

lncRNA MIR34AHG 通过 miR - 296 - 5p/SRCIN1 轴影响喉癌细胞的恶性生物学行为

张 杨 范崇盛 郭 洁 赵 丹 魏珍星

摘要 目的 探讨长链非编码 RNA (lncRNA) MIR34AHG 通过 miR - 296 - 5p/SRCIN1 轴对喉癌细胞增殖和迁移的作用。方法 qPCR 检测 MIR34AHG 在喉癌细胞系 (TU686、Hep - 2、TU177、AMC - NH - 8、TU212) 以及支气管上皮细胞系 (16HBE) 中的表达。选取 MIR34AHG 表达最低细胞系, 分别构建 MIR34AHG 过表达细胞系 (MIR34AHG 组) 和对照细胞系 (对照组)。MTT 法、细胞划痕实验分别检测上调 MIR34AHG 对细胞增殖和迁移的影响。生物信息学工具预测 MIR34AHG 的靶基因, 双荧光素酶报告基因实验检测 MIR34AHG 与靶基因之间的相互作用。qPCR 和 Western blot 法检测上调 MIR34AHG 对相关基因和蛋白表达的影响。**结果** 与 16HBE 细胞比较, 喉癌细胞系中 MIR34AHG 呈低表达 ($P < 0.01$), 且以 TU686 细胞中表达最低 ($P < 0.01$)。与对照组比较, MIR34AHG 过表达抑制 TU686 细胞的增殖和迁移 ($P < 0.05$)。MIR34AHG 和 miR - 296 - 5p 之间存在靶向关系 ($P < 0.01$), miR - 296 - 5p 的靶基因可能是 SRCIN1。与对照组比较, MIR34AHG 过表达抑制 miR - 296 - 5p 表达 ($P < 0.01$), 促进 SRCIN1 基因的表达 ($P < 0.01$)。**结论** MIR34AHG 可能通过下调 miR - 296 - 5p 的表达、上调 SRCIN1 的表达从而抑制喉癌细胞的增殖和迁移。

关键词 喉癌 长链非编码 RNA MIR34AHG miR - 296 - 5p

中图分类号 R739.65 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.013

LncRNA MIR34AHG Affects the Malignant Biological Behavior of Laryngeal Cancer Cells through the Mir - 296 - 5p/SRCIN1 Axis.

ZHANG Yang, FAN Chongsheng, GUO Jie, et al. Department of Pathology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan 471000, China

Abstract Objective To explore the effect of long non - coding RNA (lncRNA) MIR34AHG on the proliferation and migration of laryngeal cancer cells through the miR - 296 - 5p/SRCIN1 axis. **Methods** qPCR was used to detect the expression of MIR34AHG in laryngeal cancer cell lines (TU686, Hep - 2, TU177, AMC - NH - 8, TU212) and bronchial epithelial cell lines (16HBE). The cell line with the lowest MIR34AHG expression was selected, and the MIR34AHG over - expressing cell line (MIR34AHG group) and control cell line (control group) were constructed respectively. MTT method and cell scratch test were used to detect the effect of up - regulation of MIR34AHG on cell proliferation and migration. Bioinformatics tools were used to predict the target gene of MIR34AHG, and the dual luciferase reporter gene experiment was used to detect the interaction between MIR34AHG and target gene. qPCR and Western blot were used to detect the effect of up - regulation of MIR34AHG on the expression of related genes and proteins. **Results** Compared with 16HBE cells, the expression of MIR34AHG in the laryngeal carcinoma cell lines was low (all $P < 0.01$), and the expression in TU686 cells was the lowest ($P < 0.01$). Compared with the control group, MIR34AHG overexpression inhibited the proliferation and migration of TU686 cells (all $P < 0.05$). There is a targeting relationship between MIR34AHG and miR - 296 - 5p ($P < 0.01$), and the target gene of miR - 296 - 5p may be SRCIN1. Compared with the control group, overexpression of MIR34AHG inhibited the expression of miR - 296 - 5p ($P < 0.01$) and promoted the expression of SRCIN1 gene ($P < 0.01$). **Conclusion** MIR34AHG may inhibit the proliferation and migration of laryngeal cancer cells by down - regulating the expression of miR - 296 - 5p and up - regulating the expression of SRCIN1.

Key words Laryngeal carcinoma; Long - chain non - coding RNA; MIR34AHG; miR - 296 - 5p

喉癌是最常见的头颈部恶性肿瘤之一, 喉癌的发生率在我国呈逐年上升趋势^[1]。尽管喉癌的整体治

疗水平近年来有所提高, 然而其总体生存率较差^[2]。喉癌的发生和发展是一个非常复杂的过程, 阐明喉癌的发病机制和研发新的靶向治疗已成为亟待解决的问题。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类新型的内源性非编码 RNA, 在真核细胞中高度表达^[3]。lncRNA 可以充当 miRNA 海绵, 参与调节细胞代谢、黏附、分

基金项目: 河南省医学科技攻关计划 (2018020915)

作者单位: 471000 郑州大学附属洛阳中心医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者: 范崇盛, 电子信箱: 27199557@qq.com

化、凋亡、信号转导等生物学行为^[4]。针对不同的靶基因和肿瘤类型, lncRNA 既可作为肿瘤抑制因子又可作为癌基因^[5]。近年来研究发现, MIR34AHG 与肺腺癌患者的生存期有关, 其可作为肿瘤抑制因子参与肺腺癌的发生和进展^[6]。MIR34AHG 在喉癌中表达和作用机制研究甚少, 本研究旨在研究 MIR34AHG 在喉癌细胞系中的表达, 探讨 MIR34AHG 影响喉癌细胞增殖和迁移的分子机制。

材料与方 法

1. 细胞系和主要试剂: 支气管上皮细胞系 (16HBE) 和喉癌细胞系 (TU686、Hep-2、TU177、AMC-NH-8、TU212) 购自中国典型培养物保藏中心。SYBR Premix Ex Taq 试剂盒购自美国 Roche 公司。阴性对照质粒、MIR34AHG 过表达质粒、MIR34AHG 野生型报告基因载体 (WT)、突变型报告基因载体 (MUT)、miR-296-5p mimics、miR-NC 购自上海吉玛制药技术有限公司。四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 试剂盒购自美国 Sigma 公司。SRCIN1、GAPDH、Wnt1、 β -catenin、MMP-9 蛋白抗体购自美国 CST 公司。

2. 细胞培养和转染: 所有细胞均用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养, 均置于 37℃、5% CO₂ 培养箱。取对数期的 TU686 细胞, 按照转染试剂说明书将 50ng 阴性对照质粒和 MIR34AHG 过表达质粒分别转染至 TU686 细胞, 分为对照组和 MIR34AHG 组。48h 后进行后续实验。

3. qPCR 检测 MIR34AHG、miR-296-5p 和 SRCIN1 mRNA 表达: 用 Trizol 试剂提取细胞样本总 RNA, 反转录为 cDNA 后使用 SYBR Premix Ex Taq 试剂盒进行 qPCR 扩增。U6 作为内参检测 miR-296-5p 的表达, GAPDH 作为内参, 采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算基因相对表达量, qPCR 引物序列详见表 1。

表 1 qPCR 引物序列

基因名称	引物序列 (5'→3')
MIR34AHG	上游引物: GAGATTTTTCGGGAGTCCT 下游引物: AGGCCTGCTCCTGCTCTC
SRCIN1	上游引物: GAGGCTCGCAACGTCTTCTAC 下游引物: GCGATGCGTACACCATCTCTC
GAPDH	上游引物: CTGTGGGAGCGAATCGAGG 下游引物: CAGCGCAAGATGTCATCA
U6	上游引物: CTCGCTTCGGCAGCAC 下游引物: AACGCTTCACGAATTTGCGT
miR-296-5p	上游引物: ATGGCGGACGAGAGAAGCTGC 下游引物: TCACTCAGTCCGGAGGATGATG

4. MTT 法检测 MIR34AHG 表达对 TU686 细胞增殖的影响: 将两组稳定转染 TU686 细胞铺至 96 孔板, 培养 1、2、3、4、5 天时, 将 10 μ l MTT 溶液添加至每孔, 孵育 4h, 吸去上清, 将 100 μ l DMSO 溶液添加至每孔, 摇床振荡 15min, 使用自动酶标仪检测 450nm 波长处各孔的吸光度 (A) 值。

5. 细胞划痕实验检测 MIR34AHG 表达对 TU686 细胞迁移的影响: 将两组稳定转染 TU686 细胞铺至 24 孔板, 用移液枪枪头在孔底划痕。用 PBS 溶液洗 3 次, 添加无血清培养基, 置于培养箱培养。于 0 和 24h 取样, 在倒置显微镜下拍照、测量划痕宽度。

6. 双荧光素酶报告基因实验验证 MIR34AHG 与靶基因之间的靶向关系: 通过 starBase v2.0 数据库分析 MIR34AHG 的靶基因可能是 miR-296-5p, miR-296-5p 的靶基因可能是 SRCIN1。分别将 MIR34AHG-WT、MIR34AHG-MUT 与 miR-296-5p mimics 或 miR-NC 共转染至 TU686 细胞中。48h 后, 采用双荧光素酶活性检测试剂盒检测 TU686 细胞的荧光素酶活性。

7. Western blot 法检测 SRCIN1 蛋白表达: 用 RIPA 裂解液裂解并提取两组 TU686 细胞总蛋白, 蛋白高温变性后上样, 进行聚丙烯酰胺凝胶电泳和硝酸纤维素膜转膜, 用 5% 脱脂奶粉封闭, 加入一抗在 4℃ 孵育过夜。加入二抗山羊抗兔 IgG 抗体 (1:5000 稀释), 室温孵育 2h, 用凝胶成像系统曝光、显影。

8. 统计学方法: 采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间计量资料比较采用单因素方差分析, 两组间计量资料比较采用 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. MIR34AHG 在支气管上皮细胞和喉癌细胞系的表达: qPCR 检测结果显示, 与 16HBE 细胞比较, 在 5 种喉癌细胞系中均观察到 MIR34AHG 低表达 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 其中, TU686 细胞中 MIR34AHG 表达最低 (*P* < 0.01), 故选择 TU686 细胞进行后续实验 (图 1)。

2. 转染 MIR34AHG 过表达质粒明显促进 MIR34AHG 的表达: qPCR 检测结果显示, 对照组和 MIR34AHG 组 TU686 细胞中 MIR34AHG 表达量分别为 1.15 \pm 0.32 和 13.31 \pm 1.47 (*P* < 0.01), 表明成功构建 MIR34AHG 过表达细胞系。

3. 过表达 MIR34AHG 可抑制 TU686 细胞的增

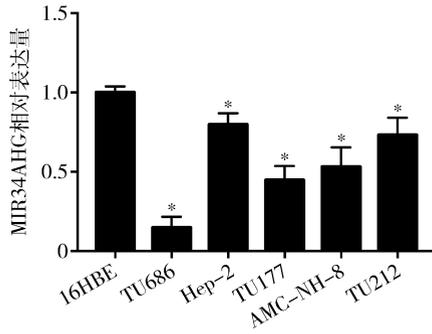


图1 MIR34AHG在支气管上皮细胞和喉癌细胞系中的表达与16HBE细胞比较, * $P < 0.01$

殖:MTT检测结果显示,与对照组比较, MIR34AHG组TU686细胞增殖从第2天开始明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明过表达MIR34AHG可抑制TU686细胞的增殖(图2)。

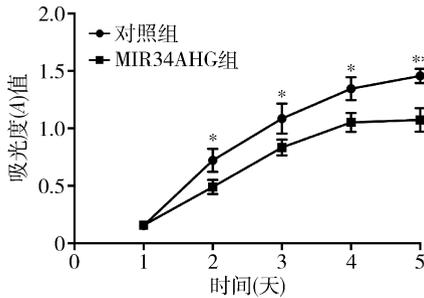


图2 过表达MIR34AHG对喉癌细胞TU686增殖的影响与MIR34AHG组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

4. 过表达MIR34AHG可抑制TU686细胞的迁移:细胞划痕实验检测结果显示,对照组和MIR34AHG组TU686细胞迁移率分别为 $62.98\% \pm 3.21\%$ 和 $34.57\% \pm 6.64\%$ ($P < 0.01$),表明过表达MIR34AHG可抑制TU686细胞的迁移能力(图3)。

5. MIR34AHG与靶基因之间的靶向关系:生物信息学工具(图4)显示,miR-296-5p可能是MIR34AHG的候选目标,miR-296-5p的靶基因可能是SRCIN1。双荧光素酶报告基因实验检测结果表明,与miR-NC比较,miR-296-5p mimics显著抑制了携带MIR34AHG-WT的荧光素酶活性($P < 0.01$,图5)。

6. 过表达MIR34AHG可调控miR-296-5p、SRCIN1 mRNA的表达:对照组和MIR34AHG组TU686细胞中miR-296-5p相对表达量分别为 1.05 ± 0.19 和 0.31 ± 0.06 ,MIR34AHG负调控miR-296-5p的表达($P < 0.01$)。对照组和MIR34AHG组TU686细胞中SRCIN1 mRNA表达量分别为 $1.03 \pm$

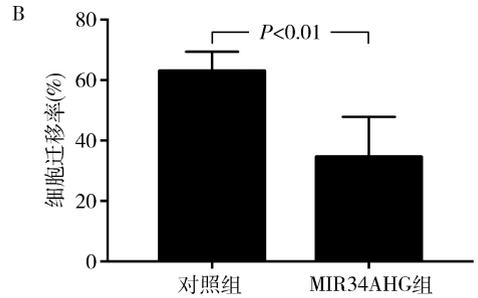
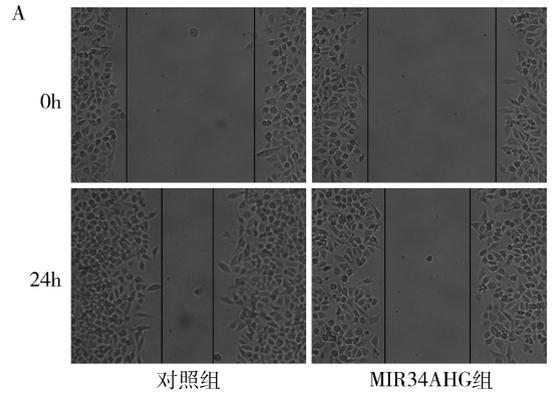


图3 过表达MIR34AHG对喉癌细胞TU686迁移的影响 A. 细胞划痕图($\times 100$); B. 细胞迁移率统计分析



图4 生物信息学工具预测MIR34AHG的靶基因

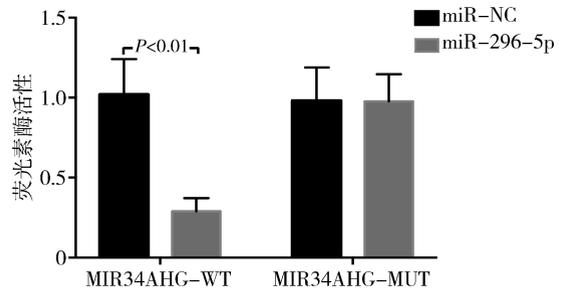


图5 双荧光素酶报告基因实验验证MIR34AHG与靶基因的结合

0.14 和 5.44 ± 0.56 ,MIR34AHG正调控SRCIN1 mRNA的表达($P < 0.01$)。

7. 过表达MIR34AHG对SRCIN1蛋白及Wnt/ β -catenin信号通路蛋白表达的影响:Western blot法检测结果显示,与对照组比较,转染MIR34AHG后,SRCIN1蛋白表达增加,Wnt/ β -catenin信号通路蛋白Wnt1、 β -catenin、MMP-9表达降低(图6)。

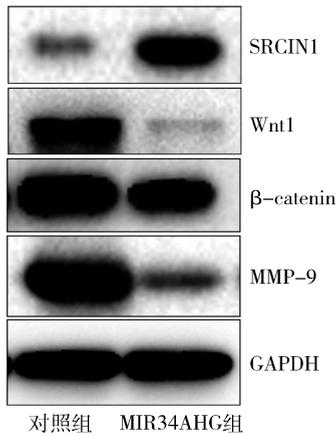


图 6 Western blot 法检测 MIR34AHG 对 SRCIN1 蛋白表达的影响

讨 论

lncRNA 是由超过 200 个核苷酸构成的单链 RNA, 由于缺乏开放阅读区, 不具有编码蛋白的功能^[7]。lncRNA 可通过调节细胞的各种生物学功能, 在疾病的发展、转归中发挥重要作用^[8]。越来越多的研究显示, 喉癌细胞中存在大量 lncRNA 的异常表达, lncRNA 有可能作为喉癌新型的生物学标志物或治疗靶点^[9]。Huang 等^[10]研究表明, 喉癌组织中 lncRNA - ATB 的表达明显增强, 其与患者的临床分期, 高表达 lncRNA - ATB 的患者总生存率明显低于低表达患者。Zheng 等^[11]研究表明, 喉癌组织中的 LINC00152 表达水平显著高于邻近正常组织, 敲低 LINC00152 敲低显著抑制了喉癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞的凋亡, miR - 613 是 LINC00152 的靶基因。研究发现, MIR34AHG 由 4211 个核苷酸组成, 其在肺腺癌中呈低表达, MIR34AHG 表达较高的患者总体生存期较长, MIR34AHG 可作为肺腺癌患者的独立预后因素^[6]。本研究发现, 在喉癌细胞系中 MIR34AHG 表达显著低于人支气管上皮细胞, MIR34AHG 可能参与喉癌的发生、发展。通过构建 MIR34AHG 过表达细胞系, 过表达 MIR34AHG 可显著抑制 TU686 细胞的增殖和迁移能力, MIR34AHG 在喉癌细胞中具有抑癌作用。

lncRNA 通过海绵作用以不完全配对方式结合 miRNA, 抑制 miRNA 的表达^[12]。本研究借助生物信息学工具预测 MIR34AHG 与 miR - 296 - 5p 存在结合位点, 双荧光素酶报告基因检测进一步证实了 MIR34AHG 与 miR - 296 - 5p 的靶向关系。研究发现, miR - 296 - 5p 在喉癌组织中表达增加, miR -

296 - 5p 高表达与喉癌放疗抵抗和复发呈正相关, miR - 296 - 5p 可能成为喉癌预后不良的指标^[13]。本研究显示, 过表达 MIR34AHG 后 TU686 细胞中 miR - 296 - 5p 表达降低, 提示 MIR34AHG 直接靶向负调控 miR - 296 - 5p 的表达。miRNA 主要在转录后水平互补结合靶基因 mRNA, 抑制靶基因的表达^[14]。本研究借助生物信息学工具预测 miR - 296 - 5p 与 SRCIN1 mRNA 存在结合位点。SRC 激酶信号抑制剂 1 (SRCIN1) 基因定位于染色体 17q21.1, SRCIN1 蛋白由两个高电荷氨基酸区域、两个富含脯氨酸的区域及两个螺旋结构域构成^[15]。SRCIN1 在多种肿瘤如胰腺癌、非小细胞肺癌中呈现低表达, 在肿瘤中起着抑癌基因作用^[16]。Wnt/ β - catenin 信号通路在喉癌细胞中被异常激活, 加速喉癌细胞恶性发展^[17]。SRCIN1 蛋白可拮抗 Wnt/ β - catenin 信号通路活性, 抑制结直肠癌的发生和发展^[18]。本研究显示, MIR34AHG 下调 miR - 296 - 5p 表达后, SRCIN1 基因表达明显增加, Wnt/ β - catenin 信号通路被抑制。

综上所述, MIR34AHG 在喉癌细胞系中表达下调, 过表达 MIR34AHG 通过 miR - 296 - 5p/SRCIN1 轴, 拮抗 Wnt/ β - catenin 信号通路, 抑制喉癌细胞的增殖和迁移, MIR34AHG 可能是喉癌治疗潜在的靶点。

参 考 文 献

- Samuels TL, Zimmermann MT, Zeighami A, *et al.* RNA sequencing reveals cancer - associated changes in laryngeal cells exposed to non - acid pepsin [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(1): 121 - 129
- Wang X, Yu B, Jin Q, *et al.* Regulation of laryngeal squamous cell cancer progression by the lncRNA RP11 - 159K7. 2/miR - 206/DN - MT3A axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6781 - 6795
- 杨杰智, 徐倩, 杨明月, 等. 慢病毒介导长链非编码 RNA BACE2 - IT1 过表达抑制胃癌细胞的增殖和侵袭 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(1): 163 - 167
- Liu DM, Yang H, Yuan ZN, *et al.* Long noncoding RNA LINC01194 enhances the malignancy of laryngeal squamous cell carcinoma by sponging miR - 655 to increase SOX18 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(2): 148 - 155
- Liu Y, Meng W, Cao H, *et al.* Identification of MSC - AS1, a novel lncRNA for the diagnosis of laryngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2021, 278(4): 1107 - 1118
- Yu X, Zhang Y. Identification of a long non - coding RNA signature for predicting prognosis and biomarkers in lung adenocarcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2020, 19(4): 2793 - 2800
- 翟金俊, 杜贤荣, 李彩霞. lncRNA HOTAIR 对肝癌细胞 HCCLM3 放射敏感性的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(18): 1419 -

1425

8 鲁帅奇, 李小辉, 郝彤彤, 等. lncRNA LINC01015 在肾癌患者组织中的表达及其对肾癌细胞增殖和迁移的影响 [J]. 医学研究杂志, 2020, 49(5): 113 - 116

9 Shen Z, Yuan J, Tong Q, *et al.* Long non - coding RNA AC023794. 4 - 201 exerts a tumor - suppressive function in laryngeal squamous cell cancer and may serve as a potential prognostic biomarker [J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(1): 774 - 784

10 Huang DN, Liu HW, Li ZD. Expression of lncRNA - ATB in laryngeal carcinoma and its relationship with prognosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(21): 11148 - 11153

11 Zheng X, Dong S, Sun L, *et al.* LncRNA LINC00152 promotes laryngeal cancer progression by sponging miR - 613 [J]. *Open Med (Wars)*, 2020, 15: 240 - 248

12 Cui CL, Li YN, Cui XY, *et al.* lncRNA XIST promotes the progression of laryngeal squamous cell carcinoma by sponging miR - 144 to regulate IRS1 expression [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 525 - 535

13 Maia D, de Carvalho AC, Horst MA, *et al.* Expression of miR - 296 - 5p as predictive marker for radiotherapy resistance in early - stage lar-

ryngeal carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 262

14 Ge Q, Lu M, Ju L, *et al.* miR - 4324 - RACGAP1 - STAT3 - ESRI feedback loop inhibits proliferation and metastasis of bladder cancer [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(12): 3043 - 3055

15 Grasso S, Cangelosi D, Chapelle J, *et al.* The SRCIN1/p140Cap adaptor protein negatively regulates the aggressiveness of neuroblastoma [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2): 790 - 807

16 Guo L, Zhu Y, Li L, *et al.* Breast cancer cell - derived exosomal miR - 20a - 5p promotes the proliferation and differentiation of osteoclasts by targeting SRCIN1 [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(12): 5687 - 5701

17 Tang T, Shan G. DGCR5 promotes cancer stem cell - like properties of radioresistant laryngeal carcinoma cells by sponging miR - 506 via Wnt pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18423 - 18431

18 Zhang M, Ma F, Xie R, *et al.* Overexpression of Srcin1 contributes to the growth and metastasis of colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(5): 1555 - 1566

(收稿日期: 2021 - 09 - 08)

(修回日期: 2021 - 09 - 14)

苍附导痰汤对 PCOS 大鼠卵巢细胞线粒体调节机制研究

李 威 陈 静 樊锐锋 匡洪影 徐邱鸿 潘紫萌

摘要 目的 探讨苍附导痰汤对多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 模型大鼠卵巢细胞线粒体的调节机制。方法 采用皮下注射双氢睾酮 (DHEA) 的方法构建 PCOS 大鼠模型后, 使用苍附导痰汤灌胃治疗。检测中药治疗对卵巢功能及卵巢细胞线粒体活性的影响, 并观察卵巢局部包膜内慢病毒包被的 mTOR shRNA 序列表达载体卵巢包膜内注射对中药疗效的影响。结果 苍附导痰汤灌胃治疗能够显著提高 PCOS 模型大鼠的排卵数并降低血清雄激素水平、提高 Drp - 1 因子的蛋白表达水平、提高颗粒细胞线粒体活性并能够对细胞内的线粒体异常聚集状态起到改善作用。mTOR 因子的 shRNA 能够拮抗苍附导痰汤的药效作用。结论 苍附导痰汤治疗 PCOS 模型大鼠卵巢功能异常的药效机制很可能与 mTOR 介导的对线粒体功能的调节有关。卵巢颗粒细胞内线粒体活性及功能的变化很可能是连接细胞代谢与内分泌功能变化的关键节点。

关键词 PCOS mTOR 胰岛素信号通路 线粒体活性 Drp - 1 苍附导痰汤

中图分类号 R27 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.02.014

Mechanism of Cangfu Daotan Decoction on Mitochondrial Dynamics of Ovarian Granulosa Cells in PCOS Rats. LI Wei, CHEN Jing, FAN Rui Feng, *et al.* The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang 150040, China

Abstract Objective To investigate the mechanism of Cangfu Daotan Decoction on ovarian cells' mitochondrial in PCOS model rat. **Methods** The PCOS rat model was established by subcutaneous injection of DHEA. The PCOS model rats were treated with The Cangfu Daotan Decoction which was used for therapy by gavage. The effect of Chinese medicine treatment on ovarian function and mitochondrial activity of ovarian cells were investigated and the lentivirus - coated mTOR shRNA sequence expression vector ovarian capsule injection on Pharmacodynamic effects of Chinese medicine were also observed. **Results** The Cangfu Daotan Decoction can significantly increase ovu-

基金项目: 黑龙江省中医药科研基金资助项目 (ZHY2020 - 126); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2021H095); 黑龙江中医药大学优秀创新人才基金资助项目 (2018JJC05)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院 (李威、陈静、匡洪影); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学药学院药用植物学教研室 (樊锐锋); 150040 哈尔滨, 黑龙江省医院妇科 (徐邱鸿); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学 (潘紫萌)

通信作者: 陈静, 电子信箱: chenjing3@163.com