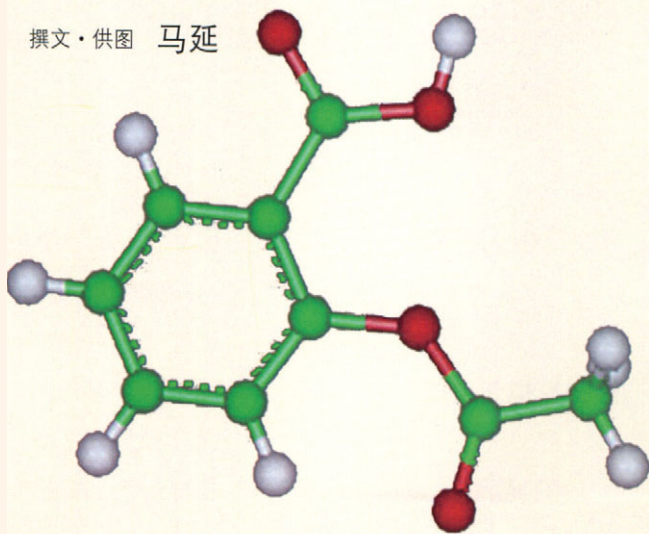




# 经久不衰的 阿司匹林

撰文·供图 马延



阿司匹林的空间结构

谈到阿司匹林,我们最先想到的是什么呢?头痛、发热时我们用来缓解症状的白色小药片?家中长辈每天服用以预防心脑血管疾病的白色小药片?其实它的作用远不止这些,下面就让我们走进阿司匹林的传奇世界。

阿司匹林(Aspirin),亦称乙酰水杨酸(Acetylsalicylic Acid, ASA),是一种历史悠久

的非甾体抗炎药,利用水杨酸和乙酸合成。主要用于治感冒、发热、头痛、牙痛、关节痛和风湿病,除此之外它还能抑制血小板聚集、预防和治疗缺血性心脏病、心绞痛、心肺梗塞、脑血栓形成等。它是第一个被人工合成的药物,并且它的成功合成为当代医药合成工业的发展奠定了基础。虽然各类新药

物层出不穷,但阿司匹林的地位却从未被撼动过。自从问世以来,它成为世界上使用最广泛的药物。目前全球每年共生产近5万吨的乙酰水杨酸,以500毫克每片计,大约是1 000多亿片的阿司匹林,其累积销售量估计已达到万亿乃至几

十亿片。真可谓历史上最成功的药物之一。

### 传奇经历

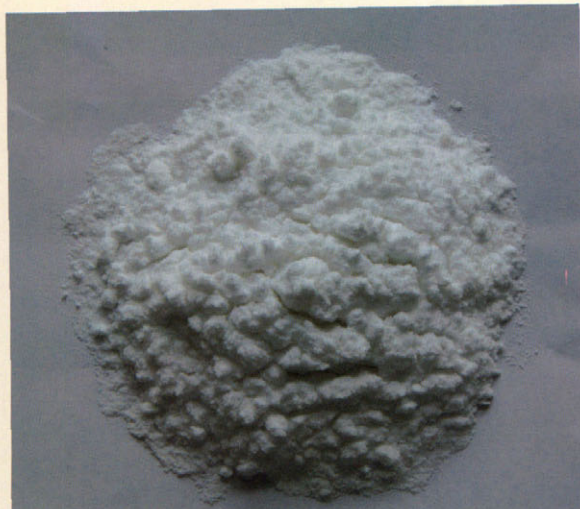
阿司匹林传奇的历史和人类文明几乎一样悠长。人类很早

就发现了柳树类植物的提取物(天然水杨酸)的药用功能。古苏美尔人的泥板上就有用柳树叶治疗关节炎的记载。古埃及最古老的医学文献《埃伯斯纸草文稿》(the Ebers papyrus,1550 B.C.)记录了埃及人至少在公元前二千多年以前就已经知道干的柳树叶子的止痛功效。公元前400年,现代医学之父、希腊名医希波克拉底就记述了柳树皮及柳叶的医学价值,用于治疗头痛及发热。他为妇女服用柳叶煎茶来减轻分娩的痛苦。这一知识被后来的盖伦等古希腊和罗马名医反复引用。古罗马人用杨柳树皮治疗坐骨神经痛。美洲印第安人曾用柳树皮制的茶来退烧。非洲的霍屯督人制成同类饮料治疗风湿痛。中国古人也很早就发现了柳树的药用价值。据《神农本草经》记载,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,外敷可治牙痛。

18世纪中叶,英国牧师爱德华·斯通偶然品尝了柳树皮的味道,让他想起了金鸡纳树皮(用于治疗疟疾),从而激起了他研究柳树皮的兴趣。随后他收集柳树皮,烤干后磨成粉末,并用其为人们治病。当时疟疾很普遍,斯通发现服用了这种粉末的病人烧退了,接下来康复了。1763年,他向英国皇家学会报告了用柳皮粉医治发烧的疗法,指出柳皮还能治疗疟疾。由于在当时的英国,金



白柳树皮中含有大量的水杨酸



柳树皮提取物  
——水杨酸



早在古埃及，人们就知道用柳树皮来缓解疼痛



埃伯斯纸草文稿

鸡纳树皮需要进口，而柳树皮较金鸡纳树皮更容易获得，因此他的发现使得柳树皮迅速获得广泛的应用。这样，柳树皮部分地取代了金鸡纳树皮，爱德华·斯通的发现也成了阿司匹林发展史上的一个重要里程碑。

1826年，意大利的方塔纳和布拉格奈特利分离出柳树皮中有效成份，但纯度不高。1828年，慕尼黑大学的约翰娜·毕希纳成功地将其提纯，并第一次使用水杨苷来为这种浓缩药物命名。1829年，法国人亨利·莱罗克斯改进了提取技术，从1.5千克的树皮中提取到30克水杨苷结晶。1838年，意大利化学家拉菲勒·皮里亚直接从柳树皮中生产出了水杨酸。不过不论是水杨苷还是水杨酸，它们对胃的刺激性很大，味道令人厌恶。它们会破坏人的内脏，引发出血、腹泻甚至死亡。因此，也限制了水杨酸及水杨苷的广泛使用。

1853年，法国的药剂师查尔斯·杰哈德发现了一种缓冲水杨酸并降低它的腐蚀性的方法，即后来发现的乙酰水杨酸，只是纯度较低。但他的兴趣所在是化学而不是商业，因此他虽对自己的发现感到满意，但是却没有继续将之向前推进。几个德国的化学家重复并改进了杰哈德的方法，例如，德国化学家克劳特之后制得了更纯的产品。但同样，他们也都没有注意到它的医学价值。

1859年,弗雷德里克·柯尔柏鉴别了水杨酸的苯环结构。到1874年,水杨酸作为一种药物已经到处可见了。1876年,苏格兰医生麦克拉根在英国医学杂志《柳叶刀》上发文章,介绍了柳树皮提取物水杨苷针对急性风湿病的神奇效果,它可降低风湿病患者的体温并缓解了患者的疼痛和浮肿。

1897年,在拜耳公司工作的德国化学家费利克斯·霍夫曼,为他患有严重风湿病的父亲改造水杨酸钠。他很快找到了制成纯净乙酰水杨酸的方法,首次合成高纯度性质稳定的乙酰水杨酸。在1899年3月,拜耳公司将此新产品正式命名为“阿司匹林

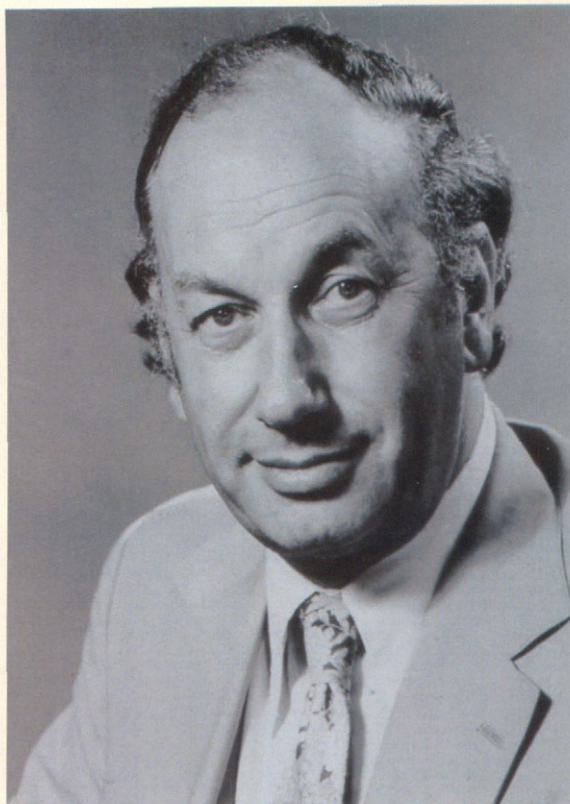
(Aspirin)”并ASPIRIN®作为一个商标正式在柏林帝国商务部专利局注册。1900年,阿司匹林以每片含500毫克乙酰水杨酸的片剂形式与世人见面,这个剂型也成为了世界上第一个以标准剂量出现的药品。在1925年欧洲大流感期间,阿司匹林曾挽救了无数人的生命。1953年,阿司匹林能降低心脑血管患者死亡率的论文公开发表,虽然并没有引起广泛关注,但无疑使其站到了新的起跑线。1969年7月12日,美国宇航员阿姆斯特朗首次登月,阿司匹林作为小药箱的一名重要成员,伴随了这次远征,登上了月球。1971年,英国科学家约翰·范恩在《自然》杂志上发

费利克斯·霍夫曼(左)和海因里希·德莱塞(右)



表了名为《阿司匹林类药物的作用机制是通过抑制血小板源性前列腺素合成而实现的》文章,阐述了阿司匹林的药理作用模式。直到1982年人们才开始真正认识到阿司匹林的作用机制,开启了阿司匹林历史上崭新的一页。约翰·范恩爵士也因发现了阿司匹林的作用机制,而获得了1982年诺贝尔生理学或医学奖。由于其确切的疗效和低廉的价格,1985年,美国卫生和公共服务部的玛格丽特·赫克勒宣布一天一片阿司匹林,可以提高美国人民的素质,有效预防第二次心肌梗死发作。1988年,轰动一时的“内科健康医师研究”公布:阿司匹林可以使首次心肌梗死发生率降低44%,掀开了阿司匹林可以有效预防冠心病、脑梗死的新篇章。同年,澳大利亚的库耐教授根据研究结果第一次提出阿司匹林可以预防癌症。2007年,一项针对近8万名美国注册女护士、随访长达24年的研究再次证实阿司匹林可以显著降低癌症死亡风险。

在阿司匹林诞生的百年时间里,拜耳公司根据市场需求对阿司匹林进行了一系列改进。20世纪早期,拜耳将阿司匹林由粉剂改成了片剂。20世纪50年代,推出了适合儿童服用的阿司匹林咀嚼片。70年代,加入了维生素C的阿司匹林VC泡腾片诞生了。90年代,为阿司匹林增加了一层膜衣,制成了在肠道内而非胃部溶解的



英国科学家约翰·范恩

阿司匹林肠溶片,以减少药物对胃部的刺激。拜耳还在不断推出各种新型阿司匹林产品。最新推出的产品中,有能够防止中风和心脏病复发的低剂量阿司匹林Cardio,以及配方中含有咖啡因的Cafiaspirina。

### 神奇疗效

到目前为止,阿司匹林已应用一百多年,成为医药史上三大经典药物之一(另外两种分别是青霉素、安定),至今它仍是世界上应用最广泛的解热、镇痛和抗炎药,也是作为比较和评价其他药物的标准制剂。《马丁戴尔大

药典》(第30版)对阿司匹林这样定义:阿斯匹林是典型镇痛药,用于治疗轻、中度疼痛;它具有抗炎和解热作用,还作为环加氧酶的抑制剂抑制前列腺素的生物合成;阿司匹林还可以抑制血小板聚集,并用于预防动脉和静脉血栓形成。近年来,还有科学证据表明,阿司匹林对于肠癌、肺癌、乳腺癌、不育症等多种疾病有防治效能。那么阿司匹林的神奇作用究竟是何原理呢?下面我们来一一解密。

1971年约翰·范恩发表了阿司匹林以及一系列的非甾体类抗炎的作用机理,这一成果最终使他获得了1982年的诺贝尔奖和皇家爵士头衔。

约翰·范恩发现,这一类药物能够通过抑制环氧化酶(COX)的作用来抑制前列腺素(PGs)的合成。由于前列腺素类在人体内有很多功能,它们的作用涉及炎症的信息传导,痛感的传递以及体温的控制。

所以它们的被抑制也就解释了非甾体类

抗炎药的止痛、消炎和退烧作用了。这一类药最近还被发现有稀释血液、抗血凝等功效,这也是为什么阿司匹林最近在心血管和中风类疾病的预防和治疗中发现了新用途。这一伟大的发现开辟了阿司匹林防治心脑血管病的新纪元。

疼痛实际是大脑的感受。受损组织会释放出包含前列腺素的一些化学物质。前列腺素是由受损组织中正常工作的细胞通过一种名为环氧化酶-2(COX-2)的酶生成的。由于前列腺素的存在,神经末梢将发出一种很强的信号,通过一系列通路将信号传入大脑,大脑随即便可确定该信号意味着疼痛。尽管前列腺素似乎仅对这一部分疼痛信号起了作用,但这部分信号却具有重要意义。前列腺素不仅能感受到受损组织的疼痛,还能导致该组织肿胀(称为“发炎”),实际上此疼痛产生还会涉及很多其他化学物质,而不仅仅是前列腺素。还记得前面提到的环氧化酶吗?阿司匹林作用于环氧化酶来抑制前列腺素的合成从而缓解疼痛。因此,仅服用阿司匹林并不能治愈疼痛的根源,它仅可以减弱通过神经传递到大脑中的信号。

阿司匹林抗癌的研究已有近20年的历史,积累近2000篇文献报告。目前仍有一些争论,结果亦不尽相同:多数人认为有效,少数认为无效,极个别的甚至认为



1900年的瓶装阿司匹林



1919年拜耳公司的阿司匹林广告

可以加速癌症的发生。因此,关于阿司匹林抗癌的研究还需进一步深入。

2012年,英国《柳叶刀》杂志同时刊登了三篇阿司匹林防治癌症的报告。他们在英国剑桥大学罗斯威尔的组织领导下,对近8万多名受试者,经过长达5~20年的追踪观察,提出并进一步证明,每日服用小剂量阿司匹林(75~300毫克)可以明显防治多种癌症的转移,降低癌症的死亡率,提高癌症的存活率,其癌症的转移率可以降低40%~50%,发病率可以降低

25%~43%,死亡率可以降低15%~60%,患癌症的风险可以减少50%。其抑癌效果与肿瘤种类、阿司匹林剂量、持续时间有关。其中对消化系统的癌症,效果最显著,如食道癌、肠癌、胆道癌、胃癌等;对肺癌、前列腺癌和乳腺癌等亦有效。这一研究成果,引起了世界的广泛关注,使人们对阿司匹林又有了重新认识。但是,由于它可以引起溃疡和内出血(1/2000),因此,应用阿司匹林防治癌症,必须在医生严格监察下进行。

美国纽约大学的卡士非等

将生成NO和H<sub>2</sub>S两个基团嵌合至阿司匹林的构架中,合成了一种新的阿司匹林——“NOSH-Aspirin”,它不仅具有阿司匹林的抗炎作用,而且可以释放NO和H<sub>2</sub>S两种活性成分。它可使阿司匹林抑癌的效率提高几十倍,可以明显抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡,抑制结肠癌、胰腺癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌和白血病等11种癌细胞,而不伤及正常细胞。在体实验亦证明它可以使人结肠肿瘤缩小85%,而无任何副作用。卡士非说,“这个衍生物与阿司匹林相比活性更强”。癌细胞培养物经处理后仅仅24个小时,NOSH-阿司匹林呈现的作用效果为阿司匹林的10万倍。在体外结肠癌细胞培养试验中,在72小时它的作用强度为阿司匹林的25万倍,因此,人们只需要服用较低剂量,便可以达到同样效果。

关于阿司匹林抗癌的机制尚不十分了解。一般认为,它与抗COX-2/PGE<sub>2</sub>炎症损伤的途径有关。近年来研究证明,心血管疾病和肿瘤有着共同的分子通路,其中炎症是它们共同的发病基础。此外,阿司匹林还有抗血小板粘附和凝聚,保护内皮细胞的功能,它可以抑制癌细胞与内皮细胞的粘附,抑制癌细胞转移。还有人认为阿司匹林还有抗DNA损伤和促进免疫反应的作用等。但是,其确切的机制还需进行系统和深入的研究。

## 战争年代的功与过

第一次世界大战结束后的1918年至1919年间,流行于世界若干国家的一场大流感造成的人员伤亡不计其数。虽然不具备治愈流感的作用,阿司匹林却帮助数百万人同病毒作战,帮助他们渡过难关,最终恢复健康。因而,它赢得了最广泛人群的厚爱与依赖,也迎来了黄金“阿司匹林时代”。就连作家卡夫卡都会向他的女友推荐它,著名意大利男高音歌剧演员每次演出之前都要带几片阿司匹林在身边。阿司匹林成为了具有传奇色彩的一种药品。

然而,遗憾的是,小小的阿司匹林不仅拯救了千千万万普通人的生命,还成了法西斯分子间接的杀人帮凶。希特勒上台后施行野蛮独裁统治,以生产阿司匹林为主的法本公司为其提供了大笔赞助资金。更令人扼腕的是,对这种药的发明和营销做出巨大贡献的若干人物的命运竟然也因这小小的药片而遭到了强大碾压。这些人命运的改变,甚至影响了当时的若干重大的历史进程。

### 阿司匹林的副作用

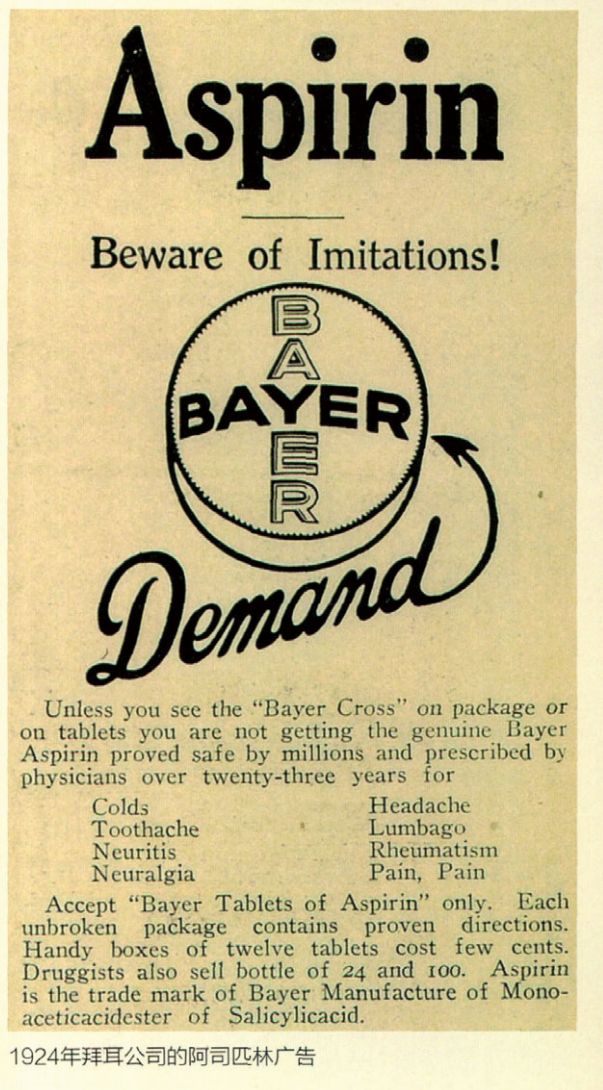
副作用是药物在治疗剂量下使用所产生的与治疗无关的不适反应。阿司匹林也同样有一些副

作用。长期或超剂量服用阿司匹林会损伤胃肠道、干扰凝血机制。主要原因:抑制血栓素的合成,进而抑制血小板凝集,导致凝血机制异常,易诱发胃黏膜出血。阿司匹林还能减少前列腺素的生成,使局部胃黏膜血流量减少,导致胃酸分泌增加,加重胃负荷。

阿司匹林对前列腺素合成有抑制作用,可以间接地诱发或加重哮喘。它还有一定的肝肾毒性。

另外,患有流感、水痘或其他

病毒性疾病的儿童服用阿司匹林可能会患上一种致命的疾病,即急性脑病综合征,因此发烧儿童通常不宜服用此药物。研究还表明,服用阿司匹林与瑞斯综合症之间的存在联系。儿童医生建议小于19岁发高烧的病人不应该服用包含水杨酸的药品。专家提醒在流行性感冒肆虐的时候要慎用阿司匹林。因为,在过去流感流行时,一些孩子因瑞斯综合症死亡或者受到永久性伤害。



1924年拜耳公司的阿司匹林广告

总之,随着阿司匹林老药新用的日益深化,对它的副作用应有足够的认识,在临床使用中要提高警惕,不可滥用。

## 结语

时至今日,阿司匹林从诞生到发展已经历了一百多年,它的故事仍在继续,而且精彩不断。这一切都要归功于科学家正在进行的各类大量实验,使我们对它的认识更加广泛且深入。例如,适量阿司匹林与抗生素共同作用,可更好地杀灭幽门螺杆菌。NO-阿司匹林共轭分子是否在临床上具有更好的效果。患有黄斑变性的病人,服用了阿司匹林及其他血小板抑制剂与不用此药的患者相比其视力下降会更快。不过,在今后很长一段时间里,阿司匹林仍将是我们的医药箱中的宠儿。

## 名称由来

1899年,拜耳公司将其新产品(Acetylsalicylic Acid, ASA)的商品名定为A-spirin。字母A为“乙酰化”(acetylation)一词的首字母;紧随其后的spir,是富含水杨酸的绣线菊属植物绣线菊的一部分;至于结尾,in是当时不少药品的收束词尾。这样一来,合到一起就成了aspirin即阿司匹林。

## 归属争议

直到今天,大家都公认德国人费利克斯·霍夫曼发明了阿司匹林。但英国医学家、史学家瓦尔特·斯尼德几经周折证明,另一位犹太化学家阿图尔·艾兴格林在阿司匹林合成过程中作用非常重要。当时,拜耳的药学部分为药学部和药理部,阿图尔·艾兴格林、海因里希·德莱塞分别任主任,费利克斯·霍夫曼则是一位年轻的化学家。水杨酸的改性也仅为拜耳无数的项目其中之一。一开始,阿图尔·艾兴格林为费利克斯·霍夫曼指派了一项工作,目的就是降低水杨酸的胃肠道反应,费利克斯·霍夫曼重复了两位前辈乙酰化的工作,只不过他做得更好。而乙酰水杨酸却未被德莱塞批准,原因是他认为该药对心脏有害。于是阿图尔·艾兴格林自己首先尝试,发现并不像海因里希·德莱塞说的那样有心脏不适,随后他把药物分给了一些医生,回信都说这药还不错,除了降温还能止痛。阿图尔·艾兴格林将此情况整理了一份简报,报告明确显示该药有抗风湿作用,除罕见耳鸣外无其他明显副作用。后来海因里希·德莱塞在药物上市之前撰写了一份报告,大大赞扬了阿司匹林的作用和功效,这次却丝毫未提及另两位同事的功绩。1934年,费利克斯·霍夫曼宣称是他本人发明



1897年,海因里希·德莱塞(右二)在拜耳公司的药理学实验室

了阿司匹林。当时的德国正处在纳粹统治的黑暗时期,对犹太人的迫害已经愈演愈烈。由于阿图尔·艾兴格林是犹太人,纳粹统治者不愿意承认阿司匹林的发明者有犹太人这个事实。1944年,76岁高龄的阿图尔·艾兴格林被纳粹关进了集中营,14个月后被苏联



犹太化学家阿图  
尔·艾兴格林

红军解救出来。第二次世界大战结束后,在1949年前后,阿图尔·艾兴格林又提出这个问题,在纪念阿司匹林面世50周年而写的一篇文章声称他指导费利克斯·霍夫曼去合成乙酰水杨酸,当时费利克斯·霍夫曼甚至不知道合成它要干什么用。但不久阿图尔·艾兴格林

就去世了,从此这事便石沉大海。直到2000年底,瓦尔特·斯尼德在《英国医学杂志》发表文章重提此事,才引起了注意。他指出:在阿司匹林的发明中,阿图尔·艾兴格林功不可没。

(责编 桑新华)