



羊地方性鼻内腺癌研究进展

瞿 佼¹, 李翎旭², 姚大伟²

(1. 靖江市东兴畜牧兽医站, 江苏靖江 214500; 2. 南京农业大学 动物医学院, 江苏南京 210095)

摘要:羊地方性鼻内腺癌是绵羊与山羊的一种传染性、慢性、病毒性肿瘤病, 该病病程长, 死亡率高, 目前没有疫苗可以防控, 也没有相关的治疗方法, 给养羊业造成了较大的经济损失。而且近年来该病在全球范围内广泛流行, 特别是在国内该病有扩大流行的趋势, 对该病需要引起足够的重视, 因此本文从该病的病原学、流行病学、临床症状、病理特征、诊断和防控等方面进行综述, 为该病的防控提供参考。

关键词:山羊; 绵羊; 地方性; 鼻; 腺癌

[中图分类号] S857.14 [文献标志码] A [文章编号] 1004-6704(2025)-01-0113-06

Research Progress on Enzootic Nasal Adenocarcinoma in Goat or Sheep

QU Jiao¹, LI Lingxu², YAO Dawei²

(1. Jingjiang Dongxing Animal Husbandry and Veterinary Station, Jingjiang, Jiangsu 214500, China;

2. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing, Jiangsu 210095, China)

Abstract: Enzootic nasal adenocarcinoma is an infectious, chronic, and viral neoplastic disease in sheep and goats. The course of disease is long and the mortality rate is high. At present, there is no vaccine to prevent and control, and there is no treatment method, which has caused great economic losses to the sheep industry. And in recent years, the disease is widely prevalent in the world, especially in the China, which need to be given sufficient attention. This paper reviews research progress of etiology, epidemiology, clinical symptoms, pathological characteristics, diagnosis, prevention and control, and provides references for the prevention and control of the disease.

Key words: goat; sheep; enzootic; nasal; adenocarcinoma

羊地方性鼻内腺癌(enzootic nasal adenocarcinoma, ENA)是由地方性鼻内肿瘤病毒(enzootic nasal tumor virus, ENTV)感染绵羊与山羊的一种传染性、慢性、病毒性肿瘤病。患病羊鼻腔内长有肿瘤, 临床表现为呼吸道症状。该病病程较长, 发病率不高但死亡率为100%, 由于没有疫苗或药物防控, 近年来给养羊业造成了较大的经济损失。ENA在全球范围内流行, 国内已报道的病例均为山羊感染, 近年来山羊ENA在国内有扩大流行的趋势^[1]。本

文从该病的病原学、流行病学、临床症状、病理特征、诊断和防控等方面进行综述。

1 病原学

1.1 病毒分类

ENTV属于逆转录病毒科(Retroviridae), 正逆转录病毒亚科(Orthoretrovirinae)基因序列的相似性表明ENTV属于 β 逆转录病毒属^[2], 因此, NCBI Taxonomy数据库中将该病毒归为 β 逆转录病毒属中未分类的 β 逆转录病毒病毒(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy>)。尽管如此, 国际病毒分类委员会(The International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV)2023年的分类报告中并没有收录ENTV病毒, 该病毒的分类尚未明确。

[收稿日期] 2024-09-04

[基金项目] 中央高校基本科研业务费专项资金资助(KYYJ-202104)

[第一作者] 瞿 佼(1985-), 女, 硕士研究生, 主要从事畜牧兽医技术推广工作。E-mail: 38646842@qq.com

ENTV 根据感染宿主的的不同分为两种病毒,感染绵羊的为 ENTV-1,感染山羊的为 ENTV-2。ENTV 基因序列与羊肺腺瘤病毒(jaagsiekte sheep retrovirus,JSRV)、内源性逆转录病毒(endogenous retrovirus,ERV)高度同源^[3]。

1.2 病毒形态

电镜下在胞质内可见未成熟的 A 型逆转录病毒粒子,双层壳结构,直径 60~70 nm,内层壳电子密度稍高^[4]。病毒粒子在细胞内成熟后以出芽的方式排出到细胞外,细胞外间隙和靠近细胞膜顶端的微绒毛之间可见大量的逆转录病毒样颗粒。成熟的 ENTV 病毒粒子呈圆形或椭圆形,直径约 90~135 nm,内层为电子致密的核,核偏心或位于中央;中层为低电子密度的二十面体对称的核衣壳;外层为囊膜,表面有糖蛋白纤突,直径约 6~8 nm。成熟的病毒粒子形态上属于 B/D 嵌合型逆转录病毒粒子^[5]。病毒在蔗糖中的浮密度为 1.17~1.19 g/mL。

1.3 病毒基因组

ENTV 基因组是单股、正链、线性 RNA(ssRNA)二聚体,基因组大小约为 7 434 bp 左右,基本结构由两端的非编码区和中间的编码区 *gag*、*pro*、*pol*、*env* 基因组成。非编码区包含逆转录病毒启动子、增强子元件以及多聚腺苷酸化信号序列,5'端通过启动子和增强子启动转录,3'端通过多聚腺苷酸化信号序列区终止病毒转录^[6]。

gag 基因编码结构蛋白,在病毒蛋白酶的作用下分解为衣壳蛋白(capsid protein,CA)、基质蛋白(matrix proteins,MA)以及通过锌指结构域与基因组 RNA 相互作用的核衣壳蛋白(nuclear capsid protein,NC)^[7-8]。*gag* 基因能够通过调节 JAK2-STAT5 通路促进肿瘤生长^[9]。*pro* 基因编码病毒蛋白酶(protease,PR),可能是通过核糖体移码表达 *gag-pro* 融合多肽,确切机制尚不清楚,PR 可以水解病毒前体蛋白使其成熟。*pol* 基因编码逆转录酶(reverse transcriptase,RT)和整合酶(integrase,IN),可能也是通过核糖体移码表达 *gag-pro-pol* 融合多肽,是逆转录和整合基因组所必需的复制酶。*env* 基因编码囊膜糖蛋白(envelope glycoprotein,Env),在 RPKR 保守蛋白水解位点处分解为两条肽链,较大的链为表面蛋白(surface,SU),表面有糖基化位点,较小的链贯穿病毒囊膜即穿膜蛋白(transmembrane,TM)。囊膜糖蛋白参与病毒与宿主细胞的融合,是 *gag-pro* 或 *gag-pro-pol* 翻译融合蛋白所必须的。*env* 可以在体外诱导大鼠胚胎成纤维细胞 208F 和大鼠肾上皮细胞 RK3E 发生致瘤性转

化,是 ENTV 病毒诱导肿瘤产生的主要致癌基因^[10]。

1.4 病毒的复制过程

ENTV 感染后,病毒粒子与靶细胞上的受体结合,涉及 Env 蛋白的 SU 亚基与其细胞受体相互作用,然后是 TM 亚基介导膜融合^[11]。研究发现,受体是一种糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白透明质酸酶 2(hyaluronidase 2,Hyal2)^[12]。在病毒 Env 蛋白/受体识别和随后的病毒粒子穿透后,核衣壳降解,病毒内蛋白质发生重组并形成逆转录复合物并启动逆转录,病毒 RNA 基因组被 RT 酶逆转录,产生病毒基因组双链 DNA,DNA 在有丝分裂期后进入细胞核。病毒 IN 酶就会将病毒 DNA 插入宿主基因组多个位点中,从而产生整合的前病毒。病毒 RNA 转录由宿主 RNA 聚合酶 I 进行,产生全长病毒 RNA。一些病毒转录物被剪接到亚基因组病毒 mRNA 中,并通过细胞蛋白质合成机制翻译成蛋白质,其他全长转录本被掺入病毒粒子。逆转录病毒粒子在宿主细胞出芽之前或期间组装成未成熟颗粒,运到质膜进行出芽。一旦未成熟的病毒粒子从细胞中释放出来,即通过病毒蛋白酶(PR)裂解未加工的病毒多蛋白前体来完成病毒粒子的成熟^[13]。

1.5 病毒培养

目前,ENTV 的体外细胞培养体系还未建立,没有合适的细胞适用于病毒的培养。然而可以将体外构建的 ENTV 感染性克隆转染到 HEK 293T 细胞中,能产生成熟的病毒颗粒^[14]。另外采用肿瘤组织建立了 ENA 肿瘤单克隆细胞系,但是在培养若干代次后在细胞中不能检测到病毒存在^[15]。

2 流行病学

1940 年德国首次报道绵羊地方性鼻内肿瘤病例^[16]。1967 年,美国首次报道绵羊地方性鼻内腺瘤病例^[17]。1982 年加拿大报道从 1961 年至 1980 年之间发现 44 只绵羊鼻腔存在腺瘤,病因尚未确定,但在一只受感染的绵羊的肿瘤组织中观察到逆转录病毒样颗粒^[18]。随后通过实验感染,基因组测序等方法证实该病由 ENTV 病毒感染所致。该病相继在以色列,意大利,斯洛文尼亚,沙特阿拉伯,土耳其,阿尔及利亚,约旦,巴西,科威特,比利时,爱尔兰等地发现并报道^[19-22],但在澳大利亚和新西兰没有该病的报道。

我国 1984 年首次报道该病,调查发现我国内蒙古赤峰市 1975 年开始发生山羊鼻腔肿瘤疾病,此后该病的发病率逐年增加,由 1975 年的 0.43% 增加

到 1979 年 4.56%,组织病理学诊断为鼻腔腺瘤,并认为该病可能具有传染性,但是尚不清楚^[23]。随后该病在湖南、四川、重庆、陕西、福建、贵州、安徽、广东等地相继发现并报道,并且均为山羊^[24-26]。虽然国内目前还没有绵羊 ENA 的报道,但在国内山羊 ENA 似乎正在扩大,而且国内的 ENTV-2 毒株与欧洲已报道毒株显示出显著的遗传差异。

流行病学数据表明,虽然 ENA 是一种病毒引起的传染病,但是 ENA 在患病羊群中的发病率变化很大,从 0.1%~0.3%的低发病率到 2%~15%的高发病率不等。我国福建地区的发病率在 5%~40%不等^[27]。该病主要发生在 2 至 5 岁的青年羊,从 6 个月到 8 岁均有报道。不同的品种均有感染还没有发现遗传、性别或品种的倾向性。病羊通过呼吸道分泌物将病毒水平传播给羊群中其他羊,ENA 传播速度比较慢,一年四季均可传播,病程很长,但是出现上呼吸道临床症状的患病羊病死率可达 100%,对羊养殖业危害极大。

3 临床症状

发病羊的临床症状基本相同,主要表现为呼吸困难,鼻分泌物增多等呼吸道症状,症状严重程度取决于病程的长短。发病早期,肿瘤体积较小,病羊没有明显的临床症状。随着肿瘤体积的增大,病羊单侧或双侧鼻孔开始流出黏液性鼻液。当肿瘤体积增大到阻塞鼻道时,病羊呼吸音加重、鼻液明显增多、鼻孔周围脱毛,此外还会表现出打喷嚏、咳嗽的症状。当肿瘤阻塞双侧鼻道或是鼻咽部时,病羊表现出明显呼吸困难、张口呼吸。肿瘤体积增大可累及鼻旁窦,并造成颅骨变形、变软,眼球突出^[28]。病羊食欲逐渐下降、精神沉郁、消瘦,最终死于呼吸困难、营养不良或其他并发症。从发现临床症状到病羊死亡,病程在几周到数月不等。在疾病的整个时期,病羊体温通常不会升高,食欲下降及精神不振也只会出现在疾病后期,无明显神经学症状。早期血常规检查及血清生化检查也没有特殊的指标变化,可能存在白细胞升高或低红细胞压积和低血红蛋白,这些与食欲不振和继发感染有关^[29]。

4 病理特征

4.1 病理剖检表现

病理剖检可见鼻腔后部长有肿块,有时是单侧有时是双侧。肿块自筛骨迷路向前生长,表面不平呈分叶状或颗粒状,外观为白色或淡粉红色,表面覆盖黏液。肿块堵塞鼻腔,严重时肿块向鼻咽部生长,

堵塞鼻后孔。肿块可能侵袭周围上颌窦、额窦,造成窦壁骨质破坏,窦内可见黏液。周围头部淋巴结没有发生明显的变化。

4.2 肿瘤组织病理学表现

肿瘤在组织病理学上表现为以高分化区为主导、同时存在低分化区的腺癌。肿瘤细胞分为乳头状和腺泡状两种类型排列,肿瘤表层细胞排列呈乳头状,表面覆盖假复层纤毛柱状上皮细胞;肿瘤内部细胞排列呈腺泡状,多数由单层立方状上皮组成,偶见 2~4 层复层立方上皮^[30]。肿瘤组织内还有残存的透明软骨。在腺泡状肿瘤细胞与纤维间质交界处观察到明显的上皮-间质转化现象(epithelial-mesenchymal transition, EMT),肿瘤上皮细胞形态逐渐改变,成为细长的纤维细胞。有丝分裂像均很少见,每 10 个高倍视野中不到 1 个有丝分裂像。

PAS 多糖染色发现表层假复层柱状纤毛上皮表面 PAS 染色阳性颗粒比正常山羊筛骨黏膜表面细胞更多,说明在肿瘤组织表面分布较多黏液,杯状细胞染色没有明显变化。腺泡状生长方式的柱状上皮细胞的细胞质中广泛分布较为明显的 PAS 染色阳性颗粒。部分腺腔内聚集颜色不均匀、团块样的 PAS 染色阳性颗粒^[31]。

4.3 肿瘤免疫组织化学表现

肿瘤表面假复层柱状纤毛上皮细胞和内部腺上皮细胞弥漫性高强度表达 CK-Pan 广谱角蛋白和 CK18 细胞角蛋白,弥漫性中等强度表达 CK7 细胞角蛋白,间质细胞不表达 CK7、CK18 和 CK-Pan, OMP 嗅觉标记蛋白阴性不表达。说明 ENA 肿瘤细胞可能起源于腺体小管上皮,肿瘤表面假复层柱状纤毛上皮不是嗅觉上皮,用 CK18 作为免疫表型鉴别 ENA 肿瘤细胞。另外,肿瘤间质细胞和肿瘤上皮细胞均表现 20%以上的增殖指数,接近具有高侵袭性的肿瘤增殖指数下限(30%),说明 ENA 有潜在的恶性能力。

4.4 肿瘤超微病理学表现

电镜下在接近顶端的细胞质内或细胞外可以见直径 90~135 nm 不等的逆转录病毒样颗粒,具有偏心或中心的高电子密度的核。成熟的病毒粒子以分泌泡的形式出芽,排入腺腔,未成熟的病毒粒子主要分布在细胞内部近腺腔面的顶部。

电镜下肿瘤细胞排列整齐,呈立方状排列。细胞间可见紧密连接和少量桥粒,紧密连接主要在相邻细胞靠近腺腔的细胞膜之间。靠近腺腔的肿瘤细胞表面有少量呈指套样的微绒毛。肿瘤细胞核为圆形或椭圆形,未见异型大的细胞核,细胞核较明亮、

内部以常染色质为主,异染色质主要以小团块分布在近核膜处,核仁不大、呈疏松海绵状,多数肿瘤细胞内有一个核仁,偶见两个核仁。粗面内质网可见广泛、明显的扩张和囊泡化。在细胞近腺腔面,可见较多分泌颗粒,分泌颗粒直径为 200~700 nm,整体电子密度大,内部一侧可见致密物,形似牛眼状。

5 诊断

ENA 的诊断主要病史调查、临床症状、病理剖检、组织病理检查、电镜以及 PCR 方法进行确诊。临床症状表现流黏液性鼻涕,呼吸窘迫,眼球突出和面部畸形,最终导致体重减轻和死亡。剖检可见肿瘤起源于筛窦黏膜,质地柔软、粉红色表面呈颗粒状。组织病理学表现为低级别腺癌。免疫组化 CK7、CK18 和 CK-Pan 阳性,OMP 阴性。由于病毒感染后特异性抗体缺乏,ELISA 检测并不适用于 ENA 的诊断^[32]。病毒的检测可以通过电镜观察,PCR 等方法进行检测。另外,鼻腔肿瘤可以通过影像学检查进行诊断。

5.1 PCR 诊断

目前 PCR 方法是检测 ENTV 较为敏感和准确的方法,已经建立了基于凝胶电泳的 PCR 检测方法,基于探针法的实时荧光定量 PCR 以及基于染料法的实时荧光定量 PCR 方法,这些方法均能从鼻分泌物、肿瘤样品中检测到 ENTV 病毒^[33-34]。病毒组织学分布研究表明,肿瘤组织中病毒含量最高,普通 PCR 均可检测出 ENTV,其他组织需要通过巢式 PCR 才能检测到病毒 RNA。绵羊 ENTV-1 仅在肿瘤组织中检测到病毒,其他组织中很少有病毒的检出。山羊 ENTV-2 可能分布更广泛,咽部淋巴结,支气管淋巴结,纵隔淋巴结,脾等可检测出病毒,但没有肿瘤组织中检出率高。因此采集样品检测时尽量采集肿瘤组织以及鼻分泌物样品。由于 ENTV 与内源性逆转录病毒高度同源,因此在检测过程中应排除内源性逆转录病毒 DNA 的干扰,提取 RNA 后需要将 DNA 清除才能进行后续的 PCR 检测。同时根据 ENTV 与内源性逆转录病毒基因序列的差异,设计特异性的引物和探针,消除内源性逆转录病毒造成的假阳性的结果^[35]。

5.2 影像学诊断

在 ENA 疾病的诊断中影像学诊断有很高的诊

断价值及临床意义。X 线摄影检查可见双侧或单侧鼻腔内密度升高,但是由于头部结构的重叠,X 线平片难以清晰显示鼻腔及周围组织的结构,具有一定的局限性,在肿瘤体积较小时敏感性不高,也无法与其他的鼻腔疾病进行鉴别,无法判断肿瘤的侵袭程度^[36]。CT 检查可见羊鼻腔内致密的、具有占位效应的软组织肿块,CT 值约为 40 HU,造影后动脉期强化不明显,实质期中度或明显强化。肿块呈分叶状,边界清晰,边缘不规则,密度不均匀。鼻中隔轻度偏移或不偏移,鼻甲骨及筛骨溶解破坏,肿块甚至侵犯鼻咽部阻塞全部后鼻孔。严重病例可见眼眶溶解、眼球突出、额骨变形或骨质溶解,肿瘤表面及额窦内可见造影后不增强的液体影像,CT 值 13~18 HU^[37]。常规 MRI 检查中 T2WI、T1WI 和 FLAIR 平扫序列已经可以很好地评估肿瘤的位置、大小、形状和边界,增强 MRI 只对肿瘤所致继发性鼻旁窦炎有较好的诊断价值。在 MRI 上肿瘤表现为 T2WI 等或高信号,T1WI 等信号,FLAIR 高信号,造影后 T1WI 不均匀增强,符合腺癌的 MRI 表现。鼻腔或额窦内充满 T2WI 高信号、T1WI 低信号、FLAIR 稍低信号、造影后 T1WI 不增强的黏液。CT 和 MRI 均能准确诊断 ENA,由于 CT 具有扫描速度快的优点,可以作为山羊 ENA 影像学诊断的最佳方法。

6 防治

ENA 目前没有有效的治疗方法,对于那些有重要价值的动物,可以采用外科手术法从鼻背侧切开鼻甲骨暴露并切除肿瘤,减少肿瘤的体积,缓解呼吸困难,延长动物的生命,但是不能根除肿瘤^[38]。由于羊基因组内含有内源性病毒基因序列,其转录产物可能导致机体对 ENTV 病毒产生免疫耐受,缺少免疫应答,预防 ENA 的疫苗研制也难以进行,目前没有可以应用的疫苗。由于不能治疗和预防该病,因此临床上应该在羊群引种时做好隔离和检疫,避免将 ENA 引入羊群。当发现有相似临床症状的病羊时,应及时隔离并进行 PCR 检测或剖检,一旦确诊时扑杀病羊及带毒羊。同时全群羊应多次采集鼻拭子进行 PCR 检测,筛选出病毒携带羊并淘汰,净化种群。近年来,国内山羊 ENA 病例逐渐增多,应给予足够的重视。

参考文献:

- [1] LI Y X, NIU J Y, LIU Y Y, et al. 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.
- [2] HENZY J E, JOHNSON W E. Pushing the endogenous envelope[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 2013, 368(1 626): 20 120 506.
- [3] PALMARINI M, HALLWIRTH C, YORK D, et al. 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): 8 065-8 076.
- [4] DELAS H M, GARCÍA D J A, MINGUIJÓN E, et al. Experimental transmission of enzootic intranasal tumors of goats[J]. *Veterinary Pathology*, 1995, 32(1): 19-23.
- [5] DELAS H M, GARCIA D E JALON J A, et al. Pathology of enzootic intranasal tumor in thirty-eight goats[J]. *Veterinary Pathology*, 1991, 28(6): 474-481.
- [6] ECKSTRAND C D, CASTILLO D, MCDONNELL S J, et al. Genetic variability and in vitro transcriptional permissibility of primary ovine beta-retrovirus promoter isolates[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2013, 74(11): 1 421-1 427.
- [7] COUSENS C, MINGUIJON E, DALZIEL R G, et al. Complete sequence of enzootic nasal tumor virus, a retrovirus associated with transmissible intranasal tumors of sheep[J]. *Journal of Virology*, 1999, 73(5): 3 986-3 993.
- [8] ORTÍN A, COUSENS C, MINGUIJÓN E, et al. Characterization of enzootic nasal tumour virus of goats: Complete sequence and tissue distribution[J]. *Journal of General Virology*, 2003, 84(8): 2 245-2 252.
- [9] 潘启东, 曾显成, 杨彬偲, 等. 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): 3 165-3 174.
- PAN Q D, ZENG X CH, YANG B C, et al. 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): 3 165-3 174.
- [10] MAEDA N, INOSHIMA Y, DE LAS HERAS M, et al. 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.
- [11] HOFACRE A, FAN H. Multiple domains of the Jaagsiekte sheep retrovirus envelope protein are required for transformation of rodent fibroblasts[J]. *Journal of Virology*, 2004, 78(19): 10 479-10 489.
- [12] LIU S L, DUH F M, LERMAN M I, et al. Role of virus receptor Hyal2 in oncogenic transformation of rodent fibroblasts by sheep betaretrovirus env proteins[J]. *Journal of Virology*, 2003, 77(5): 2 850-2 858.
- [13] GOFF S P. RETROVIRIDAE [M]. New York: Lip-pincott Williams & Wilkins, 2001: 1 871-1 940.
- [14] WALSH S R, GERPE M C R, WOOTTON S K. Construction of a molecular clone of ovine enzootic nasal tumor virus[J]. *Virology Journal*, 2016, 13(1): 209.
- [15] LI L X, TAN W Y, WANG Z, et al. Establishment and characterization of a new cell line from enzootic nasal adenocarcinoma in goats: ENA-1[J]. *Veterinary Sciences*, 2024, 11(6): 260.
- [16] DELAS H M, ORTÍN A, BOROBIA M, et al. Enzootic nasal adenocarcinoma in sheep: An update[J]. *Small Ruminant Research*, 2019, 180: 131-134.
- [17] DUNCAN J R, TYLER D E, VAN DER M M J, et al. Enzootic nasal adenocarcinoma in sheep[J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1967, 151(6): 732-734.
- [18] MCKINNON A O, THORSEN J, HAYES M A, et al. Enzootic nasal adenocarcinoma of sheep in Canada[J]. *The Canadian Veterinary Journal*, 1982, 23(3): 88-94.
- [19] HEMIDA M G, ALNAEEM A A. Betaretrovirus infections in dromedary camels in Saudi Arabia[J]. *Veterinary Medicine and Science*, 2022, 8(3): 1 330-1 336.
- [20] HANANEH W, EL-EKISH M, MUKBEL R, et al. Enzootic nasal adenocarcinoma in small ruminants in Jordan [J]. *Veterinarska Stanica*, 2020, 51(2): 219-223.
- [21] DELAUDE A, RAES E, LEROUX C, et al. First case of nasal transitional carcinoma in a goat infected with Enzootic Nasal Tumor Virus in Belgium[J]. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2020, 89(4): 226-230.
- [22] JAHNS H, COUSENS C. Nasal adenocarcinoma associated with jaagsiekte sheep retrovirus infection in a

- sheep[J]. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 2020, 32(1):152-155.
- [23] 林 曦, 刘凤翔, 禹旺盛, 等. 内蒙古地区家畜肿瘤的调查及其病理形态学研究[J]. *内蒙古农牧学院学报*, 1989, 10(1):1-15.
- LIN X, LIU F X, YU W SH, et al. An investigation and pathologicmorphological study on tumors of domestic animals in Inner Mongolia[J]. *Journal of Inner Mongolia Institute of Agriculture and Animal Husbandry*, 1989, 10(1):1-15.
- [24] YI G, KAIYU W, QIGUI Y, et al. Descriptive study of enzootic nasal adenocarcinoma in goats in southWestern China[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2010, 57(3):197-200.
- [25] YE C, HUANG Q Y, CHEN T T, et al. First detection and genotypic analysis of goat enzootic nasal tumor virus 2 in Chongqing, China[J]. *Archives of Virology*, 2019, 164(6):1 647-1 650.
- [26] HE Y P, ZHANG Q, WANG J, et al. Full-length genome sequence analysis of enzootic nasal tumor virus isolated from goats in China[J]. *Virology Journal*, 2017, 14(1):141.
- [27] 江锦秀, 林裕胜, 江 斌, 等. 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 J X, LIN Y SH, JIANG B, et al. Molecular epidemiology of enzootic nasal tumor virus on goats in Fujian[J]. *Fujian Journal of Agricultural Sciences*, 2017, 32(8):837-841.
- [28] LI L X, LÜ Y J, GUO Q Y, et al. Radiography, CT, and MRI diagnosis of enzootic nasal tumor in goats infected with enzootic nasal tumor virus[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2022, 9:810 977.
- [29] 李翎旭. 山羊地方性鼻内腺癌的分子、影像及病理诊断技术[D]. 南京:南京农业大学, 2023.
- [30] YI G, KAIYU W, QIGUI Y, et al. Descriptive study of enzootic nasal adenocarcinoma in goats in southWestern China[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2010, 57(3):197-200.
- [31] SCOCCO P, LEPRI E, MERCATI F, et al. Glycohistochemical characterization of histologically normal nasal mucosa and enzootic nasal tumor of sheep[J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2012, 73(8):1 128-1 136.
- [32] ORTÍN A, MINGUIJÓN E, DEWAR P, et al. 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(2-4):229-237.
- [33] 李鹏飞, 高桂琴, 周广青, 等. 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):2 259-2 266.
- LI P F, GAO G Q, ZHOU G Q, et al. 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):2 259-2 266.
- [34] HUANG Q Y, YE C, CHEN T T, et al. EvaGreen-based real-time PCR assay for sensitive detection of enzootic nasal tumor virus 2[J]. *Molecular and Cellular Probes*, 2019, 44:51-56.
- [35] 张靖鹏, 江锦秀, 林裕胜, 等. 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):2 456-2 463.
- ZHANG J P, JIANG J X, LIN Y SH, et al. 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):2 456-2 463.
- [36] NAMJOU A, SHIRIAN S, KARIMI I, et al. Clinical and pathological findings of enzootic nasal adenocarcinoma of goat [J]. *Comparative Clinical Pathology*, 2018, 27(2):539-543.
- [37] DELAUDE A, RAES E, LEROUX C, et al. First case of nasal transitional carcinoma in a goat infected with Enzootic Nasal tumor virus in Belgium[J]. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 2020, 89(4):226-230.
- [38] TRENT A M, SMART M E, FRETZ P B. Surgical management of nasal adenocarcinoma in sheep [J]. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1988, 193(2):227-229.