免责声明：凡在本杂志发表的文章只代表作者观点，而非美国国防部、空军部、空军教育和训练司令部、空军大学或美国其他任何政府机构的官方立场。

利用纳米技术检测神经毒剂

Using Nanotechnology to Detect Nerve Agents

马克・N・戈尔齐，美国空军退役中校 / 博士（Lt Col Mark N. Goltz, PhD, USAF, Retired）
金东石博士（Dr. Dong Shik Kim）
李安・拉奇，美国空军少校 / 博士（Maj LeeAnn Racz, PhD, USAF）*

纳米技术用途广泛，其潜在影响涉及医学、消费产品等许多不同领域。美国空军理工学院与托莱多大学（University of Toledo）合作，正在探索利用纳米级有机基质检测有机磷酸酯（OP）神经毒剂的可能性。现有的 OP 化合物检测技术既费钱又费时。研发纳米级有机基质传感器，将可在实战条件下实现直接和实时感测。本文论述此种传感器的科学原理及其可能的用途。

高性能传感器对于保护军人和平民免受攻击极为重要。当前作战准则要求空军单位在遭受化生武器攻击后两小时内能够继续执行其主要作战任务。[1] 能否达到两小时内继续作战的目标，可能对作战行动的胜负有很大影响。但是目前采用的 OP 检测能力在灵敏度、操作时间紧迫性和易操作性方面都不理想，很难达到规定的两小时时限要求。

一旦发生化学攻击，军事人员必须拥有最灵敏和最快速的检测手段，以检测化学毒剂和测定其浓度。例如，VX 是杀伤力最强和最持久的神经毒剂之一，如接触到浓度大约为 1.2 毫克 / 立方米（mg/m3）的 VX 毒剂，接触人群在 10 分钟之后的死亡率为 50%。[2] 这个浓度相当于在覆盖一个足球场的一米高的空气层中加入大约一茶匙的毒剂。我们目前使用的设备能够很容易地检测到这个浓度水平的 VX 毒剂。但是如果 VX 的浓度降低至大约 0.08 mg/m3（降低 15 倍），接触三小时之后仍然会导致死亡。不幸的是，这样的低浓度处于或低于常规化学战剂检测设备的检测下限。如接触到浓度大约为 0.01 mg/m3 的 VX 毒剂，接触人群在 10 分钟之后有 50% 将受到会妨碍任务执行能力但非致命的影响，例如出现针状瞳孔、恶心或呕吐等症状。[3] 这个浓度相当于在覆盖 100 个足球场的一米高的空气层中加入一茶匙的毒剂。如果无法有效地检测这些低浓度 VX 污染，执行重要任务的作战人员会丧失作战能力，从而无法完成任务。另一方面，在化学战剂浓度不清楚时，作为保守措施，指挥官也许会命令作战人员穿戴单兵防毒装具。防毒装具虽具保护作用，但也会阻碍作战人员有效执行任务。因此，有效监测环境中的微量化学战剂，可使作战人员在适当的时候脱掉防毒装具，减轻穿戴全身防护服带来的身心压力。[4] 再者，鉴于包括儿童和老人的平民群体对低浓度化学战剂的影响更为敏感，因而需要改进传感器的使用性能，以防发生对平民百姓的恐怖攻击。

OP = 有机磷酸酯
DMMP = 甲基磷酸二甲酯
OPH = 有机磷水解酶

空军生物环境工程作战单位目前拥有现场空气危险污染物检测系统，能够检测、识别和测量浓度很低的化学战剂，使作战人员能评估接触风险。[5] 这种系统采用气相色谱法，需要采集——有时还需要预处理——气体或液体样本，然后把它们注入一个分离柱（图 1）。目标物质通过分离柱之后，其分子

* 戈尔齐博士和拉奇少校在美国空军理工学院系统和工程管理学系任教。金东石博士是托莱多大学化学和环境工程学系的教授。

到达一个测量浓度的检测器。然后，检测器生成的信号被转化成可在显示器上读取的电子信号。但是这套设备大约有 70 磅重，操作时很笨重，需要定期（每周）进行预防性维护，只能由经过特殊训练的人员使用，而且价格昂贵（每套设备价格超过 10 万美元）。[6] 此外，这套系统需要运行长达 30 分钟才能测量下限浓度的化学战剂。在要求快速反应的作战环境中，这显然不理想。因此，我们需要刻不容缓地改进检测和量化的灵敏度、速度和准确度。

纳米技术提供了一个改进检测系统的途径。纳米传感器在分子层面运行，目标物质的分子与传感元件之间发生直接——几乎是瞬时——的反应，而且反应副产物几乎瞬时传送到检测装置。此外，纳米传感器不需要用分离流程隔离目标物质分子。纳米级传感器设计（图 2）采用对目标物质分子有特定亲和力的传感元件。这种特定亲和力很强，因而不需要额外的样本准备、预处理或分离流程。传感元件是固定的，采用精确定向，因而目标物质分子与传感元件的反应副产物会快速和准确地传送到微电极。整套系统可以安装在一个手持式装置或剂量计里，其价格显著低于常规色谱分析仪。但是请注意：传感器仅适用于检测特定的化学品。因此，若要识别未知的神经毒剂，则需要在同一个装置内安放几片不同的纳米传感基质。

托莱多大学和空军理工学院的研究人员正在研发一种酶纳米生物传感器，用于检测 OP 化合物，例如用于合成沙林神经毒剂的甲基磷酸二甲酯（DMMP）。该传感器归类为生物传感器，因为它使用一种酶来检测目标物质分子。甲基磷酸二甲酯是目前已知毒性最强的物质之一，并可能致癌，若吸入、咽入或透过皮肤渗入，可能会致命。OP 化合物会使人丧失行动能力和死亡，其主要作用机制是抑制对人体中枢神经系统功能有重要作用的一种酶，从而干扰肌肉活动和产生严重的症状，甚至最终死亡。[7]

若要有效检测 DMMP，则需要使用有机磷水解酶（OPH）作为传感元件，因为它有很强的 DMMP 亲和力。这种酶是有机化学品，会由于一种称为减活化（deactivation）的现象而降解和失去功效。因此，先要把 OPH 酶放入保护性肽纳米管。研究人员使用肽纳米管的理由是，它们易于合成，具有良好的化学稳定性和热稳定性、良好的传导性、卓越的生物兼容性和良好的功能灵活性。[8] 在初步试验中，肽纳米管中 OPH 酶的稳定性是游离酶的四倍。OPH 酶能够很容易地附着到肽纳米管内壁，然后肽纳米管附着到一个称为

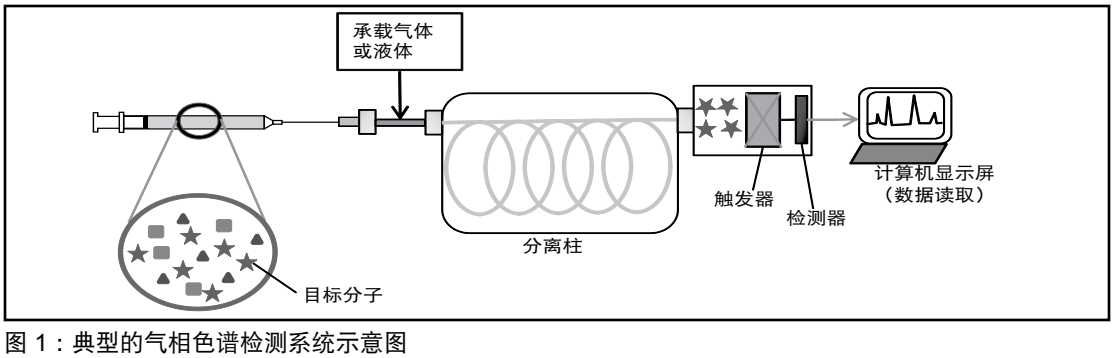

图 1：典型的气相色谱检测系统示意图

自组装单分子层的特别制备的链接膜，在电极上形成传感器基质（图 2）。基于 OPH 酶的生物传感器可以有效地直接监测和测量各种 OP 化合物,包括基于 OP 的农药和杀虫剂，以及沙林毒气等化学战剂。[9] 这种生物传感器对空气中所含甲基磷酸二甲酯的检测极限在 0.005—0.01 mg/m3 范围内。[10] 由于它的灵敏度超过常规检测设备二至四倍，它能检测对人无致命危害，但有严重影响的极低浓度毒剂。此外，这种生物传感器的检测结果生成速度比常规传感器快三倍。而且，凭借体积小和灵敏度高等优点，这种生物传感器非常适合安装在遥驾飞机上。鉴于这些飞机在战场上和侦察任务中发挥着越来越重要的作用，安装生物传感器具有非常重要的军事意义。传感器还可用于遥测空气中悬浮的化学品，有利于更安全和更有效地采样。尽管这种用途目前只是设想，其发展潜力极大。目前研发的纳米传感器是针对特定化合物研制的，因此只对目标物质分子起反应，不大会受到其他化合物的干扰。

除了用于保护 OPH 酶的肽纳米管之外，另一个研究重点是自组装单分子层链接膜，它在纳米传感器基质中起着重要作用，因为它控制从 OPH 酶到传感器的电子传输速率。研究人员正在研究链接膜分子和尺寸的各种不同组合，以优化传感器性能。空军理工学院和托莱多大学的研究人员正在测试短链接和长链接的各种不同组合的电子传输速率和信号精确度。一方面，短链接可加快传输速率（因而灵敏度高），但是短链接膜的电容不够低，无法抑制来自其他电解质的杂讯（因而短链接的信号不精确）。另一方面，长链接可降低杂讯（因而它们的信号精确），但是电子传输速率低。有鉴于此，正确组合短链接分子和长链接分子，可获得最佳灵敏度和精确度。

如上所述，酶传感器面临两个关键问题：酶的活性衰减和灵敏度 / 精确度降低。托莱多大学和空军理工学院的研究人员正在尝试从两个方面解决这些问题：(1) 使用肽纳米管保护酶和延长其使用寿命；以及 (2) 特别设计链接分子,尽量获得最佳灵敏度和精确度。

纳米技术有很大的发展潜力，可用于制造能够快速和精确检测 OP 毒剂的手持式传感器。它还可用于制造体积小但灵敏度和精确度极高的传感器，安装在遥驾飞机上，具有重大的军事价值。另外，手持式传感器在作战和国土防卫方面的用途也值得重视。快速、精确和成本低廉的传感器可安装在人口密集地点和军事设施里，起到化学攻击预警作用。在发生化学攻击之后，通常需要派遣侦察小组到若干基点采样，然后才能确定适当的人员防护要求。即使生物传感器只比典

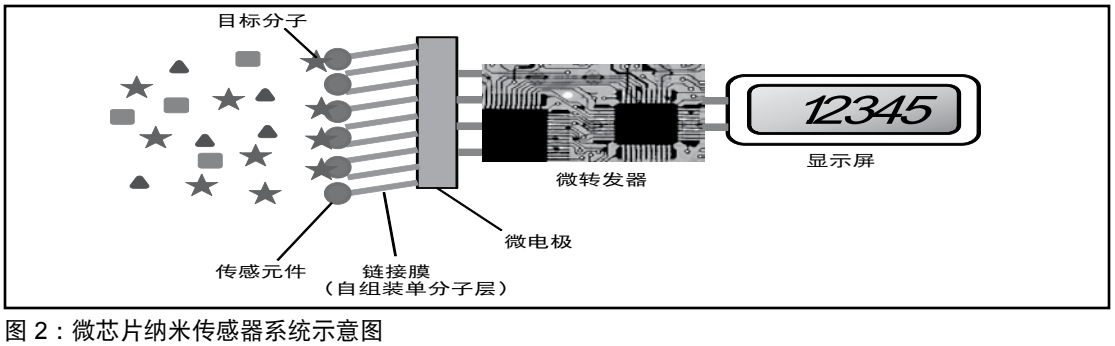

图 2：微芯片纳米传感器系统示意图

型的常规方法缩短几分钟采样时间，多次采样累计的时间差异还是相当可观的。并且，检测灵敏度提高后，在确定低浓度化学污染区的风险时就更有把握。如果在化学攻击之后作战人员可以提前脱下单兵防毒装具而不会发生危险，他们就能更有效地执行任务。再者，如果存在 OP 毒剂，其浓度不足以致命，但会抑制任务执行能力，指挥官可以命令作战人员穿戴单兵防毒装具。这种生物传感器技术提供成本效益更高和性能更好的化学品检测方法，能更好地应对目前和未来的威胁。此外，肽纳米管是一种创新材料，能增强对纳米级生物传感器至关重要的 OPH 酶的活性和使用寿命。显而易见，空军应该支持此类装置的研发和商业化努力。♣

注释:

1. Air Force Manual 10-2602, Nuclear, Biological, Chemical, and Conventional (NBCC) Defense Operations and Standards [核、生物、化学和常规（NBCC）防御作战及标准], 29 May 2003, 9, http://www.e-publishing.af.mil/shared/media/epubs/AFMAN10-2602.pdf.
2. Air Force Medical Operations Agency, Environmental and Occupational Health Division; and Air Force Institute for ESOH [Environment, Safety, and Occupational Health] Risk Analysis, Industrial Hygiene Branch, "Chemical Warfare Agent Health Risk Assessment Guidance Document" [化学战剂健康风险评估指导文件], 61, 2 April 2003, https://afkm.wpafb.af.mil/ASPs/docman/DOCMain.asp?Tab=0&FolderID=OO-SG-AF-06-3-7-2&Filter=OO-SG-AF-06.
3. 同上。
4. Graham S. Pearson, "Chemical and Biological Warfare" [化学战和生物战], Journal of Naval Engineering 32, no. 2 (1990): 198.
5. "CENTAF Inficon HAPSITE Gas Chromatograph / Mass Spectrometer Concept of Operations and Execution" [美国空军中央司令部现场空气危险污染物检测系统气相色谱 / 质谱仪操作和执行概念], 14 January 2003, 1—2.
6. Air Force Medical Support Agency/SG3PB FY11—FY15 886H, "Homeland Security Medical Response Spend Plan, 2011—15" [国土安全部医学响应拨款支出计划], https://afkm.wpafb.af.mil/ASPs/docman/DOCMain.asp?Tab=0&FolderID=OO-SG-AF-06-55-2-7&Filter=OO-SG-AF-06.
7. Asja Bartling et al., "Enzyme-Kinetic Investigation of Different Sarin Analogues Reacting with Human Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase" [各种沙林类有机磷化物与人体乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶反应的酶动力学研究], Toxicology 233 (2007):166—72; 另参看 Kai Tuovinen et al., "Phosphotriesterase—a Promising Candidate for Use in Detoxification of Organophosphates" [磷酸三酯酶——可望用作有机磷酸酯的解毒剂], Fundamental Applied Toxicology 23, no. 4 (November 1994): 578—84; 另参看 William J. Donarski et al., "Structure-Activity Relationships in the Hydrolysis of Substrates by the Phosphotriesterase from Pseudomonas Diminuta" [从缺陷假单胞菌得到的磷酸三酯酶受质水解过程中的结构和活性关系], Biochemistry 28, no. 11 (1989): 4650—55.
8. Shuguang Zhang, Fabrizio Gelain, and Xiaojun Zhao, "Designer Self-Assembling Peptide Nanofiber Scaffolds for 3D Tissue Cell Cultures" [用于 3D 组织细胞培养的特定设计自组装肽纳米纤维支架], Seminars in Cancer Biology 15, no. 5 (2005): 413—20; 另参看 Manoj Nahar et al., "Functional Polymeric Nanoparticles: An Efficient and Promising Tool for Active Delivery of Bioactives" [功能性聚合物纳米粒子：有效输送生物活性物质的高效和有发展潜力的工具], Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 23, no. 4 (2006): 259—318.
9. Thanaporn Laothanachareon et al., "Cross-Linked Enzyme Crystals of Organophosphate Hydrolase for Electrochemical Detection of Organophosphorus Compounds" [用于有机磷化合物电化学检测的有机磷水解酶交联酶晶体], World Journal of Microbiology and Biotechnology 24, no. 12 (2008): 3049—55; 另参看 Jeffrey S. Karns et al., "Biotechnology in Agricultural Chemistry" [农业化学中的生物技术], American Chemical Society Symposium Series 334 (1987): 157—70.
10. Alan R. Hopkins and Nathan S. Lewis, "Detection and Classification Characteristics of Arrays of Carbon Black/Organic Polymer Composite Chemiresistive Vapor Detectors for the Nerve Agent Simulants Dimethylmethylphosphonate and Diisopropylmethylphosponate" [神经毒剂模拟剂甲基磷酸二甲酯和甲基磷酸二异丙酯的碳黑 / 有机高分子复合材料化学阻抗型化学蒸气传感器组的检测和分类特性], Analytical Chemistry 73, no. 5 (2001): 884; 另参看 Chelsea N. Monty, Ilwhan Oh, and Richard I. Masel, "Enzyme-Based Electrochemical Multiphase Microreactor for Detection of Trace Toxic Vapors" [用于检测微量有毒蒸气的酶基电化学多相微反应器], IEEE [Institute of Electrical and Electronics Engineers] Sensors Journal 8, no. 5 (May 2008): 584.