

蓖麻毒素生物恐怖及其医学防护

王景林

(全军微生物检测研究中心,军事医学科学院微生物流行病学研究所 北京 100071)

自美国“9.11”恐怖袭击和炭疽芽孢事件发生后,世界各国开始高度关注生物恐怖袭击。鉴于一些生物化学战剂在非战场被恐怖或极端分子使用的可能性和危险性,一些国家把天花病毒(Variola virus)、肉毒毒素(Botulinum toxin)同炭疽杆菌(Bacillus anthracis)一起列为可能被使用的生物恐怖病原^[1-2]。但近年来,随着多个恐怖组织和极端分子研制和拥有蓖麻毒素(Ricin)的消息频频进入媒体,特别是多名恐怖分子携其惊现英国首都伦敦后,蓖麻毒素这种致命的、毒性极强的生物毒素,已超过肉毒毒素、天花病毒等,被美国等国列为最有可能被用作恐怖袭击的生物战剂。

一、来源、结构特征与毒性作用机理

18世纪后期,Hermann Stillmark发现植物蓖麻籽中含有一种毒素蛋白,可能导致红细胞凝集和血液蛋白沉淀,后称这种毒性物质为蓖麻毒素。实质上,当时Stillmark观察到的具有凝集作用的,是蓖麻籽中的另一种毒素物质——蓖麻凝集素(Ricinus communis agglutinin, RCA)引起的。这种蓖麻凝集素具有很强的凝集作用,而它的细胞毒性作用则较弱。后来人们发现,除蓖麻凝集素外,蓖麻籽中主要的毒素蛋白是蓖麻毒素,含量约占籽重的1.0%~5.0%。研究表明,蓖麻毒素对所有哺乳动物的有核细胞都有毒害作用,而对某些恶性肿瘤细胞的毒性更强,这使它在医学上成为用于杀伤肿瘤细胞的候选毒素之一。

世界上,蓖麻种植主要分布于印度、中国和巴西。我国蓖麻种植面积约700万亩,蓖麻籽年产量22万吨,居世界第二位。据统计,全球每年约有100万吨蓖麻籽用于生产蓖麻油,其废弃物重量的5%是剧毒的蓖麻毒素^[3]。

天然条件下,植物蓖麻毒素通常和蓖麻凝集素形成一种混合物。蓖麻凝集素分子量约120kDa,有较强的凝集作用、较弱的细胞毒性作用。蓖麻毒素属于一种糖蛋白^[4-5],分子量在62kDa~64kDa之间,由A+B两条多肽链组成异二聚体。其中,A链为效应链,分子量约30kDa或32kDa,具有糖苷酶活性,有使核糖体失活的能力;B链为结合链,分子量

约32kDa,含有两个半乳糖结合位点,两条多肽链靠二硫键连接。单独的A链和B链均没有毒性,只有通过二硫键连接的蓖麻毒素才呈现很强的细胞毒性作用。1g蓖麻毒素可杀死数万人,其毒性是有机磷神经毒剂VX的385倍,是氰化物的6000倍。

蓖麻毒素的毒性作用机理主要是抑制蛋白质的合成^[4-6]。蓖麻毒素分子首先依靠B链上的半乳糖结合位点与细胞膜上含半乳糖基的糖蛋白和糖脂结合,促进毒素分子以内凹方式进入细胞,形成细胞内囊,随后整个毒素分子从细胞内囊进入细胞质,并在高尔基体或溶酶体内裂解,游离出A链,A链分子催化失活核糖体的含硫亚基,从而抑制蛋白质的生物合成,导致细胞死亡。蓖麻毒素也是一种核糖体失活蛋白,它几乎可以和所有真核细胞结合,呈现细胞毒性作用。一个分子蓖麻毒素进入细胞内,就足以使整个细胞的蛋白质合成停止而死亡。近来研究表明,蓖麻毒素的毒性作用机理根据剂量的不同而有所不同:小剂量的蓖麻毒素可以诱导细胞因子产生,引起体内脂质过氧化损伤和诱导靶细胞凋亡;大剂量蓖麻毒素则以抑制蛋白质合成为主。

二、恐怖袭击的方式与现实的威胁

在当今世界,生物恐怖已成为一种新的战争形式,它具有易行性、隐蔽性、散发性、突发性和欺骗性等特点。利用蓖麻毒素进行恐怖袭击的可能方式包括:在人群稠密的地方如商场、车站、地铁等公共场所施放蓖麻毒素气溶胶或喷洒液体;用蓖麻毒素污染食物和水源;用注射器将蓖麻毒素液体刺入人体等^[6-7]。

早自第一次世界大战起,美英加法国就注意研究生化武器。到“二战”期间,美国及其盟国已完成蓖麻毒素的武器化研制。如美军和英军联合研制了蓖麻毒素生物战剂,代号W-炸弹,并在英国西部的Wiltshire秘密生物战剂基地进行了野外试验,但从未在战场上使用过。然而作为暗杀武器工具,蓖麻毒素却被广泛用于国际间谍活动。例如,1978年9月伦敦发生的著名“马克夫毒伞案”中^[8],叛逃到英国的保加利亚作家马克夫,就是被保加利亚特工

用前苏联装有蓖麻毒素的特制雨伞毒杀的。

起初,生物战剂技术只是掌握在个别国家的手中,但是,随着社会的发展和生物技术的进步与普及,世界上一些恐怖组织也对生物战剂进行了研制和储存,并运用到恐怖袭击活动中。如1991年美国明尼苏达州一极端组织——爱国者委员会成员密谋用蓖麻毒素暗杀立法会成员,后因知情者告发而失败,后来该组织又有4名成员因策划用蓖麻毒素暗杀联邦政府官员而被判有罪。1993年12月,一名从阿拉斯加入境加拿大的美国退休电工 Thomas Lavy 被捕,在他的车内查获了许多枪支弹药和120g左右白色粉末。后来这些白色粉末被鉴定出是蓖麻毒素。1997年8月,美国警方在调查一起枪击案中,在一地下室发现了一个从事蓖麻毒素提取的简易实验室。

1991年和1995年,联合国武器核查小组发现伊拉克曾生产了10L浓缩的蓖麻毒素液体以及炭疽杆菌、肉毒毒素等多种生物战剂^[9]。2000年2月,《纽约时报》报道,美国加州警方在一个医生的办公室和家中的冰箱里,查获一个装有蓖麻毒素和多支飞镖的塑料袋,同时,还发现266瓶病原体,如肉瘤杆菌、沙门氏菌、霍乱菌和伤寒菌等。稍后查明此人与美国的种族主义者和反政府组织来往密切,而且,还曾充任南非种族隔离政府的秘密生化武器研制项目——“海湾工程”的顾问。

2001年11月,英国《泰晤士报》报道,阿富汗北方联盟在喀布尔属于本·拉登的阿尔凯达(AI-Qaeda)组织丢弃的一幢大楼里发现了许多安瓿、注射器和药丸等实验器材,以及制备蓖麻毒素的文字材料,断定这是该恐怖组织研制蓖麻毒素的实验室。同年,俄罗斯特种部队在车臣多次抓获和击毙携带有关于蓖麻毒素制备和使用手册的恐怖分子,并确认靠近车臣的格鲁吉亚境内潘杰西峡谷是国际生物恐怖分子的训练营地,建有研制蓖麻毒素的实验室(CNN News Online on Jan 14, 2003, at <http://cns.mis.edu/>)。最近,格鲁吉亚警方也承认,在潘杰西峡谷逮捕了数名研制蓖麻毒素的生化恐怖分子。2002年6月,美国FBI人员在华盛顿州逮捕了一名秘密制备蓖麻毒素的恐怖分子。2003年1月,英国警方在伦敦郊区一住宅中查获蓖麻毒素及生产原料和设备,并先后逮捕了7名来自阿尔及利亚和北非国家的恐怖分子,这些恐怖分子预谋在伦敦发动蓖麻毒素恐怖袭击(BBC News Online on Jan 9, 2003, at <http://news.bbc.co.uk/>)。这是自“9.11”恐怖袭击以来,首次在英国境内发现致命的蓖麻毒素。由于担心仍有其他恐怖分子持有大量的蓖麻毒素逍遥法外,蓖麻毒素迅速被列为最危险的生物恐怖病原,受到美国、英国和欧洲各国的高度重视。

当前,面对恐怖组织跨国界进行危害人类的恐

怖活动的新动态,我们越来越感到“世界离我们很近”。我国为世界上的蓖麻主产区之一,蓖麻毒素生产原料蓖麻籽来源广泛,而提取制备方法简便,可在许多公开的专业刊物和互联网上很容易地得到有关详细资料,特别是已经发现多个恐怖组织和极端分子研制和拥有这种致命的毒素,因而,蓖麻毒素的确是当前最具危险性和威胁性的生物恐怖病原,必须引起我们的高度警觉。

三、蓖麻毒素的危害与临床治疗、预防

蓖麻毒素经呼吸道吸入、消化道摄入和肌肉注射均可致人中毒,潜伏期一般在4~8h。根据毒素摄入量 and 中毒途径的不同,临床症状有所区别。但蓖麻毒素中毒者,轻者衰弱无力;重者腹痛、恶心呕吐、发烧、抽搐和出血性胃肠炎等。组织器官主要变化为:胃肠粘膜上皮细胞、肝、肾等实质细胞发生浮肿、出血和坏死等普遍性的细胞中毒性损伤,伴有红细胞凝集和溶解、白细胞升高,引起中毒性肝病、肾病等,也可抑制呼吸及血管运动中枢,导致呼吸、循环衰竭,严重者36~72h即可死亡^[10]。儿童食入2~5粒生蓖麻籽,即可因呼吸窘迫及肾功能衰竭致死。

目前针对蓖麻毒素中毒,国内外还没有适用于人的解药和特异抗毒素等专用特效药。临床上主要根据不同中毒途径引起的主要中毒症状,进行对症治疗。如对吸入型的中毒病人,针对其肺水肿症状进行治疗,并维持呼吸通畅;而食入型中毒的病人,表现出胃肠道症状,则可使用活性炭吸附毒素和柠檬酸镁盐等泻药排毒,同时大量补液以维持体液平衡。

由于还没有适于人用的蓖麻毒素疫苗,现阶段对于蓖麻毒素气溶胶的最有效的防护手段是配戴防护面具或防疫口罩。如果公共场所、周围环境以及物体表面或皮肤遭受了蓖麻毒素的污染,可用0.1%的次氯酸盐或1:10的漂白粉溶液,进行喷洒或洗涤处理^[7,11]。

四、国内外研究现状

自上世纪80年代,美国每年都投入大量资金资助蓖麻毒素等生物战剂医学防护领域的研究,重点集中在蓖麻毒素的侦检、治疗和疫苗预防等,并已经取得了相当的进展。如美国等西方国家分别建立了酶、元素、胶体金和上转磷光等多种标记的免疫学检测方法^[12-13];与电化学技术相结合又发展了抗体、酶电极等生物传感器检测蓖麻毒素的方法;已成功研制了车载、手持式蓖麻毒素快速检测仪,并装备了部队。在治疗上,国外在加紧进行基因工程

抗体和解毒药方面的研究,但进展缓慢。在疫苗研究上,美国已先后研制了蓖麻毒素类毒素疫苗、蓖麻毒素 A 链的亚单位疫苗,可以保护小鼠免受蓖麻毒素气溶胶攻击,已完成实验室研究,现处于临床试验阶段^[14-15]。2002 年 9 月,美国 Taxes 大学成功研制出无毒性重组蓖麻毒素 A 链疫苗候选株,免疫小鼠可抵抗 10 倍致死剂量蓖麻毒素气溶胶的攻击^[16]。目前,Taxes 大学正同美国防部和美 DOR 生物制药公司合作,准备开展临床前试验研究。

国内开展蓖麻毒素研究的科研单位有:军事医学科学院、防化研究院和第四军医大学以及多家地方科研院所,工作的重点主要是研究蓖麻毒素对肿瘤细胞的导向杀伤^[17-18]。关于蓖麻毒素的检测、中毒的治疗和预防等工作,仅有防化院开展过免疫检测研究。可以说,我国对蓖麻毒素生物战剂的侦检和医学防护等研究尚处于空白,更缺乏中、长期研究发展规划,针对蓖麻毒素的恐怖袭击尚无配套诊断试剂和有效免疫治疗和防护手段,这与我国作为一个大国的国际地位极不相称。

五、应对策略与方法

鉴于我国维护国家统一、反恐怖的坚定立场,以及北京将举办 2008 年奥运会,不排除一些敌对势力、恐怖组织使用蓖麻毒素等生物战剂袭击我国大中城市或破坏北京奥运会的可能性。我们应当未雨绸缪,尽早筹划多方面的应对方略。(1)国家和军队相关部门应尽快立项并组织科研力量开展蓖麻毒素的检测、治疗和防护等相关领域的医学研究,全面提升我国反生物战和反生物恐怖的技术储备、应对和处理能力。(2)利用电视、广播和互联网等媒体工具进行蓖麻毒素等生物战剂对人类危害的普及教育,提高普通民众的防范意识。(3)医院、疾病控制中心等医疗卫生部门应加强自身防范生物恐怖意识和能力,同时应储备相关疫苗、抗体和抗生素等。(4)加强相关实验室的菌毒种和剧毒物质的安全管理,杜绝各种事故隐患,使恐怖分子无可乘之机。(5)最重要的是,尽快建立和完善蓖麻毒素等生物战剂的侦检和医学防护系统,以保证及时采取应急措施和对策,将生物恐怖袭击的破坏作用降低到最低限度。

参考文献

[1] Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, et al. Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerg Infect Dis.* 2002,8:126

- [2] Stephenson J. Experts focus on infective agents of bioterrorism. *JAMA.* 2002,287:575
- [3] Franz DR, Jaax NK. *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*, Chapter 32, Ricin Toxin, Falls Church, VA:Office of the Surgeon General. 1997,pp631
- [4] Lord JM, Robert LM, Robertus JD. Ricin: structure, mode of action and some current applications. *FASEB J.* 1994,8:201
- [5] Olsens S, Kozlov JV. Ricin. *Toxicon.* 2001,39:1723
- [6] Russo E. Bioterrorism concerns heightened. *Scientist.* 1999,13:1
- [7] Patocka J. Abrin and Ricin: two dangerous poisonous proteins. <http://www.asabktr.cin/newsletter/01-4/articles/Abrin&RicinRev.pdf>
- [8] Crampon R, Gall D. Georgi Markov death in a pellet. *Med. Leg. J.* 1980,48:51
- [9] Zilinskas RA. Iraq's biological weapons: The past as future. *J Am Med Assoc.* 1997,278:418
- [10] Wilhelmsen C, Pitt L. Lesions of acute inhaled lethal ricin intoxication in rhesus monkeys. *Vet Pathol.* 1993,30:482
- [11] Kortepeter M, Christopher G, Geslak J, et al. *USAMR II D's Medical Management of Biological Casualties Handbook: Biological toxins*. Fourth Edition. <http://www.vnh.org/BIOCASU/toc.html>
- [12] Shyu RH, Shyu HF, Liu FW, et al. Colloidal gold-based immunochromatographic assay for detection of ricin. *Toxicon.* 2002,40:255
- [13] Poli MA, Revera VR, Hewetson JF, et al. Detection of ricin by colorimetric and chemiluminescence ELISA. *Toxicon.* 1994,32:1371
- [14] Yan C, Rill WL, Malli R, et al. Dependence of ricin toxoid vaccine efficacy on the structure of poly (lactide-co-glycolide) microparticle carriers. *Vaccine.* 1995,13:645
- [15] Giffiths GD, Phillips G, Bailey SC. Comparison of the quality of protection elicited by toxoid and peptide liposomal vaccine formulations against ricin as assessed by markers of inflammation. *Vaccine.* 1999,17:2562
- [16] Smallshaw JE, Firan A, Fulmer JR, et al. A novel recombinant vaccine which protects mice against ricin intoxication. *Vaccine.* 2002,20:3422
- [17] 裴武红,冯建男,雷红星等. 蓖麻毒素 A 链突变体的设计、表达和活性研究. *生物化学与生物物理进展*, 1999,26:270
- [18] 乔生军,莫忠根,林琳. 蓖麻毒素 A 链蛋白的表达、活性及对人肺腺癌细胞 SPC 的毒性作用. *中国癌症杂志*. 2000,10:27

(责任编辑 邱夜明)

(上接第 24 页)

甘肃、青海等省区;日本、朝鲜半岛也有。(见封三图)(15)有斑百合(*L. concolor* var. *pulchellum*) 产于河北、山东、山西、内蒙古、辽宁、吉林和黑龙江;朝鲜半岛、俄罗斯也有。(见封三图)(16)毛百合(*L. dauricum*) 产于内蒙古、

河北、辽宁、吉林和黑龙江;日本、朝鲜半岛、蒙古、俄罗斯也有。(见封三图)

(责任编辑 王宏章)