

华法林：从毒药到良方

方洲¹, 张致豪¹, 蒋炜涵¹, 陈建成^{2,*}

¹ 南京大学新生学院安邦书院, 南京 210023

² 南京大学化学化工学院, 南京 210023

摘要: 源起于发霉甜苜蓿, 脱胎于生化实验室, 华法林先生起初作为一种强力灭鼠毒药大杀四方。然而, 在进入医药领域的道路上, 他却因毒药的身份标签和种种流言而饱受质疑和反对。科学家们揭示了华法林抗凝血的机制, 并证明了华法林抗凝治疗对患者的益处。从此, 华法林先生以及他的衍生物们成为了抗凝治疗和防治鼠害的前线战士。

关键词: 抗凝药物; 双香豆素; 维生素K; 维生素K环氧化物还原酶

中图分类号: G64; O6

Warfarin: From Poison to Cure, the Remarkable Journey of a Molecule

Zhou Fang¹, Zhihao Zhang¹, Weihan Jiang¹, Kin Shing Chan^{2,*}

¹ Anbang Academy, College of First-Year Students, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

Abstract: Originating from moldy sweet clover and developed in a biochemical laboratory, warfarin was initially deployed as a potent rodenticide. However, its journey into the medical field was met with skepticism and opposition, largely due to its reputation as a poison and circulating rumors. Scientists eventually uncovered warfarin's anticoagulant mechanism and demonstrated the benefits of its use in anticoagulation therapy for patients. Since then, warfarin and its derivatives have become key agents in both anticoagulant treatment and rodent control.

Key Words: Anticoagulant; Dicoumarol; Vitamin K; Vitamin K epoxide reductase

1 序：毒鼠英雄的末日

20世纪40年代末的一个夏天, 著名的“华法林案”宣布开庭审理。消息一出, 立刻掀起了轩然大波——这位昔日的灭鼠高手, 曾经以惊人的毒鼠成绩冠绝全球, 成为人们抗击鼠害、保卫家园的不二之选。不久前, 甚至有传言说其能够治疗某些特定的疾病, 堪称拯救人类的一味“神药”。然而, 正是这些“神药”的传言, 让红极一时的华法林堕入质疑和否定的深渊……

但不为华法林先生所知的是, 与此同时, 科学家们积极开展研究, 试图证明他的药用功效; 医生们坚持保留他的地位, 并支持将他纳入药方; 甚至人类总统也挺身而出, 以身试药, 为他声援。迎接华法林先生的是光明还是末日? 成败在此一举! 华法林先生究竟是良是毒? 皆由世界审判。

2 杀手的前世今生

华法林先生被两名警察押送进了法庭。庭上, 他穿着一身不太合身的西装, 眼里布满红血丝,

收稿: 2024-06-11; 录用: 2024-08-12; 网络发表: 2025-01-02

*通讯作者, Email: kschan@nju.edu.cn

基金资助: 南京大学百位名师邀约项目; 南京大学国际化课程建设项目; 南京大学聘请短期国外专家项目

尽显憔悴之态。明眼人都看得出来，这场硬仗着实耗费心力。

法庭外人群熙攘，人们的呼声在华法林现身的那一刻达到了顶峰，大家都想一睹这位“灭鼠高手”的真容。有不明就里的人探出脑袋，小心地向周遭人询问着来龙去脉。一石激起千层浪，叽叽喳喳的人群立刻给出了答复。

“我作证！华法林先生就是好人！”尖刻的嗓音在嘈杂中脱颖而出，声音的主人是一位老太太，“以前我们家鼠灾泛滥，华法林先生比猫管用，三下五除二就帮我解决了那些可恨的老鼠。”

一语言毕，立即获得了周遭人的赞同。毕竟，他们都曾饱受鼠患的困扰。

“呵呵，”人群里的一位农场主冷笑了几声，“好人？我看你们都被它的外表给蒙骗了，这位华法林先生的前身可是臭名昭著的双香豆素。”

“双香豆素？”众人倒吸一口凉气。

“就在十几二十年前，我们的农场里有许多奶牛都因为伤口大量出血而离奇死亡。经过检查，兽医高度怀疑是饲料中的甜苜蓿出了问题。可是当时正值经济大萧条，我们哪有钱去购买干净的饲料？只能眼睁睁看着农场里的奶牛死掉！直到1933年，我的一位朋友Carlson终于下定决心，带着死掉的奶牛和那些甜苜蓿，连同一罐没有凝结的奶牛的血，在暴雪中驱车两百公里，闯入了威斯康星大学生化学家Karl Link的实验室。那之后我们又等了将近十年，才从Link的口中得到关于凶手的消息——他就是双香豆素，也就是你们口中好人的前身^[1]。”

“哎！”旁边的一位青年听了农场主的这段话之后握紧了双拳，愤慨道，“太可恶了，我要是法官，一定要判华法林绞刑！”

“要我说，绞死也不能平息这罪过！”有人附和道。

一位穿着颇为考究的人轻轻摇了摇头，“事实上，这也不能全怪华法林。”人群又再一次被这个模样沉静的年轻人吸引，有人认出来他便是生化学家Karl Link的学生Campbell先生。

Campbell推了推眼镜，道：“1939年，也就是拿到那些样本的六年之后，我们实验室成功提取出了双香豆素(dicoumarol)，并证实它具有一定的抑制凝血的作用。其实早在一个世纪以前，一位法国药剂师早已发现并分离了他的前体——香豆素(coumarin)^[2]，这是一种常见的植物次生代谢物，原被植物们用于自我保护，具有味苦、能抑制采食者食欲的特性。作为植物们赖以自保的重要手段之一，香豆素及其多种衍生产物广泛分布于自然界中的植物体内^[3]，天然的香豆素主要可以分为六种类型(图1)。而当时被广泛作为牲畜草料的甜苜蓿，恰恰富含香豆素，其经自发或曲霉菌的介导，转化为双香豆素(图2)。之后，我们在将其人工合成的同时，也合成了100多种香豆素衍生物。你们所说的华法林(warfarin)，就是当时合成的一百多种香豆素衍生物中，凝血效果最佳的一种——No. 42^[4]，华法林属于六大类香豆素衍生物中的第六类——双香豆素类(bicoumarins)。”

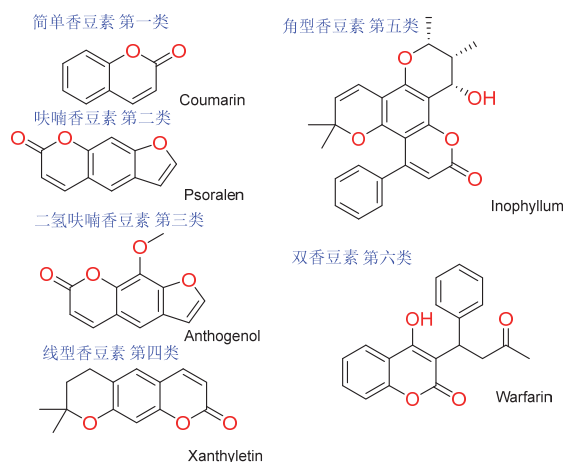


图1 六大类香豆素衍生物

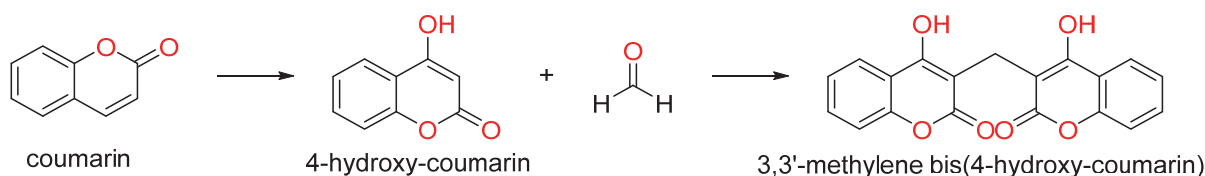


图2 香豆素转化为双香豆素的生理过程

“虽然双香豆素在上个世纪犯下的滔天大罪不容忽视，但如今的华法林先生，” Campbell提高了音量，“确实在灭鼠方面发挥着巨大的作用。”

“但我们怎么确保华法林先生(图3)今后不为非作歹呢？不管是前身杀死了奶牛，还是今世消灭了老鼠，我们都不得不承认，他归根结底就是个杀手。”人群里一个声音小声辩驳。

眼看着激烈的辩论一触即发。这时，一个人大声喊道：“马上开庭了，请旁听法庭辩论的人有序进场。”这时人们的争吵声才淹没在匆忙的脚步声中。

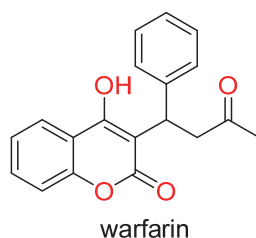


图3 华法林的结构式

3 法庭上舌战群儒

“肃静！”锒亮的法槌敲了一下，发出庄严神圣的声响，“请双方陈述自己的观点。”

“近几年来，华法林先生作为一位灭鼠高手，彻底改写了人类防治啮齿动物的历史，对人类做出了巨大的贡献。”被告方律师率先说道。

“而且，早在华法林上市之时，Link教授已经敏锐地发现双香豆素与维生素K结构的相似性。利用香豆素对维生素K的拮抗作用，可以抑制血栓的形成。同理，抗凝作用良好的华法林也适合作为抗凝药在临床上使用。”他继续补充道。

“原告，你是否对此观点有异议？”法官转向原告。

原告律师站起身来，冷笑道：“如果我没记错的话，当时早就有医生尝试使用双香豆素治疗血栓了。可结果呢？经过一系列的治疗，很多血栓患者反而出现了凝血功能低下的症状，甚至因出血症而死亡。况且，一直以来，临床上广泛使用一种叫作肝素的天然抗凝血物质作为抗凝剂。放弃成熟的凝血方案，应用如此危险的药物，简直是置患者的生命安全于不顾！”

人群又沸腾了起来。法官敲了敲法槌，维持着法庭纪律。

“这是严厉的指控，”被告律师厉色道，“当时医生们并未在患者服用华法林期间同时补充维生素K以缓和过强的药效，这才造成如此严重的事故。”

“法官大人，我请求证人出席。”前门打开，走进法庭的正是刚刚在庭外激昂陈词的Campbell和几位颇有盛名的科学家。

“证人，请开始你的陈述。”

Campbell点了点头，不紧不慢地说道：“1951年，一位穷困潦倒的农民企图使用华法林自杀，被送往医院后，医生对他使用了大剂量的‘维生素K’。经过治疗，这位农民完全康复。”

“这个意外之后，我们更加重视华法林的临床用途，大量有关‘将华法林开发成抗凝药物的研究’正在进行，也取得了一些阶段性的成果。”说罢，他将一份密封文件呈递上来，“这是我们的研究

成果，请过目。”

原告律师打断道：“请稍等，您说‘将华法林开发成抗凝药物’，而事实上，你所袒护的华法林，他的前身双香豆素，是20年代牲畜死亡事件的凶手，也是40年代临床事故的肇事者。将这样‘臭名昭著’的杀手作为药物使用，在社会上极易造成不良的影响；就算人们能忘记他犯下的罪行，在这个世界上，有哪个医生愿意为病人开具老鼠药？又有谁能打包票，说这种毒鼠药不会杀人呢？”

听到这，华法林先生已是心灰意冷。自己为人类社会付出了这么多，这就是他们报答的方式吗？难道自己再也没有洗清罪孽的机会了吗？想到这里，华法林直冒冷汗，绝望地等待判决的下达。

“我们能成功！”恍惚间，华法林看到自己的律师向自己投以坚毅的眼神，用嘴型悄悄说道。

听了原告律师的话，站在Campbell身旁的科学家低头笑了笑，缓缓道：“事实上，我们早已向FDA(美国食品药品监督管理局)递交收录华法林的声明。目前，华法林的收录案已经走完了全部流程，最快在今年之内，我们就能在医院和药店见到他了。华法林有明确的拮抗剂维生素K，其安全性已经得到FDA的认可；再加上其制剂可以口服，为患者提供了数不清的便利。我有十足的把握，华法林的上市，能够拯救更多凝血异常的人们。我相信，实打实的药效能够战胜流言蜚语。”

此时，法庭上响起了雷鸣般的掌声。法官大人敲了敲桌子，说道：“我宣布，当事人华法林先生无罪。”所有人的目光看向华法林先生，他的眼里饱含着激动的泪水。

无尽的黑暗终于迎来了光明！

4 抗凝疏堵的专家

随着华法林在临床上的广泛应用，人们在感激华法林对人类的付出之余，也对这个英雄的身世更加好奇。最近，华法林先生接受了一次独家专访，镜头前的他向记者们娓娓讲述自己的故事。

“在我以抗凝药物的身份面市之后，关于我的研究并没有停止。人们更加迫切地想要知道，身体内的凝血过程究竟是怎样进行的。”华法林从容地说道。

“在我们体内有一套凝血系统和一套纤溶系统，共同控制着我们身体的凝血过程。倘若凝血系统过强，或纤溶系统效率低下，血管中就可能形成血栓，一旦发生阻塞，重者可能导致人类的死亡。”

记者好奇地问道：“那么您是怎样参与这个凝血瀑布的过程，从而抑制血栓形成的呢？”

“在凝血反应中，凝血因子II、VII、IX、X是维生素K依赖因子(Vitamin K dependent)，它们的活化依赖于氢醌式维生素K(Vitamin K hydroquinone)。人类体内的维生素K是微量的，必须进行循环利用。氢醌式维生素K由维生素K环氧化物还原酶(Vitamin K epoxide reductase)介导再生。而我能够以氢键结合酶的活性中心，有效地抑制酶活性，进而阻止K的再生^[5]。”

记者点了点头，面露钦佩之色：“不过，你应该不是孤军奋战吧？”

“当然，江山代有人才出，一代新人换旧人。现在，许多有着与我类似工作方式的分子成为了我的战友，为人类的抗凝事业并肩作战。除此以外，科学家们还合成了具有更大疏水基团的‘强力华法林’(图4)，接替我做回灭鼠剂的老本行，在控制鼠害的工作中战果赫赫^[6]。只能说，我们的工作有今天这种成就，离不开家族里的每一个人！”华法林望着镜头，眼里闪烁着点点泪光。

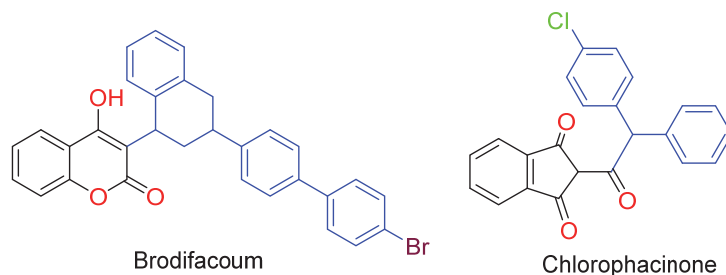


图4 更加强力的华法林类似物

采访接近尾声，华法林先生发表了他的感言：“他们都说，是我改变了人类与血栓疾病的斗争的历史。但我希望你们一定也要记住我的发现者Karl Link，以及他说的这句话：‘I think the secret of their success is 3-pronged: they never ceased to wonder, they kept on trying, and they were on a project directed toward doing mankind some good instead of trying to destroy it.’ 人类与血栓疾病的斗争才刚刚开始，不管前面是地雷阵还是万丈深渊，我们都并肩奔跑在奋斗的路上。”

5 结语

最新一期杂志的封面上赫然印着华法林先生的照片，下面写着记者的一段话：“自他面世以来，人类与血栓疾病的斗争史被彻底改写了。如今，尽管许多新型抗凝药相继研发上市，华法林仍然是世界上广泛使用的抗凝药物，继续为人类发光发热。”

参 考 文 献

- [1] Last, J. A. *Toxicol. Sci.* **2002**, *66* (1), 4.
- [2] Erb, M.; Kliebenstein, D. J. *Plant Physiol.* **2020**, *184* (1), 39.
- [3] Sharifi-Rad, J.; Cruz-Martins, N.; López-Jornet, P.; Lopez, E. P.; Harun, N.; Yeskaliyeva, B.; Beyatli, A.; Sytar, O.; Shaheen, S.; Sharopov, F.; *et al.* *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2021**, 6492346.
- [4] Link, K. P. *Circulation* **1959**, *19* (1), 97.
- [5] Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1974**, *71* (7), 2730.
- [6] Liu, S.; Li, S.; Shen, G.; Sukumar, N.; Krezel, A. M.; Li, W. *Science* **2021**, *371* (6524), eabc5667.