

# 殺真菌抗生素 寧司泰定的發現者—— 瑞秋·富勒·布朗

劉仲康、鍾金湯

寧司泰定（nystatin）是一種重要的殺真菌抗生素，除了可以治療常見的諸多真菌感染疾病外，也用來處理發霉的古畫或藝術品。在近代細胞學上，這抗生素也常用在胞噬作用和細胞膜離子通道方面的研究中。

人類發現的第一個抗生素是青黴素，主要用來治療細菌感染的疾病。然而有許多疾病是由真菌感染造成的，這時對抗細菌的抗生素就無用武之地了。由於真菌屬於真核細胞，與人類細胞相近，因此要找到可毒殺真菌而對人類無副作用的抗生素，其困難度比一般殺細菌的抗生素高。寧司泰定（nystatin）是一種重要的殺真菌抗生素，除了可以治療常見的諸多真菌感染疾病外，也用來處理發霉的古畫或藝術品。在近代細胞學上，這抗生素也常用在胞噬作用和細胞膜離子通道方面的研究中。

瑞秋·富勒·布朗（Rachel Fuller Brown, 1898–1980）博士是一位醫學微生物學家，她與依麗莎白·哈珍（Elizabeth Hazen, 1888–1975）因共同發現了第一個殺真菌的抗生素——寧司泰定——而聞名。她們兩人一生致力於科學研究工作，以促進人類福祉為目標，拒絕接受因發現寧司泰定申請專利所獲得的權利金，而以這些因銷售藥物獲利的



瑞秋·富勒·布朗（圖片來源：<http://invent.org/inductee-detail/?IID=20>，US Public Domain Image）

權利金成立了一個布朗·哈珍基金會，用來資助醫學研究，尤其是女性科學家。

此外，這個基金會也提供許多獎學金用來資助就讀醫學院的女學生。布朗博士的一生經歷是一個美國人奮鬥成功的故事，充分說明了人類善良的一面，並且為我們帶來美好的新希望。

## 家世背景與求學經歷

瑞秋·富勒·布朗在 1898 年 11 月 23 日出生於美國麻州的春田市（Springfield, Massachusetts）。她的父親名叫喬治·漢彌爾頓·布朗，母親是安妮·富勒。瑞秋家中除了雙親之外，還有一位弟弟。當瑞秋還是兒童時，她們全家從春田市搬遷到密蘇里州的 Webster Groves，父親擔任房地產與保險經紀人賺錢養家。瑞秋童年時認識了一位名叫安德當克的退休教授（Professor Onderdonk），他曾在紐約州擔任過一所高中的校長。安德當克教授喜歡研究科學，曾教導瑞秋如何使用顯微鏡，因此開啟了她觀察微小生物的興趣。

瑞秋的家庭並不美滿，雙親在她 14 歲時離婚。她的母親於是帶著孩子於 1912 年搬遷回春田市，肩負起教養孩子的重任。不久瑞秋便進入高中就讀，她各科的成績都非常優異，但是這個高中並未開設化學與物理課程，僅有一門普通科學課程。由於一位叔叔送給她一個本生燈，可以加熱各種物質進行化學反應，於是瑞秋便在家中自行學習一些簡單的化學實驗。

她的母親非常重視孩子的教育，除了努力工作獲取工資外，甚至不惜借貸來供應他們進入大學。1916 年，瑞秋終於順利進入位於春田市附近的 Mount Holyoke 學院。雖然因為她高中成績優異而獲得一筆

獎學金，但是讀大學的花費非常昂貴，獎學金仍不足以支付所有的費用。幸好她母親一位富有的朋友看到瑞秋的潛力，願意資助她所有就學需要的費用。

由於瑞秋高中沒有受過良好的科學訓練，因此她最初選擇歷史做為主修學門，但是不久之後她便對化學產生濃厚興趣，並把化學做為共同主修。後來她曾說：「直到今日我還不是很肯定原因，但我就是喜歡化學，或許是因為它既有秩序又精準的緣故吧！」事實上她的決定是正確的，當時 Mount Holyoke 學院的化學系是一個非常棒的學系，由知名的艾瑪·卡爾博士（Dr. Emma P. Carr, 1880–1972）擔任系主任。瑞秋在此充實地度過她的大學生涯，並於 1920 年獲得歷史與化學雙學位。

瑞秋大學畢業之後，進入卡爾博士的母校—芝加哥大學—就讀化學研究所。她一方面攻讀學位，一方面在實驗室擔任研究助理，一年之後便獲得了有機化學的碩士學位。在當時，許多有碩士學位年輕女性的工作首選是到中學擔任教師，瑞秋也不例外，她在芝加哥的一所女子專科學院 Frances Shimer School 找到了教職，並教了 3 年的化學與物理。但是瑞秋並不以此為滿足，當她存夠了學費，便決定回到芝加哥大學繼續攻讀博士學位。

在芝加哥大學，她非常努力於學業，除了主修有機化學外，並副修細菌學，在短短兩年間便修畢所有課程。她的博士論文主題是探討肺炎球菌莢膜多醣體的化學特性，並以此來鑑定各種肺炎球菌的亞型。但是不知何故，她的博士論文一直被校方拖延，而沒來得及口試。

由於她先前存下的學費已經用罄，並且要照料母親與外祖母，於是只好先放棄學業，接受了位於紐約州首府奧巴尼

(Albany) 的「紐約州衛生部實驗室與資源局」的一個工作，擔任助理化學家一職。在魏德茲沃斯博士 (Dr. Augustus B. Wadsworth, 1872–1954) 的指導下，她發展出一個利用多醣體來區別各種肺炎球菌亞型的獨特方法。

幾年後的一天，瑞秋在芝加哥的一個學術研討會上遇到了她以前修讀博士學位時的指導教授，除了相談敘舊外，還安排了她回到芝加哥大學進行最後的博士論文口試，瑞秋終於在 1933 年取得博士學位。

## 研發成就

取得博士學位的瑞秋·富勒·布朗（以下簡稱布朗博士）爾後一直在「紐約州衛生部實驗室與資源局」的職位上工作了 42 年之久，並做出許多對人類有重要貢獻的成就。初時她主要的工作是檢驗醫生送來的病人傳染病檢體，鑑定出是何種病原微生物，然後再發展出疫苗、抗毒素和抗血清來對抗。由於那是還沒有抗生素的年代，因此對抗傳染病的主流方法是用抗血清來治療病人，而當時最為肆虐的傳染病之一便是肺炎。

布朗博士在奧巴尼最初的 15 年間，先是研究肺炎球菌的各種化學特性。她萃取出這種細菌的多醣體，然後利用這多醣體鑑定出肺炎球菌的各種亞型。由於肺炎球菌有許多不同的亞型，彼此之間的致病性也有差異，因此鑑定出是哪一種亞型在當時是一件很重要的工作。鑑定出亞型後，才能針對這種亞型細菌發展出抗血清。

她一共研究了超過 40 種亞型的肺炎球菌，並針對其抗血清進行標準化，以便提供給醫師治療病人。布朗博士在肺炎球菌抗血清的研究與治療上有非常重大的貢獻，



共同發現寧司泰定抗生素的布朗（右）與哈珍（左）兩位博士（攝於 1950 年）。（圖片來源：[https://en.wikipedia.org/wiki/Rachel\\_Fuller\\_Brown#/media/File:Elizabeth\\_Lee\\_Hazen\\_Rachel\\_Fuller\\_Brown\\_1950s.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Rachel_Fuller_Brown#/media/File:Elizabeth_Lee_Hazen_Rachel_Fuller_Brown_1950s.jpg)，US Public Domain Image）

並於 1936 年升遷為副研究員。在工作崗位上，除了指定的任務外，布朗博士也有一些自由時間做她自己有興趣的題目。

1940 年代，人類第一個抗生素—青黴素—問世。由於青黴素幾乎可以有效對抗所有類型的肺炎球菌，繁複的抗血清療法便逐漸遭到淘汰的命運。另一方面，自從青黴素誕生之後，許多針對細菌的抗生素諸如鏈黴素、氯黴素、四環素等也陸續開發出來。

雖然這些抗生素可以有效治療細菌性的感染疾病，但是對真菌的感染卻無能為力。更有甚者，使用了這些抗生素之後，由於細菌被消滅而使人體失去拮抗其他微生物的能力，反而助長了一些真菌的肆虐。例如常造成口腔、陰道、指甲、呼吸道，以及皮膚感染的白色念珠菌，在施用一般殺菌抗生素治療之後更易滋生。

1940 年代末期，當時微生物學家的主流研究便是尋找新的抗生素，魏德茲沃斯博士於是找來一位真菌學家依麗莎白·哈

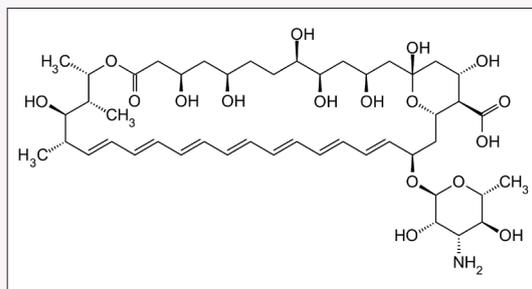
珍博士與布朗合作。哈珍博士曾在哥倫比亞大學的醫學院研究過醫用真菌學，因此她開始收集各種病原真菌，以使用來篩選殺真菌的抗生素。

由於土壤是各種微生物競爭與拮抗作用最激烈的環境，哈珍便試圖從土壤中分離各種放線菌，並檢測它們與病原真菌的拮抗現象。經過許多努力，她終於發現一些具有潛力的放線菌。接下來的工作便是把這些抗真菌物質從培養液中純化出來，而純化過程需要化學專業。1948年，鑒於布朗博士的化學專長，新的主管道卓夫博士（Dr. Gilbert Dalldorf, 1900–1979）指派布朗博士與哈珍合作，她們二人日後輝煌的研究工作就此展開。

哈珍博士的實驗室位於紐約市，而布朗博士則在奧巴尼的實驗室工作，二者相距約3小時車程。哈珍主要的工作是從土壤中分菌，並測試其抗真菌活性，每當發現某些樣本具有活性時，就把培養液裝入玻璃罐中郵寄給布朗博士以進行純化工作。多虧當時美國郵政系統的高效率，使她們二人的分工合作得以順利進行。

開發新抗生素時，常會遇到幾種狀況：例如樣本有活性，但是純化後反而失去了活性；或是純化成功後，卻發現前人已經先發現了；甚或是這新抗生素對人體有毒性或嚴重副作用，而不能做為藥物。因此開發一個新抗生素需要無比的耐心和冗長反覆的實驗。

尤其是當時的純化技術與設備遠不能與今日相比，例如現今常用的高效能液態層析儀是化學分析的利器，遲至1970年代才發明出來。因此布朗博士需要用無比的耐心刻苦工作，從培養液中純化出具有殺菌活性的物質。一旦純化出某一活性物質後，接下來要面臨的考驗則是動物實驗。



寧司泰定的分子結構圖

若是這物質對實驗動物有毒性，就注定無法成為人類的藥物。

在她們二人經過無數次的實驗後，哈珍發現自一位在維吉尼亞州的朋友所經營牧場附近的土壤所分出的兩株放線菌具有抗真菌活性，分別編號為42705與48240，之後並正式命名為諾氏放線菌（*Streptomyces noursei*）。而布朗博士也費盡千辛萬苦從樣本中純化出抗真菌物質，並命名為殺真菌素（fungicidin）。她們二人當時並不知道已經有另一個物質使用這個名稱了。另外她們發現培養液中還有一個抗菌物質，但並沒有進一步純化出來。

布朗與哈珍兩位博士在實驗動物身上測試這殺真菌素的療效，發現它可殺死許多真菌，且副作用很小，但是對細菌無效。1950年，她們把這成果在紐約州舉行的美國國家科學院會議中發表，立刻吸引了許多大藥廠的注意。這些藥廠意識到這殺真菌素的商業價值與獲利潛力，紛紛表達願意合作開發的意願。

由於藥廠的參與是開發新藥所必須的，布朗與哈珍決定與施貴寶公司（E. R. Squibb and Sons）合作，由他們來處理相關商業生產事宜。至於新抗生素的名稱則放棄之前的殺真菌素，而改稱寧司泰定

(nystatin) (英文前三個字母擷取自紐約州 New York State 的第一個字母以紀念她們實驗室的所在地)。這個藥物的商業產品於 1954 年上市，並於 1957 年 6 月 25 日取得美國專利，專利號碼：2,797,183。

寧司泰定是一個相當優異的抗真菌藥物，其殺真菌的機制在當時並不清楚。後來經過許多科學家的研究發現，寧司泰定分子可與真菌細胞膜上的麥角甾醇結合，因而增加細胞膜的通透性，導致細胞質流失而造成死亡。目前這個藥劑可依使用部位做成許多劑型，如藥膏、粉劑、錠劑、栓劑或膠囊等，用來治療各種皮膚、口腔、陰道、消化道，甚至全身性的真菌感染疾病。

### 無私的心胸

寧司泰定經過實驗證明對人類無害，同時能治療各種真菌感染疾病，可單獨使用或與其他藥物合併使用。這是人類史上第一個針對真菌開發出來的抗生素，也是一個成功的商業產品。從藥廠獲取的第一年專利權利金是美元 135,000 元，之後在專利有效期間還可獲取高達 1,300 萬美元的權利金。

布朗與哈珍兩位博士認為不應該把權利金據為己有，與研發單位取得共識後，決定把所有的權利金都用在科學研究與教育上。其中半數金額由研發單位以發放研究經費的方式，供從事自然科學研究的學者申請；另外一半金額則成立一個布朗與哈珍基金會，用來資助生物化學、免疫學，以及微生物學的基礎研究，尤其強調支持她們任職的「紐約衛生部實驗室與資源局」研究人員的培訓。

布朗博士與哈珍博士之後仍然合作研究，陸續發現了另外兩種抗生素，亮黴素 (phalamycin) 與能黴素 (capacidin)。亮



鵝口瘡是兒童常見的白色念珠菌感染疾病，可用寧司泰定治療。(圖片來源：[https://en.wikipedia.org/wiki/Candidiasis#/media/File:Human\\_tongue\\_infected\\_with\\_oral\\_candidiasis.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Candidiasis#/media/File:Human_tongue_infected_with_oral_candidiasis.jpg)，US Public Domain Image)

黴素是一種殺細菌的抗生素，是由諾氏放線菌的變異株所分泌的。能黴素則是由另外一株放線菌製造的，兼具殺真菌與殺細菌的功能。由於兩者對實驗動物都有副作用，因此沒有進一步開發成為治療用的藥物。

布朗博士一生中獲得許多榮耀與獎項，包括 1955 年施貴寶化學治療獎、三所學院的榮譽博士學位 (Hobart College, William Smith College, Mount Holyoke College)、1975 年由美國化學家學會頒發的化學先鋒獎，以及 1994 年入選美國國家發明家名人堂。

布朗博士刻苦勵學，終於在科學上有所成就，而在功成名就之際，卻把她與哈珍博士的發明專利權利金全部捐獻用於教育和科學研究。

## 私人生活

布朗博士是一位充滿愛心的女士，日常生活也不因在研究上有重大發現後而有所改變。她為母親與外祖母買了一座寬敞又舒適的房子供她們安居，在她的外祖母去世後，房間改裝成客房提供給一位來自中國到紐約進修的年輕女性醫師居住。這次的經驗讓布朗博士感到非常滿意與有所收穫，因此在這位女醫生離開之後，空下來的房間又繼續讓另一位來自中國的女性研究人員入住。

自此之後，這間房子就成了來美國進修的中國學者之家，經常高朋滿座。許多離開的中國學者也不時回來拜訪，例如 1958 年的復活節，布朗博士發現居然同時有 7 位中國學者來此度假。她常說：「我非常喜歡他們來訪，一向如此。」尤其是每當有新出生的嬰兒加入這個大家庭時，更令她歡欣。

布朗博士也是奧巴尼聖公會教堂的虔誠信徒，多年來一直擔任教會主日學老師。雖然一生未婚，但是她擁有一個美滿的教會家庭。1968 年，她從工作崗位上退休，仍然持續參與化學領域上的研究，直到 1980 年 1 月 14 日去世為止。

寧司泰定發明至今已六十餘年的歷史，但是仍然被醫學界廣泛使用，治療各種黴菌感染疾病，例如體癬、香港腳、念珠菌感染等。也有人發現可有效防治植物的黴菌疾病，如荷蘭榆樹和香蕉樹因黴菌感染造成的軟腐病，甚至還被藝術收藏家用來處理發霉的畫作。

布朗博士幼年家境清寒，但是她刻苦勵學，終於在科學上有所成就。而在功成名就之際，卻不貪圖金錢，把她與哈珍博士的發明專利權利金全部捐獻用於教育和科學研究。她曾說道：「如果你已經擁有了足夠（的財富），為何還貪圖更多？」這種無私的胸襟令人感佩。她也是一位知恩圖報的人，對於幫助過她的人永遠心存感激，並不吝把這種幫助年輕人的義行傳承下去。

儘管布朗博士在醫學上有如此重大的貢獻，但是她的成就似乎並沒有得到應有的肯定。例如她直到 1951 年才升等為副研究員，到退休時都沒再有任何的升遷。她與哈珍博士雖然很早就發明寧司泰定，也在 1955 年獲得施貴寶化學治療獎，但畢竟是私人藥廠頒發的獎項。

她的成就在多年後才正式被醫學界肯定，直到 1994 年才終於被推薦成為美國國家發明家名人堂的一員，這時距她去世已達 14 年之久。在人類社會中，女性的待遇與獲得肯定遠比男性來得艱困。時至今日，雖然性別上的差別待遇已有所改善，但是要做到真正的男女平權，還有待大家的努力。

---

劉仲康

中山大學生物科學系

鍾金湯

美國曼菲斯大學生物學系

---