

# 矿石病抑制剂多策略优化研究：双特异性抗体靶向修饰、源石趋化性纳米载体构建与分型靶向改造的协同增效

int\_tracts

## 摘要

矿石病 (oripathy), 又称“多发性源石感染综合征”, 是一种由活性源石感染造成的恶性传染病。患者在感染后身体逐渐结晶化, 最终死亡并引发崩解现象, 在数分钟到半小时内将大量源石微粒散布到周围的环境中, 形成新的传染源。矿石病感染途径多样、难以有效防控, 不仅严重危害泰拉公民的身体健康, 而且引发了感染者与非感染者的阵营对立, 加剧了社会动荡、阶级分化和人权问题。然而, 与之对应的是, 临床上现有的急性感染抑制剂仅能暂时抑制矿石病恶化, 不能阻止疾病进展, 且注射后有明显不良反应, 药代动力学缺陷, 需频繁给药。当前矿石病针对性治疗的关注点集中在降低活性源石与细胞结构的结合程度上。根据一些矿石病抑制剂开发者提供的说明, 急性感染抑制剂能够封闭具有活性的多重结构晶体外壳的部分点位, 阻止活性化源石内部的能量断裂后向外逸散。

有鉴于此, 本项目拟从急性感染抑制剂出发, 开展结构改造与性能优化, 发展活性优异、毒性可控、生物利用度高的新型药剂。

**关键词:** 急性感染抑制剂; 结构改造; 矿石病; 靶向修饰; 纳米载体; 分型靶向

## Abstract

Oripathy, also known as Multiple Originium Infection Syndrome, is a severe infectious disease caused by active Originium infection. Following infection, patients gradually undergo systemic crystallization, culminating in fatality and triggering a disintegration phenomenon. Within minutes to half an hour, this process releases a substantial quantity of Originium particles into the surrounding environment, creating new sources of contagion. Characterized by diverse transmission routes and challenges in effective prevention and control, oripathy not only poses a significant threat to the health of Terra's citizens but also exacerbates societal divisions between infected and non-infected individuals, leading to increased social unrest, class stratification, and human rights issues.

In contrast, currently available clinical acute infection inhibitors can only temporarily mitigate the progression of oripathy without halting its advancement. These inhibitors are associated with notable adverse effects, exhibit pharmacokinetic deficiencies, and require frequent administration. Current research on targeted oripathy therapies focuses primarily on reducing the binding affinity between active Originium and cellular structures. According to disclosures from certain developers of oripathy inhibitors, acute infection inhibitors function by blocking specific sites on the multi-structural crystalline shell of active Originium, thereby preventing the outward dispersion of energy released from internal fractures.

In light of these challenges, this project aims to initiate structural modification and performance optimization based on existing acute infection inhibitors, with the goal of developing novel agents characterized by enhanced activity, controllable toxicity, and improved bioavailability.

**Keywords:** acute infection inhibitor; structural modification; oripathy; targeted modification; nanocarrier; subtype targeting

## 引言

矿石病 (oripathy), 又称“多发性源石感染综合征”, 学界的观点认为这是一种由活性源石感染造成的不治之症。在这片大地上从未发现过治愈并被确认的先例。矿石病是恶性传染病; 患者身体逐渐结晶化, 最终导致死亡并成为新的传染源。

矿石病是一种涉及多靶标多机制的复杂疾病。然而与之相对应的是, 现有上市药物并无靶向性, 显然不能有效应对。同时, 由于上述缺陷, 此制剂会给身体带来极大负担, 造成不可逆性不良反应。在这一背景下, 开发多靶标多机制、高安全性的矿石病治疗药物成为该领域亟需解决的关键科学问题, 也是本研究的出发点。

# 第一章 文献综述

## 1.1 矿石病

矿石病 (oripathy), 又称“多发性源石感染综合征”, 学界的观点认为这是一种由活性源石感染造成的不治之症。在这片大地上从未发现过治愈并被确认的先例。矿石病是恶性传染病; 患者身体逐渐结晶化, 最终导致死亡并成为新的传染源。

如今, 关于矿石病的致病原理, 学界已有了较为成熟的活性源石论体系。活性源石论的主要观点认为, 矿石病是活性源石与正常细胞结合, 一步步侵蚀并取代了感染者的健康身体组织, 造成不可逆的系统性病变。这一过程会造成感染者身体机能全面衰竭, 最终导致感染者死于急性并发症或器官衰竭。

为了进一步验证, 威尔逊教授设计了著名的驮兽矿石病实验, 它有力地支持了这个理论。在实验中, 人们将一群驮兽分为多批, 分别放置在没有源石、有非活性源石以及有活性源石的环境下生活。经过相同的时间后, 在实验组与各对照组的比较中可以观察到, 患上矿石病的驮兽数量与生存环境中的活性源石含量之间具有正相关的关系。该实验在泰拉大地被复现了无数次。基于此, “活性源石论”这个无可否定的解释成了如今泰拉最主流的矿石病理论。

按照活性源石论, 人们与活性源石的密切接触被认为是感染矿石病的主要原因, 主要的感染途径均有概率接触到活性源石, 包括但不限于天灾、矿物开采、工业污染、意外接触及感染者崩解。

已确诊的感染者血液内含有活性源石成分, 但血液被分离出人体后, 其中的活性化源石结晶也会在短短数分钟内迅速失去活性, 不再具有感染性。因此, 矿石病可以通过血液传播, 包括母婴传播等途径。

感染途径中场面最为激烈的, 就是天灾。在天灾爆发时, 巨量的活性源石微粒自高层大气向地面沉降, 在其影响范围内的人无一能够幸免。而且, 这种源石微粒在一定浓度以内无色无味, 更具有迷惑性。据天灾信使记载, 天灾波及地块的源石粉尘浓度, 能够使躲在地块中、下层结构中的幸存者也都患上不同程度的矿石病。天灾的影响范围巨大, 单次小型天灾向环境释放的活性源石总量就超过了伦蒂尼姆一家小型源石工厂一年的排放量, 所以天灾也被认为是矿石病产生的主要因素之一。

除此之外, 泰拉社会越来越依赖的源石工业和源石制品、大量新出现的源石造物等, 也逐渐成为矿石病的主要诱因。根据维多利亚、[雷姆必拓](#)和[哥伦比亚](#)等地的相关统计, 矿石病感染者比例最高的行业均为源石相关行业, 特别是在矿业和工业领域。另外, 住在源石工业设施附近或者排放口下游的居民也比其他地区的居民更容易患病。

历代矿物学家的研究表明，在源石开采的过程中，伴随着晶体外壳的破损，源石矿石内部的少量源石蒸气会携带活性微粒喷射到空气中，源石的密度越高，散发的微粒越多。在工业加工过程中，源石会被破坏、粉碎，以粉尘甚至是废气、废水的形式排放入环境之中。源石燃料在释放完能量后，同样会留下含有大量活性源石微粒的废渣。以上这些有关活性源石微粒特性的研究成果，与矿石病的相关统计不谋而合。

矿石病的最后一种感染途径是最早被人们认知的，那就是感染者逝去时的自然崩解，这一过程会释放出大量的活性源石。这种现象是公众排斥感染者群体的根源，也是一般人对矿石病产生恐惧心理的起点。

## 1.2 治疗矿石病已有上市药物

尽管矿石病是一种极其严重且致命的疾病，临床治疗手段却十分有限。目前用于治疗矿石病的上市药物仅有急性感染抑制剂一种。

急性感染抑制剂是罗德岛医疗部研制出的新型药剂，能够在天灾和战场等活性化的源石环境里起到暂时抑制矿石病恶化的作用。根据一些矿石病抑制剂开发者提供的说明，活性源石虽然在微观结构上呈现为颗粒状晶体，但通过感染者体细胞膜跨膜蛋白结构的不是晶体，而是单体结构之间连接形成的“能量”。这种“能量”其实是一种实质性的物质，会在单体结构断裂之后释放，进入细胞结构并增生，形成新的多重结构。而急性感染抑制剂的作用机制，就是“裹住”这些具有活性的多重结构晶体外壳的部分点位，阻止活性化源石内部的“能量”断裂后向外逸散。基于驮兽矿石病实验，急性感染抑制剂的有效性已得到切实的验证。然而，其作用仅限于减缓活性源石与细胞结构的结合速度，并不能完全治愈矿石病。

急性感染抑制剂毒性较高，会给身体带来极大负担。现有急性感染抑制剂采用广谱抑制策略，无法精准识别源石致病细胞与正常组织细胞，通过非特异性抑制 DNA 合成，杀死快速分裂的病变细胞，但也会损伤骨髓、胃肠道粘膜等快速分裂的正常细胞，造成脱发、呕吐、免疫力下降等反应。同时，制剂中的镇痛成分会干扰神经递质的正常传递，引起恶心、头晕等全身症状。

此外，现有抑制剂的半衰期短，通常为 6-12 小时，需频繁给药，且长期使用会产生耐药性。持续给药后，体内源石结晶表面会进化出药物外排泵，导致药剂无法有效抑制结晶生长。为维持疗效，患者需不断增加剂量，进一步加重了身体对药物的代谢负担。

尽管上述抑制剂已被批准用于矿石病的临床治疗，但它无法完全治愈矿石病，且副作用显著，这造成矿石病临床极度缺药的窘境。

## 第二章 研究目标

### 2.1 研究设想

鉴于现有矿石病抑制剂无靶向性，导致药物全身分布、误伤健康细胞的缺陷，本项目拟通过分子修饰与载体设计，实现病变细胞的精准识别与定点释放。主要策略包括双特异性抗体（BsAb）靶向修饰、源石趋化性纳米载体构建与依据感染途径的分型靶向改造。

## 第三章 研究内容

### 3.1 双特异性抗体（BsAb）靶向修饰

基于泰拉当前医疗技术水平，本项目采用基因工程法制备靶向 T 细胞表面抗原 CD3 与源石化细胞表面抗原 Spp1 的双特异性抗体。制备过程中，首先获取抗 CD3 单抗的 VH/VL 序列与抗 Spp1 单抗的 VH' /VL' 序列。接着通过旋钮-孔技术，将抗 CD3 重链的 CH3 域引入作为“旋钮”的酪氨酸，抗 Spp1 重链的 CH3 域引入作为“孔”的苏氨酸，利用交叉 Mab 技术交换轻链 CL 域控制链配对，并保留 IgG1 Fc 段以增强效果。优化上述双抗基因转录后 mRNA 的密码子，使之适配 CHO 细胞，再克隆至 CHO 细胞表达载体，用脂质体转染。最后经无血清灌流培养 14 天（表达量 5g/L），用 Protein A 捕获、离子交换精纯、尺寸排阻抛光提纯，验证双抗原结合（ $EC_{50} < 1 \text{ nM}$ ）及 T 细胞激活杀伤功能。

### 3.2 源石趋化性纳米载体构建

埃里克森博士的课题组前期对纳米载体的研究已相当成熟，考虑到纳米载体在靶向递送、药物释控、生物屏障穿透等方面表现出的优异性能，本项目将此技术应用于矿石病抑制剂的优化，以达到提升活性与减弱毒性的目的。

在本项目设计的技术路线中，首先以二氧化硅或脂质体为纳米基底，将矿石病抑制剂封装入内，形成稳定药物核心。接着在基底表面修饰源石趋化因子，赋予载体主动追踪源石结晶聚集感染区的能力。继而通过共价偶联技术，连接抗源石表面抗原 Spp1 的抗体，增强对源石结晶或病变细胞的特异性识别。最后采用仿生伪装技术，以罗德岛感染者样本提取的巨噬细胞膜包被纳米载体，模拟自身细胞表面特征以逃避免疫系统的清除。此方案可将载体循环半衰期延长至 24 小时，同时实现抑制剂向病变部位的精准递送与可控释放。

### 3.3 分型靶向改造

如前文所述，矿石病的感染途径主要分为吸入型感染、血液接触型感染、体表渗透型感染三类。现有急性感染抑制剂为通用剂型，对这三种感染类型并无针对性区隔，因此分型靶向性较差，很大程度上削弱了生物利用度。基于此，本项目基于分型靶向技术对矿石病抑制剂进行了优化。

针对感染源为天灾源石粉尘的吸入型感染，采用肺靶向纳米递送系统优化。载体以脂质体-聚合物杂化纳米颗粒（LNP-PCL）为核心，粒径控制在 100-200 nm，以匹配肺部毛细血管内皮间隙。载体表面修饰源石趋化因子，通过静电作用靶向肺泡巨噬细胞表面受体。释放机制基于 pH 响应性脂质体，于肺部弱酸性环境（pH 6.5-7.0）触发药物释放。

针对由伤口污染引发的血液接触型感染，采用长循环纳米抗体偶联物优化。利用双特

异性抗体偶联物 (BsAb), 一端靶向源石结晶表面抗原 Spp1 蛋白, 另一端结合内皮细胞 VCAM-1 受体, 通过高亲和力锚定感染部位。载体核心负载雷帕霉素-源石结晶抑制剂复合物, 此种新型制剂能够在阻断源石结晶沉积的同时, 抑制病变细胞增殖, 更彻底地阻止源石在血液系统中的积累。载体经聚乙二醇 (PEG) 修饰, 通过空间位阻效应减少网状内皮系统的吞噬清除, 有效延长血浆半衰期。

针对由皮肤破损引发的体表渗透型感染, 采用透皮离子液体载体优化。递送系统以胆碱-苹果酸离子液体为核心, 通过破坏角质层脂质双分子层提升透皮率, 辅以可溶性聚合物微针辅助药物渗透。局部增效通过 Asp3 拮抗肽实现, 阻断源石与皮肤成纤维细胞表面整合素  $\alpha 5 \beta 1$  的结合, 抑制结晶锚定。

## 第四章 结果与分析

### 4.1 双特异性抗体 (BsAb) 靶向修饰的试验结果

#### 4.1.1 试验结果

表达与纯度: CHO 细胞表达量达 5g/L, 经三步纯化后单体含量>95% (SEC-HPLC), 内毒素<0.1EU/mg, 宿主蛋白残留<10ppm。

双抗原结合活性: ELISA 显示同时结合 CD3 (T 细胞) 与 Spp1 (源石结晶) 的 EC50<1 nM (表 1), 亲和力 (KD) 分别为 0.32 nM (CD3) 与 0.18 nM (Spp1)。

功能验证: 在源石化巨噬细胞模型 (THP-1 细胞+源石结晶) 中, BsAb 激活 T 细胞 (CD69 表达上调 3.5 倍), 诱导源石化细胞凋亡率>70% (Annexin V/PI 染色), 显著优于单特异性抗体 (凋亡率<30%)。

#### 4.1.2 结果分析

双特异性抗体通过双靶向桥连机制, 实现效应细胞与病变细胞的精准对接, 解决了原药无靶向性的缺陷。基因工程法将正确配对率提升至 95%以上, CHO 细胞表达系统确保产物糖基化接近人源, 降低免疫原性。功能验证表明, 其 T 细胞激活与杀伤效率较传统抑制剂提升 2.3 倍, 为矿石病免疫导向治疗提供了高效工具。

### 4.2 源石趋化性纳米载体构建的试验结果

#### 4.2.1 试验结果

载体特性: 粒径  $85 \pm 6$  nm, 包封率  $93 \pm 2\%$ , Zeta 电位 -25 mV。

趋化与靶向效率: 在源石粉尘暴露的 RAW264.7 细胞模型中, 载体趋化效率较未修饰纳米粒提升 4.8 倍, 病变组织药物浓度从 12%提升至 89%。

免疫逃逸与半衰期: 巨噬细胞膜包被使载体被肝/脾巨噬细胞清除率降低 60%, 血浆半衰期从 1.8 小时延长至 24 小时。

释放机制: 溶酶体酸性环境 (pH 4.5-5.0) 触发载体解离, 药物释放率>90%。

#### 4.2.2 结果分析

源石趋化性纳米载体通过趋化引导、抗体靶向、仿生伪装等机制实现药物精准递送。

与原药相比，其病变组织药物浓度提升 7.4 倍，半衰期延长 13 倍，肝酶损伤率下降 65%，显著降低了全身毒性。

### 4.3 分型靶向改造的试验结果

#### 4.3.1 试验结果

感染途径	优化剂型	评估指标	传统剂型数据	优化剂型数据
吸入型	肺靶向纳米递送系统	肺组织药物浓度	<10 $\mu\text{g/g}$	85 $\mu\text{g/g}$ , IL-6 抑制率 79%
血液接触型	长循环纳米抗体偶联物	血药浓度维持时间	1.5 小时	>8 小时, 结晶沉积减少 82%
体表渗透型	透皮离子液体载体、Asp3 拮抗肽	透皮率	<5%	78%, 表皮结晶抑制率 91%

表 4.1 分型靶向改造试验结果

#### 4.3.2 结果分析

吸入型：LNP-PCL 载体粒径匹配肺部毛细血管间隙，SP-D 仿生肽链靶向肺泡巨噬细胞，pH 响应释放避免全身毒性，肺组织浓度提升 8.5 倍；

血液接触型：BsAb 双重靶向（Spp1+VCAM-1）与 PEG 修饰延长半衰期，复合物协同抑制结晶增殖与沉积，血药浓度维持时间延长 5.3 倍；

体表渗透型：离子液体破坏角质层脂质双分子层，微针辅助渗透，Asp3 拮抗肽阻断整合素  $\alpha 5 \beta 1$  结合，透皮率提升 15 倍。三类剂型生物利用度平均提升 6.4 倍，毒性评分降低 67%，验证了分型靶向对矿石病精准治疗的必要性。

### 4.4 综合结论

三种优化方式分别从免疫靶向、递送系统、剂型适配突破现有急性感染抑制剂的局限性：双抗实现 T 细胞与源石化细胞的精准桥连，纳米载体提升靶向递送效率，分型靶向匹配感染途径病理特征。试验结果表明，优化后抑制剂的病变组织浓度、半衰期、结晶抑制率分别提升 8.5 倍、13 倍、15 倍，全身毒性降低 67%，为矿石病的精准干预提供了系统化解决方案。

## 第五章 总结与展望

本研究针对现有矿石病抑制剂无靶向性、半衰期短、易耐药的核心缺陷，提出双特异性抗体靶向修饰、源石趋化性纳米载体构建、分型靶向改造三大优化策略，通过系统试验验证了其有效性，为矿石病精准治疗提供了系统化方案。

三大策略分别从免疫靶向、递送系统、剂型适配突破了抑制剂局限性。优化后抑制剂的病变组织浓度、半衰期、结晶抑制率分别提升 8.5 倍、13 倍、15 倍，为矿石病治疗提供了高效、低毒、可及的新范式。

基于现有研究成果，未来可与莱茵生命合作开发生物合成源石趋化因子，替代天然提取，并与黑钢国际联合优化纳米载体规模化生产工艺，推动优化抑制剂列装罗德岛急救包与龙门贫民窟医疗站。

## 参 考 文 献

- [1] int\_tracts. 懒得理了[J]. *真的懒得理了*, 2026, 42(07): 325-5.

## 致 谢

明日方舟陪我走过了很疼痛的一段时间。

那段时间习惯于靠着幻想自己真的是无所不能的博士度日，好像这样主角光环就会降临在我身上一样。Dr. tyrant 能在危难关头突然恢复记忆，通过精妙的计算帮罗德岛躲过天灾，平凡的我就也能灵光乍现，抚平一些这片大地上的恐惧、愤怒和痛苦。救世主情结应该就是这时候埋下的。

于是我会分不清游戏和现实，像自一开始就生活在巴别塔，石棺，天灾，源石结晶刺破皮肤，太多沉重的东西压过来，肩负起整片大地的文明。众人指指点点，叫我殉道者，怪物，魔王。

但总有些别的。即便羞于启齿，但我一点不后悔选择学习制药，理想化地喧嚷要悬壶济世治病救人，不论是在现实抑或泰拉大陆。上班时被组会课题瓶瓶罐罐缠得紧，下班后便站上舰甲，看能天使在一边嬉闹，德克萨斯递来烟或是 pocky，可颂尽数列举战场上拾获的宝物，空凑过来轻声唱

Look around, everything's alright.

我喜欢这样，Dr. tyrant 也是。