

孰是孰非的諾貝爾獎——鏈霉素背後的故事

連載二



本文作者：許蕓

一克農田的土壤含有上億個微生物，稱好的土樣放到水里攪拌溶化，進行過濾，這“水”里便有了無數細菌懸浮其中，稱為菌種樣本。用細如鐵絲、前端環形的接種杆沾上樣本，塗到事先準備好的瓊脂培養皿上，不幾天，細菌就繁殖成一個個肉眼可見的小菌株，在顯微鏡下可以通過顏色、形狀辨認出各種細菌，挑選出感興趣的放線菌菌株，接種到裝有斜面營養瓊脂的試管中，讓這些細菌生長，就得到純菌株了。測試菌株是否產生抗生素，是把試管中的純菌株轉移到瓊脂培養皿上，讓它們集中在培養皿中間的一條線上，待其開始生長，再以垂直的方向劃線，把已知的革蘭氏陰性菌(包括結核桿菌)接種到培養皿上，這樣革蘭氏陰性菌與待測菌株在瓊脂培養皿上就有了交叉點。如果測試的菌株會產生抗生素，那么交叉點附近的革蘭氏陰性菌就會被殺滅而留下空白區。抗生素的殺傷力越大，交叉點附近的空白區就越大。

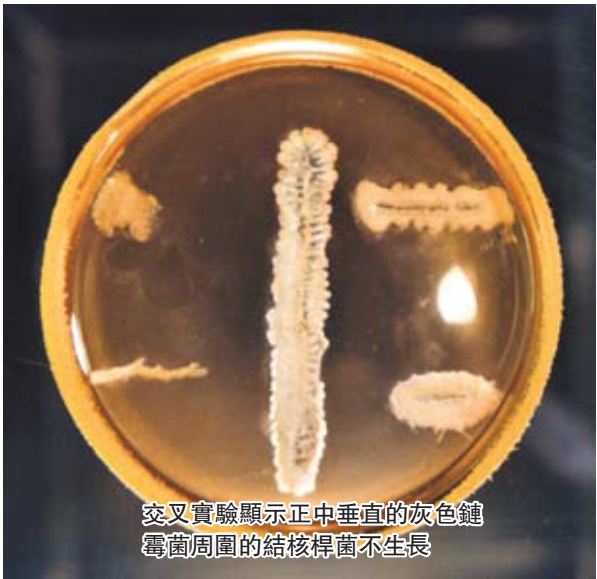


瓦克斯曼教授

沙茨每日重複着這些測試程序，一批又一批，測試和分離了所有可能獲得抗生素的菌株。他如同住進了隔離病房似地孤軍奮戰，就連用過的器皿也要自己親手洗滌。瓦克斯曼自從沙茨開始做結核菌測試就不再來地下實驗室，同事們也不來，同學多麗絲·瓊斯(Doris Jones)把做實驗剩下的培養皿送給沙茨測試，也是從地下室的窗戶遞給他。沙茨想起了早年在農莊，熬過寒冷漫長的冬天，常常要靠酒精，可私自釀酒是非法的，農民就躲在地窖的小作坊里釀酒。沙茨覺得現在這地下實驗室就是他的作坊，一個人完成所有工序。

日復一日，不見天日，一遍遍開始，一遍遍失望，再開始，再失望，他抓緊時間連軸轉，因為若放慢速度，就意味着禁閉在有菌環境中的時間更長，感染肺結核的危險性也更大。“功夫不負有心人”，1943 年 10 月 19 日奇迹發生了，編號為“18-16”與“D-1”的“灰色鏈霉菌”培養皿，菌株周圍出現了空白。“18-16”號菌株是沙茨從土壤標本選取的，“D-1”號菌株就是多麗絲從窗戶遞給他，讓他測試的菌株，那是從雞咽喉分泌物培養出來的。

沙茨說他永遠不會忘記那一天，他興奮極了也累極了，第一個想法就是要立即回家把好消息告訴母親，讓母親分享他的喜悅。他把能說明實驗結果的試管和培養皿都包裝密封好，帶回家講解給家里人聽。沙茨自己也沒想到，從部隊回到瓦克斯曼實驗室僅僅四個月，就找到了抗革蘭氏陰性菌的抗生素，尤其是它對結核菌有效。他希望接下來的動物和人體測試成功，那就真的找到了可以治病救人的新藥了。他給新發現的



交叉實驗顯示正中垂直的灰色鏈霉菌周圍的結核桿菌不生長

抗生素命名為“鏈霉素”。

4

培養皿顯示的抗菌效果只是初步成果，接下來要把抗生素提取出來，這部分的工序包括大量培養和繁殖細菌，細菌在繁殖中產生出抗生素，這些釋放到培養液中的抗生素，要通過化學溶劑抽提出來，再用層析的方法進行純化。用這一程序獲取足夠純也足夠量的鏈霉素，才能用于動物實驗。

為了提供動物實驗的鏈霉素，沙茨投入了更緊張的工作，裝有黃色培養液和灰色鏈霉菌株的三角燒瓶一批又一批，日夜在搖液機上晃動；兩三個蒸餾器和層析過濾柱 24 小時持續或輪流工作，這期間要不斷添加溶液，沙茨不得不守在實驗室，那段時間，他睡在實驗室工作檯上的日子，多過睡在自己床上，只有定時器陪伴着他，把睡夢中的沙茨一次次喚醒。

瓦克斯曼教授把好消息告知梅奧診所，請他們準備動物實驗的模型，同時通知默克(Merck)製藥公司開始生產鏈霉素製劑，以便後續的人體實驗。

梅奧診所的費爾德曼醫生製作了一批各種結核菌感染組合的豚鼠實驗模型，有的單單感染了肺臟，有的感染了肺臟、脾臟、肝臟中的兩個臟器，還有的肺肝脾三個臟器都被感染。這些豚鼠模型經過 49 天鏈霉素治療，菌竈全部消失，動物實驗成功了！

這時，默克公司也成功研製出可供人體使用的鏈霉素。1944 年 11 月 20 日，梅奧診所的亨夏醫生(Horton Corwin Hinshaw)與費爾德曼醫生首次使用鏈霉素進行人體實驗。世界上第一位受試的結核病患者是 21 歲的晚期活動性肺結核女病人，她的右肺已完全毀損，左肺也發現了病竈，病人瀕臨死亡。醫生組全力用鏈霉素為她治療，效果神奇，病情得到控制後，病人接受了手術治療，達到痊癒。這之後，鏈霉素在美國和英國進行大規模臨床試驗，不到一年時間，梅奧診所的醫生成功治愈了 34 位結核感染的病人，各個醫院和診所的試驗也證明，鏈霉素不僅對肺結核有顯著療效，也對鼠疫、霍亂、傷寒等多種傳染病和革蘭氏陰性菌感染有顯著療效。至此，鏈霉素被定位於“低毒性廣譜抗革蘭氏陰性菌抗生素”。

埋頭在地下室工作的沙茨，也喜歡走在陽光里。他把健行作為自己的鍛煉方式，約上一位女孩，邊走邊聊，即愜意又輕鬆。一天，他打電話約一起健行的女伴，可電話里傳來另一位姑娘的聲音，說室友外出了。姑娘自我介紹是農學院學生，叫維維安(Vivian)，她說願意陪沙茨去健行。維維安來到沙茨面前，藍色的大眼睛忽閃忽閃，黑色的齊肩捲髮在風中飄舞，笑容溫暖又美麗，一下子抓住了沙茨的心。維維安與沙茨一樣，熱愛大自然、好奇心強，他們約會的地點常在野外，興緻勃勃地一同尋找和討論自然界的花草植物。沙茨也把維維安帶來地下實驗室，讓她參觀他正在進行的偉大事業。1945 年 3 月，趁維維安放春假，他們結婚了，從此相依相伴到終老。

1944 年與 1945 年，是沙茨愛情、事業雙雙豐收的年份——發表了兩篇重量級有關鏈霉素發明與實驗的論文，沙茨在論文中被列為資深作者，這在瓦克斯曼教授的實驗室里絕無先例；成為美國國家科學院院刊最年輕的作者；認識了維維安，獲得了愛情並完成了婚姻大事。1945 年 7 月，沙茨通過博士論文答辯獲得博士學位，他的畢業論文題目是《鏈霉素，一種稱為灰色鏈霉菌的放線菌產生的抗菌素》。

5

1945 年元月 31 日，為申請鏈霉素專利，瓦克斯曼教授與沙茨共同簽署了一份誓言，誓言上說：“他們確信自己是原始的，第一和共同的發明者。”1945 年 2 月 9 日，瓦克斯曼向美國專利局申請專利，申請書上寫明他與沙茨是鏈霉素的共同發明人。1946 年 5 月 6 日，瓦克斯曼讓沙茨簽署一份文件，說兩人都以一美元，將專利權轉讓給羅格斯大學研究與捐贈基金會



沙茨在地下室孤軍奮戰

(Rutgers Research and Endowment Foundation (RREF))。這之前瓦克斯曼教授與默克公司曾簽署過共同研發抗生素的協議，默克公司提供研發抗生素所需要的資金、試劑製作等援助，待抗生素申請專利時，專利權歸默克公司所有。當瓦克斯曼確信鏈霉素是第一種有效治療結核病的抗生素，便預見鏈霉素將成為拯救結核病人的神藥而供不應求。也就是說，如果由默克公司獨享專利生產權，必定會限制鏈霉素的生產速度和生產量，也必定使鏈霉素藥價昂貴。若專利權歸屬羅格斯大學研究與捐贈基金會，不僅美國藥廠、全世界的藥廠都可以通過繳納專利使用費而獲得製造許可。沙茨明白了瓦克斯曼教授的意圖，爽快地簽了字。

沙茨於 1946 年離開瓦克斯曼實驗室，去加州霍普金斯海洋站做博士後。一天，他們收到瓦克斯曼寄來的 500 美元支票，非常感動，因為那時維維安已經懷上了他們的第一個孩子，正需要花費。之後，沙茨又收到瓦克斯曼教授寄來的兩張支票，每張 500 美元，與支票一起寄來的還有瓦克斯曼教授提醒沙茨記得交納所得稅的紙條。沙茨產生了懷疑，因為在美國，一定額度內的饋贈是不需要報稅的，況且在他第一次收到瓦克斯曼的支票時就表示，待經濟狀況好轉會如數把錢歸還恩師。之後，瓦克斯曼又二連三寄來日本、新西蘭、加拿大等國的專利許可協議書，只讓沙茨在這些協議書上簽字，協議書上沒有利益分成的說明。

直到這時沙茨才注意到，1945 年元月瓦克斯曼教授讓他在兩人的宣誓書上簽字時，已經把自己的名字挪到瓦克斯教授後面了，1948 年 9 月 21 日批准的專利書上名字自然排在了瓦克斯曼教授的後面，從此，所有的文件或文章署名都從是瓦克斯曼在前沙茨在後了，不僅如此，還聽說瓦克斯曼從默克公司接受諮詢費。於是沙茨在 1949 年 1 月 22 日寫給瓦克斯曼的信中提出，鑒于自己在鏈霉素發現上的貢獻和一貫署名的順序，請他私下里調整修訂過來。還提到六年前，一同簽署專利轉讓協議書，簽名後，瓦克斯曼還握着他的手錶示兩人是鏈霉素的合作夥伴，轉贈後兩人都不會從中獲得經濟利益。在信中沙茨還不動情地說，“你曾對我說過，在某些方面你如同我的父親，確實也是這樣，所有現在我在以兒子的身份給父親寫信，也希望您像父親那樣指教我。”

瓦克斯曼卻在 1 月 28 日的回信中說：“你對鏈霉素的開發沒有任何幫助，你只是分離和測試出了兩個能產生鏈霉素的菌株，參與了一些細菌培養方法的優化和菌株測試工作。這在整個鏈霉素的開發生產中，是微不足道的一部

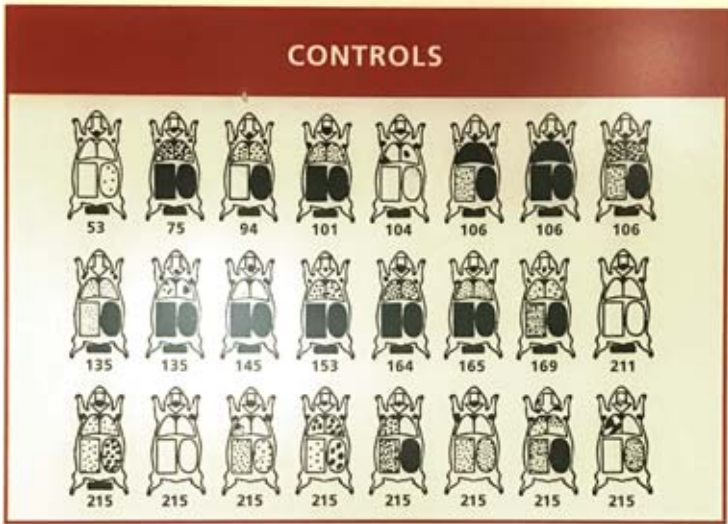
分。”在 2 月 8 日的信中，瓦克斯曼的口氣更加強硬：“你應該清楚，在整個鏈霉素的開發中你一點貢獻都沒有，為什麼覺得自己很無辜呢？我必須非常強烈地否認你對鏈霉素有任何特殊的權利，儘管你提出過，我也曾考慮過。”這時的瓦克斯曼完全忘記了當時是兩個人一起申請專利，也一起簽字放棄和轉讓專利權的。

隨著鏈霉素在世界各地廣泛生產和應用，獲救的病人越來越多，對鏈霉素的宣傳也越來越廣，常常有媒體、報社來採訪瓦克斯曼教授，他也常被邀請去各地演講。

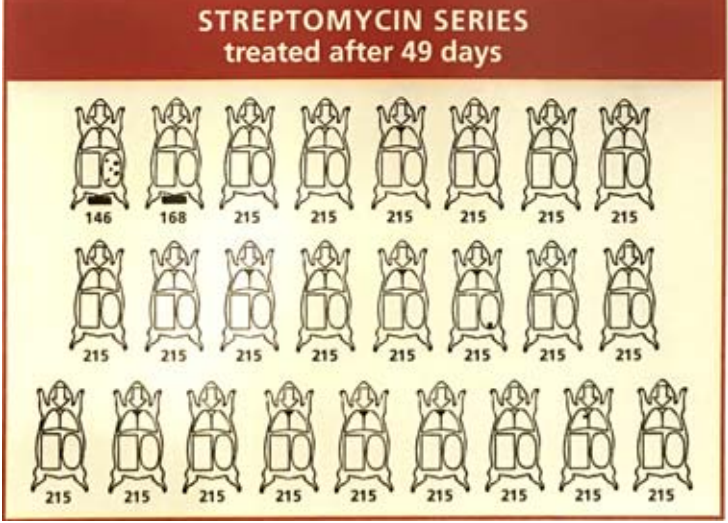
1949 年 11 月 7 日，瓦克斯曼登上了《時代》周刊(Time)雜誌的封面。然而，雜誌里的文章卻使沙茨心里很不舒服，通篇沒有提到他的名字，誤導讀者以為鏈霉素是瓦克斯曼教授一人發明的。更讓沙茨氣憤的是，他終於得知，瓦克斯曼在要求自己簽署專利捐贈同意書前，已私下與羅格斯大學研究與捐贈基金會簽署了一份協議，可以分得 20% 專利費。那是多么大的一筆收入啊！

沙茨終於憤怒了！他想到，當年若不是自己主動請纓，怎可能做鏈霉素這項研究？自己奮戰的四個月中正值暑假，瓦克斯曼多數時間在外演講或休假，沒有一次來地下實驗室關心過自己的實驗進展，怎麼鏈霉素的發明就成了他一個人的功勞？

他想到，瓦克斯曼是他成功提取鏈霉素之後，才積極參與進來。當媒體紛沓而至採訪報道時，瓦克斯曼僅在第一次約自己一同出席過，之後再也沒讓自己與媒體人見面。媒體人僅採訪瓦克斯曼一個人，而這些採訪報道給人的印象則是：沙茨作為瓦克斯曼眾多學生中的一位，幸運地被分配到了測試灰色鏈霉菌的課題。這與事實完全不符！莫不是從那時起瓦克



經鏈霉素 49 天治療後，結核菌感染豚鼠各臟器的病竈完全消失



斯曼就在刻意掩蓋我的功勞，夸大宣傳他自己？

沙茨又想到，瓦克斯曼給自己的助學金是全實驗室里最少的一位，迫使自己不得不去找免費住處。捉襟見肘的窘態，連請女友外出吃飯的能力都沒有。就在自己去加州前，向瓦克斯曼道別時，瓦克斯曼還像父親一樣問起他們的經濟來源，自己告訴他僅靠每月 90 美金的退伍軍人補助費生活。當自己收到瓦克斯曼寄來的第一張支票，還感動不已，現在看來瓦克斯曼正在獨享豐厚的專利使用費。三次給自己寄支票，看來只不過是他內心不安、可憐自己生活拮据的舉動。

這太不公平了，太不可思議了！沙茨決心要討個說法，找回公道，他要爭取自己應得的報酬和榮譽。

1950 年 3 月 10 日，一張訟狀送到了新澤西地方法院，沙茨指控“瓦克斯曼教授和羅格斯大學研究與捐贈基金會共同欺詐和欺騙”。

調查與訟詞顯示，時至當時，羅格斯研究與捐贈基金會已收到 260 萬美元的專利特許使用費，瓦克斯曼個人從中分得 35 萬美元，課稅後的實際所得是 17 萬美元。

(未完接下期)