

欧洲产褥热流行调查与控制:被忽略的流行病学先驱塞麦尔维斯

冯琦 唐金陵

999072 中国香港中文大学公共卫生及基层医疗学院流行病学系

通信作者:唐金陵, Email: jltang@cuhk.edu.hk

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.028

【摘要】 19世纪,产褥热在欧洲突然流行,导致无数产妇死亡,人们束手无策。1846年,维也纳总医院年轻的产科医生塞麦尔维斯,经过比较分析和偶然事件的启发,认为可能是医生进行病理解剖后直接去产房接生将所谓“死尸因子”带给了产妇,引起产褥热。他进而提出用漂白液洗手,很快将产妇死亡率从10.65%降至1.98%。塞麦尔维斯的工作强烈提示了病因细菌说的可能性。1854年约翰·斯诺对伦敦霍乱暴发原因的调查,也是后来巴斯德、李斯特和科赫研究的重要铺垫,开创了流行病学调查、预防控制和无菌术的先河,预示了微生物学的诞生。塞麦尔维斯是医学史上重要的革命性人物。但是,他的理论与当时的医学信条相悖,被医学主流嘲讽和排挤,最后精神失常,47岁去世。有时进步是先驱者的血泪之殇,其中的故事警钟长鸣。时间是公正的,轰轰烈烈的也许是场闹剧,而孤寂的可能是未来的主角。谨以此文缅怀这位伟大的流行病学先驱。

【关键词】 产褥热; 消毒; 塞麦尔维斯; 流行病学

Study on the 19th century puerperal fever epidemic: Semmelweis — an often neglected pioneer epidemiologist

Feng Qi, Tang Jinling

Division of Epidemiology, JC School of Public Health and Primary Care, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR 999072, China

Corresponding author: Tang Jinling, Email: jltang@cuhk.edu.hk

【Abstract】 Puerperal fever was a major cause of maternal death in Europe in the 19th century. Many efforts were made to investigate the cause of the epidemic but failed. In 1846, Semmelweis, a young obstetrician in Vienna General Hospital, started his historical investigation. His breakthrough was largely due to his doctor friend's accidental injury during autopsy and his consequential death. Semmelweis found the pathological findings in his friend's post mortem examination were very similar to puerperal fever. He postulated his friend's death might be caused by “cadaverous particles” from cadavers and further inferred that puerperal fever might also be caused by the cadaverous particles that doctors brought to the delivering women after autopsy classes. He advocated hand-washing with chlorinated lime solution to wash off those particles, which rapidly reduced the maternal mortality in his department by 80% (from 10.65% to 1.98%). However, what his unprecedented work brought him was only denial, mockery and career setback rather than support, honor and compliments. Under substantial psychological pressure, he had a mental breakdown and died in a psychiatry asylum at the age of 47. He was a pioneer in epidemiological investigations before John Snow and in aseptic techniques before Joseph Lister, but his work is still often neglected.

【Key words】 Puerperal fever; Disinfection; Semmelweis; Epidemiology

科学革命就是新理论革了旧理论的命,塞麦尔维斯就是医学领域的一个革命性人物,他的故事值得重温、学习和借鉴。几千年来,传染病一直是人类死亡的主要病因,没有有效的预防和治疗方法。在1876年罗伯特·科赫证明细菌可以致病之前,关于传染病的病因有两种主流学说,一个是四体液学说,关注人体内部;一个是瘴气学说,关注外部环境。但

二者始终没有衍生出有效的防治方法。1854年,英国人约翰·斯诺对伦敦霍乱流行原因的猜测和论证,同时否定了上述两种学说,提出了微生物病原说的可能性,为预防传染病采取的卫生措施提供了强有力的证据,为流行病学的创立打开了大门。鲜为人知的是,在斯诺开展工作的7年之前,塞麦尔维斯已于1847年完成了类似工作,而且方法和理论都更有

效、更有说服力、更具革命性和启发性。可以说是塞麦尔维斯的工作,启发了法国人巴斯德于1856年对细菌与发酵关系的研究、德国人科赫于1876年对细菌和疾病关系的证明,以及后来微生物学、免疫学、抗生素学和疫苗学的蓬勃发展。

一、历史背景

人体解剖的历史可以追溯到古埃及甚至更早,但进展缓慢。1543年,比利时医生维萨里的《人体结构》问世,标志着现代解剖学诞生;1761年,意大利解剖学家乔瓦尼·莫尔加尼发表《病灶与病因》,建立了病理解剖学,使解剖学得到更广泛的关注和应用。19世纪上叶,病理解剖作为医学进步的标志,被纳入标准的医学教育中。当时,人类还不知道细菌为何物,不知道微小的生物可以致病,更没有抗生素。

塞麦尔维斯(Ignaz Philipp Semmelweis, 1818—1865年)19岁时前往维也纳求学,1844年获医学博士学位后,进入维也纳总医院产科,2年后被聘为产科主任助理^[1]。

1833年,维也纳总医院产科被重组为第一和第二产室,两个产室隔日轮流收治产妇。1840年,当时的奥匈帝国颁布法律,要求所有医学生学习尸体解剖。同时,为了方便管理,维也纳总医院产科将医学生和助产士分别委托给第一和第二产室^[2],因为医学生需要进行尸体解剖和产科实习,而助产士只需要进行产科实习。

在16—19世纪中叶的欧洲,产褥热突然流行,成为女性的第二死因,仅次于结核。健康的产妇入院生产后不久,就莫名其妙地出现高热、寒颤等症状,死亡率高达10%。奇怪的是,由产婆在家里接生的产妇死亡率反而明显低于在医院分娩的产妇。医生受过更好的医学训练,医院有更好的医护条件,可是为什么医院的产妇死亡率会远高于由产婆接生的产妇呢?产褥热到底是从哪里来的?

二、提出产褥热病因的假说

塞麦尔维斯首先系统、定量地回顾了医院产妇死亡率的数据,他发现第一产室的死亡率明显高于第二产室。1841—1846年,两个产室平均死亡率分别是9.92%和3.88%^[3]。塞麦尔维斯还发现,在1833—1840年,两个产室的死亡率并没有明显区别。1833年产科分设为两个产室,1840年以后,两个产室职能分化,分别培养医学生和助产士,但是接生的操作流程都是一样的。问题究竟出在哪里?

当时,人们对产褥热的病因提出了五花八门的

假设。例如,妊娠早期着装不当,产后恶露郁阻,甚至有人认为是男医生接生玷污了产妇的贞洁;病因学的正统学说则以瘴气说和四体液说为主。塞麦尔维斯认为,这些假说都不能解释当时观察到的现象。瘴气说认为产褥热通过污浊的空气传播,但是,两个产室距离很近,空气可以在两个产室之间自由扩散,为什么瘴气对第一产室的影响远远大于第二产室呢?四体液说认为疾病是由人体自身的体液失衡导致,可是两个产室隔日轮流收治产妇,产妇进入哪个产室只取决于其到达医院的日期,几乎是随机的。这意味着,两个产室的产妇在年龄、社会经济水平和健康状况等因素上是均衡可比的^[3],死亡率上也不应该有差异才对。塞麦尔维斯认为这些假说都不成立,一定遗漏了某个(些)重要的因素。

1847年3月,塞麦尔维斯的朋友、第二产室的科列奇卡医生突然死亡,情况开始出现转机。科列奇卡在进行尸体解剖时被解剖刀划伤,出现高热、寒颤等症状,很快就去世了。塞麦尔维斯注意到,科列奇卡的症状及后来的尸检发现都和死去的产妇很像。当时对科列奇卡死因的解释是,尸体上微小的“死尸因子”侵入人体导致死亡。他据此推测,产妇死亡也是因为“死尸因子”侵入身体。可是产妇又是怎么接触到“死尸因子”的呢?

塞麦尔维斯又发现,第一产室的医学生每天早上要先解剖尸体,然后再查房或接生。学生从解剖室出来便直奔产房,刚刚解剖尸体的手又来接生,“死尸因子”是否就这样传给了产妇?第二产房的助产士不需要进行尸体解剖,自然不会接触和传递“死尸因子”,因此产妇死亡率很低。至此,他对产褥热病因的假设已经明确:尸解操作后不干净的双手可能将“死尸因子”传给了产妇。

三、对产褥热原因的论证

塞麦尔维斯进一步推测,如果这个假设是正确的,设法切断“死尸因子”的传播途径,就应该能降低产褥热的死亡。取消病理解剖学习是不可能的,一种可能的方法就是完成尸解后洗净双手,洗掉手上沾染的“死尸因子”。他还发现,用普通肥皂洗手不能除去尸解后残留在手上的气味,而漂白液(chlorinated lime solution)则可以。于是,他建议医生在尸解后都要用漂白液洗手。可是,他的建议遭到了很多人的反对。人们认为他的假说有损病理解剖和医生的形象,前者是医学进步的标志,后者是圣洁的白衣天使。塞麦尔维斯当时才26岁,初出茅庐,很多人不相信他,更不愿意承认自己的手是脏的。

塞麦尔维斯很执着,1847年5月,他利用作为主任助理的权利,开始强制推行洗手措施,随后第一产室的产妇死亡率很快就降低到和第二产室相当的水平。即使在严格执行洗手措施以后,第一产室仍偶有产褥热集中出现。塞麦尔维斯进一步调查后发现,医生们虽然在进入病房前洗了手,但在查房检查妇科患者后会直接去检查产妇。他推测,患者也携带有“死尸因子”,而且可以通过医生检查传染给产妇,因此他要求医生每次检查患者后也要洗手。在严格、全面落实洗手政策后,1847年6月到1849年2月,第一产室的平均死亡率从10.65%降到了1.98%,降幅高达80%^[4]。干预的明显效果为塞麦尔维斯的产褥热病因假说提供了坚实的证据。

四、在新旧理论冲突中的生活

然而,塞麦尔维斯的思想太超越时代。很多人不理解甚至反对,认为他污蔑医生,背弃医学信条。但他相信自己是正确的,对于那些非议,他从来不回应,而且也很少写文章或做演讲为自己辩护^[3]。因此,他事业受挫,不仅晋升遭拒,被医院解雇,而且受到维也纳医学界的排挤。1850年,他心灰意冷回到匈牙利后,仍不遗余力地在多家医院推行洗手措施,预防产褥热。此时,他不仅坚信他的理论正确、干预有效,而且以保护产妇为使命。他认为每个医院都应推行洗手措施,遏制产褥热流行,否则就是一种失职^[2]。

塞麦尔维斯承受着巨大的压力,渐渐出现异常行为,变得抑郁、多疑,甚至出现暴力倾向。他有时情绪低落,封闭自我,有时又无端愤怒,性情暴躁。他给有名望的医生写信,谴责他们是“毫无责任心的产妇杀手”。在1861年出版的著作《产褥热的病因、概念和预防》里,他用了大量篇幅咒骂他的“敌人”。家人和朋友认为他失去了理智,将他送到精神病收治中心。1865年,他被收治中心的守卫殴打,两周后死于伤口感染引发的菌血症,年仅47岁。上帝给他开了个大玩笑,让他死于自己竭力对抗的疾病——感染。

五、总结、评论与反思

塞麦尔维斯是现代无菌术和流行病学的先驱,他对产褥热病因和预防措施探索,是传染病学和流行病学发展史上的里程碑,他所猜测的“死尸因子”就是微生物,这对整个医学后来的发展都有着重要意义。

在流行病学方法上,他从捕捉可能病因的猜想,提出新的病因假设,建立具体的病因假设,寻找控制

可疑病因的方法,测试干预方法的效果,最终有效地控制疾病的继续流行并确认病因假设的正确性,这一系列活动反映了现代流行病学完整的思路和方法^[5]。这比约翰·斯诺在1854年对伦敦宽街霍乱暴发原因的调查更早、更严谨、更完善。在病因探索的方法论上,他反复使用归纳和演绎,构建了一张严密的逻辑网络。在提出假设、证实或证伪诸多竞争理论的过程中,他最终选择了最“可能”(即符合观察资料)而不是最“可爱”(即符合当下知识)的理论^[6]。当“可能”与“可爱”不可兼得的时候,何去何从则是对科学素养和人格勇气的巨大考验。

在认识传染病病因方面,他的工作强烈提示其病因的细菌学说的可能性,是之后巴斯德、李斯特和科赫工作的重要铺垫,预示了后来微生物学的诞生。十几年后,巴斯德才开展微生物学的研究,1867年李斯特才提出外科无菌术,直到1876年科赫才第一次证明细菌可以致病。此时,塞麦尔维斯的思想才被理解和接受,但这已是他死后十余年,距离他的调查已过了30年。他提出的简单的洗手措施是无菌术的开端,至今仍是广泛使用的方法。

塞麦尔维斯的一生也给了科学工作者很多思考和启示。哲学家克劳德·斯特劳斯曾说,真正的科学家是那些提出关键问题的人,而不是可以正确回答问题的人。一项科学工作是否伟大,首先取决于其研究目标(即研究问题)。塞麦尔维斯的伟大正在于他应对的是一个极其重要的问题,他的猜测是正确的,并找到了极其有效的解决方法。虽然采用的方法在今天看来非常原始和简单,没有任何高深的分析技术,没有复杂的数理模型,甚至没有统计学检验,只是简单地比较了百分数,但这一点无损于他工作的伟大。这也再一次让我们想起统计学家约翰·图奇的告诫——“数据分析最重要的原则,也是很多统计学家规避的原则:对一个正确问题的不精准回答,远远好于对一个错误问题的精准回答”。科学研究终究是如此。

然而,很多情况下人们追逐的却只是方法。比如,大型随机对照试验是20世纪医学领域潮流的典范之一。随机对照试验诞生于20世纪中叶,成为流行病学最精、最准的研究方法,是临床研究的旗舰。如同尺子,如果病例对照研究可以看到分米级的差异,大型随机对照试验则可以测出毫米级的差别。人们对这把精准的尺子顶礼膜拜,把它视作评估一切干预措施的金标准。而事实上,只有当干预效果很小时才真正需要大型随机对照试验,在干预效果

很大时,用小型随机对照试验甚至观察性研究就可以解决问题,无需动用这把最精准的尺子^[7-8]。比如,胰岛素之于高血糖,正骨术之于骨折,压迫和包扎之于失血,磺胺之于败血症,清创引流之于疔痈,电除颤之于心律失常,这些干预在随机对照试验出现之前就得到了证实、接受和应用。大型随机对照试验仅仅是一个伟大的工具,但其本身并不能保证结果的伟大。对大型随机对照试验的过度推崇,势必导致对研究方法、技术和研究规模的重视,对只有微小干预效果措施的重视,而非对研究问题原创性和重要性的重视。

塞麦尔维斯的故事也告诉我们,一个科学领域的重大突破不会天天发生,经常需要几十年甚至几百年的累积才会出现一次,因此伟大的科学家必然是凤毛麟角。塞麦尔维斯是伟大的,也是幸运的。经过成百上千年的应用检验之后,人们发现旧的病因理论已经捉襟见肘、千疮百孔——如四体液说和瘴气说,既不能解释疾病为什么会发生,更不能衍生出有效的防治方法——似乎早已在等着那个踢破它的人^[9]。与此同时,显微镜的出现,人们有了观察微观世界的方法,微生物致病的假设开始萌生,并逐渐得到更多人的重视。另外,病理解剖在欧洲的兴起,大医院和在医院分娩的兴起,作为欧洲最大医院之一的维也纳总医院两个产室的分工特点,以及科列奇卡医生的突然死亡等,这一连串似乎毫无关联的偶然因素,为塞麦尔维斯的工作做好了一切必要的历史准备。加上塞麦尔维斯大胆、敏锐、认真、执着、不惧权威、身怀使命的个人特征,最终成就了人类科学史上的一项伟大壮举。现代细菌学之父科赫曾说:“如果我的努力导致了比一般人更大的成就,我相信这是因为当我在医学领域徘徊的时候,误入了一条旁边还藏着金子的路。而如何识别金子和铜铁则需要一点儿运气。”塞麦尔维斯也是一个“误入歧途”的幸运儿。

然而,塞麦尔维斯也是不幸的,因为他的工作是革命性的,与当时的医学信条相悖,不被主流理解和接受,甚至遭到广泛的嘲讽和排挤,导致了他悲剧性的命运。有人甚至直言不讳:塞麦尔维斯就是被世俗和愚昧杀死的。某种意义上讲,塞麦尔维斯的命运可能是一种必然。每一场科学革命都是对人们长期信奉的理论或方法的彻底破坏,是对绝大多数人信仰的颠覆,对他们智力和荣誉的嘲弄,损害了庞大“旧势力集团”的利益,反对、嘲讽和排挤就是革命人物及其新理论所必然面对的局面。

在科学革命来临的时候,对新理论反对(而不是拥护)的激烈程度往往与新理论的伟大程度成正比。量子力学创始人马克斯·普朗克也曾无奈地说:“科学真理不会因为说服它的反对者使他们看到光明而取得成功,而是随着反对者的死去与接纳新理论的年轻一代的成长而发扬光大。”在科学界,在这样的先贤群里,还站着很多像苏格拉底、哥白尼、布鲁诺和伽利略这样伟大的人物。科学经常是以不屈不挠的真理追求者的苦难命运,换来革命性的进步,进步是先驱者血泪之殇,他们的故事警钟长鸣,教我们胜不妄喜,败不遑馁,脚踏实地,心怀高远。

谨以此文,缅怀这位伟大的流行病学先驱。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 唐金陵,冯琦. 工业革命时期的公共卫生[M]//叶冬青. 公共卫生发展简史. 北京:人民卫生出版社,2016.
Tang JL, Feng Q. Public health in the period of industrial revolution [M]//Ye DQ. A Brief History of Public Health. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [2] Noakes TD, Borresen J, Hew-Butler T, et al. Semmelweis and the aetiology of puerperal sepsis 160 Years on: an historical review [J]. *Epidemiol Infect*, 2008, 136(1): 1-9. DOI: 10.1017/S0950268807008746.
- [3] Manor J, Blum N, Lurie Y. "No good deed goes unpunished": Ignaz semmelweis and the story of puerperal fever [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(8): 881-887. DOI: 10.1017/ice.2016.100.
- [4] La Rochelle P, Julien AS. How dramatic were the effects of handwashing on maternal mortality observed by Ignaz Semmelweis? [J]. *J R Soc Med*, 2013, 106(11): 459-460. DOI: 10.1177/0141076813507843.
- [5] Persson J. Semmelweis' s methodology from the modern stand-point: intervention studies and causal ontology [J]. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*, 2009, 40(3): 204-209. DOI: 10.1016/j.shpsc.2009.06.003.
- [6] 荣小雪,赵江波. 产褥热病原发现的方法论模型研究[J]. *科学文化评论*, 2011, 8(4): 66-79. DOI: 10.3969/j.issn. 1672-6804. 2011.04.007.
Rong XX, Zhao JB. Applying methodological models to the discovery of puerperal fever pathogen [J]. *Sci Cult Rev*, 2011, 8(4): 66-79. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6804.2011.04.007.
- [7] 唐金陵,杨祖耀. 大型随机对照试验:精准流行病学研究的典范与陷阱[M]//叶冬青. 流行病学进展第13卷. 北京:人民卫生出版社,2017.
Tang JL, Yang ZY. The use and pitfalls of large randomized controlled trials [M]//Ye DQ. Progress in Epidemiology (Volume 13). Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.
- [8] Ioannidis JPA. Evidence-based medicine has been hijacked; a report to David Sackett [J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 73: 82-86. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.012.
- [9] Kuhn T. The structure of scientific revolution [M]. Chicago, US: University of Chicago Press, 1962.

(收稿日期:2017-04-10)

(本文编辑:王岚)