

## 阿司匹林的历史及其作用方式(连载之一)

Graham Starmer.(澳大利亚,悉尼大学药理学副教授)

后来证实含有水杨酸盐的植物用于医药方面,可以追溯到古代。公元前400年,希波克拉底记述过柳叶具有奇效。早期希腊医生就制备了用于缓解分娩疼痛和治疗耳痛的煎剂。

根据罗马作家Pling的记载,焙烧过的柳树皮制成的糊剂可用于除去鸡眼。这些适应症至今仍然有效。公元2世纪,格林在他的药典中列举了柳树制剂的医疗特性。人们有理由认为这些制剂在欧洲整个中世纪和文艺复兴时期都被应用。

从帕拉塞尔萨斯(Paracelsus,瑞士医师、炼金家1493~1541)时代就普遍认为,某一特殊地区的植物区系的医疗特性,与该地区居民易患的疾病之间存在着一定的关系。16世纪Della Porta将这种“外形特征论”(doctrine of signatures)扩展到野生植物生长的地点。水杨酸盐的现代应用,部分是起源于这种对自然的观察。

传说英国牛津郡某教堂的家庭牧师、离开奇平诺顿(Chapping Norton)大约十英里外拥有一小块土地的Stone,在1757年曾尝过柳树(Salix alba)皮,发现其味甚苦,与“秘鲁树皮”(金鸡纳皮)类似。

那时金鸡纳皮在欧洲作为解热药使用已有100多年。作为“外形特征论”的信仰者,Stone假设“因为柳树喜欢在潮湿土壤中生长,而在那里主要是疟疾流行;因此许多疾病就可由于它们而获得治疗,那末柳树皮治疗疟疾和间歇热可能是有效的”。于是他将生长1~4年的柳树嫩枝装于袋内在面包烘炉旁干燥达三个月之久,然后粉碎、过筛,制

成一种与金鸡纳树皮相似的桂皮样红色粉末。

这种粉末每次用量为20英厘,在每次寒热往复之间4小时服一次,结果奏效很快,但某些“秋季热”和“三日热”病例除外,而这些热病只有用柳树与金鸡纳树皮4:1的混合物才有效。用柳树皮治疗50例的结果,1763年曾在伦敦皇家学会报告。

尽管Stone的发现的正确性没有疑问,但他所治愈的疾病的确切病因学终属模糊不清。那时“间歇热”、“弛张热”、“秋季热”、“四日热”等热病全都提到,但这些热病是由风湿热还是疟疾引起或两者兼有,当时并无明确的认识。

虽然,那时疟疾在英国并不普遍,但令人最感兴趣的是金鸡纳皮确为某些疾病所必需的,而柳树皮可以减轻疟疾的发热症状却无法治愈疾病。

在瑞士,药师兼草药学家Pagenstecher发现绣线菊(spiraea ulmaria)叶蒸馏而得的制剂治疗风湿病、痛风和其他疼痛是有效的。

Brugnateli及Fontana(1826)和Leroux(1829)分别发现柳树皮的有效成分是一种甙——水杨甙(Salicin)。Pagenstecher的提取物由Lowing(1835)氧化而得的产物称之为绣线菊酸(Spirasaurer),事实上就是水杨酸。

三年后,Piria(1838)由水杨甙制得水杨酸。1853年Gerhardt合成了水杨酸,他又实现了乙酰化反应而生成乙酰水杨酸。遗憾的是它的深远意义未被认识。Kolbe和

Laulemann (1868) 也设计了一种水杨酸合成方法, 以后改用于商业性批量生产。

### 风湿病。

水杨甙在治疗急性风湿病应用的最深刻描述也许是 Maclagan 于 1876~79 期间发表的论文。泻药、发汗药、镇静药、碱和碱性盐、秋水仙、奎宁、愈创木、柠檬汁、硫黄、结晶形藜芦碱和氯化铁酹等 Maclagan 全都用过, 他认为这些药品无一能治疗风湿病, 这种病“常常可以致命的, 且往往伴有剧痛, 而且是心脏病的主要原因”。

Maclagan 不同于其他同代人, 认为风湿热是源出于“瘴气”, 并再度引用“外形特征论”为其应用水杨甙辩护 (1876)。根据两年研究的第一篇论文, 他报告了成功地治疗七例急性风湿病、亚急性风湿病和风湿热病人。他应用水杨甙 10~30 英厘每二、三或四小时一次, “其结果超出我最乐观的期望。”

虽然没有提供水杨甙对风湿热的的心脏影响的资料, 但 Maclagan 认为水杨甙“是一个缩短病程或减轻风湿热发作严重程度的药物, 是减少心脏损害危险程度必需的物质。” Badt (1833) 不赞同这一观点。

有趣的是, Maclagan 的第一篇论文在《柳叶刀》(Lancet) 杂志发表后, 收到南非 Ensor 医生的来信, 述及 1861 年一位女性风湿热患者曾用碱疗法失败, 后来一位霍屯督族 (Hottentot) 牧师给她用柳树嫩枝煎剂治愈。

这一期间, 也看到水杨酸作为解热药 (1875)、缓解急性痛风 (1876) 和类风湿关节炎疼痛 (1876) 等应用; 还记载了水杨酸钠加强尿中尿酸的排泄作用 (1877)。

Maclagan 比较了水杨甙和水杨酸作为解热药的作用和它们对急性风湿病的效果, 但不能接受这一看法, 即: “水杨甙在体内转变成水杨酸, 并将其疗效归功于这一转化。”

1877~81 年间, 在伦敦至少有四所教学医院进行了水杨酸盐的大规模试验。Owen 首先证明水杨酸盐比碱与碱加奎宁在风湿热治疗中有明显的优点。这样, 水杨酸盐类 (水杨酸及其钠盐) 就成为治疗这一疾病及同源疾病的标准疗法, 问题仅在于病人常因胃肠不能耐受而不愿坚持服药。

水杨酸对胃肠道有强烈的刺激。水杨酸钠虽然损害小些, 但有令人讨厌的味道。水杨酸也曾用于防腐剂 (1877); 水杨酸钠用来降低糖尿病的尿糖 (1876)。

### 拜耳

在拜耳药厂工作的化学家 Bayer (1898) 简化了最早由 Gerhardt (1853) 报告的水杨酸乙酰化的方法, 并将这样制得的乙酰水杨酸成功地用于他父亲的慢性关节炎, 其父亲不能耐受水杨酸钠的治疗。乙酰水杨酸不仅减轻关节炎疼痛有效, 而且味道较好, 对胃刺激也较小。

第二年 Dreser 发表了关于乙酰水杨酸药理学的详细报告, 并创造了药名 Aspirin (A—acetyl, spira—spiraea) 作为拜耳药厂的注册商标名。经证明乙酰水杨酸在胃内仅有小部分 (2%) 被水解, 相应地减少了刺激性, 并增加尿酸的排泄, 但在尿中没有发现游离的阿司匹林。“随着吸收和降解, 有相当量的阿司匹林以水杨酸或更复杂的化合物的形式与氮结合而排泄。”

实验证明, 阿司匹林不降低家兔的正常体温, 也不使脊髓蛙的血管收缩。不过, Dreser 认为乙酰水杨酸的活性完全是由于它转变成水杨酸的结果。

Wohlgemuth (1899) 确认了乙酰水杨酸对风湿性关节炎的作用象水杨酸一样, 并认为是一个更令人满意的药物。Wilthauer (1899) 也报告乙酰水杨酸对各种偏头痛、其他头痛及不能手术的癌症所致疼痛均有效。

值得提出的是, 很早就发现了阿司匹林的两种有害性质。Wilthauer (1899) 曾发现

大的片剂碎粒对胃的刺激作用，他建议将片剂放在少量柠檬味的糖水内崩解。Wohlgemuth (1899) 推荐服用阿司匹林——酒精合剂。

在以后的年代，乙酰水杨酸的应用很广泛，它很快获得“世界上应用最广的药物”的地位。

Aspirin作为注册商标名由拜耳药厂一直保持到第一次世界大战开始，那时在70个国家注册。面临供应的停顿，英国政府资助2万磅以解决阿司匹林的改建生产问题。

1915年，墨尔本的药师George Nicholas试制成功，为此澳大利亚政府补助了5千磅，Nicholas称他的产品为“Aspiro”，并有力地占领了市场。

### 作用机理

阿司匹林首要的和其他的作用，现在认为在本质上主要是“抗防御性”，并且主要是在防御过程正常运转时起作用的。

尽管尚有争论，但确实存在一些抑制作用可产生治疗效果的情况(Collier 1974)；这些情况有时防御反应过强或持久(炎症、腹泻等)或被导入错误的歧途(过敏、自身免疫疾病)。

有证据表明，水杨酸盐的局部作用，特别是靠抑制某些局部激素而产生效应的。尚无法证实水杨酸盐是通过抑制某些抗防御反应的内源性机理而发挥作用。即使在缓解发热和头痛方面，相信也是这样。

Dresler曾认为乙酰水杨酸的作用完全是由于其转化为水杨酸产生的。但是Lesler等(1946)却证明口服剂量的阿司匹林后，血中存在乙酰水杨酸达1~2小时，其镇痛作用也在同一时程内发生。其他许多研究结果也支持阿司匹林本身直接起作用。

水杨酸离子在大多数情况下是起到一份作用的，但偶而也能对抗阿司匹林的作用(1981)。尚不能认为水杨酸盐的解热镇痛作用是靠其次级代谢物如龙胆酸或雷琐辛酸

实现的(1966)。

在较早提出的水杨酸盐作用机理中有：氧化性磷酸化的分解所导致的ATP耗竭(1958)、血浆蛋白变性的抑制(1964)和溶酶体的稳定(1960)。

虽然氧化性磷酸化分解能解释高热是与水杨酸盐中毒相关，但另外两个假定机理则同体内抗炎活性之间没有多少关系。

众所周知，水杨酸盐能抑制某些激肽和过敏性慢反应物质的作用，并且也促进释放一种能使家兔主动脉收缩的局部激素(RC-S)。不过这些作用总是难以表达其特性的。

### 前列腺素类物质 (prostanoids)

过去10年已经令人信服地证实，水杨酸盐的主要作用是抑制前列腺素类物质的合成。所有这类局部激素的形成可受到不同程度的阻断，在特定情况下究竟发生何种变化，须视前列腺素类物质间的相互关系而定。

除红细胞外，机体所有组织均能产生前列腺素类物质，后者是从磷脂经过20碳脂肪酸如花生四烯酸衍生而来。它们包括前列腺素(prostaglandins)、前列腺环素(prostacyclin)、促凝血素(thromboxanes)和白三烯(leucotrienes)等。

前列腺素物质相互关系复杂，据信涉及许多局部控制机理。由于组织损害而导致它们的释放，并与其他局部激素一起诱发疼痛、发热以及某些炎症反应的表现。能达到治疗浓度的水杨酸盐就可产生前列腺素类生物合成的抑制作用。

因此，已经证明阿司匹林能降低由于注射PGE<sub>1</sub>，或PGE<sub>2</sub>到兔和猫的第三脑室引起的发热(1971)。在人体血小板同凝血酶培养时可发现前列腺素产物(1971)。阿司匹林可阻止前列腺素对小白鼠腹部所引起的收缩(1972)。

尽管Flower等(1972)发现一些非甾体抗炎药在体外对抗前列腺素合成酶的抑制(下转第28页)

