

撒瑞雪, 杨一明, 赵敏, 等. 马疱疹病毒 1 型感染的叙利亚金黄地鼠脑脊髓炎模型的建立及其脑组织转录组学分析 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (3): 95-102.

SA R X, YANG Y M, ZHAO M, et al. Establishment of the encephalomyelitis model and transcriptomic analysis of brain tissue in Syrian golden hamster infected with EHV-1 [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (3): 95-102.

马疱疹病毒 1 型感染的叙利亚金黄地鼠脑脊髓炎模型的建立及其脑组织转录组学分析

撒瑞雪^{1,2}, 杨一明^{1,2}, 赵敏^{1,2}, 贾晗铎^{1,2}, 付玉^{1,2}, 李银涛^{1,2}, 张嗣玉^{1,2},
刘建华^{1,2*}, 冉多良^{1,2}, 胡月^{1,2}, 加尔肯^{1,2}

(1. 新疆农业大学动物医学学院动物传染病实验室, 新疆 乌鲁木齐 830052;

2. 新疆农业大学动物医学学院新疆草食动物新药研究与创制重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830052)

摘要: 旨在了解马疱疹病毒 1 型 (EHV-1) 导致脊髓型脑病的机制。采用 EHV-1/China/YL2023 株, 以鼻内接种病毒的方式感染叙利亚金黄地鼠建立脑脊髓炎模型, 并对脑组织进行转录组学测序分析。结果: 感染 EHV-1/China/YL2023 分离株的叙利亚金黄地鼠, 第 5 天出现食量减退、精神沉郁、口部流涎、皮毛凌乱等症状, 且较对照组更具有攻击性; 第 7 天开始出现神经症状, 转圈、头点地即下垂, 共济失调、站立不稳、行走困难、颈部僵硬, 眼观发现脑充血、水肿以及轻度液化, 对脑部进行苏木精伊红 (HE) 染色显示神经元肿胀、坏死及大量炎性细胞浸润; 实时荧光定量 PCR (RT-qPCR) 检测发现促炎细胞因子 γ 干扰素 (IFN- γ) 与肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 基因的表达量发生显著变化, 表明 EHV-1/China/YL2023 分离株感染叙利亚金黄地鼠脊髓性脑病模型成功建立。转录组学测序分析表明, 差异表达基因中有 719 个表达基因上调, 173 个基因表达量下调; 基因本体 (GO) 富集分析表明, 差异基因主要富集于免疫反应、免疫系统过程、防御反应、细胞增殖、胞外间隙、内吞囊泡、蛋白结合、信号受体结合、细胞因子受体结合、CXCR 趋化因子受体结合; 京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 分析显示, 主要富集的通路包括病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用、抗原加工与提呈、肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路、趋化因子信号通路及 NOD 样受体信号通路、吞噬体信号通路、细胞黏附分子以及自然杀伤细胞介导的细胞毒性信号通路。因此, 本研究构建了叙利亚金黄地鼠脊髓性脑病感染模型, 对其进行转录组学测序分析, 得到多个与 EHV-1 感染组织的差异表达基因和所富集的通路, 为研究马鼻肺炎的分子机制提供基础, 为后续的防控研究及新型疫苗提供新思路。

关键词: 马疱疹病毒 1 型; 差异表达基因; 转录组; 动物模型

中图分类号: S855.3 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2025)03-0095-08

Establishment of the encephalomyelitis model and transcriptomic analysis of brain tissue in Syrian golden hamster infected with EHV-1

SA Ruixue^{1,2}, YANG Yiming^{1,2}, ZHAO Min^{1,2}, JIA Handuo^{1,2}, FU Yu^{1,2}, LI Yintao^{1,2}, ZHANG Siyu^{1,2},
LIU Jianhua^{1,2*}, RAN Duoliang^{1,2}, HU Yue^{1,2}, Jiarken^{1,2}

(1. Laboratory of Animal Infectious Diseases, College of Veterinary Medicine, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China;

2. Xinjiang Key Laboratory of New Drug Research and Development for Herbivores, College of Veterinary Medicine, Xinjiang Agricultural University, Urumqi 830052, China)

Abstract: This study aims to understand the mechanism of myelopathic encephalopathy caused by equine herpesvirus type 1 (EHV-1). The Syrian golden hamsters were infected with the virus strain EHV-1/China/YL2023 by intranasal inoculation to establish a myelopathic encephalopathy model, and the brain tissues were subjected to transcriptome sequencing analysis. The results were as follows: the Syrian golden hamsters infected with the EHV-1/China/YL2023 strain developed symptoms such as decreased food intake, depression, drooling, and disheveled fur on about the 5th day, and they were more aggressive than those hamsters of the control group. On about the 7th day, the

收稿日期: 2024-03-29; 修回日期: 2025-02-02

基金项目: 中央引导地方科技发展专项资金项目 (ZYD2023C03)

第一作者: 撒瑞雪, 女, 回族, 硕士研究生

* 通信作者: 刘建华, 副教授, 硕士, 主要从事动物传染病诊断与防治研究, E-mail: liujianhua627@126.com。

hamsters began to develop neurological symptoms, turning and head drooping. The eye examination revealed cerebral hyperemia, edema and mild liquefaction. The hematoxylin-eosin (HE) staining of the brain showed neuronal swelling, necrosis and a large number of inflammatory cells infiltration. Viral DNA could be detected by fluorescence quantitative PCR, and the expression of proinflammatory cytokine γ (IFN- γ) and proinflammatory cytokine α (TNF- α) genes was significantly changed, as shown by real-time fluorescent quantitative PCR. The results showed that the Syrian golden hamster model of spinal encephalopathy infected with EHV-1/China/YL2023 strain was successfully established. The transcriptome sequencing analysis showed that 719 genes were up-regulated and 173 genes were down-regulated in the differentially expressed genes. The gene ontology (GO) enrichment analysis showed that the differentially expressed genes were mainly enriched in immune response, immune system process, defense response, cell proliferation, extracellular space, endocytic vesicles, protein binding, signal receptor binding, cytokine receptor binding, and CXCR chemokine receptor binding. The Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) analysis showed that the main enriched pathways included the interaction of viral proteins with cytokines and cytokine receptors, antigen processing and presentation, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, chemokine signaling pathway and NOD-like receptor signaling pathway, phagosome signaling pathway, cell adhesion molecules and natural killer cell-mediated cytotoxicity signaling pathway. To sum up, in this study, a Syrian golden hamster spinal encephalopathy infection model was constructed, and transcriptome sequencing analysis was performed to obtain a number of differentially expressed genes and enriched pathways, compared with EHV-1 infected tissues; which provided a basis for study of the molecular mechanism of equine rhinorrhea and offered new ideas for future research on the prevention of the diseases and development of new vaccines.

Keywords: equine herpesvirus type 1; differentially expressed gene; transcriptome; animal model

马疱疹病毒 1 型 (EHV-1) 是双链 DNA 病毒, 属于 α 疱疹病毒亚科, 水痘病毒属^[1-2]。病毒粒子由 30 多种多肽组成, 直径约 120 nm, 共编码 78 种蛋白^[3-5]。EHV-1 感染可引起新生马驹死亡、呼吸系统疾病、妊娠母马流产及致死性脊髓性脑病 (EHM)^[6-8]。EHV-1 具有高度传染性, 通过胎盘、粪便或呼吸道等方式传播, 可导致疾病的暴发, 是马产业面临的重大难题。从临床、经济学、流行病学角度分析, EHV-1 是马病毒病中重要的一员^[9-10]。随着各种高通量测序方法的出现, 高通量测序技术近年来取得了重大进展。目前, 研究集中在 EHV-1 在外周血单核细胞 (PBMC) 的转录组学分析, 在病毒血症前和病毒血症期间马 PBMCs 的 mRNA 和 miRNA 转录组分析以及利用双异构体测序从 EHV-1 转录起始位点 (tss) 周围的基因组区域以鉴定疱疹病毒转录物^[11-12]。关于 EHV-1 感染引起脊髓性脑炎的转录调控水平变化以及引起脑炎分子机制相关研究的报道较少。

本研究使用 EHV-1/China/YL2023 株感染叙利亚金黄地鼠, 成功建立脑脊髓炎模型, 首次利用转录组学测序技术分析 EHV-1/China/YL2023 株感染叙利亚金黄地鼠脑脊髓炎模型基因表达的变化趋势, 明确分离株侵袭过程中机体可能参与的信号通路, 以期研究马鼻肺炎、致病及免疫的分子机制提供思路。

1 材料与方法

1.1 病毒、细胞和动物

EHV-1/China/YL2023 分离株由实验室分离保存。RK-13 细胞 (兔肾细胞) 购自美国 ATCC 细胞

库, 保存于新疆农业大学动物医学学院传染病研究室。6 只 SPF 级别 5 周龄雌性叙利亚金黄地鼠, 购自北京隆安实验动物养殖中心。

1.2 主要试剂

高糖 DMEM 培养基、PBS 缓冲液、青霉素-链霉素混合液 (10 \times)、胎牛血清购自新疆宝信柏源生物技术有限公司; 10 cm 细胞培养皿、96 孔细胞培养板购自无锡耐思生命科技股份有限公司; 反转录试剂盒、实时荧光定量 (RT-qPCR) 试剂盒购自乌鲁木齐佩奇生物科技有限公司; 病理解剖相关耗材购自天翼沔科技有限公司; 引物由有康生物科技有限公司合成。

1.3 病毒增殖及滴度检测

将 EHV-1/China/YL2023 株按感染复数 (MOI) = 0.1 接种 RK-13 细胞, 病变 80% 收获, 反复冻融 2 次, 取上清液, 分装保存备用。将 EHV-1/China/YL2023 分离株 10 倍倍比稀释 (10⁻¹ ~ 10⁻¹²), 100 μ L/孔接种至 96 孔板, 同时设置阴性对照, 培养 7 d 后逐日观察, 记录致细胞病变 (CPE) 孔数, 利用 Reed-Muench 法计算病毒滴度。

1.4 EHV-1 感染叙利亚金黄地鼠脊髓性脑病模型的建立

将 5 周龄的雌性叙利亚金黄地鼠, 随机分为 2 组, 每组 3 只, 将 EHV-1/China/YL2023 按照 100 μ L/只, 鼻内接种^[7]叙利亚鼠并设置为试验组, 对照组接种等体积 DMEM, 观察攻毒后叙利亚鼠每日的临床症状, 待其出现明显的神经症状, 颈部僵硬、瘫痪、食欲废绝 (7~10 d 左右), 对其进行安乐死并解剖, 无菌分离脑部, 用于后续试验。

1.5 临床症状及组织病理学鉴定

对叙利亚鼠的临床症状进行记录，采集脑组织取部分固定后进行苏木精伊红 (HE) 染色，观察其组织病理学变化。

1.6 脑组织病毒富集 DNA 鉴定

将所采集的脑，取部分进行研磨，反复冻融后取上清液，提取病毒基因组，利用荧光定量 PCR 方法检测脑组织中是否含有病毒 DNA，利用实验室建立的 RT-qPCR 方法^[13]检测病毒 DNA 拷贝数，引物有 EHV-1，白细胞介素 (IL) -6，IL-10，肿瘤坏死因子 (TNF- α)，干扰素 (IFN- γ)，干扰素调节因子 7 (Irf7)、抗黏病毒基因 1 (Mx1)，补因子 b (Cfb)，抗原加工相关转运蛋白 1 (Tap1)，烟碱型乙酰胆碱受体 4 (Chrna4)，甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶 (GAPDH)，见表 1。

表 1 引物信息

名称	序列 (5'→3')	扩增长度/bp
EHV-1-ORF68-F	CGTATTGGCATCTGAACCGC	99
EHV-1-ORF68-R	CTACACGCCTTTGCTAGGG	
TNF- α -F	TCTCAGTAAGATGGCCTCC	108
TNF- α -R	CGACTGCGGCTGAACT	
IL-6-F	AACAACCCTGGCTGTATGGA	228
IL-6-R	TTTGATGGTCTCTGAATGA	
IFN- γ -F	GCTATGTCTGGCTGCTACTG	238
IFN- γ -R	TGGTGTCTATGCTCTCTGG	
IL-10-F	GCACCCACTTCCCAGTCAGC	153
IL-10-R	GGCAACCCAAGTAACCCTTA	
Irf7-F	GAGAATAGGGAAGAAGTGACC	205
Irf7-R	TTGTTAGAGCTGGGTGTGAA	
Mx1-F	CGCATCTCCAGCCACATACC	176
Mx1-R	CTTGACAACCGCTCCTTCAG	
Cfb-F	CAAAAAGGACAACGAGCAGC	107
Cfb-R	TGCCACAGAGACCCAGAGAT	
Tap1-F	GCTCATGGAAAAGACTGGAGG	196
Tap1-R	AGTAATAGTGGGAGGAGGTGG	
Chrna4-F	CAGTCTGGACTTCTGGGAAAG	174
Chrna4-R	AATGAGCAGGCAGGGGATGA	
GAPDH-F	CCTCTGAAAAGCTGTGG	153
GAPDH-R	CGGATACATGGGGGTAGGA	

1.7 RT-qPCR 检测脑组织炎症因子表达变化

取部分脑组织，经液氮速冻后研磨为末，提取总 RNA，进行反转录，利用 RT-qPCR 检测方法，对脑

组织中细胞因子 (IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) mRNA 表达量进行测定，引物序列见表 1。

1.8 转录组文库构建、测序与分析

将无菌分离的脑组织样品分别用液氮迅速冷冻，经冷链运输至公司，由公司提取 RNA、测序、数据筛选。使用转录本拼接软件 (Stringtie) 组装转录本，根据转录本剪接比对分层索引工具 2 (HISAT2) 比对结果，利用基于期望最大化算法的 RNA 测序分析工具 (RSEM) 计算每个样本中所有基因的表达量。通过样本表达量的结果、主成分分析 (PCA) 分析的计算，了解样本间的重复性情况，筛出离群样本。

通过基因表达水平分析，得到读取计数 (reads count) 数据，再使用用于计数数据差异分析的软件包 (DESeq2)^[14]软件验证，筛选出显著的差异基因并绘图；对差异基因进行基因本体 (GO) 富集分析、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析，以了解所富集的通路。

1.9 差异表达基因的实时荧光定量 PCR 验证

以 1.7 中反转录的 cDNA 为模板，随机选取 5 个基因，以 GAPDH 作为内参基因，设计引物，依照 SYBR Green Master Mix 说明书进行 RT-qPCR 检测，采用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 法计算所选取基因的相对表达量，引物序列见表 1。

1.10 数据统计与分析

数据使用 Graphpad prism 进行多组显著性差异分析，使用单因素方差分析，以 $P < 0.05$ 为表示差异显著， $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

2.1 病毒滴度检测

利用 Reed - Muench 法计算 EHV - 1/China/YL2023 分离株的病毒滴度。感染细胞后 60 h，病毒滴度最高，达到 10^{6.44} TCID₅₀/0.1 mL (图 1)。

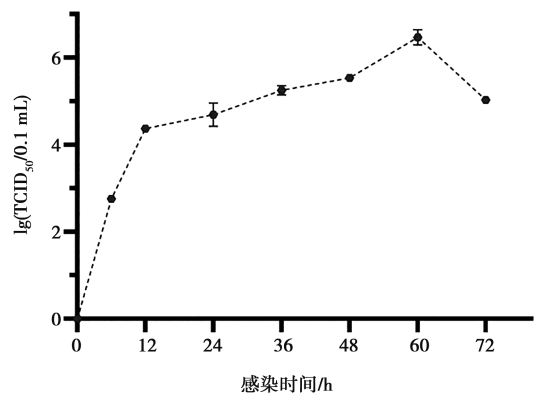


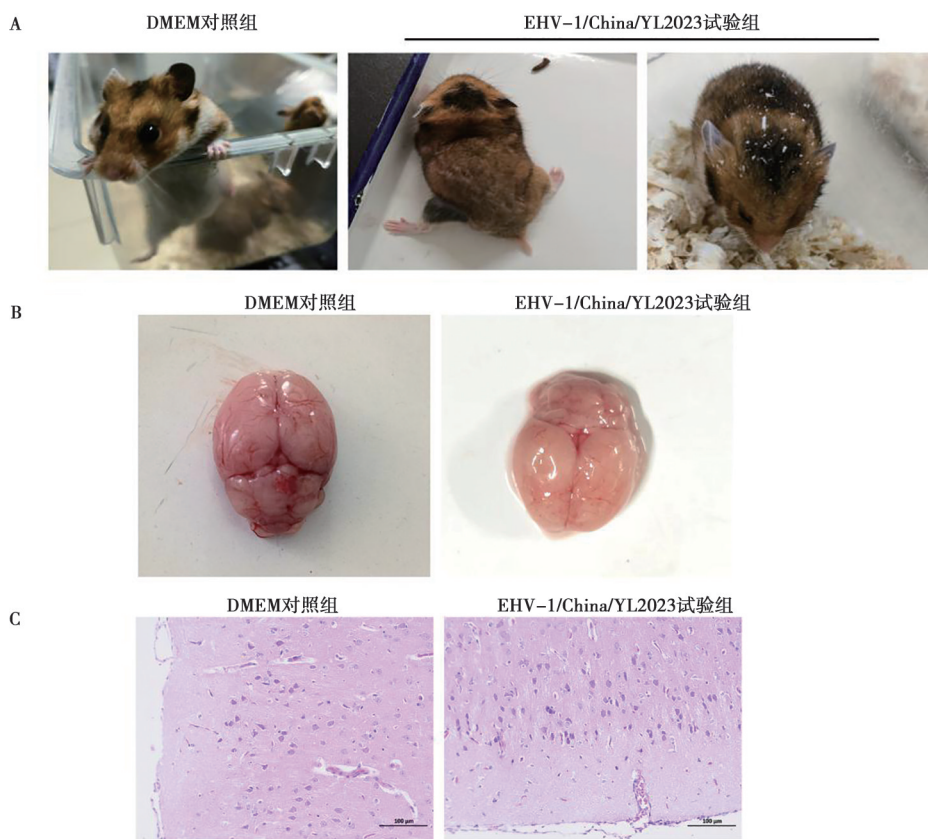
图 1 EHV-1/China/YL2023 病毒滴度检测

2.2 EHV-1 感染叙利亚金黄地鼠脊髓性脑病模型的建立

叙利亚金黄地鼠经鼻内接种 EHV-1/China/YL2023 分离株后, 感染的第 3 天陆续出现症状, 在第 5 天出现食量减退、精神沉郁、口部流涎、皮毛凌乱等症状, 且较对照组更具有攻击性。第 7 天开始出现神经症状, 即“转圈、头点地即下垂, 共济失调、站立不稳、行走困难、颈部僵硬”(图 2A), 出现严重神经症状至食欲废绝。将对照组与感染组叙利亚鼠同时处死, 无菌分离脑组织, 眼观发现脑充血、水肿以及轻度液化(图 2B); 对脑组织进行 HE 染色结果显示, 存在神经元肿胀、坏死、大量炎性细胞浸润的

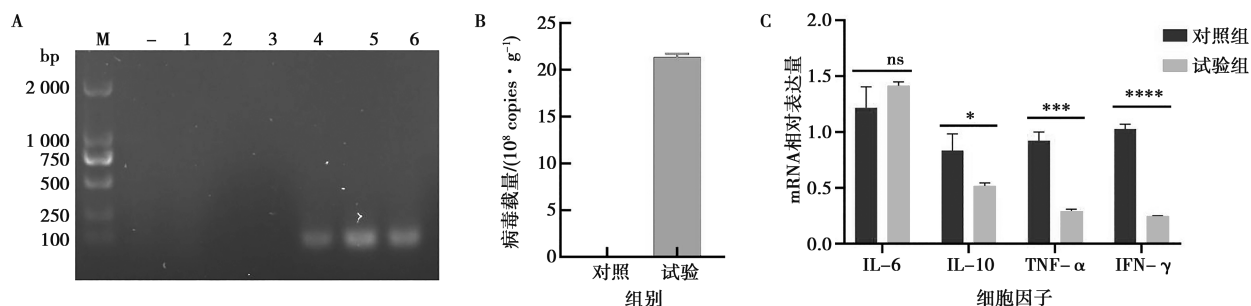
情况(图 2C)。

提取脑组织 DNA, PCR 检测病毒 ORF68, 感染 EHV-1/China/YL2023 分离株的叙利亚鼠脑部能扩增出目的条带, 且与预期大小相符(图 3A), 经 RT-qPCR 方法测定, 脑部病毒载量较高(图 3B)。对部分脑提取总 RNA, 反转录为 cDNA, 经 RT-qPCR 检测方法对脑中炎症因子 mRNA 表达量进行测定, 发现 IL-6 差异不显著, IL-10、IFN- γ 与 TNF- α 表达量均有显著的变化(图 3C), 证明 EHV-1/China/YL2023 分离株感染叙利亚金黄地鼠脊髓性脑病模型成功建立。



A. 临床症状; B. 脑组织大体病变; C. 脑组织病理观察。

图 2 EHV-1/China/YL2023 感染叙利亚金黄地鼠脑组织模型建立



A. PCR 鉴定, 其中 M 为 DNA Marker, - 为阴性对照, 1~3 为对照组, 4~6 为感染组; B. 病毒载量测定; C. 细胞因子 mRNA 表达量变化。* 表示 $P < 0.05$, *** 表示 $P < 0.001$, **** 表示 $P < 0.0001$, ns 表示无显著差异。下同。

图 3 EHV-1/China/YL2023 感染叙利亚金黄地鼠脑组织中病毒载量和细胞因子检测

2.3 EHV-1 感染叙利亚金黄地鼠脑组织差异表达基因分析

对数据进行分析，设置基因表达差异阈值： \log_2 (FC) 值大于 1.5，筛选差异基因发现，本次测序共分析表达基因 21 616 个，与对照组相比，试验组有 719 个表达基因上调，173 个基因表达量下调 (图 4)。

富集分析结果如图 5 所示，试验组与对照组相比，差异基因在生物过程中主要富集于免疫反应 (immune response)、免疫系统过程 (immune system process)、防御反应 (defense response)、细胞增殖 (cell proliferation)、免疫效应过程 (immune effector process)、先天免疫反应 (innate immune response)、对外界刺激反应 (response to external biotic stimulus) 细胞激活 (cell activation)、白细胞激活 (leukocyte activation)、细胞因子介导的信号通路 (cytokine-me-

diated signaling pathway)、积极调节免疫系统进程 (positive regulation of immune system process)。

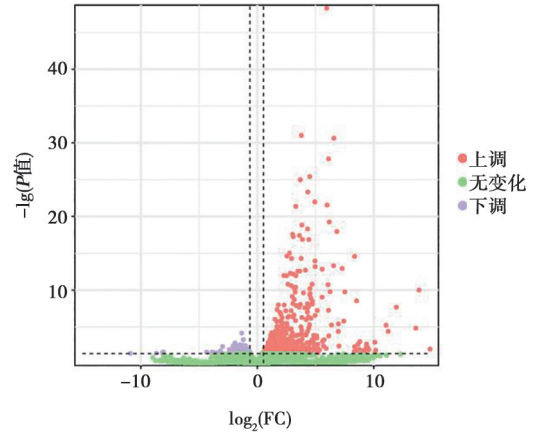


图 4 表达基因差异分析火山图 2.5 差异表达基因 GO 富集分析

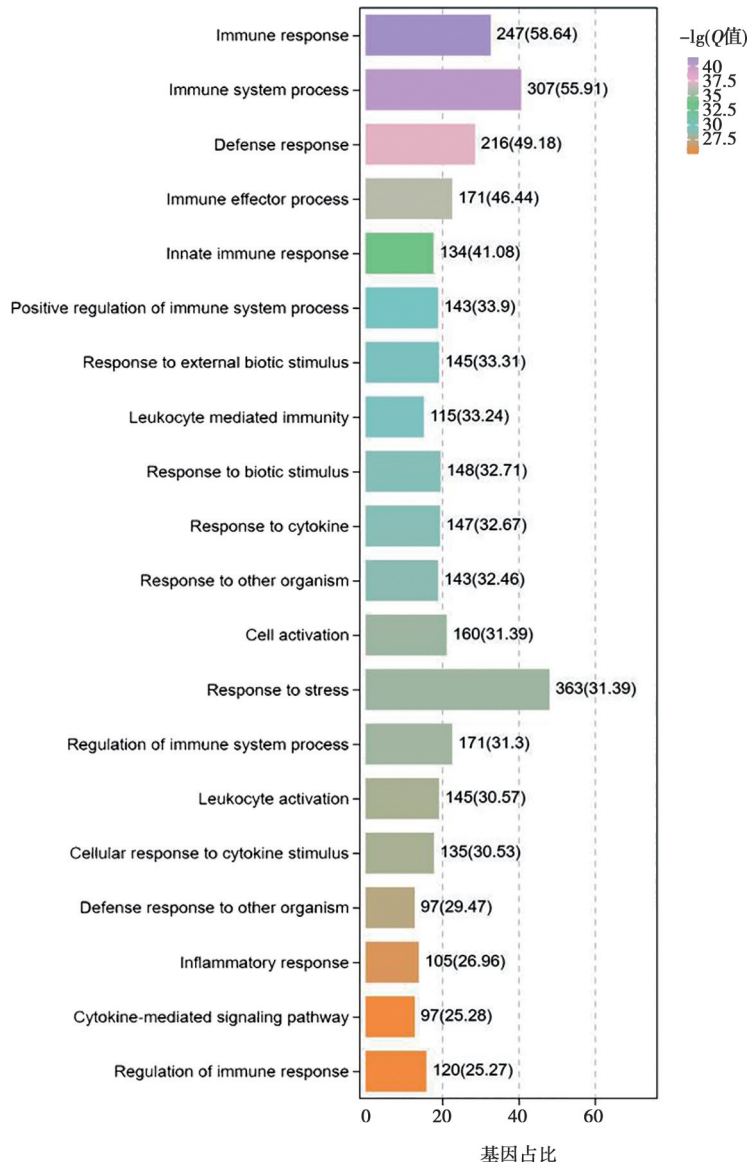


图 5 GO 富集差异气泡图

在细胞组分中富集区包括细胞质囊腔 (cytoplasmic vesicle lumen)、胞外间隙 (extracellular space)、内吞囊泡 (endocytic vesicle)、三级颗粒 (tertiary granule)、分泌颗粒 (secretory granule)、质膜 (plasma membrane)、质膜部分 (plasma membrane part)、病毒粒子部分 (virion part); 分子功能主要为蛋白结合 (protein binding)、信号受体结合 (signaling receptor binding)、细胞因子受体结合 (cytokine receptor binding)、受体调节剂活性 (receptor regulator activity)、CXCR 趋化因子受体结合 (CXCR chemokine receptor binding)。

2.4 差异表达基因 KEGG 富集分析

如图 6 所示, 与对照组相比, 试验组中差异表达

基因主要富集的通路包括人类 T 细胞白血病病毒感染信号通路 (human T - cell leukemia virus 1 infection)、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用 (viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor)、抗原加工与提呈 (antigen processing and presentation)、I 型糖尿病 (type I diabetes mellitus)、TNF 信号通路 (TNF signaling pathway)、趋化因子信号通路及 NOD 样受体信号通路 (NOD-like receptor signaling pathway)、破骨细胞分化通路 (osteoclast differentiation)、吞噬体信号通路 (phagosome)、细胞黏附分子 (cell adhesion molecules) 以及自然杀伤细胞介导的细胞毒性信号通路 (natural killer cell mediated cytotoxicity)。

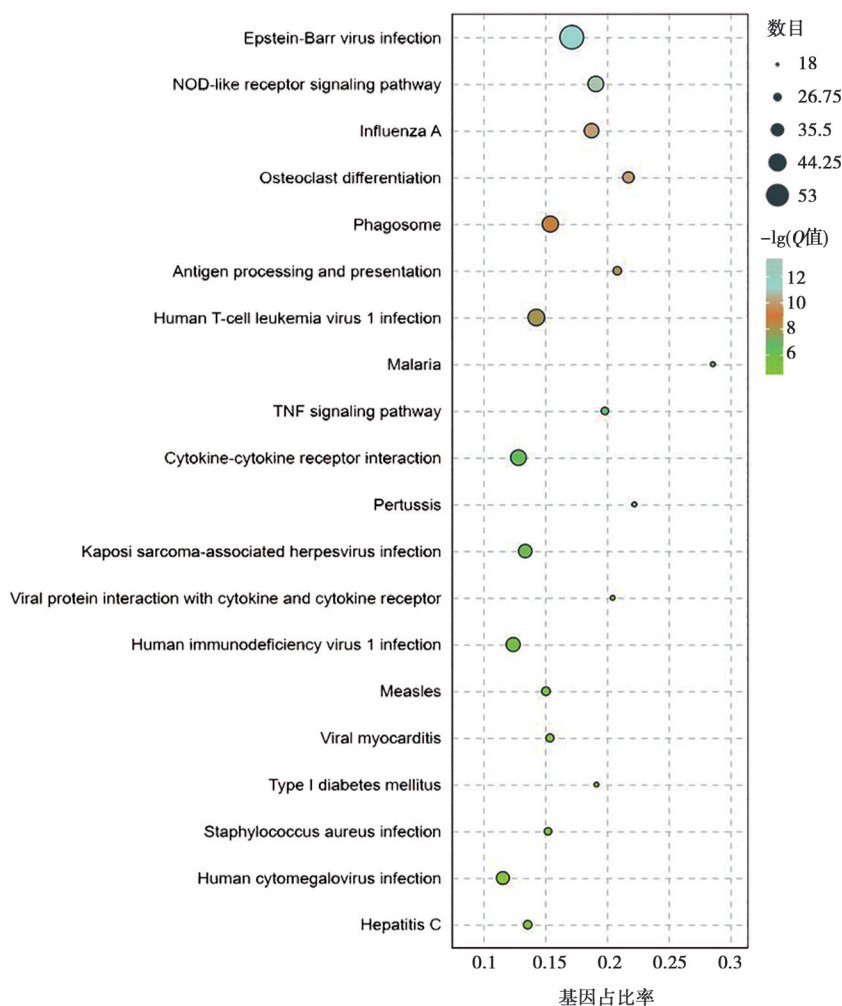


图 6 KEGG 富集差异气泡图

2.5 差异表达基因 RT-qPCR 验证

随机选取转录组测序中 5 个差异表达基因进行验证, 如图 7 所示, 试验组与对照组相比, 显著上调的

基因有 Cfb、Irf7、Mx1、Tap1; 下调的基因有 Chrna4, 验证结果与转录组测序结果相符合。

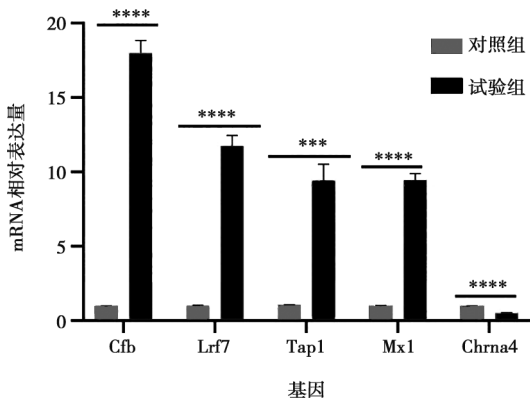


图 7 差异基因表达变化

3 讨论

EHV-1 感染可引起母马流产、死胎、幼驹呼吸道疾病以及神经系统疾病，给马产业造成严重经济损失。本研究以 EHV-1/China/YL2023 株为研究对象，测定病毒滴度，利用 Reed-Muench 法计算分离株的病毒滴度达到 $10^{6.44}$ TCID₅₀/0.1 mL。再用 EHV-1/China/YL2023 分离株感染叙利亚金黄地鼠，建立脊髓性脑病模型。结果显示，感染后鼠精神沉郁、蜷缩、共济失调、口部流涎、站立不稳、皮毛凌乱以及不同程度神经症状，如头点地，颈部僵直，瘫痪。无菌分离的脑组织，眼观呈现充血、水肿以及轻度液化；对脑组织进行 HE 染色，结果显示脑部神经元肿胀、坏死、大量炎性细胞浸润。对脑部进行 PCR 检测，能扩增出与预期大小相符合的目的条带；对造模后的脑进行炎症因子 mRNA 表达量的检测，发现 IL-6 存在差异，IFN- γ 与 TNF- α 表达量有显著的变化，综上，EHV-1/China/YL2023 分离株感染叙利亚金黄地鼠脊髓性脑病模型建立成功。将无菌采集的脑组织进行转录组学测序分析，从中获得差异表达基因，再对差异基因进一步分析，GO 富集、KEGG 通路分析等，绘制 EHV-1 感染叙利亚鼠脑炎模型的转录水平信号通路图。

本研究显示，与对照组相比，感染 EHV-1/China/YL2023 的试验组中差异表达基因中有 719 个表达基因上调，173 个基因表达量下调。差异基因在生物过程中主要富集于免疫反应、免疫系统过程、防御反应、细胞增殖、免疫效应过程、先天免疫反应、对外界刺激反应、细胞激活)、细胞因子介导的信号通路、积极调节免疫系统进程。在细胞组分中富集区包括细胞质囊腔、胞外间隙、内吞囊泡。分子功能主要为蛋白结合、信号受体结合、细胞因子受体结合、受体调节剂活性)、CXCR 趋化因子受体结合。

KEGG 分析显示，在脑组织中，差异基因主要富

集的通路人类 T 细胞白血病病毒感染信号通路、病毒蛋白与细胞因子及细胞因子受体的相互作用、抗原加工与提呈、I 型糖尿病、TNF 信号通路、趋化因子信号通路及 NOD 样受体信号通路、破骨细胞分化通路、吞噬体信号通路、细胞黏附分子以及自然杀伤细胞介导的细胞毒性信号通路。从所富集的通路分析表明，病毒蛋白与细胞因子的相互作用以及抗原的加工和递呈过程在病毒感染的免疫应答中起着至关重要的作用。研究表明，日本脑炎病毒 (JEV) 感染机体，可诱导脾脏和脑等组织 mRNA 的变化，影响细胞因子-细胞因子受体相互作用和抗原递呈途径^[15]。Roper 等^[16]在对免疫调节基因的相关研究中强调了了解病毒蛋白如何干扰抗原递呈过程的重要性。TNF- α 可以诱导人神经前体细胞的趋化因子产生和凋亡^[17]。TNF 可刺激内皮细胞导致 CXCR3 趋化因子的产生，促进炎症反应期间单核细胞的聚集，影响其迁移和侵袭能力^[18-19]。

随机选取转录组学中差异表达基因进行验证，脑部显著上调的基因有 Cfb、Irf7、Mx1、Tap1，下调的基因有 Chrna4，共检测 5 个差异表达基因，均与转录组学测序结果一致，且差异极显著。Irf7 是一种转录因子，在诱导 I 型干扰素依赖性免疫应答中起着至关重要的作用。研究表明，Irf7 可通过多种途径激活 IFN- α/β 基因，包括病毒激活、Toll 样受体 (TLR) 激活、MyD88-dependent 通路^[20]；还可以通过泛素 E3 的酶活性被病毒降解，导致 IFN 水平降低^[21]。NF- κ B、JAK-STAT、TLR 通路等参与调节免疫，病毒入侵后可激活 NF- κ B 通路，从而激活免疫细胞；通过激活 JAK-STAT、TLR 通路调节炎症与应激反应，引发神经系统的炎症和症状^[22-23]。

综上，本研究以 EHV-1/China/YL2023 分离株感染叙利亚金黄地鼠构建了脊髓性脑病模型，对其脑组织进行转录组学测序分析，得到多个与 EHV-1 感染相关的差异表达基因及其所富集的通路，为后续病毒复制、神经症状相关通路的深入研究以及预防 EHV-1 疫苗的研制提供思路。

参考文献:

- [1] ROMAIN P, GABRIELLE S, CME T, et al. New EHV-1 variant identified [J]. *Vet Rec*, 2020, 186 (17): 573.
- [2] PUSTERLA N, HUSSEY G S, GOEHRING L S. Equine herpesvirus-1 myeloencephalopathy [J]. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 2022, 38 (2): 339-362.
- [3] FUENTEALBA N A, SGUAZZA G H, EORY M L, et al. Genomic study of argentinean equid herpesvirus 1 strains [J]. *Rev Argent Microbiol*, 2011, 43 (4): 273-277.

- [4] 段汝丽, 佟盼盼, 邓海峰, 等. VIII群神经致病型马疱疹病毒1型的分离及鉴定 [J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44 (9): 940-945.
- [5] 车传忠, 鲍子磊, 胡月, 等. 马疱疹病毒1型感染马疾病模型的建立及评价 [J]. 中国畜牧兽医, 2021, 48 (6): 2196-2203.
- [6] LARA M C C S H, CUNHA E M S, VILLALOBOS E M C, et al. First isolation of equine herpesvirus type 1 from a horse with neurological disease in Brazil [J]. Arq Inst Biol, 2021, 75: 221-224.
- [7] LAVAL K, POELAERT K C K, VAN CLEEMPPUT J, et al. The pathogenesis and immune evasive mechanisms of equine herpesvirus type 1 [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 662686.
- [8] PATEL J R, HELDENS J. Equine herpesviruses 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4): epidemiology, disease and immunoprophylaxis; a brief review [J]. Vet J, 2005, 170 (1): 14-23.
- [9] OLADUNNI F S, HOROHOV D W, CHAMBERS T M. EHV-1: a constant threat to the horse industry [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2668.
- [10] FOOTE C E, GILKERSON J R, WHALLEY J M, et al. Seroprevalence of equine herpesvirus 1 in mares and foals on a large Hunter Valley stud farm in years pre- and postvaccination [J]. Aust Vet J, 2003, 81 (5): 283-288.
- [11] TOMBÁČZ D, TORMA G, GULYÁS G, et al. Hybrid sequencing discloses unique aspects of the transcriptomic architecture in equid alphaherpesvirus 1 [J]. Heliyon, 2023, 9 (7): 17716.
- [12] ZARSKI L M, WEBER P S D, LEE Y, et al. Transcriptomic profiling of equine and viral genes in peripheral blood mononuclear cells in horses during equine herpesvirus 1 infection [J]. Pathogens, 2021, 10 (1): 43.
- [13] 胡月, 刘建华, 王雪竹, 等. 马疱疹病毒1型 TaqMan 实时荧光定量PCR检测方法的建立 [J]. 中国兽医学报, 2021, 41 (12): 2345-2350.
- [14] LOVE M I, HUBER W, ANDERS S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2 [J]. Genome Biol, 2014, 15 (12): 550.
- [15] YANG Y, YE J, YANG X, et al. Japanese encephalitis virus infection induces changes of mRNA profile of mouse spleen and brain [J]. Virol J, 2011, 8 (1): 80.
- [16] ROPER R L. Antigen presentation assays to investigate uncharacterized immunoregulatory genes [J]. Methods Mol Biol, 2012, 890: 259-271.
- [17] SHENG W S, HU S, NI H T, et al. TNF- α -induced chemokine production and apoptosis in human neural precursor cells [J]. J Leukoc Biol, 2005, 78 (6): 1233-1241.
- [18] SHEPHALI B, PANGULURI S K, GUPTA S K, et al. Tumor necrosis factor - α regulates distinct molecular pathways and gene networks in cultured skeletal muscle cells [J]. PLoS One, 2010, 5 (10): e13262.
- [19] VENKATESH D, EMANDEZ T, ROSETTI F, et al. Endothelial TNF receptor 2 induces IRF1 transcription factor - dependent interferon - β autocrine signaling to promote monocyte recruitment [J]. Immunity, 2013, 38 (5): 1025-1037.
- [20] ZHI Y, DUAN Y, ZHOU X, et al. NF- κ B signaling pathway confers neuroblastoma cells migration and invasion ability via the regulation of CXCR4 [J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2746-2752.
- [21] HONDA K, YANAI H, NEGISHI H, et al. IRF-7 is the master regulator of type-I interferon-dependent immune responses [J]. Nature, 2005, 434 (7034): 772-777.
- [22] YU Y, WANG S E, HAYWARD G S. The KSHV immediate-early transcription factor RTA encodes ubiquitin E3 ligase activity that targets IRF7 for proteasome-mediated degradation [J]. Immunity, 2005, 22 (1): 59-70.
- [23] VIOREL V I, PASTORELLO Y, BAJWA N, et al. p38-MAPK and CDK5, signaling pathways in neuroinflammation: a potential therapeutic intervention in Alzheimer's disease [J]. Neural Regen Res, 2024, 19 (8): 1649-1650.