

· 专 论 ·

天然药物化学史话：链霉素

张 青^{1,2}, 王于方², 付 炎², 霍长虹^{2*}, 吴一兵², 张嫫丽², 李力更², 史清文^{2*}

1. 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)药学部, 湖北 黄石 435000
2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

摘 要: 来源于微生物的链霉素在人类战胜结核病的历史上具有里程碑式的意义, 也引导了氨基糖苷类抗生素药物的研发。作为继青霉素之后第 2 种可应用于临床的抗生素, 链霉素的发现归功于 Waksman 博士对土壤中微生物长达 20 余年坚持不懈的系统研究, 也得益于多个学科的诸多科学家的辛勤努力。抗生素的系统实验方法以及链霉素的发现极大地推动了 20 世纪 40 年代抗生素的发展。通过回顾著名药物链霉素的研发历程, 以此纪念前辈科学家的卓越贡献, 同时希望能够给予从事相关研究的年轻科学工作者以激励与启迪。

关键词: 天然药物化学; 药物开发; 微生物; 链霉素; 抗生素

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)04-0761-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.001

Historical story on natural medicinal chemistry: Streptomycin

ZHANG Qing^{1,2}, WANG Yu-fang², FU Yan², HUO Chang-hong², WU Yi-bing², ZHANG Man-li², LI Li-geng², SHI Qing-wen²

1. Department of Pharmacy, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, China
2. College of Pharmaceutical Sciences, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Abstract: Streptomycin isolated from microorganism is a major milestone in human history to beat tuberculosis, and guides the research of aminoglycoside antibiotics. As the second antibiotics which could be used in clinic after penicillin, the discovery of streptomycin owed much to the systematic research of Dr. Selman Abraham Waksman on microorganism in soil for more than 20 years and hard work of many scientists from different subjects. The systematic experimental method that found antibiotics was built by Dr. S. A. Waksman and the discovery of streptomycin greatly promoted the development of antibiotics in 1940s. This paper reviewed the study process of streptomycin development and the outstanding contributions of related scientists. At the same time, hoping to encourage the young scientists to work hard and make great contribution for the benefit of humanity. This is one of the series papers about historical story on natural medicinal chemistry.

Key words: natural medicinal chemistry; drug development; microorganisms; streptomycin; antibiotic

1945 年底, 英国科学家 Alexander Fleming、Ernst Boris Chain 和 Howard Florey 因青霉素的发现获得了 该年度诺贝尔生理学或医学奖。时隔 2 个月后, 1946 年 2 月 22 日, 美国罗格斯大学 (Rutgers University)

收稿日期: 2018-01-11

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助 (81602978); 英国先正达研究基金会资助 (2016-Hebei Medical University-Syngenta-05); 河北医科大学教育科学研究课题 (2014yb-21, 2016yb-9); 2016 年河北医科大学校内科研发展基金 (kyfz111)

作者简介: 张 青 (1985—), 女, 湖北大冶人, 主管药师, 主要从事医院临床药学服务及天然药物化学研究。

Tel: 18995778583 E-mail: 490491423@qq.com

***通信作者** 霍长虹 (1971—), 女, 河北承德人, 教授, 主要从事天然药物化学教学与科研工作。

Tel: (0311)86265634 E-mail: rainbowhuo@126.com

史清文 (1964—), 男, 河北沧州人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然药物化学教学工作和天然产物中活性成分的研究。

Tel: (0311)86261270 E-mail: shiqingwen@hebm.edu.cn

的 Selman Abraham Waksman 教授 (1888—1973, 图 1) 宣布其实验室发现了第 2 种可应用于临床的抗生素——链霉素 (streptomycin), 此抗生素对结核杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 有特效, 从化学结构看, 链霉素也是第一种氨基糖苷类抗生素。自此, 人类开始了战胜结核病 (tuberculosis, TB) 的新纪元。

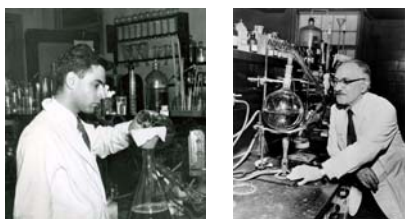


图 1 Selman Abraham Waksman 教授

Fig. 1 Prof. Selman Abraham Waksman

在 20 世纪初, 结核病俗称“痨病”, 也被称为“白色瘟疫”, 由于其具有高度传染性, 而且感染患病后基本上无药可救, 所以人们对其的恐惧程度甚至超过了曾经肆虐人类的黑死病。仅在过去的 19~20 世纪, 结核病曾在全世界广泛流行, 造成 10 亿多人死亡, 如中国作家鲁迅、波兰作曲家肖邦、英国诗人雪莱等都是因为肺结核而过早去世。虽然人们尝试过多种方法治疗肺结核, 但是没有发现一种真正有效的治疗方法, 即使在 Robert Koch 于 1882 年发现结核杆菌之后, 这种情形也长期没有改观。链霉素的发现结束了结核杆菌肆虐人类生命的几千年历史。本文通过回顾著名药物链霉素的研发历程, 简要介绍链霉素的发现者 Selman Abraham Waksman 教授, 以此纪念前辈科学家的卓越贡献, 希望能够给予从事相关研究的科学工作者以启迪。

1 “土壤教父”——Waksman 博士

1910 年, 年轻的 Waksman 离开乌克兰来到美国罗格斯大学学习。由于从小就对万物生长所依靠的土壤非常感兴趣, 他本科及硕士研究生学习阶段一直师从 Jacob G. Lipman 教授研究土壤中的微生物。在大学期间, Waksman 收集了许多放线菌, 并与其他人共同发现了一种新的放线菌灰色放线菌 *Actinomyces griseus*。1948 年 Waksman 与 Arthur T. Henrici 将这种放线菌更名为灰色链霉菌 *Streptomyces griseus*, 链霉素就是从这种放线菌中分离出来的。1916 年在美国第 17 届细菌学会的年会上, Waksman 发表了第一篇研究论文“Bacteria, Actinomycetes and Fungi in Soil”^[1]。硕士毕业后, Waksman 去美国加利福尼亚大学 (University of

California, Berkeley) 攻读博士学位, 博士毕业后又回到罗格斯大学继续从事土壤放线菌的研究。

从 1920 年开始, Waksman 博士和他的第一个学生也是后来的同事 Robert Starkey 教授及其研究团队开始了长达十几年的土壤微生物研究。虽然 1923 年其在论文中曾经阐述了某些放线菌能产生杀死细菌的物质^[2], 但是他的关注点仍在土壤里的微生物, 而非能对抗疾病的微生物。Waksman 博士于 1927 年完成了 897 页的著作《土壤微生物学原理》(*Principles of Soil Microbiology*), 这部作品是土壤微生物学领域的奠基性著作。后人将 Waksman 博士赞誉为“土壤教父 (Man of the Soil)”, 1949 年 4 月 Waksman 博士登上了美国时代周刊封面。

1939 年是 Waksman 博士研究生涯的一个转折点: 一是第二次世界大战爆发, 急需控制传染病和流行病的药物; 二是 1939 年 9 月 Waksman 博士参加了在纽约举办的第 3 届国际微生物学大会。在大会上, 他的学生在纽约洛克菲勒医学研究所 (Rockefeller Institute for Medical Research) 工作的美籍法国科学家 René Jules Dubos (1901—1982, 图 2) 宣布从土壤微生物中发现了一个芽孢杆菌分泌的、可以杀死或抑制革兰阳性菌的短杆菌素 (tryothricin, 图 2), 并且对由葡萄球菌引起的局部感染有效。尽管短杆菌素因其毒副作用没有得到临床应用, 但对于 Waksman 教授来说是个很好的启发。有趣的是, Waksman 教授与 Dubos 博士同时获得了 1948 年度的拉斯克基础医学研究奖 (Albert Lasker Basic Medical Research Award), 后者因对于抗生素的研究, 也曾获得过诺贝尔奖的提名。

2 链霉素的发现及开发

早在 1932 年, Waksman 教授就受美国对抗结核病协会的委托研究结核杆菌落入土壤后为什么会被迅速杀死的问题, 当时已有科学家意识到有可能是土壤中的其他微生物分泌了某种抗菌物质从而消灭了结核杆菌。受到 Dubos 博士从土壤微生物中发现抗菌物质短杆菌素的启发, 再加上 Fleming 从青霉菌中发现青霉素的启示, Waksman 教授开始专注于从放线菌中发现抗菌物质。从这个思路入手, Waksman 教授开始筛查土壤中可能存有的抗菌物质, 此项研究工作单调而繁琐, 犹如大海捞针, 绝非一人之力能够完成, 但 Waksman 教授坚信一定能找到有针对性的、能运用于人类医学治疗的抗菌素。

在药业巨头美国 Merck 公司的资助下, Waksman

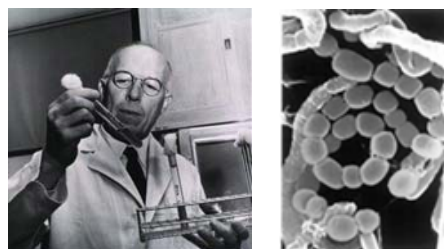
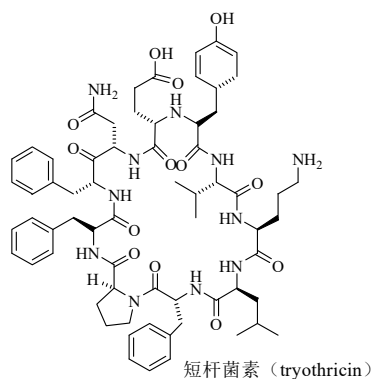


图 2 短杆菌素的化学结构、René Jules Dubos 和链霉菌 (从左至右)

Fig. 2 Structure of tryothricin, René Jules Dubos, and streptomycete (from left to right)

教授团队的 8 个博士生从 1939 年开始系统地研究微生物, 1939 年研究了 500 多种; 1940 年研究超过了 2 000 种, H. Boyd Woodruff 发现了他们课题组的第一个抗生素即放线菌素 (actinomycin, 又称更生霉素); 1941 年研究超过了 5 000 种; 1942 年筛选的菌种达到了 8 000 种, 发现了棒曲霉素 (clavacin)、烟曲霉酸 (fumigacin) 和链丝菌素 (streptothricin), 链丝菌素对包括结核杆菌在内的许多种细菌都有很强的抵抗力, 但是对人体的毒性太强。在研究链丝菌素的过程中, Waksman 教授及其同事开发出了一系列测试方法, 对后来链霉素的发现起到了至关重要的作用^[3-9]。

1942 年, Waksman 教授将 anti 和 biotic 连在一起, 创造了 antibiotic (抗生素) 这个词, 同时对其进行了精确定义, 专指由微生物产生的在稀释条件下即可抑制或杀死其他微生物的化学物质^[10-13]。1952 年, 在美国细菌学会上, Waksman 教授正式提议 “antibiotic”, 从此这个词在全世界被广泛应用。抗生素定义的提出将如溶菌酶 (lysozyme) 及大肠杆菌素 (colicin) 等类物质排除在了抗生素的范围以外, 为寻找和研究抗生素提供了一个清晰的理论基础。Waksman 教授不仅提出了抗生素的概念, 而且还制定了发现抗生素的系统方法, 并在其他实验室也得到了应用, 因此他被称为 “抗生素之父”。

1942 年 5 月, Albert Schatz (1920—2005, 图 3) 从罗格斯大学土壤学毕业后, 来到 Waksman 教授的实验室攻读博士学位, 并参与了放线菌素、棒曲霉素、链丝菌素等的研究工作。1943 年 10 月 19 日, Schatz 成功地从灰链霉菌 *Streptomyces griseus* 中提取出一种新的抗生素, Waksman 教授将其命名为链霉素, 研究成果发表在 1944 年的《实验生物学和医学协会会刊》(Proceedings of the Society



图 3 Albert Schatz 博士

Fig. 3 Dr. Albert Schatz

for Experimental Biology and Medicine) 上, 引起科学界的巨大轰动。在发现链霉素以后, Waksman 教授的研究团队仍在不懈努力, 先后又发现了灰霉素 (grisein)、新霉素 (neomycin)、弗氏菌素 (fradycin)、杀念珠菌素 (candididin)、制假丝菌素 (candidin) 等一系列具有抗菌作用的活性物质。

1944 年 3 月, 一批链霉素被送到梅奥医学中心 (Mayo Clinic's), 由 William Hugh Feldman 博士 (1892—1974) 和 Horton Corwin Hinshaw 博士 (1902—2000) (图 4) 进行动物和人体试验^[14-18]。当时的实验结果非常惊人, 链霉素不仅抗结核杆菌效果显著, 而且对多种动物没有毒性, 对多种形式的结核病, 如皮肤、骨、肺、脑膜、关节和泌尿道结核均有效。这是 Waksman 教授实验室发现的第一个没有毒性的抗生素, 后来也成为第一个用来治疗结核病的药物, Feldman 和 Hinshaw 也因此获得了 1952 年诺贝尔奖提名。尽管随后许多研究表明链霉素对人体并非完全无害, 过度使用仍会对听觉、前庭神经和肾脏等产生不良影响, 严重的甚至导致死亡^[19], 但在当时医药界对肺结核束手无策的情况下, 这种新发现的抗生素无疑成为许多肺结核患者的救命良药。随后链霉素也被证实对鼠疫、霍乱及伤寒等多种传染病也有效。作用机制研究表明链霉素主要与细菌体内的核糖体 30 S 亚单位结合, 抑制



图 4 William Hugh Feldman 博士 (左) 和 Horton Corwin Hinshaw 博士 (右, 图中右位者)

Fig. 4 Dr. William Hugh Feldman (left) and Dr. Horton Corwin Hinshaw (right, the right in picture)

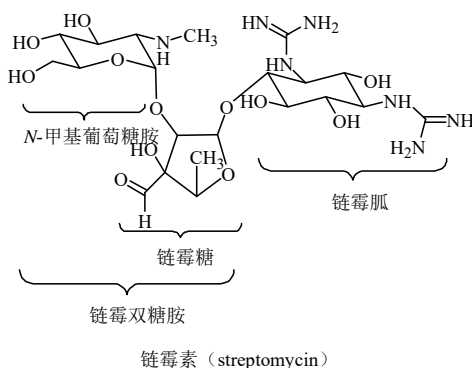


图 5 Folkers 教授和链霉素的化学结构

Fig. 5 Prof. Folkers and chemical structure of streptomycin

受到链霉素的启示, 开发了一大批和链霉素药理作用相似的抗菌药物, 它们都具有类似的化学结构, 因此统称为氨基糖苷类 (aminoglycosides) 抗生素。Folkers 博士还发现了新生霉素 (cathomycin) 和环丝氨酸 (cycloserine, 一种结核菌抑制药), 并领导了维生素 B₁₂ 晶体的分离提纯工作^[20-23]。

1946 年 Merck 公司投入 350 万美元建立了第一家制造链霉素的工厂。当时链霉素的工业制造大概可分成 4 个部分: 第 1 步是把链霉菌在培养液中发酵得到含链霉素 0.005% 的发酵液; 第 2 步是通过多种方法包括过滤、活性炭吸附、沉淀等得到链霉素粗品; 第 3 步是粗品的提纯, 以除去其中有毒的化合物和杂质; 第 4 步是把第 3 步的产品经过升华、磨碎等几道工序, 完成包装出售。由于 Merck 公司与 Waksman 及罗格斯大学协商将专利权归属罗格斯大学, 仅保留生产许可权, 随后 8 家医药企业开始同时生产链霉素, 使得这一抗生素迅速大量进入市场。1950 年 Solomons 等^[24]研究发现在链霉素的制备过程中生成的衍生物双 α -羟基链霉胺 [bis-(α -hydroxystreptomycin)-amine] 具有很高的毒性。值得一提的是, 从发明到实现大规模工业生产,

细菌蛋白质的合成, 使细菌不能正常生长或者代谢而死亡。

尽管在 20 世纪 40 年代, 核磁共振技术尚未发展起来, 化合物的结构仍需通过化学方法进行解析, 但 Merck 公司的 Karl August Folkers 博士 (1906—1997) 凭借着深厚的化学功底很快就确定了链霉素的平面结构 (图 5): 一个 *N*-甲基葡萄糖胺通过链霉糖和一个链霉胍相结合的大分子, 结果发表在 1948 年的《美国化学会志》(*Journal of the American Chemical Society, JACS*)。随后科学家们

链霉素仅仅经历了短短 3 年的时间, 成为新药研究与开发历史上的一个奇迹。

3 “世纪之争”^[14-18,25-26]

随着链霉素效益的产生, 围绕着链霉素知识产权的问题, 已经博士毕业的 Schatz 将其导师和罗格斯大学告上了法庭, 随后达成庭外和解, 罗格斯大学将 3% 的专利收入分给 Schatz。1952 年 10 月, Schatz 要求诺贝尔奖委员会承认其在链霉素发现中所做的贡献, 但是诺贝尔奖委员会仍将当年的诺贝尔生理学或医学奖单独授予了 Waksman 教授。

围绕着 Schatz 博士与 Waksman 教授对链霉素的贡献之争直到 21 世纪还在继续, 也引发了人们对科研工作中成果发现归属权的讨论。纵观链霉素的整个开发过程, Waksman 教授已经对土壤中微生物进行了 20 多年的系统研究, 特别是从 1939 年起先后组织超过 50 人把研究重点转移到从放线菌中寻找抗结核抗生素上来, 到 1943 年已经筛选了 10 000 余种微生物, 发现了数种抗生素, 建立起了一套完整的筛选方案。Schatz 进入 Waksman 教授实验室仅 3 个月就发现链霉素, 主要应该归功于 Waksman 教授设计的研究计划及已经完成的近万

种微生物筛选工作的经验积累,当然这也与 Schatz 博士的研究分不开。如果说 Fleming 等发现青霉素的过程多少有些偶然因素的话,那么链霉素的发现则是 Waksman 教授倾其一生精力、持之以恒,“巧妙地、系统地 and 成功地研究土壤微生物才导致了链霉素的发现”(Nobel Committee's wording)。这也正是为什么发现青霉素是 3 人获奖,而发现链霉素是 Waksman 教授独自一人获奖的原因。但是不可否认,在链霉素成功发现的道路上,许多人都做出了重要的贡献,包括 Koch 发现了结核杆菌;Dubos 从土壤微生物中发现具有抗菌作用的短杆菌素;病理学家 Beaudet 提供给 Waksman 放线菌菌株;Waksman 及众多学生系统研究了土壤中多种微生物;Schatz 从灰链霉菌中分离出链霉素;Folkers 确定了链霉素的结构;Feldman 和 Hinshaw 进行了大量动物和临床研究。也可以说,链霉素的发现是集成了多个学科门类的许多科学家的智慧和艰辛劳动的结晶。

4 结语

人类利用天然产物作为药物来治疗疾病的历史悠久,现在天然产物仍然是发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要来源^[27-30]。Waksman 教授在科学研究上最大的贡献是制定了发现抗生素的系统实验方法并被其他实验室所应用,当然也包括发现链霉素,他的这些贡献极大地推动了 20 世纪 40 年代抗生素的发展。Waksman 教授一生中发表了近 500 篇论文和 28 部著作,除了发现链霉素以外,还发现了 20 多种其他抗生素,建立了放线菌链霉菌属 *Streptomyces*, 与 Arthur T. Henrici 共同合作重新划分了放射菌(actinomycete)的分类系统,他采用的深层培养方法(submerged culture approach)推广到了 Merck 公司用来生产青霉素和链霉素。很多人认为 Waksman 教授是真正的抗生素之父,而不是 Fleming。

20 个世纪 40 年代青霉素和链霉素的发现可以说是在短时间内治愈了许多困扰了人类数千年的各种外伤感染和肺结核等顽疾,大幅度地降低了人类的死亡率,明显提高了人类的平均寿命,甚至可以说改变了人类的发展进程;特别是极大地鼓舞了科学家研究抗生素的信心,从此迎来了抗生素研究与发展的黄金时代,抗生素的研究进入了有目的、有计划、系统化的阶段,为人类医学的突破指引了前进的方向。在短短的 10 余年间,相继又发现了金霉

素(aureomycin, 1947)、氯霉素(chloramphenicol, 1948)、土霉素(terramycin, 1950)、制霉菌素(nystatin, 1950)、红霉素(erythromycin, 1952)、卡那霉素(kanamycin, 1958)等,同时还建立起了大规模的抗生素制药工业。抗生素在人类与疾病作斗争的发展史上留下了辉煌的一页^[31-35]。

虽然抗生素的发现改变了 20 世纪的医学进程,但是非常遗憾的是抗生素的不合理应用甚至滥用导致了严重的耐药性。最近几年结核病又有抬头趋势,据世界卫生组织(WHO)报道,2014 年全世界约有 960 万人患结核病,其中 150 万人死于该疾病。结核病还是艾滋病毒阳性患者的首要死因,2015 年三分之一的艾滋病患者的死亡是由结核病引起的。我国是结核病发病人数较高的国家,仅次于印度。2016 年 WHO 世界防治结核病日的主题是联合起来消除结核病。但是新的抗生素的研发越来越困难,目前临床上应用的抗生素基本都是 20 世纪 80 年代以前发现的,近 30 年来抗生素的研究难有新的突破。

本文为《天然药物化学史话》系列文章之一。文中部分图片源自网络,在此向原作者表示衷心感谢。

参考文献

- [1] Waksman S A. Society of American bacteriologists: Abstracts of papers. Bacteria, actinomycetes and fungi in soil [J]. *J Bacteriol*, 1916, 1(1): 81-101.
- [2] Waksman S A, Starkey R L. Partial sterilization of soil, microbiological activities and soil fertility. III [J]. *Soil Sci*, 1923, 16(5): 343-358.
- [3] Waksman S A, Woodruff H B. Actinomyces antibioticus, a new soil organism antagonistic to pathogenic and non-pathogenic bacteria [J]. *J Bacteriol*, 1941, 42(2): 231-249.
- [4] Waksman S A, Tishler M. The chemical nature of actinomycin, an antimicrobial substance produced by actinomyces antibioticus [J]. *J Biol Chem*, 1942, 142(2): 519-528.
- [5] Waksman S A, Horning E S, Spencer E L. The production of two antibacterial substances, fumigacin and clavacin [J]. *Science*, 1942, 96(2487): 202-203.
- [6] Waksman S A, Woodruff H B. Streptothricin, a new selective bacteriostatic and bactericidal agent, particularly active against gram-negative bacteria [J]. *P Soc Exp Biol Med*, 1942, 49(2): 207-210.
- [7] Schatz A, Bugie E, Waksman S A. Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against

- gram-positive and gram-negative bacteria [J]. *P Soc Exp Biol Med*, 1944, 55(1): 66-69.
- [8] Jones D, Metzger H J, Schatz A, et al. Control-of gram-negative bacteria in experimental animals by streptomycin [J]. *Science*, 1944, 100(2588): 103-105.
- [9] Schatz A, Waksman S A. Effect of streptomycin and other antibiotic substances on mycobacterium tuberculosis and related organisms [J]. *P Soc Exp Biol Med*, 1944, 57(2): 244-248.
- [10] Waksman S A. On the classification of actinomycetes [J]. *J Bacteriol*, 1940, 39(5): 549-558.
- [11] Waksman S A, Woodruff H B. Selective antibiotic action of various substances of microbial origin [J]. *J Bacteriol*, 1942, 44(3): 373-384.
- [12] Waksman S A, Henrici A T. The nomenclature and classification of the actinomycetes [J]. *J Bacteriol*, 1943, 46(4): 337-341.
- [13] Waksman S A. Production and activity of streptothricin [J]. *J Bacteriol*, 1943, 46(3): 299-310.
- [14] Hinshaw H C, Feldman W H. Streptomycin: A summary of clinical and experimental observations [J]. *J Pediatr*, 1946, 28(3): 269-274.
- [15] Heilman D H, Heilman F R, Hinshaw H C, et al. Streptomycin: Absorption, diffusion, excretion and toxicity [J]. *Am J Med Sci*, 1945, 210(5): 576-584.
- [16] Hinshaw H C, Feldman W H, Pfuete K H. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis [J]. *Am Rev Tuberc*, 1946, 54(3): 191-203.
- [17] Hinshaw C, Feldman W H, Pfuete K H. Treatment of tuberculosis with streptomycin [J]. *J Am Med A*, 1946, 132(13): 778-782.
- [18] Hinshaw H C, Feldman W H. Streptomycin in treatment of clinical and experimental tuberculosis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 1946, 48(2): 175-182.
- [19] 臧玉淦, 秦廷权. 链霉素对于神经结构的毒害 [J]. 解剖学报, 1963, 6(2): 107-124.
- [20] Olson R E. Karl August Folkers (1906—1997) [J]. *J Nutr*, 2001, 131(9): 2227-2230.
- [21] Harris S A, Stiller E T, Folkers K. Structure of vitamin B6. II [J]. *J Am Chem Soc*, 1939, 61(5): 1242-1244.
- [22] Harris S A, Folkers K. Synthesis of vitamin B6 [J]. *J Am Chem Soc*, 1939, 61(5): 1245-1247.
- [23] Kuehl F A, Peck R L, Hoffhine C E, et al. Streptomyces antibiotics. XVIII. Structure of streptomycin [J]. *J Am Chem Soc*, 1948, 70(7): 2325-2330.
- [24] Solomons I A, Regna P P. Bis-(α -hydroxystreptomycyl)-amine, a toxic derivative of streptomycin¹ [J]. *J Am Chem Soc*, 1950, 72(7): 2974-2977.
- [25] Hinshaw H C, Garland L H. *Diseases of The Chest* [M]. Philadelphia: Stanford University School of Medicine, 1956.
- [26] Kingston W. Streptomycin, Schatz V. Waksman, and the balance of credit for discovery [J]. *J Hist Med Allied Sci*, 2004, 59(3): 441-462.
- [27] 郭瑞霞, 李力更, 付炎, 等. 天然药物化学史话: 奎宁的发现、化学结构以及全合成 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2737-2741.
- [28] 张铁军, 王于方, 刘丹, 等. 天然药物化学史话: 青蒿素——中药研究的丰碑 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3351-3361.
- [29] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [30] 王于方, 付炎, 吴一兵, 等. 天然药物化学史话: 雷帕霉素 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 623-630.
- [31] Abastado P. 20th Century at a glance: The streptomycin story [J]. *Med Sci*, 2006, 22(5): 544-547.
- [32] Pringle P. *Experiment Eleven: Dark Secrets Behind The Discovery of A Wonder Drug* [M]. New York: Bloomsbury Publishing, 2012.
- [33] Comroe J H. Pay dirt: The story of streptomycin. Part I. from Waksman to Waksman [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1978, 117(4): 773-781.
- [34] Yaqub F. Historical profile. Selman Abraham Waksman [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2(9): 694-695.
- [35] Schatz A. The true story of the discovery of streptomycin [J]. *Actinomycetes*, 1993, 4(2): 27-39.