

研究腦膜炎的傑出女性學者—— 莎拉·伊莉莎白·布蘭瀚

「這是戰時，大多數的男人都進了陸軍、海軍或空軍……我則在醫學院（芝加哥大學）講授細菌學。當大戰結束時，我發現我對細菌學已陷入太深，再也無法自拔了。」—— 莎拉·伊莉莎白·布蘭瀚

■ 劉仲康、鍾金湯

大腦與脊髓外面有保護膜，這保護膜共由 3 層構造組成，分別是硬腦膜、蜘蛛膜與軟腦膜。如果腦膜有發炎現象，就稱為腦膜炎。腦膜炎的成因很多，可能是細菌、病毒或真菌等微生物感染，或是藥物造成。其中以奈瑟氏腦炎球菌造成的腦膜炎最為常見，對人類的傷害也最大。在磺胺藥物與抗生素還未發現之前，腦膜炎是威脅人類相當嚴重的一種感染性疾病，因為腦膜炎會影響大腦與脊髓的功能，嚴重的甚至會致命。許多病人雖大難不死，但往往會留下眼盲、耳聾或心智受損等後遺症。

本文主角莎拉·伊莉莎白·布蘭瀚博士（Sara Elizabeth Branham, 1888-1962，以下簡稱布蘭瀚）是研究奈瑟氏腦膜炎球菌極為傑出的女性科學家，她是第一位把抗菌血清加以標準化，使其在研究上更臻完備，也發現了磺胺藥物可以有效治療奈瑟氏球菌腦膜炎及其後續的相關感染。她的研究促進了人類的健康，使我們的生活更美好。



儀態優雅的布蘭瀚女士（圖片來源：韋斯里安女子學院圖書館（US Public domain image），<http://www.georgiawomen.org/honorees/matthewss/>）

家世與求學經過

布蘭瀚 1888 年 7 月 25 日出生在美國喬治亞州牛津鎮（Oxford, Georgia）的一個書香世家，母親與祖母都畢業於當時非常有名的韋斯里安女子學院（Wesleyan College），她的祖父與外祖

布蘭瀚博士是第一位把抗菌血清加以標準化，使其在研究上更臻完備，也發現了磺胺藥物可以有效治療奈瑟氏球菌腦膜炎及其後續的相關感染。

父也都任教於該學院。威斯里安女子學院創立於 1831 年，是美國早期招收女性學生的知名學院，屬於「小長春藤盟校」(Little Ivies) 的創始成員學校。蔣夫人宋美齡女士曾在這學校讀過一年，之後才轉學到大家熟知的衛斯理學院 (Wesley College)。

布蘭瀚 3 歲時就顯現出她對生物學很有興趣與天分。16 歲時進入威斯里安學院求學，3 年後取得生物學學士學位；一家三代都畢業於該校，成為佳話。畢業後的 10 年間，她分別在 3 所女子學校擔任科學老師，並廣受學生喜愛。在教學過程中，她逐漸發覺自己對醫學研究有高度的興趣，也找到了未來生涯追求的目標。

1917 年，29 歲的布蘭瀚來到科羅拉多大學一個細菌學實驗室擔任研究助理，2 年後取得該校動物學與化學的雙學士學位。由於當時正值第一次世界大戰，學校非常缺乏人力，布蘭瀚因此獲得在科羅拉多大學醫學院教授細菌學的機會，開啟了她以研究細菌學為終生職志的生涯。她曾說：「這是戰時，大多數的男人都進了陸軍、海軍或空軍……我則在醫學院講授細菌學。當大戰結束時，我發現我對細菌學已陷入太深，再也無法自拔了。」

研究沙門氏菌

為了追求知識上的精進，布蘭瀚在 1920 年進入芝加哥大學念研究所。在求學期間，她擔任了喬丹博士 (Dr. Edwin O. Jordan, 1866-1936) 的研究助理，剛開始的研究主題是分離流行性感冒病毒。然而由於當時分離與培養病毒的技術還未成熟，因此未能成功分離出流感病毒。於是她轉而研究細菌性腸胃炎，其致病細菌是一種沙門氏腸炎桿菌 (*Salmonella enteritidis*)，這細菌性腸胃炎在當時是最常見的食物中毒疾病。



專注於工作的布蘭瀚 (圖片來源：美國國家衛生院 (US Public domain image), <http://history.nih.gov/research/womenatnih.html>)

她成功地證明了細菌培養濾液中含有毒性與抗原性，並發現這是因為細菌會分泌一種水溶性的抗原，以及一種可與抗體反應的專一性碳水化合物到濾液中的緣故。她把這些成果整理出來，並發表了一篇相當受到重視的論文。由於她資歷與背景知識充足，因此僅花不到 1 年的時間就獲得了細菌學碩士學位，3 年後又順利榮獲博士學位。

學術生涯

獲得博士學位後，布蘭瀚立刻返回科羅拉多大學擔任講師，但隨即獲得一筆道格拉斯史密斯基金會的博士後獎助金，因此她決定再到芝加哥大學繼續攻讀醫學。1927 年，就在她即將完成醫學學位之際，洛克菲勒大學醫學院提供她一個助理的職位，是跟隨貝恩瓊斯博士 (Dr. Stanhope Bayne-Jones, 1888-1970) 從事研究工作。到職不久，她便應美國公共衛生局 (現改名為美國國家衛生院) 指派從事一項研究腦膜炎的任務。

布蘭瀚從此就在國家衛生院擔任細菌學家，展開她長達三十餘年的研究生涯，直



布蘭瀚博士注射腦膜炎血清到小鼠身上進行測試（圖片來源：美國國家衛生院（US Public domain image），<http://history.nih.gov/research/womenatnih.html>）

到 1958 年退休為止。期間她還曾在 1932 ~ 1934 年間利用教授休假的機會，重返芝加哥大學完成了她當年未竟的醫學 MD 學位。另外，她從 1952 年起，也在華府的喬治華盛頓大學擔任預防醫學的教授級講師。

研究腦膜炎球菌

在第一次世界大戰期間，細菌性腦膜炎是一個相當普遍的疾病。1909 年間，美國洛克菲勒醫學院的一位女醫師，露易斯・皮爾絲（Louise Pearce, 1885-1959）曾專程到法國，向多普特醫師（Dr. Charles Dopter, 1873-1950）取得腦膜炎球菌的模式菌株。

這是一種稱為奈瑟氏腦膜炎球菌（*Neisseria meningitidis*）的革蘭氏陰性細菌，非常難以照顧。為了維持這株菌的活性，皮爾絲醫師必須每隔 2 天就把它從舊的培養基上重新接種到新鮮的培養基上，這步驟稱為「繼代培養」，然後利用活菌做出抗血清。在第一次世界大戰期間，注射抗血清是治療細菌性腦膜炎的唯一方法，然而療效並不佳。隨著大戰的結束，腦膜炎的流行突然趨緩，與其相關的研究也就停頓下來。

1920 年代，中國發生嚴重的腦膜炎大流行，並在 1927 年傳到美國的加州。美國國家衛生院於是召集一些科學家，具有細菌專長的布蘭瀚也在受邀之列，重新展開腦膜炎的研究。由於早先的菌株在實驗室中並未持續更新培養，因此已經喪失抗原性，製出的抗血清幾乎完全無效。

當時只有英國的戈登（Dr. M.H. Gordon）和莫瑞（Dr. E.G.D. Murray）二位研究人員在實驗室中保留了一些乾燥的模式標準菌株，這細菌在停止生長的環境下仍然具備原先的抗原性。因此布蘭瀚博士不得不專程到英國去取得菌株，然後一一地用單價抗血清來鑑定取得的每一株活菌，以確認其仍具有抗原性。而鑑定出的有效菌株仍然需要每隔 2 天就做繼代培養一次，布蘭瀚憑著無比的耐心，默默地做著這件煩瑣的工作。

隨著研究的進展，科學家對細菌性腦膜炎的了解逐漸明朗。他們發現戈登和莫瑞的 1 號和 2 號模式菌株無法用血清凝集的方法加以區別，同時二者細胞外層莢膜的多醣組成也是相同的，因此這二菌株便被重新編為第一群（Group I）。布蘭瀚並發

現 95% 的流行性腦膜炎是由第一群菌株感染造成的，因此這群菌株公認為是流行性感染病原菌，並把它改名歸類為 A 群；之後 B 群與 C 群也陸續被發現。

布蘭瀚接著利用天竺鼠、小鼠等實驗動物來研究腦膜炎球菌的致病性，她發現病原菌的致病性與這流行病的發生率有密切關係。她還證明了菌落平滑的菌株（S 菌株）和菌落粗糙的菌株（R 菌株）的抗原性是不相同的，這是因為平滑菌株的細菌表面有一層莢膜，而具有莢膜構造的細菌較具致病性。

她也發現進行血清凝集實驗時，在攝氏 37 度下的專一性比在攝氏 55 度下的高，因此她便著手研究如何改進血清凝集反應的靈敏度，這對鑑定病人身上分離出的細菌以判斷其致病性有非常大的幫助。她還與另一位女醫師皮特曼（Dr. Margaret Pittman, 1910-1995）合作，發展出一套標準的血清效價定量方法，以使用來進行腦膜炎的血清治療。很難想像她在短短的時間內便做出如此眾多的重大發現，她對研究工作的熱愛與投入可見一斑。

在磺胺藥物發展出來之前，血清療法是治療細菌性腦膜炎的唯一方法。不久之後發明磺胺藥物可以殺死許多細菌，布蘭瀚也立刻嘗試用磺胺藥物來治療腦膜炎，並證實磺胺藥物對於細菌性腦膜炎是一個相當優秀的藥物。1939 年 3 月 6 日的《亞特蘭大憲法報》寫了一篇報導，讚譽布蘭瀚說「她殺死了數以百萬的殺手」，還稱她是一位「強大的微生物獵手」，顯見她在研究腦膜炎領域的成就已充分獲得大眾的肯定。

另外，佛萊明早在 1928 年便發現人類史上第一個抗生素——青黴素——可以有效殺

死許多細菌。後來經過英美兩國的通力合作與努力，終於在 1943 年把它商業化生產，大大地改變了人類治療細菌性感染疾病的方法。但是隨著各種抗生素的普遍使用，各類致病細菌也逐漸產生抗藥性，包括奈瑟氏腦膜炎球菌在內，使得科學家不得不持續尋找新的抗生素或治療藥物，人類與病原微生物之間的鬥爭真是永不止息。

研究細菌毒素

布蘭瀚博士也研究過志賀氏痢疾桿菌（*Shigella dysenteriae*）所分泌的毒素。她利用猴子做實驗發現皮下或靜脈注射這毒素，會導致典型的痢疾臨床症狀，但是這毒素與正常的猴子小腸黏膜接觸時是完全無害的，這證實了當毒素通過小腸吸收時，會使其毒性喪失。

她還利用輻射照射的方式降低毒素的毒性，但仍保留了其抗原性，而做出所謂的「類毒素」疫苗，並利用實驗動物製造出抗血清，這抗血清可以保護早期感染的動物。然而後續研究卻發現這抗血清在治療病人時效果不彰，這是因為志賀氏痢疾桿菌的毒素與神經系統有非常高的親和性，事後注射抗血清並無法逆轉其與神經細胞的結合，因此無法達到治療的效果。

除此而外，布蘭瀚也研究了另一株宋內志賀氏桿菌（*Shigella sonnei*）在不同培養期所表現出的抗原性。她發現這桿菌在對數生長期時所表現的抗原性最強，對小鼠的侵襲力也最強。她還研究了白喉桿菌（*Corynebacterium diphtheriae*）的毒素，也找到培養液中的另一個抗原因子。

布蘭瀚有著家人的支持，再加上她後天的努力與堅持對科學的熱愛，使得她在公共衛生學領域有眾多的貢獻與成就。

學術地位

布蘭瀚最為學術界所推崇的，便是她在研究細菌性腦膜炎上的成就。除了發表眾多的學術論文外，她也在許多專書或教科書上寫下關於腦膜炎球菌抗原性的經典文章。例如美國公共衛生期刊 1935 年的年度報告中，她便廣泛地討論了細菌性腦膜炎的實驗室診斷與菌種鑑定方法。另外在 1941 年的美國公共衛生學會出版的書籍中寫了一章有關細菌性腦膜炎的綜論，並分別在 1945 年和 1963 年再版了 3 次。

此外，她也是知名參考書籍《應用細菌學、血液學及寄生蟲學》第 10 版的作者之一。這些都奠定了她在這領域受人尊崇的學術地位。

值得一提的是，布蘭瀚對於奈瑟氏球菌屬的分類也有非常大的貢獻。細菌分類學的寶典——《伯杰氏細菌分類手冊》——的第六版和第七版中有關奈瑟氏球菌屬，便是由布蘭瀚與大名鼎鼎的莫瑞博士（Dr. Everitt George Dunne Murray, 1890-1964）共同撰寫的。她也為《國際細菌命名與分類公報》提供了奈瑟氏腦膜炎球菌的參考菌株，並擔任國際奈瑟氏球菌科命名學會的祕書長。

由於她在奈瑟氏球菌的分類上有著不可磨滅的貢獻，為了表彰她在這方面的成就，1974 年學術界特別把不具致病性的卡他奈瑟氏球菌（*Neisseria catarrhalis*）獨立出來，成立了一個新屬和新種，並命名為卡他布蘭瀚氏菌（*Branhamella catarrhalis*），以表彰與紀念布蘭瀚在這領域的重要貢獻。

然而現今這屬的唯一菌種卡他布蘭瀚氏菌已重新歸類為卡他莫瑞氏菌（*Moraxella catarrhalis*），因此布蘭瀚氏屬也不再存在了。

榮耀與學會活動

布蘭瀚一生獲得的榮耀非常多，除了科羅拉多大學的博士學位外，1924 年她榮獲微生物界極為有名的立克次榮譽獎項（Howard Taylor Ricketts Prize）；1945 年獲選美國名人錄；1950 年獲母校威斯里安女子學院傑出校友獎；1952 年獲芝加哥大學校友會頒贈傑出服務獎；1959 年獲頒美國女子醫學會年度風雲人物獎等。

布蘭瀚也活躍於許多學界的學會組織，她曾於 1918 ~ 1919 年間擔任女性化學家學會（Iota Sigma Pi）錫協會（Tungsten Chapter）的會長；她是美國細菌學會（現已更名為美國微生物學會）會員，並擔任學會的理事多年，也在 1937 ~ 1938 年間擔任華盛頓分區會長；1946 ~ 1947 年間擔任美國公共衛生學會的實驗室部門主席，且是學會 1947 ~ 1952 年的理事；1953 ~ 1955 年間擔任有名的 Sigma Xi 科學研究學會華府地區的會長；她還在 1930 年和 1936 年擔任美國代表，參加了在巴黎和倫敦舉行的國際微生物學會議；1950 年也代表美國到中國重慶大學進行有關腦膜炎球菌的演講。

居家生活與晚年

布蘭瀚是一位儀態優雅的女士，一生幸福美滿。她出生在一個重視女子教育的

Page 129
BACTERIOLOGICAL NOMENCLATURE
AND TAXONOMY

SARA ELIZABETH BRANHAM
1888—1962

Dr. Sara Elizabeth Branham, one of the grand ladies of microbiology, passed away at her home on November 16, 1962. Her death was sudden and unexpected; only a few hours earlier she was enthusiastically making arrangements to spend the winter months in Florida. Few women have had a more illustrious career in bacteriology; her contributions were numerous and valued and she was the recipient of many honors in recognition of these scientific achievements. Dr. Branham was born in Oxford, Georgia, July 25, 1888. Her collegiate education commenced at Wesleyan College in Macon, Georgia, where she received the A.B. degree in 1907. Her outstanding record at this institution is noted by the fact that she was elected to membership in several honor societies, including Phi Beta Kappa, Sigma Xi, and Alpha Omega Alpha. In 1919 she received a B.A. degree from the University of Colorado after which she pursued graduate studies at the University of Chicago where she earned the following degrees: M.S. (1921) Ph.D. (1923) and M.D. (1924). After serving on the staff at the University

《國際細菌命名與分類學公報》在布蘭瀚去世後刊登的紀念文章。

家庭，自幼受到良好的照顧與教育，並充分支持她在事業上的發展。成長之後，她也很重視自己的家庭與生活品質。例如她家有一個非常美麗的花園，本身也喜好文學和藝術。她常強調人們應該時常回顧過去，從中得到啟發，進而做出新的貢獻。

由於醉心於研究工作，直到 1945 年，時年 57 歲的布蘭瀚才與退休商人 Philips. Matthews 結婚。然而幸福的日子非常短暫，4 年後馬修先生便去世了，布蘭瀚沒有再婚。1962 年 11 月 6 日，布蘭瀚博士因心臟病突發而與世長辭，死後安葬於家族在喬治亞州牛津鎮的墓園，享年 74 歲。

在布蘭瀚年輕時的年代，女性受高等教育非常不容易，而美國聯邦政府直到 1920 年才全面授予女性投票權。儘管環境對女性非常不利，但是幸運地，布蘭瀚有著家人的支持，再加上她後天的努力與堅

持對科學的熱愛，使得她在公共衛生學領域有眾多的貢獻與成就，也造福了人類，使我們能夠享有更健康的生活。緬懷前人，布蘭瀚女士的事蹟真是令人感佩與懷念，而她所立下的良好典範，也值得後人追隨和效法。

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
