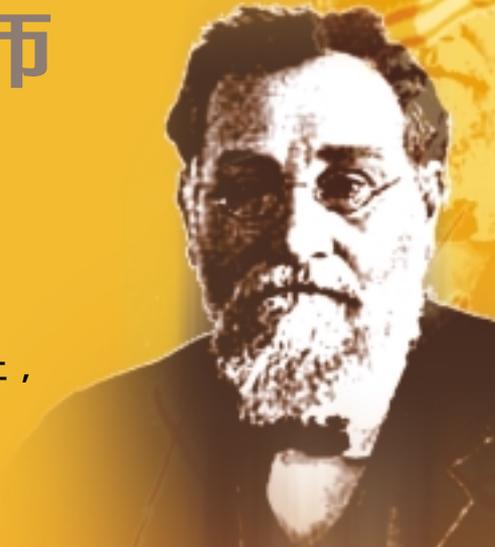


梅契尼科夫

細胞免疫學大師

在微生物學與免疫學的發展史上，
俄國的科學家梅契尼科夫（Elie Metchnikoff，1845-1916）
首先發現了吞噬細胞，
並闡明其在消滅入侵微生物上所扮演的角色，
因而建立起細胞免疫學的基礎，
也使他在免疫學發展史上占有一席之地。



鍾金湯 劉仲康



身世與求學經過

梅契尼科夫 (Elie Metchnikoff, 1845-1916) 於一八四五年五月十六日出生在烏克蘭的哈爾科夫地區，他的父親伊凡諾維琪 (Ivanovitch Metchnikoff) 是一位俄國沙皇時代的軍官與貴族地主，母親愛米拉 (Emila Nevahovna) 則是一位波蘭裔的猶太人。他是這個家庭的第五位子女，上面還有四位兄姊。雖然成長在信奉東正教的大家庭，而母親又是猶太人，他本人後來卻成為一位無神論者。

幼年的梅契尼科夫，熱愛自然科學，並以聰穎稱著。雖然他的三個哥哥都研習法律，一位還成為法官，但是梅契尼科夫卻早在八歲時便立下志願，要以研究自然科學為終身職志。十五歲時，他在學校裡成立了一個研討性質的社團，又因成績優異，而到哈爾科夫大學旁聽大學課程，如生物學、組織學等。這年他還翻譯了一本德文的物理學教科書。

他對那時剛興起的微生物學非常有興趣，便從一位醫學院學生處借了一台顯微鏡，用來觀察水中的原生動物。一八六二年，十七歲時，他把研究眼蟲伸縮泡的結果寫成一篇科學論文，並投稿到科學期刊上發表。次年他又發表了一篇研究鐘形蟲蟲柄收縮現象的論文，這篇論文被一位英國人蘭卡斯特 (Edwin Ray Lankester, 後來成為英國著名的動物學家) 翻譯成英文，並發表在英國的一個顯微鏡科學期刊上。

一八六二年，梅契尼科夫正式進入哈爾科夫大學。年輕而自負的他，信心滿滿地預期自己即將成為一位公認的「科學天才」，他說：「我有熱忱及能力，並且天生具有才華，我有雄心成為一位著名的科學家。」

他大學主修動物學，為了要在生物學上有重要發現，他狂熱地從事研究。他可以連續數小時用顯微鏡觀察一個昆蟲或微生物，然後把發現寫成論文立刻投稿出去。但是有時在第二天仔細觀察後，又不得不寫信給期刊的編輯，承認犯了錯

誤，請求不要刊登前一天寄出的那篇文章。如果他的論文觀點不被編輯認同而退稿，他則感到非常沮喪，並且認為似乎整個世界都對不起他。

他有著驚人的記憶力，幾乎過目不忘。因此僅僅花了二年的時間，便修完一般人四年才能完成的大學學位課程，從哈爾科夫大學畢業了。之後他曾遊學德國、俄國、法國、西班牙與義大利，在不同大學進修碩士與博士學位，但是往往與指導教授意見不同而發生激烈的言語衝突，然後又換學校。

例如，他曾在德國的基森大學跟隨著名的近代寄生蟲學之父盧卡特 (Karl Roudolf Leukart, 1823-1898) 從事線蟲的研究，由於成果不錯，又隨著盧卡特教授轉赴哥廷根大學。他首先發現線蟲除了有性生殖之外，還能無性繁殖，但是由於盧卡特將這個發現發表時，並未把他列名在論文的作者上，因此二人爆發衝突，關係決裂。總之，年輕的他熱中於研究而急於有所表現，個性上則非常倔強而情緒化。

梅契尼科夫的研究所學業，主要是在俄國的聖彼得堡大學進行的，但是他也花費許多時間到德國的一些著名實驗室，追隨當代生物學大師研習，例如前述的盧卡特、亨勒 (Jacob Henle, 1809-1885, 腎臟中亨氏管的發現者) 以及希博德 (Karl von Siebold, 1804-1885, 著名動物學家) 等人。他在一八六七年獲頒碩士學位後，又繼續攻讀博士學位，主題是比較胚胎學。

在留學德國期間，他曾閱讀了達爾文的《物種原始論》(Origin of the Species)，受到極大的震撼。這本書對當時的生物學乃至於哲學與神學，都產生了巨大的衝擊，並引發出許多的爭議。無疑地，達爾文主義深深地影響了他日後的研究，而他也成為一位忠實的演化論支持者。

一本由慕勒 (Fritz Müller, 1821-1897) 所著，闡述達爾文思想的書中，敘述了利用胚胎的發育過程來探討甲殼動物的演化。而不久，一代大師黑格爾 (Ernst Haeckel, 1834-1919) 也主張生物胚胎發育的過程，可以反映出一個生物的演



在實驗室中工作的梅契尼科夫

化歷程。這些構想啟發了梅契尼科夫。他深入地探討無脊椎動物中的海星及水母，並設計出一個成功的分類體系，這為他贏得許多榮譽。他在一八六八年獲頒動物學博士學位，當時年僅 23 歲。

梅契尼科夫首先在新成立不久的敖德薩大學擔任講師，不久後也在聖彼得堡大學擔任講師。一八七一年，他正式被聘為敖德薩大學的動物學與比較解剖學的教授。

坎坷的婚姻與研究之路

梅契尼科夫在獲得博士學位那一年，終於遇到一位崇拜他才華的女士，名叫露蜜拉 (Ludmilla Federovitch)，並準備與她結婚。就在結婚前不久，露蜜拉感染了肺結核，以至於新娘必須坐在椅子上抬進教堂來完成婚禮。這個婚姻並沒有為他帶來任何的歡樂，反而是在婚後，他的妻子健康情況日下，家庭經濟發生困

難。他用盡了一切努力，想使妻子恢復健康，但是卻徒勞無功。

此外，學校提供的實驗室也非常簡陋，缺乏適當的設備供他從事研究，使得他非常苦惱。雖然有意辭職以示抗議，但卻發現他承受不起失去工作而斷絕經濟來源的後果。他整個人陷入絕望的深淵，進而產生厭世的想法。更甚者，他以一票之差，而未能獲選為醫學外科研究院的教授。他也渴望獲得一項動物學獎勵，但卻被拒絕了，藉口是一篇研究文章僅以草稿形式發表，而不是正式印刷的版本。

屋漏偏逢連夜雨，一八七三年，露蜜拉不幸過世了。梅契尼科夫的精神陷入崩潰，甚至無法親自參加妻子的喪禮。由於病痛，露蜜拉在臨終前一直使用嗎啡，這時沮喪到極點的梅契尼科夫竟服食大量嗎啡企圖自殺，所幸劑量計算錯誤，僅昏睡了一場。半夜醒來的他，注視著一群圍繞在燈火四周飛舞的蜉蝣，心想：「這些昆蟲僅能存活幾個小時，達爾文的『適者生存』學說要如何解釋這個現象？」小小的昆蟲尚且奮力求生，而身為萬物之靈的他卻為何企圖結束自己的生命？於是打起精神，決心活下去。

為了轉換環境，梅契尼科夫前往中亞的吉爾吉斯與阿斯特拉罕大草原研究蒙古人的種族特性及起源，他還跟隨一位當地的佛教喇嘛遠赴西藏，次年（一八七四年）才返回敖德薩。

這時他幸運地遇到了另一位對他才能傾心的女士，一位年僅十七歲的實驗室技術員奧爾嘉 (Olga Nicoleavana Belokopytova)。他們不久便成婚，而奧爾嘉不僅是梅契尼柯夫

的實驗室助手，也像是姊妹、甚至像母親般地照顧他。婚後，他們雖然沒有子女，但生活顯然還算幸福。

奧爾嘉是一位頗具才氣的女子，專精於「無菌動物」的研究，同時也喜愛藝術。多年後，當梅契尼科夫在巴黎工作時，她與著名的法國雕塑家羅丹（Auguste Rodin, 1840-1917）成為好友。煥然一新的梅契尼科夫，繼續在敖德薩大學擔任了七年的動物學教授。

在這期間，梅契尼科夫與好友科瓦列夫斯基（Alexander Kovalevsky, 1840-1901）創立了一個比較解剖學的新學門，企圖從胚胎學的角度來闡述達爾文的演化論。他研究一些無脊椎動物（如海星與水母）的胚胎發育，尤其是中胚層的起源與分化，並且繼續研究中胚層內一種會四處遊走的細胞（即後來使他成名的吞噬細胞）。

一八七八年，梅契尼科夫也開始研究當時新興而且熱門的微生物學。由於當時俄國許多穀物被象鼻蟲及其他甲蟲侵襲，而造成巨大的損失，所以他嘗試培養一種會感染甲蟲的黑殭菌（一種黴菌）進行生物防治。他成功地在釀啤酒後的麥芽糊上培養出黑殭菌，並且能產生孢子。

數年後（一八八四年），他的門徒克拉西史欽科夫（Isaak Krasilschikov）在基輔地區的農田噴灑了五十公斤的孢子，在二個星期內，消滅了大約80%的象鼻蟲幼蟲，但是很可惜的是，之後就沒有任何後續研究。根據一些歷史學家的考證，這是因為當地的甜菜減產，而使得生物防治變得沒有需要，也有人推論是因為這項生物防治的實驗，前後結果一致性不佳的緣故。

一八八一年，俄皇亞歷山大二世遭受暗殺身亡，在動亂中登基的亞歷山大三世取消改革，施行專制，並且仇視猶太人。而敖德薩大學校園內也發生一連串的動亂與不安，教授群中興起一股保守勢力，與自由派的學生團體發生衝突。一向支持演化論，且傾向自由思潮的梅契尼科夫，同情受到打壓的學生，對校方的不滿，化為他自身的壓力，因而身心健康大受影響。他不但情緒陷

於低潮，終日失眠，而且心臟方面也發生不適。這時他的妻子奧爾嘉也感染了斑疹傷寒，真是禍不單行。

情緒低落的梅契尼科夫，再次嘗試自殺。這次為了不使他的妻子及朋友感到難為情，故意把一位罹患回歸熱病人的血液，接種到他自己的手臂上，以科學實驗的名義來驗證在這個病人血液中所發現的一種疏螺旋體菌（*Borellia*），是否就是導致人類回歸熱疾病的病原微生物。結果實驗成功了，他果然罹患了回歸熱。但是自殺卻顯然是失敗的，經歷一場痛苦而漫長的疾病，終於逐漸康復，這時他也下定決心要離開這個令他灰心的敖德薩大學。

來自吞噬細胞的線索

一八八二年，梅契尼科夫與妻子辭去大學工作，前往義大利西西里島東北角的麥西納，住在他妻子親戚的一棟別墅中。在那兒他設立了一間私人實驗室，開始研究海星與海葵的消化作用。事實上，多年前他便對這些只有一個消化孔的生物感到興趣，而且發現它們的中胚層內含有一種會四處遊走類似變形蟲的細胞。現在他重新開始觀察海星幼蟲的消化作用，使用幼蟲的原因是因為幼蟲全身透明，很容易在顯微鏡下觀察。他發



梅契尼科夫像



蘇聯出版的梅契尼科夫紀念郵票

現這些遊走細胞能把腔中的食物碎屑吞食，然後消化掉。

一天，他突然想到：如果這些遊走細胞可以吞食並消化食物碎屑，這些細胞應該也可以把入侵的微生物消滅，那麼這些遊走細胞在防禦微生物侵襲上，一定扮演了極為重要的角色！這個想法使得他興奮莫名，他立刻到花園中採取了一些玫瑰花的刺，刺入海星幼蟲中。第二天一大早，他迫不及待地用顯微鏡觀察，果然正如他所預期的，玫瑰花刺四周聚滿了遊走細胞。

這天剛好在麥西納有一場醫學會議，梅契尼科夫立刻到會場會見當時鼎鼎大名的德國細胞學與病理學家維周（Rudolf Virchow, 1821-1902），興奮地敘述他的發現，並得到維周的肯定與支持。但是維周也建議他應該做進一步的觀察與實驗，以確定這些遊走細胞確實能協助宿主消滅細菌。

之後他又赴維也納，拜訪了當時維也納大學的知名動物學教授克勞斯（Carl Claus, 1835-1899），而克勞斯建議他把這種遊走細胞命名為吞噬細胞。次年（一八八三年），梅契尼科

夫回到敖德薩，以吞噬細胞為主題，向俄國醫師及自然科學家協會發表了一篇正式報告。

接下來便是找尋這些吞噬細胞能夠直接消滅微生物的證據。一天，他觀察到水族箱中的水蚤病懨懨的，於是他用顯微鏡觀察這種體型微小又透明的節肢動物，發現水蚤原來是被一種類似酵母菌的真菌感染了，而在水

蚤體內也發現一些吞噬細胞正在忙碌地吞食酵母菌的細胞和孢子。這些被吞食的酵母細胞，不久之後便逐漸被溶解而消化掉了。

這不但是梅契尼科夫研究生涯上最重要的一天，也是細胞免疫學史上的一個里程碑。因為這現象也可以說明人類的遊走細胞——白血球，為何會出現在發炎的傷口處，以及它們在宿主對抗微生物入侵上所擔任的工作。一八八四年，梅契尼科夫正式發表了水蚤吞噬細胞在抵抗微生物感染時所扮演的角色。

首倡細胞免疫學說

當外來微生物或毒素進入人體時，會引發免疫反應。通常是由具有吞噬功能的白血球把它們吞食，並把這些異物的抗原呈獻到細胞表面上（這時稱為「抗原呈獻細胞」）。這細胞可活化免疫系統中的B細胞，使它分化成能製造抗體的淋巴細胞，並分泌出對這異物具專一性的抗體到血液中（或其他體液與黏膜上）。當相同微生物或毒素再次進入體內時，抗體則可與它們迅速結合，使其失去活

性，同時也可進一步促進吞噬細胞把這些微生物吞食並消滅。

這種吞噬細胞消滅外來異物的免疫現象，就稱為「細胞免疫」；而B淋巴細胞分泌抗體，結合異物抗原的現象，則稱為「體液免疫」。事實上，細胞免疫與體液免疫二者是相輔相成的，缺一不可。但是在免疫學的發展之初，人們並不了解這複雜的機制，而是經過許多生物學家的不斷努力，才使免疫的真相逐漸揭露出來。

一八八五年，法國微生物學家巴斯德研製出狂犬病疫苗，並成功治癒一位被狂犬咬傷的九歲兒童，不久又以相同的疫苗治癒十餘位被瘋狼咬傷的俄國農人而聲名大噪。一時之間，免疫學成為眾所矚目的顯學。

當時對於身體產生免疫力的主流看法是：外來的微生物進入人體後，血液中會產生一種能殺死微生物的物質，也就是體液免疫學說。這是因為當時許多學者發現，當動物接種疫苗後，血液確實具有殺菌的功能，而這殺菌的物質是一種蛋白質（即今日眾所週知的抗體）。至於吞噬細胞能協助動物防禦微生物侵襲的說法，大家則是抱持著懷疑的態度，甚至嗤之以鼻。當梅契尼科夫首先提出他的觀點，說明吞噬細胞在免疫上所扮演的角色時，所遭遇的阻力之大是他所未能預期的。

一八八六年，敖德薩大學設立了一所微生物學研究所，想要製造狂犬病疫苗，梅契尼科夫被指派為這個研究單位的主管，他的一個學生迦馬列亞（Nikolai Gamaleia, 1859-1949）則被送到法國的巴斯德研究所去學習狂犬病疫苗的製造方法。



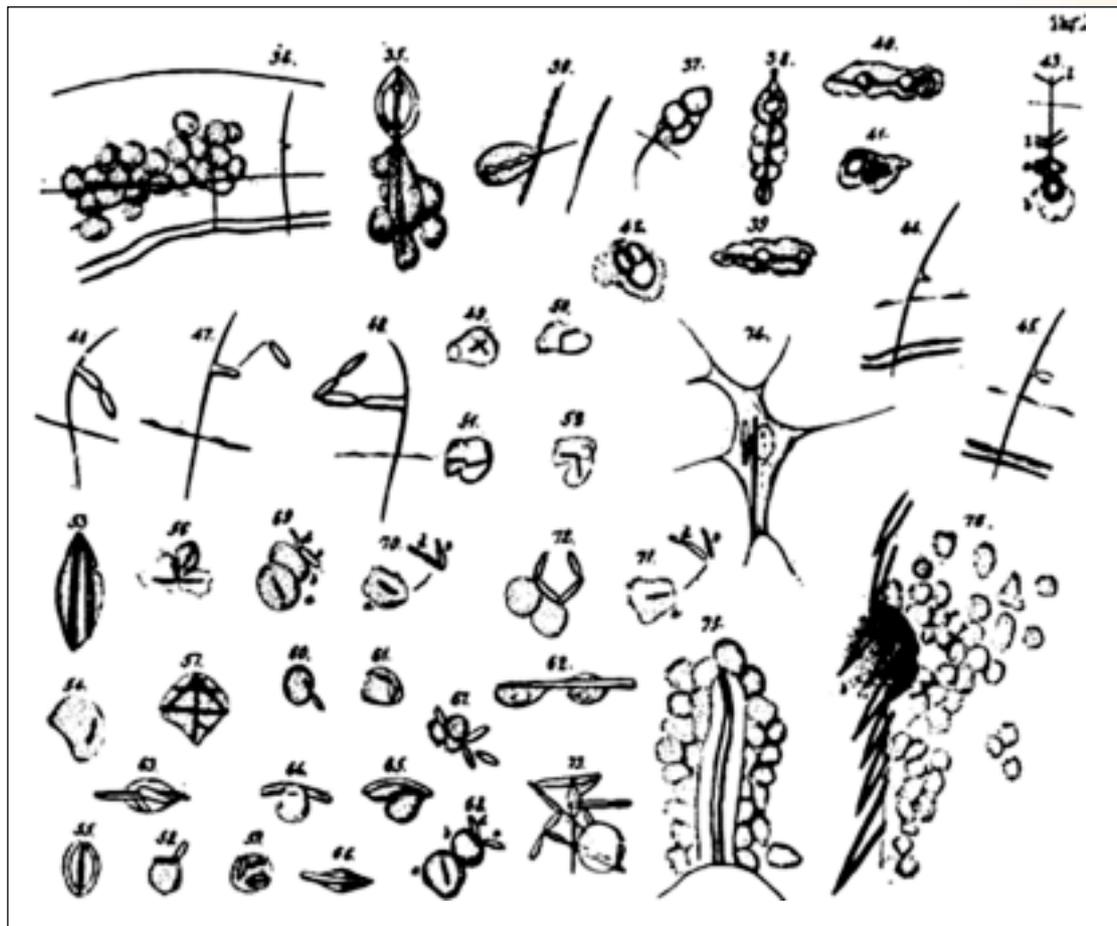
細胞免疫與體液免疫的爭論

雖然梅契尼科夫是這個單位的最高主管，但是他卻發現許多事情進行得並不順利，主要的原因是他不具有醫學博士學位，而只是一個哲學博士，因而無法得到當地醫學界的支持。在這單位任職的二年期間，梅契尼科夫也發表了許多篇關於昆蟲與水母胚胎發育方面的論文。

為了順利完成疫苗的製造，他特地走訪了德國微生物學泰斗——科霍（Robert Koch, 1843-1910），和法國微生物學大師——巴斯德（Louis Pasteur, 1822-1895）的實驗室。然而在這二所著名的微生物學實驗室中，他卻受到截然不同的待遇。科霍先前已證明血液中確實含有可以殺菌的物質，力主體液免疫學說，對於梅契尼科夫所聲稱的吞噬細胞免疫學說不以為然，對待他也非常冷淡。但是在法國，他卻受到巴斯德的賞識，並且鼓勵他繼續對吞噬細胞進行研究，甚至答應他可以到巴斯德研究所來任職。

一八八八年十月十五日，四十三歲的梅契尼科夫攜帶家人與數位學生來到巴黎，展開他在巴斯德研究所長達二十年的另一個階段的研究生涯，而梅契尼科夫的「科學天才」也終於有機會在此展露光芒。他首先仍繼續吞噬細胞的研究，找尋更多的證據來說服世人，有關吞噬細胞協助人類對抗微生物的重要性。

就有如其他的重大科學發現一般，細胞免疫學說也不例外，在一開始便遭遇到保守勢力的強大反擊，主要是來自與法國敵對及競爭的德國科學界。如主張體液免疫學說的佛多（Joseph Fodor）與納陶（G.H.F. Nuttal）首先證明血清可以殺菌，接著是著名學者貝林（Emil Behring, 1854-1917）與北里柴三郎（Shibasaburo Kitosato, 1856-1931）也先後發現血清可以中和白喉毒素，一時使得體



梅契尼科夫手繪的「水蚤吞噬細胞吞食酵母菌圖」。

http://202.114.65.51/fzjw/www/newindex/www/fzjw/pdf/1884p132.pdf

液免疫學說聲勢大振。相對地，獨倡細胞免疫學說的梅契尼科夫，就只有孤軍奮戰了。

但梅契尼科夫一點也不灰心，有如戰場上四面楚歌的指揮官，他率領他的學生及一些同事，投入這場戰爭，不斷發表論文提出證據。他的另一項武器是，他有著極豐富的教學與辯論經驗，能面對群眾侃侃而談，往往能使反對的人折服。於是他在各種國際會議中，發表了一系列的演說，來介紹他對吞噬細胞的研究成果，以及細胞免疫在預防疾病上的重要性。

他的同事魯克斯 (Emile Roux, 1853-1933, 在1904-1933年期間擔任巴斯德研究所的所長) 對梅契尼科夫的辯才無礙有著如下的生動描述：「一八九四年我在布達佩斯的會議中見到你與對手爭辯。你的臉通紅，眼睛冒出火焰，頭髮飛散，看起來就像一個科學惡魔。但是你的言詞，以及不可抗拒的爭辯，引發了聽眾熱烈的掌聲。起初看起來與吞噬理論相衝突的證據，現在卻與其和睦地融為一體了。」

這一系列的演說，後來輯錄成為一本著名的專書《發炎的比較病理學演講集》，梅契尼科夫轉變了世人認為發炎是一種身體健康上負面的看法。事實上，發炎代表了身體中吞噬細胞正在對抗入侵微生物，是一種正常的防衛。他憑藉著不屈不撓與堅持真理的精神，終於成功地建立起吞噬細胞是身體防禦微生物入侵的一道重要防線的理論，也就是細胞免疫學說。

如今，科學界已證明細胞免疫與體液免疫，不但不是相抵觸互相獨立



www.cu.lu/labextremis/cppe/membrane/mcap.html

吞噬細胞正在吞食入侵的細菌

的現象，反而是相輔相成，缺一不可，二者一同造就了生物個體的免疫現象。而梅契尼科夫也因此建立起他在免疫學上的不朽地位。

提倡乳酸菌有益健康

人類利用乳酸菌製造各種發酵食品的歷史，已超過四千年。乳酸菌是一種在乳製品中常出現的細菌，它們可以用發酵的方式來代謝乳糖，把它轉化成乳酸，並增加乳製品的風味，是製造乳酪、優酪乳、酸奶、克菲爾

(Kefir)，以及許許多多發酵食品的菌種。

事實上，乳酸菌並不只一種，在微生物分類學上，這類細菌共包括了十二個屬約數百種的生物，有球菌也有桿菌。它們除了可以製造各種發酵食品與增添食物風味外，目前科學家們也證實，食用乳酸菌有促進身體健康、延年益壽的功能。包括了：降低乳品中的乳糖含量，使乳糖不耐症的人可以享受乳品；降低血液中的膽固醇，有助於預防心臟血管疾病；抑制



一般報導

梅契尼科夫

——細胞免疫學大師

腸道菌的產胺，降低罹患大腸癌的風險；以及拮抗病原菌，調整腸胃道功能，減低腸道微生物疾病的發生等。

事實上，梅契尼科夫正是第一位提倡多食用乳酸菌，有益於身體健康的科學家。他注意到東歐保加利亞地區的一些長壽部落，當地人經常食用一種發酵的酸奶，於是他加以研究，發現其中含有各種乳酸菌。他從微生物相互拮抗的觀點，認為人類如果經常食用乳酸菌，則乳酸菌在腸道中可以抑制病原菌的活性，因而達到保護人類健康的功能。他在巴斯德研究所的最後十年，致力於乳酸菌的研究。他認為如果人類經常服食乳酸菌，壽命可達百歲。

為了證明他的理論，他以自己為實驗對象，小心地用純化的乳酸菌種來製造酸奶，並且每日大量飲用這種發酵酸奶。他自認為身體的健康獲得許多助益，而他的同事也紛紛仿效，開始飲用這種健康飲料。不久，一些醫生也開始建議病人服食這種乳酸菌乳品，來保持身體機能的健康。

其他研究與榮耀

梅契尼科夫在一九一三至一九一六年期間，還與魯克斯合作研究梅毒；他們利用黑猩猩及短尾猴做感染實驗，建立動物模式，證實了前人所發現的螺旋體就是造成梅毒的病原菌。他們還發現在動物陰莖上接種梅毒菌後，再以甘汞（氯化亞汞）塗抹30分鐘，便能有效地預防梅毒的感染。為了發表論文，一位醫學系學生邁頌紐（Paul Maissonneuve）還親自以自身做實驗，接受

此療法，經過94天仍無感染現象發生。

梅契尼科夫自認一八九五至一九一五年間是他一生中最快樂的時光，他與妻子奧爾嘉住在巴黎郊區，每日清晨乘坐火車前往巴斯德研究所上班，他的研究非常順利，並發表了許多重要的論文，他也熱愛教學及指導學生從事研究。此外，他還積極地從事公眾演講，推廣公共衛生、結核病、以及梅毒等知識。

一九一八年，體液免疫學說仍是當時的主流，但是諾貝爾獎委員會不顧爭議，仍決定頒發該年度的諾貝爾生理醫學獎給梅契尼科夫以及艾利希（Paul Ehrlich, 1854-1915），表彰他們在免疫學研究上的貢獻。而多年後也證明這項決定是明智的，因為梅契尼科夫所提倡的細胞免疫是與體液免疫相輔相成的，是生物個體免疫上不可或缺的一環。

一九一四年突然爆發的第一次世界大戰，迫使巴斯德研究所關閉，而一切科學研究也不得不停頓下來。所內年輕的科學家被送上前線從事醫療服務，就連研究所內的實驗動物也都被屠殺淨盡，這真是十九世紀以來科學界最黯淡的一段時光。這時梅契尼科夫長年所患的慢性心臟病也逐漸惡化，一九一六年七月十五日，梅契尼科夫溘然與世長辭，享年71歲。依照他生前的遺願，屍體火化後放入一個骨灰罈，放置在巴斯德研究所的圖書館。至今，他的骨灰罈仍然還在那個圖書館內呢！

梅契尼科夫是一位科學界的巨人，雖然他一生曾是動物學家、胚胎學家、病理學家、免疫學家、微生物學家、老年學家、以及哲學家，但是他一直是一位不斷向生命學習的學生，也是一位真正的生物學者。雖然他在免疫學上的成果並沒有直接應用到疫苗的生產，或是治癒某一疾病上，但是他充滿創意的天才與先知卓見，卻遠遠領先他的時代。梅契尼科夫不愧是一代免疫學大師！

鍾金湯

美國曼菲斯大學生物學系

劉仲康

中山大學生物科學系



法國出版的梅契尼科夫紀念郵票

<http://www.justwendystamps.com/shop/ItemDetails.aspx?ProductRef=30780&ThemeID=1945&KeyWord=&StartPage=1&Theme=RED%20CROSS>