

百年不滅仙丹－阿斯匹靈 Aspirin 傳奇

篇名

百年不滅仙丹－阿斯匹靈 Aspirin 傳奇

作者

林宗翰。台中縣立大里高中。三年五班

廖仲志。台中縣立大里高中。二年五班

壹●前言

中國古代盛行煉丹術，傳說只要混和某些特殊材料，在鼎中精煉七七四十九天，就能製出有神奇療效的仙丹妙藥，吃下去不但能刀槍不入、水火不侵，還能延年益壽、返老還童！可惜以現代的科技來看，那些仙丹的成分大多是重金屬，只會吃壞身子而已。在距今百餘年前卻也出現一種傳奇性的「仙丹」，它不但能止痛、抗發炎，還能預防心血管疾病及中風，甚至降低癌症發生的機率，他就是阿斯匹靈。儘管過了這麼久時間，阿斯匹靈仍然有許多潛力等著被發掘，究竟它是何等深不可測的角色呢？爲此，我們特別走訪住家附近的西藥局，向專業藥師蒐集資料，並在以下作一淺要的探討。

貳●正文

一、阿斯匹靈的歷史

1897年8月10日，德國拜耳公司年輕化學家 F. Hoffmann 合成高純度品質穩定的 acetyl salicylic acid (ASA)，即將 salicylic acid 的六角苯環第一個角上的酚 (HO) 變成醋酸基。Hoffmann 的主管 H. Dreser 將新合成的 ASA 用於動物和人體試驗，證實有消炎及止痛作用。1899年，拜耳公司以 Dreser 所命名的「Aspirin」取得註冊商標，但是生產 ASA 方法並無專利權。Aspirin 開始上市，未規定需醫師處方。Dreser 於醫學期刊上正式發表 Aspirin 的藥理作用。隔年，Aspirin 開始在美國上市，但仍未規定需醫師處方。1904年，Aspirin 由原來的粉劑改爲錠劑。

1917年，拜耳公司喪失 Aspirin 在美國的專利權，第二家藥廠開始生產 Aspirin。第一次世界大戰期間，拜耳公司在美國的資產被凍結，其公司股票被公開拍賣由史德靈 (Sterling) 公司取得產權，其中包括拜耳的公司稱。1921年，拜耳公司保衛 Aspirin 在美國的註冊商標的官司敗訴。

1950年，Aspirin 已成爲世界上最常用的止痛藥，因而被列入金氏世界紀錄。1950年，美國加州開業醫師 Craven 首先在地方性醫學期刊「西部內外科年報」上報告使用 Aspirin 預防心臟和腦血管血栓之臨床經驗。1956年，Craven 再度於另一地方性醫學期刊「密西西比河谷醫學雜誌」上報告使用 Aspirin 預防心臟和腦血管血栓之八千例臨床經驗，雖然未引起廣泛注意，但也留下一段杏林史話。

1971年，英國的 J. Vane 於 Nature 雜誌報告 Aspirin 和前列腺素之關聯而揭開 Aspirin 作用之謎。其靈感來自手下的女研究生 P. Piper。Piper 於 1969年加入 Vane 的實驗室，希望研究 Aspirin 和前列腺素之關聯；1971年某一週末，Vane 突然靈感乍現，星期一上午即完成實驗，證實 Aspirin 會抑制前列腺素之產生，因此有消炎和止痛作用。同年 Smith 和 Willis 報告 Aspirin 會抑制血小板的前列腺素之產生。

1974年印地安那大學醫學院回顧 26 例患小中風病人的服藥史發現，15 位服用 Aspirin 者僅 2

位再發中風，而未服用 Aspirin 的 11 人當中，高達 9 位再發中風。1977 年，美國健康教育福利部所屬的國立心、肺、血研究所贊助十個大學醫院進行的 Aspirin 預防腦中風覆發的前瞻性研究報告結果並無統計學上之意義。參與研究之病人僅 179 位，再分為治療組和對照組，治療組每日服用兩粒 Aspirin。翌年，加拿大聯合研究（Canadian Cooperative Study）的主持人在西柏林提出報告，首度證實 Aspirin 預防腦中風覆發結果有效。該研究從加拿大六省十二個醫學中心共招集 550 位病人，分為治療組和對照組，治療組每日服用四粒 Aspirin，觀查時間長達五年。

1982 年，J. Vane 因研究作用機轉而榮獲諾貝爾醫學獎。（註一）



▲台灣拜耳公司的「阿斯匹林」



▲台灣永信藥廠的「伯基」

二、阿斯匹靈的製備

本實驗欲以乙矸對柳酸行乙醯基化而製取阿司匹靈。

01. 粗製阿司匹靈：

- A. 取柳酸 1 克及乙矸 2mL 置一乾淨乾燥的試管中。（乙矸遇水則成醋酸而失效，故試管需乾燥）
- B. 在上述試管中滴入一滴濃硫酸作催化劑後，置入熱水浴中，加熱使其完全溶解，此時開始進行乙醯基化。
- C. 取一 50mL 錐形瓶，加水 15mL。將試管內之混合物倒入其中，另取 5 mL 水沖洗試管，洗液亦倒入錐形瓶中。
- D. 將上述錐形瓶置於冰水浴中冷卻，偶爾搖動錐形瓶，待白色沉澱析出後再靜置數分鐘。

E. 以抽濾漏斗過濾。為避免減壓過劇導致濾紙破裂，可在抽濾瓶與抽氣器間加一安全瓶作為緩衝。附著在瓶壁之固體可用濾液沖洗到漏斗中，盡量將水分抽乾。此時所得晶體就是粗製阿司匹靈。

02. 阿司匹靈之純化：

A. 以刮勺將固體移至一 100mL 燒杯中，慢慢加入飽和碳酸氫鈉溶液，一面加一面攪拌，直到不再冒泡後，將溶液過濾至一 50mL 錐形瓶中。用冰水少許沖洗燒杯，洗液過濾後亦併入濾液中。此時乙醯柳酸與碳酸氫鈉作用變成鈉鹽，溶於錐形瓶之溶液中，所冒之氣泡主要成分為 CO_2 。

B. 將上述燒杯洗淨後，倒入 10mL 水，再一面攪拌一面加入濃鹽酸 2.5mL，配成約 2.4M 之鹽酸溶液。

C. 將 (A) 中錐形瓶內之溶液慢慢倒入 (B) 之鹽酸燒杯內，且不斷攪拌，此時可見沉澱析出，此即酸化後回復之乙醯柳酸。因阿司匹靈不溶於水，故成沉澱析出。此時一些不溶於水且不與 NaHCO_3 作用之雜質已除去。

D. 將上述燒杯置於冰水浴中冷卻數分鐘使沉澱完全後，以抽濾漏斗過濾。附著在杯壁之固體先用濾液沖洗到漏斗中，再以冰水少許沖洗沉澱，盡量將水分抽乾。

E. 將沉澱移至一錶玻璃上，以刮勺將沉澱攤開，放烘箱中烘乾。

F. 待沉澱乾燥後取出冷至室溫即可。

03. 檢驗阿司匹靈純度：

A. 取乾淨試管三支，第一支放入產品約 0.01 克，第二支放入柳酸約 0.01 克，第三支空白。

B. 分別在三試管中加入酒精 1mL 及氯化鐵溶液 1 滴。混合均勻，觀察溶液呈現之顏色。

C. 裝柳酸之第二支試管應呈紫色，裝產品之第一支試管應與空白之第三支相同，呈現氯化鐵溶液原來之黃色。

D. 若產品經以上試驗呈現紫色，表示阿司匹靈中仍含柳酸，則需再結晶純化之。方法如下：

a. 將產品溶於少量熱酒精中。

b. 慢慢加入熱水，直到溶液中開始有固體析出為止。

c. 繼續加熱至固體完全溶解。

- d.將溶液蓋妥置陰暗處使其慢慢冷卻，待過一天，可見阿司匹靈晶體析出。
- e.將晶體濾出，以少許冰水沖洗數次，烘乾後，再如前以氯化鐵溶液檢驗是否仍含柳酸。(註二)

三、阿斯匹靈的療效

- 01.止痛：阿斯匹靈能夠阻斷前列腺素的合成，因而減弱末梢疼痛接受體對機械性或化學性刺激的感受性；本品又能夠加強腫脹、發炎組織之體液的再吸收；而且又能干擾疼痛衝動在次腦中皮質中樞（如視丘）的傳遞。
- 02.解熱：阿斯匹靈能夠減少血管收縮衝動從下視丘發生，因而促進血管擴張，發汗和體熱散失。
- 03.抗發炎：阿斯匹靈能夠減弱微血管的通透性和體液漏出進入組織的周圍部位；又能干擾破壞組織之溶菌酶的釋出。
- 04.其他作用：包括減少血小板的凝集，抑制凝血酶原的形成（僅在低劑量下），增加尿酸的排泄（低劑量下），減少尿酸的排泄（高劑量下），升高血糖和減弱葡萄糖的耐受性。(註三)



▲包裝上寫著能夠預防中風，使血路暢通。(註九)

- 05.防癌論：另外還有一項結果比較確切的研究顯示，定期服用阿斯匹靈，或許可以降低罹患腸癌的機率。目前已經進行過將近二十項研究，都證明這種說法並不假。初步結果顯示罹患腸癌的機率大概可以降低三成到五成。波士頓大學的夏皮洛博士（Dr. Sam Shapiro）更相信阿斯匹靈能夠破壞腸道細胞突變為癌細胞的生化機制。除此之外，還有研究顯示服用阿斯匹靈

能夠預防女性罹患肺癌，也能預防白內障、減緩偏頭痛等等。但這都還需要進一步的驗證。(註四)

四、阿斯匹靈的副作用

阿斯匹靈的副作用低，但特異體質病人服後可能導致蕁麻疹、心跳加速、血管神經性浮腫或哮喘等。在消化器部份會導致食慾不振、胃口難受、使消化性潰瘍惡化等。另大量服用本要時，將導致水楊酸中毒現象 (Salicylism)，即噁心、嘔吐、下痢、發汗、發疹、耳鳴、視力障礙等。(註五)

最重要的一點，就是絕對不能讓未成年人服用阿斯匹靈。美國藥物管理局建議醫界，不應給予十六歲以下的兒童阿斯匹靈，有些醫界人士甚至主張，二十歲以下的人都不該服用。這主要是因為近年來發現，已罹患病毒感染疾病的兒童 (如出水痘、流行性感冒等等)，若服用阿斯匹靈等水楊酸製劑可能引發雷氏症候群 (Reye's Syndrome)*，嚴重的話會損害腦部甚至死亡。這一點懷孕或哺乳期的婦女更要特別注意，因為阿斯匹靈仍然會透過母體或母乳被嬰兒吸收。(註六)

*雷氏症候群 (Reye's Syndrome)：1963 年澳洲雷氏醫生 (Dr. Douglas Reye) 提出，其多發於幼兒，但也可能發生在任何年齡；任何季節解可能發生，但最常見於上呼吸道感染盛行的冬春季。它有一個雙峰式的病程 (biphasic course)，通常患兒先感染到流感、一般感冒或是水痘之類的病毒感染，在上呼吸道的症狀漸漸緩解的時候，或水痘出現後的 3~5 天，患者突然開始不斷的嘔吐，在幾個小時到一兩天之內開始出現哭鬧、意識不清、接著可能發生抽搐，意識越來越差，終致昏迷，最後可能導致死亡。雷氏症候群的致病機轉雖然仍不清楚，但以目前的證據看來，可能是病毒感染、個人的特異體質、以及和阿斯匹靈之類的水楊酸藥物的使用，這三個因素綜合影響所致。(註七)

五、阿斯匹靈的四種劑型優缺點比較

	優點	缺點
普通的阿斯匹靈 (Regular Aspirin)	價格最便宜。	可能造成嘔吐、胃刺激等不舒的症狀。
發泡型的阿斯匹靈製劑 (Effervescent Aspirin)	吸收較迅速，對胃腸道刺激較少。	會使尿液鹼化，而且含有大量的鈉，如果重複使用，對於心臟病人可能有危險性。
緩衝劑型的阿斯匹靈 (Buffered Aspirin)	宣稱可以減少胃腸不適，實際上並非所有的廠牌皆可減少胃刺激，這要視各廠牌具備的緩衝能力而定，大部份的廠牌都沒有足夠的緩衝能力以減少胃刺激。	價格較貴。另外若緩衝成份中的制酸劑含量很高，則會改變尿液中的酸鹼度，加速阿斯匹靈的排泄，造成藥效減低的結果。

腸溶劑型的阿斯匹靈 (Enteric-coated Aspirin)	由於它不在胃內崩解，所以可減少胃刺激和胃黏膜的損傷。	價格較貴。另外腸溶錠到達小腸後才溶解吸收，所以初期藥效產生較慢，對急性疼痛的緩解速度較其它劑型緩慢。(註八)
---------------------------------------	----------------------------	--

參●結論

經由以上資料的分析，我們終於瞭解阿斯匹靈何以立於百年不敗之地。在向藥師諮詢時，我們得知：阿斯匹靈不是普通的流行，在美國甚至每個人包包裡都準備著阿斯匹靈，在短短的幾分鐘便能在全球賣出一筆驚人的銷售額。但正如其他藥品一般，阿斯匹靈也有副作用，而如何減低其副作用，並發揮其更多對人們有益的的功效，相信這將會是藥學研究不可小覷的一股勢力。或許在不久的未來，真正能給予阿斯匹靈「仙丹」的美稱。

肆●引註資料

註一、台灣腦中風學會會訊【五卷二期】 阿斯匹靈誕生一百週年大事年表

<http://www.stroke.org.tw/mag52-3.htm>。

註二、阿斯匹靈的製備 <http://www.kmsh.tnc.edu.tw/~c2375/exp01.htm>。

註三、《常用藥物治療手冊》p.435-436。陳長安著。全國藥品年鑑雜誌社。2001。

註四、阿斯匹靈新解 <http://www.books.com.tw/magazine/item/healthp/index0703.htm>。

註五、《民國 85 年版常用藥品手冊》p.60。蔡靖彥著。嘉義玉山書局。1996。

註六、同註四。

註七、家庭醫師小站 雷氏症候群

http://home.pchome.com.tw/health/whchang/sheets/reye_syndrome.htm。

註八、阿斯匹靈的製造 相關知識 <http://general.chemistry.pu.edu.tw/aspirin/knowledge.htm>。

註九、本文所使用之所有圖片皆為作者親自攝影，並無其他來源。