

王荟荟,郭晨博,谭邓旭,等. 姜黄素联合单胺氧化酶 A 抑制剂氯吉灵对肺癌细胞增殖的影响 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(6): 715-721.

Wang HH, Guo CB, Tan DX, et al. Effect of curcumin combined with monoamine oxidase inhibitor clorgyline on lung cancer cell proliferation [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(6): 715-721.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.06.003

# 姜黄素联合单胺氧化酶 A 抑制剂氯吉灵对肺癌细胞增殖的影响

王荟荟<sup>1,2</sup>, 郭晨博<sup>1,2</sup>, 谭邓旭<sup>2</sup>, 张延英<sup>1</sup>, 汪永锋<sup>1\*</sup>, 师长宏<sup>2\*</sup>

(1. 甘肃中医药大学基础医学院, 兰州 730030; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032)

**【摘要】** 目的 研究姜黄素 (curcumin, Cur) 联合单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 抑制剂氯吉灵 (clorgyline, Clo) 对肺癌细胞增殖的影响及作用机制。方法 CCK-8 法检测不同浓度 Cur 和 Clo 对肺癌细胞 H460 增殖的作用; Western Blot 检测 Cur、Clo、Cur 联合 Clo 对 H460 细胞 MAOA 表达水平的影响; 裸鼠移植瘤模型研究 Cur、Clo、Cur 联合 Clo 对 H460 细胞体内增殖的抑制作用; 免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检测裸鼠移植瘤组织中各治疗组的 Ki67 蛋白表达变化, TUNEL 染色检测裸鼠移植瘤组织中各治疗组细胞的凋亡水平。结果 Cur、Clo、Cur 联合 Clo 对 H460 细胞增殖均有抑制作用, 且呈现剂量依赖性; 并且能够抑制 H460 细胞裸鼠移植瘤的生长 ( $P < 0.01$ ), 降低 Ki67 的表达水平, 增加细胞凋亡, 且联合组呈现更显著的抑制效果 ( $P < 0.01$ )。结论 Cur 联合 Clo 抑制 H460 肺癌细胞的增殖, 其机制可能与降低细胞增殖蛋白 Ki67 的表达、增加细胞凋亡有关。

**【关键词】** 姜黄素; 单胺氧化酶 A; 氯吉灵; 肺癌; 增殖

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 06-0715-07

## Effect of curcumin combined with monoamine oxidase inhibitor clorgyline on lung cancer cell proliferation

WANG Huihui<sup>1,2</sup>, GUO Chenbo<sup>1,2</sup>, TAN Dengxu<sup>2</sup>, ZHANG Yanying<sup>1</sup>,  
WANG Yongfeng<sup>1\*</sup>, SHI Changhong<sup>2\*</sup>

(1. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China.

2. Laboratory Animal Center, Air Force Medical University, Xi'an 710032)

Corresponding author: SHI Changhong. E-mail: changhong@fmmu.edu.cn; WANG Yongfeng. E-mail: wyf@gszy.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of curcumin (Cur) combined with monoamine oxidase A (MAOA) inhibitor clorgyline (Clo) on lung cancer cell proliferation and its mechanism. **Methods** The effect of various concentrations of Cur and Clo on proliferation of the lung cancer cell line H460 was assessed by a CCK-8 assay. Western Blot was used to analyze the effect of Cur, Clo, and Cur combined with Clo on MAOA expression in H460 cells. The inhibitory effect of Cur, Clo, and Cur combined with Clo on H460 cell proliferation was further examined in a xenograft model in nude mice. Immunohistochemistry was used to assess the effect of Clo on Ki67 protein expression in tumor tissue of the xenograft model. TUNEL staining was used to detect apoptosis in various treatment groups of xenografted tumor tissue.

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目 (32270566), 陕西省创新能力支撑计划 (2021PT-054)。

Funded by General Program of the National Natural Science Foundation of China (32270566), Shaanxi Energy Generation Capacity Support Plan (2021PT-054)。

**【作者简介】** 王荟荟, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤的生物学性状及中医药防治基础研究。Email: 1311597928@qq.com

**【通信作者】** 师长宏 (1973—), 男, 教授, 研究方向: 人类疾病动物模型。Email: changhong@fmmu.edu.cn;

汪永锋 (1967—), 男, 教授, 研究方向: 医学解剖学研究。Email: wyf@gszy.edu.cn。

\* 共同通信作者

**Results** Cur, Clo, and Cur combined with Clo inhibited H460 cell proliferation in a dose-dependent manner and H460 cell growth in the xenograft model ( $P < 0.01$ ), decreased the Ki67 expression, and increased apoptosis. Importantly, the combined treatment group showed more significant inhibitory effects ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Cur combined with Clo inhibits the proliferation of H460 lung cancer cells, which may be related to reducing expression of the cell proliferation protein Ki67 and increasing apoptosis.

**[Keywords]** curcumin; monoamine oxidase A; clorglyline; lung cancer; proliferation

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

肺癌(lung cancer, LC)既是最常见的癌症之一,也是全球癌症死亡的最常见原因,每年有 160 万人死亡<sup>[1]</sup>。在过去 20 年中,肺癌的治疗取得了重要进展,但肺癌的总体治愈率和存活率仍然很低。因此需要对新药和联合疗法进行持续研究,从而将临床益处扩大到更广泛的患者<sup>[2-3]</sup>。

姜黄素(curcumin, Cur)是一种从中药姜黄(*curcuma longa*)中提取的天然多酚,近年来因其治疗效果而被广泛研究。研究表明,Cur 通过多种机制在肺癌中显示出抗癌作用,包括抑制细胞增殖、侵袭和转移、诱导凋亡、表观遗传改变和调节 microRNA 表达。多项体外和体内研究表明,这些机制受到多种分子靶点的调节,如 STAT3、EGFR、TGF- $\beta$ 、Bcl-2、PI3K/Akt/mTOR、ROS、E-cadherin 和 MMPs<sup>[4-6]</sup>,可能用于肿瘤的联合治疗。

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)主要存在于细胞线粒体外膜上,是机体参与胺类物质代谢的主要酶类<sup>[7]</sup>。越来越多的证据表明,单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAOA)在肺癌的进展中起着重要作用。一项探讨与肺癌相关的潜在基因的生物信息学分析显示:共鉴定出 257 种差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),其中包括 179 种上调的 DEGs,单胺氧化酶 A 位于其中<sup>[8]</sup>,提示 MAOA 可能是用于肺癌治疗的干预靶点。本文基于肺癌治疗的新靶点和联合用药的策略,选择 MAOA 抑制剂氯吉灵(clorglyline, Clo)和 Cur 分别作用于肺癌细胞和裸鼠移植瘤,重点关注二者联合使用的效果,以期为肺癌的治疗提供新的策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

20 只 SPF 级雌性 BALB/c 裸鼠,6 ~ 7 周龄,体重 18 ~ 22 g,购自成都药康生物科技实验有限公司【SCXK(川)2020-034】。细胞异种移植模型实验分为 Cur 组、Clo 组、Clo 联合 Cur 组和对照组,每组 5

只裸鼠,饲养于空军军医大学实验动物中心 SPF 级屏障设施内【SYXK(陕)2019-001】。动物实验通过了空军军医大学实验动物福利及伦理委员会批准(20220830),全部实验操作遵循 3R 原则。

#### 1.1.2 细胞

人非小细胞肺癌细胞株 H1299、A549、PC9、H460 购买于 ATCC,保存于本实验室。用含 10% 胎牛血清和 1% 青链霉素的 RPMI-1640 培养基接种细胞于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 的饱和湿度培养箱中。

#### 1.1.3 主要试剂与仪器

RPMI-1640 培养基和 0.05% 胰酶购自美国 HyClone 公司;胎牛血清购自浙江天杭生物科技股份有限公司;IHC 试剂盒购自康为世纪有限公司;CCK-8 购自七海生物;MAOA 抗体购于美国 NOVUS;Ki67 抗体购于美国 Abcam;GAPDH 一抗购自于 Proteintech;Curcumin 和 Clo 购自于 MCE, TUNEL 染色试剂盒购于七海生物。

## 1.2 方法

### 1.2.1 通过 CCK-8 测定法测细胞增殖

将细胞铺在 96 孔板(每孔 3000 个细胞)中,并在培养 0 h、24 h、48 h,加入 100  $\mu$ L 培养基/CCK-8 混合物(培养基:CCK-8=9:1)孵育 3 h 后,测量 450 nm 处吸光度值。

### 1.2.2 免疫印迹分析

在 RIPA 裂解缓冲液中裂解细胞。使用 BCA 试剂(中国 Bevertime)测量蛋白质浓度。通过 SDS PAGE 分离等量的蛋白质。并用相应抗体 MAOA (NOVUS, NBP2-38868N)、Ki67 (Abcam, ab16667)、GAPDH (Proteintech, 10494-1-AP)进行免疫印迹。

### 1.2.3 肿瘤细胞异种移植及给药策略

将对数生长期的 H460 细胞用 0.05% 的胰酶消化后制备成细胞悬液,按照每只  $1 \times 10^7$  个细胞接种到免疫缺陷裸鼠皮下,当皮下肿瘤体积达到 50 ~ 100 mm<sup>3</sup> 时,每组 7 只将小鼠随机分为以下 4 组,然后开始治疗:(1) Clo 组,30 mg/kg,腹腔注射,2 d 1 次;(2) Cur 组,20 mg/kg,灌胃,1 d 1 次;(3) Clo

联合 Cur 组,同时给药,用药剂量和次数同上;(4) 对照组(negative control, NC),生理氯化钠溶液,腹腔注射,1 d 1 次。文献报道口服给药后胃肠道中观察到高浓度 Cur<sup>[9]</sup>。本实验 Cur 的给药方式模拟人类给药方式,并且考虑对小鼠的创伤性,选择了灌胃的方式,剂量参考 Wang 等<sup>[10]</sup>的研究:Cur 25 mg/kg 在体内抑制 MDA-MB-231 异种移植瘤的生长;Clo 20 mg/kg 和 40 mg/kg 能抑制 SW480 细胞裸鼠皮下移植瘤的体内生长<sup>[11]</sup>。综上所述,体内给药的浓度是根据预实验和文献调研数据确定的,考虑药物性质、吸收能力等药理学因素选择了以上给药策略。每 2 d 使用游标卡尺测量各组裸鼠瘤体积并绘制肿瘤生长曲线,治疗结束后,处死裸鼠,取出瘤组织,拍照并称瘤重,瘤组织置于 -80℃ 冰箱保存。肿瘤体积(V)计算公式为: $V = 1/2 \times I \times w^2$ (I 为长径,w 为短径)。

#### 1.2.4 免疫组化染色检测小鼠肿瘤中 Ki67 表达

用 CO<sub>2</sub> 安乐死各组小鼠,收集其肿瘤组织,固定于 4% 多聚甲醛中,制备组织切片,经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、抗原修复后,滴加一抗(Ki67),维持 4℃ 孵育过夜,次日加入二抗,DAB 显色后苏木

精复染,经梯度乙醇与二甲苯脱水后封片,光学显微镜采集图像。

#### 1.2.5 TUNEL 染色检测小鼠肿瘤组织中凋亡水平

取组织石蜡切片,经样本的脱蜡处理、蛋白酶 K 增加样本通透性、标记反应液标记、PBS 冲洗加入显色液、PBS 冲洗和封片,镜下观察染色效果。

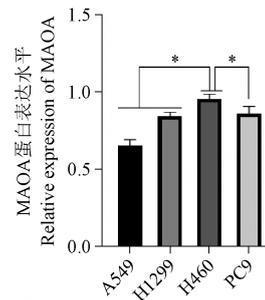
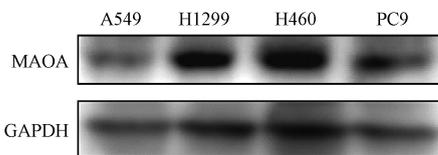
#### 1.3 统计学分析

实验数据采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行统计学分析,结果用平均值 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 4 种常见肺癌细胞系 MAOA 表达水平的分析

首先选择了 4 种常用的肺癌细胞系 H1299、H460、A549、PC9,使用 Western Blot 分析了其 MAOA 的表达水平。Western Blot 的结果表明,4 种常见的肺癌细胞系中 H460 的 MAOA 表达水平最高( $P < 0.05$ ),结果见图 1。因此,在后续的实验研究中,将选择 MAOA 高表达的 H460 肺癌细胞系进行后续体内体外实验。



注:与 A549、H1299、PC9 相比, \* $P < 0.05$ 。

图 1 肺癌细胞系 MAOA 表达水平的分析

Note. Compared with A549, H1299, PC9, \* $P < 0.05$ .

Figure 1 Analysis of MAOA expression level in lung cancer cell line

### 2.2 Clo 抑制肺癌细胞 H460 的增殖

采用不同浓度的 Clo 处理 H460 细胞 24 h、48 h 和 72 h,CCK-8 结果显示 Clo 在 80、160  $\mu\text{mol/L}$  浓度时可以抑制肿瘤细胞的增殖,并且呈现剂量依赖效应关系,与 Clo(0  $\mu\text{mol/L}$ ) 组相比具有显著性差异( $P < 0.05$ )。该实验表明,Clo 能够抑制 H460 肺癌细胞的增殖,结果见图 2A。

### 2.3 Cur 抑制肺癌细胞 H460 的增殖

体外采用不同浓度的 Cur 处理 H460 细胞 48 h,CCK-8 结果显示 Cur 从 60  $\mu\text{mol/L}$  浓度起可以抑

制肿瘤细胞的增殖,并且呈现剂量依赖效应关系,与 Cur(0  $\mu\text{mol/L}$ ) 组相比具有显著性差异( $P < 0.05$ )。该实验表明,Cur 能够抑制 H460 肺癌细胞的增殖,结果见图 2B。

### 2.4 Cur 联合 Clo 以更低浓度显著抑制肺癌细胞 H460 的增殖

体外采用不同浓度的 Clo 联合 Cur 处理 H460 细胞 48 h,CCK-8 结果显示,当 40  $\mu\text{mol/L}$  Cur 联合 40  $\mu\text{mol/L}$  Clo 即可达到单药 IC<sub>50</sub> 抑制效果,与 Clo、Cur 单药组相比具有显著性差异( $P < 0.05$ )。该实

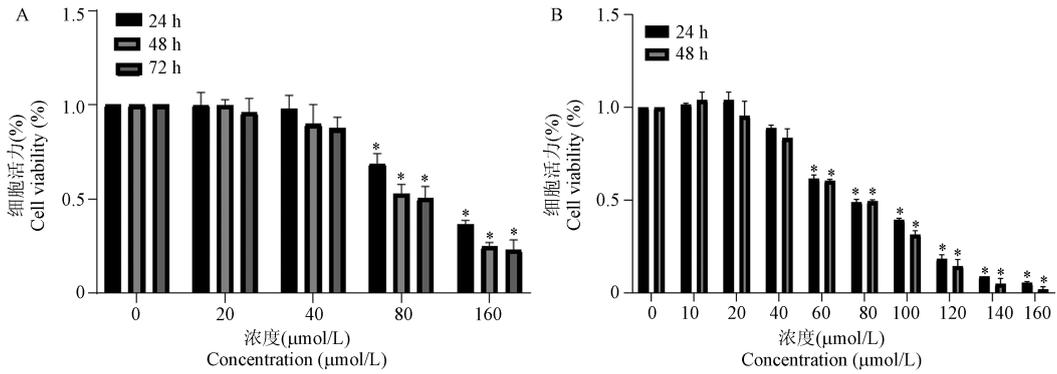
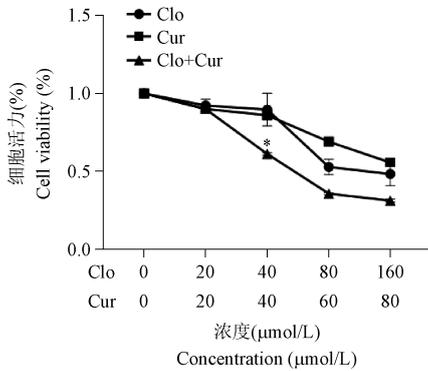


图 2 Clo 和 Cur 抑制肺癌细胞 H460 的增殖

Figure 2 Clo and Cur inhibits the proliferation of lung cancer cell H460

验表明, Cur 联合 Clo 以更低浓度显著抑制肺癌细胞 H460 的增殖, 结果见图 3。



注: 与 Clo、Cur 相比, \* $P < 0.05$ 。

图 3 Cur 联合 Clo 以更低浓度显著抑制肺癌细胞 H460 的增殖

Note. Compared with Clo and Cur, \* $P < 0.05$ .

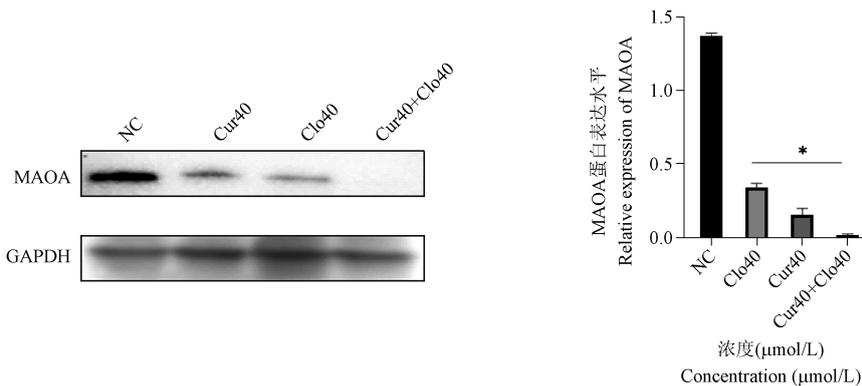
Figure 3 Cur combined with Clo significantly inhibited the proliferation of lung cancer cell H460 at a lower concentration

## 2.5 Cur 联合 Clo 更显著降低 H460 细胞 MAOA 表达水平

根据 Cur 联合 Clo 组 CCK-8 的结果, 选择 50% 抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 分别对应的单药作用浓度处理 H460 细胞 48 h 开展 Western Blot 研究。实验结果表明, Cur 联合 Clo 能降低 MAOA 蛋白水平的表达, 且与 Clo、Cur 单药组相比, 联合组能更好地降低 MAOA 表达水平 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

## 2.6 Cur 联合 Clo 能显著抑制 H460 细胞裸鼠皮下移植瘤的体内生长

裸鼠皮下移植瘤实验结果显示, 与未治疗组比较, Clo 组、Cur 组、Clo 联合 Cur 组均能减少 H460 裸鼠皮下移植瘤的体积和瘤重; 与 Clo 组、Cur 组相比, Clo 联合 Cur 组具有更好的抑制效果, 且具显著性差异 ( $P < 0.01$ )。该研究结果表明 Cur 联合 Clo 具有抑制 H460 裸鼠皮下移植瘤的体内生长的作用, 见图 5。

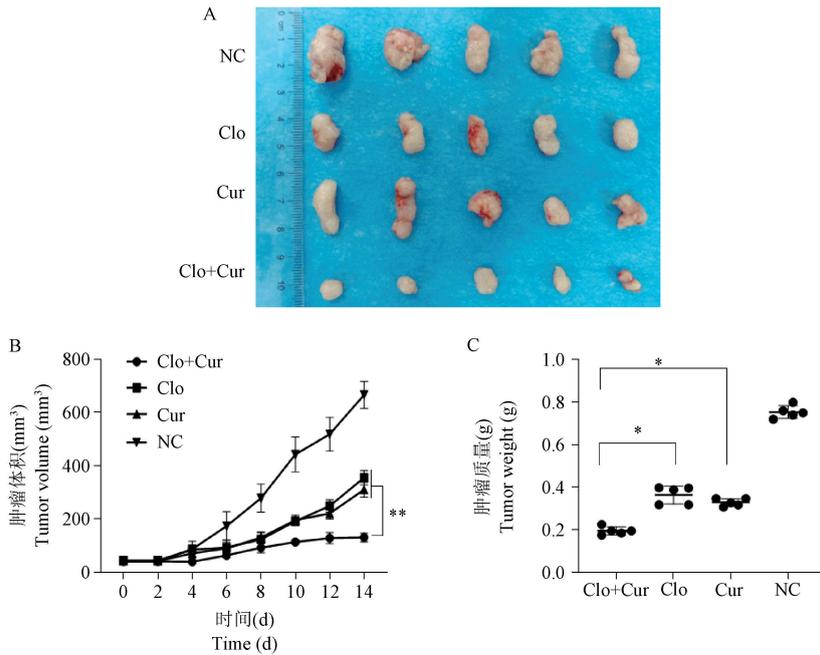


注: 与 NC 相比, \* $P < 0.05$ 。(下图同)

图 4 Cur 联合 Clo 更显著降低 H460 细胞 MAOA 表达水平

Note. Compared with NC, \* $P < 0.05$ . (The same in the following figures)

Figure 4 Cur combined with Clo significantly reduced MAOA expression level in H460 cells



注:A:每个治疗组的肿瘤实拍图;B:各治疗组的肿瘤生长曲线;C:各治疗组的瘤重。

**图 5** Cur 联合 Clo 能显著抑制 H460 细胞裸鼠皮下移植瘤的体内生长( $n = 5$ )

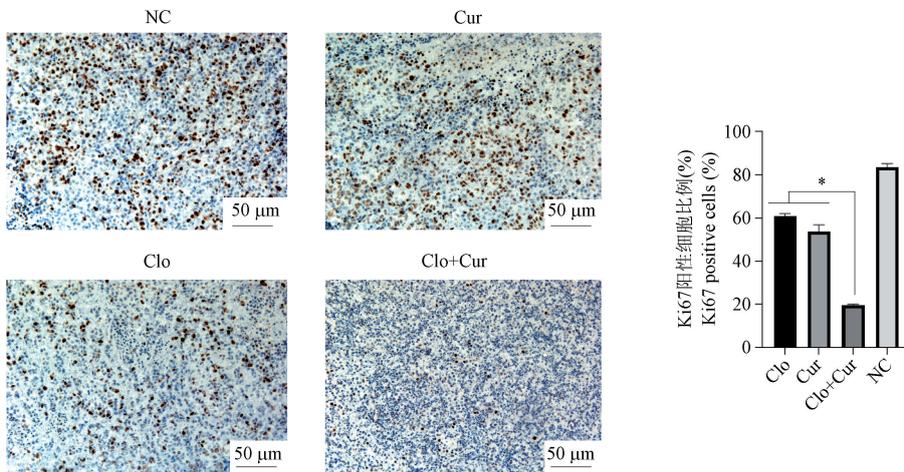
Note. A. Actual images of tumors in each treatment group. B. Tumor growth curves of each treatment group. C. The tumor weight of each treatment group.

**Figure 5** Cur combined with Clo can significantly inhibit the growth of H460 cells xenograft tumor in nude mice( $n = 5$ )

### 2.7 Cur 联合 Clo 降低 H460 细胞裸鼠皮下移植瘤中 Ki67 蛋白的表达

Cur 单药组相比,Clo 联合 Cur 组能显著降低细胞增殖相关蛋白 Ki67 的表达;且与未治疗组相比具有显著性差异( $P < 0.05$ ),见图 6。

各治疗组的肿瘤组织 IHC 结果表明,与 Clo、



**图 6** Cur 联合 Clo 降低 H460 裸鼠皮下移植瘤中 Ki67 蛋白的表达( $n = 5$ )

**Figure 6** Cur combined with Clo reduces the expression of Ki67 protein in the tissue of H460 cells xenograft tumor( $n = 5$ )

### 2.8 Cur 联合 Clo 增加 H460 细胞裸鼠皮下移植瘤细胞凋亡

Clo、Cur 单药组相比,Clo 联合 Cur 组能显著增加细胞凋亡;且与未治疗组相比具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 7。

各治疗组的肿瘤组织 TUNEL 染色结果表明,与

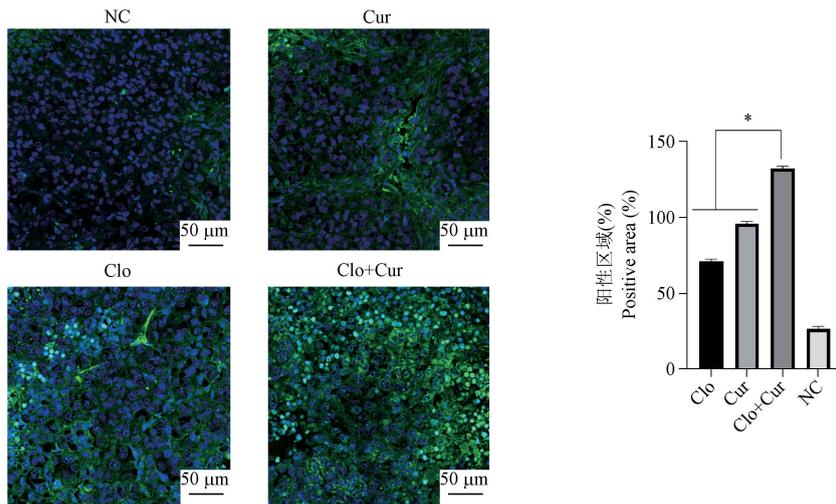


图 7 Cur 联合 Clo 增加 H460 细胞裸鼠皮下移植瘤细胞凋亡

Figure 7 Cur combined with Clo increases apoptosis of H460 cells transplanted subcutaneously into nude mice

### 3 讨论

肺癌是最常被诊断的癌症之一,尤其是在发达国家。尽管对肺癌的风险、发展、免疫控制和治疗选择有了进一步的了解,但总体生存率仍然很低,依旧是导致癌症死亡的主要原因<sup>[12-13]</sup>。因此,寻求更有效、毒性更小的癌症治疗策略仍然是当前研究的前沿<sup>[13]</sup>。但开发一种能够治疗肺癌的新化合物研发的难度大、周期长和耗费巨大,从临床经典药物入手,“老药新用”的研发方式被尝试使用。通过文献查阅,发现近年来 MAO 抑制剂用于抗肿瘤体现出良好的效果<sup>[14]</sup>,本文也因此选取了临床上经典的 MAOA 抑制剂 Clo 开展其对肺癌的研究。同时,单一靶点药物治疗肿瘤效果有限,而中医药治疗肿瘤具有独特优势,其辅助治疗可以弥补单独疗法的不足,使更多的患者受益。Cur 在过去几十年因其抗炎、抗氧化、抗癌和抗雄激素的作用而被广泛研究。此外,其单独或与其他抗癌剂联合治疗癌症患者的疗效和安全性已在几项针对人类受试者的临床研究中得到证实<sup>[15]</sup>。

基于此,本研究中分别采用 MAOA 的抑制剂 Clo、Cur 及 Clo 联合 Cur 直接作用于肺癌细胞 H460,结果发现 Clo 和 Cur 均能抑制 H460 细胞的增殖,且与联合组能更好地降低 MAOA 表达水平,且 Cur 联合 Clo 能以更低浓度显著抑制肺癌细胞 H460 的增殖,说明 Clo 联合 Cur 在体外具有较好的抗肿瘤效应。同时,裸鼠移植瘤实验发现, Clo 和 Cur 均能够抑制裸鼠移植瘤的生长,联合使用能够

达到更显著的抑瘤效果。上述实验结果充分说明 Clo 联合 Cur 能够抑制肺癌的发展。基于前期实验发现 Clo 和 Cur 能够抑制肿瘤细胞增殖,而 Ki67 蛋白是调控肿瘤细胞增殖的关键蛋白<sup>[16-17]</sup>,由此实验对各治疗组处理的移植瘤组织中增殖相关蛋白 Ki67 蛋白进行检测,结果发现 Cur、Clo 能够抑制 Ki67 蛋白的表达,且联合治疗能够显著抑制 Ki67 蛋白表达的水平,此外,联合治疗组增加 H460 细胞裸鼠皮下移植瘤细胞凋亡。这些结果表明 MAOA 抑制剂 Clo 抑制肺癌细胞的增殖作用是通过抑制 Ki67 蛋白表达。

本实验进行了中西医结合治疗肺癌的研究,采用了中药单体与小分子化合物抗肿瘤治疗相结合的肿瘤新型治疗策略,并取得了一定的疗效,因此可以优化中医药与抗肿瘤治疗相结合的策略<sup>[18-19]</sup>,为中药单体等中医药的联合用于肿瘤治疗开辟了方向。本研究表明 Clo 联合 Cur 是一种极具潜在研究价值的抗肿瘤经典药物组合。由于 MAOA 是一种酶,而 Clo 是一种 MAOA 的选择性抑制剂,因此,除检测 MAOA 的表达水平变化外,后续实验可以对 MAOA 的活性进行检测,作为治疗效果的辅助评价。

综上,MAOA 抑制剂 Clo 联合 Cur 能够抑制肺癌细胞的增殖和裸鼠体内移植瘤的生长,并发现其作用机制可能与抑制增殖蛋白 Ki67 和增加细胞的凋亡有关,在今后的研究中,以此为切入点,可以对临床肿瘤患者肿瘤组织中 MAOA 的蛋白表达水平和增殖蛋白 Ki67 表达水平及凋亡相关指标进行检测以期发现新的肿瘤相关标记物。

## 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [ 2 ] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [ 3 ] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [ 4 ] Tomeh M, Hadianamrei R, Zhao X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(5): 1033.
- [ 5 ] Ashrafizadeh M, Najafi M, Makvandi P, et al. Versatile role of curcumin and its derivatives in lung cancer therapy [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9241-9268.
- [ 6 ] Dong Z, Feng Q, Zhang H, et al. Curcumin enhances drug sensitivity of gemcitabine-resistant lung cancer cells and inhibits metastasis [J]. *Pharmazie*, 2021, 76(11): 538-543.
- [ 7 ] Shui X, Ren X, Xu R, et al. Monoamine oxidase A drives neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 606: 135-141.
- [ 8 ] Li J, Yu H, Ma YF, et al. Identification of genes associated with lung cancer by bioinformatics analysis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(10): 2397-2404.
- [ 9 ] Scazzocchio B, Minghetti L, D'Archivio M. Interaction between gut microbiota and curcumin: a new key of understanding for the health effects of curcumin [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2499.
- [ 10 ] Wang L, Wang C, Tao Z, et al. Curcumin derivative WZ35 inhibits tumor cell growth via ROS-YAP-JNK signaling pathway in breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 460.
- [ 11 ] Wang RC, Zhao M, Huang SJ, et al. Effect and mechanism of Clorgyline on proliferation and migration in colon cancer cell [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39(6): 590-594.
- [ 12 ] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention [J]. *Clin Chest Med*, 2011, 32(4): 605-644.
- [ 13 ] de Sousa VML, Carvalho L. Heterogeneity in Lung Cancer [J]. *Pathobiology*, 2018, 85(1-2): 96-107.
- [ 14 ] Liu F, Hu L, Ma Y, et al. Increased expression of monoamine oxidase A is associated with epithelial to mesenchymal transition and clinicopathological features in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3245-3251.
- [ 15 ] Wan Mohd Tajuddin WNB, Lajis NH, Abas F, et al. Mechanistic understanding of curcumin's therapeutic effects in lung cancer [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2989.
- [ 16 ] Grant L, Banerji S, Murphy L, et al. Androgen receptor and Ki67 expression and survival outcomes in non-small cell lung cancer [J]. *Horm Canc*, 2018, 9(4): 288-294.
- [ 17 ] Folescu R, Levai CM, Grigoraş ML, et al. Expression and significance of Ki-67 in lung cancer [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(1): 227-233.
- [ 18 ] Zhang Y, Lou Y, Wang J, et al. Research status and molecular mechanism of the traditional Chinese medicine and antitumor therapy combined strategy based on tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 609705.
- [ 19 ] Zhang XW, Liu W, Jiang HL, et al. Chinese herbal medicine for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(5): 923-952.

[收稿日期] 2023-01-17