

百年老药

阿司匹林的传奇经历

作者：杨天林；Email: yang_tl@nxu.edu.cn



Image by freepik on Freepik

一、引言

说到阿司匹林 (Aspirin)，我们很容易想到柳树，因为柳树中含有与阿司匹林密切相关的化学成分水杨酸钠。在中国古代文化中，柳树是一种很特别的植物，这种植物与送别有关，在中国古代诗歌中，“柳树”常被赋予一种意象，以表达诗人惜别时分的不舍情怀，春秋时期，“折柳送别”已成为一种习俗，我们可从《诗经》中《小雅·采薇》的诗句“昔我往矣，杨柳依依。今我来思，雨雪霏霏。”体会作者“不忍相别、恋恋不舍”之情意。到了唐朝时期，“折柳送别”更多的进入到了诗人的创作视野，“箫声咽，秦娥梦断秦楼月。秦楼月，年年柳色，灞陵伤别。”李白的这首《忆秦娥·箫声咽》借长安灞柳将伤别之情表达得淋漓尽致，那年年不变的柳色一定见证了无数人的悲欢离合。下面提到的这首叫做《村居》的七言绝句也写到了柳树，诗中所写却是另一种风格，诗句浅显且富有情趣：

草长莺飞二月天，
拂堤杨柳醉春烟。
儿童放学归来早，
忙趁东风放纸鸢。

作者是清代诗人高鼎 (1828~1880 年)，那时候，高鼎正隐于江西上饶，春日农村特有的



① 图片来源于药品安全公益网站

明媚和迷人景色随诗句的展开扑面而来，几个放学归来的孩子在此大好春光里放风筝，看到这样的情景谁能不受到感动呢？

上面所写只是一个引子，本文的核心内容却与一种叫做阿司匹林的药物有关。

二、柳树药用价值的记忆

一本叫做《埃伯斯莎草古卷》的古埃及药典提到了一种止疼药，药典中说服用一种植物的浸泡液可以治疗疼痛^[1]，这种植物就是我们熟悉的柳树，时间大约是公元前 1552 年，相当于中国的商朝时期。大概从那时候起，人类已经发现了柳树叶子具有镇痛效果，只是那时候提取其中有效成分的技术有限，只能通过用水煮、研磨等手段来利用

柳树叶子或柳树皮达到治病之目的，《神农本草经》中说，柳之根、皮、枝和叶均可入药，有清热解毒和利尿防风之功效，外敷可以治疗牙痛^[2]。

到了公元前 400 年，有“古希腊医学之父”之称的希波克拉底 (Ἱπποκράτης，公元前 460~前 370 年) 经常为病人开可以缓解疼痛和退烧的药方，希波克拉底在一本叫做《箴言》的论文集中记载了这个药方，其中说把柳树皮制成一种药粉让病人服用或让病人咀嚼柳树皮或柳树叶都可以起到缓解疼痛的作用，希波克拉底常给孕妇喝柳树皮泡的水以减轻分娩的疼痛，他当时并不知道柳树皮的有效成分^[3]。据说美洲印第安人也早就

知道柳树皮可以治疗疼痛和发烧，印第安人只是知道柳树皮中的某种成分可以治疗疼痛，除此之外，他们并不比希波克拉底知道得更多。

三、奠定基础

18 世纪 50 年代,英国医生爱德华·斯通(Edward Stone, 1702~1768 年)经常碰到一些疟疾患者,疟疾是由疟原虫引起的寄生虫病,这种疾病的一个最大特点是发热,同时伴有严重的头痛,斯通尝试用柳树皮缓解这些症状,具体方法是把柳树皮磨成粉,加适量清水,每 4 h 给病人服用 1 次,结果,病人的症状有明显缓解。1763 年 4 月 25 日,斯通给英国皇家学会主席写了一封信,报告了他应用柳树皮治疗热病的情形,斯通在信中说,他前后给大约 50 个病人服用了这种树皮的粉末,效果都不错^[4]。

19 世纪初，化学实验技术有了明显发展，这主要有利于一些药物有效成分的分离和鉴定，1828 年，德国药学家约翰·布赫纳(Johann Buchner, 1783~1867 年)从柳树皮中分离出了少量针状晶体，他把这种味苦的晶体命名为水杨苷(Salicin)，布赫纳得到的水杨苷是一种相对纯净的黄色物质，1 年后，法国化学家雷洛克斯(Henri Leroux,

1792~1873 年) 对水杨苷的提取方法进行了改进, 他从 1 kg 的柳树皮中提取了 20 g 的水杨苷晶体, 到这个时候, 科学家已经认识到柳树皮中的水杨苷是止疼和退烧的核心成分。

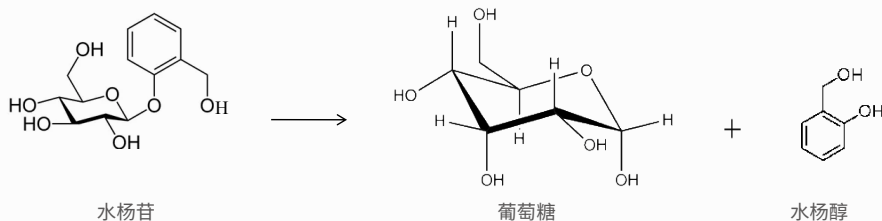
水杨苷味苦，分子中无游离酚羟基，属于酚苷类化合物，水杨苷广泛存在于多种柳属和杨属植物的树皮和叶子中，在紫柳树皮中水杨苷含量甚至接近 30%。水杨苷的分子式为 $C_{13}H_{18}O_7$ ，是一种无色结晶或者白色粉末，在一般有机溶剂中难溶，可溶于水，能溶于碱溶液、吡啶或冰醋酸中。水杨苷经稀酸或苦杏仁酶水解，可生成葡萄糖和水杨醇（2-Hydroxybenzyl alcohol），反应式见图 1。

水杨苷具有解热和镇痛作用，过去曾用于风湿病的治疗，现已被其他药物代替，由于它水解后可产生水杨醇，容易被氧化而生成水杨酸，因此曾是合成水杨酸类药物的主要来源，制药工

业上目前已采用合成法制造水杨酸药品。

1838 年，意大利化学家皮里亚 (Raffaele Piria, 1814~1865 年) 将水杨苷水解，得到葡萄糖和水杨醇，他进一步将水杨醇氧化为水杨酸，后来随着提纯技术的发展，水杨酸及其盐获得批量生产，并作为一种非常有效的止疼药使用。更多医生通过临床实验证明了水杨酸钠的退热、止痛和消炎作用，作为一种退热镇痛的主要药物，水杨酸钠获得广泛使用，但它的副作用是对胃的有腐蚀作用。

1853 年，法国化学家葛哈德 (Charles Frédéric Gerhardt, 1816~1856 年) 获得了一种制备乙酰水杨酸的方法，他将乙酰氯与水杨酸钠混合，两者随即发生剧烈反应，得到一种半固体物质，他将这种结构未知的物质叫做“水杨酸 - 乙酸酐”，这种化合物实际上就是乙酰水杨酸，只是葛哈德没有继续对这种化合物做进一步的提纯和结构研究。到这个



①【图 1】水杨苷水解生成葡萄糖和水杨醇

时候，科学家的工作已经为阿司匹林的横空出世奠定了重要基础。

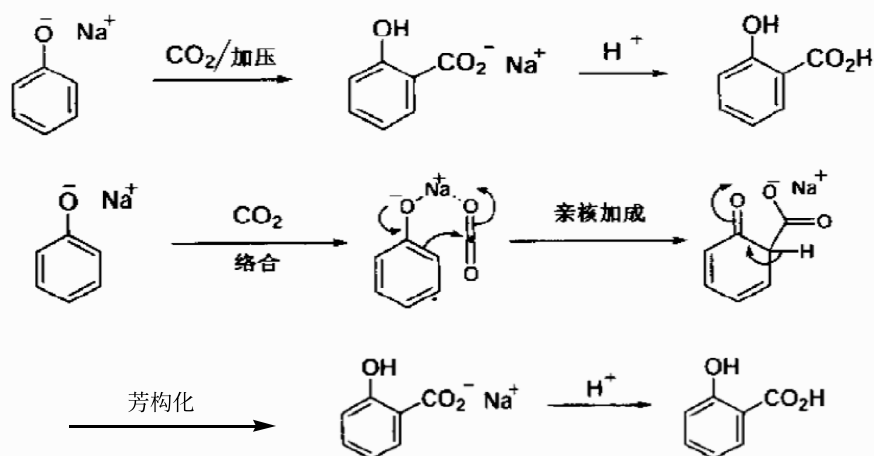
在阿司匹林的发现史上，德国化学家赫尔曼·科尔贝 (Hermann Kolbe, 1818~1884 年) 同样功不可没，他于 1859 年提出了科尔贝-施密特反应 (Kolbe-Schmitt Reaction)，这一反应利用苯酚钠和二氧化碳在高温加压条件下进行羧基化，反应为水杨酸的大规模生产提供了有效途径^[4] (图 2)。

同一时期的苏格兰医生麦克拉根 (T. J. MacLagan, 1824~1902 年) 用柳树皮提取物成功地降低了风湿病患者的体温，缓解了患者的疼痛和浮肿，此后不久，他在医学杂志《柳叶刀》上发表了相应论文。

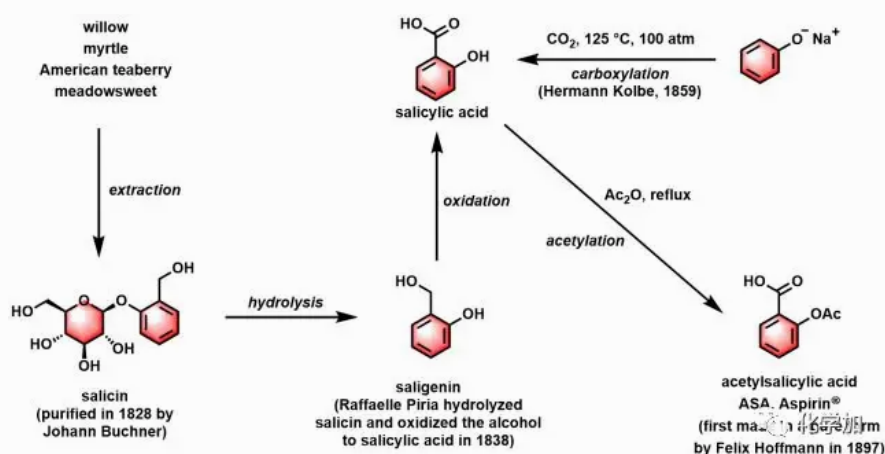
四、阿司匹林的合成

虽然水杨酸有抗炎和镇痛作用，但在其诞生初期并未展现出神奇疗效，它同时有诸多副作用，如难闻的气味、对消化黏膜的刺激和呕吐，甚至可能引发消化道溃疡。为了克服这些缺点，拜耳公司尝试对水杨酸进行结构改造，前期积累相对缓慢，真正的突破出现在 1897 年。

1897 年，拜耳公司药物研究和发展部的主管艾兴格林 (Arthur Eichengrün, 1867~1949 年) 把“找



【图 2】Kolbe-Schmitt 反应及其机理^[4]



【图 3】阿司匹林的发现历程 (图片来源于 Chemistry Europe)

到一种治疗效果与水杨酸相当，但副作用更小的药物”这一任务交给化学家霍夫曼 (Felix Hoffmann, 1868~1946 年)，霍夫曼当时是实验室的研发人员。

接到任务后，霍夫曼通过查阅资料寻找合成思路，他在 1853 年的《化学与制药纪事》上看到了法国化学家葛哈德关于合成乙酰水杨酸、并以此降低水杨

酸副作用的尝试，直到 19 世纪 70 年代，化学研究人员利用葛哈德的方法得到的乙酰水杨酸的纯度仍然非常低，当时科学传播能力也有限，除了化工行业的研究者外，很少有人知道他们的研究工作。

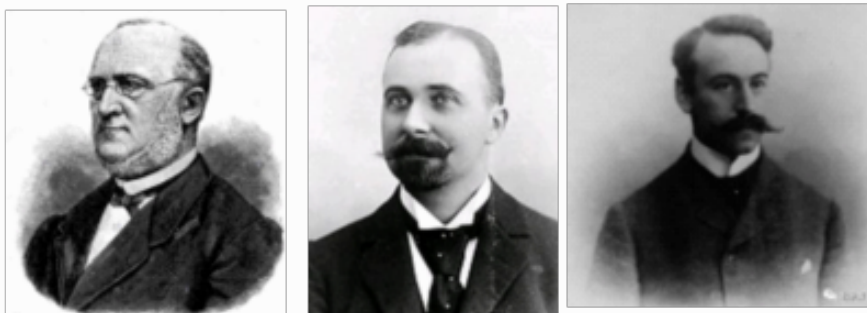
霍夫曼的工作其实很单调，重复实验，优化流程，再重复实验，再优化流程。收获的一天终

于到来, 1897 年 8 月 10 日, 霍夫曼在笔记本上写道: “我得到的乙酰化产物与文献中所说的不同, 它与三氧化铁不反应, 且没有腐蚀性, 意味着它与水杨酸显著不同, 根据这些性质, 我觉得我已经发现了一种合成乙酰水杨酸的方法, 它在医药方面一定会有重要用处。”

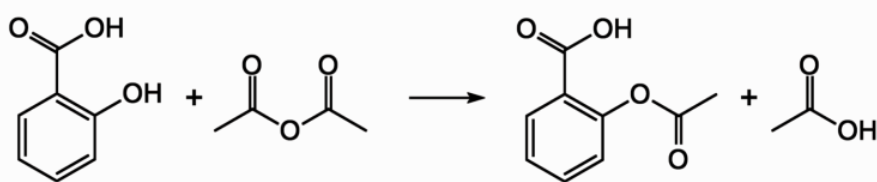
从柳树皮的主要成分到乙酰水杨酸的发明是药物有机合成的典型范例, 科学史家普遍认为霍夫曼首次合成出了乙酰水杨酸, 霍夫曼工作的一个重要推动力是为了给父亲治病, 他父亲当时患有风湿病, 平常用水杨酸钠来止痛, 水杨酸钠最明显的副作用是对胃部的灼烧, 霍夫曼很想在实验室合成出一种能取代水杨酸钠且没有副作用的止痛药。

作为一个优秀的研发人员, 霍夫曼比别人更懂得药物分子结构与性质之间的关系, 实际上没有花多少时间, 霍夫曼就以水杨酸为原料合成出了纯净的乙酰水杨酸 (图 5), 乙酰水杨酸的最大优点是具有镇痛清热作用, 这一点与水杨酸钠一样, 却没有水杨酸钠灼烧胃的副作用。

乙酰水杨酸的合成属于酯化反应, 即水杨酸的酚羟基和乙酸酐作用失去一分子乙酸而形成



【图 4】(左) 赫尔曼·科尔贝 (中) 费利克斯·霍夫曼和 (右) 亚瑟·艾兴格林 (图片来源于搜狐)



【图 5】从水杨酸到乙酰水杨酸的反应

酯, 通常需要少量酸 (如硫酸或磷酸) 催化反应, 合成路线并不复杂, 反应机理^[5] (图 6) 大致包括三步: (1) 水杨酸的酚羟基进攻被酸活化后的乙酸酐; (2) 在酸根离子作用下脱掉质子形成半缩酮结构; (3) 在酸催化剂的帮助下脱去一分子副产物乙酸, 进而完成质子转移过程得到乙酰化的水杨酸。特别注意的是含高浓度乙酰水杨酸的制剂常常有醋味, 这是因为乙酰水杨酸会在潮湿的环境下发生水解, 生成水杨酸和乙酸。

霍夫曼合成了乙酰水杨酸, 结晶出的纯净产物为临床治疗提供了有利条件, 经霍夫曼修饰的产物解决了水杨酸的刺激性问题。在

拜尔公司内部, 霍夫曼合成乙酰水杨酸的工作其实是在艾兴格林的指导下完成的, 只是艾兴格林命途多舛, 作为犹太裔科学家, 艾兴格林刚好赶上了第二次世界大战, 当时生活在纳粹德国的艾兴格林差点丢掉了性命, 在那个特殊年代, 他对合成阿司匹林的贡献被有意淡化了。

五、临床验证

至此, 合成工作似乎已告一段落, 下一步工作是权衡它能否作为一种合格的药物, 药理学家拜耳公司的药理主管海因里希·德雷泽 (Heinrich Dreser, 1867~1953 年) 是一位固执且极为严谨的学者, 考虑到水杨酸会造成心脏衰竭的可

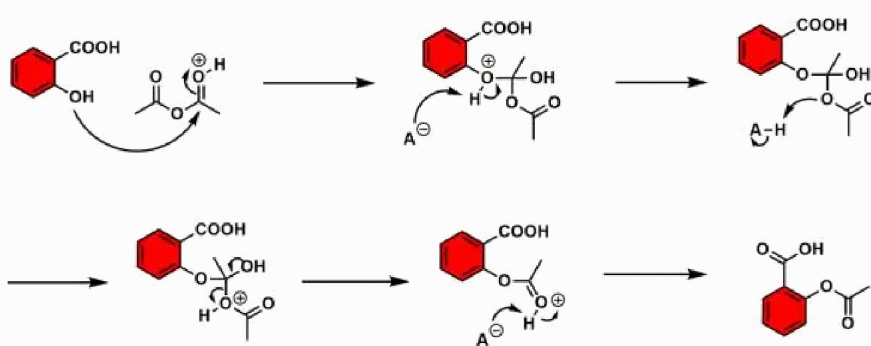
能性, 德雷泽并不赞成立即对合成的乙酰水杨酸进行临床试验。

霍夫曼开始着手下一个药物开发, 差点忘了刚刚合成的乙酰水杨酸, 艾兴格林对乙酰水杨酸的兴趣似乎更大, 为了验证它对心脏的伤害, 艾兴格林不惜亲自做临床实验, 他发现服下少量乙酰水杨酸后没有觉得心脏有任何明显的不适。此后他联系了自己熟悉的一些医生朋友, 请他们谨慎地安排一些试验, 一些医生在医学报告中说阿司匹林在止痛、消炎和退烧方面效果很好, 另一些医生非常敏锐的捕捉到这种新药的疗效远好于水杨酸, 更多医生在使用这种新药后获得的评价非常一致, 渐渐的, 乙酰水杨酸引起了医学界的称赞和肯定, 艾兴格林备受鼓舞, 很快就向实验室所有人员通报了这一信息, 结果引起了拜耳公司的重视, 立即要求展开全面的药理实验。

六、阿司匹林的市场之路

事实上, 就在霍夫曼合成出乙酰水杨酸的那一年, 已经有一家化学品公司在批量生产乙酰水杨酸, 只不过当时他们的产品只是用作化学工业的原料, 在化学工业上, 乙酰水杨酸也是一种很重要的化合物。

拜耳公司起初主要是免费提



【图 6】乙酰水杨酸的合成反应机理^[5]

供给医生使用, 用过的人都明显感觉到乙酰水杨酸极好的药用效果, 在确定了乙酰水杨酸对疼痛、炎症及发热的临床疗效测试和药理功效后, 拜耳公司决定将该药投放市场。

1899 年 1 月 23 日是拜耳公司值得纪念的日子, 这一天, 公司给这个药物(乙酰水杨酸)取了一个流传至今的商品名称, 阿司匹林, 这意味着跨越几个世纪众多探索研究、机遇和努力的某种顶点, 但对于阿司匹林来说, 这似乎还只是某种传奇的序幕。

半年之后, 阿司匹林开始投产, 最初的几次不太引人关注的学术会议和在专业期刊上与其他药物并列的几则简讯对阿司匹林的销售并没有起到很大作用, 这一产品显得安静低调。

随着时间的推移, 更多关于乙酰水杨酸的报道和研究论文为其走向市场奠定了基础, 此后阿

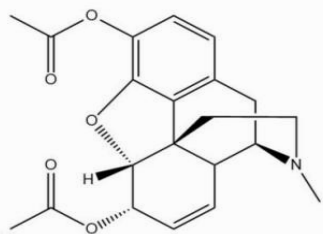
司匹林在医药市场的流行与此有很大关系。在 20 世纪初的头三年时间里, 平均每年有约 50 篇论文提到了阿司匹林, 在此背景下, 人们开始认为阿司匹林无所不能, 可以治疗各种疼痛, 各种炎症, 甚至包括枯草热和糖尿病, 在此非理性趋势下, 阿司匹林的市场销量快速上升。

在争取专利申请和拓展海外市场的前提下, 拜耳公司也十分重视通过医生打开阿司匹林市场的策略, 到 1906 年, 阿司匹林在美国的销量已经占到了公司全部产品在美总销量的 1/4。历经 20 世纪 20 年代大流感的洗礼, 阿司匹林凭借其在解热镇痛消炎方面优异的表现, 在全球市场建立了难以匹敌的市场竞争优势, 即使到了 20 世纪 50 年代, 阿司匹林仍然是拜耳公司利润最高的产品。拜耳公司在将阿司匹林推向市场的过程中或许捕捉到了隐藏在其背后的敏感信息, 即: 将

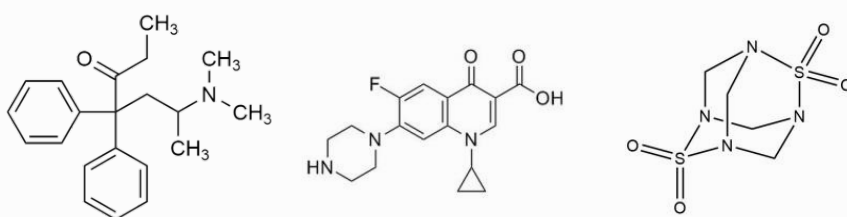
霍夫曼的孝子身份与阿司匹林的传奇故事完美融合在一起的是故事本身的伦理价值与药品销售之间良好的互动关系。

拜耳公司以药物的创新发明著称，许多重大发明如美沙酮、环丙沙星和毒鼠强（图 7）强等都来自拜耳实验室^[6]，这些发明为人类的发展进步做出了巨大贡献。广泛且有效的药用功能和低廉价格使阿司匹林成为像青霉素和奎宁那样最经典也最常用的药物，直到今天，即使新的药物不断问世，阿司匹林仍然是风靡全球的最实用药物之一。它毫无疑问是文明带给人类的重要恩惠，而霍夫曼无异于守护人类健康的天使。

霍夫曼合成乙酰水杨酸大概两周后，又合成了另一种药物分子，它就是二乙酰吗啡^[7]，我们更熟悉的是它的商用名称海洛因，海洛因这个名称其实是拜耳公司的杰作。命运之神有些捉弄人，让同一个人合成了制药史上两大传奇药物，一个是人类历史



❶【图 9】二乙酰吗啡的分子结构



❶【图 7】（左）美沙酮、（中）环丙沙星和（右）毒鼠强的化学结构



❶【图 8】拜耳公司创始人弗里德里希·拜耳（Friedrich Bayer, 1825~1880 年）及公司标志（图片来源于（左图）百度百科，（右图）化学加）

上最有用的药物之一，另一个是人类历史上最害人的药物之一，霍夫曼犹如那个行走在天使与魔鬼之间的科学家。

七、“老树发新枝”

到了 20 世纪 70 年代，在解热镇痛类新药更加多样化的背景下，阿司匹林很难一家独大，这时人们却发现了它的新用途，阿司匹林似乎迎来了自己的第二春，随着对阿司匹林研究的深入进行，药理学家发现阿司匹林还具有抗血小板凝结、预防冠心病、降低脑梗死发生率等重要药用价值^[8-9]，另外，它在癌症预防、糖尿病防治和缓解

白内障^[10]等方面也显示出某种功效。

1971 年，英国皇家外科学院的药理学家约翰·范恩（Sir John Robert Vane, 1927~2004 年）证实，阿司匹林会不可逆地使合成前列腺素和血栓素所需的环氧合酶（COX，前列腺素氧化环化酶）失活，从而抑制前列腺素和血栓素的生成^[11]，他因这一发现和瑞典生物化学家伯格斯特龙（Sune Karl Bergström, 1916~2004 年）、瑞典生理学家萨米尔松（Bengt Ingemar Samuelsson, 1934~2024 年）共同

获得了 1982 年的诺贝尔生理学或医学奖。

阿司匹林老树发新枝,此后,各种基于它的新型非甾体抗炎药不断被研发出来,这种跨越世纪的老药也在预防心脑血管、糖尿病、肿瘤以及妊娠高压^[12]等领域开疆拓土。一项涵盖 9 万脂肪肝患者的大型临床数据表明,每日接受低剂量阿司匹林治疗能使非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 患者肝细胞癌的发生风险降低 52%^[13],基于药代动力学在阿司匹林抑制血小板活化的分子作用机制方面的研究表明,低剂量阿司匹林可用于心血管疾病的治疗和预防,研究结果指出相应药物在心血管疾病

患者抗血小板治疗方面有良好的应用前景^[14],另一方面,水杨酸盐激活 AMP-活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase) 直接触发结直肠癌细胞 C-Myc 降解,这一研究结果意味着阿司匹林及其活性代谢产物水杨酸盐对结直肠癌有预防和抑制作用^[15-16],相关研究成为阿司匹林及其类似物老药新用的典范,成就了制药史上的一段新传奇。

八、小结

阿司匹林的发现史告诉我们,任何一种药品的成功开发都是在众多前辈的研究基础上加以改良和创新而来的,偶然因素可能会有,但科学发现或创造更是

一个持续动态的过程,它需要细心观察、好奇心和长期的坚持或坚守,很多科学家甚至为此付出一生,在科学发现史上,那是一段无法复制的壮丽风景。回过头来看,霍夫曼的发明一定是站在前人的肩膀之上,充分体现了研究的借鉴价值和科学的传承精神。特别重要的是,合成化学是发现新药的主要动力,也是制药技术进步的重要源头,化学合成药物在可以预见的将来仍然是各大制药公司新药研发的重点课题。从最初治疗头疼脑热的常规药,到如今具有许多引人注目的新用途,阿司匹林仍将续写属于自己的传奇。

参考资料

- [1] 郭宗儒. 经久不衰的阿司匹林[J]. 药学报, 2015, 50(4): 506-508.
- [2] 汪芳. 纵览阿司匹林发展历史[J]. 中国全科医学, 2016, 19(26): 3129-3135.
- [3] Thijs J, Rinsema D. One hundred years of aspirin[J]. Med History, 1999, 43(4): 502-507.
- [4] Desborough M J R, Keeling D M. The aspirin story-from willow to wonder drug[J]. British J Haematology, 2017, 177(5): 674-683.
- [5] 谢文娜, 裴兰兰. 阿司匹林的合成综述[J]. 化工管理, 2018(27): 16-17.
- [6] 屠化. 阿司匹林的合成及其研究进展[J]. 中国战略新兴产业, 2017(36): 100.
- [7] 郭明章. 几种毒品简介[J]. 生物学通报, 1998(21): 33-35.
- [8] 宋祖益. 近年来阿司匹林被发现的新作用及副作用[J]. 中国实用医药, 2013, 30: 161-162.
- [9] 高英立, 育斌. 世纪长青——阿司匹林在心脑血管病的应用综述[J]. 药学与临床研究, 2010, 18(4): 331-337.
- [10] 杨阳, 杨南, 刘玉翠, 等. 阿司匹林抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2016, 37(4): 301-303.
- [11] 杨茂祥, 俎浚. 《诺贝尔奖金获得者辞典 1901-1985》[M]. 西安: 陕西人民教育出版社, 1987.
- [12] 王云鹏, 庄梅. 阿司匹林临床应用的新进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(2): 176-178.
- [13] Lee T Y, Hsu Y C, Tseng H C, et al. Daily aspirin associated with a reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A population-based cohort study[J]. eClin Med, 2023, 61(6): 323-331.
- [14] Cloud G C, Williamson J D, Thao L T P, et al. Low-dose aspirin and the risk of stroke and intracerebral bleeding in healthy older people: Secondary analysis of a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(7): 571-580.
- [15] Liu C F, Rokavec M, Huang Z K, et al. Salicylate induces AMPK and inhibits c-MYC to activate a NRF2/ARE/miR-34a/b/c cascade resulting in suppression of colorectal cancer metastasis[J]. Cell Death Disease, 2023, 14(10): 707-716.
- [16] Ana Laura S A M, Ashley J O, Emil Jakobsen, Diego I G, et al. Salicylate-elicited activation of amp-activated protein kinase directly triggers degradation of c-myc in colorectal cancer cells[J]. Cells, 2025, 14(4): 294-302.