

## 狂犬病毒的间谍行动

黄志军<sup>2</sup>, 李嘉伟<sup>1,\*</sup>, 卢默金<sup>3</sup>, 周发<sup>1</sup>, 陈立妙<sup>1</sup>, 黄健涵<sup>1</sup>, 刘又年<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中南大学化学化工学院, 长沙 410083

<sup>2</sup>中南大学湘雅医学院, 长沙 410083

<sup>3</sup>中南大学能源科学与工程学院, 长沙 410083

**摘要:** 狂犬病是一种严重的病毒性感染, 因其发病快、致死率高而闻名。这种病毒主要通过犬类等动物的咬伤或唾液传播给人类, 一旦发病, 常常导致死亡。虽然疫苗接种和健康教育的进步已经在一定程度上减少了狂犬病在全球的影响, 但这种疾病仍然是一个严峻的公共卫生挑战。人类的免疫系统可比作一个设有层层防线和中枢指挥系统的国家, 而狂犬病毒则视为一个思维缜密、装备精良的间谍。假设有一名成年男性被疯狗小迪咬伤, 狂犬病毒借机潜伏。免疫系统将如何与病毒展开智斗, 让我们拭目以待。

**关键词:** 狂犬病毒; 免疫系统; 密尔沃基疗法

**中图分类号:** G64; O6

## Spying Operation of the Rabies Virus

Zhijun Huang<sup>2</sup>, Jiawei Li<sup>1,\*</sup>, Mojin Lu<sup>3</sup>, Fa Zhou<sup>1</sup>, Limiao Chen<sup>1</sup>, Jianhan Huang<sup>1</sup>, Younian Liu<sup>1</sup>

<sup>1</sup> College of Chemistry and Chemical Engineering, Central South University, Changsha 410083, China.

<sup>2</sup> Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410083, China.

<sup>3</sup> School of Energy Science and Engineering, Central South University, Changsha 410083, China.

**Abstract:** Rabies is a severe viral infection known for its rapid onset and high mortality rate. The virus is primarily transmitted to humans through bites or saliva from animals such as dogs, and once symptoms appear, it often results in death. Although advancements in vaccination and health education have mitigated the global impact of rabies to some extent, it remains a significant public health challenge. The human immune system can be compared to a country with layered defenses and a central command system, while the rabies virus acts as a cunning and well-equipped spy. Suppose an adult male is bitten by a rabid dog, allowing the rabies virus to infiltrate. We will observe how the immune system engages in a battle of wits with the virus.

**Key Words:** Rabies virus; Immune system; Milwaukee protocol

### 1 间谍行动

#### 1.1 疯狗小迪(间谍派出国)

在森林的边缘, 有一只名叫小迪的狗, 它有着一双好奇心旺盛的大眼睛, 和一颗贪吃的心。小迪生性活泼好动, 总是在森林里四处奔跑, 寻找好吃的食物。一天, 小迪闻到了一股诱人的香味, 它跟着味道来到了森林边的小村庄。在村庄里, 有一位慈祥的老奶奶在路边摆摊, 卖着美味的糖果

收稿: 2024-03-07; 录用: 2024-05-07; 网络发表: 2024-09-06

\*通讯作者, Email: lijawei@csu.edu.cn

基金资助: 中南大学教育教学改革研究项目(2024jy024, 2024jy024-2); 湖南省学位与研究生教学改革研究项目(2023JGSZ007); 湖南省普通本科高校教学改革研究项目(202401000318)

和点心。小迪忍不住被这些美食吸引，它偷偷溜过去，大快朵颐起来。然而，这些食物却不幸被狂犬病毒污染了。在吃下这些食物后，小迪渐渐感到异常，它的眼睛变得通红，行为也变得异常狂躁。狂犬病毒是一位阴险狡诈的恶魔，它在小迪的心里植入了邪恶的种子，让原本温顺善良的小狗变得充满了危险和恐惧。它控制了小迪的心智，让它变得毫无理智，只想咬伤身边的人。同时利用小狗国家的生产机器不断复制，并源源不断地输送到小狗口腔，以便趁机潜伏进人体之国。小村庄里的农夫们都很喜欢小迪，但现在却惊恐地发现它变得不同了。小迪慢慢地变得越来越凶猛，它咬伤了几个农夫，整个村庄陷入了恐慌之中……

## 1.2 狂犬病毒

一个令人胆战心惊的存在，其内部构造形如DNA螺旋结构，宛如一座微小而致命的迷宫。这迷宫中的核蛋白被形象地比喻为一件坚不可摧的防弹衣，给病毒在宿主体内的存活提供了无比坚固的保护。核蛋白仿佛化身病毒的铠甲，让其在免疫系统的攻击下依然屹立不倒。但是，就像每把锁都有对应的钥匙一样，病毒的生存也离不开磷蛋白，这似乎是一把潜藏在它身上的“万能钥匙”。这份隐匿的力量使得病毒得以钻进细胞的内部，将其遗传信息注入宿主细胞，并将其改造成为病毒的工厂(图1)。最终，这种深不见底的病毒机制会触发细胞凋亡，即细胞自我毁灭。这一过程得以实现主要得益于FasI蛋白的帮助。通过引发宿主细胞内部的自相残杀，一切就轻而易举地为病毒所掌控。因此，狂犬病毒不仅仅是一种疾病，更像是一项被精心设计的间谍计划。其复杂的结构和恐怖的功能让人类不得不对其心生畏惧，如同面对着一道无法逾越的深渊，期间隐藏着病毒世界中的另一片未知领域。

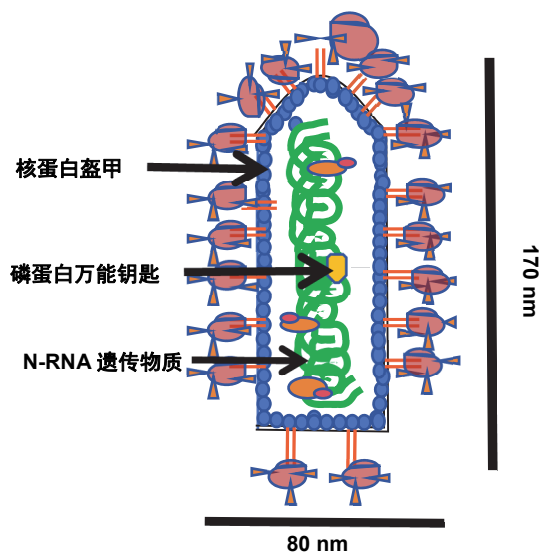


图1 狂犬病毒结构示意图

## 1.3 免疫系统

在身体这片宏大的领土中，有一支不可或缺的队伍，他们就是免疫系统的精英部队。他们被赋予了神秘而又神圣的任务——保卫人体免受外敌侵袭。现在让我们走进这个故事，了解一下这些奇妙细胞和分子在人体内部所扮演的角色。首先，让我们认识一下巨噬细胞，他们就如同这片领土上的治安官，镇守着每一个角落。他们的职责是巡逻并清除那些潜在的威胁。随着中性粒细胞的到来，他们便成了这支队伍中坚实的边防军，时刻准备着在危难时刻挺身而出。而在这支队伍中，效应T细胞就仿佛一群智慧而英勇的指挥官，他们指挥着整个免疫系统，发动对外敌的攻击。干扰素则是这支队伍的信号兵，它们发出紧急讯号，引导其他细胞集结迎击外来的入侵者<sup>[1]</sup>。过氧亚硝酸盐则是

这支队伍的攻城大炮，只有当战事愈演愈烈时，他们才会被激活，用强力的攻击保护身体的安全。在这个巍峨战场的后方，胶质细胞如同禁卫军一般，守护着大脑和脊髓的安全。这支队伍，有条不紊地执行着他们的职责，时刻守护着身体的安全，为我们的生活保障。因此，让我们感激并敬畏他们，因为有了他们，我们才能拥有一个健康而安全的领土。

#### 1.4 伤口(第一战场，边塞)

随着伤口撕裂，存在于疯狗小迪唾液中的狂犬病毒与其他众多病原体一起冲击免疫系统的第一道防线。人体边防军巨噬细胞与中性粒细胞已经铺就天罗地网，等待诸位小喽啰前来送死。然而，当大肠杆菌与中性粒细胞缠斗之时，狂犬病毒却凭借其细小的身躯，逃之夭夭。

#### 1.5 肌细胞(第二战场，隘口)

随着病毒在人体内的行进，它们悄悄地穿越血管壁进入肌肉组织，伺机而动。而肌细胞中的巡查兵micro-RNA早已严阵以待<sup>[2]</sup>，一旦病毒进入细胞，便会对病毒开炮，以破坏其遗传物质。但会有少数病毒凭借其坚固的核聚糖躲避巡查兵的轰炸，并利用细胞内的机器，开始复制自身，不断增加它们的数量，悄悄地渗透到细胞的控制中心，强行接管细胞的功能。最终，这些病毒将肌细胞变成了它们的“基地”，以便于广泛的扩散和再生产。这一过程就如同入侵者在夜幕下的秘密行动，他们悄无声息地渗透并控制着被感染的细胞。然而，被感染的细胞会发出临终求救信号干扰素——一个说法在人体之国民间流传着：在人体国度，干扰素信号弹技术是通过精密的科学研究和创新来开发的。自然选择科学家们深入研究了以往入侵的病毒间谍的策略和装备，并通过实验和观察发现了一种有效的方式来干扰间谍行动，那就是干扰素。首先，科学家们收集了大量的数据，并进行了详尽的实验，以了解干扰素对细胞的影响。他们研究了干扰素如何调控细胞内的蛋白质合成，并在此基础上探索干扰素作为信号弹的潜力(图2)。通过分析和模拟，自然选择科学家们论证了干扰素方案的可行性，并设计了一种新型的信号弹装置，可在细胞内释放干扰素信号。信号弹被植入细胞内，并通过一定的触发机制在必要时释放干扰素。为了实现这一目标，科学家们开发了先进的纳米技术和基因工程技术，他们设计出一种微小装置，可以在病毒入侵时进行识别，自动控制信号弹的释放，确保干扰素能够在恰当的时机传递给细胞。可如何量产干扰素呢？京师的科学家们坚持多学科的合作和知识共享，将来自不同领域的研究人员聚在一起，汇集自己的专业知识和技能，共同攻克技术难题。经过多年的努力，京师的科学家们终于成功地开发出了干扰素量产技术。这项技术融合了人体国度的最高科技：复制、转录、剪切、制模、粘合等，被应用于免疫细胞边防军，用来保卫京师的边界，阻止外来病毒间谍入侵(图3)。干扰素信号弹会告诉细胞暂停蛋白质合成工厂，并使细胞开始利用MHC Class1对细胞内物质进行抽样，不断向外界播送细胞内“监控录像”<sup>[3]</sup>。免疫细胞边防军值勤在每个隘口，监察着隘口的牢固程度。他们时刻准备着，保护着京师不受敌对势力的侵害。然而，狂犬病毒并不甘示弱，它们启动了毒海战术。它们的攻势愈演愈烈，威胁到京师的安全。在

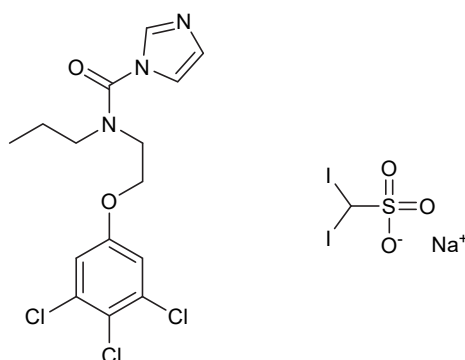


图2 干扰素大炮

由两部分组成，离子部分有利于细胞接受信号

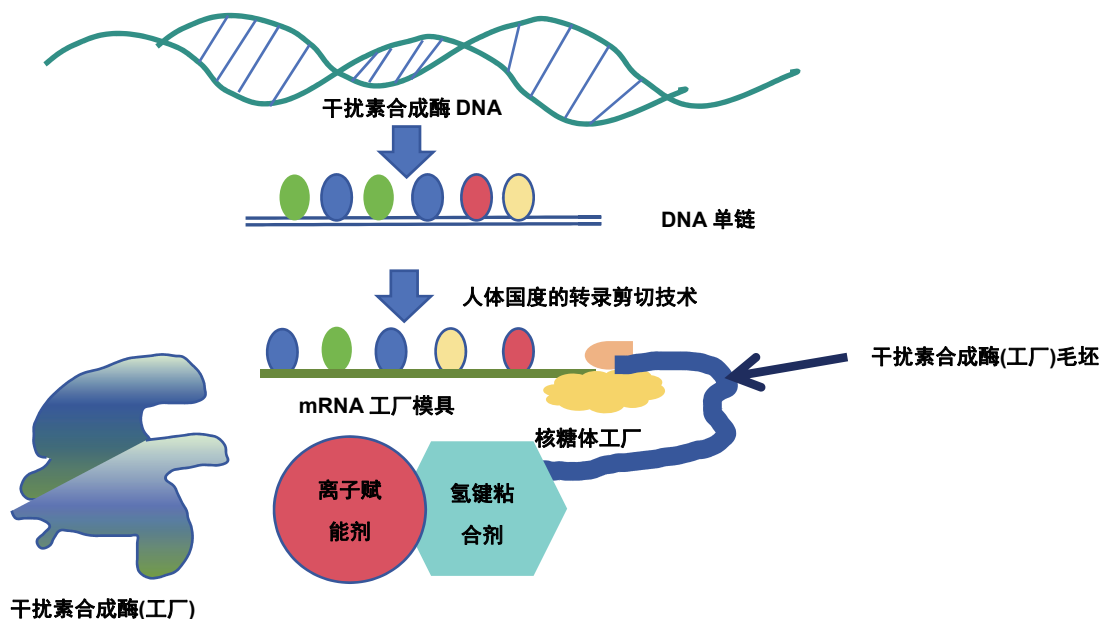


图3 干扰素合成酶合成示意图

这危急时刻，一位勇敢而聪明的T细胞将军站了出来。他带领着免疫细胞边防军，与狂犬病毒展开了一场生死搏斗。T细胞将军了解狂犬病毒的弱点，并利用凋亡因子启动了隘口的自毁装置。一道道隘口的爆炸声震撼了整个京师，狂犬病毒的据点陆续被摧毁。然而在此时，部分占据关键隘口的狂犬病毒却已经步入驰道，威胁京师。

### 1.6 神经末梢(第三战场，驰道)

在深邃的肌细胞内，那群间谍病毒经过精巧的突触结构，登上神经末梢的驰道，犹如古代勇士使用磷蛋白之令箭登上动力蛋白马车，以快如高铁的逆轴突运输方式(每秒前行1.6微米，约25倍体长。如果放大到人体尺寸，速度可达数百公里每小时)一往无前地向着中枢神经系统进发。在潜行中，由于意外的发生，狂犬病毒的潜伏期时长不定，使得对免疫系统的侵袭变得更加持久和隐匿深邃<sup>[4]</sup>。

### 1.7 神经元胞体(第四战场，京都)

病毒成功经由神经末梢驰道直达京师，瞒过小胶质细胞和星形胶质细胞禁卫军发动宫变，控制神经中枢。由此，病毒借助京城强大的资源优势不断自我复制，培植势力，但又有所忌惮，不直接谋权篡位，而是挟天子以令诸侯，并封锁消息。然而即使是在内奸环伺的皇城中，不少忠臣仍拼死杀出重围，带出细胞因子勤王诏书请求支援：

“近者间谍狂犬，出自阁门，滥叨辅佐之阶，实有欺罔之罪。连结党伍，败坏朝纲，敕赏封爵，皆非吾意。夙夜忧思，恐天下将危。卿乃国之元老，疆之柱石，可念昔日之情，纠合忠义两全之烈士，殄灭奸党，复安社稷，除暴于未萌。现树状已往，淋巴禁卫接应。惶惶破指，书诏付卿，再四慎之，勿令有负！”

小胶质细胞和星形胶质细胞禁卫军见此文字，便立即安排接应并发射大量信号弹(白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子-2 (CCL2)、趋化因子-4 (CCL4)等)请求边防军支援<sup>[5]</sup>。边防军闻之，便立即举兵向京城进发，片刻即到。然而京城却早已被控制，禁卫军全军覆没，血脑屏障城墙愈加坚固。于是边防军启动过氧亚硝酸盐攻城炮，轰开城墙，直入宫中。免疫细胞正欲杀尽反贼，病毒却矫诏连发三道FasL金牌与Fas凋亡相关因子结合，令T细胞将军自缢。边防军群龙无首，一触即溃，人体危在旦夕。病毒却通过朝中势力矫诏，利用糖蛋白启动驱动蛋白高速行进(每秒3.4微米)，不断向身体的各个部分转移叛军，将对人体器官造成更为严重的威胁<sup>[6]</sup>。

### 1.8 全身各部位(第四战场, 全境)

病毒扩散至全身各郡县。郡县由于兵力不足, 寡不敌众, 最终沦陷。而最具战斗力的边防军难以分辨敌我, 随意攻击: 凋亡因子大炮无差别地攻击各个郡县, 人体成为一片废墟。口腔郡的施万细胞被剥去外皮, 使吞咽功能失调<sup>[7]</sup>, 并产生剧烈疼痛, 引发恐水症。四肢郡的肌细胞再遭重创, 运动能力丧失, 杏仁体郡被破坏殆尽, 使人体无法再控制情绪。有歌曰:

“去年战, 桑干源, 今年战, 葱河道。

洗兵条支海上波, 放马天山雪中草。

万里长征战, 不知敌为谁。

待到京城战, 三军尽衰老。

矫诏以杀戮为耕作, 古来唯见白骨黄沙田。

免疫筑城避胡处, 淋巴还有烽火燃。

烽火燃不息, 征战无已时。

野战格斗死, 败马号鸣向天悲。

不知敌为谁, 乌鸢啄亲肠, 衔飞上挂枯树枝。

士卒涂草莽, 将军徒死为。

乃知间谍是狂犬, 生气再难回。”

## 2 绝地反击与防范未然

### 2.1 绝地反击: 密尔沃基疗法

面对人体国家的崩溃, 有识之士指出: “病毒肆虐, 其本无力, 全然矫诏借国力, 起混战而得利。故权瘫痪国家, 合力破敌。”于是密尔沃基疗法开始启用, 外界使用氯胺酮(NMDA受体拮抗剂)暂时使大脑功能暂停, 封锁京城, 瘫痪国家, 避免狂犬病毒扩散, 同时安抚边防军, 令其停止胡乱攻击, 全力生产针对病毒的狂犬病毒中和抗体大炮。然而仅仅如此还远远不够, 人体国境内还存在大量被病毒策反的叛军, 如若听之任之, 皇城之禁, 终为泡影。唯有同时利用金刚烷胺思想(图4): “有亡国, 有亡天下, 亡国与亡天下奚辨?曰: 易姓改号, 谓之亡国; 仁义充塞而至于率兽食人, 人将相食, 谓之亡天下……保国者, 其君其臣、肉食者谋之; 保天下者, 匹夫之贱, 与有责焉耳矣。”

这伟大宣言感染者普通细胞士兵, 令其明家国之大义, 使其难以被病毒策反, 进一步压缩病毒的生存空间, 使其被抗体大炮炸为灰烬。病毒却也在此时反扑, 对免疫系统发动风雷行动, 纠集其他致病菌间谍, 企图摧毁炮弹生产工厂, 使人体再无反击之力。自此, 人体国度与病毒病菌联军展开漫长的拉锯战, 双方死伤惨重。病毒已经后继乏力, 而完善的重症监护系统为人体提供源源不断的战力。经此一役, 病毒的有生力量消耗殆尽, 人体的胜利指日可待。为根除病毒, 朝廷还发布利巴韦林和感召令来使病毒大军军心动摇, 使其核酸复制紊乱, 无法再进行兵力补充。最终, 通过四大“战役”, 病毒终于被剿灭, 人体之国度又恢复了太平<sup>[8]</sup>。



图4 金刚烷胺思想武器

## 2.2 防范未然：免疫球蛋白与狂犬疫苗

经此次险死还生，为了保护人体之国，朝廷决定采取一项卓越的计划。他们向外界借来了一座巨大的炮塔，装载着强力的免疫球蛋白。这座炮塔树立在人体之国的边界上，成为了人体之国向外界抵御狂犬病毒的最后一道防线。国王命令边防军将狂犬病毒免疫球蛋白注入炮弹中，每一颗炮弹都蕴含着保护人体之国的力量。勇敢的免疫细胞们成为了这座炮塔的守护者，他们操纵着炮塔，将装满免疫球蛋白的炮弹发射到狂犬病毒军队的阵地中。当炮弹爆炸时，释放出的抗体与狂犬病毒表面蛋白结合使其失去潜伏能力。然而依靠外界力量终究只是权宜之计，要真正地长治久安，必须要依靠自身的力量。于是朝廷决定引进大炮生产技术——狂犬疫苗。狂犬疫苗具有强大的力量，能够迅速集中免疫细胞工厂生产力，并提供技术指导，帮助人体产生源源不断的抗体大炮，使狂犬病毒无法继续侵略人体之国。狂犬病毒将会感到震惊和绝望，他们的军队将被大炮轰为灰烬。人体之国的居民们欢呼雀跃，在炮声和狂犬疫苗的味道中获得了安心和安宁。从那时起，人体之国再也没有受到狂犬病毒的威胁。

## 3 结语

纵观此次间谍行动，狂犬病毒每每巧妙地避开免疫系统的监视，并利用免疫系统的漏洞使人体大乱，顷刻覆灭。但是病毒只要有一次失误，其阴谋就不会得逞。由此观之，只要我们能够针对间谍行动的某一薄弱环节，稍加外力，便可破解狂犬病。狂犬病毒与人体免疫系统的斗争并未停止，我们需要继续努力进行疾病预防、加强医学研究，寻求更有效的对抗狂犬病的方法，以期帮助更多的患者摆脱病痛困扰。

## 参 考 文 献

- [1] Abdelgaied, M. Y.; Rashad, M. H.; El-Tayebi, H. M.; Solayman M. H. *J. Neurol.* **2024**, 271, 1124.
- [2] Zhang, C.; Liu, Y.; Yang, F.; Liu, Y.; Wang, N.; Li, Y.; Liu, Y.; Qiu, Z.; Zhang, L.; You, X.; *et al. Vet. Microbiol.* **2024**, 290, 109974.
- [3] Avery, N. C.; Russell, N. D.; Steely, C. J.; Hersh, O. A.; Bohnsack, F. J.; Prahalad, S.; Jorde, B. L. *HGG Adv.* **2024**, 5, 100277.
- [4] 王天贇, 禹云玲, 廖星澜, 刘瑞珍. 赣南医学院学报, **2023**, 43, 1296.
- [5] Li, X.; Zhang, W. Y.; Wang, Y. N.; Li, C. T.; Wu, Y. B.; Shang, Y. F.; Lin, H. K.; Li, Y. F.; Wang, Y. F.; Zeng X. J.; *et al. iScience* **2024**, 27, 109126.
- [6] Amy, J. D.; Richard, B. C.; Kathleen, M. N.; Betsy, S. H.; Jordona, D. K.; Ma, X. Y.; Ryan, M. W.; Amy, T. G. *Prev. Vet. Med.* **2024**, 225, 106145.
- [7] Zhang, B.; Guo, X. F.; Huang, L. Y.; Zhang, Y. T.; Li, Z. G.; Su, D.; Ling, L. F.; Zhou, P.; Ye, H. L.; Lu, Y. N.; *et al. Brit. J. Cancer* **2024**, 130, 542.
- [8] Augusto, L. L.; Sampaio, R. E. L.; Aurélio, M. H. *Rev. Soc. Bras. Med. Tro.* **2020**, 53, e20200352.