

# 羊地方性鼻内肿瘤病毒研究进展

仇婕, 李浩林, 牛静轶, 叶超\*

西南大学 动物医学院, 动物健康与动物性食品安全国际合作联合实验室, 重庆

仇婕, 李浩林, 牛静轶, 叶超. 羊地方性鼻内肿瘤病毒研究进展[J]. 微生物学报, 2026, 66(3): 1062-1073.

QIU Jie, LI Haolin, NIU Jingyi, YE Chao. Research progress in enzootic nasal tumor virus of sheep and goats[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(3): 1062-1073.

**摘要:** 羊地方性鼻内肿瘤是由羊地方性鼻内肿瘤病毒感染引起的一种进行性、接触性传染病, 主要表现为羊鼻内筛骨和鼻甲骨上皮黏膜组织出现肿瘤生长。在疾病后期, 肿瘤体积显著增大可导致上呼吸道堵塞, 进而使发病动物窒息死亡。该病会使感染动物的生产性能大幅下降, 给畜牧业带来经济损失, 且对珍贵的地方品种和核心种羊群构成威胁, 造成优质种羊的损失, 成为危害养羊业的重要疫病之一。目前尚无针对该病的疫苗和特效治疗方法。本文就羊地方性鼻内肿瘤病毒的病原学、流行病学、临床症状、主要病理变化、诊断及防治等方面进行综述, 为该病的预防和控制提供借鉴与思路。

**关键词:** 地方性鼻内肿瘤病毒; 致病机理; 流行病学; 诊断

## Research progress in enzootic nasal tumor virus of sheep and goats

QIU Jie, LI Haolin, NIU Jingyi, YE Chao\*

Joint International Research Laboratory of Animal Health and Animal Food Safety, College of Veterinary Medicine, Southwest University, Chongqing, China

**Abstract:** The enzootic nasal tumor of sheep and goats is a progressive and contagious disease caused by enzootic nasal tumor virus. It is mainly characterized by tumor growth in the mucosal epithelial tissue of the ethmoid bone and nasal turbinates within the nasal cavity of sheep and goats.

资助项目: 西南大学大学生创新创业训练计划(S202410635049); 重庆市现代农业产业技术体系(草食牲畜)创新团队项目(CQMAITS202513)

This work was supported by the College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program of Southwest University (S202410635049) and the Chongqing Modern Agricultural Industry Technology System (CQMAITS202513).

\*Corresponding author. E-mail: yechao123@swu.edu.cn

Received: 2025-11-07; Accepted: 2025-12-25; Published online: 2026-01-09

In the later stage of the disease, the significant enlargement of tumor volume can lead to upper respiratory tract obstruction, which subsequently causes the affected animals to die of asphyxiation. This disease markedly reduces the production performance of infected animals, causing economic losses to the livestock industry. Moreover, it poses a threat to precious local breeds and core breeding flocks, resulting in the loss of high-quality breeding sheep. Consequently, it has become one of the major diseases threatening the sheep and goat industry. Currently, there are no vaccines or specific treatments for this disease. This article reviews enzootic nasal tumor virus in terms of the etiology, epidemiology, clinical symptoms, main pathological changes, diagnosis, and prevention and control, providing references and ideas for the prevention and control of this disease.

**Keywords:** enzootic nasal tumor virus; pathogenic mechanism; epidemiology; diagnosis

羊地方性鼻内肿瘤 (enzootic nasal adenocarcinoma, ENA) 分为绵羊地方性鼻内肿瘤 (enzootic nasal adenocarcinoma of sheep, ENAS)<sup>[1]</sup> 和山羊地方性鼻内肿瘤 (enzootic nasal adenocarcinoma of goats, ENAG)<sup>[2]</sup>, 分别由绵羊地方性鼻内肿瘤病毒 (enzootic nasal tumor virus 1, ENTV-1) 和山羊地方性鼻内肿瘤病毒 (enzootic nasal tumor virus 2, ENTV-2) 感染引起, 是引起羊鼻内筛骨和鼻甲骨上皮黏膜组织出现一种进行性、接触性肿瘤的传染病<sup>[3]</sup>, 其病程发展速度受多种因素影响, 在大多数病例中表现为慢性经过。该病主要临床表现为流鼻涕、打鼾、咳嗽、打喷嚏等上呼吸道症状, 随着肿瘤生长, 会出现呼吸困难、食欲减退、颅骨变形、眼眶突出等症状; 该病呈世界性分布, 除新西兰和澳大利亚外其他地区均有发生<sup>[2]</sup>。在不同地区其流行率介于 0.1%–15% 之间, 发病率不超过 5%, 感染后死亡率可达 100%<sup>[4]</sup>。我国不同地区均有 ENA 的报告, 包括陕西、四川、安徽、重庆、广东、云南、福建等多个地区, 严重损害了我国养羊业的发展, 造成了较大的经济损失<sup>[5-11]</sup>。目前尚无针对该病的疫苗和特效治疗方法, 主要依靠清除带病羊以达到净化的目的<sup>[12]</sup>。本文从羊地方性鼻内肿瘤病毒的病原学特点、致病机制、流行病学特征、诊断及防治措施等方面的研究进展进行介绍, 以期为该病的预防和控制提供参考。

## 1 病原学

### 1.1 ENTV 基本情况

ENTV 属于逆转录病毒科、正逆转录病毒亚科, 其基因序列符合  $\beta$  逆转录病毒属特征<sup>[12]</sup>。它与绵羊肺腺瘤病毒 (jaagsiekte sheep retrovirus, JSRV)、内源性逆转录病毒 (endogenous retrovirus, ERV) 高度同源<sup>[13]</sup>。因感染宿主不同, ENTV 分为感染绵羊的 ENTV-1<sup>[1]</sup> 和感染山羊的 ENTV-2<sup>[2]</sup>。在电镜下观察, ENTV-1 和 ENTV-2 病毒粒子结构相似, 均呈圆形或椭圆形; ENTV-1 直径约 80–110 nm, ENTV-2 直径约 90–110 nm, 表面有大量纤突, 内层为电子致密的类核<sup>[3]</sup>。ENTV 病毒粒子形态及基因组结构与 B 型和 D 型逆转录病毒有相似之处, 但不属于 B 型或 D 型中的任何一种, 因此又被称为 B/D 嵌合型逆转录病毒<sup>[3]</sup>。

虽然 ENTV 的体外细胞培养体系长期以来尚未成功建立, 但近年来科研人员在此方向取得了可喜的研究进展。2010 年, Walsh 等<sup>[14]</sup> 尝试建立了多株鼻肿瘤细胞克隆, 但多数细胞克隆在传代至第 5 代时就丢失了 ENTV-1 前病毒, 只有 1 个多克隆细胞系仍保留有 ENTV-1 前病毒, 这些肿瘤细胞可能为体外研究 ENTV-1 提供一个系统。2016 年, Walsh 等<sup>[15]</sup> 构建了首个 ENTV-1 的感染性分子克隆, 将其转染到 HEK 293T 细胞中可产生成熟的病毒颗粒; 该分子克

隆产生的病毒可用于相关实验以实现科赫法则，并证明 ENTV-1 是诱导绵羊 ENA 的必要和充分条件。2024 年，Li 等<sup>[16]</sup>利用含血清培养体系从山羊肿瘤组织中分离、培养并纯化出了一株新的鼻腺癌细胞系，命名为“ENA-1 细胞”；该细胞系传代稳定，可连续传至第 17 代时仍携带 ENTV-2 核酸，具备上皮型肿瘤的典型形态特征，具有很强的增殖潜能和致癌性；电子显微镜下还能在细胞质中观察到未成熟的病毒颗粒。以上研究提示该细胞系在作为 ENTV-2 的体外研究模型方面具有重要应用潜力。

## 1.2 ENTV 基因组结构

ENTV 的基因组是一个长度为 7.5 kb 的单股、正链 RNA，具有逆转录病毒基因组结构特征。其基因组结构为 5'-U5-gag-pro-pol-env-U3-3'，两端是 5' 和 3' 端的非翻译区和长末端重复序列(long terminal repeat, LTR)，中间编码区由 *gag*、*pro*、*pol*、*env* 这 4 个基因组成<sup>[17]</sup>。与高度同源的 JSRV 相比，ENTV-1 与之在氨基酸序列的一致性为 95%，二者存在差异的地方主要集中在 3 个主要区域，分别为 *env* 的 3' 端、LTR 的非编码 U3 区域以及绵羊  $\beta$  逆转录病毒特有的编码区 *Orf-x*<sup>[1]</sup>。在 JSRV 和 ENTV-2 的基因组中 *Orf-x* 是 *pol* 中的一个备用开放阅读框，它在所有 JSRV 分离株中均是保守的，但预测的蛋白质尚未被检测到；相对而言，ENTV-1 在 *Orf-x* 阅读框中包含 2 个终止密码子，这可能导致 *Orf-x* 蛋白无法正常表达，因此该蛋白很可能对 ENTV-1 复制过程不具有重要作用<sup>[18]</sup>。

逆转录病毒 LTR 由 U3-R-U5 组成<sup>[7]</sup>，ENTV LTR 同其他逆转录病毒一样，其 5' 端 LTR U3 区域包含病毒复制所必需的顺式作用序列和病毒特异性启动子和增强子，后者主要负责逆转录病毒转录的调控信号；3' 端 LTR U3 区域通过多聚腺苷酸化信号序列区终止病毒转录<sup>[14,19]</sup>。对于许多逆转录病毒，U3 增强子元件以细胞类型特异性的方式驱动病毒基因表达<sup>[18]</sup>。JSRV 与 ENTV 相比，U3 区域之间的差异很大，

可能会影响它们的转录特异性和细胞嗜性<sup>[20]</sup>。

*gag* 基因负责编码结构蛋白，调节病毒粒子的组装。*gag* 编码产生 *gag* 蛋白前体，在蛋白酶的催化作用下，会裂解为基质蛋白(matrix protein, MA)、衣壳蛋白(capsid protein, CA)以及核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, NC)<sup>[21-22]</sup>。MA 主要介导蛋白质与病毒膜结构的结合过程<sup>[23]</sup>；NC 分子内部含有 2 个锌指结构域，有助于核衣壳锚定到基因组 RNA 上，调控 NC 与病毒基因组之间的结合效率及稳定性，共同构成病毒核心结构<sup>[21]</sup>；CA 是构成病毒粒子双层壳结构内层壳体的关键组分，同时对病毒粒子核心构造的形成和病毒进入细胞后的复制过程起重要作用<sup>[23]</sup>。对于逆转录病毒而言，Gag 的氨基酸序列同源性较高，有大量逆转录病毒属的群特异性抗原，绝大多数逆转录病毒均能与针对该同源区的特异性抗体发生靶向结合反应<sup>[21]</sup>。

*pro* 基因编码一种双功能的蛋白酶，该蛋白通过核糖体的移码机制表达为 *gag-pro* 融合蛋白。Pro 包含 2 个结构域，一个是蛋白酶样结构域，具有嘧啶脱氧核糖核苷三磷酸酶(deoxyuridine triphosphatase, dUTPase)活性，其他逆转录病毒也有该类结构域；另一个是活性蛋白酶(protease, PR)结构域<sup>[1]</sup>。在逆转录病毒中蛋白酶通常以无活性的蛋白前体存在于新组装的病毒颗粒中，当病毒颗粒从宿主细胞释放后，蛋白酶水解切割 *gag* 和 *gag-pol* 前体多聚蛋白，使其成为成熟病毒颗粒的功能蛋白<sup>[24]</sup>。

*pol* 基因编码逆转录酶(reverse transcriptase, RT)和整合酶(integrase, IN)<sup>[3]</sup>。*pol* 通过核糖体移码表达为 *gag-pro-pol* 蛋白前体。对于逆转录病毒而言，RT 以 tRNA 作为引物，病毒 RNA 为模板，催化合成互补的 DNA，形成 RNA-DNA 杂化双链<sup>[21]</sup>。随后，杂化双链中的 RNA 被 RT 中的 RNA 酶活性水解，最后在 DNA 聚合酶活性下由负链 DNA 复制成双链 DNA<sup>[25-26]</sup>。IN 能够将逆转录产生的病毒 DNA 整合到宿主细胞的基因组中<sup>[1]</sup>。*pol* 内含有一个额外的开放阅读框，

即 *Orf-x*, 是 ENTV 遗传多样性最高的蛋白质编码序列<sup>[1,27]</sup>。

*env* 基因编码囊膜糖蛋白, 是一种 I 型跨膜蛋白, 主要诱导肿瘤的发生<sup>[28]</sup>。Env 含有 2 个切割位点, 将其切割为表面蛋白(surface, SU)和跨膜蛋白(transmembrane, TM)<sup>[29]</sup>。SU 能诱导宿主产生中和抗体, 可用于抗体制备和特异性免疫检测<sup>[29]</sup>, 同时与细胞表面受体糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白透明质酸酶 2 (hyaluronidase 2, Hyal 2)结合, 介导病毒与宿主细胞的结合<sup>[30]</sup>。TM 直接参与病毒膜融合过程, 其结构包含一个 N 端融合肽、一个中央卷曲螺旋区域、一个跨膜结构域以及一个 C 端胞质尾区<sup>[31]</sup>。Env 的胞质尾区对其融合活性具有抑制作用, 导致 ENTV 宿主感染范围窄, 且构建的假病毒载体转导效率低; 通过截短该区域, 可解除其对融合活性的抑制, 增强 Env 介导的靶细胞进入效率<sup>[32]</sup>。

### 1.3 致病机制

#### 1.3.1 感染机制

ENTV 属于逆转录病毒。ENTV 感染细胞后, 病毒粒子附着在宿主细胞上, 通过膜融合方式进入宿主细胞; 在这个过程中 Env 蛋白的 SU 亚基首先与宿主细胞表面的受体 Hyal 2 结合, 而且 SU 亚基上的 2 个氨基酸位点(N191、S195)在 ENTV 进入细胞过程中发挥关键作用<sup>[30,33]</sup>。当与受体结合后, SU 亚基发生构象变化, 最终引发 TM 亚基介导的膜融合<sup>[31]</sup>。与 JSRV 相比, ENTV 的融合性和感染性较低, 主要是其 *env* 调控融合活性的核心决定簇 N191、S195 结构不同, 导致其对低 pH 条件下受体介导的融合触发不敏感, 只有当 pH 低至 4.0–4.5 时才会促进 TM 亚基与宿主细胞的融合, 继而进入宿主细胞内<sup>[33]</sup>。ENTV 复制机制目前尚未得到明确研究, 但可能与其他逆转录病毒如 JSRV 复制过程一致: 病毒粒子进入细胞后, 核衣壳降解, 释放出病毒基因组 RNA 及逆转录所需的酶; 在逆转录酶作用下, 以病毒 RNA 为模板合成 cDNA 链; 在 IN 催化下, 将病毒 DNA

整合到宿主细胞的 DNA 中形成 ENTV 的前病毒; 前病毒 DNA 利用宿主细胞的转录机制在 RNA 聚合酶作用下生成病毒 RNA, 进而通过宿主蛋白合成机制翻译出病毒蛋白, 组装为未成熟的病毒粒子; 组装完成的病毒从细胞释放后, 通过蛋白酶切割实现成熟, 最终形成具有感染性的子代病毒<sup>[34]</sup>。

#### 1.3.2 致瘤因子及其作用机制

ENTV 主要通过呼吸道黏膜感染, 经发病羊产生的口鼻分泌物直接或间接传播, 感染宿主鼻甲和鼻筛骨黏膜上皮细胞后产生致瘤性转化, 引起鼻内肿瘤<sup>[1]</sup>。一般认为, *env* 基因编码的包膜糖蛋白具有致癌性, 可诱导肿瘤形成<sup>[28]</sup>。*gag* 基因也在肿瘤发生中发挥作用, 研究表明, Gag 蛋白通过激活 JAK2-STAT5 信号通路促进肿瘤的生长<sup>[35]</sup>。2002 年 Dirks 等<sup>[28]</sup>将携带 ENTV *env* 基因的质粒 pSX2.Eenv 转染至 NIH 3T3 细胞, 结果显示 ENTV 的 Env 蛋白可以转化培养的细胞, 这很可能是动物肿瘤形成的原因。2006 年, Wootton 等<sup>[36]</sup>构建 JSRV 和 ENTV 的 *env* 基因腺病毒载体并在免疫缺陷小鼠体内表达, 研究发现该载体仅诱发了小鼠肺部肿瘤, 而在鼻腔中未观察到肿瘤组织增生, 这表明 ENTV *env* 基因虽然在小鼠体内具有致瘤性, 但不具有致瘤组织特异性, 可能有其他因素介导了 ENTV 诱导肿瘤的组织特异性。同年, De Las Heras 等<sup>[37]</sup>对采集的 ENA 和绵羊肺腺瘤病(ovine pulmonary adenomatosis, OPA)肿瘤组织进行常规免疫组化流程, 使用磷酸化状态特异性抗体进行检测, 结果表明 2 种肿瘤中均存在 Raf-MEK-MAPK 通路的激活。近年来, Maeda 等<sup>[38-39]</sup>为了探究 ENTV Env 蛋白介导细胞转化的信号通路, 先后构建 ENTV-1 Env 和 ENTV-2 Env 的表达载体进行转染, 发现 ENTV-1 Env 和 ENTV-2 Env 都通过激活 PI3K-Akt-mTOR 和 Ras-MEK-ERK 两条信号通路诱导细胞转化, 提示以上信号通路在 ENTV 致瘤机制中扮演重要角色。

在病毒感染致瘤过程中 LTR U3 区可影响肿

瘤发生的组织特异性。2019年, Rosales Gerpe等<sup>[20]</sup>以 JSRV 病毒基因组为骨架, 分别嵌合 ENTV 的不同基因片段, 建立了 ENTV-JSRV 嵌合病毒, 通过在使用嵌合病毒及带有 ENTV Env (Eenv)与 JSRV Env (Jenv)假型化慢病毒的离体绵羊肺组织和鼻甲组织切片模型中进行实验, 发现 JSRV 和 ENTV 的组织嗜性是由包膜蛋白 Env 与 U3 启动子共同协调决定的。另外, ENTV-1、ENTV-2 在 LTR U3 区的基因同源性低, 即基因序列的差异较大, 这种遗传差异导致 ENTV-1、ENTV-2 能够感染不同物种的鼻腔黏膜上皮细胞<sup>[1]</sup>。综上所述, ENTV 的致病机理是一个复杂的过程, 目前学术界尚未完全解析其相关机制。未来更为深入的研究将有助于剖析 ENTV 感染宿主并引发疾病的具体过程, 为防控该病提供坚实的理论支撑。

## 2 流行病学特征

### 2.1 流行情况

ENA 一年四季均可发生, 在冬春寒冷时节病症更加明显, 多呈散发, 有时呈现地方性流行。不同地区感染羊群发病率差异很大, 从 0.1%–0.3% 到 2%–15% 不等<sup>[5]</sup>。羊群中出现首例病例后数年, 发病率会上升<sup>[3]</sup>。病羊及带毒羊是主要传染源, 主要通过呼吸道黏膜感染, 发病羊产生的口鼻分泌物直接或间接接触传播; 除了鼻液, 还可以通过患病羊的精液、乳汁垂直传播<sup>[40]</sup>。该病传播速度比较慢, 潜伏期比较长, 可达数月甚至数年<sup>[41]</sup>。主要易感动物为 2–4 岁的青年羊或成年羊<sup>[12]</sup>, 但也有幼龄羊感染 ENTV 的病例<sup>[42]</sup>。ENTV 感染发病率不高, 感染后从出现临床症状到死亡的病程为 3 周至 9 个月或更长时间, 但死亡率可达 100%<sup>[4]</sup>。

ENA 的发生最早于德国被记录<sup>[43]</sup>, 随后在阿尔及利亚<sup>[44]</sup>、加拿大<sup>[45]</sup>、西班牙<sup>[46]</sup>、土耳其<sup>[47]</sup>、巴西<sup>[48]</sup>等多个国家也相继出现 ENA 病例。除澳大利亚和新西兰外, 几乎所有养殖山

羊和绵羊的主要国家和地区均发现 ENA 感染<sup>[3]</sup>。我国目前发现的 ENA 以山羊中的 ENTV-2 感染为主。自 1995 年内蒙古<sup>[49]</sup>报告了第一例山羊 ENA 病例以来, ENA 在我国中西部地区零星发生。近年来, 山羊感染 ENA 不断蔓延, 有逐渐扩大的趋势<sup>[50]</sup>。目前陕西<sup>[5]</sup>、四川<sup>[6]</sup>、安徽<sup>[7]</sup>、重庆<sup>[8]</sup>、广东<sup>[9]</sup>、云南<sup>[10]</sup>、福建<sup>[11]</sup>等多个地区均有报告 ENA 病例。

### 2.2 变异特征

近年来, 各国学者对来自不同地区的病毒基因组序列进行测定和分析, 不断丰富了 ENTV 的遗传信息和变异特征。2010 年, Walsh 等<sup>[14]</sup>对来自加拿大和美国传统饲养的绵羊 ENA 临床样本中分离得到的 10 株 ENTV-1 进行了全基因组测序; 序列分析结果显示, 北美型 ENTV-1 (ENTV-1 NA)与欧洲型 ENTV-1 (ENTV-1 EU)的基因组序列一致性超过 96%, 亲缘关系极近, 且所有 ENTV-1 分离株的氨基酸保守性非常高; 在两者的序列差异中氨基酸差异主要集中在 *Orf-x* 基因区域; 除 *Orf-x* 外, LTR 是两者差异最集中的另一区域。

在 ENTV-2 遗传变异方面, 2017 年 He 等<sup>[51]</sup>通过逆转录 PCR (reverse transcription PCR, RT-PCR)和进一步测序获得了来自陕西省的 4 个 ENTV-2 病毒分离株的完整基因组序列, 序列分析显示与其他的 ENTV-2 毒株对比, 主要序列差异存在于 LTR、Gag 的 VR1 和 VR2、*Orf-x* 以及 Env TM 区。2019 年, Ye 等<sup>[8]</sup>在重庆山羊养殖场通过 RT-PCR 检测到 ENTV-2 感染, 并测定了其中一个毒株(CQ1)的完整序列; 系统发育分析表明, ENTV-2 毒株序列间存在高度的遗传异质性, 可划分为 2 个主要谱系; 谱系 1 由中国来源的毒株组成, 并可进一步分为 1.1、1.2、1.3 和 1.4 四个亚系, 其中 CQ1 单独属于 1.3 亚系; 谱系 2 由英国报道的 ENTV-2 分离株组成。2024 年, Li 等<sup>[50]</sup>从重庆某山羊场获得了一株 ENTV-2 毒株(CQ2), 通过对其全基因组测序和系统发育分析发现 CQ2 为不同亚谱系毒株间通

过 *pro* 和 *pol* 基因区重组形成的重组毒株。同年, 李翎旭等<sup>[19]</sup>在安徽地区山羊感染 ENTV-2 的病例中采用 RT-PCR 扩增、测序和拼接获得 2 个 ENTV-2 毒株的全基因组序列, 序列分析显示其与国内福建株、广西株同源性较高, 并且处于同一进化分支, 进一步丰富了我国 ENTV-2 的基因组数据库。2025 年, Li 等<sup>[52]</sup>在重庆市大足黑山羊养殖场的 ENA 病例中成功获得了 ENTV-2 全长基因组序列, 命名为 ENTV-2 CQ; 系统发育分析显示, ENTV-2 CQ 归属于 ENTV-2 分支, 与中国本土流行毒株的同源性显著高于其他国家毒株; 进一步分析发现, ENTV-2 CQ 与福建株核苷酸同源性最高, 二者位于同一主要进化分支, 并与 2015–2022 年间中国多地的分离株密切相关, 提示 ENTV-2 在中国可能存在地理聚集性的传播与进化特征。

### 3 诊断与检测

#### 3.1 临床诊断

ENA 的临床诊断主要包括流行病学调查、临床症状及病理剖检等。山羊和绵羊的 ENA 临床症状相似, 均表现为鼻孔有少量浆液性鼻液, 且呼吸困难。结合早期典型临床症状(呼吸困难、打鼾、咳嗽、流鼻涕)以及后期因鼻腔狭窄引发的呼吸音改变、面骨变形、消瘦甚至死亡等情况均可作为初步诊断依据, 但这些早期症状与引起感冒样症状的疾病相似, 如需确诊还需要进一步剖检<sup>[2,48]</sup>。

剖检时肉眼可观察到鼻腔内有肿瘤组织生长, 摘除肿瘤制作组织切片可用于病理组织学检查。沿矢状面打开颅骨, 常可在筛骨区域内看见单侧或双侧肿瘤增生物。病变最早起源于鼻筛骨<sup>[3]</sup>, 鼻甲结构发生改变, 形成多叶状或颗粒状的柔软息肉状组织<sup>[3,12]</sup>。随着肿瘤生长并入侵鼻骨、筛骨等周围健康组织, 筛窦结构逐渐丧失, 息肉完全填充该鼻区导致骨骼萎缩或变形, 后期可见骨质完全软化或穿孔<sup>[3]</sup>。肿瘤颜色

呈白色、灰白色或红色, 质地柔软或坚硬, 表面呈结节状、圆柱状或叶片状<sup>[49]</sup>。绵羊和山羊的鼻内肿瘤在肉眼观察下无重大差异, 但山羊肿瘤中常见大量炎性息肉<sup>[3,49]</sup>。ENA 肿瘤组织病理学特征高度相似, 均为起源于筛骨黏膜浆液腺和黏液腺的腺上皮良性肿瘤。瘤细胞形态基本一致, 排列成大小、形态不规则的腺泡, 分化程度较高、无明显异型性<sup>[53]</sup>。以上均可作为 ENA 的临床诊断方法, 但病理组织检查取材困难、程序繁琐、耗时长, 不利于一线临床诊断。

#### 3.2 实验室诊断

##### 3.2.1 血清学诊断

长期以来, 关于血清学检测 ENTV 特异性抗体的报道不多, 且一般抗体检出率较低。多数研究者认为, ENTV 等逆转录病毒具有免疫抑制性, 不能刺激机体产生特异性免疫应答<sup>[54-56]</sup>。2014 年, Walsh 等<sup>[57]</sup>建立了酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、蛋白质印记法和病毒中和技术, 在绵羊血清中检测出 ENTV-1 的中和抗体, 但研究发现血清抗体水平与疾病进程的关联性较弱。2016 年, Walsh 等<sup>[29]</sup>又从 6 只感染 ENTV-1 的羔羊血清中检测到了中和抗体, 表明绵羊感染 ENTV-1 可以产生免疫反应, 这一结果证实绵羊感染 ENTV-1 后可启动免疫应答, 但其血清抗体检出率较低, 提示病毒可能存在免疫逃避。2023 年, 江锦秀等<sup>[58]</sup>通过制备并纯化能稳定分泌 ENTV-2 特异性单克隆抗体(monoclonal antibody, MAb)的细胞株, 建立了用于检测鼻液样品中 ENTV-2 的间接 ELISA 方法, 实现了 ENTV-2 的快速鉴别, 这为未来 ENA 的血清学诊断提供了新的思路。2025 年, Zhao 等<sup>[59]</sup>成功制备了抗 ENTV-2 衣壳蛋白 p27 的单克隆抗体和多克隆抗体, 并鉴定出其中单克隆抗体所识别的表位在不同 ENTV-2 分离株中高度保守; 基于此, 该团队建立了一种抗原捕获酶联免疫吸附测定法(antigen capture ELISA, acELISA), 采用上述单克隆抗体作为捕获抗体, 多克隆抗体作为检测抗体, 用于特异

性检测鼻分泌物中的 ENTV-2 p27 蛋白。该方法具有较高的特异性、敏感性与可重复性，为 ENTV-2 感染的检测提供了可靠工具。

### 3.2.2 分子生物学诊断

目前，用于检测 ENTV 的最广泛、常用的方法主要是分子生物学检测方法，如 RT-PCR、RT-qPCR、巢氏及半巢氏 PCR 等(表 1)。1996 年，Cousens 等<sup>[60]</sup>利用 RT-PCR 和限制性酶切分析法建立了 ENTV 的检测方法，能够同时鉴别 ENTV-1 和 ENTV-2。2003 年，Ortín 等<sup>[2]</sup>建立了一种 RT-PCR 方法和半巢氏 PCR 方法。2014 年，郝中香等<sup>[61]</sup>建立了山羊鼻内肿瘤病毒 RT-PCR 检测方法。然而，传统 PCR 敏感度低，且感染羊早期体内病毒载量不高，存在一定的局限性。更

多学者开始研究实时荧光定量 PCR，相较于传统 PCR，荧光定量 PCR 特异性好、灵敏度高、操作便捷，还能够定性定量地检测核酸。2019 年，Apostolidi 等<sup>[17]</sup>针对 ENTV-2 的 *env* 基因建立了荧光探针的一管式 RT-qPCR 方法，最低检出限为  $5.7 \times 10^1$  copies/ $\mu\text{L}$ 。同年，Huang 等<sup>[62]</sup>建立了一种基于 EvaGreen 染料的实时荧光定量 PCR 检测方法，可用于检测 ENTV-2，最低检出限为  $3.0 \times 10^1$  copies/ $\mu\text{L}$ 。2021 年，肖霜艳等<sup>[63]</sup>利用 ENTV-2 的 *env* 基因设计特异性引物和探针，建立了 ENTV-2 的荧光定量 PCR 检测方法。2021 年，He 等<sup>[64]</sup>利用 ENTV-2 的 *gag* 基因设计特异性引物和探针，建立了 ENTV-2 的 SYBR Green 实时荧光定量 PCR 检测方法，最低检测

表1 ENTV的分子生物学检测方法

Table 1 Molecular biology detection methods for ENTV

检测方法 Methods	靶标 Targets	引物/探针序列 Primer/probe sequences (5'→3')	参考文献 References
RT-PCR	ENTV-gag	F: GCTGCTTTRAGACCTTATCGAAA R: ATACTGCAGCYCGATGGCCAG	[60]
RT-PCR	ENTV-1-LTR	F: AAGCAAGTTAAGTAACTTGAGATC R: GCTTAGCCGTCCTAAAAGAG	[2]
RT-PCR	ENTV-2-gag	F: AAATGCGACCTTCCGATAATGATGA R: CTTCTGTAGCGGGGACATATT-CTCA	[61]
RT-qPCR (Probe)	ENTV-2-env-U3	F: CCTAACCTTCATTCRTTATGGCARAGT R: CACCGGATCCTTAYGTAATCRGATTCCTG Probe: FAM-TGTTTAGTTCCTTGCCTCCTCGTGG-IBFQ	[17]
RT-qPCR (EvaGreen)	ENTV-2-env	F: GAGGCAAATTGAGGCGTTGAT R: CCCGTTCTGCATTCGCTGTAG	[62]
RT-qPCR (Probe)	ENTV-2-env	F: ATGGCAATAGTTTATATCTGCAAT R: GATGGCCTTGATCAACATAAATGG Probe: FAM-ATATAAGAATCCCGTAACACCTACATCTC-BHQ1	[63]
RT-qPCR (SYBRGreen)	ENTV-2-gag	F: GTCCCTAAAAATGCGACCTT R: GCGACTCCTGAGTTCTGTAAAACCAC	[64]
HRM	ENTV-2-env	F: TCATACTGTGGATTCCCTGTC R: CTAACCTACATCATATAAAGCTGATAGTC	[65]
RT-qPCR (Probe)	ENTV-2-env	F: TGGTACGATGAGACTGCCTTAGAG R: CACTTTCGTGACATTATATGACAGG Probe: FAM-CCGCAAGGAAAGAAGTGTGAGCCTGATT-BHQ1	[66]
RT-qPCR (Probe)	ENTV-2-pro	F: GCCTCCTATACAGTACTAGCACCTG R: GATATTAGCTTCCGCTCCTAATAGA Probe: FAM-TGCCTCCAGGGACAGCTGGATTGCTC-BHQ1	[67]

限为  $3.68 \times 10^1$  copies/ $\mu\text{L}$ 。2022 年, 张靖鹏等<sup>[65]</sup>针对 ENTV-2 的 *env* 基因的保守序列设计 1 对特异性引物, 建立高分辨率熔解曲线 (high-resolution melting curve, HRM) 检测方法, HRM 具有特异性强、灵敏度高、重复性好、操作简单、价格低廉、检测快速等优点, 最低检出限为  $8.27 \times 10^1$  copies/ $\mu\text{L}$ 。2024 年, 李鹏飞等<sup>[66]</sup>利用 ENTV-2 *env* 基因保守区域设计引物, 建立 ENTV-2 TaqMan 探针荧光定量 RT-PCR 检测方法, 具有良好的特异性。这些检测方法为 ENTV 的检测提供了一种快捷、便利、准确的方法, 也为 ENA 疾病的净化奠定了良好的基础。2025 年, Li 等<sup>[67]</sup>针对 ENTV-2 *pro* 基因的保守区设计出特异性引物与 TaqMan 探针, 成功建立了一种 RT-qPCR 检测方法, 可实现临床样本中病毒 RNA 的特异性扩增与定量检测; 该方法的最低检出限为  $2.73 \times 10^0$  copies/ $\mu\text{L}$ , 具有较好的检测灵敏度, 为 ENTV-2 的分子诊断提供了有效工具。

### 3.2.3 影像学诊断

影像学诊断对 ENA 早期诊断具有很高的诊断价值和参考意义<sup>[68]</sup>, 目前常见技术包括 X 线摄影、平扫及增强 CT 以及磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI); X 射线检查可显示鼻腔内的密度改变, 但受鼻腔结构复杂、组织重叠等因素影响, 其准确性、清晰度及敏感性存在不足; CT 能清晰呈现肿瘤的病变部位及周围骨质破坏情况; MRI 则可有效鉴别肿瘤与鼻窦炎病变, 更精准地明确病变范围及临床分期<sup>[69]</sup>。CT 与 MRI 均可对 ENA 作出准确诊断, 并能清晰显示肿瘤的位置、大小、边界及侵袭范围, 但受限于层厚及空间分辨率, 二者对早期微小病变的检出易出现漏诊。CT 或 MRI 增强扫描通过造影剂强化病灶对比, 可在一定程度上弥补这一技术局限。鉴于 CT 扫描速度较快且经济性较好, 其可作为 ENA 影像学诊断的首选方法<sup>[68]</sup>。同时 CT 与临床检查相比, 其诊断准确性更高。它能够可视化复杂的解剖结构,

通过多平面重建, 清晰显示肿瘤与周围骨骼、血管、气道的空间关系, 避免二维图像的结构重叠; 针对鼻腔气道设计了专用图像以评估气流, 确保气道壁、气体、病变的边界清晰可辨, 在涉及多处病变或病变不明确的病例中特别有价值<sup>[70]</sup>。然而, 在临床实践中还需综合考量造影剂成本、辐射剂量控制及麻醉风险等实际因素。

## 4 防治措施

在羊基因组中存在内源性逆转录病毒, 其与 ENTV 在进化上高度同源, 二者基因组均含典型逆转录病毒结构基因 (*gag*、*pro*、*pol*、*env*) 及 LTR, 且核苷酸一致性高达 85%–89%。因此, 内源性逆转录病毒可能诱导机体产生免疫耐受, 使机体对 ENTV 缺乏有效的免疫应答<sup>[71]</sup>, 这给有效疫苗的开发带来诸多困难, 目前尚无有效的疫苗或特效治疗方法可用于该病<sup>[59]</sup>。对于具有重要价值的动物可采用手术方法切除肿瘤以缓解动物呼吸困难、延长其生命, 但这种方式并不能根除肿瘤。因此, 当前防控 ENA 主要采用综合性防控措施, 首先应加强生物安全措施, 定期对养殖场进行消毒清洁, 确保水源和饲料来源安全。同时, 避免本场羊只与其他养殖场的羊只、人员、车辆交叉接触, 严格执行引种检疫和隔离制度, 防范病原传入<sup>[72]</sup>。其次, 一旦发现疑似 ENA 病例, 应立即对患病羊只进行隔离管控, 及时开展 PCR 检测或剖检, 同时对整群羊开展多轮鼻拭子 PCR 筛查。一经确诊, 可考虑扑杀病羊、淘汰带毒羊以实现羊群净化<sup>[73]</sup>。最后, 要加强日常饲养管理, 降低羊群密度, 增强羊群抵抗力, 保持圈舍清洁卫生, 定期对羊群开展病原检测, 培育健康羊群<sup>[74]</sup>。

## 5 总结与展望

ENA 呈地方性流行, 其潜伏期长, 发病率虽相对较低, 但致死率可达 100%。该病导致羊

的生产性能显著下降, 给畜牧业造成较大经济损失。由于 ENTV 具有免疫应答缺失的特点, 目前难以开发出有效的疫苗, 同时缺乏商品化快速诊断试剂盒等产品, 这为防控工作带来了持续挑战。未来需进一步加强对 ENTV-1 和 ENTV-2 的病原学方面研究, 特别是与病毒组织嗜性和致病机理相关的基因功能研究。同时, 应尽快建立稳定的体外细胞培养体系, 并发展特异性强和灵敏度高的检测技术, 为临床诊断提供可靠手段。此外, 有必要在我国主要养羊区域开展流行病学调查, 明确该病流行区域、流行规律及传播特征, 为科学制订针对 ENA 的预防、控制措施以及后续净化方案提供重要依据。

### 作者贡献声明

仇婕: 获取基金, 撰写文章, 编辑、审阅与修改; 李浩林: 审阅与修改; 牛静轶: 审阅; 叶超: 提出概念, 获取基金, 编辑、撰写文章、审阅。

### 作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

### 参考文献

- [1] COUSENS C, MINGUIJON E, DALZIEL RG, ORTIN A, GARCIA M, PARK J, GONZALEZ L, SHARP JM, DE LAS HERAS M. Complete sequence of enzootic nasal tumor virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumors of sheep[J]. *Journal of Virology*, 1999, 73(5): 3986-3993.
- [2] ORTÍN A, COUSENS C, MINGUIJÓN E, PASCUAL Z, de VILLARREAL MP, SHARP JM, de las HERAS M. Characterization of enzootic nasal tumour virus of goats: complete sequence and tissue distribution[J]. *The Journal of General Virology*, 2003, 84(8): 2245-2252.
- [3] De LAS HERAS M, ORTÍN A, COUSENS C, MINGUIJÓN E, SHARP JM. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep and goats[J]. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 2003, 275: 201-223.
- [4] 张国俊, 冯迎春, 颜其贵, 郭万柱, 王小玉. 山羊和绵羊地方性鼻内腺癌研究进展[J]. *动物医学进展*, 2009, 30(11): 101-104.  
ZHANG GJ, FENG YC, YAN QG, GUO WZ, WANG XY. Progress on the enzootic nasal adenocarcinoma of sheep and goats[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2009, 30(11): 101-104 (in Chinese).
- [5] 王景, 周曼, 何亚鹏, 付明哲, 许信刚. 一起山羊地方性鼻内肿瘤的诊断[J]. *动物医学进展*, 2017, 38(2): 129-131.  
WANG J, ZHOU M, HE YP, FU MZ, XU XG. Diagnosis of enzootic nasal tumor in goats[J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2017, 38(2): 129-131 (in Chinese).
- [6] YI G, KAIYU W, QIGUI Y, ZHONGQIONG Y, YINGDONG Y, DEFANG C, JINLU H. Descriptive study of enzootic nasal adenocarcinoma in goats in southwestern China[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2010, 57(3): 197-200.
- [7] ECKSTRAND CD, CASTILLO D, McDONNELL SJ, HILLMAN CN, VAPNIARSKY N, SHANTHALINGAM S, de LAS HERAS M, MURPHY BG. Genetic variability and *in vitro* transcriptional permissibility of primary ovine beta-retrovirus promoter isolates[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2013, 74(11): 1421-1427.
- [8] YE C, HUANG QY, CHEN TT, JIANG JL, HOU FQ, XU DY, PENG YY, FANG RD, CHEN J. First detection and genotypic analysis of goat enzootic nasal tumor virus 2 in Chongqing, China[J]. *Archives of Virology*, 2019, 164(6): 1647-1650.
- [9] ZHAI SL, LV DH, XU ZH, YU JS, WEN XH, ZHANG H, CHEN QL, JIA CL, ZHOU XR, ZHAI Q, LI F, WOO PCY, LAU SKP, WANG D, WEI WK. A novel enzootic nasal tumor virus circulating in goats from Southern China[J]. *Viruses*, 2019, 11(10): 956.
- [10] 张娜西, 孟锦昕, 李钊, 何于雯, 王德琼, 李楠, 孙建美, 白方, 王静林. 云南省江城县山羊地方性鼻内肿瘤病毒检测及序列分析[J]. *中国动物检疫*, 2022, 39(6): 48-52.  
ZHANG NX, MENG JX, LI Z, HE YW, WANG DQ, LI N, SUN JM, BAI F, WANG JL. Detection and sequence analysis of goat enzootic nasal tumor virus in Jiangcheng County, Yunnan Province[J]. *China Animal Health Inspection*, 2022, 39(6): 48-52 (in Chinese).
- [11] 张靖鹏, 陈芹, 刘维巍, 陈勇, 江锦秀, 吴丹, 林裕胜, 方玉琴, 郑晓何, 黄守愚, 杨陈文, 林秀敏, 林银娇, 胡奇林, 毛坤明. 福建省福清市山羊地方性鼻内肿瘤病毒2型感染流行病学调查[J]. *中国动物检疫*, 2023, 40(6): 25-30.  
ZHANG JP, CHEN Q, LIU WW, CHEN Y, JIANG JX, WU D, LIN YS, FANG YQ, ZHENG XH, HUANG SY, YANG CW, LIN XM, LIN YJ, HU QL, MAO KM. Epidemiological investigation on goat endemic intranasal tumor virus type 2 in Fuqing City of Fujian Province[J]. *China Animal Health Inspection*, 2023, 40(6): 25-30 (in Chinese).
- [12] de LAS HERAS M, BOROBIA M, ORTÍN A, de LAS HERAS M, BOROBIA M, ORTÍN A. Neoplasia-associated wasting diseases with economic relevance in the sheep industry[J]. *Animals*, 2021, 11(2): 381.
- [13] PALMARINI M, HALLWIRTH C, YORK D, MURGIA C, de OLIVEIRA T, SPENCER T, FAN H. Molecular cloning and functional analysis of three type D endogenous retroviruses of sheep reveal a different cell tropism from that of the highly related exogenous jaagsiekte sheep retrovirus[J]. *Journal of Virology*, 2000,

- 74(17): 8065-8076.
- [14] WALSH SR, LINNERTH-PETRIK NM, LAPORTE AN, MENZIES PI, FOSTER RA, WOOTTON SK. Full-length genome sequence analysis of enzootic nasal tumor virus reveals an unusually high degree of genetic stability[J]. *Virus Research*, 2010, 151(1): 74-87.
- [15] WALSH SR, GERPE MCR, WOOTTON SK. Construction of a molecular clone of ovine enzootic nasal tumor virus[J]. *Virology Journal*, 2016, 13(1): 209.
- [16] LI LX, TAN WY, WANG Z, GUO WQ, YANG DJ, YAO DW, LI LX, TAN WY, WANG Z, GUO WQ, YANG DJ, YAO DW. Establishment and characterization of a new cell line from enzootic nasal adenocarcinoma in goats: ENA-1[J]. *Veterinary Sciences*, 2024, 11(6): 260.
- [17] APOSTOLIDI ED, PSALLA D, CHASSALEVRIS T, CHAINTOUTIS SC, GIADINIS ND, PSYCHAS V, DOVAS CI. Development of real-time PCR-based methods for the detection of enzootic nasal tumor virus 2 in goats[J]. *Archives of Virology*, 2019, 164(3): 707-716.
- [18] MCGEE-ESTRADA K, FAN H. Comparison of LTR enhancer elements in sheep beta retroviruses: insights into the basis for tissue-specific expression[J]. *Virus Genes*, 2007, 35(2): 303-312.
- [19] 李翎旭, 王珍, 郭文晴, 林子彦, 常广军, 姚大伟. 山羊地方性鼻内肿瘤病毒安徽株全基因组序列分析[J]. *中国兽医学报*, 2024, 44(11): 2341-2347.  
LI LX, WANG Z, GUO WQ, LIN ZY, CHANG GJ, YAO DW. Whole-genome sequence analysis of Anhui strain of enzootic nasal tumor virus in goats[J]. *Chinese Journal of Veterinary Science*, 2024, 44(11): 2341-2347 (in Chinese).
- [20] ROSALES GERPE MC, van LIESHOUT LP, DOMM JM, INGRAO JC, DATU J, WALSH SR, YU DL, de JONG J, KRELL PJ, WOOTTON SK. The U3 and Env proteins of jaagsiekte sheep retrovirus and enzootic nasal tumor virus both contribute to tissue tropism[J]. *Viruses*, 2019, 11(11): 1061.
- [21] 冯迎春, 颜其贵, 郭万柱, 王小玉, 舒蕾. 山羊地方性鼻内肿瘤病毒ENTV-SC株基因组cDNA文库的构建及生物信息学分析[J]. *中国兽医科学*, 2011, 41(2): 126-130.  
FENG YC, YAN QG, GUO WZ, WANG XY, SHU L. Construction and bioinformatics analysis of cDNA library of goat enzootic nasal tumor virus SC strain[J]. *Veterinary Science in China*, 2011, 41(2): 126-130 (in Chinese).
- [22] ZÁBRANSKÝ A, SAKALIAN M, PICHOVÁ I. Localization of self-interacting domains within betaretrovirus Gag polyproteins[J]. *Virology*, 2005, 332(2): 659-666.
- [23] FU W, DANG Q, NAGASHIMA K, FREED EO, PATHAK VK, HU WS. Effects of Gag mutation and processing on retroviral dimeric RNA maturation[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(3): 1242-1249.
- [24] KATO I, YASUNAGA T, IKAWA Y, YOSHINAKA Y. Inhibition of retroviral protease activity by an aspartyl proteinase inhibitor[J]. *Nature*, 1987, 329(6140): 654-656.
- [25] MARQUET R, ISEL C, EHRESMANN C, EHRESMANN B. tRNAs as primer of reverse transcriptases[J]. *Biochimie*, 1995, 77(1/2): 113-124.
- [26] HU WS, HUGHES SH. HIV-1 reverse transcription[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2012, 2(10): a006882.
- [27] ROSATI S, PITTAU M, ALBERTI A, POZZI S, YORK DF, SHARP JM, PALMARINI M. An accessory open reading frame (Orf-x) of jaagsiekte sheep retrovirus is conserved between different virus isolates[J]. *Virus Research*, 2000, 66(1): 109-116.
- [28] DIRKS C, DUH FM, RAI SK, LERMAN MI, MILLER AD. Mechanism of cell entry and transformation by enzootic nasal tumor virus[J]. *Journal of Virology*, 2002, 76(5): 2141-2149.
- [29] WALSH SR, STINSON KJ, WOOTTON SK. Seroconversion of sheep experimentally infected with enzootic nasal tumor virus[J]. *BMC Research Notes*, 2016, 9: 15.
- [30] MILLER AD. Hyaluronidase 2 and its intriguing role as a cell-entry receptor for oncogenic sheep retroviruses[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2008, 18(4): 296-301.
- [31] CÔTÉ M, KUCHARSKI TJ, LIU SL. Enzootic nasal tumor virus envelope requires a very acidic pH for fusion activation and infection[J]. *Journal of Virology*, 2008, 82(18): 9023-9034.
- [32] WALSH SR, de JONG JG, van VLOTEN JP, GERPE MCR, SANTRY LA, WOOTTON SK. Truncation of the enzootic nasal tumor virus envelope protein cytoplasmic tail increases Env-mediated fusion and infectivity[J]. *The Journal of General Virology*, 2017, 98(1): 108-120.
- [33] CÔTÉ M, ZHENG YM, ALBRITTON LM, LIU SL. Single residues in the surface subunits of oncogenic sheep retrovirus envelopes distinguish receptor-mediated triggering for fusion at low pH and infection[J]. *Virology*, 2011, 421(2): 173-183.
- [34] 段续接, 张培, 刘淑英. 绵羊肺腺瘤病毒致病机制研究进展[J]. *病毒学报*, 2024, 40(6): 1476-1485.  
DUAN XJ, ZHANG P, LIU SY. Research progress of jaagsiekte sheep retrovirus[J]. *Chinese Journal of Virology*, 2024, 40(6): 1476-1485 (in Chinese).
- [35] 潘启东, 曾显成, 杨彬德, 刘庆华, 徐泉明, 陈吉龙. 山羊地方性鼻内肿瘤病毒全基因组序列分析及其gag基因促肿瘤发生的机制研究[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(11): 3165-3174.  
PAN QD, ZENG XC, YANG BC, LIU QH, XU QM, CHEN JL. Analysis of complete genomic sequences of enzootic nasal tumor virus 2 and role of its gag gene in tumorigenesis[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2021, 52(11): 3165-3174 (in Chinese).
- [36] WOOTTON SK, HALBERT CL, MILLER AD. Envelope proteins of jaagsiekte sheep retrovirus and enzootic nasal tumor virus induce similar bronchioalveolar tumors in lungs of mice[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(18): 9322-9325.
- [37] De LAS HERAS M, ORTÍN A, BENITO A, SUMMERS C, FERRER LM, SHARP JM. *In-situ* demonstration of mitogen-activated protein kinase Erk 1/2 signalling pathway in contagious respiratory tumours of sheep and goats[J]. *Journal of Comparative Pathology*, 2006, 135(1): 1-10.
- [38] MAEDA N, FAN H. Signal transduction pathways

- utilized by enzootic nasal tumor virus (ENTV-1) envelope protein in transformation of rat epithelial cells resemble those used by jaagsiekte sheep retrovirus[J]. *Virus Genes*, 2008, 36(1): 147-155.
- [39] MAEDA N, INOSHIMA Y, de LAS HERAS M, MAENAKA K. Enzootic nasal tumor virus type 2 envelope of goats acts as a retroviral oncogene in cell transformation[J]. *Virus Genes*, 2021, 57(1): 50-59.
- [40] 江锦秀, 林裕胜, 江斌, 毛坤明, 游伟, 张靖鹏, 胡奇林. 福建山羊地方性鼻内肿瘤的分子流行病学调查[J]. *福建农业学报*, 2017, 32(8): 837-841.
- JIANG JX, LIN YS, JIANG B, MAO KM, YOU W, ZHANG JP, HU QL. Molecular epidemiology of enzootic nasal tumor virus on goats in Fujian[J]. *Fujian Journal of Agricultural Sciences*, 2017, 32(8): 837-841 (in Chinese).
- [41] KAWASAKO K, OKAMOTO M, KUROSAWA T, NAKADE T, KIRISAWA R, MIYASHOU T, KOMINE M, GO T, IMAZU S, TAKEUCHI N, TOMONAGA K, IKUTA K, AKIHARA Y, SHIMOYAMA Y, HIRAYAMA K, TANIYAMA H. Enzootic intranasal tumour virus infection in apparently healthy sheep in Japan[J]. *The Veterinary Record*, 2005, 157(4): 118-120.
- [42] WALSH SR, LINNERTH-PETRIK NM, YU DL, FOSTER RA, MENZIES PI, DIAZ-MÉNDEZ A, CHALMERS HJ, WOOTTON SK. Experimental transmission of enzootic nasal adenocarcinoma in sheep[J]. *Veterinary Research*, 2013, 44(1): 66.
- [43] NIEBERLE K. Über endemischen Krebs im siebbeen von schafen[J]. *Zeitschrift für Krebsforschung*, 1939, 49(2): 137-141.
- [44] SID N, EL HOUDA BELALMI N, BENHAMZA L, OUHIDA S, ZEBIRI ME, AYDOĞAN A, LEROUX C. First case report of enzootic nasal adenocarcinoma in "Ouled Djellal" ewe in Algeria[J]. *Open Veterinary Journal*, 2018, 8(1): 9-12.
- [45] MCKINNON AO, THORSEN J, HAYES MA, MISENER CR. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Canada[J]. *The Canadian Veterinary Journal*, 1982, 23(3): 88-94.
- [46] De LAS HERAS M, GARCÍA de JALÓN JA, BALAGUER L, BADIOLA JJ. Retrovirus-like particles in enzootic intranasal tumours in Spanish goats[J]. *The Veterinary Record*, 1988, 123(5): 135.
- [47] ÖZMEN Ö, SERPİN N. First case of enzootic nasal adenocarcinoma (*Ena*) in a sheep in Türkiye[J]. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2016, 1(1): 87.
- [48] De CECCO BS, LORENZETT MP, HENKER LC, WEBER MN, MOSÉNA ACS, BAUMBACH L, CANAL CW, DRIEMEIER D, PAVARINI SP, SONNE L. Detection of enzootic nasal tumor virus (ENTV) in a sheep flock in southern Brazil[J]. *Tropical Animal Health and Production*, 2019, 51(7): 2095-2098.
- [49] 林曦, 郝先谱, 赵振华, 禹旺盛, 顾玉芳, 宝国璞. 山羊鼻内腺瘤和腺癌的病理学研究[J]. *畜牧兽医学报*, 1995, 26(5): 455-461.
- LIN X, HAO XP, ZHAO ZH, YU WS, GU YF, BAO GP. Pathological studies on intranasal adenoma and adenocarcinoma in goats[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 1995, 26(5): 455-461 (in Chinese).
- [50] LI YX, NIU JY, LIU YY, DAI Y, NI HB, WANG JL, FANG RD, YE C, LI YX, NIU JY, LIU YY, DAI Y, NI HB, WANG JL, FANG RD, YE C. Genomic sequencing and analysis of enzootic nasal tumor virus type 2 provides evidence for recombination within the prevalent Chinese strains[J]. *Veterinary Sciences*, 2024, 11(6): 248.
- [51] HE YP, ZHANG Q, WANG J, ZHOU M, FU MZ, XU XG. Full-length genome sequence analysis of enzootic nasal tumor virus isolated from goats in China[J]. *Virology Journal*, 2017, 14(1): 141.
- [52] LI PF, CAO XA, WU JY, LIU XB, MAO SH, YUAN LG, SHANG YJ. Detection and analysis of enzootic nasal tumor virus 2 in China[J]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2025, 37(2): 10406387241310204.
- [53] MAO L, LI WL, HAO F, YANG LL, LI JZ, SUN M, ZHANG WW, LIU MJ, LUO XN, CHENG ZL. Research progress on emerging viral pathogens of small ruminants in China during the last decade[J]. *Viruses*, 2022, 14(6): 1288.
- [54] ROSATI S, KWANG J, TOLARI F, KEEN J. Characterization of enzootic nasal tumor virus capsid antigen[J]. *Veterinary Microbiology*, 1996, 53(3/4): 261-269.
- [55] ORTÍN A, MINGUIJÓN E, DEWAR P, GARCÍA M, FERRER LM, PALMARINI M, GONZALEZ L, SHARP JM, de LAS HERAS M. Lack of a specific immune response against a recombinant capsid protein of jaagsiekte sheep retrovirus in sheep and goats naturally affected by enzootic nasal tumour or sheep pulmonary adenomatosis[J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 1998, 61(2/3/4): 229-237.
- [56] MANGENEY M, HEIDMANN T. Tumor cells expressing a retroviral envelope escape immune rejection *in vivo*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(25): 14920-14925.
- [57] WALSH SR, STINSON KJ, MENZIES PI, WOOTTON SK. Development of an ante-mortem diagnostic test for enzootic nasal tumor virus and detection of neutralizing antibodies in host serum[J]. *The Journal of General Virology*, 2014, 95(Pt 8): 1843-1854.
- [58] 江锦秀, 林裕胜, 张靖鹏, 游伟, 张龙, 毛坤明, 胡奇林. 山羊地方性鼻内肿瘤病毒 MAb 的制备及间接 ELISA 方法的建立[J]. *中国预防兽医学报*, 2023, 45(1): 45-50.
- JIANG JX, LIN YS, ZHANG JP, YOU W, ZHANG L, MAO KM, HU QL. Preparation of monoclonal antibody against enzootic nasal tumor virus of goats and establishment of indirect ELISA method[J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*, 2023, 45(1): 45-50 (in Chinese).
- [59] ZHAO Y, WANG JL, LIU Q, WU J, HUANG QX, ZHANG BW, GUO YZ, LIU C, GUO X, GUO K, ZHANG WG, MA XH, WANG XF, WANG XJ, CHEN NH. Development and application of an antigen capture ELISA for the detection of enzootic nasal tumor virus-2[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2025, 2025: 5514208.
- [60] COUSENS C, MINGUIJON E, GARCIA M, FERRER LM, DALZIEL RG, PALMARINI M, de LAS HERAS M, SHARP JM. PCR-based detection and partial

- characterization of a retrovirus associated with contagious intranasal tumors of sheep and goats[J]. *Journal of Virology*, 1996, 70(11): 7580-7583.
- [61] 郝中香, 谢智勇, 廖红, 刘丹, 郭玲, 刘杰, 杨绍林, 舒蕾, 颜其贵. 山羊鼻内肿瘤病毒 RT-PCR 检测方法的建立[J]. *中国兽医科学*, 2014, 44(9): 933-938.
- HAO ZX, XIE ZY, LIAO H, LIU D, GUO L, LIU J, YANG SL, SHU L, YAN QG. Establishment of an RT-PCR method for detection of enzootic nasal tumor virus in goat[J]. *Chinese Veterinary Science*, 2014, 44(9): 933-938 (in Chinese)
- [62] HUANG QY, YE C, CHEN TT, JIANG JL, PENG YY, CHEN J, FANG RD. EvaGreen-based real-time PCR assay for sensitive detection of enzootic nasal tumor virus 2[J]. *Molecular and Cellular Probes*, 2019, 44: 51-56.
- [63] 肖霜艳, 翟少伦, 陈小文, 谢逸伦, 周秀蓉, 吕殿红, 温肖会, 翟颀, 贾春玲, 魏文康, 刘正飞. 山羊鼻内肿瘤病毒荧光定量 PCR 检测方法的建立及应用[J]. *中国动物传染病学报*, 2021, 29(2): 9-14.
- XIAO SY, ZHAI SL, CHEN XW, XIE YL, ZHOU XR, LV DH, WEN XH, ZHAI Q, JIA CL, WEI WK, LIU ZF. Development and application of a fluorescent PCR method for detection of enzootic nasal tumor virus[J]. *Chinese Journal of Veterinary Parasitology*, 2021, 29(2): 9-14 (in Chinese).
- [64] HE RZ, DU YL, GAN LL, ALI MOHSIN M, HE BX. Development of a SYBR Green-based real-time quantitative polymerase chain reaction assay to detect enzootic nasal tumor virus in goats[J]. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2021, 85(2): 145-150.
- [65] 张靖鹏, 江锦秀, 林裕胜, 游伟, 刘道泉, 毛坤明, 江斌, 胡奇林. 山羊地方性鼻内肿瘤病毒(ENTV-2) HRM检测方法的建立与应用[J]. *农业生物技术学报*, 2022, 30(12): 2456-2463.
- ZHANG JP, JIANG JX, LIN YS, YOU W, LIU DQ, MAO KM, JIANG B, HU QL. Establishment and application of HRM assay for detection of enzootic nasal tumor virus 2 (ENTV-2) in goat (*Capra hircus*) [J]. *Journal of Agricultural Biotechnology*, 2022, 30(12): 2456-2463 (in Chinese).
- [66] 李鹏飞, 高桂琴, 周广青, 吴锦艳, 颜新敏, 曹小安, 何继军, 袁莉刚, 尚佑军. 山羊地方性鼻内肿瘤病毒 TaqMan 荧光定量 RT-PCR 检测方法的建立及应用[J]. *畜牧兽医学报*, 2024, 55(5): 2259-2266.
- LI PF, GAO GQ, ZHOU GQ, WU JY, YAN XM, CAO XA, HE JJ, YUAN LG, SHANG YJ. Establishment and application of TaqMan fluorescence quantitative RT-PCR detection method for enzootic nasal tumor virus of goats[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2024, 55(5): 2259-2266 (in Chinese).
- [67] LI PF, YIN HK, CAO XA, LAN X, WU JY, HE JJ, YUAN LG, SHANG YJ. Development and application of a TaqMan-based qPCR assay for detecting ENTV-2 in goats[J]. *Genes*, 2025, 16(5): 529.
- [68] LI LX, LV YJ, GUO QY, LIAO Y, GUO YW, SU ZN, YAO DW, YANG DJ. Radiography, CT, and MRI diagnosis of enzootic nasal tumor in goats infected with enzootic nasal tumor virus[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9: 810977.
- [69] 肖玲, 陈璐, 王媛媛, 刘杰, 沈暘, 柯霞, 黄江菊, 胡国华, 李咏梅, 杨玉成. 鼻腔鼻窦常见恶性肿瘤的 CT 和 MRI 影像学诊断[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(6): 986-989.
- XIAO L, CHEN L, WANG YY, LIU J, SHEN Y, KE X, HUANG JJ, HU GH, LI YM, YANG YC. A primary analysis on CT and MRI features of common malignant sinonasal tumors[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2017, 33(6): 986-989 (in Chinese).
- [70] CASTELLS E, QUÍLEZ P, ORTÍN A, VILLANUEVA-SAZ S, RUIZ de ARCAUTE M, CLIMENT M, de LAS HERAS M, RUIZ H, NAVARRO T, LACASTA D. Assessment of computed tomography as a diagnostic tool for upper respiratory tract disorders in sheep[J]. *Animals*, 2025, 15(10): 1445.
- [71] ARNAUD F, VARELA M, SPENCER TE, PALMARINI M. Endogenous retroviruses: coevolution of endogenous Betaretroviruses of sheep and their host[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2008, 65(21): 3422-3432.
- [72] 陈丽, 胡立国, 魏玉明, 张学虎, 鲁彦君. 牛羊规模养殖场动物疫病防控措施及常用技术[J]. *中兽医学杂志*, 2021(8): 91-92.
- [73] 瞿佼, 李翎旭, 姚大伟. 羊地方性鼻内腺癌研究进展[J]. *畜牧兽医杂志*, 2025, 44(1): 113-118.
- QU J, LI LX, YAO DW. Research progress on enzootic nasal adenocarcinoma in goat or sheep[J]. *Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*, 2025, 44(1): 113-118 (in Chinese).
- [74] 张劲松, 颜永群, 杨莉, 徐丘璠. 羊肺腺瘤和地方性鼻内肿瘤的研究进展[J]. *贵州畜牧兽医*, 2025, 49(2): 56-60.
- ZHANG JS, YQ, YANG L, XU QP. Research progress on sheep lung adenoma and local nasal tumors[J]. *Guizhou Journal of Animal Husbandry & Veterinary Medicine*, 2025, 49(2): 56-60 (in Chinese).