

# 微生物學的歷史回顧

南京大學醫學院微生物學系  
微生物學教研室

南京大學醫學院微生物學系

微生物學教研室

南京大學醫學院微生物學系

微生物學教研室

南京大學醫學院

微生物學的實用性和科學性是牢不可分的，可能因為如此，它在廿世紀之前並無多大發展，十九世紀的研究者是一些醫生、化學家和少數的植物學家，可是沒有一個學者自稱為細菌學家或微生物學家。事實上，微生物學乃是道地的一種應用科學，因此，甚至於今日的微生物學也不像動物學或植物學那樣去傳授整體的知識。

導致微生物學俱有極大實用性的原因乃源於它是解決現實問題，微生物學兩個主要發展範疇是醫藥和釀酵工業的應用，純粹的微生物學並不存在。

## 顯微鏡與微生物學

1676年，荷蘭的業餘科學家劉文厚（Antony Van Leeuwenhoek，1632～1723）發現了細菌。根據1932年出版Dobell寫的劉文厚傳記中所載，當時劉文厚用以發現細菌的「顯微鏡」只是一個簡單的短焦距雙凸鏡用兩個金屬片夾著。劉氏第一篇描寫細菌的報告在那年十月九日寄文給倫敦皇家學會，他也因此被推舉為皇家學會的會員，直到1684年，他陸續對人及動物的齒垢觀察所發現之細菌已經包括了桿菌、球菌、螺旋菌等數種，還有其他單細胞的原生動物。1678年，劉文厚的發現被英國的Hooke所證實，18世紀初，劉氏所謂的「小動物」也被許多顯微鏡家描述。

今日，我們推崇劉文厚為「原生動物學和細菌學之父」，除此之外，這位喜歡磨鏡的荷蘭人，在血液學及心臟血管的研究方面也是啓蒙者之一。

話歸正傳，微生物學顯然與其他科學不同，它的發展全然依靠顯微鏡這個有力的武器。我們從學者的研究報告可見，顯微鏡性能的優劣與否往往決定了成果的好壞。細菌不能以肉眼觀察，只能透過顯微鏡才可見，假若細菌小至研究者所有的顯微鏡的解像力之外，則細菌的存在方式與特性就很難推測了。我們不難想像，假如顯微鏡沒有一再改良，細菌學會何以發達？因此，微生物學就在這種條件下進展，但速率緩慢，而且以不同的方式展開。

從劉文厚首先發現細菌到羅伯郭霍（Robert Koch）證明細菌是病原體為止，其間的顯微鏡改良極大。郭霍時代，即十九世紀末葉，亞貝氏聚光器（Abbe Condenser）問世到電子顯微鏡發明之前却少有進展，因此，學者們對細菌學的貢獻可說微乎其微。電子顯微鏡是一項革命性的發明，它又把微生物學推進了一個嶄新的紀元。在微生物學史上，當論及研究者的功過時，我們不該忽略其觀察

和結論與其所操的工具之性能有不可分之關係，學者間的論戰往往由於所應用的顯微鏡之差異，由這一點可給我們一個警惕，當學者的意見相左時，應該回頭檢討是否因為研究方法或實驗工具有所不同？

## 微生物學的源起

雖然是醫藥和釀酵的現實問題刺激了微生物學的成长，但是最初却由於一個純學術的問題把它引入科學之道。

「上帝創造萬物」的宗教觀並不能給好奇的人類帶來滿足，「生命的起源」這個命題，從遠古到人類登陸月球的今日，一直是哲學家、科學家們最感到興趣的。「生命的起源」也是最熱門的論戰題材，其中一種說法「生物自生論（Spontaneous Generation）統治人類的思想甚久，從亞里斯多德以迄中世紀，此觀念還風行不已。後來，學者們爭辯不休，也因此喚醒了人類的哲學本質——為科學而科學的精神，繼之微生物學很自然地被導入科學的領域。

破爛物生老鼠、肉生蛆的觀念可代表（1648 Van Helmont）早期的「生物自生論」，但在17世紀後半葉被雷地（Francesco Redi）以實驗方法蠅卵生蛆的所推翻。不幸的，到了19世紀，另外一種更狡辯的生物自生論却為一般學者取信，如植物或肉汁浸劑可以產生細菌和原生蟲（所謂纖毛蟲 infusoria），牛奶變酸，乾酪變成腥臭，酵母的釀酵作用等等，這一切的一切，都是「自然發生」的。

下面的小實驗人人可做：將肉汁或植物浸劑久置於室溫環境之後，在外觀上，液汁變成混濁而且有味道，化學方面，浸劑內的有機物分解，顯微鏡下還可以看到無數的微生物，這些變化就是所謂的「腐化作用」。假若改用糖液實驗就變化特殊，除分解成酒精、二氧化碳之外，還可濾出許多酵母以再用於釀酵，但是純糖液並不能自然地有釀酵作用。

自從人類企圖保存食物之後就注意到有機物的分解作用，基於實用和商業的立場，先人很自然地對這種變化的原因及本質加以推測，其中以「原因」和「影響」最為學者關注。到底在腐化與微生物之間何者首先發生？是否微生物作用在有機物上造成腐化亦或有機物腐化分解之後產生了微生物？

19世紀初，許多學者已經開始研究釀酵和經由許多實驗方法來探討「生物自生論」，其中一個從化學界走入生物界的科學家巴斯德（Louis Pas-

teur 法國人，1822~1895)有如巨人般地出現，他排除了所有阻礙思考的哲學柵欄，他著手研究之後四年中就澄清了許多問題，許多無謂的爭論也就自然得逝。

巴斯德曾經敘述道，因為某些發酵產物具有旋光性而引發了他的興趣，他隨即假設旋光性有機化合物只能由活的有機體產生，有了這個概念之後，巴斯德開始研究發酵時戊醇和乳酸之形成，他證明了乳酸發酵乃由於有機體之作用，而且也求得酵母產生乙醇的事實。處理「生物自生論」對巴斯德而言只是一個平常的過程，而解決此一問題的實驗是出奇的簡單、清楚、人人可做。此後，「生物自生論」就煙消雲散，再也無人提起了。

從發酵的研究開始，巴斯德很輕易地跨進醫學微生物學之領域，這方面的研究，也就是他輝煌的後生所致力不倦的。他的研究成果，對科學界，尤其是醫學界的貢獻甚大，雖然在某些層次較郭霍遜色，但是巴斯德的成就就是許多現代醫學的基礎。作為一個化學家，微生物學家的巴斯德的生平傳記已經不少，此地不再贅述。〔編者註：有關巴斯德的生平可參閱本期刊「天生英才——巴斯德」

借由相同的方法，巴斯德也證實了有機物的腐化是因爲微生物的作用，這篇論文發表之後(1865)引發了一個英國Glasgow 大學外科教授兼細菌學家李斯特(Joseph Lister)發明了消毒殺菌法，他利用石碳酸敷外傷傷口，使患者免於斷肢的命運，此一消毒殺菌的觀念把外科帶入了更新的紀元而有急速的發展。此處必須附帶強調一點，消毒殺菌實是在「生物自生論」爭端的解決關鍵，同時也是微生物學發達的必要條件。當學者們爲「生物自生論」吵得面紅耳赤時，並沒有考慮到這個問題。

微生物學的大躍進也得歸功於1854年斐迪南·孔(Ferdinand Cohn)將「細菌(bacteria)」歸類入植物王國中，此後學者就從植物的觀點來研究細菌，自此擺脫劉文厚的「小動物」的假設，微生物學就步入成長的坦途。

## 傳染病的本質

除了發酵之外，醫學的應用是微生物學最主要的發展範疇，這是由於學者探討傳染病的本質而發

達起來。舊約裡會記載耶和華降「瘟疫」給家畜以教訓不信仰他的人。摩西時代的希伯來人相信瘴氣可由接觸傳染。古希臘，爲爭奪史上最美的美人「海倫

」而大戰特洛埃(Troy) 城的時代，人們相信瘟疫乃由於天譴。「醫學之父」希波克拉底(Hippocrates)否認疾病說，可是他並沒有考慮到接觸傳染的可能性。

瘟疫之中以天花、癩疾、鼠疫、黃熱病、傷寒、霍亂等爲害最大，尤其是鼠疫(Plague，黑死病)曾數度給人類帶入恐怖而黑暗的時代，因鼠疫而喪生者數以百萬計，在流行病史上再也沒有比鼠疫更可怕的了，此病流行之時，人類社會幾近癱瘓。十四世紀的大流行，在歐洲就有二千五百萬人口死於黑死病，其較地區性的流行也陸續不斷。1893年也曾曾在香港大流行。文學方面以此做題材的著作也不少，其中以法國存在主義文學家卡繆(Albert Camus)寫的「鼠疫(La Peste)」的小說中有最生動的描寫。

人類對傳染病本質的探討，有一度「疾病天譴說」是最有力的解釋，但是自從梅毒發陸了歐洲之後，學者的思想集中了，因爲梅毒經由性交傳染，很明顯的，這是一種接觸傳染，但是到底「何物」經由性交傳染呢？

到目前爲止，梅毒起源何處還是爭論不已，但是由於哥倫布的水手們把它散佈到全世界倒是事實。1530年，意大利名醫Giroloamo Francastoro 見到一個名叫 Syphilis 的看豬人患有「梅毒」，覺得很有意思，就賦詩一首而名聞一時，從此 Syphilis 就此定名，Francastoro 基於對這種傳染病的興趣，做了許多動物實驗，在1546年提出了疾病的微生物論(Germ Theory)，他進而指出直接接觸傳染，空氣傳染、的各種可能性。細菌發現之後，到Francastoro 的理論被證實也經過了兩世紀呢！

經由顯微鏡的發展及證明，很自然地，學者轉而推測微生物與疾病間之關係。十八世紀，某些疥癬的病原體從顯微鏡中找到，雖然那是動物性、多細胞體的，這種病原體小致不能以肉眼看到，學者們就懷疑是否其他疾病會由更小的有機體引起？此一觀念時長時消，終於在十九世紀初葉，許多有力

## 追求病原體

的事實開始給這個問題有了解決之希望。假若從微生物導致有機物的分解與腐化的觀念，再推論到政府的有機體也可能分解人體組織該是不太困難的，16世紀的Francastoro 已經注意到有機物的腐化和疾病引起的組織壞死之間有類似。1840年，郭霍未來的老師，德國格丁根大學教

授亨雷 (Henle) 進一步討論以上的相關性，另外由於他自己所研究的關於醱酵本質的新知，天才的亨氏指出「假說的成立必須由實驗來證實。」後來致力於郭霍強調的「證明疾病的病原體」的細菌學家們都大吃一驚，因為郭霍在他第一篇研究論文中所提的，在好幾年之前，他的老師亨氏早有很明細的理論了。

亨氏論及微生物致病須經由實驗證明之同時也強調了重要的一點：致病的有機體必須要從宿主身上分離出來，此一步驟是一切研究傳染病的實驗基礎。可是在亨氏年代裡，人類對微生物的知識少得可憐，而分離微生物的技術也根本沒有。

有趣的是，純粹培養 (Pure Culture) 的技術是從真菌 (Fungus) 的培養發展而來。真菌這種微生物比細菌來得大且容易研究，首先分離出真菌孢子 (Fungal Spore) 的學者是德國的 Bredfeld，他也觀察了一個孢子變成一簇新生的真菌菌絲 (Mycelium) 他報告說，欲使微生物培養之結果純粹，必須要從單一孢子或單一細胞培養出來。毫無疑問的，Bredfeld 的研究大大地影響了郭霍對動物疾病的探討。

郭霍著手研究炭疽病 (Anthrax) 之時曾注意到桿狀細菌變成孢子，再由孢子變成細菌的這種微生物的生活史。郭霍從一隻感染炭疽病的老鼠滴血中分離出細菌，說來幸運，用以實驗的老鼠並沒有帶其他細菌，郭霍也不注意到保證他的培養是從單一孢子或單一細胞生長出來。可是其他學者重複郭霍的實驗時可不如意了，他們採鼠血培養之結果永遠有兩種或兩種以上的細菌出現，因而難以斷定何者是炭疽的病原體，那些學者只將帶菌血接種在在營養液中，然後觀其發展，假如有兩種或兩種以上的菌種存在的話都有生長的可能，也可能其中一種較其他生長得快，所以說極可能在顯微鏡檢查下只出現一種，事實上，在培養液中有兩種或兩種以上的細菌共存著。郭霍發表他首篇歷史性報告後兩年，1878年，李斯特就指出了上面的論點，他說，顯微鏡下的細菌樣本小到不能使人確定它是否能代表全部培養之結果，因此，光靠鏡檢是不夠的。可是在1876年，郭霍只靠鏡檢就大膽肯定他培養之純粹性，此時他尚未開始其他比炭疽病更艱難的疾病之研究工作，此後，郭霍被迫研究出一種嚴格的方法以分離純粹菌種。

1878年，李斯特因為從事牛奶的乳酸醱酵實驗而提出了一種技術，也就是第一種純粹培養之分

離方法，可是李斯特的方法是應用於從含有主要細菌之浮懸液中分離出純粹培養，郭霍認為此種須用液體培養基才可行的方法實在有諸多不便。

郭霍終於發明了凝固的培養基，無可置疑的，這是繼消毒殺菌法完備之後在細菌學發展史上最大的技術發明。當初由於郭霍觀察了一片久置的熟馬鈴薯切片上佈滿了許多菌落 (Colonies)，他便假設每個菌落是由掉在基上的單一細胞長出來，而這的確是一種分離純粹培養的可行方法。當一種細菌接觸在培養基上後可能長成一菌落，而研究者所需的菌落可以由肉眼區別出來。其次，郭霍就動腦筋如何使常用的液體培養基變成不動體而可以取代馬鈴薯，最後使他想到應用動物膠 (Gelatin)，固體培養基的問題就迎刃而解。

雖然利用固體培養基以得到純粹培養的技術是郭霍的大發明，但是其他的技術也非常重要。炭疽菌是屬於較大型的細菌，鏡檢容易，但是其他細菌都小得多而難以觀察，郭霍於是再想出了一種利用苯胺染料 (Aniline Dyes) 染色法，使患病的組織中之細菌可見，他也利用亞貝氏聚光器以改良顯微鏡。郭霍又想出簡單的塗片法使細菌易於染色、易於觀察，利用此法，使他完成了最著名的結核桿菌之發現。

結核桿菌是最難對付的細菌之一，它不但生長緩慢而且還具有許多奇特的性質。郭霍事業的偉大成就開始於1884年，他那篇有名的論文「結核病的病因」(The Etiology Tuberculosis) 提出之年，他從所有人類及動物的結核病個案研究中得出一個結論：所有的結核病病灶中均可發現特徵相同的細菌，郭霍進而證明此一桿菌乃是結核病的病原體。首先，結核桿菌被分離成純培養以使之生殖，其次將培養所得的桿菌再注入健康的實驗動物體內而得到同樣的疾病，最後，還可在人為的結核病病灶中找到同樣的細菌，同時可再分離重複實驗。經由這種嚴格的求證步驟，終於了解結核桿菌之本質，這種艱鉅的歷程，在郭霍早年研究炭疽病時並不須要，八年前，郭霍「證明」炭疽病之病原體時只是藉由粗糙的方法。1905年，因郭霍對結核病及其他疾病研究之卓越貢獻而得到了諾貝爾獎金，與巴斯德一樣，羅勃郭霍也是醫學史上的巨人。(編者註：有關郭霍之生平請參閱本期刊「自然界的偵探」一文。)

自從郭霍打開了實證之門後，對於傳染病病原體的追求風起雲湧，其他病原體陸續被分離成功。



是對疾病特殊的後天免疫之本質的了解，對疾病免疫的可能性早為人知，這也是一種孫逸仙博士所謂的「行而後知」的一例，遠在二千多年前，中國人就知道以人為的方法感染天花以獲得免疫，據說此種免疫法由「絲路」傳播到整個亞洲，印度、土耳其都有他們獨特的方法以獲得免疫，土耳其法又傳到英國以至全歐洲。但是人類對付天花的全面勝利是在18世紀末，英國柏克萊（Berkeley）的醫生愛德華詹納（Edward Jenner）發明了種牛痘，詹醫生的靈感是來自牧場的農婦，因乳牛常在乳房上長膿泡，就是牛痘，而擠牛乳的農婦們常在手臂感染膿泡，數日後消失，因此鄉下人都相信，得過牛痘者便永不會再患天花，一個農婦便把這現象告訴詹納醫生，1796年他在一個James Phipps的男童身上，試驗成功，那小孩完全對天花免疫，這是真正的「科學免疫」的開始。

就在詹納醫生對天花的免疫發生興趣的同時，巴斯德利用去毒的病原菌以製造免疫成功，1887年，他對雞霍亂之免疫研究成功，接著在1881年，他公開在法國Pouilly-le-Fort「表演」羊對炭疽病之免疫，巴斯德也得到空前的成功。

1884年，一種較安全但可能効力軟弱的免疫法問世，沙門和史密斯（D. E. Salmon and Theobald Smith）證明注射以熱殺死的豬霍亂桿菌也可發生免疫能力。

1888年，巴斯德研究所在巴黎成立，這是由巴斯德對人類頑敵又一次大勝利，對人類又一大貢獻而來的，那是在1885、1886年間，巴斯德應用免疫原理來預防及治療狂犬病（Rabies）成功，數千名在注定死亡的狂犬病患者在那時得救。

十九世紀末十年間，血清反應的研究掘起，而且有兩派不同的學說，Bordet企圖以物理化學解釋血清反應，另外一個是郭霍研究所的助手，後來成為Steglitz血清研究所所長及法蘭克福的實驗療法研究所所長的保羅艾力（Paul Ehrlich），他是化學觀點解釋免疫程序及抗体抗原反應機序。艾力提出著名的側鏈說（Side-Chain Theory）以解釋免疫，側鏈說的反對者也不少，但是從此說為基礎而導出許多免疫學上的發現則是不爭之事實。

1890年，范白林（Von Behring）和北里柴三郎經由動物實驗而研究出以抗毒素治療白喉，甚為成功。

1896年，Fernand Widal研究傷寒而發明Widal Test，使傷寒的診斷利用血清反應而可確

定。

1906年，August von Wassermann提出梅毒的血清反應法，使梅毒診斷法簡化而明確。

1911年，Bela Schick發明的Schick Test則是測知人體對白喉抵抗力的簡便法。

同時，在廿世紀初十年間，另一個免疫學的大課題也逐漸發展，那就是對「過敏性」及「過敏性休克」的研究。這問題早在詹納醫生種牛痘的時候被注意到，生理學家Magendie在1837年報告重覆注射蛋白的狗會驟然死亡。真正對過敏性休克作系統性研究的是Richet和Portier，時間是1962，其後有Arthus和保羅艾力都注意到過敏性是在注射蛋質之後一段時期才產生。1905年，von Pirquet和Schick報告了血清病。到目前為止，我們對過敏性所知已不少，都要感謝先驅者的研究。免疫學也是現代臟器移植的功臣之一，它雖然是微生物學重要的分野，但也是生物化學和生理學的必要研究對象之一。

關於化學治療法，我們在前面已略有提及。早在十七世紀：人類已經知道用藥物治療原生蟲疾病，如以奎寧對付瘧疾或用吐根素（Emetin）治療阿米巴病。科學的化學治療要從保羅艾力談起，他在細菌染色時發現有些染料可被細菌吸收而不傷肉體組織，艾力便聯想到可能有某些化學物質對細菌有殺傷力但對人類組織無害，此種毒性必須是選擇性的，（即Selective Toxicity）。1910年，艾力發現了著名的606（arsphenamine），一種對付性病的良藥，那是在研究了605種砷化合物失敗後於第606次找到的一種有效的砷化合物，這是化學治療史上的第一次大勝利。其後，杜馬克在磺胺劑方面的偉大成就前面已經提及，不必再說。

在化學藥物之外，從微生物提煉出來的抗生素也是化學治療的重點。在巴斯德研究炭疽病時已經注意到細菌間的相剋現象。1889年，第一種抗生素Pyocyanase問世，是兩位德國醫生Rudolph Emmerich和Oscar Low研究出來的，可惜品質粗糙而被放棄。1929年，倫敦聖瑪麗醫院的藥劑師佛來明（Alexander Fleming）發現了青黴素（Penicilline），佛來明偶然在細菌培養基上發現一個菌落周圍空白不長細菌，他進一步分離培養而提出青黴素，可惜他的報告未受注意。將青黴素作藥用的是十年後牛津大學的Howard W. Florey和Ernest Chain，時值二次世界大戰。其後科學家努力從各種原料、尤其是土壤中提煉抗生素。