徵，其中泛素蛋白酶體路徑為調控肌肉蛋白降解之核心機制。

UPP 在骨骼肌纖維內的蛋白質降解中扮演核心角色。此途徑涉及一連串酵素活化步驟，包括泛素活化酶 (E1)、泛素結合酶 (E2) 及泛素連接酶 (E3)。泛素化過程始於泛素與 E1 形成活化複合體，接著轉移至 E2，最終由 E3 連接酶辨識特定目標蛋白，並將泛素共價結合至目標蛋白上。這些被多聚泛素標記的蛋白質隨後會被 26S 蛋白酶體辨識並進行降解⁽³⁰⁾。在骨骼肌萎縮過程中，FoxO (forkhead box O) 為調控 UPP 活化的重要轉錄因子，可促進兩種肌肉特異性 E3 連接酶 MuRF-1 (muscle-specific RING finger protein 1) 與 MAFbx (muscle atrophy F-box, 又稱 atrogin-1) 之表現⁽³¹⁾。MuRF-1 與 MAFbx 表現上升被認為是骨骼肌萎縮的重要分子特徵，並與肌原纖維蛋白降解、蛋白質周轉失衡及肌肉質量流失密切相關。既有研究指出，在萎縮狀態下 MuRF-1 可參與肌節結構蛋白之降解，而 MAFbx 則與肌肉分化調控、蛋白質轉譯及細胞骨架穩定性變化有關。當 MuRF-1 與 MAFbx 表現增加時，骨骼肌蛋白質分解作用增強，進而導致肌纖維直徑下降、肌肉重量降低及肌力衰退⁽³²⁾。

UPP 受多種因數調控，包括細胞激素、荷爾蒙與肌肉抑制素 (myostatin)；其中，胰島素樣生長因數-1 (IGF-1) 對此途徑具有抑制作用。在肌肉萎縮的情境下，肌肉抑制素可活化 FoxO 與 NF- κ B 轉錄因子，進一步促使 MuRF-1 與 MAFbx 的表現上升，導致蛋白質經由蛋白酶體大量降解，已有研究指出順鉑會增加 MuRF-1 與 MAFbx 的表現，從而加速骨骼肌結構蛋白質的分解。這表明順鉑可藉由促進蛋白質降解來導致肌肉萎縮，使肌肉合成與分解之間的平衡失調⁽³³⁾。因此，針對 UPP 尤其是 MuRF-1 和 MAFbx 的表現加以抑制，可能成為治療肌肉萎縮的潛在策略。

從老化角度來看，UPP 活化主要對應於蛋白質平衡失衡 (loss of proteostasis)。自然老化肌肉中，

蛋白質合成下降與分解增加會逐漸破壞肌纖維結構⁽³⁴⁾；順鉑則可能在較短時間內透過 Akt/FoxO 失衡與 MuRF-1/MAFbx 上升，加速類似之蛋白質調節失衡。因此，UPP 可被視為順鉑誘導肌肉萎縮與老化相關肌少症之共同分解代謝節點。

2. 半胱天冬酶路徑 (Caspase Pathway)

細胞凋亡增加亦為老化肌肉與化療誘導肌肉損傷中常見之變化，可能造成肌纖維細胞核流失與肌肉再生能力下降。

半胱天冬酶是一群具有關鍵生物功能的蛋白酶家族，參與細胞凋亡等程式性細胞死亡機制，並與肌肉萎縮的發生密切相關。程式性細胞死亡主要可分為內源性 (intrinsic) 與外源性 (extrinsic) 兩條途徑⁽³⁵⁾。其中，內源性凋亡途徑主要在細胞受到壓力或損傷時被啟動，導致促凋亡蛋白 Bax (B-cell lymphoma 2-associated X protein) 表現上升，並伴隨抗凋亡蛋白 Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) 表現下降。這種比例失衡促使粒線體膜通透性增加，使細胞色素 c (cytochrome c) 由粒線體間膜空間釋放至細胞質中，與 Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor 1) 及半胱天冬酶 -9 (caspase-9) 結合形成凋亡體 (apoptosome) 複合體，進一步活化 caspase-9 並最終活化下游效應酶 caspase-3，觸發細胞凋亡⁽³⁶⁾。

在肌肉萎縮過程中，caspase-3 扮演關鍵角色。研究顯示，該酶不僅參與肌動蛋白-肌球蛋白 (actomyosin) 複合體的分解，還與肌肉質量流失密切相關。在分解代謝狀態下，caspase-3 的活化會產生如 14-kDa 肌動蛋白片段，這些片段進一步誘發泛素-蛋白酶體途徑 (UPP)，促進蛋白質降解。此外，caspase-3 活性也會增強蛋白酶體的降解功能，加速肌肉蛋白質的流失⁽³⁵⁾。

而順鉑誘導的肌肉萎縮與凋亡機制密切相關，其在體內與體外試驗中皆發現 caspase-3 活性上升、Bax/Bcl-2 比例上升、細胞色素 c 與聚 (ADP-核糖) 聚合酶 (PARP) 蛋白表現增加等現象^(18, 37)。顯示順鉑透過誘發細胞凋亡促使肌肉進一步耗損，進而加劇癌症治療相關的肌肉萎縮問題。

從老化觀點而言，caspase 調控之凋亡與粒線體功能障礙及細胞存活能力下降密切相關。老化肌肉中常見粒線體品質控制下降與細胞死亡訊號增加

⁽³⁸⁾；順鉑則可透過 ROS 累積與粒線體膜通透性改變，快速啟動 Bax/Bcl-2/cytochrome c/caspase-3 路徑。此變化與老化肌肉中細胞壓力累積所造成之肌纖維功能下降具有相似性，但順鉑模型更偏向藥物壓力誘發之急性或亞急性損傷反應。

3. 自噬溶酶體路徑 (Autophagy Lysosome Pathway, ALP)

自噬在年輕健康肌肉中有助於維持細胞品質控制，但在老化或化療壓力下，自噬失衡可能由保護性反應轉變為促進肌肉流失。

自噬 (Autophagy) 是維持骨骼肌細胞內部穩定的重要機制，能有效清除受損的細胞器與錯誤摺疊的蛋白質，透過將細胞質內容物與細胞器送至溶酶體進行降解，以防止蛋白質聚集並維持肌纖維結構的完整性。然而，在分解代謝狀態下，自噬過度或異常活化會破壞細胞內狀態，導致過度清除必要的細胞成分，進一步加劇肌肉萎縮^(39, 40)。在自噬過程中，脂化形式的微管相關蛋白 1 輕鏈 3 (LC3-II) 與 p62 是廣泛應用的自噬進程指標⁽⁴¹⁾。此外，轉錄因數 FoxO3 是調控肌肉自噬的核心調節者，負責誘導多個自噬相關基因的表達，包括 Bnip3、Gabarap、LC3 與 Atg12，促進自噬體的形成並參與肌肉分解過程⁽⁴²⁾。

研究顯示，順鉑會增加多個與自噬相關的關鍵基因表現，例如提高 LC3-II/I 比值、Beclin-1 及 Bnip3 表現量，進而活化自噬路徑並導致肌肉萎縮。在順鉑誘導的惡病質動物模型中，順鉑誘發骨骼肌自噬，該現象與 Akt 訊號抑制相關，導致磷酸化 FoxO3 進入細胞核。此核轉位進一步促進自噬相關基因 (如啟動自噬的 Beclin-1、LC3-II 和 p62) 的表現⁽⁴³⁾。其結果也在 C2C12 骨骼肌細胞的體外試驗中發現⁽⁴⁴⁾。這些發現突顯了順鉑誘導之肌肉萎縮與自噬失調之間的密切關聯，進一步指出調控自噬途徑可能作為減緩化療相關肌肉損傷的潛在治療策略，有助於保留肌肉質量並改善癌症治療過程中的生活品質。

自噬失衡可對應於老化標誌中蛋白質恆定失衡與粒線體品質控制下降。自然老化肌肉常伴隨自噬效率下降或自噬流異常，導致受損胞器與蛋白質聚集物累積⁽⁴⁵⁾；順鉑則可能透過 Akt/FoxO3 訊號改變與粒線體損傷，誘發自噬相關蛋白表現變化。

4. IGF-1/PI3K/Akt/mTOR Protein Synthesis Pathway

同化訊號下降是老化肌肉的重要特徵之一，其中 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 路徑抑制會降低蛋白質合成能力，進一步加劇肌肉質量流失⁽⁴⁶⁾。

IGF-1 的調控作用始於活化 PI3K/Akt 訊息傳遞，進一步調控骨骼肌質量，並透過 mTOR 複合體 1 與 2 (mTORC1 和 mTORC2) 進行作用，其中，mTORC1 可磷酸化並活化 p70S6 kinase (p70S6K)，同時抑制 eIF4E 結合蛋白 1 (4E-BP1)，進而促進蛋白質合成。Akt 同時抑制 FoxO 家族轉錄因子的活性，防止其進入細胞核，從而抑制兩種泛素連接酶 MAFbx 與 MuRF-1 的表現⁽⁴⁷⁾。然而，順鉑的給予會降低 Akt 與 mTOR 的磷酸化程度，抑制該訊息傳遞路徑的活性，進而阻礙蛋白質合成。同時，順鉑亦透過增加 UPP 相關基因的表現，促進 FoxO 所影響的蛋白質分解，導致肌肉萎縮⁽⁴⁸⁾。此外，順鉑透過 FoxO3 抑制 mTORC2 的活性影響自噬作用，增加肌肉抑制素 (myostatin) 表現來進一步抑制 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 訊息路徑⁽⁴⁹⁾，顯示順鉑在此蛋白質合成路徑上扮演重要角色。

IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 訊號下降可對應於老化標誌中的營養感知失調 (deregulated nutrient sensing) 與同化反應不足。老化肌肉常出現 anabolic resistance，使肌肉對營養與生長因子刺激之反應下降⁽⁵⁰⁾；順鉑則可能透過抑制 Akt/mTOR 磷酸化，使蛋白質合成下降並解除 FoxO 抑制，進一步促進 UPP 與 ALP 活化。

5. 氧化壓力及發炎反應

氧化壓力與慢性低度發炎是老化肌肉退化的核心特徵，也是順鉑誘導肌肉萎縮中最具代表性的共同上游驅動因子。氧化壓力是由於活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 產生過多與身體抗氧化防禦系統清除能力不足之間的不平衡所引起的。ROS 包括超氧陰離子 ($O_2^{\cdot-}$)、過氧化氫 (H_2O_2) 與氫氧自由基 ($\cdot OH$) 等，皆為高度反應性的分子，能夠破壞細胞內的蛋白質、脂質與去氧核糖核酸 (DNA) 等重要生物大分子。儘管在正常細胞代謝過程中會產生基礎水準的 ROS，當 ROS 的產量超過抗氧化系統的處理能力時，便會引發氧化壓力⁽⁵¹⁾。

過量 ROS 生成及抗氧化防禦失衡與骨骼肌功能惡化密切相關，可能進一步導致粒線體功能障礙、蛋白質合成能力下降與蛋白質分解增加⁽⁵²⁾。在順鉑相關模型中，骨骼肌細胞可出現 ROS 生成增加、粒線體膜電位下降、呼吸鏈功能受損、ATP 產量減少及粒線體質量下降等變化。這些粒線體損傷可進一步活化 Bax/Bcl-2/cytochrome c/caspase-3 相關內源性凋亡路徑，並促進肌管萎縮^(18, 53)。此外，ROS 亦可作為訊息分子參與 NF- κ B 與 FoxO 活化，進一步促使 MuRF-1、MAFbx 及發炎性細胞激素表現上升。因此，氧化壓力可同時連結粒線體凋亡、UPP 活化、自噬失衡與發炎反應，成為順鉑相關肌肉萎縮中重要的上游放大因子。

發炎反應同樣在順鉑誘導肌肉萎縮中扮演關鍵角色。TNF- α 、IL-1、IL-6 及 IFN- γ 等發炎性細胞激素可透過促進分解代謝、抑制肌肉再生及干擾蛋白質合成，加速肌肉耗損⁽⁴²⁾。其中，IL-6/JAK/STAT 訊號與蛋白質合成抑制及肌肉萎縮相關；TNF- α 與 IL-1 則可促進 NF- κ B 活化。正常情況下，NF- κ B 受到 I κ B 抑制並滯留於細胞質中⁽⁵⁴⁾，當發炎刺激活化 I κ B 磷酸化及降解後，NF- κ B 可轉移至細胞核，進一步誘導 MuRF-1、MAFbx 等萎縮相關基因表現，促進肌肉蛋白分解^(30, 55, 56)。

然而，IL-6/JAK/STAT 與 NF- κ B 訊號雖常被認為與癌症惡病質及肌肉萎縮相關，但在順鉑相關模型中，發炎訊號的活化可能同時受到藥物毒性、腫瘤負荷及全身性壓力反應影響。因此，這些發炎路徑在順鉑誘導肌肉萎縮中的角色仍需依據具體實驗模型加以判讀，避免將癌症惡病質中常見之一般性發炎反應直接等同於順鉑特異性效應。

綜合而言，氧化壓力與發炎反應並非順鉑相關肌肉損傷的附屬現象，而是可能驅動多條萎縮相關路徑的重要上游調控因子。ROS 可促進粒線體功能障礙、粒線體相關凋亡與 NF- κ B 活化；發炎訊號可加劇 UPP 活化與蛋白質分解；而 Akt/mTOR 訊號下降則可能使肌肉對分解壓力的抵抗能力降低。因此，順鉑誘導之肌肉萎縮可被視為多重壓力訊號共同作用的結果。氧化壓力與發炎反應可進一步調控 FoxO、NF- κ B、UPP、ALP 及 caspase-mediated apoptosis 等下游路徑，最終導致蛋白質調控失衡、粒線體功能障礙及肌纖維耗損。

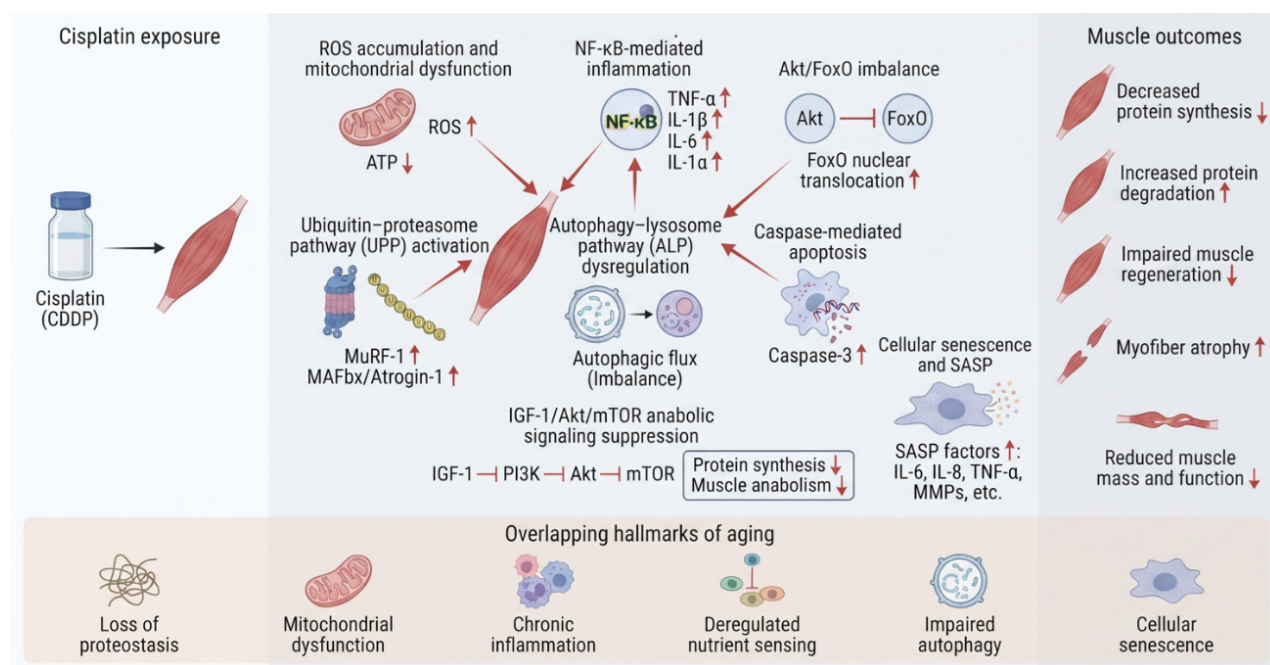
氧化壓力與發炎反應分別對應於老化標誌中的

粒線體功能障礙與慢性低度發炎。自然老化過程中，ROS 累積與 inflammaging 會逐漸破壞肌肉微環境⁽⁸⁾；相較之下，順鉑則可能在較短時間內誘發 ROS 生成、粒線體膜電位下降及 NF- κ B 相關發炎訊號活化，形成類似老化肌肉之壓力微環境。此一特徵提示順鉑誘導肌肉萎縮可能呈現部分加速老化樣變化，但其是否涉及 p16、p21、SA- β -gal、端粒長度變化或 SASP 因子等細胞老化專屬指標，仍有待更多直接證據支持。

綜合上述機制，順鉑誘導之肌肉萎縮可被視為由氧化壓力、發炎反應、粒線體功能障礙、蛋白質周轉失衡與同化訊號下降共同驅動的多層次病理過程（圖一）。順鉑暴露後，ROS 累積與粒線體損傷可作為早期壓力訊號，進一步促進 caspase-3 相關凋亡反應與 NF- κ B 介導之發炎活化。另一方面，順鉑亦可能抑制 IGF-1/Akt/mTOR 同化訊號，使 FoxO 解除抑制並進入細胞核，進而增加 MuRF-1、MAFbx 及自噬相關基因表現。因此，順鉑不僅會降低肌肉蛋白質合成能力，也可能同時活化 UPP 與 ALP 等分解代謝路徑，使肌肉細胞由維持恆定的狀態轉向持續性耗損。

這些變化與老化肌肉中常見的同化反應不足、慢性低度發炎、粒線體功能下降及蛋白質恆定失衡具有相似性。因此，順鉑誘導肌肉萎縮不應僅被視為單一化療毒性反應，也可作為探討癌症治療相關加速老化樣肌肉退化之參考模型。然而，若要進一步強化「加速老化樣變化」之論點，未來研究仍需納入更直接的細胞老化指標，並釐清其與 ROS、NF- κ B、Akt/FoxO、caspase-3、LC3/p62 自噬流及 MuRF-1/MAFbx 等路徑之因果關係。此一整合性分析將有助於評估植物來源生物活性化合物是否能同時改善氧化壓力、發炎反應、粒線體損傷、細胞老化相關分泌表型與蛋白質周轉失衡，並作為順鉑相關肌肉萎縮營養介入研究之潛在方向。

順鉑 (cisplatin, CDDP) 可誘發活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 累積與粒線體功能障礙，並進一步影響 NF- κ B 介導之發炎反應、Akt/FoxO 訊號、泛素蛋白酶體路徑 (ubiquitin proteasome pathway, UPP)、自噬溶酶體路徑 (autophagy lysosome pathway, ALP) 及 caspase-mediated apoptosis。同時，順鉑亦可能抑制 IGF-1/Akt/mTOR 相關同化訊號，使蛋白質合成下降並促進蛋白質分解。上述路



圖一 順鉑誘導骨骼肌萎縮之分子機轉。

Figure 1. Molecular mechanisms of cisplatin-induced skeletal muscle atrophy.

徑共同導致肌肉再生能力下降、肌纖維萎縮，以及肌肉質量與功能降低。

植物來源生物活性化合物對抗順鉑誘導肌肉萎縮的潛在保護作用

植物來源生物活性化合物為功能性食品與營養介入研究中重要的活性來源，涵蓋多酚類、黃酮類、生物鹼及萜類等多種化學類型。此類化合物因具有抗氧化、抗發炎及代謝調節等特性，近年逐漸受到老化相關肌少症、癌症惡病質及化療誘導肌肉萎縮研究之關注。然而，目前多數證據仍主要來自細胞或動物前臨床研究，且部分研究採用腹腔注射等非臨床營養介入途徑，因此其臨床可行性仍需更進一步研究。

近年研究顯示，部分植物來源生物活性化合物可能參與老化相關肌肉退化之調控。其中，Salvianolic acid B 為丹參來源之多酚類化合物，前臨床研究顯示其可能透過調節 mTOR 訊號與 TP53INP2 相關自噬路徑，改善自噬流（autophagic flux）失衡，並降低細胞老化相關表現（cellular senescence）之累積，進而維持骨骼肌功能⁽⁵⁷⁾。由

於自噬失衡、粒線體功能障礙及氧化壓力累積皆為老化肌肉與化療誘導肌肉萎縮中常見之分子特徵，Salvianolic acid B 相關研究提供了天然化合物可能調節肌肉細胞品質控制與老化訊號之重要前臨床依據。然而，其實際應用仍需進一步釐清口服生物可利用度、有效劑量及長期安全性。

在癌症惡病質模型中，植物來源生物活性化合物主要被探討其對腫瘤負荷所引起之全身性發炎、食慾下降、代謝異常及肌肉蛋白分解增加的調控作用。多酚類化合物，如 EGCG⁽⁵⁸⁾、白藜蘆醇^(59, 60)、薑黃素^(60, 61)、鼠尾草酚⁽⁶²⁾，相關研究顯示其可能透過抑制 NF-κB 訊號、降低促發炎細胞激素表現，並降低 MuRF-1 與 MAFbx 等肌肉萎縮相關蛋白，進而減少蛋白質分解並改善肌肉流失。此外，部分研究亦指出這些化合物可能調節 Sirtuin-1、FoxO3 等與能量代謝及細胞壓力反應相關之路徑，顯示其具有多重分子調控潛力。

除多酚類外，中草藥萃取物亦於癌症惡病質前臨床模型中展現潛在保護效果。例如，薏苡仁油、芍藥根萃取物及牛蒡萃取物可能透過抑制發炎反應與 NF-κB 訊號，降低 MuRF-1 與 MAFbx 表現，並改善體重下降與肌肉流失⁽⁶³⁾。此外，芍藥根萃取

物亦被報告可改善食慾、肌力與耐力，顯示其可能不僅影響肌肉分子標誌，也可能改善惡病質相關功能表現⁽⁶⁴⁾。部分黃芩類黃酮化合物亦被報告可能改善粒線體功能、促進肌肉分化相關蛋白表現，並降低 MuRF-1 與 MAFbx 表現，提示其可能同時影響能量代謝與肌肉再生相關過程⁽⁶⁵⁾。然而，此類研究多屬動物模型證據，且不同腫瘤模型、給藥劑量與處理時間差異較大，因此仍需謹慎解讀其轉譯價值（表二 A）。

相較於癌症惡病質模型，化療誘導肌肉萎縮模型更強調化療藥物本身對骨骼肌所造成之毒性影響，包括氧化壓力增加、粒線體損傷、發炎反應活化、蛋白質合成下降及蛋白質分解增加。因此，雖然癌症惡病質與化療誘導肌肉萎縮在 NF- κ B、MuRF-1/MAFbx、IGF-1/Akt/mTOR 及氧化壓力等分子路徑上具有部分重疊，但兩者之病因與介入情境並不完全相同，應分開討論其證據意義。

在順鉑相關模型中（表二 B），部分植物來源生物活性化合物於前臨床研究中顯示可改善體重下降、肌肉質量與功能表現，包括抓力及食物攝取量等生理指標。例如，辣椒素（capsaicin）與柚皮素（naringenin）可能透過降低 ROS 生成、抑制 TNF- α 等促發炎細胞激素，並降低 MuRF-1 與 MAFbx 表現，減少蛋白質分解⁽¹⁸⁾。芳樟醇（linalool）亦發現可改善食物攝取量與肌肉質量，並降低蛋白質分解相關蛋白⁽⁵⁴⁾。

此外，厚朴酚（magnolol）可能同時調節發炎反應與蛋白質合成相關訊號，例如降低 myostatin、TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β ，並提升 IGF-1 相關表現，顯示其在維持肌肉質量方面具有潛在雙向調控作用⁽³¹⁾。

然而，天然化合物於化療誘導肌肉萎縮中的應用仍存在多項限制。首先，部分研究採用腹腔注射方式給予天然化合物，與臨床營養介入或功能性食品常見之口服攝取途徑並不相同。其次，動物實驗所使用劑量未必能直接換算至人體，且不同化合物之吸收率、代謝穩定性及組織分布差異甚大，可能影響其實際生物活性。此外，天然化合物與化療藥物之交互作用仍需進一步評估，尤其需確認其是否會影響順鉑或其他化療藥物之抗腫瘤效果、藥物代謝與安全性。因此，目前較適合將植物來源生物活性化合物視為具有潛在調控價值之前臨床研究方

向，而非已確立之臨床輔助治療策略。

綜合目前證據，植物來源生物活性化合物在癌症惡病質與化療誘導肌肉萎縮模型中皆顯示出調節發炎反應、氧化壓力、粒線體功能及蛋白質代謝之潛力。然而，兩類模型之病因背景、介入時機及臨床應用情境並不完全相同。未來研究應進一步釐清不同天然化合物之生物可利用率、劑量反應關係、給藥途徑、長期安全性及其與抗癌治療之交互作用，並結合臨床試驗設計，以評估其作為癌症患者肌肉保護營養介入策略之可行性。

結 論

骨骼肌萎縮為癌症患者常見且具臨床重要性的併發症，其發生除與癌症惡病質相關外，化療藥物本身亦可能扮演促進因子。現有前臨床與臨床觀察研究顯示，化療誘導之肌肉流失在分子與生理層面與老化相關肌少症具有部分重疊，包括氧化壓力增加、慢性發炎反應、粒線體功能障礙、自噬失衡及蛋白質代謝失衡等機制，呈現出類似加速老化樣變化的特徵。

在眾多化療藥物中，順鉑為目前較常被用於研究化療相關肌肉萎縮之代表性模型。順鉑可能透過活化泛素蛋白酶體路徑、自噬溶酶體途徑與細胞凋亡訊號，同時抑制 IGF-1/Akt/mTOR 蛋白質合成路徑，導致肌肉質量與功能下降。這些分子變化與老化相關肌肉退化過程具有相似性，使順鉑誘導模型可作為探討癌症治療、肌肉萎縮與老化交互作用的重要前臨床平台。

此外，細胞老化相關分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）所釋放之促發炎細胞激素與基質調控因子，亦可能參與肌肉退化過程。SASP 可能促進慢性低度發炎與組織微環境失衡，進一步活化蛋白質分解相關訊號並抑制肌肉再生能力。此機制在老化相關肌少症、癌症惡病質及化療誘導肌肉萎縮中皆具有潛在關聯，提示 SASP 可能為連結不同肌肉退化狀態之重要分子橋樑。

植物來源生物活性化合物因具有抗氧化、抗發炎及代謝調節等特性，在前臨床研究中顯示可能透過調控 NF- κ B 訊號、降低氧化壓力、改善粒線體功能及調節蛋白質代謝，進而影響肌肉萎縮相關分

表二 天然化合物於癌症惡病質與化療誘導肌肉萎縮模型中之調控作用

Table 2. Plant-derived bioactive compounds modulating cancer cachexia and chemotherapy-induced skeletal muscle atrophy models

A. 癌症惡病質模型

A. Cancer cachexia models

類型	天然化合物	實驗模式	給藥方式	主要發現與作用機制	參考文獻
多酚類	EGCG	Lewis 肺癌小鼠 (C57BL/6)	管餵 0.2、0.6 mg/kg/ 天，連續 30 天	抑制 NF- κ B 訊號，降低 MuRF-1、MAFbx 表現，減輕肌肉萎縮。	(58)
多酚類	白藜蘆醇 (Resveratrol)	CT-26 大腸癌小鼠 (CD2F1)	管餵 100、200、500 mg/kg/ 天，連續 11 天	抑制 NF- κ B 訊號，降低 MuRF-1、MAFbx 表現，減輕肌肉萎縮；對腫瘤生長無明顯影響。	(59)
多酚類	白藜蘆醇 (Resveratrol)	LP07 肺癌小鼠 (BALB/c)	腹腔注射 20 mg/kg/ 天，連續 15 天	減輕肌肉萎縮，增加肌肉質量與肌力，並調節 Sirtuin-1、FoxO3、NF- κ B 等路徑；同時抑制腫瘤生長。	(60)
多酚類	薑黃素 (Curcumin)	LP07 肺癌小鼠 (BALB/c)	腹腔注射 1 mg/kg/ 天，連續 15 天	減輕肌肉萎縮，增加肌肉質量與肌力，並調節 Sirtuin-1、FoxO3、NF- κ B 等路徑；對腫瘤生長無明顯影響。	(60)
多酚類	薑黃素 (Curcumin)	MAC16 大腸癌小鼠 (Hsd: Athymic nude-nu)	管餵 100、250 mg/kg/ 天，連續 21 天	劑量依賴性地減輕肌肉萎縮、增加體重，並抑制蛋白酶體活性與 NF- κ B 訊號。	(61)
多酚類	鼠尾草酚 (Carnosol)	CT-26 大腸癌小鼠 (BALB/c)	腹腔注射 10 mg/kg/ 天，連續 17 天	增加體重，提升 MyoD 與肌球蛋白重鏈表現，並抑制 NF- κ B 訊號；對腫瘤生長無明顯影響。	(62)
中草藥與其他天然物	薏苡仁油 (Adlay oil)	Lewis 肺癌小鼠 (C57BL/6)	管餵 2.5 mL/kg/ 天，連續 24 天	抑制體重下降，回復肌肉質量，降低發炎反應，並透過 NF- κ B 路徑降低 MuRF-1 表現。	(66)
中草藥與其他天然物	芍藥根萃取物 (Paeonia root)	Lewis 肺癌細胞與 MC38 大腸癌細胞小鼠 (C57BL/6)	管餵 50–200 mg/kg/ 天，連續 14 天	改善食慾、拉力與耐力，抑制發炎反應，並透過 NF- κ B 路徑降低 MuRF-1 與 MAFbx 表現。	(64)
中草藥與其他天然物	陳皮萃取物 (Citrus peel)	CT-26 大腸癌小鼠 (BALB/c)	管餵 250–500 mg/kg/ 天，連續 27 天	改善體重下降與肌肉流失，並抑制發炎反應。	(67)
中草藥與其他天然物	黃連萃取物 (Coptis)	YES-2 食道癌小鼠 (BALB/c)	飼料添加 1% 萃取物，連續 31 天	降低血清 IL-6 分泌，可能與抑制癌症惡病質相關發炎反應有關。	(68)
中草藥與其他天然物	牛蒡萃取物 (Burdock)	CT-26 大腸癌小鼠 (BALB/c)	管餵 100 mg/kg/ 天，連續 18 天	改善體重下降，降低 MuRF-1 與 MAFbx 基因表現。	(69)
中草藥與其他天然物	野黃芩苷 (Scutellarein)	CT-26 大腸癌小鼠 (BALB/c)；Lewis 肺癌小鼠 (C57BL/6)	CT-26：飼料添加 24 mg/kg，連續 10 週；Lewis：管餵 24 mg/kg，每週 3 次，連續 16 天	改善體重下降與肌肉重量，增加 MyoD，降低 MuRF-1 與 MAFbx 表現，改善粒線體功能；對腫瘤生長無明顯影響。	(65)

B. 化療誘導肌肉萎縮模型

B. Chemotherapy-induced skeletal muscle atrophy models

類型	天然化合物	實驗模式	給藥方式	主要發現與作用機制	參考文獻
多酚類 / 植物活性成分	辣椒素 (Capsaicin)	C57BL/6J 小鼠；順鉑 3 mg/kg/ 天，腹腔注射，連續 7 天	管餵 10、40 mg/kg/ 天，連續 5 週	改善體重、肌肉質量與抓力；降低氧化壓力、MuRF-1、MAFbx 表現及血清 TNF- α 。	(18)
萜類	芳樟醇 (Linalool)	C57BL/6J 小鼠；Lewis 肺癌細胞合併順鉑處理；順鉑 4 mg/kg，每 3 天腹腔注射一次，持續 18 天	腹腔注射 5、20 mg/kg/ 天，連續 12 天	改善體重、食物攝取量、肌肉質量與抓力；降低 MuRF-1 與 MAFbx 表現。	(54)
木酚素類	厚朴酚 (Magnolol)	BALB/c 裸鼠；T24 人類膀胱癌合併化療藥物處理；吉西他濱 1000 mg/m ² / 週與順鉑 75 mg/m ² / 週，腹腔注射，連續 3 週	腹腔注射 10 mg/kg/ 天，連續 21 天	改善肌肉質量；降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、myostatin、MuRF-1 與 MAFbx 表現；增加蛋白質合成相關表現與 IGF-1 分泌。	(31)
木酚素類	厚朴酚 (Magnolol)	C57BL/6J 小鼠；順鉑 2.5 mg/kg/ 天，腹腔注射，第 1–5 天與第 26–30 天給藥	腹腔注射 1、5、10 mg/kg，每 3 天一次，連續 42 天	改善體重、肌肉質量、抓力及 IGF-1 表現。	(70)
黃酮類	柚皮素 (Naringenin)	C57BL/6J 小鼠；Lewis 肺癌細胞合併順鉑處理；順鉑 4 mg/kg，每 3 天腹腔注射一次，持續 12 天	管餵 20、80 mg/kg/ 天，連續 12 天	增加體重、食物攝取量、肌肉質量與抓力；降低 TNF- α 及蛋白水解相關標誌。	(71)

子路徑。部分化合物亦可能介入自噬調控與細胞老化相關訊號，顯示其在肌肉退化過程中具有多重分子調控的研究價值。然而，目前相關證據多來自細胞與動物研究，且部分研究採用腹腔注射、高劑量處理或短期介入模式，與臨床營養介入或功能性食品應用情境仍有差距。因此，這些前臨床結果應被視為機制探索與候選介入物篩選之依據，而不宜直接推論為臨床療效。

因此，植物來源生物活性化合物在癌症惡病質與化療誘導肌肉萎縮中的應用仍應審慎評估。未來研究應明確區分癌症惡病質與化療誘導肌肉萎縮之病因、疾病背景與介入情境，並進一步解決多項轉譯限制，包括缺乏人體臨床試驗支持、口服生物可利用率不足、動物劑量與人體等效劑量 (human equivalent dose, HED) 換算不明確、給藥途徑與臨床營養介入情境不一致、長期安全性資料不足，以

及植物來源生物活性化合物與化療藥物間可能存在交互作用等問題。特別是在癌症治療情境下，這些化合物是否會影響化療藥物之抗腫瘤效果、藥物代謝、毒性反應或治療安全性，仍需進一步驗證。

此外，許多多酚類、黃酮類或脂溶性天然化合物具有水溶性低、腸道吸收有限、代謝速度快或組織分布不明確等問題，可能限制其實際應用。因此，未來可結合劑型與配方設計，例如奈米載體、脂質體、乳化系統、磷脂複合物或複方營養策略，以改善其穩定性、生物可利用率與靶組織暴露量。未來若能結合標準化前臨床模型、劑量反應研究、HED 換算、藥物交互作用評估與臨床營養試驗，將有助於更客觀地評估植物來源生物活性化合物在癌症支持照護中維持肌肉功能與生活品質之實際應用價值。

致 謝

感謝臺北醫學大學保健營養學系夏詩閔特聘教授於研究方向與學術討論上提供之寶貴建議與協助。

資 金

本研究未獲特定公部門、商業或非營利機構之專項研究經費補助。

作者的貢獻

蔣宜芬：負責文獻蒐集、資料整理、研究架構設計與稿件撰寫

倫理審查並同意參與

本研究為文獻回顧與綜論性質，未涉及人體受試者、人體檢體或動物實驗，因此不適用倫理審查與受試者同意聲明。

利益衝突

作者聲明本研究不存在任何利益衝突。

參考文獻

1. Liu PC, Huang TH, Wu YC, et al. Disease Burden of 30 Cancer Groups in Taiwan from 2000 to 2021. *J Epidemiol Glob Health*. 2025;15:62.
2. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, et al. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211034366.
3. Holohan C, Van Schaeybroeck S, Longley DB, Johnston PG. Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nature reviews Cancer*. 2013;13:714-726.
4. Aires I, Duarte JA, Vitorino R, Moreira-Gonçalves D, Oliveira P, Ferreira R. Restoring Skeletal Muscle Health through Exercise in Breast Cancer Patients and after Receiving Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2024;25.
5. Coletti D. Chemotherapy-induced muscle wasting: an update. *Eur J Transl Myol*. 2018;28:7587.
6. Ni J, Zhang L. Cancer Cachexia: Definition, Staging, and Emerging Treatments. *Cancer Manag Res*. 2020;12:5597-5605.
7. Park SE, Choi JH, Park JY, et al. Loss of skeletal muscle mass during palliative chemotherapy is a poor prognostic factor in patients with advanced gastric cancer. *Sci Rep*. 2020;10:17683.
8. Englund DA, Zhang X, Aversa Z, LeBrasseur NK. Skeletal muscle aging, cellular senescence, and senotherapeutics: Current knowledge and future directions. *Mech Ageing Dev*. 2021;200:111595.
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194-1217.
10. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev*. 2018;47:123-132.
11. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016;146:1017-1026.
12. Pundlik SS, Barik A, Venkateshvaran A, et al. Senescent cells inhibit mouse myoblast differentiation via the SASP-lipid 15d-PGJ(2) mediated modification and control of HRas. *Elife*. 2024;13.
13. Martin A, Gallot YS, Freyssen D. Molecular mechanisms of cancer cachexia-related loss of skeletal muscle mass: data analysis from preclinical and clinical studies. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14:1150-1167.
14. Mallard J, Hucet E, Bender L, et al. A single chemotherapy administration induces muscle atrophy, mitochondrial alterations and apoptosis in breast cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2024;15:292-305.
15. Toftthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by Paclitaxel and docetaxel: an evaluation and comparison of symptoms. *J Adv Pract Oncol*. 2013;4:204-215.
16. Hiensch AE, Bolam KA, Mijwel S, et al. Doxorubicin-induced skeletal muscle atrophy: Elucidating the underlying molecular pathways. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;229:e13400.
17. Liu X, Xu M, Yu Y, Chen Y, Weng X, Zhu L. PD-1 Alleviates Cisplatin-Induced Muscle Atrophy by Regulating Inflammation and Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11.
18. Huang KC, Chiang YF, Huang TC, et al. Capsaicin alleviates cisplatin-induced muscle loss and atrophy in vitro and in vivo. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023;14:182-197.
19. D'Lugos AC, Fry CS, Ormsby JC, et al. Chronic doxorubicin administration impacts satellite cell and capillary abundance in a muscle-specific manner. *Physiol Rep*. 2019;7:e14052.

20. de Lima Junior EA, Yamashita AS, Pimentel GD, et al. Doxorubicin caused severe hyperglycaemia and insulin resistance, mediated by inhibition in AMPk signalling in skeletal muscle. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7:615-625.
21. Yamamoto Y, Hoshino Y, Ito T, et al. Atrogin-1 ubiquitin ligase is upregulated by doxorubicin via p38-MAP kinase in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res*. 2008;79:89-96.
22. Gilliam LA, Ferreira LF, Bruton JD, et al. Doxorubicin acts through tumor necrosis factor receptor subtype 1 to cause dysfunction of murine skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107:1935-1942.
23. Gilliam LAA, Fisher-Wellman KH, Lin CT, Maples JM, Cathey BL, Neufer PD. The anticancer agent doxorubicin disrupts mitochondrial energy metabolism and redox balance in skeletal muscle. *Free Radic Biol Med*. 2013;65:988-996.
24. Tarpey MD, Amorese AJ, Balestrieri NP, Fisher-Wellman KH, Spangenburg EE. Doxorubicin causes lesions in the electron transport system of skeletal muscle mitochondria that are associated with a loss of contractile function. *J Biol Chem*. 2019;294:19709-19722.
25. Romanello V, Sandri M. Mitochondrial biogenesis and fragmentation as regulators of muscle protein degradation. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:433-439.
26. Powers SK, Smuder AJ, Judge AR. Oxidative stress and disuse muscle atrophy: cause or consequence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15:240-245.
27. Nasim N, Sandeep IS, Mohanty S. Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. *The Nucleus : an international journal of cytology and allied topics*. 2022;65:399-411.
28. Moreira-Pais A, Ferreira R, Gil da Costa R. Platinum-induced muscle wasting in cancer chemotherapy: Mechanisms and potential targets for therapeutic intervention. *Life sciences*. 2018;208:1-9.
29. Barreto R, Mandili G, Witzmann FA, Novelli F, Zimmers TA, Bonetto A. Cancer and Chemotherapy Contribute to Muscle Loss by Activating Common Signaling Pathways. *Frontiers in physiology*. 2016;7:472.
30. Khalil R. Ubiquitin-Proteasome Pathway and Muscle Atrophy. *Advances in experimental medicine and biology*. 2018;1088:235-248.
31. Chen MC, Chen YL, Lee CF, Hung CH, Chou TC. Supplementation of Magnolol Attenuates Skeletal Muscle Atrophy in Bladder Cancer-Bearing Mice Undergoing Chemotherapy via Suppression of FoxO3 Activation and Induction of IGF-1. *PLoS One*. 2015;10:e0143594.
32. Boutari C, Mantzoros CS. Decreasing Lean Body Mass with Age: Challenges and Opportunities for Novel Therapies. *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea). 2017;32:422-425.
33. Bowen TS, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2015;6:197-207.
34. Yu M, Liu J, Shi W, et al. Ubiquitination and Acetylation in Cellular Senescence: Mechanisms, Crosstalk, and Therapeutic Implications. *Faseb j*. 2025;39:e71354.
35. Roberts JZ, Crawford N, Longley DB. The role of Ubiquitination in Apoptosis and Necroptosis. *Cell death and differentiation*. 2022;29:272-284.
36. Zhu S, Nagashima M, Khan MA, Yasuhara S, Kaneki M, Martyn JA. Lack of caspase-3 attenuates immobilization-induced muscle atrophy and loss of tension generation along with mitigation of apoptosis and inflammation. *Muscle & nerve*. 2013;47:711-721.
37. Wu Y, Pi D, Zhou S, et al. Yiqi Chutan Formula Reverses Cisplatin-Induced Apoptosis and Ferroptosis of Skeletal Muscle by Alleviating Oxidative Stress. *Integrative Cancer Therapies*. 2023;22:15347354231172117.
38. Kwak D, Baumann CW, Thompson LV. SENESENCE AND APOPTOSIS IN AGING SKELETAL MUSCLE. *Innov Aging*. 2017;1:896.
39. Wilburn D, Ismaeel A, Machek S, Fletcher E, Koutakis P. Shared and distinct mechanisms of skeletal muscle atrophy: A narrative review. *Ageing research reviews*. 2021;71:101463.
40. Huang KC, Chiang YF, Ali M, Hsia SM. Cisplatin-Induced Muscle Wasting and Atrophy: Molecular Mechanism and Potential Therapeutic Interventions. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2025;16:e13817.
41. Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *The EMBO journal*. 2017;36:1811-1836.
42. Conte E, Bresciani E, Rizzi L, et al. Cisplatin-Induced Skeletal Muscle Dysfunction: Mechanisms and Counteracting Therapeutic Strategies. *International journal of molecular sciences*. 2020;21.
43. Conte E, Camerino GM, Mele A, et al. Growth hormone secretagogues prevent dysregulation of skeletal muscle calcium homeostasis in a rat model of cisplatin-induced cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8:386-404.
44. Fanzani A, Zanola A, Rovetta F, Rossi S, Aleo MF. Cisplatin triggers atrophy of skeletal C2C12 myotubes via impairment of Akt signalling pathway and subsequent increment activity of proteasome and autophagy systems. *Toxicology and applied pharmacology*. 2011;250:312-321.
45. Lee DE, Bareja A, Bartlett DB, White JP. Autophagy as a

- Therapeutic Target to Enhance Aged Muscle Regeneration. *Cells*. 2019;8.
46. Ascenzi F, Barberi L, Dobrowolny G, et al. Effects of IGF-1 isoforms on muscle growth and sarcopenia. *Aging Cell*. 2019;18:e12954.
 47. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nature reviews Drug discovery*. 2015;14:58-74.
 48. Sakai H, Sagara A, Arakawa K, et al. Mechanisms of cisplatin-induced muscle atrophy. *Toxicology and applied pharmacology*. 2014;278:190-199.
 49. Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. mTOR regulation of autophagy. *FEBS letters*. 2010;584:1287-1295.
 50. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells*. 2020;9.
 51. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:8416763.
 52. Powers SK. Can antioxidants protect against disuse muscle atrophy? *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014;44 Suppl 2:S155-165.
 53. Matsumoto C, Sekine H, Nahata M, et al. Role of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Cisplatin-Induced Myotube Atrophy. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2022;45:780-792.
 54. Zhang H, Chi M, Chen L, et al. Linalool Prevents Cisplatin Induced Muscle Atrophy by Regulating IGF-1/Akt/FoxO Pathway. *Front Pharmacol*. 2020;11:598166.
 55. Qian C, Chen X, Qi Y, et al. Sporamin induces apoptosis and inhibits NF- κ B activation in human pancreatic cancer cells. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2017;39:1010428317706917.
 56. Jang J, Lee H, Song J, et al. Paeonia lactiflora extract suppresses cisplatin-induced muscle wasting via down-regulation of muscle-specific ubiquitin E3 ligases, NF- κ B signaling, and cytokine levels. *Journal of ethnopharmacology*. 2021;266:113403.
 57. Liang K, Hu M, Zhao H, et al. Salvianolic acid B attenuates cellular senescence and age-related decline in muscle function via dual mTOR/TP53/INP2-autophagy regulation. *Front Chem*. 2026;14:1771968.
 58. Wang H, Lai YJ, Chan YL, Li TL, Wu CJ. Epigallocatechin-3-gallate effectively attenuates skeletal muscle atrophy caused by cancer cachexia. *Cancer Lett*. 2011;305:40-49.
 59. Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, et al. Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. *Nutr Cancer*. 2011;63:749-762.
 60. Penedo-Vázquez A, Duran X, Mateu J, López-Postigo A, Barreiro E. Curcumin and Resveratrol Improve Muscle Function and Structure through Attenuation of Proteolytic Markers in Experimental Cancer-Induced Cachexia. *Molecules*. 2021;26.
 61. Siddiqui RA, Hassan S, Harvey KA, et al. Attenuation of proteolysis and muscle wasting by curcumin c3 complex in MAC16 colon tumour-bearing mice. *Br J Nutr*. 2009;102:967-975.
 62. Lu S, Li Y, Shen Q, et al. Carnosol and its analogues attenuate muscle atrophy and fat lipolysis induced by cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12:779-795.
 63. Han P, Zhou X, Dong G, et al. Systematic Exploration of Molecular Mechanisms and Natural Herbal Therapeutic Strategies for Cancer Cachexia. *Cancers (Basel)*. 2025;18:104.
 64. Bae T, Jang J, Lee H, et al. Paeonia lactiflora root extract suppresses cancer cachexia by down-regulating muscular NF- κ B signalling and muscle-specific E3 ubiquitin ligases in cancer-bearing mice. *J Ethnopharmacol*. 2020;246:112222.
 65. Ahn H, Kim H, Yoon Y, et al. Scutellarein attenuates cancer cachexia-induced muscle atrophy via targeted inhibition of the JAK/STAT pathway. *J Adv Res*. 2025.
 66. Liu H, Li L, Zou J, et al. Coix seed oil ameliorates cancer cachexia by counteracting muscle loss and fat lipolysis. *BMC Complement Altern Med*. 2019;19:267.
 67. Kim A, Im M, Gu MJ, Ma JY. Citrus unshiu peel extract alleviates cancer-induced weight loss in mice bearing CT-26 adenocarcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:24214.
 68. Iizuka N, Miyamoto K, Hazama S, et al. Anticachectic effects of Coptidis rhizoma, an anti-inflammatory herb, on esophageal cancer cells that produce interleukin 6. *Cancer Lett*. 2000;158:35-41.
 69. Han YH, Mun JG, Jeon HD, et al. The Extract of Arctium lappa L. Fruit (Arctii Fructus) Improves Cancer-Induced Cachexia by Inhibiting Weight Loss of Skeletal Muscle and Adipose Tissue. *Nutrients*. 2020;12.
 70. Lee C, Jeong H, Lee H, Hong M, Park SY, Bae H. Magnolol Attenuates Cisplatin-Induced Muscle Wasting by M2c Macrophage Activation. *Front Immunol*. 2020;11:77.
 71. Zhang H, Chi M, Wang Y, et al. Naringenin alleviates cisplatin induced muscle atrophy by regulating RIPK1/AMPK/NF- κ B pathway. *Journal of Functional Foods*. 2021;86:104714.

化療誘導骨骼肌萎縮之加速老化相關機制與植物來源生物活性化合物之調控潛力

蔣宜芬¹

¹ 臺北醫學大學保健營養學系

(收稿日期：115 年 5 月 11 日。接受日期：115 年 7 月 20 日)

摘要 骨骼肌萎縮為癌症患者常見且具臨床重要性的併發症，不僅影響生活品質，亦與治療耐受性下降及不良預後密切相關。除癌症惡病質外，化療藥物亦可能直接干擾骨骼肌代謝，促進蛋白質分解、抑制蛋白質合成，並進一步加劇肌肉流失。近年研究顯示，化療誘導之肌肉萎縮在分子與生理層面與老化相關肌少症具有部分相似性，包括粒線體功能障礙、慢性低度發炎、氧化壓力增加、自噬失衡、蛋白質代謝失衡，以及細胞老化與細胞老化相關分泌表型（senescence-associated secretory phenotype, SASP）相關發炎微環境等特徵，顯示其可能呈現由外源性治療壓力所驅動之加速老化樣變化。

本文以敘述性綜論方式，整合化療誘導肌肉萎縮、癌症惡病質、老化相關肌肉退化及植物來源生物活性化合物之前臨床研究證據。在眾多化療藥物中，順鉑（cisplatin）為目前較常被用於研究化療相關肌肉萎縮之代表性模型。順鉑可能透過活化泛素蛋白酶體路徑、自噬溶酶體途徑與細胞凋亡訊號，同時抑制 IGF-1/PI3K/Akt/mTOR 蛋白質合成路徑，導致蛋白質分解與合成失衡。這些分子變化與老化相關肌肉退化中常見之蛋白質恆定失衡、發炎反應、粒線體功能下降及同化反應不足具有相似性，使順鉑誘導模型可作為探討癌症治療相關肌肉萎縮與加速老化樣肌肉退化之參考模型。

植物來源生物活性化合物因具有抗氧化、抗發炎及代謝調節等特性，近年受到癌症支持照護與營養介入研究之關注。前臨床研究顯示，多酚類、黃酮類及中草藥萃取物可能透過調控 NF- κ B 訊號、降低氧化壓力、改善粒線體功能、調節蛋白質平衡，以及影響自噬與細胞老化相關訊號，進而調控肌肉萎縮相關分子路徑。然而，目前多數證據仍來自細胞與動物研究，且部分研究採用非口服給藥途徑、高劑量或短期介入模式，與臨床營養介入及功能性食品應用仍有距離。未來仍需進一步釐清其生物可利用性、劑量反應關係、人體等效劑量、安全性及與化療藥物之交互作用。本文可作為未來癌症支持照護中發展肌肉保護營養介入與轉譯研究之參考。

關鍵詞：順鉑；肌肉萎縮；老化；癌症惡病質；植物來源生物活性化合物；化療

* 通訊作者：蔣宜芬

通訊地址：11031 臺北市信義區吳興街 250 號

臺北醫學大學保健營養學系

電話：02-2736-1661 #28314

電子郵件：yifenchiang@tmu.edu.tw