

端粒酶与肿瘤相关性研究进展

石长安¹, 张梦娜², 赵晓民^{2,*}, 范宁娟^{3,*}

(1. 西北农林科技大学附属中学, 陕西 杨凌 712100; 2. 西北农林科技大学动物医学院;
3. 西北农林科技大学生命科学学院)

摘要:端粒是一段存在于真核细胞染色体末端, 随着细胞分裂而缩短的特殊结构。端粒酶可延长端粒, 但在正常人体细胞内活性较低或无活性。大多数肿瘤细胞通过激活端粒酶活性, 延伸端粒达到细胞无限增殖的可能。端粒酶的活性与肿瘤的发生密切相关。本文以近年来临床常见的恶性肿瘤为出发点, 综述了其端粒酶活性关系及端粒酶抑制剂的最新研究。

关键词:端粒; 端粒酶; 肿瘤; 癌症

[中图分类号] S852 [文献标识码] A [文章编号] 1004-6704(2024)02-0054-05

Advances in the Study of Telomerase-Tumor Correlation

SHI Changan¹, ZHANG Mengna², ZHAO Xiaomin^{2,*}, FAN Ningjuan^{3,*}

(1. High School Attached Northwest A&F University, Yangling Shaanxi 712100, China; 2. College of Veterinary Medicine, Northwest A&F University; 3. College of Life Sciences, Northwest A&F University)

Abstract: Telomeres are specialized structures found at the ends of eukaryotic chromosomes that shorten with cell division. Telomerase lengthens telomeres but has low or no activity in normal human cells. Most tumor cells extend telomeres to reach the possibility of unlimited cell proliferation by activating telomerase activity. Telomerase activity is strongly associated with tumorigenesis. This review takes common clinical malignant tumors in recent years as a starting point to review their relationship with telomerase activity and the latest research on telomerase inhibitors.

Key words: telomeres; telomerase; tumor; cancer

肿瘤, 尤其是恶性肿瘤, 已成为全球性的公共卫生问题, 防控形势不容乐观。其中癌症被认为是 21 世纪中最危险的疾病之一, 严重威胁人类健康安全。据国家癌症中心(NCC)数据显示, 全国每年新发癌症病例数约为 406.4 万例, 发病人数较高, 其中肺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌发病率位居前五。同时, 癌症死亡占居民全部死因的 23.91%, 死亡率持续上升。此外, 癌症治疗成本较高, 给患病家庭、社会等造成严重经济负担。早在 2015 年时, 我国癌症治疗费用便占据了卫生总费用的 5.4%, 高达 2 214 亿元人民币。

据世界卫生组织报道, 若在早期诊断出癌症并

进行治疗, 患者治愈率可提高至 80%。除手术直接切除外, 化学治疗方法仍是目前大部分恶性肿瘤的主要选择, 但其对肿瘤细胞和正常细胞均具有杀伤作用, 可造成骨髓抑制、脱发等多处副作用, 对身体危害较大。靶向治疗由于药物可结合于特定的致癌位点进而杀灭肿瘤细胞, 而不会影响正常组织细胞, 具有特异性高、毒性较低等优点, 近年来作为新兴抗肿瘤治疗方法而备受关注。其中, 寻找有效的药物治疗靶点, 是提高治疗效果和提升治愈率的关键。

端粒(Telomere)是位于真核生物染色体末端的一段 DNA-蛋白质复合物, 其长度决定了一个细胞的剩余复制能力。端粒随着细胞分裂的增加而逐渐磨损, 长度缩短至临界值时, 细胞停止分裂进入衰老状态, 直至死亡。而端粒酶(Telomerase)可合成端粒 DNA 的重复序列, 负责端粒的延长, 但在大多数人体细胞中活性水平较低或无活性。人端粒酶主要由人端粒酶逆转录酶(hTERT)和人端粒酶 RNA 成分(hTERC)两部分组成, 前者为催化亚基和限速酶, 是调节端粒酶活性的核心成分, 后者为端

[收稿日期] 2023-12-02

[作者简介] 石长安(2006-), 男, 陕西西安市人, 在读高中生, 入选中国科协和教育部的“英才计划”。E-mail: 2662926815@qq.com

*[通信作者] 赵晓民(1978-), 男, 安徽亳州市人, 博士, 教授, 研究方向为动物疫病防控。E-mail: xiaominz@nwafu.edu.cn

范宁娟(1980-), 女, 陕西岐山人, 博士, 高级实验师, 研究方向为抗肿瘤药物研发。E-mail: fan-nj1980@nwafu.edu.cn

粒复制的模板。相关研究表明,端粒酶与肿瘤的发生密切相关,约 85% 的恶性肿瘤细胞能激活或增加端粒酶活性。因此,端粒酶可作为潜在抗肿瘤药物的靶点。

本文综述了临床常见的恶性肿瘤与端粒、端粒酶及端粒酶抑制剂的最新研究进展,拟为预防肿瘤、研发抗肿瘤药物提供理论依据。

1 端粒酶与肿瘤的相关性

1.1 肺癌

肺癌可分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌,其是世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。据 2020 年国际癌症研究机构(IARC)数据显示,肺癌占全球人类癌症死亡总数的 18%,其中我国肺癌患者占癌症死亡数的 23.8%,人数近 71.5 万。据报道,在正常人类肺组织中端粒酶几乎没有活性或活性较低,但几乎所有的人类肺癌细胞系和约 78% 的肺癌组织端粒酶活性均异常活跃,并且肺癌细胞系端粒酶活性高于肺癌组织。James 等通过全基因组关联研究表明 5p15.33 染色体区域可导致肺癌的易感性,而该区域内含有编码端粒酶逆转录酶(TERT)的基因。此外,胡珀等采用 Meta 分析表明端粒酶活性的检测在中国肺癌患者的诊断中具有较大价值。因此,端粒酶的激活是肺癌发生过程中的关键因素。

1.2 结直肠癌

结直肠癌是继肺癌及乳腺癌后的第三大常见癌症。据预估,2023 年美国将新确诊 15.3 万例结直肠癌病例,其中约 5.3 万患者将因结直肠癌去世,占结直肠癌患者的 34.6%。研究发现,端粒酶/hTERT 活性的高表达不仅导致结直肠癌的发生,还与结直肠癌的分期和转移等密切相关。端粒酶活性较高的结直肠癌患者 5 年存活率低于端粒酶活性中、低的患者。因此端粒酶活性的高低或端粒的长短可作为结直肠癌诊断及预后指标。

1.3 胃癌

胃癌是导致消化系统癌症患者死亡的主要原因,病患 5 年内存活率为 10%—25%,并且男性的发病率为女性的 2 倍。胃癌组织中的端粒酶活性显著高于癌旁组织,hTERT 可通过上调胃癌细胞肝素酶表达而促进胃癌的侵袭转移,hTERT 表达量的下调可诱导胃癌细胞的衰老并抑制其增殖,说明端粒酶活性高低与胃癌的发生具有高度的相关性,

因此端粒酶活性或 hTERT 水平可作为胃癌诊断指标。

1.4 肝癌

据世界卫生组织报告显示,我国肝癌患者确诊病例占全球确诊病例的 46.7%,死亡病例占全球的 47.2%,比例较高。肝癌在初期症状并不明显,所以往往一经发现便是中晚期,给治疗带来了一定困难。据检测,近 90% 的肝癌组织中可检测到端粒酶活性升高。我国大部分肝癌主要是由乙型肝炎病毒感染所引起,而由该病毒引起的肝癌中端粒酶活性均呈现出高表达。此外,多个研究团队已试验发现端粒酶活性在癌前的肝结节中便可被激活。Oh 等人观察到异常增生结节处端粒缩短和端粒酶被激活,其中异常增生结节被认为是肝癌发生途中的癌前病变。Takaishi 团队发现,与非肿瘤性慢性肝病相比,癌前肝结节的端粒酶活性水平更高。

1.5 乳腺癌

乳腺癌是女性患癌死亡的主要原因之一,2018 年全球新增女性患者约 210 万人,2020 年约 230 万人,患病人数众多,其中我国 2020 年乳腺癌患者新增人数约 42 万例。该病的发病率与死亡率均呈现出上升趋势。与上述其他种类癌症不同,乳腺癌组织端粒酶的高表达率可达 100%,并且活性水平随组织病变的严重程度而逐渐升高,端粒酶的高表达量增加了乳腺癌患者的死亡风险。因此,端粒酶已成为检测和治疗乳腺癌的新靶点。hTERT 基因上的 rs33954691 位点与乳腺癌化疗的敏感性有关,利用 hTERT 基因对乳腺肿瘤良恶性进行鉴别诊断具有较高的灵敏度和特异性。

2 端粒酶抑制剂的研究进展

由于大部分肿瘤细胞的端粒酶活性升高,因此可利用抑制端粒酶活性的抑制剂治疗肿瘤。目前已经研发了多种端粒酶抑制剂用于抗肿瘤研究。此外,hTERT 是端粒酶的限速部分,为靶向作用的首选位点。

2.1 合成类端粒酶抑制剂

硼替佐米(Bortezomib)是目前临床使用的蛋白酶体抑制剂类新型抗肿瘤药物,多用于多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤的治疗。已有研究表明,该药物对包括非小细胞肺癌细胞在内的多种肿瘤细胞具有毒性作用。Wang 团队深入探究其抗肿瘤机制,发现硼替佐米处理后可使 A549 细胞中端粒酶活性显

著降低并且细胞周期 G0/G1 停滞,它还降低了 hTERT 和端粒 DNA 结合关键蛋白的表达水平,同时它还能诱导人类非小细胞肺癌细胞系 A549 细胞中细胞周期相关肿瘤抑制因子 p53 和 p21 的表达,从而抑制癌细胞增殖。此外,hTERT 过表达后硼替佐米对 A549 细胞的影响被消除,推断硼替佐米主要通过刺激端粒缩短来诱导细胞衰老的目的。

Han 团队合成了一系列新型紫草素 N-苄基苦参酸酯类化合物,并研究了它们对癌细胞增殖的抑制作用。与紫草素和苦参碱相比,部分酯类化合物对癌细胞株表现出了更高的抗癌活性,并且对非癌细胞的细胞毒性较低。其中 PMMB-302 对 A549 细胞的抑制作用最强,可使细胞周期停滞于 G2/M 期,并诱导细胞凋亡。PMMB-302 对凋亡相关基因 bcl2、caspase-3、caspase-9 和 FADD 表达的影响同样提示了其对肺癌细胞增殖具有抑制作用。此外,PMMB-302 还抑制了端粒酶核心蛋白 Dyskerin 和 NHP2 以及 TERT RNA 的表达。这些结果表明 PMMB-302 在肺癌细胞中通过负向调节端粒酶的表达而发挥抑制作用。

尹晶晶等发现人工合成的小分子化合物 Nilo 22 对白血病细胞有显著的杀伤作用。Nilo 22 不仅能诱导小鼠白血病细胞凋亡,还能抑制白血病细胞的集落形成能力。通过端粒酶活性及端粒长度检测试验推断 Nilo 22 能抑制端粒酶活性或端粒延长替代机制(ALT),最终抑制端粒的延长,发挥药效。

BIBR1532 是一种端粒酶抑制剂,对癌细胞的端粒延长有抑制作用,促进细胞凋亡,并且 BIBR1532 作用活性呈现出剂量和时间依赖性。此外,BIBR1532 与多西环素或硼替佐米联合表现出协同效应。Liu 等对 BIBR1532 的构效关系进行了研究,发现氰化物取代甲基并保留酰胺部分也表现出良好的抗肿瘤活性、中等的细胞毒性和较好的端粒酶抑制活性。

高效抑制端粒酶活性的化合物 A33 为 2-苯基-4H-色酮衍生物,可抑制多种肿瘤细胞,如人乳腺癌细胞、人胃癌细胞、人肝癌细胞等增殖,促进肿瘤细胞凋亡,但对人正常肝细胞 L-02 无明显毒副作用。

2.2 天然产物类端粒酶抑制剂

盐酸血根碱是从天然产物文库中筛选出的端粒酶抑制剂,在体外和体内均表现出良好的抗肿瘤形成能力,可通过下调转录因子 NF- κ B 亚基 p65 或与 hTERT 互动而抑制多种癌细胞中端粒酶活性和

hTERT 表达,并且长期使用可导致端粒变短和癌细胞生长迟缓。

Samad 团队针对已知植物来源的端粒酶抑制剂对结肠癌细胞株(HCT 116)的活性进行探究,试验表明黄连素抑制效果最佳。黄连素可导致结肠癌细胞 G0/G1 期停滞,这是因为其可造成细胞周期素 D1 水平增高,细胞周期依赖性激酶 4 和 mRNA 表达量降低,并下调 hTERT、hTERC 和端粒酶活性。

3 端粒酶在疾病治疗的应用前景

近年来,端粒酶抑制剂一直是研究的热点话题,对其靶向抑制可为临床肿瘤的治疗提供新的选择。目前虽然已经设计和筛选出了多种有希望的端粒酶抑制剂,但其研究结果仅停留在细胞层面,大多数进行了体外试验验证。在动物模型中,不仅要注意所筛选出的抑制剂的抗肿瘤活性,还需注意抑制剂自身的毒性与副作用,并进行综合评估。此外应在继续深入探究端粒/端粒酶与肿瘤相关作用机制的基础上,加快新型药物的研发与应用。

参考文献:

- [1] TSATSAKIS A, OIKONOMOPOULOU T, NIKOLOUZAKIS T K, *et al.* Role of telomere length in human carcinogenesis (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(1): 78.
- [2] JUDASZ E, LISIAK N, KOPCZYNSKI P, *et al.* The Role of Telomerase in Breast Cancer's Response to Therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12844.
- [3] 宋丹红, 赵方辉, 张勇. 我国癌症经济负担的成因与思考[J]. *中国公共卫生*, 2023, 39(02): 137-140.
- [4] 吴霞. 以端粒酶为靶点的聚集诱导发光探针设计及其在肿瘤诊疗中的应用[D]. 武汉:中国地质大学, 2022.
- [5] FUKUDA H, ZOU T, FUJII S, *et al.* Cyclic anthraquinone derivatives, unique G-quadruplex binders, selectively induce cancer cell apoptosis and inhibit tumor growth[J]. *PNAS Nexus*, 2023, 2(7): 211.
- [6] 王旭帆. 孟德尔随机化研究评估端粒长度与系统性红斑狼疮的发病风险[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.
- [7] 张迎春. 人参皂苷调控植物干细胞活性和端粒长度的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2015.
- [8] GAO J, PICKETT H A. Targeting telomeres: advances in telomere maintenance mechanism-specific cancer therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(9): 515-532.
- [9] KARAVITI E, KONTOGIANNIS A, ANASTO-

- POULOS A, *et al.* An overview of the role of telomeres and telomerase in pre neoplastic lesions (Review) [J]. *Mol Clin Oncol*, 2023,19(2): 61.
- [10] 曾平, 郭鹏翔, 骆横. 人端粒酶逆转录酶在肿瘤转录调控机制中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2023, 37(01): 68-72.
- [11] 韩森, 马旭, 方健. 端粒与端粒酶研究在肺癌中的临床应用前景与挑战[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(01): 25-30.
- [12] CHEOL LEE J, JONG H, YOO C, *et al.* Telomerase activity in lung cancer cell lines and tissues[J]. *Lung Cancer*, 1998,21(2): 99-103.
- [13] MCKAY J D, HUNG R J, CHABRIER V, *et al.* Lung cancer susceptibility locus at 5p15. 33[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(12):1404-1406.
- [14] 胡珀, 刘云, 马雪霖, 等. 端粒酶活性在中国肺癌患者中诊断价值的 Meta 分析[J]. *药物生物技术*, 2023,30(03): 243-249.
- [15] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [16] 谢学成, 覃宇周, 曾晓春, 等. 端粒酶或人端粒酶逆转录酶活性与结直肠癌临床病理特征关系的 Meta 分析[J]. *广西医学*, 2018,40(8): 948-953.
- [17] 谢学成. 端粒酶及其相关因子在结直肠癌中的研究[D]. 南宁:广西医科大学, 2015.
- [18] TATSUMOTO N, HIYAMA E, MURAKAMI Y, *et al.* High telomerase activity is an independent prognostic indicator of poor outcome in colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2000,6(7): 2696-2701.
- [19] GARCIA-ARANDA C, DE J C, DIAZ-LOPEZ A, *et al.* Correlations of telomere length, telomerase activity, and telomeric-repeat binding factor 1 expression in colorectal carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(3): 541-551.
- [20] JIA H, WANG Z. Telomere Length as a Prognostic Factor for Overall Survival in Colorectal Cancer Patients [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(1): 122-128.
- [21] LIU W, ZHU J, LIU Y, *et al.* Knockdown of tankyrase 1 inhibits the progression of gastric adenocarcinoma via regulating human telomerase reverse transcriptase and telomeric repeat binding factor 1 [J]. *Journal of gastrointestinal oncology*, 2022, 13(2): 559-568.
- [22] MUSHTAQ I, BHAT G R, RAH B, *et al.* Telomere Attrition With Concomitant hTERT Overexpression Involved in the Progression of Gastric Cancer May Have Prognostic and Clinical Implications in High-Risk Population Group From North India[J]. *Front Oncol*, 2022,12: 919351.
- [23] 罗启翅, 左素清, 张薇珊. 基于胃癌组织端粒酶活性检测的临床病理分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015(7): 1082-1084.
- [24] 唐波. 人端粒酶逆转录酶(hTERT)促胃癌侵袭转移的分子机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2016.
- [25] CHENG Y B, GUO L P, YAO P, *et al.* Telomerase and hTERT: can they serve as markers for gastric cancer diagnosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(21): 6615-6619.
- [26] 王鹏举. 1990-2019 年我国肝癌发病与死亡趋势及预测研究[D]. 兰州:兰州大学, 2021.
- [27] CARULLI L, ANZIVINO C. Telomere and telomerase in chronic liver disease and hepatocarcinoma[J]. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014, 20(20): 6287-6292.
- [28] 郑倩. 外周血端粒酶检测对肝细胞癌诊断价值的 Meta 分析[D]. 重庆:重庆医科大学, 2014.
- [29] OH B K, JO C K, PARK C, *et al.* Telomere shortening and telomerase reactivation in dysplastic nodules of human hepatocarcinogenesis [J]. *J Hepatol*, 2003, 39(5): 786-792.
- [30] TAKAISHI H, KITAMOTO M, TAKAHASHI S, *et al.* Precancerous hepatic nodules had significant levels of telomerase activity determined by sensitive quantitation using a hybridization protection assay [J]. *Cancer*, 2000,88(2): 312-317.
- [31] 蒋瑜. 茯苓的抗乳腺癌活性及作用机制的研究[D]. 无锡:江南大学, 2020.
- [32] 杨淑. 乳腺癌患者一级亲属对乳腺癌筛查认知的质性研究[D]. 长春:吉林大学, 2022.
- [33] JUDASZ E, LISIAK N, KOPCZYSKI P, *et al.* The Role of Telomerase in Breast Cancer's Response to Therapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022,23(21): 12844.
- [34] BRITTNEY-SHEA HERBERT W E W A. Telomerase and breast cancer[J]. *Breast Cancer Research*, 2001,3(3):146-149.
- [35] LU L, ZHANG C, ZHU G, *et al.* Telomerase expression and telomere length in breast cancer and their associations with adjuvant treatment and disease outcome[J]. *Breast Cancer Res*, 2011,13(3): R56.

- [36] 赵庆丽, 曾潮宁, 张锋军. 端粒酶基因多态性与乳腺癌化疗耐药性的关联研究[J]. 卫生职业教育, 2021, 39(12): 136-139.
- [37] 唐铃丰. 人端粒酶逆转录酶 hTERT 鉴别乳腺良恶性肿瘤的 Meta 分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [38] WANG L, YIN H, HUANG S, *et al.* Bortezomib induces cellular senescence in A549 lung cancer cells by stimulating telomere shortening [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2022, 41: 774824962.
- [39] HAN H, HE C, CHEN X, *et al.* Shikonin N-benzyl matrix acid ester derivatives as novel telomerase inhibitors with potent activity against lung cancer cell lines [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2022, 57: 128503.
- [40] 尹晶晶, 唐倩, 谷佳礼, 等. 探究新型端粒酶抑制剂 Nilo 22 对白血病细胞的杀伤作用与机制 [J]. 中国实验血液学杂志, 2021, 29(4): 1056-1064.
- [41] ZHANG Y, YANG X, ZHOU H, *et al.* BIBR1532 inhibits proliferation and enhances apoptosis in multiple myeloma cells by reducing telomerase activity [J]. *PeerJ (San Francisco, CA)*, 2023, 11: e16404.
- [42] LIU C, ZHOU H, SHENG X B, *et al.* Design, synthesis and SARs of novel telomerase inhibitors based on BIBR1532 [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 102: 104077.
- [43] 韩旭. 新型端粒酶抑制剂: 2-苯基-4H-色酮衍生物的设计、合成、体外抗癌活性评价及构效关系研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [44] YAN S, LIN S, CHEN K, *et al.* Natural Product Library Screens Identify Sanguinarine Chloride as a Potent Inhibitor of Telomerase Expression and Activity [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1485.
- [45] SAMAD M A, SAIMAN M Z, ABDUL M N, *et al.* Berberine Inhibits Telomerase Activity and Induces Cell Cycle Arrest and Telomere Erosion in Colorectal Cancer Cell Line, HCT 116 [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 376.
- [46] 刘磊, 郭龙, 李飞, 等. 青贮饲料的种类、制作要点及其在羊健康养殖过程中的应用 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(6): 65-71.
- [47] 王庆云, 王永强, 马星, 等. 小型宠物犬阴道巨型肿瘤切除术 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(5): 144-145.
- [48] 刘明波, 付晓然, 王文盼, 等. 不同酵母培养物对绵羊瘤胃体外发酵参数的影响 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(4): 4-7.
- [49] 侯庆同, 王广泽. 一例犬乳腺导管乳头状癌的诊断与治疗 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(04): 127-130.
- [50] 付晓然, 刘明波, 王文盼, 等. 酵母培养物对绵羊生长性能和营养物质消化的影响 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(4): 1-3.
- [51] 陈圣先, 徐立, 黄晓东, 等. 复方植物精油促进肉牛瘤胃发酵及生长性能探索 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(1): 1-4.
- [52] 韩庆月, 应莺, 黄燕如, 等. 一例犬传染性性病肿瘤的诊治 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(1): 138-140.
- [53] 徐彬, 祁大芊, 田发益, 等. 一例犬乳头瘤病毒的诊断与治疗 [J]. 畜牧兽医杂志, 2022, 41(6): 113-118.
- [54] 孙甲川. 一例边境牧羊犬皮肤肥大细胞瘤的诊治 [J]. 畜牧兽医杂志, 2022, 41(6): 119-122, 125.
- [55] 赵俊皓, 王志龙, 李奋军, 等. 绵羊肺腺瘤致家兔相关肿瘤因子变化特征的分析 [J]. 畜牧兽医杂志, 2022, 41(6): 21-23, 27.
- [56] 杨金福. 一例仓鼠子宫腺瘤的诊治 [J]. 畜牧兽医杂志, 2022, 41(5): 355-357.
- [57] 梁笑莹, 姚瑞杰, 王均均, 等. 一例法斗犬眼角膜皮样囊肿切除及结膜瓣遮盖术 [J]. 畜牧兽医杂志, 2024, 43(1): 142-144.
- [58] 王运盛, 罗毅, 国欣欣, 等. 穿刺活检技术在犀牛肿瘤疾病诊断中的应用 [J]. 畜牧兽医杂志, 2021, 40(6): 50-52.
- [59] 呼显生, 李沐森, 张立春, 等. 新农科背景下动物解剖学课程“123X”教学模式的创新与实践 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(4): 135-138.
- [60] 陈敏, 何敏, 刘涛, 等. 课程思政在动物解剖学中的应用探索 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(2): 62-65, 68.
- [61] 马淑慧, 李留安, 丁向彬, 等. 课程思政融入《动物解剖与组织胚胎学》教学实践中的探索 [J]. 畜牧兽医杂志, 2023, 42(2): 139-142.
- [62] 尹可欣, 李哲, 刘嘉明, 等. 家畜解剖学三维互动 APP 的开发研究 [J]. 畜牧兽医杂志, 2022, 41(3): 48-50.
- [63] 杨帆, 段俊红, 朱锋钊. 以《动物解剖生理学》为例研究线上线下混合式教学方法 [J]. 畜牧兽医杂志, 2021, 40(5): 64-66.
- [64] 贾文玉, 杨丽萍, 张霆. 羔羊睾丸支持细胞发育的组织学观察 [J]. 畜牧兽医杂志, 2021, 40(04): 35-37.
- [65] 王珊, 高娟, 沈楠. 一例输入性非洲猪瘟阳性肉品的处置技术要点 [J]. 畜牧兽医杂志, 2020, 39(6): 87-88.