

阿司匹林的三生三世

于逢淼², 盛阳², 李婵玥², 李宝^{1,*}

¹ 华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

² 华中科技大学同济医学院基础医学院, 武汉 430074

摘要: 阿司匹林自问世以来便受到广泛关注, 随着现代医学对其化学特性和临床机制的研究试验, 其临床应用范围不断得到拓展。本文主要以第一人称视角, 通过小说的形式介绍了阿司匹林的发展历史、作用机理和现代研究进展, 并且对其发展前景进行展望, 以期读者对其应用获得较为深入的了解。

关键词: 柳树叶, 水杨酸, 阿司匹林

中图分类号: G64; O6

The Three Lives of Aspirin

Fengmiao Yu², Yang Sheng², Chanyue Li², Bao Li^{1,*}

¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China.

² School of Basic Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China.

Abstract: Since its advent, aspirin has garnered wide attention. With modern medical research and trials focusing on its chemical properties and clinical mechanisms, the scope of its clinical applications has been continuously expanded. This paper, written from a first-person perspective and in the form of a novel, introduces the history, mechanism of action, and modern research developments of aspirin. Additionally, it provides an outlook on its future development to offer readers a deeper understanding of its applications.

Key Words: Willow leaves; Salicylic acid; Aspirin

我是阿司匹林(Aspirin), 来自于自然, 崛起于合成, 从解热止痛的功臣, 变成消化道出血的凶手, 因此我被人类雪藏。重生后我又被人类应用于新的领域, 发挥自己别样的作用。为了让大家更了解我, 我将自己的经历写成小说向大家介绍一下。

1 第一世——混沌中的初生

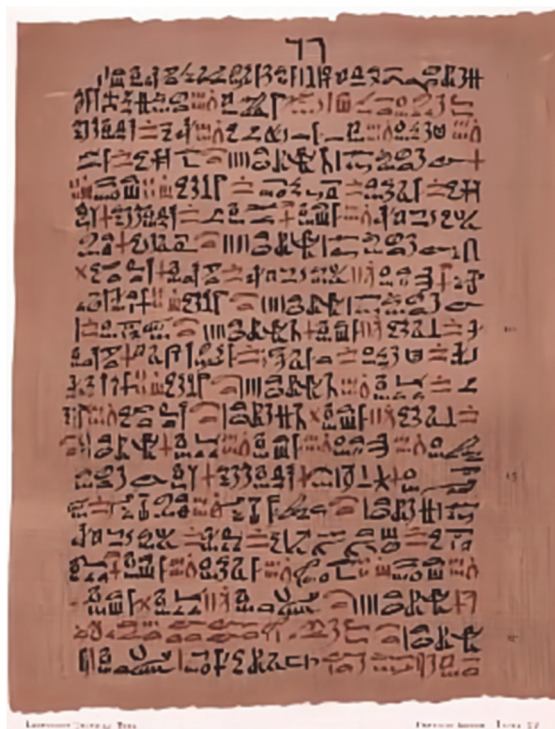
在人类文明诞生之前的漫长的岁月中, 我安详沉睡在自然界的植物中, 静静等待着被发现, 等待着属于我的历史被书写。

这是我的第一世。在我模糊的记忆里, 这是公元前的古埃及, 人类文明尚处于萌芽阶段, 模仿其他动物试着用各种植物缓解疼痛。误打误撞之中, 人们惊奇地发现了柳树叶的止痛功能。即便并没有发现藏身于柳树之中的我, 人们仍将这伟大的发现记录在他们古老的文献中^[1]。就这样, 人类的历史中首次留下了我的影子(图1)。

收稿: 2024-02-18; 录用: 2024-07-01; 网络发表: 2024-08-23

*通讯作者, Email: libao@hust.edu.cn

基金资助: 湖北本科高校省级教学改革研究项目(2023040); 国家自然科学基金(92161123)

图1 古老的《埃伯斯草书》^[2]

在人类真正揭开我的神秘面纱之前，他们对我的探索就取得了不小的进步。在我的记忆中，大约是在公元前400年，当时在古希腊被人们尊称为“医学之父”的希波克拉底就已经提出了通过嚼柳树树皮来治疗发热以及炎症性疼痛的设想。同时，妇女分娩中巨大的疼痛也可以通过服用柳树叶煎制的茶水得到缓解^[2]。

无独有偶，在中国，人们同样也发现了我的作用。中国民间早有“榆树救荒，柳树祛病”的说法，中国医学著作《神农本草经》和《本草纲目》对我的居所柳树的功效也有相关记录。如《神农本草经》中有“柳之根、皮、枝、叶均可入药，有祛痰明目，清热解毒，利尿防风之效”等记录。可见古人们早已在观察自然、探索自然、熟悉自然、利用自然的过程中，认识到了柳树在医药方面的价值。

可叹的是，在此后的几千年中，人们对我的认知几乎是原地踏步。你们只肤浅地知道柳树皮有消炎镇痛的作用，却不知道其中发挥作用的究竟是何方神圣。更让我扼腕的是，中世纪时，西方社会暗无天日，人们被愚昧的糟粕蒙蔽双眼，柳树治病相关的药方和几千年来珍贵厚重医学知识转眼间消失在人们视野中。

失望叹惋之中，我以为又要在黑暗中沉睡，结束我这一世的岌岌无名时，我的朋友——一位了不起的牧师——爱德华·斯通的出现让我在18世纪重现天日。

在家乡夏季柳树成荫的溪边散步时，这位牧师不经意地尝了一片随手摘下的柳树叶，如此偶然的举动奇妙地推动了我命运的齿轮。他惊讶地发现这种几乎随处可见的树叶跟金鸡纳树皮——那时人们所知的疟疾的头号杀手的味道十分相似。尽管当时金鸡纳树皮已经被人们发现并运用于临床治疗当中，但它被西班牙所垄断，这种药往往是天价，且产量稀少、供不应求。对于正饱受疟疾摧残的英国，对于无数丧命于疟疾而负担不起的患者，找到解药的重要性不言而喻。斯通牧师灵光一现：既然柳树皮能跟金鸡纳树皮有相似的味道，那么这两者是否有相同的治疗疟疾的作用呢？这一灵感的迸发令他激动不已。在一位面包师的支持下，他将采集的许多柳树皮磨成粉末。紧接着，斯通将所得粉末提供给患者并进行了长达5年的实验和观察，皇天不负有心人，他欣慰地发现：柳树皮也拥有

治愈大部分疟疾患者的能力^[2]。之后他将自己的发现上报给皇家学会，轰动一时。就这样，人类在发现我的历程上迈出了一大步。然而，尽管我的朋友斯通向人们再次证明了柳树皮所具有的价值，但可惜的是，我与他之间仍有着深深的误解。许多个世纪之后，人们才将这个误会解开。他们证实，柳树皮中真正起作用的物质，也就是我，只能起到退烧止疼等表面作用，而不能杀死疟原虫。我辜负了斯通的期望，治标不治本的特性使我仍然无法将所有患者从疟疾手中救出。

这一世如此漫长，如此跌宕，从一处阴霾走向了另一片黑暗，人们还没有真正认识我，尽管他们在不知不觉中已经学会在某些方面运用我，但对我更多的是误解与滥用。

2 第二世——乱世中的重生

也许是感觉不公，老天也为我打抱不平，我来到了第二世。

无独有偶，法国的药学家Henri Leroux、意大利的化学家Raffaele Piria让我从我的襁褓——水杨苷(Salicin)中诞生出来^[3]；1833年，柏林的生物碱专家卡尔洛维格从中分离出一种新的酸，并将其命名为绣线菊酸；可喜的是Piria与我的缘分未断，他又从水杨苷晶体中提取出了新东西，并命名为水杨酸^[4]，也就是我的前身。尽管效果不错，但我的这一前身还有个不容忽视的缺点，就是会使服用者的嘴巴、喉咙和胃部感到不适，长此以往，病人不愿服用，所以我的前身的应用并不广泛，然而——这一世的我，有些不同了，冥冥之中似乎是与什么东西发生了结合。原本的我长这样：苯基是我大大的脑袋，羧基是我的两条腿，而羟基是我短小的辫子。

谁又能知道，我与醋酐间竟发生了奇妙的化学反应。如图2所示，因为他，我把短辫留成长发，成了乙酰基，又生下孩子醋酸。这都要归功于法国科学家C. F. Charles-Frederic Gerhardt和德国化学家Felix Hoffmann。如果没有前者的牵线搭桥，我可能无法完成从水杨酸到乙酰水杨酸的蜕变；如果没有后者的化繁为简、去芜存精，我也无法得到如此纯粹的净化^[3]。就这样，许多同我长得一样的兄弟姐妹来与我作伴了。

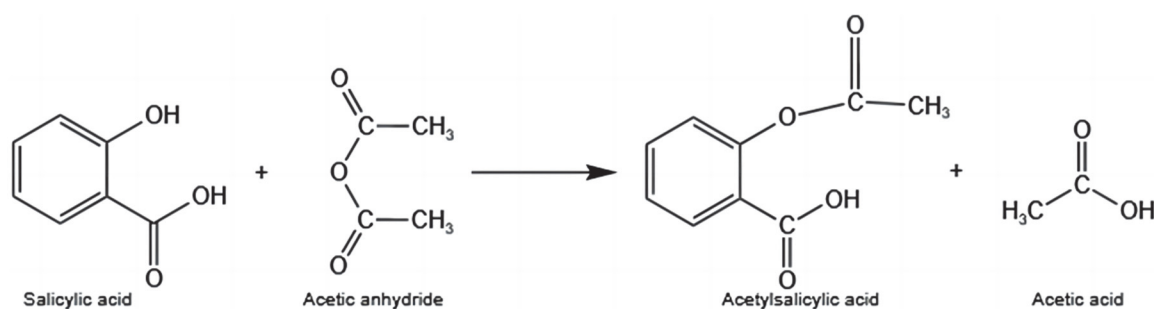


图2 水杨酸的结构式及其乙酰化

拜尔公司希望我们这些乙酰水杨酸能够尽快投入市场，但为了不让人发现我的诞生方法，只好给了我一个新名字——Aspirin (阿司匹林)，“a”代表乙酰化，“spir”为绣线菊名字中的部分字母，“in”为后缀。改名之后，我便以阿司匹林的“代号”行走于人类身体当中，帮助人们止痛消炎，为公司获利不少。终于，我成为了名声显赫的贵族。

可惜，好景不长，我的后辈——功效比我更强、副作用比我更少的药品抢占了我原有的市场：论长跑耐力，我比不上乙酰氨基苯酚；论短跑速度，我更不如对异丁苯甲酸。

我确实能降低心血管病的发生，但与此同时也会增加消化道黏膜损伤、出血的风险。能够抑制环氧合酶的作用，进而抑制前列腺素的作用。这本是能够让我止痛消炎的优点，不曾想，这把双刃剑同时也成为我破坏消化道的罪证。前列腺素能够保护胃肠道，少了它，胃粘膜的血流量、粘液、碳酸氢盐合成分泌减少，从而使保护作用大大减弱(图3)。

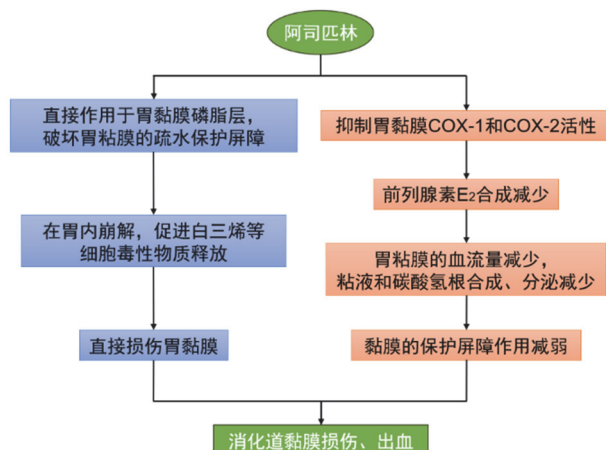


图3 阿司匹林导致消化道出血的原因

我承认我犯下的错误，可这也并非是我一手促成的，岂能让我独自承担后果。明明Hcy蛋白也在各种外界攻击下扩大自己的军队来占据人类体液并刺激到无辜的血管平滑肌增生，从而导致动脉粥样硬化进展并使血小板形成增加。谷胱甘肽在合成路上重重受阻使得抗氧化能力每况愈下，像多米诺骨牌一样叠加的效应增加了我对胃肠道的伤害作用，为何它轻易逃脱了人们的责备？另一个同伙CRP蛋白对炎症反应又很敏感，肝脏在人体受损时会合成大量CRP蛋白来叫醒内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等将军，再释放内皮素-1和内皮素-1免疫复合物这两位得力战将，使可怜的血管内皮细胞叫苦不迭。它又是如何撇清责任的呢？

当人们把全部责任推到我身上时，我百口莫辩，只能怪世人不了解我，他们不知是谁把我一同拉下深渊。独独我遭受冷落、唾弃，最终没落，死于人们葬送我的寒冬。

3 第三世——盛世中的新生

再次睁开眼时，我发现自己重生了，这一世，我不再是受人唾弃的没落贵族，而是一个勤勤恳恳的“打工人”。1982年，我的恩人，一位叫John Vane的英国科学家给予了我新生，他挖掘出了我另一个特性——抗凝机制^[5]。我的死敌前列腺素中的一种血栓素A₂ (TXA₂)具有强烈的促血小板聚集的作用，因此它会促使血液凝固。而我可以抑制环氧合酶COX的合成来使TXA₂受到抑制，从而阻止血小板聚集，达到防止血栓形成的作用(图4)。

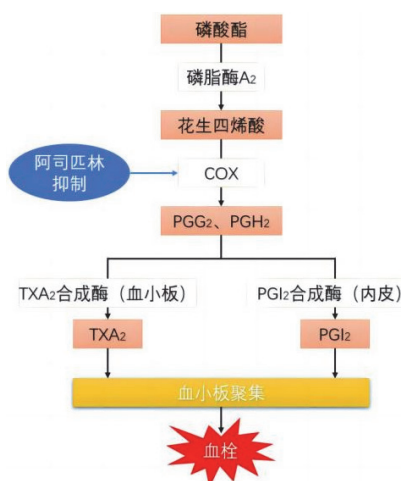


图4 阿司匹林防止血栓形成的作用机制

我在人体内可以抗血小板凝结，如图5所示。

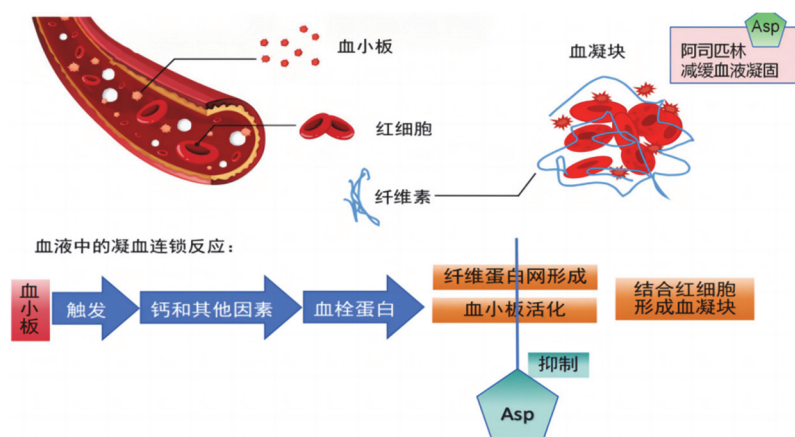


图5 阿司匹林影响血小板变“粘”的过程

心脑血管疾病常常是由血液堵塞动脉造成的，而我恰恰可以防止血液凝结，因此人们将我投入到了心脑血管疾病的临床应用中。

在工作中，我遇见了我的可遇不可求的知己——氯吡格雷。他和我一样被投入到心脑血管的临床应用中，但我们有着不同的工作方式。他可以有针对性地阻断二磷酸腺苷的作用并减弱其对血小板受体的附着能力，从而避免由之引发的一系列反应如以二磷酸腺苷为媒介的糖蛋白GPIIb/III α 复合物的活化过程等^[6]，进而防止血液凝固及血管再次变细的情况发生(表1)。

由于天生的缘分和命运使然，我和氯吡格雷被视为生死之交。在我看来，没有什么比得上我们在作战之前共同待在一个小小的药品箱内规划策略、激情四溢地讨论怎样才能让我们的药物效果达到极致更令人兴奋的事情了！我喜欢与他在战争中的互动体验——他是抗二磷酸腺苷的主力军，我是负责对付环氧合酶的战士。通过彼此间的完美协作，我们可以有效控制住那些患有突发性的脑梗缺血患者的炎症状况，从而推动他们的神经系统康复进程并且提升他们的生活自理水平。就这样，我又迎来了药生第二春。

而后，我又在别的领域立下赫赫战功。“内科健康医学研究”杂志于1988年宣布我可以减少心肌梗塞的发生概率这一事实，这也证明了我对冠状动脉疾病的贡献^[7]；1997年，《柳叶刀》刊登了一项大型的研究——“The International Stroke Trial (简称IST)^[8]”和另一个名为“The Chinese Acute Stroke Study”(简称CAST)的大型项目^[9]。这两次重要的科学实践进一步巩固并提升了我作为治疗急性脑梗出血的重要角色的声誉与认可度。感谢以上这些实验，时隔多年，我终于重回了“医药之王”的宝座。近些年，人们又发现我可以预防和治理结肠癌。研究表明COX-2在结肠癌细胞内有过度表达现象，伴随环境中显示出PGE2含量的增加。而我对COX-2的抑制作用可有效地降低结肠癌组织的PGE2浓度，从而控制和预防结肠癌。此外，我还可以削弱COX-1与COX-2的活化能力，并降低VEGF及EGFR等基因的表达量，进而阻碍肿瘤血管的形成^[10]。

更让我喜不自胜的是，最近我又成为人们的研究热点。澳大利亚莫纳什大学的研究人员公布的一项研究表明，65岁以上的老年人使用低剂量的我可以降低糖尿病的发病率^[11]。越来越多的人认可了我的工作能力，终于，勤勤恳恳的付出和兢兢业业的态度让我名利双收，转眼间，轻舟已过万重山。

作为医药界的一颗明珠，其实我身上还有许多未被探索的奥秘，还蕴藏着许多等待发掘的潜力，但我相信，明珠终不会蒙尘。以人类对我的研究速度，可能在不久的将来我就会被投入到各类临床实验中，继续为治病救人奉献我自己。

表1 主流RCT*研究设计

研究内容	发表年份(年)	研究对象	研究人种	治疗时间窗	试验组	对照组	双抗		主要疗效结局	主要安全性结局
							治疗维持时间(d)	随访时间		
FASTER研究	2007	轻型卒中(NIHSS评分53分)或TIA	白种人	24 h内	氯吡格雷: 首日300 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg·d ⁻¹ ; 阿司匹林: 首日至第90天81 mg·d ⁻¹	阿司匹林: 首日至第90天81 mg·d ⁻¹	90	90	新发卒中(缺血性或出血性)	轻中重度出血
CHANCE研究	2013	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA(ABCD ² 评分24分)	黄种人	24 h内	氯吡格雷: 首日300 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg·d ⁻¹ ; 阿司匹林: 首日75–300 mg, 次日至第21天75 mg·d ⁻¹	阿司匹林: 首日75–300 mg, 次日至第90天75 mg·d ⁻¹	21	90	新发卒中(缺血性或出血性)	中至重度出血事件
CLAIR亚组研究	2014	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA	黄种人	7 d内	氯吡格雷: 首日300 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg·d ⁻¹ ; 阿司匹林: 首日至第90天75–160 mg·d ⁻¹	阿司匹林: 首日至第90天75–160 mg·d ⁻¹	7	7	次日超声证实出现微栓塞信号	出血性并发症、全因死亡率
POINT研究	2018	轻型卒中(NIHSS评分≤3分)或TIA(ABCD ² 评分24分)	白种人(75%), 黑人(20.4%)、亚裔(3%)、其他(1.5)	12 h内	氯吡格雷: 首日600 mg 负荷剂量, 次日至第90天75 mg·d ⁻¹ ; 阿司匹林: 首日至第90天75–160 mg·d ⁻¹	阿司匹林: 首日至第90天50–325 mg·d ⁻¹	90	90	复合结局(缺血性卒中、心肌梗死、血管源性死亡)	大出血

* RCT指随机对照临床试验(Randomized Controlled Trial)

4 结语

我的这三世跌宕起伏、一波三折, 拥有过不同的名字和经历, 有过被冷落、被误解、被抛弃, 也有过被支持、被赞扬、被认可。穿过无数风雨, 在黑夜与黎明的交替中, 最终, 我找到了生命的意义——作为一个普通药物治疗疾病, 作为一个普通材料为人类提供研究方向。

上古以降, 沉淀的历史太厚重, 正是无数普通药物挽救了无数生灵的生命, 也正是无数的研究者如流星般的出现, 点亮了这一片片黑夜, 抚平了那一阵阵伤痛。也许在未来的某一天, 我会以全新的面貌和人类再见, 届时, 历史的星空将会更加无垠灿烂。

参 考 文 献

- [1] 神药阿司匹林的前世今生. [2024-08-21]. <https://www.drugtimes.cn/2021/12/27/shenyaoasipilindeqianshijinsheng/>
- [2] 汪芳. 中国全科医学, 2016, No. 19, 26.
- [3] Fuster, V.; Sweeny, J. M. *Circulation* 2011, 123 (7), 768.
- [4] Waltersneider. *BMJ* 2000, 321 (7276), 1591.
- [5] Goldstein, J. L.; Scheiman, J. M.; Fort, J. G.; Whellan, D. J. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2016, 68 (2), 121.

- [6] 卢言雪, 王莹, 窦彩艳. 中西医结合心血管病电子杂志, **2022**, *10* (02), 55.
- [7] 国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 中华内科杂志, **2017**, *56* (1), 81.
- [8] Sandercock, P. A.; Collins, R.; Counsell, C. E.; Farrell, B.; Peto, R.; Slattery, J.; Warlow, C. P.; Anderson, S. A.; Bowie, A. J.; Boyle, J.; *et al.* *Lancet* **1997**, *349* (9065), 1569.
- [9] Chen, Z. *Lancet* **1997**, *349* (9066), 1641.
- [10] 吴晓婷, 史昕艺, 高玉婧, 路志国, 王芳. 医学综述, **2021**, *27* (24), 4821.
- [11] Zoungas, S.; Zhou, Z.; Owen, A. J.; Curtis, A. J.; Espinoza, S. E.; Ernst, M. E.; Woods, R. L.; Orchard, S.G.; McNeil, J. J.; Murray, A. M.; *et al.* *Lancet Diabetes Endo.* **2024**, *12* (2), 98.