



马大为,1984年毕业于山东大学化学系,1989年于中国科学院上海有机化学研究所获博士学位。1990—1994年在美国匹兹堡大学化学系和 Mayo Clinic 神经化学和神经生物学研究部进行博士后研究。1994年回到中国科学院上海有机化学研究所工作,2019年当选中国科学院院士。现任中国科学院上海有机化学研究所研究员,中国科学院基础医学与肿瘤研究所药物研发中心主任。主要从事有机合成方法学、天然产物的全合成和药物发现等研究。近年来获得的奖励包括 ACS Cope Scholar Award(2018)、未来科学大奖之“物质科学奖”(2018)、中国科学院杰出科技成就奖(2019)及黄耀增金属有机化学奖(2021)等。

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.04.B001

马大为院士专访:

从药物化学家的视角看肿瘤精准治疗药物研发的现状和未来

- GLOBOCAN 2020 数据显示,全球每年有 996 万人死于癌症。预计到 2030 年,全球每年死于癌症的人数将达到 1 300 万。
- 癌症还是世界上最贵的病。在 2010 年,全球癌症治疗就花费了 1.6 万亿美元。
- 2022 年年初,美国总统拜登正式重启“抗癌登月”计划,力图在未来 25 年内,将癌症死亡率降低至少 50%。
- 中国人口不到全球的 1/5,癌症死亡病例却占全球癌症死亡病例数近 1/3,我国总体癌症死亡率为 65.6%。
- 中国的高发癌种和欧美存在差异,全世界 80% 的鼻咽癌、55% 的肝癌和 49% 的食管癌患者在我国,而这些癌种尚缺乏十分有效的治疗药物。

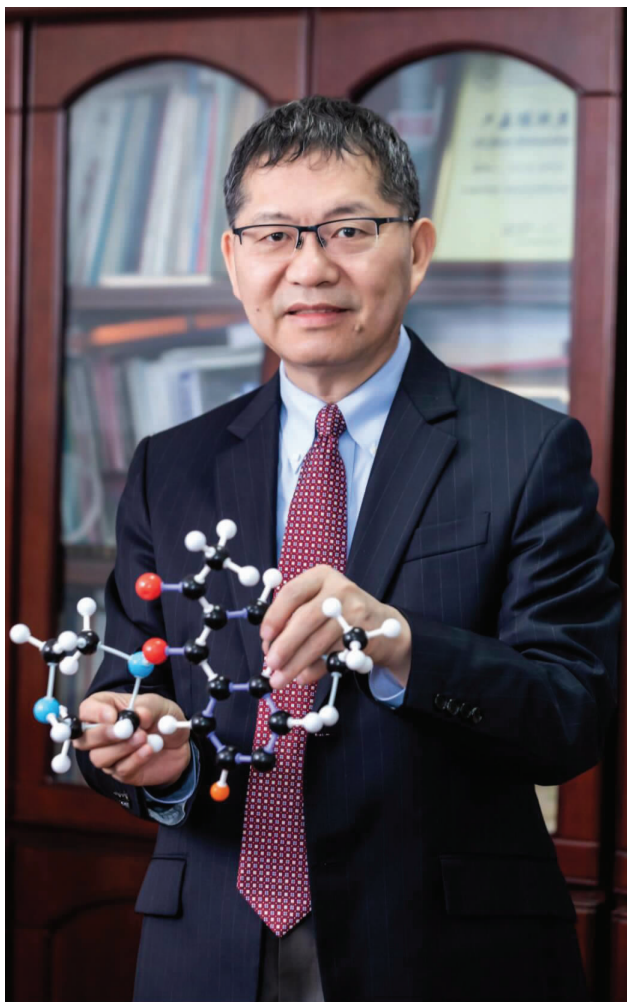
面对这些触目惊心的数字,我们不禁要问,到底有没有特效药可以治愈癌症?随着精准医疗时代的到来,肿瘤药物领域产生了翻天覆地的变化,从细胞毒性化疗药物到靶向药物的运用和普及,使人们逐渐看到了一丝曙光。带着相关问题,本刊专访了马大为院士,倾听他作为化学家对肿瘤精准治疗药物研发的想法与独到观点。



请您介绍一下肿瘤精准治疗药物是一类什么样的药物,在临床上带来了怎样的效果?

马大为院士:手术、放疗、药物治疗是治疗癌

症的三大主要手段,其中药物治疗是一个全身性的治疗方式。传统细胞毒性化疗药物对于增殖快、代谢旺盛的肿瘤细胞杀伤力相对更强,然而人体中的造血细胞、免疫细胞也是非常活跃、增殖非常旺盛的细胞。这些细胞同样对化疗药物敏感,所以药物治疗既能够消灭肿瘤,也会对造血系统和免疫系统带来巨



大的损伤。所以说癌症的药物治疗核心问题不是如何杀死肿瘤细胞，而是如何区分肿瘤细胞和正常细胞。基因组学等生命科学的发展已经使人们研究清楚了很多肿瘤细胞之所以成为肿瘤是发生了什么样的变异，以及发生这样的变异后肿瘤细胞的内在、外在和正常细胞相比有哪些不同。这些分子层面的差异给人们用药物手段准确找到变异的肿瘤细胞并干扰它提供了机会，也就是我们说的肿瘤精准治疗。这个过程就像是生物学家指出靶子——也就是肿瘤细胞的变异，化学家用合成的手段打磨出子弹，准确打击这个靶子。事实上，这样独特的作用机制和治疗优势，对改善肿瘤患者的生活质量和延长生存时间产生了重要意义。例如于 2001 年获批问世的格列卫（伊马替尼），在治疗慢性髓细胞性白血病方面就取得了傲人的成绩。格列卫诞生之前，慢性髓细胞性白血病患者的 5 年生存率只有 30%，而格列卫治疗后

将 5 年生存率提高到了 89%；而且 5 年后，有 98% 的患者取得了血液学上的完全缓解，被誉为人类抗癌史上的一大突破。这类靶向激酶蛋白的替尼类药物在肿瘤治疗上陆续“登台”，不仅改变了白血病患者命运，也让人类第一大癌——肺癌、女性第一大癌——乳腺癌以及我国高发的胃癌患者受益匪浅，给肿瘤患者带来了更多新生希望。



当下我国肿瘤精准治疗药物的研发面临着哪些挑战？

马大为院士：自 2015 年药品审评、审批制度改革以来，我国创新药行业插上了腾飞的翅膀，经历了从无到有、从少到多的蓬勃生长期。截至 2020 年，中国在研管线创新药数量占到全球的 13.9%，位居世界第二。在医药制度改革深化和顶层设计搭建的温室中，我国的医药创新取得了显著成果，尤其是肿瘤精准治疗药物，是当之无愧的主角。但研发过于集中在热门靶点、采取快速跟踪国际制药公司的策略而缺乏源头创新等短板也日渐暴露：新药研发立项重复化和同质化程度较高，加剧了供给端的竞争，产生“内卷”和价格战。这样的现实情况使包括肿瘤精准治疗药物在内的创新药物研发必须开始注重源头创新，做出自己的特色和不可替代的优势。创新药物研发的过程复杂而漫长，每个环节都至关重要，但是如果剖析各种技术细节，有两个瓶颈问题：一是与疾病相关全新药物靶点的发现和确证；二是首个先导化合物的发现与验证。这两方面其实都是当下国内肿瘤精准治疗药物研发的薄弱环节。如何发现新靶子，如何获得把子弹打磨到完美的经验和技术，是在未来全球格局中搏得立足之地的关键。



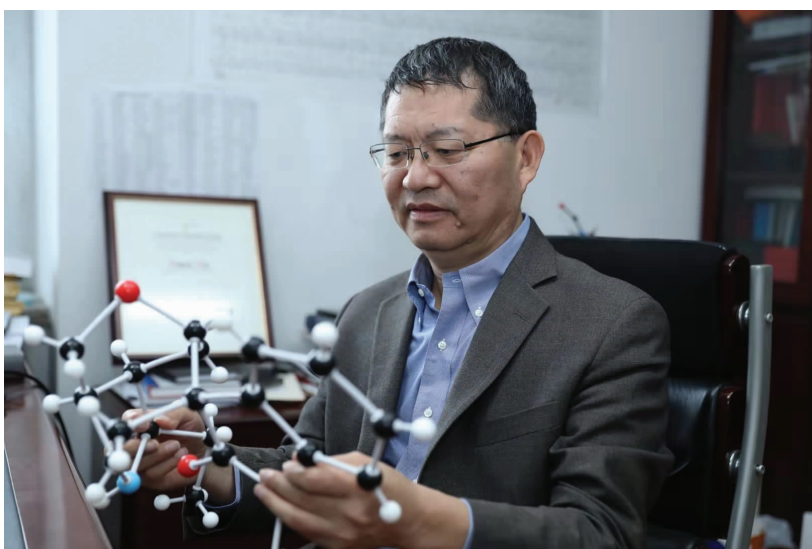
未来有哪些学科与产业可以助力我国肿瘤精准治疗药物的研发？

马大为院士：首先是多技术领域的相互整合。现如今科学技术的发展日新月异，各种新兴技术领域如雨后春笋，像人工智能、深度学习和大数据，已然和传统的基因组学、蛋白组学和结构生物学等

领域相互渗透,给潜在肿瘤药物靶标的挖掘、获得具有成药性的候选药物等方面提供了有力支撑。技术手段的突破往往是行业跃进式发展的契机,我相信这方面能够在短时间内带来越来越多的成功例子,大大加速源头创新。

其次,联合用药越来越成为一种趋势。肿瘤精准治疗药物和治愈癌症之间最大的障碍是耐药。肿瘤细胞非常“狡猾”,当一条通路被击中,它往往会逃逸到其他通路。通过找到耐药机制,联合打击多个通路,能够达到“1+1>2”的效果,摧毁肿瘤细胞。此外,很多实体瘤具有高度异质性,所处的微环境复杂,导致只打击一个靶子达不到效果。多个药物联用,从不同角度发力,成为当下很多临床试验在做的方案,很值得借鉴和探讨。

除此之外,从整个行业看,制药工业界要逐渐完成从仿到创的转变,做扎实的研发,找到自己的特色方向,和做基础研究的科研院所合作,承接一流创新成果的转化。保证源头活水不断,方可源远流长。



您对从事肿瘤药物研发的年轻一代有哪些建议?

马大为院士:当下是我国创新药物研发前所未有的一个蓬勃发展、形势向好的时期,在经历了跟随式创新之后,行业逐渐走向成熟和理性,未来创新驱动将会是我国肿瘤药物研发的关键词。这里特别





需要年轻一代敢于迈出创新的一步，有责任感和使命感，做有意义的事情。希望年轻一代可以找准自己的优势方向，做出特色，做出深度，真正去解决重大问题，促进社会的不断发展，提升人们的生活质量。另外，做创新药物的年轻科研人员需要更多地和产业界交流，主动走出自己小同行的科研圈，与不同学科、不同行业的人多交流，了解产业界都在关注什么，有哪些技术需求，自然而然就会发现一些重要的问题。

很幸运我们这一代人经历了国家发展起步的阶

段，见证了我国科研水平不断提升的过程。但仍然要看到，我国在创新药物研发领域与发达国家相比，依旧存在一定差距。未来是掌握在年轻人手中的，我们还需要继续发奋图强，扎根创新，通过不断努力缩小这个差距。

志谢：本专栏的组稿，得到中国科学院基础医学与肿瘤研究所（中科院医学所）何敏研究员和樊梦阳研究员的大力支持。

Dr. MA Dai-wei, graduated from School of Chemistry and Chemical, Shandong University Engineering, received his PhD in 1989 from Shanghai Institute of Organic Chemistry (SIOC), and did his postdoctoral studies at the University of Pittsburgh and Mayo Clinic. He returned to SIOC in 1994, and was appointed as research professor in 1995. From 2001 to 2010 he was the director of State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Products. He also served as a deputy director of SIOC from 2011 to 2019 and elected as a member of the Chinese Academy of Sciences in 2019. He is currently the chairman of scientific committee of SIOC, a chaired professor of Southern University of Science and Technology and director of drug discovery center, Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences. He is currently working on the development of new synthetic methodologies, the total synthesis of complex natural products and their SAR and action mode studies, as well as the discovery of small modulators for target proteins and special biological processes. He has received numerous scientific awards, which include Nien-Chu C. Yang Memorial Lectureship Award (2016), Arthur C. Cope Scholar Award (2018), Future Science Prize-Physical Sciences (2018), Outstanding Science and Technology Achievement Prize of Chinese Academy of Sciences (2019) and Yao-Zeng Huang Award on Organometallic Chemistry (2021).