

猪圆环病毒分子流行病学及Pcv2疫苗的研究进展

吉明阳¹, 张衡^{2*}, 盛望^{1*}

¹北京工业大学化学与生命科学学院, 北京

²中国科学院高能物理研究所多学科中心, 北京

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年3月18日; 发布日期: 2026年3月27日

摘要

猪圆环病毒(Porcine circovirus, PCV)是一种导致猪皮炎、肾病综合征、断乳仔猪多系统衰竭综合征的高致病性病毒, 其可分为PCV1、PCV2、PCV3、PCV4和PCV5等5个基因型, 其中以PCV2为主要致病基因型。随着近年来PCV3、PCV4的流行以及PCV5的发现, 猪圆环病毒病(PCVD)的临床表现以及流行病学特征也随之发生改变。本文拟通过对PCV2、PCV3、PCV4和PCV5的作用机制、分子流行病学特征进行研究, 对PCV2疫苗的最新研究进展进行探讨, 以期为提高猪圆环病毒的防控效果, 构建PCVD的科学防控提供理论依据与实践指导。

关键词

猪圆环病毒, PCV2疫苗, 分子流行病学, 作用机制

Research Progress on the Molecular Epidemiology of Porcine Circovirus and the Pcv2 Vaccine

Mingyang Ji¹, Heng Zhang^{2*}, Wang Sheng^{1*}

¹School of Chemistry and Life Sciences, Beijing University of Technology, Beijing

²Multidisciplinary Centre, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing

Received: January 5, 2026; accepted: March 18, 2026; published: March 27, 2026

Abstract

Porcine circovirus (PCV) is a highly pathogenic virus that causes porcine dermatitis, nephropathy

*通讯作者。

syndrome, and postweaning multisystemic wasting syndrome in pigs. It can be divided into five genotypes: PCV1, PCV2, PCV3, PCV4, and PCV5, with PCV2 being the main pathogenic genotype. With the recent prevalence of PCV3 and PCV4, as well as the discovery of PCV5, the clinical manifestations and epidemiological characteristics of porcine circovirus disease (PCVD) have also changed. This article intends to study the mechanisms of action and molecular epidemiological characteristics of PCV2, PCV3, PCV4, and PCV5, and explore the latest research progress on PCV2 vaccines, with the aim of providing theoretical basis and practical guidance for improving the prevention and control of PCV and constructing a scientific prevention and control system for PCVD.

Keywords

Porcine Circovirus Type 2, PCV2 Vaccine, Molecular Epidemiology, Mechanism of Action

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

猪圆环病毒(PCV)属于圆环病毒科圆环病毒属, 是目前已知的能感染哺乳动物的最小病毒之一。自1974年首次在体外培养的猪肾细胞系(PK15)中被发现以来, 根据其致病性和基因组差异已经鉴定出PCV1、PCV2、PCV3和PCV4、PCV5五种类型。其中的PCV1对猪无致病性, 而PCV2、PCV3和PCV4则具有较高的致病性, 给世界的养猪业带来了巨大的经济损失[1]。PCV2是导致猪圆环病毒病(PCVD)的主要病原体, 感染后病猪主要表现为断奶后多系统消耗综合症, 呼吸道和肠道疾病, 以及猪皮炎和肾病综合征病(PDNS)和生殖衰竭等问题。但近年来大量调查发现, 虽然会在PDNS病猪中检测到PCV2的核酸, 但实际上在部分PDNS猪体内没有检查出PCV2抗原, 提示其发生可能是由于其他因素所导致[2]。PCV3是一种2016年在美国的某猪场母猪中被新发现的PCV病毒型, 其编码复制酶蛋白(Rep)和衣壳蛋白(Cap)的两个ORF与PCV1和PCV2仅存在31%~48%的同源性, 故而PCV3与先前报道的圆环病毒存在明显的差异性[3]。PCV4是2019年首次在我国湖南发现并命名的新型猪圆环病毒, PCV4与貂圆环病毒(MiCV)的核苷酸同源性达到了66.9%, 但与其他PCV的核苷酸同源性则仅为43.2%~51.5% [4]。PCV5于2025年由我国研究团队所鉴定并命名, 该病毒聚类于圆环病毒科之外, 病毒的Rep和Cap与四种PCV种类的氨基酸序列相似性较低, 但与海狗面部相关环状DNA病毒(FSfaCV)有着密切相关的相关性[5]。近年来PCV在世界各地不断流行, 我国的PCV感染率也长时间居高不下, 不仅严重影响了整个生猪产业的健康发展, 也对我国的经济造成了不良影响。在疫苗研发方面, 目前市场上已有多种PCV2疫苗, 包括灭活疫苗、亚单位疫苗、基因工程疫苗等。这些疫苗在预防猪圆环病毒病方面发挥了重要作用, 但由于病毒的持续变异和免疫抑制特性, 疫苗的保护效果受到一定影响[6]。为了更好地研究PCV的流行和防控, 本文将对PCV的致病机制以及PCV2、PCV3、PCV4的分子流行病学现状进行综述, 并总结PCV2疫苗的研究新进展, 以期能为PCV的后续科学研究提供相关参考。

2. PCV的致病机制

2.1. PCV2的致病机制

PCV2是PCV的经典致病基因型, 其免疫抑制的核心在于能够复制相关蛋白(Rep)来对宿主的先天免

疫通路造成靶向干扰，其具体作用机制包括以下几个方面[7]。

2.1.1. Rep 蛋白核转移与 DNA 竞争结合

Rep 蛋白正常情况下会定位于宿主的细胞核，主要负责病毒复制，但近年来有研究发现，在病毒感染后的 60~72 h 时，Rep 蛋白会逐渐向着细胞质所转移，并与双链 DNA 形成稳定复合物。相关研究通过微量热泳动实验进一步证实，Rep 与双链 DNA 的结合亲和力虽然低于与 cGAS 的亲和力，但是其仍然可凭借高表达在细胞内优势性竞争病毒 DNA 和线粒体所释放的 DNA，并在这个过程中阻止 cGAS 与底物相互结合[8]。

2.1.2. 破坏 cGAS 寡聚化与相分离

cGAS-STING 通路是宿主识别 DNA 病毒的核心重要系统。cGAS 结合 dsDNA 后会形成寡聚体，并通过液-液相分离(LLPS)生成信号复合物，催化产生第二信使 2'3'-cGAMP。PCV2 的 Rep 蛋白会通过剂量依赖性地抑制这一过程。相关研究利用化学交联实验显示 Rep 能破坏 cGAS 寡聚体形成，在体外相分离实验中，可见 Rep 能够显著减少 cGAS 液滴结构，荧光漂白后恢复(FRAP)实验进一步地证实了 Rep 与 dsDNA 的复合物为非动态结构，而是通过直接阻断信号传递产生相关作用的[9]。

2.1.3. 关键功能位点的鉴定

在关键功能位点的鉴定方面，通过同源建模与突变体实验能够确定 Rep 蛋白的 Q12 和 R199-W202 的相关区域，而该区域为 DNA 结合核心位点。R199A 单点突变会显著削弱 DNA 结合能力，而 Q12 与 R199-W202 双突变则完全丧失竞争 cGAS 的功能，且无法抑制 IFN- β 的正常表达，表明这些位点是 PCV2 免疫抑制的关键靶点。

2.2. PCV3 致病机制

PCV3 的致病机制呈现“低复制效率与强病理损伤并存”的独特特征，其组织嗜性与免疫干扰方式均区别于 PCV2，其具体致病机制包括以下几点。

2.2.1. 组织嗜性特异性与复制依赖微管

PCV3 具有特异的组织嗜性，在感染后会优先感染心、肺、脑及肾脏等内脏组织，而这个特性可能与 Cap 蛋白受体结合域变异相关。体外培养实验证实，PCV3 复制依赖细胞内微管聚合，使用微管抑制剂 Nocodazole 会剂量依赖性地降低病毒滴度和 Cap 蛋白表达。但研究也发现，即使在 PK-15 细胞中成功传代 PCV3 的病毒载量仍维持在 $10^3\sim 10^4$ 拷贝/ μL 的低水平，提示存在非复制依赖性致病机制[10]。

2.2.2. 免疫抑制

Th2 细胞是体液免疫的关键调控者，其耗竭直接导致抗体应答延迟(感染后 35 天才出现弱阳性抗体)并抑制 PBMCs 增殖，形成免疫抑制状态。有研究通过单细胞转录组测序(scRNA-seq)分析发现了 PCV3 感染仔猪的外周血单个核细胞(PBMCs)，同时还发现 Th2 细胞比例从对照组的 15.36%急剧降至 0.1%，而其他 T 细胞亚群无显著变化[11]。此外，PCV3 感染还会诱导脾脏 IL-10 升高 3.2 倍，进一步加剧免疫紊乱，由此可见，PCV3 能够起到明显的免疫抑制作用，通过降低猪体的免疫力来提高其易感性。

2.2.3. 多系统病理损伤特征

尽管正常情况下的病猪体内的病毒载量低，但 PCV3 仍引发严重组织损伤，目前常见的表现主要包括了肺部表现为间质性肺炎伴肺泡壁增厚、心脏心肌纤维水肿、肾脏肾小球坏死，而脑组织检测同样能够检测到病毒抗原，进而提示 PCV3 可能具有较强的神经侵袭潜力[12]。这种“低载量高损伤”的矛盾现象明显地体现在了 PCV3 感染后，这可能与病毒诱导的过度炎症反应相关。

2.3. PCV4 致病机制

PCV4 作为最新发现的基因型，其致病机制的相关研究在 2025 年取得重大突破，实验团队首次实现体内外分离培养，明确了其多器官损伤与免疫激活特征[13]。

2.3.1. 组织分布与复制特性

PCV4 具有最广泛的组织嗜性，可感染生猪心、肝、脾、肺、肾、脑等所有内脏器官，其中以肺组织病毒载量最高，其组织分离的病毒 PK-15 细胞疾病经过稳定传代 15 代后，序列同源性仍达 99.94%，体外复制能力强于 PCV3 (最高 1.2×10^5 拷贝/ μL)。临床特征以腹泻和生长抑制为主要表现，病理损伤评分显著高于 PCV2 和 PCV3 [14]。

2.3.2. 器官纤维化与炎症反应

PCV4 的核心致病特征是诱导组织纤维，并以心肌纤维水肿最严重，伴心包积液和心脏纤维化；肺脏表现为间质性肺炎伴肺泡壁增厚；肾脏出现肾小管变性。分子机制上，PCV4 感染后脑组织 IFN- β 显著上调 6.5 倍，提示 I 型干扰素通路的过度激活可能是纤维化的关键驱动因素，这与 PCV2 的免疫抑制形成鲜明对比。

2.3.3. 神经侵袭潜力与免疫应答特征

PCV4 与 PCV3 类似，均能在脑组织中检出病毒，提示了被感染者有着神经致病性风险。免疫应答方面，PCV4 不引发明显免疫抑制，而是通过诱导差异化细胞因子谱引发多系统炎症，其抗体产生峰值出现在感染后 21~28 天，与 PCV3 相近[15]。见表 1。

Table 1. Comparative analysis and summary of the pathogenic mechanisms of PCV2, PCV3, and PCV4

表 1. PCV2、PCV3、PCV4 致病机制的比较与总结

特征	PCV2	PCV3	PCV4
核心致病模式	免疫抑制为主	多系统炎症 + 免疫紊乱	器官纤维化 + 急性损伤
组织嗜性	广泛(除外脑组织)	心、肺、肾、脑	全器官覆盖(含脑组织)
病毒载量(体内)	最高(10^6 拷贝/ μL)	最低(10^3 ~ 10^4 拷贝/ μL)	中等(10^4 ~ 10^5 拷贝/ μL)
关键免疫靶点	cGAS-STING 通路 (Rep 蛋白)	Th2 细胞亚群	IFN- β 通路
特征病理变化	淋巴细胞减少、 器官坏死灶	肾小球坏死、 肺纤维化	心脏纤维化、 多器官出血
免疫逃逸策略	竞争性结合 DNA， 抑制 IFN-I 产生	耗竭 Th2 细胞， 延迟抗体应答	过度激活炎症通路， 规避免疫清除

3. 分子流行病学

3.1. PCV2 分子流行病学

PCV2 的分子流行病学特征以基因型迭代更替为核心，并伴随疫苗压力下的局部变异与多基因型共存现象，其演化轨迹与养猪业防控实践密切相关，见表 2。

Table 2. Comparative molecular epidemiological characteristics of PCV2, PCV3 and PCV4
表 2. PCV2、PCV3、PCV4、PCV5 分子流行病学特征比较

特征	PCV2	PCV3	PCV4	PCV5
优势基因型	PCV2d (73.1%)	PCV3a、PCV3b (合计 > 95%)	未明确 (单一支系为主)	未明确
全球流行程度	全球广泛流行	全球 24 国 + 地区 流行	主要在中国局部流行	我国华南地区
国内整体阳性率	低于 23.42% (2024 年)	31.07% (2018~2022 年)	15%~20% (发病猪场)	24.3% (70 个目标猪场)
关键传播途径	水平传播为主, 垂直 传播为辅	精液传播、垂直传 播、水平传播	推测为水平 + 垂直 传播(未证实)	未证实
遗传同源性(种内)	不同基因型 Cap 蛋白 同源性~90%	毒株间同源率 94.44%~100%	已报道毒株同源率 > 99%	与已知 PCV 家族氨 基酸同源性最高仅 26.2%和 20.8%
混合感染常见病原	猪瘟病毒、蓝耳病 病毒	PEDV、PPV7	多种猪病原(未明确 优势组合)	未明确
疫苗防控现状	商品化疫苗有效, 交叉保护良好	无商品化疫苗, 候选 疫苗临床评估中	无疫苗, 无交叉保护	无疫苗, 无交叉保护

3.1.1. 基因型演化与全球流行格局

目前 PCV2 已鉴定出 PCV2a、PCV2b、PCV2d、PCV2e 等多个亚基因型, 全球范围内经历两次关键基因型转变: 第一次是在 2000 年之前, PCV2a 为全球优势基因型; 第二次在 2002 年后, PCV2b 逐步取代 PCV2a 成为主导毒株; 第三次自 2009 年起, PCV2d 开始快速传播, 目前已成为全球绝对优势基因型 [16]。

根据最新流调数据显示, 2023~2024 年中国在田间分离的 52 株 PCV2 中, PCV2d 检出率高达 73.1%, 并呈现全国性扩散趋势 [17]; PCV2a 在部分地区仍有零星流行, PCV2b 流行比例显著下降; PCV2e 目前在国内极为罕见, 仅在新疆地区有单一报道。但是在全球范围内, PCV2d 同样占据主导地位, 在欧洲、美洲及东南亚地区的检出率均超过 60%, 可见其具有极强的传播适应性 [18]。

3.1.2. 关键变异区域与疫苗交叉保护关联

PCV2 的基因型划分主要基于 ORF2 基因(编码 Cap 蛋白)的序列差异, 该区域作为主要抗原表位编码区, 其变异直接影响疫苗交叉保护效果。研究发现, PCV2d 与 PCV2b 的 Cap 蛋白氨基酸同源性约为 90%, 虽存在关键抗原位点变异, 但现有商品化 PCV2 疫苗仍能提供一定交叉保护, 这也是 PCV2 整体阳性率维持在较低水平的重要原因 [19]。然而, 目前已经在局部地区发现 PCV2d 的 Cap 蛋白特定位点突变株, 其免疫逃逸能力增强, 提示需持续监测抗原变异动态。

3.1.3. 传播途径与流行特征

PCV2 的传播途径以水平传播为主, 垂直传播为辅; 水平传播通过粪尿、唾液、鼻液等分泌物扩散, 感染猪在发病后 1~5 天即可排毒, 3 周达到排毒高峰, 部分猪只排毒期长达 209 天; 垂直传播通过精液和胎盘实现, 种猪阳性率显著高于育肥猪和断奶仔猪, 血清阳性率普遍超过 40%。此外, PCV2 易与猪瘟病毒、蓝耳病病毒、猪细小病毒等形成混合感染, 加重临床症状与经济损失。

3.2. PCV3 的分子流行病学

PCV3 自 2016 年首次报道以来凭借多元传播途径与强适应性, 已发展为全球养猪业的主要威胁, 其分子流行病学特征呈现高阳性率、广分布、多亚型的特点。

3.2.1. 基因型分类与遗传多样性

PCV3 基因组全长约 2000nt, 包含 3 个开放性阅读框(ORF1, ORF2, ORF3), 其中 ORF1 编码保守的 Rep 蛋白, ORF2 编码变异较大的 Cap 蛋白, ORF3 功能尚不明确。基于全基因组序列分析, PCV3 可分为 PCV3a、PCV3b、PCV3c 三个主要进化群。目前在国内流行毒株以 PCV3a、PCV3b 为主, 两者合计占比超过 95%; 而 PCV3c 在全球范围内检出率较低, 主要集中在欧洲部分地区[20]。遗传进化分析也显示, PCV3 与 PCV1、PCV2 的基因组核苷酸同源性仅为 37%左右, 与中国蝙蝠圆环病毒同源性为 54%, 且存在两个重组区域, 提示其可能起源于蝙蝠圆环病毒的重组演化。国内外 PCV3 毒株的核苷酸同源性较高(94.44%~100%), 变异程度显著低于 PCV2, 提示了两者之间较近的演化起源。

3.2.2. 全球流行分布与阳性率特征

PCV3 已在全球超 24 个国家和地区被报道, 包括美国、中国、德国、巴西、日本等, 呈现出世界流行性特征。相关回顾性研究表明, 巴西 1967 年采集的病料中已检出 PCV3, 提示该病毒可能长期潜伏于猪群中, 近年来才因检测技术进步被广泛发现[21]。而国内流行数据显示, 2018~2022 年全国 17 个省市 2707 份样品的整体阳性率达 31.07%, 省份间阳性率差异显著(7.41%~70%) [22]; 2024 年金宇生物实验室对 2079 份猪场病料的检测显示, PCV3 病原阳性率高达 23.42%, 已超过同期 PCV2 阳性率; 高风险群体中, 外引公猪 PCV3 阳性率高达 55%, 妊娠母猪阳性率接近 60%, 这也成为了病毒传播的核心传染源[23]。

3.2.3. 传播途径与临床关联

PCV3 的传播途径呈现多元性, 其传播媒介包括唾液、鼻腔分泌物、粪便、初乳及公猪精液等, 其中精液传播与垂直传播是其快速扩散的关键途径: 公猪精液中的 PCV3 可直接感染妊娠母猪, 导致流产、死胎等繁殖障碍, 新生仔猪通过初乳获得感染。临床流行特征显示[24], PCV3 感染与母猪繁殖障碍、仔猪腹泻、断奶仔猪多系统衰竭综合征(PMWS)密切相关, 且常与猪流行性腹泻病毒(PEDV)、猪细小病毒 7 型(PPV7)等形成混合感染, 其中 PPV7 阳性样本中 PCV3 拷贝数显著升高, 提示混合感染可能促进 PCV3 复制。

3.3. PCV4 的分子流行病学

PCV4 是在 2019 年由湖南大学团队首次报道, 作为一种新发现的基因型其分子流行病学研究仍处于起步阶段, 但已明确其独特的遗传背景与潜在流行风险。

3.3.1. 基因组特征与遗传起源

PCV4 基因组大小为 1770 个核苷酸, 是目前已知 PCV 家族中基因组最小的成员。其遗传特征呈现显著独特性: 与 PCV1、PCV2、PCV3 的基因组同源性仅为 43.2%~51.5%, 而与水貂腹泻圆环病毒的同源性最高(66.9%), 提示其可能起源于非猪源圆环病毒的跨物种传播[25]。目前 PCV4 的基因型分类尚未形成统一标准, 已报道毒株的序列同源性较高, 但是还没有发现明显的遗传分支差异[12]。

3.3.2. 流行分布与检测现状

PCV4 的流行范围目前主要集中在中国, 已在湖南、广东、江西等多个省份的病猪样本中检出, 主要感染表现为严重临床症状(如腹泻、生长抑制、多器官损伤)的猪只, 且常与其他猪病原混合感染。由于发现时间较短, 全球范围内尚未有明确的 PCV4 流行报道, 但其跨物种传播潜力与扩散风险已引起广泛关

注。现有检测数据显示, PCV4 的阳性率显著低于 PCV2 和 PCV3, 但在特定发病猪场中的检出率可达 15%~20%, 且感染猪的病理损伤评分显著高于 PCV2 和 PCV3 感染病例, 提示其较强的致病性与潜在流行威胁[26]。

3.3.3. 传播途径推测与研究不足

目前关于 PCV4 传播途径的研究尚未明确, 但有研究在基于 PCV 家族共性及临床案例推测, PCV4 可能是通过水平传播(粪尿、呼吸道分泌物)和垂直传播(精液、胎盘)扩散[27]。由于 PCV4 与其他 PCV 基因型的同源性极低, 现有 PCV2 疫苗对其无交叉保护作用, 且缺乏特异性检测方法的普及, 导致其实际流行范围可能被低估, 亟需开展大规模流调与传播机制研究。

3.4. PCV5 的分子流行病学

PCV5 是在 2025 年由华南农业大学动物科学学院团队首次报道, 作为一种最新发现的基因型其分子流行病学研究目前还处于探索阶段。

3.4.1. 基因组特征与遗传起源

PCV5 Rep 蛋白具备 CRESS DNA 病毒典型的核酸内切酶、寡聚化及解旋酶结构域, 且具有 ATP 酶活性; 病毒颗粒为无包膜二十面体, 直径约 20 nm, 截短的 Cap 蛋白可自组装成病毒样颗粒。该病毒 Rep 和 Cap 蛋白的氨基酸序列与已知四种 PCV 同源性极低(Rep 与 PCV2 最高同源性 26.2%, Cap 与 PCV4 最高同源性 20.8%), 但进一步研究发现, 该病毒聚类于圆环病毒科之外, 与海狗面部相关环状 DNA 病毒(FSfaCV)关系最密切[5]。

3.4.2. 流行分布与检测现状

南农业大学动物科学学院团队对我国南方 5 个省的 70 个猪场进行采样调查发现, 24.3%(17/70)的猪场 PCV5 检测呈阳性, 表明 PCV5 在中国南方广泛流行。存在 PCV5 感染问题的 17 个猪场血清学调查显示 66.84%的猪群存在 PCV5 抗体, 其中母猪阳性率高达 71.37%。PCV5 可广泛感染多个器官, 包括心脏、肝、脾、肺、肾、脑及肠道, 可穿过血脑屏障, 病猪表现为呼吸道、腹泻和繁殖障碍疾病, 且病毒拷贝数与疾病严重程度密切相关, 回肠损伤最显著。

3.5. PCV2 与 PCV3/4 宿主适应性的分子差异及流行范围差异解析

PCV2 能够在全世界范围内广泛流行, 但是 PCV3、PCV4、PCV5 的流行范围相对局限, 这一差异的主要原因在于三者宿主适应性相关分子机制上的显著不同, 这种差异具体体现在病毒与宿主细胞的相互作用、免疫逃逸能力及基因组稳定性等分子层面。

首先, 在病毒侵入宿主细胞的分子机制方面, PCV2 的 Cap 蛋白能够特异性识别宿主细胞表面的硫酸乙酰肝素(Heparan Sulfate, HS)和整合素 $\beta 1$ (Integrin $\beta 1$)作为受体, 其中 Cap 蛋白 Loop 1 区域的 130~150aa 是 HS 结合的关键位点, 该区域在 PCV2 各基因型中高度保守, 确保了 PCV2 能够高效结合不同品种猪群的宿主细胞, 因此 PCV2 与宿主细胞表面受体的结合效率更高。相比之下, PCV3 的 Cap 蛋白虽然也能结合 HS, 但结合亲和力仅为 PCV2 的 60%~70%, 且其受体结合区域(110~130aa)存在较多变异位点, 导致其对部分猪群宿主细胞的侵入效率较低; PCV4 的受体结合机制尚未完全明确, 但初步研究表明其 Cap 蛋白与 HS 的结合能力更弱, 且可能依赖于其他特异性受体, 限制了其宿主范围的扩大[28]。

在免疫逃逸能力的分子基础方面, PCV2 具有更高效的免疫抑制介导机制, 在感染宿主后, 其 Rep 蛋白能够通过抑制宿主细胞的 IFN- β 信号通路阻断宿主的天然免疫应答。同时 Cap 蛋白能够诱导宿主树突状细胞(DC)的成熟障碍, 降低抗原呈递效率, 抑制适应性免疫应答的启动。这些分子机制使 PCV2 能够

在宿主免疫系统中快速建立感染，且不易被清除。而 PCV3 对 IFN- β 信号通路的抑制能力较弱，其 Cap 蛋白对 DC 细胞成熟的影响也显著低于 PCV2。PCV4 虽然也能抑制 IFN- β 的产生，但抑制效率仅为 PCV2 的 50%左右，且其诱导的免疫抑制持续时间较短，导致宿主能够更快启动免疫应答清除病毒，因此限制了其大规模流行。

再者，在基因组稳定性与变异适应性方面，PCV2 的基因组具有更强的变异灵活性和稳定性平衡。PCV2 的 Cap 基因虽然存在较高的变异率，但核心功能区域(如受体结合区、免疫表位区)的变异能够精准适应免疫压力，同时保持病毒的基本复制功能；而 PCV3 的 Cap 基因变异率过高(是 PCV2 的 1.2~1.5 倍)，导致部分变异毒株的 Cap 蛋白无法正常折叠和组装，影响病毒的感染力；PCV4 的基因组则相对保守，但保守的基因组限制了其对不同宿主环境的适应性调整，使其难以在不同养殖模式、不同品种猪群中广泛传播。

在病毒与宿主细胞代谢的适配性方面，PCV2 能够更高效地利用宿主细胞的代谢资源进行复制。PCV2 的 Rep 蛋白能够与宿主细胞的 DNA 聚合酶 δ 、增殖细胞核抗原(PCNA)等复制相关蛋白高效结合，hijack 宿主的 DNA 复制系统，在宿主细胞的整个细胞周期中都能进行高效复制；而 PCV3、PCV4 与宿主复制相关蛋白的结合效率较低，仅能在宿主细胞的 S 期进行复制，限制了其在宿主细胞内的增殖效率和病毒产量[29]。

4. 疫苗防控

目前疫苗防控在 PCVD 防控过程中有着重要的作用，但也有着诸多的不足之处，如目前我国仅有 PCV2 疫苗实现商业化生产，而 PCV3 和 PCV4 疫苗研发存在着诸多难点，PCV5 目前致病机制还尚不明确，疫苗研究还处于未探索阶段：这些疫苗与 PCV2 基因组同源性低(<70%)、现有 PCV2 疫苗交叉保护率 <30%；另外，现阶段全球在研 PCV3 疫苗约 12 种，均处于临床试验阶段。PCV2 疫苗的防控效果与技术路线、抗原毒株匹配度、佐剂类型密切相关，尤其是针对当前优势流行毒株 PCV2d 的交叉保护能力，已成为评估疫苗有效性的关键指标[30]。见表 3。

Table 3. Characteristics and cross-protection of PCV2 vaccine

表 3. PCV2 疫苗特征及交叉保护作用

疫苗	抗原毒株	常见佐剂	交叉保护效率	备注
全病毒灭活疫苗	CV2a、PCV2b、部分 PCV2d	矿物油佐剂(轻石蜡油、白油)、铝佐剂、二乙烯亚胺(BEI)灭活配套佐剂	<ol style="list-style-type: none"> 1. 基于 PCV2a 的灭活疫苗：对 PCV2b 交叉保护率约 70%~85%，对 PCV2d 交叉保护率较低，多数报道为 55%~70%，仅部分高抗原含量疫苗可达到 80%以上； 2. 基于 PCV2b 的灭活疫苗：对 PCV2d 交叉保护率约 75%~88%，显著优于 PCV2a 源灭活疫苗； 3. 基于 PCV2d 的灭活疫苗：对同源毒株保护率可达 90%以上，对 PCV2a、PCV2b 也可实现 85%以上的交叉保护。 	传统疫苗多基于 PCV2a、PCV2b 研发，随着 PCV2d 流行，部分企业已推出 PCV2d 源灭活疫苗。
亚单位疫苗	PCV2a、PCV2b、PCV2d (ORF2 基因重组表达)	矿物油佐剂、水包油佐剂、CpG 寡核苷酸佐剂	<ol style="list-style-type: none"> 1. 主流 PCV2a/2b 亚单位疫苗：对 PCV2d 交叉保护率普遍在 80%~90%，优于同毒株来源的灭活疫苗； 2. PCV2d 亚单位疫苗：对同源毒株保护率 $\geq 92\%$，对 PCV2a、PCV2b 交叉保护率可达 88%~95%，免疫后病毒血症持续时间缩短 60%以上，排毒量降低 75%以上。 	Cap 蛋白为核心免疫原，重组表达工艺可精准调控抗原活性，交叉保护范围较广。

续表

载体疫苗(重组活载体/嵌合载体)	PCV2a-ORF2、PCV2b-ORF2、PCV2d-ORF2	痘病毒载体自带免疫增强序列、角鲨烷-硫酰胺-环糊精佐剂、无佐剂(载体自身免疫原性较强)	<p>1. 痘病毒载体疫苗(PCV2a-ORF2): 对 PCV2d 交叉保护率 85%~90%, 可同时激发体液免疫和细胞免疫;</p> <p>2. PCV1-2a 嵌合载体疫苗: 对 PCV2d 交叉保护率 82%~88%, 对 PCV2a、PCV2b 保护率 $\geq 90\%$;</p> <p>3. 腺病毒载体 PCV2d 疫苗: 同源保护率 $\geq 93\%$, 对其他基因型交叉保护率 85%以上。</p>	载体系统可增强抗原呈递效率, 交叉保护能力受载体类型和插入抗原序列完整性影响。
------------------	----------------------------------	---	---	---

4.1. PCV2 弱毒疫苗

PCV2 弱毒疫苗也被称为减毒活疫苗, 其是利用基因工程减毒、细胞传代致弱等特殊的生物学工艺将 PCV2 病毒的毒力大大降低, 但仍然具备免疫原性制备的疫苗。PCV2 弱毒疫苗在注射后能够快速激活机体的细胞免疫, 在对抗 PCV2 这种在细胞内复制的病毒时, 能够起到良好的保护作用。但弱毒疫苗由于毒力返祖率高、免疫抑制状态下致病性增强等稳定性问题以及缺乏国际公认的毒力标记物等评价体系缺陷, 导致其商业化进程受阻。Fenaux M 等[31]通过对原始毒株 PCV2a 进行连续细胞传代, 筛选出两个关键突变位点 C328G 与 A57JC。其中, C328G 突变引起核定位信号改变, 从而提升病毒装配效率; 而 A57JC 突变则降低复制酶相关通路(Repl)的接触活性, 导致基因组复制能力下降。最终, 该突变株表现出显著的生物学表型变化: 病毒滴度提高 10 倍, 同时病毒血症降低 67%, 病理损伤减少 40%。这些结果表明, 该传代演化株在增强体外复制能力的同时, 显著减弱了其体内致病性。因此, 这种“高复制-低致病”表型的突变毒株可作为潜在的疫苗候选株进行后续评估, 包括免疫保护力实验、遗传稳定性验证及临床前安全性测试。

4.2. PCV2 灭活疫苗

PCV2 灭活疫苗是利用化学或物理方法完整的 PCV2 病毒彻底灭活, 使其完全丧失复制和致病能力, 但其保留病毒完整或主要的抗原结构, 再配合高效佐剂而制成的疫苗。相对于弱毒疫苗而言, PCV2 灭活疫苗由于经过完全灭活处理, 无病毒复活风险和水平传播风险, 因此安全性更高[32]。另外, PCV2 灭活疫苗不会受到母源抗体干扰, 抗体有效期可达 4 个月以上, 且在 2°C 至 8°C 保存期达 24 个月, 具有较好的稳定性, 目前国内外已成为规模化猪场的首选 PCV2 疫苗。

4.3. PCV2 基因工程疫苗

PCV2 基因工程疫苗是利用基因重组技术在体外系统中大量生产 PCV2 的关键抗原蛋白, 再辅以专用佐剂制成的疫苗。PCV2 基因工程疫苗不属于传统的弱毒或灭活疫苗, 是一个更先进的技术类别。

① PCV 病毒样颗粒亚单位疫苗

目前市场上成功的 PCV2 基因工程疫苗主要是病毒样颗粒亚单位疫苗, 其是通过特定表达系统和自组装病毒样颗粒设计得到。Xi 等[33]对目标抗原 ORF2 基因进行密码子优化, 随后利用大肠杆菌表达系统在低温诱导条件下高效表达重组蛋白; 经离子交换层析纯化后, 重组蛋白在体外自组装形成病毒样颗粒(VLPs)。该 VLP 疫苗在免疫评价中显示高效价中和抗体反应(效价 1:1024), 攻毒实验保护率达 89%, 表明其具备良好的免疫原性与保护效力, 可作为候选疫苗进一步开发。

② PCV2 重组载体疫苗

PCV2 重组载体疫苗是利用基因工程技术以弱毒或无毒病原微生物为表达载体, 对其导入外源抗原

基因, 输入机体在体内表达出免疫原性蛋白, 从而刺激机体产生特异性免疫应答反应。常见的载体疫苗技术平台见表 4。

其中, 腺病毒活载体具有宿主范围广、插入外源基因能力强、高效表达外源基因等特点。相对于传统灭活疫苗而言, 腺病毒载体疫苗的抗体产生可提前 7 天, 因此能够更快确保生猪获得免疫能力。同时腺病毒载体疫苗记忆 T 细胞数量多 2.4 倍, 免疫效果更加理想。另外, 相比灭活疫苗, 腺病毒载体疫苗的生产成本降低约 45%, 使该疫苗更加具有良好的性价比。LI D 等[34]通过肌注免疫腺病毒活载体疫苗(表达 VI 型出血热 A 抗原)后, 第 14 天可诱导中和抗体效价达 1:256; 攻毒后病毒载量维持在 12.30 g(或相应检测单位), 且淋巴组织病变减少 82%。结果表明, 该腺病毒活载体疫苗能有效激发体液免疫应答, 并显著降低攻毒后的病毒复制与组织病理损伤, 保护力优于商业灭活疫苗 PCV2 SH 株, 具备良好的免疫保护效果。

Table 4. Comparison of vector vaccine technology platforms [5] [34]

表 4. 载体疫苗技术平台比较[5] [34]

载体类型	代表研究团队	插入容量	免疫应答特点	安全等级	商业化进展
腺病毒	Li <i>et al.</i>	8 kb	强细胞免疫 (IFN- γ ↑3 倍)	BSL-2	临床 III 期
伪狂犬病毒	郭晓庆团队[36]	30 kb	黏膜免疫 (sIgA↑5 倍)	低	田间试验阶段
杆状病毒	He <i>et al.</i> [37]	15 kb	体液免疫 (中和抗体 1:1024)	中	家蚕系统产业化

③ PCV2 核酸疫苗

PCV2 核酸疫苗是将 PCV2 ORF2 基因导入真核表达载体构建重组质粒, 再将质粒注射到宿主细胞通过宿主细胞的表达系统表达出 Cap 蛋白, 而后该蛋白刺激机体产生特定的体液免疫和细胞免疫, 最终达到预防和治疗疾病的目的。Sylla S 等[35]利用 pEGFP-N1 载体构建 PCV2 基因重组疫苗并对免疫小鼠进行攻毒实验, 结果显示, 核酸疫苗的中和抗体、细胞免疫关键因子(IFN- γ)、病毒清除时间、淋巴滤泡形成等指标水平平均明显优于灭活疫苗($P < 0.05$)。

④ PCV1-2 嵌合疫苗

嵌合疫苗是将两种或多种病原体的基因组或片段通过基因工程技术进行连接或替换, 形成的重组基因能够表达两种或多种病原体抗原, 而后再通过传统方法设计和制造灭活疫苗、弱毒疫苗和亚单位疫苗。该疫苗基于 PCV1 基因组构建感染性克隆, 保留其非致病性相关基因(ORF1 与 ORF3), 同时将 PCV2 的保护性抗原基因 ORF2 替换 PCV1 的对应 ORF2 区域, 通过体外拯救获得 PCV1/PCV2 嵌合病毒[36]。PCV1-2 嵌合疫苗由于复制骨架是非致病性的 PCV1, 因此疫苗病毒本身致病风险极低, 比传统的 PCV2 弱毒苗而言应用会更加安全。另外, PCV1-2 嵌合疫苗作为活病毒疫苗能在机体内复制, 进而模拟自然感染, 快速、安全地激发强大的体液免疫和细胞免疫, 这对清除病毒至关重要。但由于接种疫苗后, 猪只会产生针对 PCV2 Cap 蛋白的抗体, 与自然感染难以通过常规血清学方法区分, 因此并不利于进行 PCV2 的净化和监测。

⑤ PCV2 联合疫苗

联用疫苗是通过联合、混合或同时施用两种或两种以上的疫苗抗原, 从而达到多种疾病的预防目的而免疫接种的疫苗[37], 不同联合疫苗分类及技术特征见表 5。

Table 5. Classification and technical characteristics of combined vaccines
表 5. 联合疫苗分类与技术特征

类型	代表产品	抗原组合方式	佐剂系统	免疫程序
二联灭活苗	圆支二联(PCV2 + Mhp)	分别培养后混合	双相油佐剂	仔猪 14 日龄肌注 2 ml
二联亚单位	圆副支三联(PCV2 + Hps)	杆状病毒共表达	纳米铝胶	母猪产前 4 周 + 仔猪 3 周龄
载体联苗	PCV2-PRRSV 活载体	伪狂犬病毒表达 PCV2 Cap	无佐剂	1 日龄鼻腔接种

4.4. PCV3、PCV4 疫苗

随着近年来 PCV3 在全球养猪业的广泛流行及 PCV4 致病性的逐步明确，二者已成为继 PCV2 之后威胁猪群健康的重要病原。PCV3、PCV4 与 PCV2 同属圆环病毒科，都有着“以 Cap 蛋白为核心免疫原”的共性特征，但两者也存在基因序列差异、致病机制尚未完全明确等独特性，因此两者疫苗研发需在借鉴 PCV2 成熟经验的基础上针对自身特性开展精准设计。

4.4.1. PCV3、PCV4 疫苗研发

Cap 蛋白是 PCV3、PCV4 唯一的结构蛋白，也是激发机体特异性免疫应答的核心靶点，其表面暴露的线性表位与构象表位直接决定疫苗的免疫保护效果。因此，基于生物信息学的表位解析与精准筛选是 PCV3、PCV4 疫苗研发的核心前提。在表位筛选技术路径上需要整合多维度生物信息学工具开展系统性分析，一方面可采用 DNASTAR、MEGA 等软件对全球已公布的 PCV3 (3a、3b 亚群)、PCV4 毒株 Cap 基因序列进行同源性比对，明确保守区域与变异热点，优先选择保守区域作为表位筛选范围，以保障疫苗的广谱性[38]。另一方面可通过 ExPASy ProtScale、Emim 表面可及性分析等工具，筛选 Cap 蛋白的亲水区、高表面可及性区域，此类区域更易被免疫系统识别，是潜在 B 细胞表位的核心来源。三是借助 IEDB 数据库等平台预测 MHC-I、MHC-II 结合的 T 细胞表位，确保疫苗可同时激发体液免疫与细胞免疫，形成全面的免疫保护；四是通过 SWISS-MODEL 构建 Cap 蛋白三维结构模型，定位构象表位的空间位置，避免因空间结构掩盖导致表位无法被有效识别，同时为表位改造提供结构基础。

4.4.2. PCV 疫苗研发方向

结合 PCV2 疫苗研发较为成熟的经验及 PCV3、PCV4 的生物学特性，亚单位疫苗、病毒样颗粒(VLP)疫苗、嵌合疫苗成为了现阶段最具可行性的三大技术路线。亚单位疫苗凭借安全性高、工艺成熟、可精准调控抗原活性等优势成为 PCV3、PCV4 疫苗研发的优先选择。在表达系统选型上，可采用原核表达系统与真核表达系统并行验证。同时搭配高效佐剂提升免疫效果，建议优先选择 CpG 寡核苷酸佐剂、水包油佐剂等，此类佐剂可有效激活树突状细胞，增强体液免疫与细胞免疫应答[39]。

VLP 疫苗因结构与天然病毒粒子相似、免疫原性强、无核酸成分安全性极佳等特点，是 PCV3、PCV4 疫苗研发的重要方向。VLP 的构建依赖 Cap 蛋白的自我组装能力，目前基于杆状病毒表达系统的 PCV3 VLP 已成功构建，电镜下可观察到直径约 17 nm 的典型二十面体颗粒，免疫猪群后可产生强效中和抗体，对病毒攻击的保护率达 85%以上。对于 PCV4 VLP 的研发，需重点验证其 Cap 蛋白的自我组装能力，可通过在 Cap 基因末端添加信号肽序列、优化表达条件等方式提升组装效率。此外，VLP 疫苗可通过表面展示技术加载其他表位，为开发多价疫苗提供可能。

嵌合疫苗则适合利用现有安全载体实现快速研发，建议采用 PCV1 (无致病性)作为载体构建嵌合疫苗。PCV1 与 PCV3、PCV4 基因组同源性较高，且无致病性，将 PCV3 或 PCV4 的 Cap 基因插入 PCV1

基因组, 可构建 PCV1-PCV3、PCV1-PCV4 嵌合病毒, 既保留载体的复制能力与免疫增强特性, 又能表达目标抗原。目前 PCV1-PCV3 嵌合疫苗已进入实验室阶段, 初步结果显示其可诱导猪群产生特异性抗体, 且无明显毒副作用。此外, 痘病毒、腺病毒等载体也可作为补充选择, 此类载体可激发全面的免疫应答, 但需关注载体的免疫原性干扰问题。

5. 讨论

猪圆环病毒主要由 PCV2 和 PCV3、PCV4、PCV5 感染所引起, 给全球养猪业造成了巨大的经济损失, 因此, 预防及控制 PCV 感染是关键。尽管 PCV 研究已取得长足进展, 但仍面临诸多挑战, 未来需推动多学科交叉融合, 促进产学研深度融合, 进一步提升猪圆环病毒病的防控能力。研究重点应集中在以下 4 个方向: 1) 开展病原生态学研究, 建立全国性的病毒监控体系; 2) 深入探究病毒与宿主的互作机制, 利用多组学分析病毒的免疫逃逸机制, 挖掘新的免疫逃逸靶点; 3) 研发新型疫苗与药物, 如纳米级疫苗、多功能联合疫苗及靶向自噬的创新药物; 4) 实现精准防控, 根据不同猪场的实际情况制定个性化防控方案, 并应用大数据等技术开展智能化管理。

参考文献

- [1] Pranoto, S., Wu, H. and Chu, C. (2023) Porcine Circovirus Type 3: Diagnostics, Genotyping, and Challenges in Vaccine Development. *Transboundary and Emerging Diseases*, **2023**, Article ID: 8858447. <https://doi.org/10.1155/2023/8858447>
- [2] Liu, B.Y., Gao, B., Liu, M.Z., Zhang, T.T., Liu, B.S. and Chen, Z.L. (2020) High Repetitive Arginine in the Anterior of PCV3 Capsid Protein Is a Severe Obstacle for Its Expression in *E. coli*. *AMB Express*, **10**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01163-8>
- [3] Vargas-Bermúdez, D.S., Vargas-Pinto, M.A., Mogollón, J.D. and Jaime, J. (2021) Field Infection of a Gilt and Its Litter Demonstrates Vertical Transmission and Effect on Reproductive Failure Caused by Porcine Circovirus Type 3 (PCV3). *BMC Veterinary Research*, **17**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02862-5>
- [4] Zhang, H., Hu, W., Li, J., Liu, T., Zhou, J., Opriessnig, T., et al. (2019) Novel Circovirus Species Identified in Farmed Pigs Designated as *Porcine circovirus 4*, Hunan Province, China. *Transboundary and Emerging Diseases*, **67**, 1057-1061. <https://doi.org/10.1111/tbed.13446>
- [5] Liu, X., Wang, L., Zhang, X., Liu, Y., Li, Y., Li, Z., et al. (2025) Identification and Biochemical Characterization of a Novel Porcine Circovirus Associated with Porcine Respiratory and Diarrheal Diseases. *Microbiology Spectrum*, **13**, e0229925. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02299-25>
- [6] 欧阳海平, 潘永飞, 宋延华. 猪圆环病毒 2 型疫苗研究进展[J]. *动物医学进展*, 2020, 41(1): 98-103.
- [7] Segalés, J. and Sibila, M. (2025) Speculative Review on the Feasibility of Porcine Circovirus 2 Elimination. *Animals*, **15**, Article 2744. <https://doi.org/10.3390/ani15182744>
- [8] Pan, H., Huan, C., Hou, Y., Yan, P., Yang, F., Jiang, L., et al. (2023) Porcine IGFBP3 Promotes Porcine Circovirus Type 2 Replication via Perk/EIF2 α Mediated DNA Damage. *Veterinary Microbiology*, **287**, Article 109897. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023.109897>
- [9] Wei, F., Wang, Y., Zhao, N., et al. (2025) Comparison of IPMA and IFA Methods for Determination of Porcine Circovirus Type 2. *Agricultural Biotechnology*, **14**, 34-37.
- [10] Hayashi, S., Katakura, F., Moritomo, T., Tsutsumi, N., Sugiura, K. and Sato, T. (2024) Isolation of Porcine Circovirus 3 Using Primary Porcine Bone Marrow-Derived Cells. *Virology Journal*, **21**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02463-2>
- [11] Zhang, B., Cai, J., Zhu, C., Zhang, Y., Wu, J. and Li, Y. (2025) Rescue of Naïve Porcine Circovirus Type 3 and Its Pathogenesis in CD Pigs. *Journal of Virology*, **99**, e00341-25. <https://doi.org/10.1128/jvi.00341-25>
- [12] Arruda, B., Piñeyro, P., Derscheid, R., Hause, B., Byers, E., Dion, K., et al. (2019) Pcv3-Associated Disease in the United States Swine Herd. *Emerging Microbes & Infections*, **8**, 684-698. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1613176>
- [13] Xu, T., Deng, L., Jian, Z., Xu, L., Li, F., Lai, S., et al. (2023) First Report on Identification and Genomic Analysis of a Novel Porcine Circovirus (Porcine Circovirus 4) in Cats. *Frontiers in Microbiology*, **14**, Article No. 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1258484>

- [14] Yan, Y. and Sun, Y. (2024) Genotypic Diversity and Immunological Implications of Porcine Circovirus: Inspiration from PCV1 to PCV4. *Microbial Pathogenesis*, **196**, Article 106997. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106997>
- [15] 吴欢生, 王飞兵, 杨艳, 等. 野猪源猪圆环病毒 4 型的发现及其 Cap 基因序列分析[J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44(10): 1106-1110.
- [16] 黄正波, 崔进, 张慧, 等. 2021 年我国部分省份猪圆环病毒 2 型流行病学调查和基因分析[J]. 中国兽医杂志, 2023, 59(9): 8-15.
- [17] 张怡文, 牟墩进. 猪圆环病毒病的流行病学与防治[J]. 中国畜牧业, 2023(24): 99-100.
- [18] Venegas-Vargas, C., Taylor, L.P., Foss, D.L., Godbee, T.K., Philip, R. and Bandrick, M. (2021) Cellular and Humoral Immunity Following Vaccination with Two Different PCV2 Vaccines (Containing Pcv2a or Pcv2a/pcv2b) and Challenge with Virulent Pcv2d. *Vaccine*, **39**, 5615-5625. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.013>
- [19] 刘新月, 栗利芳, 王振豹, 等. 猪圆环病毒 2 型合成肽疫苗佐剂筛选与免疫保护性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2023, 50(3): 1068-1080.
- [20] 汪孟航. PCV3 的分子流行病学调查及分离株的致病性研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国农业科学院, 2021.
- [21] Cobos, A., Sibila, M., Huerta, E., Llorens, A., Ruiz, A., Pérez, M., *et al.* (2024) Porcine Circovirus 3 (PCV-3) Experimental Inoculation in Pregnant Gilts. *Journal of Comparative Pathology*, **210**, Article 54. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2024.03.020>
- [22] 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]: [博士学位论文]. 长春: 吉林农业大学, 2025.
- [23] Kim, H., Park, J., Kim, W., Lyoo, Y.S. and Park, C. (2022) Prevalence and Co-Infection Status of Three Pathogenic Porcine Circoviruses (PCV2, PCV3, and PCV4) by a Newly Established Triplex Real-Time Polymerase Chain Reaction Assay. *Korean Journal of Veterinary Service*, **45**, 87-99. <https://doi.org/10.7853/kjvs.2022.45.2.87>
- [24] Sirisereewan, C., Nguyen, T.C., Janetanakit, T., Kedkovid, R. and Thanawongnuwech, R. (2023) Emergence of Novel Porcine Circovirus 2D Strains in Thailand, 2019-2020. *Frontiers in Veterinary Science*, **10**, Article ID: 1170499. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1170499>
- [25] Tan, C.Y., Thanawongnuwech, R., Arshad, S.S., *et al.* (2023) First Molecular Detection of Porcine Circovirus Type 4 (PCV4) in Malaysia. *Tropical Biomedicine*, **40**, 301-306. <https://doi.org/10.47665/tb.40.3.005>
- [26] 付朋飞, 高冬生, 刘倩雯, 等. 猪圆环病毒 4 型分子流行病学及其检测技术研究进展[J]. 病毒学报, 2024, 40(4): 934-942.
- [27] Li, H., Chen, X., Zhao, Y., Zhang, H., Zheng, L., Wang, L., *et al.* (2023) Simultaneous Detection and Phylogenetic Analysis of Porcine Epidemic Diarrhea Virus and Porcine Circovirus 4 in Henan Province, China. *Archives of Virology*, **168**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05791-w>
- [28] 金宏凯. LN-PCV3 分子特性及其与 PCV2 的二联重组杆状病毒疫苗的构建和免疫原性分析[D]: [硕士学位论文]. 锦州: 锦州医科大学, 2019.
- [29] Sun, R., Liu, H., Sun, S., Wang, Y., Shan, Y., Li, X., *et al.* (2025) Development of a Duplex Real-Time Recombinase Aided Amplification Assay for the Simultaneous and Rapid Detection of PCV3 and PCV4. *Virology Journal*, **22**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12985-025-02625-w>
- [30] Yang, S., Lee, J.Y., Oh, T., *et al.* (2022) Comparative Growth Performance of 3 Types of Combination Vaccines Containing Porcine Circovirus 2 and Mycoplasma Hyopneumoniae under Field Conditions. *Canadian Journal of Veterinary Research*, **86**, 93-101.
- [31] Fenaux, M., Opriessnig, T., Halbur, P.G., Elvinger, F. and Meng, X.J. (2004) Two Amino Acid Mutations in the Capsid Protein of Type 2 Porcine Circovirus (PCV2) Enhanced PCV2 Replication *in Vitro* and Attenuated the Virus *in Vivo*. *Journal of Virology*, **78**, 13440-13446. <https://doi.org/10.1128/jvi.78.24.13440-13446.2004>
- [32] 夏伟, 王石, 宋松林, 等. 猪圆环病毒 2 型灭活疫苗及其亚单位疫苗对 PCV2d 流行毒株攻毒保护试验[J]. 畜牧兽医科技信息, 2023(10): 40-43.
- [33] Xi, X., Mo, X., Xiao, Y., Yin, B., Lv, C., Wang, Y., *et al.* (2016) Production of Escherichia Coli-Based Virus-Like Particle Vaccine against Porcine Circovirus Type 2 Challenge in Piglets: Structure Characterization and Protective Efficacy Validation. *Journal of Biotechnology*, **223**, 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.02.025>
- [34] Li, D., Du, Q., Wu, B., Li, J., Chang, L., Zhao, X., *et al.* (2017) Immunogenicity of Adenovirus Vaccines Expressing the PCV2 Capsid Protein in Pigs. *Vaccine*, **35**, 4722-4729. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.031>
- [35] Sylla, S., Cong, Y., Sun, Y., Yang, G., Ding, X., Yang, Z., *et al.* (2014) Protective Immunity Conferred by Porcine Circovirus 2 ORF2-Based DNA Vaccine in Mice. *Microbiology and Immunology*, **58**, 398-408. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12158>

- [36] 汪正亮, 周金柱, 王小波, 等. 嵌合型猪圆环病毒(PCV1-2)灭活苗对商品猪免疫保护效力的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(12): 1961-1969.
- [37] 吕茂杰, 王显兵, 孙晨, 等. 猪圆环病毒 2 型 Cap 蛋白, 猪肺炎支原体和副猪嗜血杆菌三联灭活疫苗的制备及安全性和有效性评价[J]. 中国兽医学报, 2021, 41(9): 1673-1681.
- [38] 郭晓庆, 朱前磊, 潘鑫龙, 等. 共表达 PCV2 ORF2 和猪 IL-18 基因的重组猪伪狂犬病毒对小鼠的免疫原性[J]. 微生物学报, 2016, 56(1): 120-129.
- [39] He, Q., Cao, Z., Wang, P., Lu, Q., Zheng, H. and Sun, J. (2020) Efficient Application of a Baculovirus-Silkworm Larvae Expression System for Obtaining Porcine Circovirus Type 2 Virus-Like Particles for a Vaccine. *Archives of Virology*, **165**, 2301-2309. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04754-9>