
不信權威、挑戰鐵律

--- 談 2005 年諾貝爾醫學獎

林金盾

國立臺灣師範大學 生命科學系

前言

去（2005）年 10 月 29 日和 11 月 2 日兩天我在本校科學教育中心舉辦的【中小教師科學教育工作坊】中，分別對兩批中小學教師演講，講題為「如何撰寫研究計畫和研究論文」的時候，提到專題研究的目的是在於研發新技術、尋找新知識、發現新真理。換句話說，就是一定要有新的發現。做專題研究要創新，就不可迷信權威、更不可墨守成規；要挑戰傳統、更要在不疑處有疑。

遺傳學之父孟德爾（Gregor Mendel, 1822 - 1884）的一生，只發表過兩篇研究植物成果的論文。一篇在 1866 年，另一篇在 1969 年。他就因為太相信當時非常權威的植物學家 Carl von Naegeli，才改弦更張從事水蘭屬植物的遺傳研究而開始懷疑自己已經發表的成果。最後，因為連續五年的失敗與挫折，導致他對研究專題、發表論文的意願，壽終正寢。

我又用今年獲得諾貝爾生理醫學獎的 Barry Marshall 和 Robin Warren 為例，介紹他們如何突破傳統思維、挑戰權威人士的共識，不屈不撓的奮鬥，終於獲得肯定【胃中的幽門螺旋桿菌是胃潰瘍的主要原因】，而打破了傳統認為【胃中含有

強酸，不可能有細菌作祟；胃潰瘍是生活壓力與生活方式所造成】的鐵律。

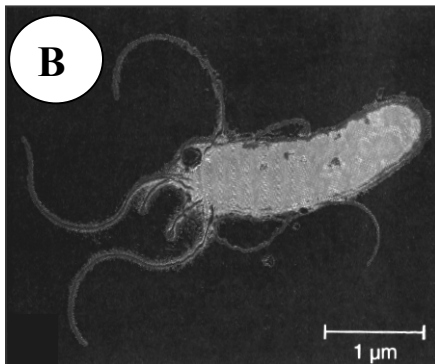
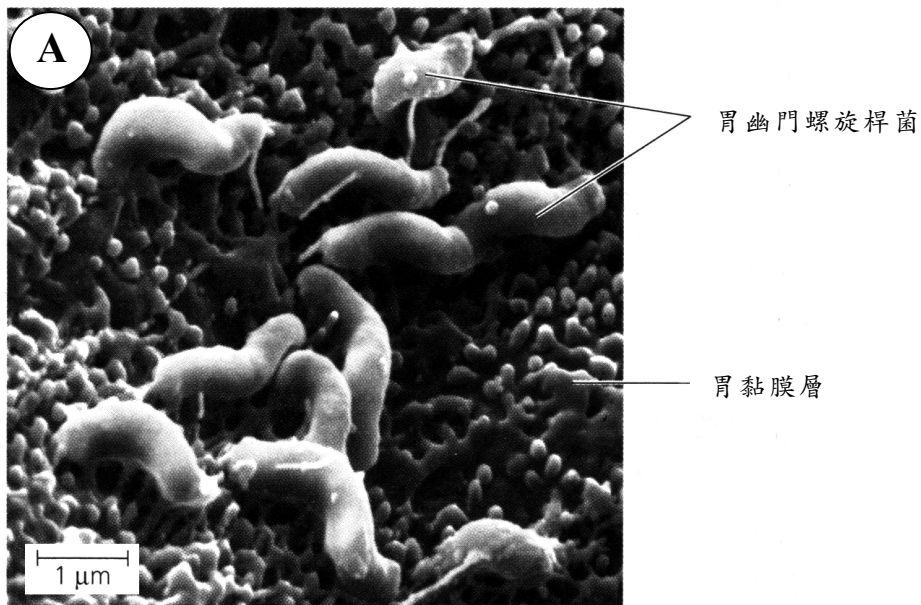
散會後，我發現出席的老師們對生命科學史的小故事，非常有興趣。希望我能夠花一些時間將這類的故事整理出來，更詳細而淺顯的寫成短文讓他（她）們在上生物課的時候，可以參考、隨機教育，有效誘導學生的科學態度、研究精神與工作毅力。我收集了一些資料先寫這一篇短文，以回應老師們的期望。

2005 年諾貝爾生理醫學獎

去年 10 月 3 日瑞典宣布將 2005 年諾貝爾生理醫學獎，頒給澳大利亞科學家 Barry Marshall 和 Robin Warren，成為第 183 位和 184 位生理醫學獎的得主，以表揚他們發現了胃炎與胃潰瘍的主凶——胃幽門螺旋桿菌（*Helicobacter pylori*），使得嚴重影響患者生活品質，且幾乎要終生服藥的慢性病，變成只要使用抗生素配合適當藥物，在短期內即可痊癒的疾病。他們的貢獻不但造福飽受消化性潰瘍之痛的病人，而且替各國政府節省不少的醫療支出（根據 1985 年的統計，美國該年度就有 500 萬人患消化性潰瘍，而花費了 70 億美元的醫療費用）。

過去，胃潰瘍一直被醫學界公認為遺傳、長期生活壓力、吸煙、飲酒過量、服用阿斯匹林過多等因子所造成的一種消化性潰瘍。雖然在 1979 年 Warren R. 已經用掃描電子顯微鏡發現了人體胃黏膜上，確實存在著外形呈彎曲狀的細菌（圖一），而且在某些消化性疾病，如胃炎、十二指腸

潰瘍的病人，胃中更容易找到類似的細菌群，但是始終沒有辦法培養出此種細菌來，更讓人相信消化性潰瘍與細菌的存在與否無關，而成為不疑的鐵律。因此，幾十年來沒有人敢懷疑消化性潰瘍可能與細菌的存在有關。



圖一、幽門螺旋桿菌 *Helicobacteria pylori* 屬於革蘭氏陰性桿菌，菌體略微彎曲，長 2 - 4 μm 。(A) 掃描式電子顯微鏡下所看到的幽門螺旋桿菌，常聚集於人體胃的幽門部。(B) 穿透式電子顯微鏡下所看到的幽門螺旋桿菌，一端有數根鞭毛幫助菌體成螺旋狀行進。

傳統上，從生理學與微生物學的常識判斷，可知人體胃中所分泌鹽酸（HCl）的酸鹼值（pH）在 2.2 左右，和實驗室的濃鹽酸一樣酸，在如此強酸的胃中根本不可能有細菌生存。何況消化科的臨床醫生或病理學者也一致認定，消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍等）都是長期的生活壓力過大，造成胃酸分泌過多而腐蝕、損壞胃腸黏膜組織所引起。如此而後，消化性潰瘍與細菌無關的觀念，便成為不該懷疑的常識。

不疑處有疑

一 喝下幽門螺旋桿菌培養液

1981 年 Marshall B. 擔任消化科住院醫師，和 Warren R. 合作研究計畫從事細菌培養工作，試圖從病患的胃切片培養出此種細菌，結果屢試屢敗、屢敗屢試。最初的 37 次，他們都依照桿菌的標準需求從事細菌培養實驗，並且在 48 小時就觀察、檢驗結果，很遺憾的，所有的培養基都沒有任何菌落長出來。

1982 年 4 月份的某個節日，也是 Marshall B. 第 38 次的培養實驗，由於長期失敗而心情不愉快，所以沒有按時檢驗培養皿而出外休假去了。經過五天的連休之後，回到研究室才意外的發現了這種在人體胃中生存幾千年的細菌，居然在培養皿（體外環境）長出來，這也是人類第一次成功地培養出胃幽門螺旋桿菌的壯舉。為什麼會這樣呢？原來這種細菌有「怪癖」，它們既不屬於厭氧菌（只能生存於無

氧的環境），也不是嗜氧菌（只能生存於氧氣充足的環境），而屬於嗜微氧菌（只能生存於極少量氧氣的環境），所以有時候偷一下懶、休息一下假的研究者（可能是忘了！）因此很久才更換培養基而改變了細菌的生活環境）時來運轉，反而有意外、巧合、突破的發現。突破性的發現最容易遭到懷疑的命運，1983 年他們將研究成果寫成的論文居然被澳大利亞國內的科學期刊拒登而退稿。最後，不得不發表於英國稱為 *Lancet* 的科學期刊，才引起學術界的注意。

從此以後，很多學者也陸陸續續成功地培養出幽門螺旋桿菌來，也不斷的從事動物的感染實驗。很遺憾的是，此菌對白鼠、白兔、貓、狗都不會引起消化性潰瘍，所以沒有人敢相信幽門螺旋桿菌和人體的消化性潰瘍有關，尤其在酸性極強的胃裡頭怎麼可能有細菌生存，也因此他們的假說更是受到科學家與醫師們的嘲笑。眼看形勢比人強，Marshall B. 和另一位醫師頗為擇善固執，而一起喝下含幽門螺旋桿菌的培養液。不久，兩位都得了消化性潰瘍。事後，Marshall B. 很快就治癒了，但是另一位醫師則花了幾年才痊癒。後來又發現，原來幽門螺旋桿菌對人體『情有獨鍾』。換句話說，人體是幽門螺旋桿菌唯一的天然寄主，難怪其他哺乳動物都不受影響。如果他們不能堅持己見、不肯「以身試菌」而沒喝培養液的話，恐怕幽門螺旋桿菌與人體消化性潰瘍的關係，迄今仍然無法揭開。

Marshall B. 的研究過程發現幽門螺旋桿菌含有作用力很強的尿素酶 (urease)，對尿素【 $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ 】具有很強的分解能力，可以將胃中的尿素分解為氨 (NH_3) 和二氧化碳 (CO_2)，獲得生存所需的能量，而且氣態氨極容易與水化合成鹼性的氫氧化胺 (NH_4OH)，中和部分胃酸以保護菌體 (圖二)。自古以來，幽門螺旋桿菌就是利用這樣的微妙代謝結果，矇騙了許多微生物學家和病理學家，安穩地存活在極酸的胃黏膜中。

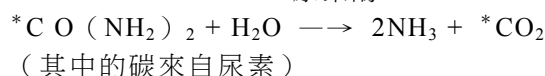
全世界有一半的人胃中都存在這種細菌，但有些人就比較容易轉變為消化性潰瘍。目前的研究發現 80% 的消化性潰瘍起因於幽門螺旋桿菌的寄生、繁殖，過量破壞黏膜層使胃中的黏液不足，無法保護消化道免於消化酵素的分解。尤其是胃壁細胞所分泌的鹽酸，極為容易在黏液不足的胃壁上造成腐蝕、破洞、潰瘍。

發明呼氣法檢測胃幽門螺旋桿菌

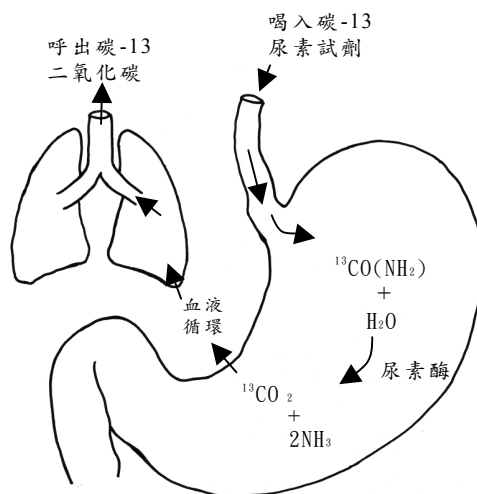
Marshall B. 發現既然幽門螺旋桿菌分泌的尿素酶，可以快速將胃中的尿素分解為氨 (NH_3) 和二氧化碳 (CO_2)。由化學常識可知，二氧化碳的碳原子一定來自尿素中的碳 (圖二)，因此他就想到，只要利用含同位素碳 (例如 ^{13}C) 所合成的尿素【 $^{13}\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ 】給病人服用，然後經過適當的時間讓幽門螺旋桿菌分解、產氣，其中的二氧化碳必然含有同位素【 $^{13}\text{CO}_2$ 】。道理就是這麼簡單，只要收集並分析病人喝下含同位素碳的尿素後所

呼出的氣體中，是否含有同位素二氧化碳 ($^{13}\text{CO}_2$)，就可以證明此病人胃中是否有幽門螺旋桿菌生存 (圖三)。

尿素酶



圖二、幽門螺旋桿菌能分泌大量的尿素酶，將胃中的尿素分解成氨和二氧化碳，而氣態氨極容易與水化合成鹼性的氫氧化胺。



圖三、碳同位素呼氣測試幽門螺旋桿菌原理示意圖。病人喝入含有同位素碳 13 尿素試劑【 $^{13}\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ 】，約需十幾分鐘後，測定病人所呼出的氣體中，是否含有同位素碳 13 二氧化碳【 $^{13}\text{CO}_2$ 】就能夠證明幽門螺旋桿菌是否存在於病人的胃內。因為所有的含同位素碳 13 二氧化碳都是由於幽門螺旋桿菌分解含有同位素碳 13 尿素所產生，再藉由血液運送到肺臟而排出 (呼氣)，因此呼氣中所含【 $^{13}\text{CO}_2$ 】的量，就可以說明病人胃中所含幽門螺旋桿菌的量和活性。

這種方法又稱為碳同位素呼氣測試 (urea breath test)，已經在國內大型醫學中心的消化科普遍使用中。過程十分簡單，只包括四個步驟：(一)、受試者先呼一口氣體於袋中，當作對照組氣體(因為人體不含 ^{13}C 同位素的二氧化碳氣體)。(二)、讓受試者喝下含有 ^{13}C 同位素尿素試劑。(三)、經過 15 - 20 分鐘後，受試者再呼一口氣體，於另一個袋中當作試驗組氣體，因為有幽門螺旋桿菌存在的話，會將含有 ^{13}C 同位素尿素試劑中的尿素分解，放出含 ^{13}C 同位素的二氧化碳氣體。(四)、將兩袋的氣體經由紅外光譜儀檢驗並比較其中 ^{13}C 同位素的含量，就知道幽門螺旋桿菌的數量與活性。

這種方法既快速又簡單，而且屬於非侵入性的檢驗，對病患或受試者沒有痛苦或副作用，很適合用於持續追蹤病人接受藥物治療消化性潰瘍的效果。這個呼氣檢

測胃中幽門螺旋桿菌的專利，意外地讓 Marshall B. 賺了不少錢。

2005 年諾貝爾生理醫學獎的啟示

研究者在研究過程中，千萬不可迷信權威，更不可墨守成規。用心細心的觀察、擇善固執的堅持、奮鬥不懈的毅力與挑戰傳統的勇氣，才能在自己的研究領域中創新與突破。

參考資料

- 武光東 1977 遺傳學小史 —— 華欣學術叢書之二十。華欣文化事業中心出版，台北市。
- 王錦堂 2005 抓出腸胃疾病兇手 —— 幽門螺旋桿菌。2005 年諾貝爾獎特輯 --- 醫學獎：捍衛消化道。中國時報 (94. 10. 30. B4 版)。
- Campbell, N. A. and Reece, J. B. 2005 Biology. PEARSON Benjamin Cummings, New York.