

罗伯特·科赫（ROBERT KOCH）（1843-1910）

如果不熟悉罗伯特·科赫所用的语言，如何能写好他的传记呢？一个不熟练掌握德语的人，无法领会科赫的同胞们所写的精彩“人物传记”的微妙细节，又怎么能指望公平公正地评价科赫呢？唉，现在才开始学德语对于我来说太晚了。对于科赫的作品和著作，我所能说的就只有一种深切的敬佩、真挚的同感和对他所经历的各种困难、斗争和最终胜利的深切赞叹，这些困难、斗争和胜利都照耀着科赫光荣的事业。

让我们从巴斯德研究所（Pasteur Institute）一份年鉴（24. 1910）里的一篇法语讣告开始谈。“巴斯德的门徒们即便是在微生物学年鉴中也要向这位伟人致敬，对他的成就表达崇敬，并对失去他表示遗憾。科赫是细菌学的奠基人之一；在这个领域，他只有一个前辈 -- 巴斯德。”

这些高度赞扬他的话语，尤其是出自那个很可能视科赫为劲敌的巴斯德研究所，体现了对科赫作品中蕴含的天才智慧的深刻敬意。我首先引用这些话语，是为了彰显科赫的卓越造诣是如何受到高贵的人所欣赏的，尽管科赫自然而然地给了这样的人以嫉恨的理由！

我要引用的下一位权威是比利时作家埃米尔·拉格朗日（Emile Lagrange）博士，他写的罗伯特·科赫的精彩传记《sa vie et son oeuvre》（他的生活与事业）（出版：à l'Édition Universelle, S.A., Rue Royale, 53, Bruxelles）是现存为数不多的几部英语或法语文本科赫传记之一（1938年）。

拉格朗日写道，德国细菌学先驱罗伯特·科赫于 1843 年 12 月 11 日诞生于德国哈尔茨山脉的小镇克劳斯特尔（Clausthal）。他的父亲是一位杰出的知识分子，担任矿务总监。他的母亲是一位朴素、随和的妇女，很好地管理着一个拥有十一个孩子的大家庭，这些孩子中的大多数后来去了美国，一个孩子继承了父亲的职位、成为矿务总监，而罗伯特·科赫长大后则学医。科赫在哥廷根大学（University of Göttingen）学习医学；哥廷根是一个小镇，但是拥有一个优秀、杰出的医学院。他在哥廷根学习和工作了四年，期间进行了医学和科学研究，最后以“优异成绩”离开。

科赫于 1866 年通过了医学考试并取得博士学位。后来的几个月里，他成了病理解剖医师助理，显然是个出色的学生。然后他去了柏林，在菲尔绍（Virchow）手下学习了一段时间，而后回到克劳斯特尔，在那里他尝试以私人执业医生身份行医。然而，他觉得这很无趣，于是受聘在汉堡一家医院担任医

生；1867年，他娶了他童年时期的一个朋友，克劳斯特尔地方长官的女儿埃米莉·弗拉茨（Emily Fraatz），最后和她一起在博姆斯特（Bomst）郡的小镇拉克维茨（Rakwitz）定居下来。1870年，由于视力不佳，他的参军入伍申请被拒，因而继续工作；但是在1871年，德法战争期间，他再次自愿申请参军，这次，他成功入伍并被派往法国洛林的“第二条战线”；最后，他转到靠近奥尔良的一个军队医院。拉格朗日说道，科赫那时感到非常幸福！“他热切希望看到祖国的胜利。这是一场新鲜、激动人心的战争。”这便是一个年轻人的感受，前提是他在“第二条战线”上，体验不到战争中更可怕、更恐怖的一面！“这是一场新鲜、激动人心的战争。”而后，是他安顿下来做一份正式工作的时候了。经过一番犹豫之后，他决定在邻近的小镇沃尔斯坦（Wollstein）定居，并于1872年起担任地区卫生官。他获得这一任命“多亏了地区主管的推荐、他作为陆军医务官的较高地位以及他在拉克维茨镇当医生时的良好声誉。”

亨利·E·西格斯特（Henry E. Sigerst）在他的著作《伟大的医生》（1937年）中这样评价他：“在德国一方，年轻医生罗伯特·科赫作为一名志愿者参加了战争。他比巴斯德小二十岁，出身于一个矿工家庭。1872年，战争结束，科赫在博姆斯特郡的沃尔斯坦镇当上了地区医务官，该镇有4000名居民。”在这里，他似乎是一名非常聪慧的医务工作者，作为职责的一项内容报告了流行病和家畜流行病病例，并进行了大量的珍纳式疫苗接种。他结交了很多朋友，对于远古的东西非常感兴趣，写信给他曾经的师傅菲尔绍，向菲尔绍讲述这些东西，从而激发了那位老人的兴趣，以至于菲尔绍似乎曾经亲自去沃尔斯坦参观科赫的收藏品，而他的学生科赫似乎也成了一名“博物学家”，或是他的实验动物的收藏家，又或许是“两者兼而有之”。可以肯定的是，他在屋舍周围收集和饲养了大量的野生老鼠，搭建了鸟舍以及狗、猫和猴子饲养间，后来他用猴子进行了回顾热实验；他还搭建了一个简易实验室，用妻子在他生日给他的哈特纳克（Hartnack）显微镜开展研究。就在那里，他单枪匹马地全身心投入研究，而研究对象就在他眼皮底下！“炭疽热，德国人称之为 milzbrand。”

在他对家畜流行病的研究中，很可能首先注意到了这种病。毫无疑问，他对关于炭疽病的已有研究、1842年波伦德（Pollender）的研究成果、1863年达文（Davaine）等人的研究成果十分了解。他肯定在死于炭疽病的羊的血液中发现不了活动的杆状和长丝状物质。对于科赫这样的人才来说，仅仅拥有一台显微镜就足以令其能够做到这一点。

让我们接下来读一读保罗·德·克鲁夫（Paul De Kruif）有些随性但又基本属实的记述（*Microbe Hunters*, 1926）。

可以想见，当科赫凝视着一只死于这种疾病的绵羊的红细胞，观察到其中存在的炭疽杆菌时，他自言自语。“这些线状和杆状物质在健康动物的血液中从来没

有被发现过，”他沉思道。“这没问题，但这不能告诉我它们是不是杆菌、它们是否还活着！... 也不能告诉我它们是否生长、滋生、繁殖！”科赫弄来了很多老鼠！（据拉格朗日说，科赫在研究时用到许多老鼠，是在其屋舍周围抓到的。）关于这一点，按照德·克鲁夫的印象，科赫自言自语地说：“我没有钱买羊和牛做实验... 但也许我可以让老鼠感染上炭疽... 也许我能证明这些杆状物质真的会生长！”

这些想法，如果曾经真的存在的话，预示着伟大发现。“他取了若干碎木片，仔细清洗干净，在烤箱里加热，以杀死任何可能附着在上面的微生物。他把这些碎木片浸在死于炭疽病的羊身上的血液里，血里充满了神秘的静止不动的线状和杆状物质... 然后他用一把干净的刀子在老鼠尾巴的根部割了一个小伤口，然后他小心翼翼地把沾着血的碎木片刮进这个伤口！... 第二天早上，科赫来到他自制的实验室，看到老鼠仰面躺着、全身僵硬！”

不过，尽管“人鼠演义”的历史不断为人类所认知，但一定曾经发生过家庭危机！“最糟糕的是，当他离开他那乱七八糟的地方和显微镜、走进起居室，并告诉科赫夫人他发现了一些新奇的东西时，这位好夫人皱了皱鼻子，对他说：‘但是罗伯特，你身上是什么味儿啊！’”

这件事，如果真的发生过的话，一定很令人难堪，但他还是高度重视自己的发现。科赫说道：“我会尝试让这些线状物在尽可能近似于动物身体构成物质的东西里繁殖。它们一定是像活着的東西。”他把一只死于炭疽的老鼠的小部分脾脏放进牛眼分泌液里。“我会把它们放入一个悬滴里... 什么也不会进入那滴液体。里面只有杆状物... 然后我们来看看它们是否会生长。”不要忘了，我们今天日常提到的“悬滴”法就是科赫在这个实验中发明的！

“漂浮着的杆状物已经开始生长了。这里以前有一个，现在有两个了。有个杆状物伸展开来，形成一团没有尽头的环绕的线。”

“随后，在持续八天的紧张检测中，科赫每天都重复他的实验，让原本很少的杆菌繁殖为上百万个。他把挤满杆状物的悬滴的一部分滴入一滴新鲜、纯净的牛眼分泌液里，最终每一份新制备的悬滴里都有数不尽的杆状物生长出来。”

他的悬滴实验非常成功。

第八次实验后，他停下来思考：“我把这些杆菌在动物体外培养了八代；它们是在与任何其他微生物完全分开的情况下生长的 — 在这个悬滴里没有任何病态组织！那么这些杆菌会在老鼠体内生长吗？”他用悬滴污染了一小片碎木片... 然后灵巧地将碎木片刮入一只健康动物的皮下。老鼠在第二天就死了。他把老鼠

解剖，用肿大的脾脏制作了切片。“我成功证明了，”他喃喃自语道，“这是线状物，这是杆状物。”

这还不是全部。把悬滴放置适当的一段时间后，他又获得了另一个发现。

“这些线状物的轮廓已经变得模糊，每一根细线都布满着像玻璃珠一样闪闪发亮的小卵形物。”他将它们保存不同的时间段，结果总是一样的。“孢子”。“这一定是炭疽菌能在体外存活这么长时间的方式... 杆菌必须变成孢子。”

由此，他自然而然地得出结论：“所有死于炭疽的动物，必须在死后立即处理掉... 烧掉或深埋。”他并没有想到孢子可能会经由蚯蚓的粪便被带到地表，而这个想法，不管正确与否，都要归功于巴斯德。

我们认为，所有这些摘自保罗·德·克鲁夫的著作的描述在很大程度上都是他围绕科赫扎实而坚苦卓绝的工作发挥想象力的结果，可以说这是一部灵感迸发的作品，它巧妙地将科赫的所有思想和想象以及所有内心独白和理解活灵活现地带到读者的脑海中，突显出这位杰出的细菌学家异于常人。在这样的基础上产生的描述可能不算是严肃的科学叙述，但至少有助于让人体会到当时无疑令科赫困扰的困难。毕竟，上文的这些叙述其实只是为了表明罗伯特·科赫超越常人，是一个追求真知的杰出的自学成才者，他对结核病本质的出色研究逐渐展开，如果没有经历那些细菌学的初步探索与训练，他后来取得的成就将无从谈起。

那个时候，他肯定已经把有学识的朋友的愉快陪伴舍弃了，把一个和蔼可亲的乡村医务官的思想和追求也放在了一边。正如拉格朗日所说：“古生物学研究已经被抛弃了；朋友间的游戏和晚会也没有了。科赫像头公牛一样，埋头扎进了对炭疽的研究。”

科赫后来的职业生涯经历了一个奇妙的转变，从一个默默无闻的年轻人转变为与疾病作斗争的所有德国科学家的领袖。1876年4月2日，当时科赫还处于“幼虫”阶段，但是已经长出了能让他腾飞的“翅膀”，他请他的老朋友兼导师科恩（Cohn）教授与自己一起研究炭疽病。结果，科赫受邀前往布雷斯劳（Breslau），在科恩自己的部门出席了一次会议，许多著名的医生受邀参加该会议，在会上科赫有机会向康海姆（Conheim）、魏格特（Weigert）、特劳布（Traube）等人讲述他的历程并展示他的标本，结果十分成功，与会者高度认可科赫做的研究十分了不起，特别是由于科赫是独自完成的研究，没有任何科研机构的帮助，他独自面对挑战，用精湛的技术进行探究，并通过特别设计的、独创性的程序来从最隐秘之处揭示出真相。

康海姆是曾经通过将含结核菌的物质植入兔眼前房来证明结核病传染性的杰出研究者，他在会上兴奋地从椅子上站起来，冲向他的学生们正在工作的地方：“先放下你们所有的研究，你们所有人都去看看科赫的演示！这个人用简单和精

确的方法做到了一件伟大的事情，值得我们所有人高度赞赏。”不到一个月内，具体而言是 1876 年 5 月 29 日，科赫给科恩的论文选刊“*Beiträge zur Biologie der Pflanzen*”（植物生物学新发现）贡献了自己写的一篇回忆录，题为“*Die ätiologie der Milzbrand-krankheit begründet auf die Entwicklungs-geschichte der Bacillus Anthracis*”（炭疽病病原学 —— 论炭疽杆菌发育史）。这实际上是关于活细菌引起疾病的世界第一篇基于实证的论文，也是首次对细菌传播方法的阐释。科赫在论文末尾写道：“利用本研究所得出的结果和方法，我们接下来应当更容易找到方法来获取更多的发现。”科赫应当庆幸当时自己遇到的是伟大的科恩、更伟大的康海姆以及布雷斯劳的医师们等高尚的人。

他被邀请作为“城市医师”移居布雷斯劳，这是一个允许私人执业的职位，他接受了这个机会，来到了这个他确信会受到欢迎并且自己的知识会得到拓展的地方。在这里，他继续工作了几年，并且从细菌学的角度进一步探索了疾病，提出了如今众所周知的“前提假定”，即将特定疾病归因于特定细菌的必要条件：

1. 这种寄生生物必须在疾病的每一个病灶里都能找到。
2. 应当可以在体外分离到该寄生生物的若干代纯培养物。
3. 经过足够的时间和几代的纯培养后，应当可以在实验动物的体内复现同样的疾病。

他的名气与日俱增；他有许多有能力的或能力不强的追随者；他开创的方法逐渐被许多人采纳。1873 年，德国政府以 20 万马克的价格购置了位于柏林 *Louisestrasse* 街 57 号的一块研究实验室用地，而后又以 11 万马克的价格将其改造为“帝国卫生署”。工作人员包括一名兽医官、两名卫生专家、一名化学家，等等。1880 年，“枢密顾问”*Fenzenbaum* 博士因年事已高而退休，科恩和科赫成为继任的候选人。最终，罗伯特·科赫被任命；不久之后，他有了两位同事——军医 *Loeffler* 和 *Gaffky*，还有一个大实验室，而他本人也被提名为柏林帝国卫生署的杰出成员。这三个人立即着手编订《*Mittheilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*》（帝国卫生署信息库），在其第一卷里，科赫发表了他关于在固体培养基上制备和保存纯培养物的伟大发现。科赫表示这项发现纯属意外，他是通过留在实验室里的马铃薯上长出的霉变发现的；实际上，除了有思想准备的人，谁也不会留意到这样的意外！然而，科赫据此获得了伟大的发现，因为他杰出的头脑使得他能够注意到并且思考摆在他面前的事物。这种生长是什么？为什么没有受到污染？他取了一部分霉变物，把它染色，发现它相当纯；他尝试把其他生长物放置在硬化的营养培养基上，在无菌玻璃下放少量的明胶；就这样，他找到了一种在避免其他细菌污染的情况下，纯净地培养特定细菌的方法！

结核杆菌

1881年，科赫从伦敦国会回来，立即决定寻找结核病的病菌。他总结回顾了之前关于这个主题的研究，并得出了以下结论：“维勒明的研究留下了一个悬而未决的问题，那就是确定结核病是否作为一种传染性疾病。”这句话表明科赫一定是受到了种族歧视情绪的影响，导致他忽视了维勒明在这方面的成果，而如今我们认为维勒明取得的优秀成果是有说服力的，但当时却被科赫所忽视。他接着写道：“但是，康海姆和萨洛蒙森（Salomonsen）的接种，以及再后来鲍姆加滕（Baumgarten）的接种，使问题的答案变得明确了。”当然，这些研究依赖于在兔子眼睛前房植入结核菌从而让兔子眼睛感染，这与维勒明的研究（结核生长并向身体的各个部位扩散）一样有说服力，我们完全同意科赫提及他们的研究，尽管那些研究在时间上稍晚于维勒明的观察。在这个方面，虽然在描述科赫的伟大发现时提到这一点可能显得有些吹毛求疵，但我们觉得有必要提到罗伯特·科赫对于巴斯德和维勒明持有略显粗俗和过度的种族主义态度，他忽略或轻视巴斯德和维勒的研究成果；但是，由于我们对他的伟大贡献感到无比钦佩，我们会原谅他的这个瑕疵。科赫和所有到目前为止寻找结核杆菌的人一样，一开始是完全找不到结核杆菌的！他写道：“关于结核病，可以预料，可能极难发现其病原体，许多人都试图观测它们，但没有取得令人满意的结果。我一开始研究的材料里面很可能存在感染性病毒，例如，最近从接种三到四周后死亡的动物的肺中发现了灰色小结节。我制作了这种器官在酒精中硬化后的切片，然后用最可靠的方法检测其中的细菌。我将灰色结节压碎，铺在盖玻片上，等到其干燥后观察是否存在微生物。每一次都没能观察到细菌或其他微生物。”（摘自由 Stanley Boyd, F.R.C.S.翻译的 Robert Koch 所著《Mittheilungen aus dem Gesundheitsamte》第二卷英文版，1884年，刊载于 *Micro-organisms in Disease. Selected Essays*（疾病中的微生物，论文选集）。New Sydenham Society. 1886年。由 W. Watson Cheyne, M.B., F.R.C.S.选编。）

他接着介绍了他最终成功染色并展现该杆菌所采用的方法：

“先前的观察表明，在某些情况下，通过使用碱性反应的染色剂，可以实现细菌与周围组织的最大程度的染色和最清晰的鉴别，我利用了这一点。在常用的苯胺染料中，亚甲基蓝的碱含量最大，因此选用了这种染色材料；在亚甲基蓝的水溶液中加入苛性钾，添加量以不形成沉淀、液体保持澄清为限度。进而，将 1 c.cm.亚甲蓝浓缩醇溶液与 200 c.cm 蒸馏水混合，充分摇匀。然后加入 2 c.cm. 10%苛性钾溶液，反复摇匀混合物。当盖玻片暴

露在这种染色液中 24 小时后，结节物质中首次显现出非常细小的棒状物，进一步观察发现，棒状物具有繁殖和形成孢子的能力，因此与炭疽杆菌属于同一类有机体。在堆积的细胞核和碎屑中，极难在切片上辨认出这些杆菌。先前魏格特成功地将炭疽杆菌染色为一种颜色，将周围组织染色为另一种颜色；借鉴他的方法，我尝试利用对比染色法使结核杆菌看起来更加明显。这一目标通过使用 Vesuvin 浓缩溶液得以实现，用这种溶液对染成蓝色的盖玻片和切片进行处理，直至它们在肉眼看来完全呈棕色。显微镜检查显示，只有先前染成蓝色的细胞核和碎屑变为棕色，而结核杆菌则保持漂亮的蓝色。”

即使在大团大团的细胞核当中，也很容易将结核杆菌识别出来，这项实验取得了完全的成功。科赫补充道：“在上述程序中，亚甲蓝并不能使杆菌着色很深，需要一些实践技巧才能让它们在所有结核器官中成功显现出来”；不过，我们已经尝试了这套程序，发现染色效果非常好，几乎同齐尼氏染色技术一样好。

科赫指出：“必须借助最好的光学辅助设备 -- 油浸透镜和阿贝聚光镜。至于观察结核杆菌所需的放大倍数，我认为 500 或 700 倍是最适宜的，可以通过使用 1/12 英寸油浸物镜和相应的目镜来实现。”这说明他已经采用我们如今所采用的放大倍数。他还发现，利用那套程序同样可以对麻风杆菌进行染色。“麻风杆菌的实例表明，结核杆菌针对染色材料的反应并没有多么大的特殊性，因此，将来发现与结核杆菌具有相同染色特性的其他细菌并非不可能。”

那时，科赫期望在抗酸菌群方面取得发现，结果他做到了；然而，至今在人类的痰中仍然极难发现除科赫发现的芽孢杆菌以外的任何其他抗酸菌，尽管其他抗酸菌偶尔也会出现。我自己就见过这样一个病例：除了结核杆菌之外，还有一种奇怪的、罕见的抗酸杆菌，它导致一位非常杰出的专家做出了一个不良预后，直到实验室检测证明了该细菌的真实性质后，那个预后才被否定；该病例在十多年后仍健在。

科赫对于结核杆菌、巨细胞和培养物的描绘，如今都是医学上司空见惯的，而不是什么了不起的事情；但是，这些描绘发生在一个还从未看到类似东西的世界，因而引发了极为广泛的反响和极为强烈的惊叹 — 因为许多优秀的细菌学家

一读到或听说科赫对于其所用技术的描述，并看到科赫向他们展示的事物，就能够验证科赫的发现。

科赫着手在各类结核病例中寻找结核杆菌；只要做好充分的准备工作并积极、技巧娴熟地搜寻，总是能够发现结核杆菌，而事实上，在大多数情况下，它们很容易被发现，并且在所有普通病例中都能比较顺利地产生阳性反应。只是对于最早的病例，除了成功培养或接种一只或几只豚鼠外，没有任何线索，使得结核杆菌的发现才显得极度困难和重要。而在这个方面，我们同样要感谢罗伯特·科赫。

科赫检查了许多结核病例，除两例外，其余均发现了结核杆菌，一例为肾脓肿，另一例为脊柱骨疽引起的脓肿。他认为这是由于一开始存在于标本中的结核杆菌在后来检查时已经消失；这一推测很可能是正确的。他总结道：“已检查和整体考查并与各类结核病联系在一起的个体病例数量之大，足以证明这一结论：我们所面对的是一种恒定而非偶然的现象，因此结核杆菌是结核及其产物的一个典型元素。”当然，这些结论是非常合理的。他还对大量动物进行了检查，结果与人类检查结果相同。他的下一个伟大实验是培养那种他发现几乎每一个结核病例中都存在、而在其他病例中不存在的芽孢杆菌。“从一开始就采用了在固体透明土壤上培养 [结核杆菌] 的方法... 首先，我尝试在一种营养果冻 [含有蛋白胨的肉浸液，用明胶制成固体] 上培养来自压碎的肺结核块中的细菌，但没有成功。那些尝试是在常温下进行的，由于明胶在较高的温度下液化，因此失去了固体材料的优势。”然而，这种培养从未取得成功。“期望中的东西似乎自行出现在凝固的血清中... 我发现... 当血清在 65°C 下保存一段时间后，它会变为固态但仍然保持透明... 而后，将含有杆菌的物质平铺开，并保存在 37°C 培养箱中；经常性地在低放大率下对其进行观察，几天后，发现形成了明显的菌落，而在高放大率下，进行染色后，发现那些菌落完全由结核杆菌构成... 最可靠的纯培养是通过将淋巴腺内部富含杆菌的结核结节或相同性质物质作为种子来获得的，该淋巴腺取自新近宰杀的一只豚鼠，其干酪化程度尚不高... 这套程序必须始终用经过加热的工具执行，每次铺设一层新的培养物时，都必须更换那些工具... 凝固后的血清接种含有结核杆菌的材料后，将试管置于培养箱中，保持 37°C 左右的恒温... 在除血清以外的液体中，我最初无法成功地实现结核杆菌的生长... 最终，我用滴定法把杆菌培养物中的碎块分解成细小的碎屑，而后加入到肉浸液中，再通过摇匀将它们充分散布开，才出现了明确无误的生长... 为了确保这个实验的成功，重要的一点是将培养物放入底部平坦而宽阔的烧瓶（即所谓的锥形烧瓶）中，而且倒入烧瓶中的量仅为半厘米、至多一厘米的深度，足以覆盖瓶底即可。”

当然，在此完全没有必要描述科赫早期技术的后人改进版，我认为在上文中介绍他采用的原始方法就可以了；这是因为，正如大家在阅读那些描述时所能发现到的那样，如今用于结核杆菌染色和培养的每一种仪器还都保留着上述基本要素。

在“**Infection Experiments with Pure Cultures of Tubercle-bacilli**”（结核杆菌纯培养的感染实验）一文中，科赫进一步证明了他的结论的合理性，方法是“在一个与身体所有元素分离的纯净状态下接种杆菌。”下面引述了他的众多实验中的一个，目的只是为了展示他采用的技术。

“第一项实验。人肺粟粒性结核纯培养 54 天，持续 5 代；皮下接种 4 只豚鼠，同笼的另外 2 只动物未接种。14 天后，接种的动物腹股沟腺肿胀，接种部位出现溃疡，全身开始消瘦。其中一只动物在第 32 天的夜晚死亡，其他动物在第 35 天被宰杀。在接种的豚鼠中，一只死亡，三只被宰杀，均表现为脾脏、肝和肺的广泛结核；腹股沟腺肿胀，呈干酪样，在接种侧尤为明显；支气管腺体轻度肿大。没有接种过的动物均未表现出任何结核病迹象。”

科赫重复进行了多次这类试验，结果均呈阳性，并且体外培养结核杆菌的世代数不变，以确保“在一个与身体所有元素分离的纯净状态下接种杆菌。”科赫对于杆菌的传播和落脚持有合理的认识。例如，以下是他对淋巴疾病对于感染传播的影响的阐释：

“在上面提到的疾病状态中，干酪样或钙化的支气管腺体病变几乎总是存在，这表明淋巴腺并不总是细菌进一步扩散过程中的不可逾越的障碍。单个杆菌会经由游走细胞和淋巴流进入淋巴腺；同样地，经由游走细胞，杆菌可能继而离开淋巴腺，并以向心的方式经由淋巴流到达血液。”

当我们研读科赫的作品时，我们会与最先逆的观念不期而遇，就连当代作家们可能也难以预料到它们的藏匿之处。

让我们来谈谈科赫起初疑惑的一个问题，但在他后来的研究中，他在这个问题上找到了真相——而且不仅仅是真相。他自己说，一开始他对牛结核病和人类结核病有些疑惑。一般认为，他判断两者是相同的，但用他自己的话来说，他“对于人类结核病与牛结核病特性的认识有所保留。”（*Hillier, A., The Prevention of Consumption (瘵病的预防)*. London, Longmans, Green & Co., 1903.) 然而，随着进一步的研究，他后来得出了另一种观点。他写道：“一些小牛接受了结核菌素试验... 经由人类结核病例的结核杆菌纯培养物以各种方式感染；有的直接经由带结核菌的痰感染... 这些牛当中没有一头(共有 16 头)出现任何疾病症状，体重反而大幅度增加。实验进行到 6 到 8 个月时，它们被宰杀。在它们的内脏里

没有发现结核病的痕迹... 然而，当在没有患结核病的牛身上做同样的实验时，结果却完全不同，实验中所用的结核杆菌来自患有牛结核病的动物的肺。大约一周后，所有受感染的动物的内脏里都出现了极其严重的结核性病变... 它们开始发高烧，逐渐变得虚弱和消瘦；其中一些在一个半月或两个月后死亡，另一些在三个月后病入膏肓，被宰杀... 简而言之，这些牛对牛结核杆菌高度易感，而对人类结核杆菌则完全不易感... 综合考虑所有这些事实，我认为有理由认为人类结核病不同于牛结核病，不能传染给牛。”

在这些实验中，科赫的认识是妥当的。他从实验中得出的不是一个明确的结论，而只是强有力的推论，即牛结核杆菌对人类的传染性很小，这在后来被证明是错的。在 1901 年的英国结核病大会上，他就这个课题发表了自己的观点：“但是人类对牛结核病的易感性又是怎样的呢？这个问题对于我们来说远比牛对人类结核病的易感性重要得多，尽管牛对人类结核病的易感性问题也很重要。当然，对于这个问题给出直截了当的答案是不可能的，因为在人类身上进行牛结核病实验研究是不可能的。然而，我们可以尝试迂回策略。众所周知，在大城市消费的牛奶和黄油中，往往含有大量的活的牛结核杆菌... 如果牛结核杆菌能够感染人类，许多由含有结核杆菌的食物引起的结核病例就必然会发生在大城市的居民中，特别是儿童中... 然而，实际情况并非如此。只有当肠道首先受累时，即发现所谓的肠道原发性结核时，才能断定结核病是由食物引起的。但是这样的病例极为罕见。”在指出有必要进一步研究的同时，科赫明确表示他认为牛杆菌对人类的危险是很轻微的。后来组建的一个英国皇家委员会最终证明，这种危险过去是、而且现在仍是很严重的。

科赫开展的一些实验和他从中得出的推论虽然完全正确，但他仍有可能在尚未开展进一步的观察研究之前得出严肃认真但却是错误的推测，然而，他主张在他的推测被当作定论之前仍然有必要开展进一步的观察研究。事实上，如果仅仅是个人观点，并不适宜公开宣讲，特别是当宣讲者是结核病领域的杰出权威时，他表达的每一种观点都会被普通人当作真理。

人们普遍认为科赫说过牛结核病对人类无害，然而他实际上没有说过那样的话！他真正说的是牛结核病很可能会被证明对人类危害不大，但他主张就这个他认为极其重要的课题开展进一步的研究。英国皇家结核病委员会以及其他负责审查这一课题的机构如科赫所期望的那样，开展了进一步的研究，结果明确证明了人类对牛结核病的易感性，但同时也证明了科赫的推测是错误的。不知名的人提出的推测可能会被更彻底地否定，但是会被遗忘，而科赫通过极其正确的实验研究所得出的错误判断被普遍认为是他的明确观点，许多人对这一观点被推翻感到

得意洋洋，而实际上他们可能根本没有想到或没有开展相关的实验。即使在今天，科赫仍被认为在牛杆菌与人体的关系上曾经持有完全错误的观点，而实际上他当时主张开展进一步的实验，同时表述了他对于实验结果的预测——虽然确实是完全错误的，但他明确表达了自己的真实主张，即该问题应该作为最重要的结核病未解课题之一得到特别认真的探究。*科赫从未断言牛结核病对人类无害。*

结核菌素

不管怎样，我们来看看另一个问题，关于这个问题，科赫确实得出结论说，他找到了结核病的*治疗方法*，而在许多情况下这种疾病至今仍然无法治愈。“在我几个月前向国际医学大会所作的一份报告中，我描述了一种物质，这种物质的试验结果是使实验动物对结核杆菌接种不敏感，而对于已经感染的动物，则使结核发展进程停止。”

这就是他对新物质“结核菌素”在实验动物身上的结论。（*Gesammelte Werke von Robert Koch, Vol. I, p. 661. G. Gafky, E. Pfuhl and J. Schwalbe. Leipzig, 1912.*）他确实在同一章中试图证明，同样的脱敏和同样的治疗过程也可能发生在人身上，他虽然觉得很有希望，不过还没到深信不疑的地步；但毫无疑问，他将结核菌素视为实验动物的脱敏和治疗物质。

后来，他得出结论说，人类实际上也是这种情况，他说自己从结核菌素发现了一种至少能治疗人类早期结核性病变的方法。他非常确信这一点，向全世界宣布了这项疗法的发现结果，鉴于这是科赫的研究成果，所有对这项成果感兴趣的人都前赴后继地涌向柏林，亲眼看看科赫的成果，并把他们能从这种新疗法中获得的发现带回自己的国家。

科赫很轻松地证明结核菌素反应具有*特异性*。身体健康者被发现对 0.01 c.cm. 的结核菌素要么完全没有反应，要么只有非常轻微的反应，而结核病患者对这个量的结核菌素反应非常显著；结核菌素采用*皮下注射*方式给予，因为口服结核菌素已被证明无效。因此，他这样描述结核病人的反应：“一般的反应是发烧，通常从寒战开始；体温上升到 39°C、40°C 甚至 41°C；关节疼痛、咳嗽、明显疲乏、恶心和呕吐。有时可能会出现轻微的黄疸，在某些情况下，胸部和喉咙上有麻疹样皮疹。发热通常在注射后四五个小时开始，持续约 12 至 15 个小时。它可能会复发，其特征是症状较为轻微但仍然明确。”我们在此看到给予过大剂量时通常会出现的结果；这种情况下为 0.01 c.cm.；但是，即使是那些仍然相信结核菌素有治疗价值的人，现在也会给予比这小得多的剂量，使得结果并没有那么显著。科赫在自己身上尝试过稍微大一点的剂量。“我在自己上臂注射了 0.25

c.cm.后亲身经历了这些症状。”简单来说，他的反应非常严重，与注射较小剂量的病人的反应没有什么区别。他引用了另外四五名身体健康者的注射结果，剂量为3或4 c.cm.。换句话说，他发现了“过敏”，尽管他没有使用这个词，但它仍然是结核菌素公认的后果。

科赫很快就在豚鼠身上描述了同样的现象，可称之为“科赫现象”。如果找来两只豚鼠，其中一只豚鼠未接种且健康状况良好，另一只豚鼠已接种数月，给每只豚鼠各接种一剂结核杆菌。原本健康的豚鼠最初没有任何反应，接着在十天或两周内，腹股沟腺开始变大，并逐渐转入结核性病变过程。然而，已经接种的豚鼠对第二剂几乎是立即就发生了反应。在12到24小时内，接种部位周围有明显的肿胀，这在许多情况下会发展为开放性溃疡。同时，豚鼠的整体健康状况往往会有暂时的改善；这种变化在既往未接种的豚鼠身上根本不会发生。在既往接种过的豚鼠身上可以看到过敏的结果，而在另一只豚鼠身上则没有过敏反应。

这些发现对于科赫来说是极大的鼓舞，他从这些发现中看到了他所认为的治疗动物过敏的方法。这些发现对于许多来到柏林学习结核病新治疗方法的人来说也是如此。

当时科赫已经是一位非常杰出的人物；他是霍乱“弧菌”的发现者、炭疽杆菌及其作用方式的发现者、结核杆菌及其复杂而神秘特性的发现者等等。这样的一个人所暗示的任何治疗方法都值得追捧！

与此同时，科赫开始从他的第一次胜利中稍微后退了一步，并且比最初更加怀疑他自己的治疗方法能否始终取得成功。首先，如果结核菌素的剂量过大，它可能会杀死一只患有结核病的豚鼠；他开始意识到，如果在结核病患者身上使用过大的剂量，可能也会发生同样的事情！还有，许多在接受最初几剂后就明显有改善的病例后来仍然处于不令人满意的状态，并且对科赫可能想要推荐的更大剂量产生了抗药性。

结核菌素的*诊断*价值仍然是毋庸置疑的。随着越来越频繁地比较身体健康者与结核病患者在对给定剂量耐受性方面的表现，这种诊断价值变得越来越明显。结核菌素正成为一种越来越有价值的*检测牛感染*的方法。对于所有感兴趣的观察者来说，最终的结果是越来越清楚。这种新物质无论剂量大小都在*检测感染*方面变得越来越有价值，而它的治疗价值却越来越低，至少在技术不娴熟的普通医生手中是这样。追随者们带着心中的希望离开柏林，但决定只使用非常小的剂量来治疗病例；许多人甚至开始怀疑其他的方法（如休息、渐进式锻炼、充足营养等）会不会是对付这种疾病更快速的方法。

各种各样的技术来了又去；大剂量的结核菌素；小剂量的结核菌素；还有更小的剂量！最后，哪怕是最小的剂量也会被嘲笑和当作笑话。“你取一滴结核菌素，将它放进一大桶水里，然后就成了！”不过，尽管我们已经采用其他方法取得了很大的成功，尽管结核菌素在治疗结核病方面通常被认为无效，但仍然有一些能力卓越者甚至尝试将结核菌素用于中度慢性肺结核，还有许多外科医生将结核菌素用于治疗某些泌尿生殖系统疾病，更有许多眼科医生相信结核菌素可以治疗眼部疾病。许多形式的改性结核菌素已经消失，只有作为科赫原制剂的“旧”结核菌素幸存下来，这一方面是治疗制剂被放弃或者需求量受到极大限制的结果，另一方面，在给首次暴露于相当程度感染的儿童、护士和其他人进行检测过程中对“旧”结核菌素的需求大幅增加。在美国，Long 和 Siebert 的“结核菌素试验”（PPD）被广泛应用；这种制剂被认为可以给这类检测提供更稳定、更简易的解决方案。现今，试图描述结核菌素的制备或各种使用方法都是无用功；Calmette 法、Von Pirquet 法、最新和最有效的技术、Mantoux 法或更现代的检测结果等等，这些都是目前许多交流材料的主题；但可以毫无疑问地说，使用结核菌素在非洲和其他部落等群体中检测结核病、在“调查”中使用结核菌素的价值、职业过程暴露于相当大感染风险的护士和其他人中第一时间反应的发现或无反应的发现等 -- 现在对结核菌素的需求比以往任何时候都要大得多。事实上，结核菌素的发现很显然是科赫生命中伟大的“发现成果”之一，无论结核菌素是不是一种微不足道的治疗方法，它都是调查研究结核病的最佳技术之一。

免疫力

在关于抗击结核病的诸多事实和观念中，没有任何一项指导原则能比免疫力这项重大原则更重要。免疫力可以解释通过其他方式很难理解的各种显著差异，例如在不同种族的结核病之间，在婴儿期、青少年期和成人期的结核病例之间，以及在男性和女性的结核病例之间。许多医生对调查的细微之处视而不见，认为结核病是一种不涉及免疫主体的疾病；幸好科赫不是其中之一。在他最重要的一篇论文《Über die Immunisierung von Rindern gegen Tuberkulose》（关于预防牛结核病的免疫接种）中，他这样写道：“在下文中，将会报告一系列更大规模的实验，在这些实验中，通过某种预处理方法可以使牛产生高度的免疫力。”这篇论文于 1905 年发表在 *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*（卫生与传染病杂志）第 51 卷里，由罗伯特·科赫本人执笔撰写，W. Schutz、F. Neufeld 和 H. Meissner 提供了协助。“在预防牛结核病方面已经尝试的各种免疫接种方式中，迄今为止静脉注射人类活结核杆菌取得了最好的结果！”于是，科赫着手确立了一项伟大

的原则；这种对结核病的免疫力确实存在，而且可以加以利用；到目前为止，证明这一点的最好方法是在小牛体内静脉注射人类杆菌，然后观察到在小牛体内产生对牛结核杆菌致命剂量的免疫力。毫无疑问，他希望通过为小牛接种疫苗来挽救许多牛的生命，他只是根据一个想法来指导确立一项原则，这个想法就是他可能正在实现一个本身就有价值的目标，即为牛接种疫苗。然而，从那时起，在奶牛经过注射人类活结核杆菌的免疫接种后，给奶牛挤奶被认为是不明智的行为，因为健康的牛被认为可能会将注射到它们体内起保护作用的杆菌的“种子”传递到挤出的牛奶中。因此，我们应当将这些实验视为确立一项原则，而不是帮助确立结核病防治中的实用免疫方法，尽管它们也可能被认为具有这种性质。实验中选用了 26 头小牛，除了 2 头小牛外，其余小牛均接种了人类结核杆菌。在接种的 24 头小牛中，1 头小牛死亡，毫无疑问死于最后一次毒株注射时的某些血管感染，因为这头小牛是在此次注射后三十天内死于粟粒病的。

另一方面，给 8 头小牛接种了 0.05 到 5 厘克的牛杆菌毒株作为对照组。这 8 头小牛全部都在 30 天内死亡！

这里没有必要提及任何免疫的小牛，除了七只小牛以外，它们是诱导免疫的极好证明。其他的小牛虽然显示了同样的防御效果，但并不那么引人注目，因为其中一些小牛在试验剂量注射后的一段时间内被宰杀进行尸检，时间不足以让它们的结核性病变完全愈合。

所有这七只小牛都使用 1 或 2 厘克人类杆菌免疫，这个剂量的人类杆菌已被证明在豚鼠接种中具有强毒性；然后隔约 30 至 60 天再注射 5 厘克相同的人类杆菌，最后在第二次“人类杆菌”或免疫注射后约 90 天注射 2 厘克的牛杆菌强毒株 *试验剂量*，保持观察，约 280 天后这些小牛的健康状况仍然非常好，没有出现结核病，除了一只小牛在一侧肺中有榛子大小的实变。

换言之，科赫赋予了这些动物对一种牛杆菌毒株的完全免疫力，这种牛杆菌毒株在 30 天内杀死了 8 头小牛。

事实上，免疫接种的*原则*已经完全确立。

我们只是说这个原则已经确立，因为很明显，我们不能给人类注射两份大剂量的“牛杆菌”后再注射一份“人类杆菌”毒株，然后希望能对人类杆菌形成免疫力！首先，“牛杆菌”不会赋予免疫力，只会证明它本身的致命性，而人类对牛杆菌就像对人类杆菌一样易感。

但是，尽管我们不能借鉴与这些小牛免疫实验完全吻合的人类免疫实验，但这一原则仍然适用，尽管受到一定的限制，还是可以取得令人满意的效果。卡介苗（B.C.G.）是一种显著减毒的牛菌株，在法国已经用于数百万次的免疫接种，可能没有太大的效果，但后来被挪威、丹麦和瑞典采纳，使用 Weil-Halle 的皮内接种法，或使用多针皮肤感染法，现在已经证明了它在减少甚至完全消除后续人类接触风险方面的价值。它在加拿大和美国都得到了应用，已经在护士、学生和其他人中取得了巨大的成功，而且在针对面临结核病高风险的年轻印第安人进行免疫接种方面也取得了显著的成功。这并不是说“免疫接种者”能通过任何方式像罗伯特·科赫处理的小牛那样受到完全的保护；赋予他们免疫力的实际手段的效果要低得多。但是我们进展得并不快，静脉注射法仍然被认为是人类无法企及的方法。也许有一天，会出现人类对其具有相对抵抗力的某些结核杆菌变种，如“田鼠”杆菌或其他一些细菌，而这类变种通过静脉注射接种可以赋予人类强大的免疫力，就像人类杆菌使科赫的实验小牛获得免疫力一样。

奇怪的是，在英格兰，由于无法保证卡介苗符合特定标准化规则，所以不允许接种卡介苗；卡介苗是一种活疫苗，因此不像我们所允许的灭活疫苗那样是始终“可靠的”。

然而，就像其他活疫苗一样，卡介苗应该会有一个光明的未来。毫无疑问，英格兰最终会找到某种途径，为了本国人民的利益批准这类疫苗。

与此同时，人们越来越广泛地认识到，在英国文明中长大的所有人都享有偶然产生的免疫力，这是防御结核病的主要武器，但是这种防御效果正在迅速减弱。我们随着呼吸吸入空气中的结核杆菌，本身就可以算是一种免疫接种，但由于不规范，有时可能反而会导致疾病，而不是预防疾病！

相对于其他所有免疫途径，这种偶然的免疫力是目前这个国家最主流的免疫接种形式，这一点我们根据死亡人数就可以作出判断。

那么，作为我们都在努力探索的科学的奠基人，对于罗伯特·科赫，我们还能说些什么呢？我们也许会追随他对伤口的精彩调查，他为追踪细菌而进行的长途旅行，他对霍乱的征服，以及他对鼠疫、昏睡病、牛病、疟疾的研究——似乎一切都在他掌控的范围之内。我们可以用很长的篇幅来描述他开展的这些研究，当然我们还可以讲述他的第二次婚姻，以及他对巴斯德和其他人的严苛批评，如果我们对这类主题感兴趣的话。

但我们更愿意撇开人类个性表现不谈，而且我们也感到有义务维护他在征服疾病过程中其他成果的光辉不朽。

对我们来说，他对结核病的征服已经足够辉煌了！我们永远感激他，他帮我们扫清了前进道路上的艰难险阻，使真理之光照耀着我们前方黑暗而曲折的探索历程。