

猪圆环病毒3型致病与免疫研究进展

田荟^{1,2},王苗利²,武晓彤¹,兰邹然^{2*},李宝全^{1*}

1. 山东农业大学动物医学院,山东泰安271018

2. 山东省动物疫病预防与控制中心(山东省人畜共患病流调监测中心),山东济南250100

摘要: 随着全球养猪业的高速发展,一些新型毒株不断出现,给养猪业带来了极大的挑战。近年来新发现了一种圆环病毒即猪圆环病毒3型(PCV3),PCV3是猪皮炎和肾病综合征、繁殖障碍、新生仔猪先天性震颤、心脏和多系统炎症及猪呼吸系统疾病综合征等临床症状相关的病原体,健康猪也会携带。PCV3感染率较高,严重危害养殖业,目前已成为科学研究的新焦点。因此,如何有效防治PCV3感染已成为当前研究的重点。本文旨在阐述PCV3在分子结构、感染机制、致病原理以及免疫机理方面的最新研究成果,为深入研究PCV3奠定基础。

关键词: PCV3; 感染机制; 致病机制; 免疫逃逸; 免疫机理

中图分类号: S855.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-2324(2025)06-0986-11

Research Progress on Pathogenesis and Immunity of Porcine Circovirus Type 3

TIAN Hui^{1,2}, WANG Miao-li², WU Xiao-tong¹, LAN Zou-ran^{2*}, LI Bao-quan^{1*}

1. College of Veterinary Medicine /Shandong Agricultural University, Tai'an 271018, China

2. Shandong Animal Disease Prevention and Control Centre (Shandong Zoonotic Disease Flow Monitoring Centre), Jinan 250100, China

Abstract: With the rapid development of the global pig farming industry, the continuous emergence of new viral strains poses great challenges to pig farming. In recent years, a new circovirus, namely Porcine Circovirus Type 3 (PCV3), has been identified. PCV3 is the pathogen associated with clinical symptoms such as porcine dermatitis and nephropathy syndrome, reproductive disorders, congenital tremor in neonatal piglets, cardiac and multisystemic inflammation, as well as porcine respiratory disease complex. Notably, Healthy pigs can also carry PCV3. The infection rate of PCV3 is relatively high, which seriously endangers the breeding industry, making it a new focus of scientific research. Therefore, developing effective strategies to prevent and control PCV3 infection has become a major research priority. This paper aims to elaborate on the latest research findings on PCV3 in terms of its molecular structure, infection mechanism, pathogenic principles, and immunological mechanism, thereby laying a foundation for in-depth research on PCV3.

Keywords: PCV3; mechanism of infection; pathogenesis; immune escape; immune mechanism

猪圆环病毒(Porcine circovirus, PCV),属圆环病毒属,是目前哺乳动物中已知最小的DNA病毒,也是已知最小的能够自主复制的病毒,只由一条环状单链DNA构成。截至到目前,已经发现四种PCV:PCV1、PCV2、PCV3和PCV4。

2016年,Phan等学者通过样本的宏基因组测序和基因组表征,在三头患有不明原因的心脏和多器官炎症的猪中发现一种新型病毒,其复制酶(Replicase, Rep)和衣壳(Capsid, Cap)蛋白与蝙蝠粪便圆环病毒的蛋白分别有55%和35%相

似,与猪圆环病毒1型和2型的蛋白差异较大,且该病毒为由2000 bp组成的环型单链基因组,推测可能属圆环病毒属,故将其判定为一种新型猪圆环病毒PCV3^[1]。2019年,Arruda等对来自不同地点的36份PCV3病例样本进行分析,结果显示PCV3会导致仔猪繁殖障碍、心肌炎、脑炎、猪皮炎肾病综合征和猪动脉周围炎等^[2]。PCV3自最初报道以来,已在包括美国^[3]、中国^[4]、俄罗斯^[5]、意大利、丹麦、西班牙^[6]、巴西^[7]等多个国家或地区传播,该病毒已在世界范围内流行。

收稿日期: 2025-01-16

修回日期: 2025-11-15

基金项目: 非洲猪瘟、口蹄疫区域化防控技术与集成应用项目(2024YFD1800502)

第1作者简介: 田荟(2002-),女,硕士研究生,研究方向:基础兽医。E-mail: 13064068525@163.com

*通讯作者: Author for correspondence. E-mail: libq72@163.com; Lanzrjn@163.com

1 分子结构与感染机制

1.1 分子结构

电镜下呈对称的二十面体结构,无囊膜包被,病毒颗粒的直径约为12~17 nm,由共价闭环的单链DNA组成。PCV3的环状基因组共1 999~2 001个核苷酸,其中GC含量约为50%,至少包含三个开放阅读框(Opening reading frame, ORF),分别为ORF1、ORF2和ORF3。其中ORF1编码Rep蛋白,大小为297个氨基酸,基因长度为891 bp^[3]。Rep蛋白在体外具有核酸内切酶活性、解旋酶活性和ATP酶活性^[8]。ORF2基因编码Cap蛋白,大小为214个氨基酸,基因长度为645 bp,是病毒衣壳的唯一结构成分^[9]。Cap蛋白中第8~32个氨基酸与病毒核定位密切相关,是引导蛋白进入核的关键功能核定位信号^[10],并且PCV3 Cap蛋白能够诱导动物机体产生特异性免疫应答反应,是主要免疫原性蛋白^[11]。ORF3编码的蛋白功能目前未知,其主要包含231个氨基酸,基因长度为693 bp^[12]。ORF1与ORF2在环状的基因组中方向相反,中间含有一段茎环结构,该茎环结构上存在一个保守序列(TAGTATTAC),这一序列为滚环式复制中的复制起始点。

从基因组结构上发现,PCV2和PCV3同属于圆环病毒科,但它们的基因组同源率较低,约为40%。PCV3的基因组较大,约为2 000 bp,而PCV2的基因组长度则根据不同的基因型有所不同,通常在1 767 bp-1 777 bp之间。PCV2的ORF2基因比PCV3大,为702-705 bp。且两者在核苷酸水平上的同源性较低仅为30%,从蛋白结构看,PCV2和PCV3之间的Cap和Rep蛋白的同源性分别只有37%和55%^[3]。Cap蛋白作为PCV3的主要结构蛋白,在氨基酸水平上分别与PCV1和PCV2的Cap蛋白有24%和26%的同源性^[1],这可能会影响其免疫原性。

1.2 感染机制

1.2.1 吸附 病毒成功感染宿主细胞需要完成吸附、入胞、脱壳、复制、装配和出胞等一系列生物学过程。吸附和入胞通常由病毒受体介导完成,推测在这些易感组织和细胞中富含病毒的受体。

关于PCV3的吸附受体,目前并未发现病毒

吸附细胞的明确受体。但研究表明PCV2通过Cap蛋白特异性地与宿主细胞表面的硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素B中的糖胺聚糖结合,从而侵入宿主细胞。但是PCV3 Cap蛋白与PCV2 Cap蛋白相比缺失硫酸乙酰肝素结合基序XBBXB(X为碱性氨基酸,X为中性或疏水性氨基酸)^[13-16]。因此,需要进一步研究来确定与PCV3相结合的吸附受体蛋白。

1.2.2 利用Clathrin和Dynamin-2介导入胞 PCV3利用网格蛋白(Clathrin)和发动蛋白-2(Dynamin-2)介导的内吞途径进入宿主细胞^[17]。这一过程包括病毒与宿主细胞表面受体结合,随后通过Clathrin介导的内吞作用形成包被小窝,并在Dynamin-2的作用下完成囊泡的裂解,使病毒进入细胞内部。Clathrin介导的内吞作用是一种广泛存在于真核细胞中的重要内化途径。Dynamin作为一种GTP酶,在这一过程中扮演着“膜剪刀”的角色,负责将内吞形成的包被小泡从质膜上分离下来(见图1)。Shi等人研究发现,氯化铵处理能阻止PCV3感染,这表明病毒进入需要酸性环境,PCV3在病毒感染过程中进入早期内体(Early Endosomes, EEs)和晚期内体(Late Endosomes, LEs)但不进入近核再循环内体,这与一些依赖Clathrin介导的病毒的内吞途径不同。该研究还表明PCV3在进入猪肾细胞系(Porcine kidney cell, PK-15)细胞后依赖小G蛋白Rab5和Rab7蛋白的功能从内吞小泡移动到EEs,然后进一步移动到LEs^[17]。但是病毒颗粒如何脱离内体向细胞核内移动仍需要进一步研究。

1.2.3 脱壳 目前关于PCV3的脱壳机制还少有研究,但Cap蛋白与病毒的组装和释放密切相关^[19],我们推测Cap蛋白在PCV3中脱壳机制中起关键作用。

1.2.4 复制 PCV3复制过程依赖于宿主细胞的酶与特定的病毒蛋白,病毒DNA的复制通常在细胞核中进行,且PCV3 Cap蛋白在核定位中发挥关键作用。核仁定位信号(Nucleolar localization signal, NoLS)和核仁磷蛋白1(Nucleophosmin 1, NPM1)结合能促进核定位^[20]。NPM1蛋白主要在细胞核内定位,并在核与细胞质之间进行穿梭。Song等人通过免疫沉淀和共聚焦显微镜分析表明PCV3的感染可诱

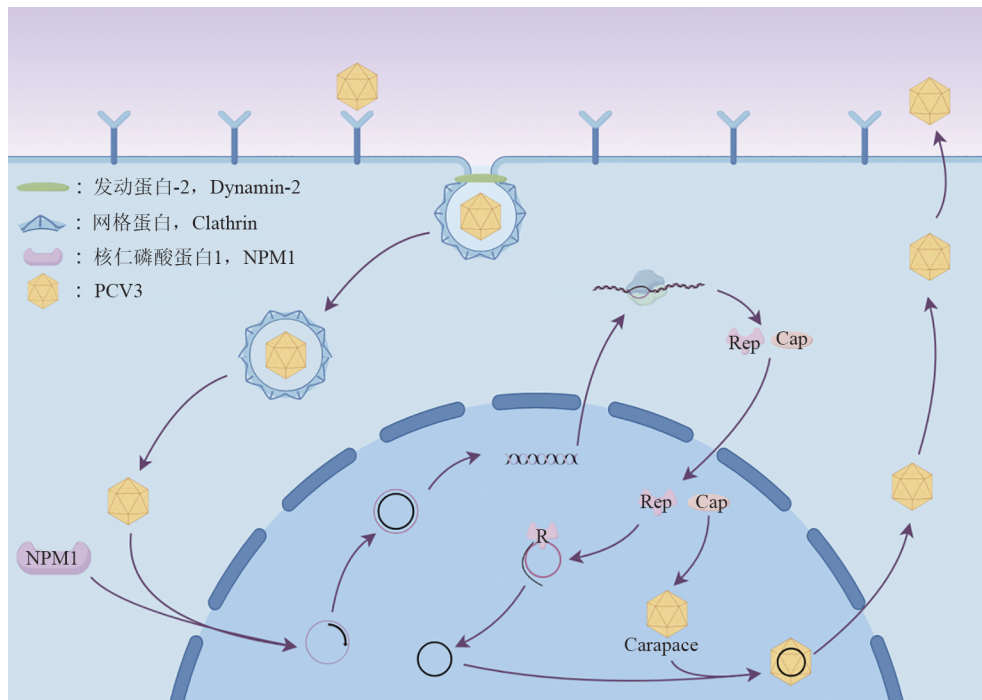


图 1 PCV3 生命周期示意图(改编自文献^[18], 由 Figdraw 绘制)
 Fig. 1 PCV3 life cycle diagram (Adapted from ref. ^[18], by Figdraw)

导 NPM1 由核仁向细胞质转移, 当 NPM1 被沉默时 PCV3 DNA 的合成和蛋白表达水平降低, PCV3 的复制显著降低, 相反在过表达 NPM1 时, PCV3 的复制能够得到增强^[21]。PCV3 感染后, PK-15 细胞中的 NPM1 从细胞核转移到细胞质中, 与 Cap 蛋白的 NoLS (AA1~AA34) 结合介导其入核后, 再从核仁向细胞质转移, 其中 NPM1 序列中 AA48 的电荷性质对互作至关重要^[22]。PCV3 Cap 蛋白的核定位序列 (Nuclear Localization Sequence, NLS) 可与一种 ATP 依赖性 RNA 解旋酶 (DEAH-box helicase 36, DHX36) 相互结合, 通过 DHX36 的 K48 泛素化引起 DHX36 降解, 从而促进病毒自身的复制^[23]。Rep 蛋白作为滚环复制的启动蛋白, 切割病毒基因组的茎环结构, 从而启动 PCV3 基因组的复制, 其中 PCV3 Rep 蛋白氨基酸基序 RC-III 中的酪氨酸是核酸内切酶活性的关键残基^[8]。

关于 PCV3 Rep 蛋白具体的作用机制目前还需要进一步研究, 研究表明 PCV2 和 PCV3 Rep 蛋白的氨基酸同源性虽然只有 55%, 但关键酶活位点是保守的^[24,25], 可以为 PCV3 Rep 蛋白的研究提供参考。在 PCV2 研究中, 贾含笑等人实验表明 PCV2 Rep 蛋白能够与宿主蛋白多聚 ADP-核糖聚

合酶 1 [Poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 相互作用进而促进 PCV2 基因组的复制^[26]。PCV2 Rep 蛋白的 N 端包含多个与滚环复制相关的氨基酸基序, 如 RC-I (FTLN)、RC-II (HLQ) 和 RC-III (YxxK), 其中某些基序具有核酸内切酶活性, YxxK 基序中酪氨酸羟基 (Tyr96) 的亲核攻击作用能够切割正链 DNA 复制起始区九聚核苷酸序列 [5'-(T/A)AGTATTAC-3'], 从而形成一个自由的 3'-OH 末端缺口, 并与正链 DNA 共价结合; 中间部分是寡聚化结构域, 有助于蛋白的多聚化; C 端则是 ATP 酶结构域, 可以水解 ATP 来驱动 DNA 的解旋和移动^[25,27], 为 PCV3 Rep 蛋白的研究提供方向。

1.2.5 装配和出胞 复制完成后, PCV3 的基因组被转录成 mRNA, 随后翻译出 Cap 蛋白。已有研究表明, PCV3 Cap 蛋白可以在杆状病毒表达系统中高度表达, 并能自组装成病毒样颗粒 (Virus Like Particles, VLPs)^[28], 这些 VLPs 显示出高效的免疫原性^[29], 与天然病毒结构和大小相似。Bi 等人通过冷冻电镜技术首次确定了 PCV3-VLP 的结构, VLPs 是由 60 个 Cap 蛋白亚单位以 T=1 二十面体对称性组装而成, 与 PCV2 VLP 结构类似^[30]。这表明 PCV3 病毒的组装是

一个自动的折叠过程,在没有宿主细胞的情况下也能形成病毒样结构。关于PCV3的出胞机制尚未完全明确,还需要进一步研究。

2 病毒致病机理

2.1 临床病变

由于病毒分离和培养的困难,PCV3的致病性存在争议,有研究表明PCV3感染可导致皮炎和肾病综合征(Porcine dermatitis and nephrotic syndrome, PDNS)^[31]、生殖障碍、新生仔猪先天性震颤^[32]、心脏和多系统炎症^[1]和猪呼吸系统疾病综合征^[33]。也有一些研究表明健康猪也存在PCV3感染现象,但健康育肥猪的PCV3阳性率(19.14%)要远低于病猪(37.95%)^[34],表明PCV3感染可能不出现临床症状。因此一些未知因素可能与PCV3疾病的发展及其发病机制有关。

现场观察发现PCV3感染后的猪常发生PDNS,这种情况下,皮肤会出现红紫色或深棕色的皮疹病变,肾脏增大并伴有出血。Jiang等人在动物中成功复制了基于单独感染PCV3或PCV3与免疫刺激剂KLH联合使用的PDNS样疾病。给4周龄健康仔猪接种PCV3后,仔猪表现出渗出性皮炎的症状,皮肤表面出现红色或紫红色的丘疹或斑疹^[31]。进一步剖检发现仔猪的支气管淋巴结和腹股沟淋巴结出现显著肿大,约为正常水平2~3倍,肾脏水肿有实变且表面有针尖大小出血点。

PCV3可能直接导致生殖障碍,感染可导致流产情况增多,木乃伊胎与死胎仔猪的比例上升,以及母猪的受孕成功率下降,活产猪总数减少^[3,35,36]。但是目前没有研究表明PCV3能够导致母猪不孕。多项研究从患有先天性震颤疾病的仔猪组织中检测到仅PCV3病原存在^[37-39],这表明PCV3感染可能导致新生仔猪先天性震颤,表现为新生仔猪头部、四肢或全身出现有节奏的震颤,不直接导致仔猪死亡,但会使仔猪行走、吃奶困难,常因初乳摄入不足导致严重的发育迟缓或饥饿死亡^[40]。

PCV3可能会导致心脏和多系统炎症,Phan等人通过宏基因组测序技术,在临床表现为厌食、体重下降、关节肿胀的2~3周和9~10周龄的猪心肌细胞中检测到大量PCV3^[1]。Deng等人首次

使用分离的PCV3毒株在SPF仔猪模型中对PCV3感染进行体内表征,感染后的小猪表现出体重下降和发热的症状,同时检测到病毒血症,最早的病毒血症可以在感染后3 d检测到^[41],并在感染后21 d达到高峰^[42,43],在实验室条件下,PCV3感染后的病毒血症可以持续到42 d^[44],表明PCV3在猪只体内可能存在长期感染的潜力和复杂的传播途径。病理学检查显示,心脏、肺、肝、肾、淋巴结和脾脏等器官出现水肿、炎症、细胞衰老、坏死和出血等病变^[44]。这表明PCV3多种多样的组织依赖性,且肺和扁桃体、淋巴结等免疫器官病毒载量最高。

PCV3感染通常会导致呼吸系统疾病,包括咳嗽、打喷嚏和呼吸困难等症状,新生仔猪表现出严重的呼吸窘迫和无法吸吮^[45],Zhai等人系统分析发现PCV3阳性率与呼吸道症状呈正相关^[46]。临床呼吸体征通常伴有间质性肺炎和胸膜炎,以及其他类型的肺部病变^[47]。

2.2 致病机理

PCV3可以感染猪肾脏、心脏、血管、肺和支气管、淋巴结等多个器官,感染后导致猪心脏、肾脏、肺脏和血管组织损伤,其主要原因可能是炎症和细胞凋亡^[1,3]。

2.2.1 炎症损伤 PCV3感染在猪体内引起的炎症损伤涉及多个器官和系统,包括心肌炎、肾炎、肺炎或支气管炎、血管炎等。从实验性和自然PCV3感染中,病毒复制和炎症常相伴发生^[2,31],但炎症现象与PCV3感染之间的机制目前并不明确,还需要进一步研究。

接种PCV3的6周龄健康禁食初乳仔猪模型的心肌细胞以及心脏小动脉中膜中能检测到PCV3的复制^[31,42],显微镜评估显示心脏病变部位存在细胞凋亡并伴有脓结核碎片^[1],心外膜下和心肌表现为明显的淋巴浆细胞性和组织细胞性血管周围炎^[36]。在肾脏中,肾间质、肾小管上皮细胞、内皮细胞、肾动脉平滑肌、肾脏动脉中膜中发现PCV3抗原或PCV3复制,存在间质性肾小球肾炎和间质性肾炎^[2,31,42]。在肺部,PCV3的病毒载量极高,肺泡间隔出现多灶性增厚,并伴有淋巴浆细胞及单核细胞浸润。此外,还观察到细支气管周淋巴组织细胞炎症,以及严重坏死性细支气管炎和间质性肺炎^[31]、肺泡充血、水肿,并

且肺泡腔内大量炎症性分泌物的积聚影响了氧气交换。在实验感染猪只的心脏、肾脏和肠道组织中观察到血管炎的病理变化。进一步进行反应组通路分析,结果表明PCV3感染后与黏附和细胞连接组织相关的蛋白表达上调^[48]。

Chang等人研究表明PCV3主要由缺氧诱导因子1通路、糖酵解和晚期糖基化终产物及其受体的相互作用引发一系列信号传导激活炎症反应^[49],进一步明确了炎症反应机制。PCV3的Cap蛋白具有促进促炎细胞因子及趋化因子表达的能力。Jiang等人研究表明通过鼻内接种PCV3拯救的病毒至4和8周龄健康仔猪体内,成功复制出皮炎肾病综合征的临床症状,并且接种后仔猪血清中IL-1 β 、IL-6、IL-23 α 、IFN- γ 、TNF- α 、和CCL5等炎症相关因子水平出现持续上升^[31],这表明促炎细胞因子和趋化因子在动物中被显著刺激。在此基础上,李萌初步研究了PCV3 Cap和Rep蛋白诱导猪肺泡巨噬细胞(3D4/21)细胞因子水平的变化,发现PCV3 Cap和Rep蛋白能显著诱导IFN- β 和IFN- γ 上调,刺激IL-6和TNF- α 的mRNA水平显著上调,这表明PCV3 Cap和Rep蛋白可能参与早期抗病毒感染。但PCV3 Cap和Rep蛋白在诱导IFN- α 表达中展现出相反的作用结果,PCV3 Rep蛋白具有上调IFN- α 的表达的能力,而PCV3 Cap蛋白则下调其表达^[50]。

PCV3 Cap不仅可以促进促炎因子的表达,还能上调抗炎因子的表达。进一步研究发现,PCV3 Cap的表达增加能够促进IL-10的mRNA水平增加,增强抗炎作用。研究发现PCV3感染可通过Cap蛋白激活NF- κ B通路从而上调IL-10表达^[50],这表明PCV3感染可能通过调节宿主免疫反应来促进其复制和传播。Liu等人通过进一步体外研究表明,PCV3 Cap蛋白对RIG样受体(RLR)信号传导中的RIG-I和MDA 5 mRNA表达以及Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号传导中的髓样分化因子88(Myeloid Differentiation Factor 88, MyD 88)mRNA表达起到促进作用。但不影响TLR信号传导中的含有TIR域的诱导干扰素- β 的适配子(TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon- β , TRIF)mRNA表达,这表明PCV3 Cap可能通过RLR和TLR信号传导激活NF- κ B信号传导^[51]。也有研

究表明,参与诱导IL-10表达的主要信号通路还有磷脂酰肌醇-3-激酶PI3K,有丝分裂素激活蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族分子的细胞外调节蛋白激酶(Extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等^[52]。

2.2.2 细胞凋亡 在早期的病毒感染时,细胞凋亡会受到病毒的抑制,从而创造有利条件来方便病毒自身的复制和增殖;而到了感染后期,病毒诱导细胞凋亡,促进子代病毒释放和传播。因此病毒蛋白在病毒诱导凋亡的过程中抗细胞凋亡和诱导细胞凋亡的双重活性尤为重要。

何庆研究发现核内不均一核糖核蛋白K(Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K, hnRNP K)蛋白是PCV3 Cap的宿主互作蛋白,且在Cap蛋白诱导的线粒体凋亡中发挥重要的抗凋亡作用。随着Cap蛋白转染时间或剂量的增加,内源性hnRNP K蛋白的表达水平显著下调,而在过表达hnRNP K的PK-15细胞中,Cap蛋白诱导的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Cysteine-aspartic acid protease, Caspase)-3、Caspase-9和DNA修复酶PARP裂解水平显著降低,释放至胞浆中的细胞色素C含量也显著减少^[53]。

何庆研究表明PCV3 Cap能通过激活Caspase-9参与线粒体介导的凋亡途径,诱导PK-15细胞凋亡,且仅激活了依赖Caspase的线粒体凋亡通路,Caspase-8未见明显变化^[53]。还有研究发现PCV3 Cap蛋白能将细胞周期阻滞在DNA合成期从而抑制PK-15细胞增殖,还具有诱导细胞死亡的细胞毒性,且与PCV3 Cap NLS序列无关^[54]。但是体外过表达PCV3 Cap蛋白并不能完全模拟PCV3实际感染细胞的情形,因此这些发现还需要通过病毒感染实验进一步验证。

3 免疫机理

3.1 免疫抑制与免疫逃逸

有研究表明,PCV3可以感染机体的淋巴组织^[3,31],PCV3感染还可能导致腹股沟淋巴结、肠系膜淋巴结等免疫器官中的淋巴细胞消耗型炎症,PCV3感染抑制植物血凝素(Phytohemagglutinin, PHA)对外周血单核细胞

(Peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的增殖作用,导致淋巴细胞增殖减少^[31],提示T细胞功能受损。在胸腺和淋巴结中也常检测到PCV3的DNA,分别为89%和60%^[55]。这表明PCV3可能破坏免疫系统,产生免疫抑制。

研究发现PCV3病毒的Cap蛋白与cGAS-MITA通路中的MITA(Mediator of IRF3 activation)结合,抑制I型干扰素通路的活化,从而使病毒逃避宿主的天然免疫^[56]。但是Cap抑制MITA具体机制还需要进一步深入研究。

PCV3的Cap蛋白能够抑制IFN- β 介导的先天性免疫反应,从而实现免疫逃逸。GTP酶活化蛋白SH3结构域结合蛋白I(G3BP1)通过促进DNA结合和环化GMP-AMP合成酶(cGAS)活化能增强先天免疫^[57,58]。Shen等人研究发现,PCV3 Cap通过与G3BP1相互作用,阻断G3BP1与cGAS的联系,抑制cGAS识别胞浆DNA和激活STING-TBK1-IRF3通路,进而抑制IFN- β 产生^[59]。Zhang等人进一步研究发现PCV3 Cap蛋白通过RGG结构域与G3BP1结合来抑制cGAS-STING信号传导,从而使DNA诱导的IFN- β mRNA的转录与干扰素原运动激活被抑制^[60]。

Shen等人研究还发现Cap蛋白还能与干扰素刺激基因因子3(ISGF3)的模拟物IRF9-S2C竞争结合干扰素刺激响应元件(ISRE),抑制IRF9结合ISRE启动子,从而抑制ISGF3转录激活,进而抑制IFN- β 诱导ISG的产生。此外Cap蛋白能与信号传导及转录激活蛋白2(Signal transducer and activator of transcription 2, STAT2)羧基端的反式转录激活结构域(TAD)相互作用,进一步帮助病毒逃避免疫监视^[59,61]。进一步研究表明,STAT1和STAT2的表达和磷酸化以及IFN转录和激活所需的pSTAT 1/pSTAT 2的异源二聚体化与PCV3 Cap蛋白无关^[61]。

3.2 天然免疫

虽然多数病毒都进化出了某种逃逸宿主天然免疫的功能,但宿主的天然免疫系统仍然发挥着不可替代的免疫保护作用。机体的炎症反应是一把双刃剑,既是引起机体损伤的主要原因,也是杀灭外来病毒的主要天然免疫反应。在2.2的致病机理部分已经介绍了PCV3对部分炎症因子的诱导作用和信号通路,这里不再赘述。

Jiang等人通过同位素标记相对和绝对定量标记结合液相色谱-串联质谱分析,在PCV3感染4周后的SPF仔猪肺部鉴定出242个丰度较高或较低的宿主细胞蛋白,包括100个上调蛋白和142个下调蛋白,生物信息学分析显示,这些高丰度或低丰度的蛋白主要参与代谢过程、先天免疫、主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)-I和MHC-II成分、急性期反应以及吞噬体途径。先天免疫系统参与I型IFN和促炎细胞因子的产生,I型IFN与常见的IFN- α/β 受体(IFNAR)结合会启动信号级联反应,导致数百个ISG的表达。由蛋白质组学分析得出,在感染PCV3仔猪中,人干扰素刺激基因表达蛋白15(ISG15)、2',5'-寡腺苷酸合成酶(OAS1)、干扰素诱导的GTP结合蛋白(Mx1和Mx2)、干扰素诱导蛋白44(IFI44)和干扰素诱导的三角形四肽重复蛋白3(IFIT3)等干扰素刺激基因(ISGs)表达蛋白显著上调^[48]。这表明ISGs蛋白可能在激活先天免疫系统以抵抗PCV3感染中起关键作用。

PCV3 Cap蛋白能够介导核仁蛋白的泛素化依赖性降解,研究表明,PCV3的Cap蛋白与核仁蛋白的相互作用需要衣壳蛋白的核定位信号域和核仁蛋白的前110个氨基酸。进一步的研究发现,核仁蛋白的赖氨酸残基102位点被E3泛素连接酶RNF34连接到K48连接的泛素链上,使核仁蛋白泛素化,从而导致核仁蛋白从细胞质被运输到核仁并最终降解,这一过程需要RNF34酶从细胞质转运到核仁。核仁蛋白的降解促进了干扰素- β 的释放,从而抑制了PCV3的复制^[62]。这表明核仁蛋白通过释放干扰素 β 激活先天免疫反应来对抗PCV3感染,发挥抗病毒作用。

Hou等人实验结果表明PCV3感染能降低血红素氧合酶-1(HO-1)的表达,HO-1的表达负性调节PCV3的复制,HO-1的酶活性对PCV3抑制至关重要。且HO-1的抑制机制表明,其代谢产物一氧化碳(Carbon monoxide, CO)和胆绿素(Biliverdin, BV)通过HO-1上调、ROS减少以及CO或BR(BV的还原产物)依赖性cGMP/PKG途径介导抗PCV3效应,而铁则不介导。CO通过激活cGMP/PKG信号通路和上调HO-1表达抑制PCV3复制。PCV3感染降低HO-1的表达,

随后下调 HO-1 的活性和减少 CO 的产生,最终维持了其增殖。BV 通过上调 HO-1、其还原产物 BR 和 BR 介导的 cGMP/PKG 信号通路抑制 PCV3 复制。而铁对 PCV3 复制未显示出抑制作用^[63]。

3.3 细胞免疫

虽然没有直接证据表明 PCV3 能够引发强烈的细胞免疫反应,但有研究表明,在接种疫苗后,PCV2 疫苗能够产生针对细胞免疫的免疫应答。这暗示了 PCV3 可能也具有类似的特性,但需要更多的研究来验证。关于细胞免疫反应的具体机制,尤其是 T 细胞介导的免疫反应,目前的研究结果并不一致。

有研究表明,PCV3-Cap 亚单位疫苗能够通过激发 Th1 型免疫应答,促使细胞分泌 IFN- γ 细胞因子,进而增强细胞免疫,促进细胞毒性 T 细胞对病毒的杀伤作用^[64]。但在也有研究报道用 PCV3 感染性物质结合 KLH 接种 5 周龄仔猪后,没有观察到明显的细胞免疫反应,各个 T 细胞亚群,包括记忆性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞没有明显变化^[41]。这些结果表明 PCV3 感染可能抑制宿主的细胞免疫反应。

在 PCV3 Cap 蛋白序列中存在多个 T 细胞抗原表位,例如在 Cap 蛋白序列的 72~81 位氨基酸区域存在 T 细胞抗原表位 D。李欢欢等人通过酶联免疫吸附试验(ELISA)和流式细胞术检测纳米颗粒展示 PCV3 Cap 抗原表位免疫后猪血清 PCV3 抗体水平和外周血 T 淋巴细胞增殖水平,鉴定 3 个 T 细胞表位[P20: 153~167aa(GTTSAPHGQSLFFFS)、P21: 161~175aa(QSLFFSRPTPWLNT)、P24: 185~199aa(LLWSIYVPEKTGMTD)]^[65]。

3.4 体液免疫

目前对 PCV3 体液反应的了解主要基于确定 PCV3 Cap 诱导抗体血清阳性率的现场研究,体液免疫的保护作用尚需要更多的证据来证实。近期有文献报道成功拯救表达 PCV3 Cap 蛋白的重组伪狂犬病病毒,该重组病毒能诱导机体产生 PCV3 Cap 蛋白的特异性抗体^[66],刘艺研制的 PCV3-Cap 亚单位疫苗可通过 Th2 型免疫应答分泌细胞因子 IL-4 增强体液免疫,诱导较高水平的 PCV3 特异性抗体和中和抗体^[64]。

关于实验性 PCV3 感染后体液反应的研究报告了相互矛盾的结果,一项研究在感染后 7 d 内通过实验检测到,PCV3 抗体反应主要是由于 IgG,没有并发 Cap IgM 反应^[41],然而,另一项研究显示在同一时间点出现 Cap IgM 反应,但没有检测到 Cap IgG^[42]。Temeeyasen 等人实验研究表明,PCV3 可能在感染后 7 d 内激发早期 IgG 反应,且特异性 PCV3 IgG 抗体在高达 42 d^[41],这表明 PCV3 感染后可以产生一定的体液免疫应答,但免疫应答长期保护效果尚不明确。Zhang 等人指出,高病毒血症水平的猪表现出较高的 IgG 水平,而低病毒血症水平的猪则显示出最低或无法检测到的 IgG 水平^[67]。

Kroeger 等人研究发现,在仔猪分娩后 7-9 周的血清中检测到母源抗体的 Cap IgG,在分娩后 5 周的血清中检测到 Rep IgG^[68]。PCV3 Cap 母源抗体的动态与适量 PCV2 Cap 特异性母源抗体的转移相似,需要进一步地研究来评估母猪抗体水平的差异如何影响仔猪 Cap 抗体动态的持续时间。大约在 6~10 周龄时母源抗体提供的免疫保护逐渐消失,在保育的后期和生长的早期阶段 PCV3 感染动物的比例呈上升趋势。

在 PCV3 感染后,与 PCV3 Rep 抗体相比,PCV3 Cap 抗体产生得更早,数量也更多,这与先前报道的 PCV2 体液反应的水平 and 动态一致^[69]。这可能表明 PCV3 Rep 抗体的半衰期较短。与 PCV3 Cap 抗体相比,PCV3 Rep 抗体的动态可能比 PCV2 Rep 抗体短。PCV3 感染后 IgG 抗体的产生和持续时间主要集中在感染后的早期阶段,并且其浓度变化与病毒载量密切相关^[41,42]。

关于 B 细胞表位,Chen 等人预测了几乎跨越 PCV3 Cap 整个表面的七个潜在 B 细胞表位(5~25/26 aa、42~60/61 aa、71~81 aa、95~105 aa、114~159 aa、169~175 aa、191~204 aa),并确定了 3 个阳性选择位点,A24V、N56D/S 和 S77T/N^[70,71]。Zhang 等人通过免疫表位数据库分析资源(IEDB)预测了 5 个潜在的线性 B 细胞表位(10~18 aa、93~103 aa、109~146 aa、170~181 aa、192~202 aa) 5 个 T 细胞表位(29~38 aa、101~109 aa、113~121 aa、172~180 aa、201~210 aa)^[67]。在豫北新发猪圆环病毒 3 型的研究中表明该毒株的 Rep 蛋白包含 14 个 B 细胞表位^[72]。虽然可以利用表

位数据库预测抗原表位,但真正鉴定出表位序列需要利用单抗或多抗对潜在表位多肽进行检测

和筛选,目前已发现多个Cap蛋白B细胞表位序列(表1)。

表1 PCV3 Cap蛋白B细胞表位序列
Table 1 B-cell epitope sequences of PCV3 Cap protein

Cap表位序列(氨基酸位置) Cap epitope sequence (amino acid position)	特征描述 Characteristic description	鉴定方法 Identification method	参考文献 References
⁵⁷ NKPWH ⁶¹	可能与抗体-抗原相互作用有关。		
¹⁴⁰ KHSRYFT ¹⁴⁶	Cap蛋白内表面区域,推测为免疫显性表位。	多肽ELISE	[73]
¹⁶¹ QSLFF ¹⁶⁶	可能与抗体-抗原结合有关。		
⁵⁵ QNNKPW ⁶⁰	诱导特异性抗体产生;被单抗B10D识别,线性表位。	合成肽技术,多肽扫描技术	[74]
¹⁴¹ HSRYFTPKLLAGTTS ¹⁵⁶	在PCV3Cap表面呈折叠构象,被单抗C2B识别。		
¹¹⁰ DLDGAW ¹¹⁵	被B细胞受体直接识别,激活免疫应答;被单抗mAb 7E3靶向。	ELISA和Western blotting	[75]
⁷³ ETAISFEYYKILKMK ⁸⁷	分布于Cap蛋白C端,将该表位串联展示于E2pCD纳米颗粒表面,显著提高免疫效果。	ELISA和流式细胞术	[65]
¹⁶¹ QSLFFSRPTLWNT ¹⁷⁵			
²⁰¹ YGTKEVWIRYKSVL ²¹⁴			
¹⁹⁸ TDFYGTKEVWIRY ²¹⁰	特异性表位,与其他PCV Cap蛋白无交叉反应,被单抗10G10识别。	Western blotting	[76]
²² YYTKKYS ²⁸	核定位信号(NLS)关键区域,可能影响病毒组装。	IEDB和ElliPro	[77]

4 小结与展望

在过去几年中,PCV3的分子结构解析、感染途径、致病机理以及免疫机制等多个领域取得了显著的研究进展,但其核心生物学问题仍存挑战:病毒分离因宿主依赖性高而困难重重,吸附受体、脱壳微环境及出胞途径尚未明确,且现有体外模型(如Cap蛋白过表达)难以模拟真实感染动态。未来PCV3的研究应着眼于多维度突破,聚焦于有效分离PCV3、利用单粒子示踪技术和冷冻电镜断层扫描技术,揭示病毒入侵与释放的动态机制;基于结构生物学,设计嵌合VLPs或mRNA疫苗应对抗原漂移问题,最终推动PCV3从基础科学向精准防控策略的转化,为新兴动物病毒的研究提供范例。

参考文献

- [1] Phan TG, Giannitti F, Rossow S, et al. Detection of a novel circovirus PCV3 in pigs with cardiac and multi-systemic inflammation[J]. *Virology Journal*, 2016,13(1):184.
- [2] Arruda B, Piñeyro P, Derscheid R, et al. PCV3-associated disease in the United States swine herd[J]. *Emerging Microbes and Infections*, 2019, 8(1): 684-698.

- [3] Palinski R, Piñeyro P, Shang P, et al. A novel porcine circovirus distantly related to known circoviruses is associated with porcine dermatitis and nephropathy syndrome and reproductive failure[J]. *Journal of Virology*, 2017,91(1):e01879-16.
- [4] 邢广源. 我国14个省市猪圆环病毒3型PCR检测及部分阳性样品的全基因组序列测定与分析[D]. 郑州:河南农业大学,2018.
- [5] Yuzhakov AG, Raev SA, Alekseev KP, et al. First detection and full genome sequence of porcine circovirus type 3 in Russia[J]. *Virus Genes*, 2018, 54(4):608-611.
- [6] Franzo G, Legnardi M, Hjulager CK, et al. Full-genome sequencing of porcine circovirus 3 field strains from Denmark, Italy and Spain demonstrates a high within-Europe genetic heterogeneity[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018,65(3):602-606.
- [7] Tochetto C, Lima DA, Varela APM, et al. Full-genome sequence of porcine circovirus type 3 recovered from serum of sows with stillbirths in Brazil[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018,65(1):5-9.
- [8] 韩阳,关帅印,李振,等.猪圆环病毒3型Rep蛋白的原核表达及酶活性分析[J]. *畜牧兽医学报*,2024, 55(05):2061-2071.
- [9] Finsterbusch T, Steinfeldt T, Caliskan R, et al.

- Analysis of the subcellular localization of the proteins Rep, Rep' and Cap of porcine circovirus type 1[J]. *Virology*, 2005,343(1):36-46.
- [10] Li X, Bai Y, Zhang H, et al. Production of a monoclonal antibody against porcine circovirus type 3 cap protein[J]. *Journal of Virological Methods*, 2018,261:10-13.
- [11] Fu X, Fang B, Ma J, et al. Insights into the epidemic characteristics and evolutionary history of the novel porcine circovirus type 3 in southern China[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018,65(2): e296-e303.
- [12] 程育芳. 表达 PCV3-Cap 蛋白的重组伪狂犬病病毒的构建及其免疫原性研究[D]. 武汉:华中农业大学, 2021.
- [13] Wei R, Van Renne N, Nauwynck HJ. Strain-dependent porcine circovirus type 2 (PCV2) entry and replication in T-lymphoblasts[J]. *Viruses*, 2019, 11(9):813.
- [14] Misinzo G, Meerts P, Bublot M, et al. Binding and entry characteristics of porcine circovirus 2 in cells of the porcine monocytic line 3D4/31[J]. *Journal of General Virology*, 2005,86(7):2057-2068.
- [15] Misinzo G, Delputte PL, Meerts P, et al. Porcine circovirus 2 uses heparan sulfate and chondroitin sulfate B glycosaminoglycans as receptors for its attachment to host cells[J]. *Journal of Virology*, 2006, 80(7):3487-3494.
- [16] Dhindwal S, Avila B, Feng S, et al. Porcine circovirus 2 uses a multitude of weak binding sites to interact with heparan sulfate, and the interactions do not follow the symmetry of the capsid[J]. *Journal of Virology*, 2019,93(6):e02222-18.
- [17] Shi R, Hou L, Wei L, et al. Porcine circovirus type 3 enters into PK15 cells through clathrin-and dynamin-2-mediated endocytosis in a Rab5/Rab7 and pH-dependent fashion[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021,12:636307.
- [18] 王妍,黄焮榆,吴桂莹,等. 猪圆环病毒3型的流行病学研究进展[J]. *病毒学报*, 2024,40(05):1191-1201.
- [19] Liu Q, Tikoo SK, Babiuk LA. Nuclear localization of the ORF2 protein encoded by porcine circovirus type 2[J]. *Virology*, 2001,285(1):91-99.
- [20] Zhou J, Dai Y, Lin C, et al. Nucleolar protein NPM1 is essential for circovirus replication by binding to viral capsid[J]. *Virulence*, 2020,11(1):1379-1393.
- [21] Song J, Hou L, Wang D, et al. Nucleolar phosphoprotein NPM1 interacts with porcine circovirus type 3 cap protein and facilitates viral replication[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 679341.
- [22] Zhou J, Li J, Li H, et al. The serine-48 residue of nucleolar phosphoprotein nucleophosmin-1 plays critical role in subcellular localization and interaction with porcine circovirus type 3 capsid protein[J]. *Veterinary Research*, 2021,52(1):4.
- [23] Zhao J, Dai Q, Sun H, et al. Ubiquitination-dependent degradation of DHX36 mediated by porcine circovirus type 3 capsid protein[J]. *Virology*, 2025,604:110419.
- [24] Ouyang T, Niu G, Liu X, et al. Recent progress on porcine circovirus type 3[J]. *Infection, Genetics and Evolution*, 2019,73:227-233.
- [25] Tarasova E, Dhindwal S, Popp M, et al. Mechanism of DNA interaction and translocation by the replicase of a circular rep-encoding single-stranded DNA virus [J]. *MBio*, 2021,12(4):e00763-21.
- [26] 贾含笑,袁红根,李振,等. PCV2 复制起始区 DNA 互作蛋白的筛选及 PARP1 蛋白对病毒复制的调控 [J]. *畜牧兽医学报*, 2022,53(10):3511-3521.
- [27] Luo G, Zhu X, Lv Y, et al. Crystal structure of the dimerized N terminus of porcine circovirus type 2 replicase protein reveals a novel antiviral interface [J]. *Journal of Virology*, 2018,92(18):e00724-18.
- [28] 高耀荣. PCV3 VLPs 的制备及其免疫原性研究[D]. 杨凌:西北农林科技大学, 2019.
- [29] Wu X, Wang Q, Lu W, et al. The PCV3 Cap virus-like particle vaccine with the chimeric PCV2-neutralizing epitope gene Is effective in mice[J]. *Veterinary Sciences*, 2024,11(6):264.
- [30] Bi M, Li X, Zhai W, et al. Structural insight into the type-specific epitope of porcine circovirus type 3[J]. *Bioscience Reports*, 2020,40(6):BSR20201109.
- [31] Jiang H, Wang D, Wang J, et al. Induction of porcine dermatitis and nephropathy syndrome in piglets by infection with porcine circovirus type 3[J]. *Journal of Virology*, 2019,93(4):e02045-18.
- [32] Chen GH, Mai KJ, Zhou L, et al. Detection and genome sequencing of porcine circovirus 3 in neonatal pigs with congenital tremors in South China [J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017, 64(6):1650-1654.
- [33] Kedkovid R, Woonwong Y, Arunorat J, et al. Porcine circovirus type 3 (PCV3) infection in grower pigs

- from a Thai farm suffering from porcine respiratory disease complex (PRDC)[J]. *Veterinary Microbiology*, 2018,215:71-76.
- [34] Wen S, Sun W, Li Z, et al. The detection of porcine circovirus 3 in Guangxi, China[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2018,65(1):27-31.
- [35] Faccini S, Barbieri I, Gilioli A, et al. Detection and genetic characterization of Porcine circovirus type 3 in Italy[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2017,64(6):1661-1664.
- [36] Serena MS, Cappuccio JA, Barrales H, et al. First detection and genetic characterization of porcine circovirus type 3 (PCV3) in Argentina and its association with reproductive failure[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2021,68(4):1761-1766.
- [37] Yuan J, Han Z, Li J, et al. Atypical porcine pestivirus as a novel type of pestivirus in pigs in China[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017,8:862.
- [38] 陈桂华.猪圆环病毒3型全基因组序列分析、实时定量PCR检测方法的建立及Cap蛋白原核表达研究[D].广州:华南农业大学,2018.
- [39] 代锐,张昕,李群辉,等.广东地区新生仔猪先天性震颤猪群中PCV3感染情况的调查[J].*动物医学进展*,2020,41(02):133-137.
- [40] De Groof AD, Deijs M, Guelen L, et al. Atypical porcine pestivirus: a possible cause of congenital tremor type A-II in newborn piglets[J]. *Viruses*, 2016, 8(10):271.
- [41] Temeeyasen G, Lierman S, Arruda BL, et al. Pathogenicity and immune response against porcine circovirus type 3 infection in caesarean-derived, colostrum-deprived pigs[J]. *Journal of General Virology*, 2020,102(11):001502.
- [42] Mora-Díaz J, Piñeyro P, Shen H, et al. Isolation of PCV3 from perinatal and reproductive cases of PCV3-associated disease and in vivo characterization of PCV3 replication in CD/CD growing pigs[J]. *Viruses*, 2020,12(2):219.
- [43] Hou L, Wang J, Zhang W, et al. Dynamic alterations of gut microbiota in porcine circovirus type 3-infected piglets[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11:1360.
- [44] Deng H, Zhu S, Zhu L, et al. Histopathological changes and inflammatory response in specific pathogen-free (SPF) with porcine circovirus Type 3 infection[J]. *Animals*, 2023,13(3):530.
- [45] Vargas-Bermúdez DS, Vargas-Pinto MA, Mogollón JD, et al. Field infection of a gilt and its litter demonstrates vertical transmission and effect on reproductive failure caused by porcine circovirus type 3 (PCV3)[J]. *BMC Veterinary Research*, 2021, 17(1):150.
- [46] Zhai SL, Zhou X, Zhang H, et al. Comparative epidemiology of porcine circovirus type 3 in pigs with different clinical presentations[J]. *Virology Journal*, 2017,14:1-6.
- [47] Saporiti V, Cruz TF, Correa - Fiz F, et al. Similar frequency of Porcine circovirus 3 (PCV-3) detection in serum samples of pigs affected by digestive or respiratory disorders and age - matched clinically healthy pigs[J]. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2020,67(1):199-205.
- [48] Jiang H, Wei L, Wang D, et al. ITRAQ-based quantitative proteomics reveals the first proteome profiles of piglets infected with porcine circovirus type 3[J]. *Journal of Proteomics*, 2020,212:103598.
- [49] Chang CC, Wu CY, Wu CM, et al. Cytotoxicity effect and transcriptome analysis of PCV3-infected cells revealed potential viral pathogenic mechanisms [J]. *Microbial Pathogenesis*, 2024,192:106715.
- [50] 李萌.PCV3 Cap和Rep诱导相关细胞因子mRNA转录及IL-10表达机制的初步研究[D].长沙:湖南农业大学,2020.
- [51] Liu X, Shen H, Zhang X, et al. Porcine circovirus type 3 capsid protein induces NF- κ B activation and upregulates pro-inflammatory cytokine expression in HEK-293T cells[J]. *Archives of Virology*, 2021, 166(8):2141-2149.
- [52] Wu X, Wang X, Shi T, et al. Porcine circovirus type 2 rep enhances IL-10 production in macrophages via activation of p38-MAPK pathway[J]. *Viruses*, 2019, 11(12):1141.
- [53] 何庆.猪圆环病毒3型Cap蛋白激活线粒体凋亡通路的分子机制研究[D].长沙:湖南农业大学,2022.
- [54] 李周勉.PCV3 Cap蛋白序列分析及其对细胞凋亡影响的研究[D].长沙:湖南农业大学,2020.
- [55] Deim Z, Dencső L, Erdélyi I, et al. Porcine circovirus type 3 detection in a Hungarian pig farm experiencing reproductive failures[J]. *Veterinary Record*, 2019,185(3):84-84.
- [56] 赵振翔,朱紫祥,杨帆,等.猪圆环病毒3型衣壳蛋白(Cap)抑制宿主细胞天然免疫应答[J].*微生物学通报*,2019,46(07):1761-1771.
- [57] Liu ZS, Cai H, Xue W, et al. G3BP1 promotes DNA

- binding and activation of cGAS[J]. *Nature Immunology*, 2019,20(1):18-28.
- [58] Reineke LC, Lloyd RE. The stress granule protein G3BP1 recruits protein kinase R to promote multiple innate immune antiviral responses[J]. *Journal of Virology*, 2015,89(5):2575-2589.
- [59] 申翰钦. 猪圆环病毒 3 型 Cap 调控 IFN- β 及其下游通路的作用机制研究[D]. 广州:华南农业大学,2019.
- [60] Zhang P, Shen H, Liu X, et al. Porcine circovirus type 3 cap inhibits type I interferon induction through interaction with G3BP1[J]. *Frontiers in Veterinary Science*, 2020,7:594438.
- [61] Shen H, Liu X, Zhang P, et al. Porcine circovirus 3 Cap inhibits type I interferon signaling through interaction with STAT2[J]. *Virus Research*, 2020,275:197804.
- [62] Wang D, Hou L, Ji Y, et al. Ubiquitination-dependent degradation of nucleolin mediated by porcine circovirus type 3 capsid protein[J]. *Journal of Virology*, 2023,97(12):e00894-23.
- [63] Hou L, Yang X, Liu C, et al. Heme oxygenase-1 and its metabolites carbon monoxide and biliverdin, but not iron, exert antiviral activity against porcine circovirus type 3[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(3):e05060-22.
- [64] 刘艺.PCV2 和 PCV3 分子流行病学调查及其杆状病毒基因工程 PCV2/PCV3 Cap 亚单位候选疫苗的研究[D]. 长春:吉林农业大学,2022.
- [65] 李欢欢,梁严予,岳亚男,等. 纳米颗粒展示猪圆环病毒 3 型 Cap 抗原表位的免疫效果评价[J]. *中国兽医杂志*,2024,60(07):1-8.
- [66] Yao L, Cheng Y, Wu H, et al. The construction and immunogenicity analyses of a recombinant pseudorabies virus with porcine circovirus type 3 capsid protein coexpression[J]. *Veterinary Microbiology*, 2022, 264:109283.
- [67] Zhang S, Wang D, Jiang Y, et al. Development and application of a baculovirus-expressed capsid protein-based indirect ELISA for detection of porcine circovirus 3 IgG antibodies[J]. *BMC Veterinary Research*, 2019, 15(1):79.
- [68] Kroeger M, Temeeyasen G, Dilberger-Lawson S, et al. The porcine circovirus 3 humoral response: characterization of maternally derived antibodies and dynamic following experimental infection[J]. *Microbiology Spectrum*, 2024,12(8):e00870-24.
- [69] Pogranichnyy RM, Yoon KJ, Harms PA, et al. Characterization of immune response of young pigs to porcine circovirus type 2 infection[J]. *Viral Immunology*, 2000,13(2):143-153.
- [70] Chen Y, Xu Q, Chen H, et al. Evolution and genetic diversity of porcine circovirus 3 in China[J]. *Viruses*, 2019,11(9):786.
- [71] Li G, He W, Zhu H, et al. Origin, genetic diversity, and evolutionary dynamics of novel porcine circovirus 3[J]. *Advanced Science*, 2018,5(9):1800275.
- [72] 连凯琪,周玲玲,张明亮,等. 豫北新发猪圆环病毒 3 型的鉴定及全基因序列分析[J]. *黑龙江畜牧兽医(上半月)*,2019(03):5-9.
- [73] Jiang M, Guo J, Zhang G, et al. Fine mapping of linear B cell epitopes on capsid protein of porcine circovirus 3[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020,104(14):6223-6234.
- [74] 吴佳骏. 猪圆环病毒 3 型 B 细胞抗原表位的鉴定及 RPA 检测方法的初步建立[D]. 广州:华南农业大学, 2020.
- [75] Wang J, Lei B, Zhang W, et al. Preparation of monoclonal antibodies against the capsid protein and development of an epitope-blocking enzyme-linked immunosorbent assay for detection of the antibody against porcine circovirus 3[J]. *Animals*, 2024, 14(2):235.
- [76] 聂佳婷. 抗猪圆环病毒 3 型 Cap 蛋白单克隆抗体的制备和抗原表位鉴定[D]. 南昌:江西农业大学,2024.
- [77] Yang K, Wang Z, Wang X, et al. Epidemiological investigation and analysis of the infection of porcine circovirus in Xinjiang[J]. *Virology Journal*, 2024, 21(1):230.