

# 马大为院士：让药价更亲民

健康时报记者 王振雅 石梦竹

难合成的抗癌药技术突破了，常用的降压药价格降价了，抗流感药物、抗抑郁药物的合成路径更高效了……

这是中国科学院院士、中国

科学院上海有机化学研究所研究员马大为多年来钻研基础研究的成果转化。

“这是我们这一代中国化学家的任务。”在接受健康时报专

访时马大为谈到，如今我国的化学水平已接近世界顶尖水平，中国创新药研发浪潮的到来，只是时间问题。



## 让化学反应更高效，或将改写化学教科书

谁也想不到，小县城里出了个化学家。

1963年9月，马大为出生在河南省南阳市社旗县的一个普通的教师之家。学生时期的马大为因追星陈景润、华罗庚而喜欢数学，每次考试数学都是满分的他，却因高考失利，考入山东大学化学系。

“刚上大学时，一直想转数学系，但在当时转系是完全不可能的。”年轻的马大为短暂失意后，迅速调整了心态。他说，“人生不可能一直很顺，不管处在什么境遇下，都要适应变化并不懈努力。”

既有天分也十分努力的马大为，在35岁时，发现了一类可以提高乌尔曼反应效率的一类氨基酸分子。这一发现让制药行业兴奋不已。

乌尔曼效应是将简单的卤代芳

烃和其他亲核试剂偶联在一起，构成一个更加复杂的分子。这是化学和制药工业研发过程中经常使用的重要方法。

德国化学家 Fritz Ullmann 在1901年发现乌尔曼反应，是形成芳基-杂原子键的最重要的方法之一。经典的乌尔曼反应需要大量铜的催化，温度要达到150~250摄氏度，这可能会破坏一些脆弱的分子骨架，大大限制了反应的应用范围。

马大为发现的氨基酸分子能作为铜源催化剂的配体，提高乌尔曼反应的效率，大大降低反应所需要的温度和铜催化剂的用量，成为化学合成实验室“每天都要用的反应”，使其在有机合成、医药、农产品、染料以及有机导体、半导体

等方面有广泛应用。

美国 Scripps 研究所教授余金权赞誉，“马大为发展的这个反应，已经在工业上产生了上吨级的应用，具有广谱性，是要改写化学教科书的。”

“三位科学家在发明新催化剂和新反应方面的创造性贡献，为合成有机分子，特别是药物分子提供了新途径。”2018年11月18日，马大为与冯小明、周其林一起获得未来科学大奖-物质科学奖。一年后，他当选为中国科学院院士。

如今大部分药物源自合成的化学分子，通过对其进行生物活性测试，再经过漫长的临床研究，直到发现化学分子对某一疾病有效并具有较低的副作用，从而催生出一批创新药。如何能研制出“环境友好的合成工艺”“让化学反应效率更高”？马大为在制药的路上不断探索。

## 院士洞见

在制药领域，何时能从“中国制造”转为“中国创造”？

马大为：我国具有完整的成熟的化学制药产业链，从最基础的原料到更复杂的中间体，甚至是更复杂的药品，我们都可以制造出来，而且可以造得又好又便宜。这是我们国际竞争力的所在。国内量大面广的药物制造业，也为化学的基础研究提供了用武之地，在实践中可以让我们找到真正需要解决的科学问题，把这些问题解决了，也就变成了中国创造。

在创新药领域，我国如何实现“弯道超车”？

马大为：在创新药领域，我们首先是跟踪性创新。最近几年，在抗体偶联药物和双抗药物领域，我们国内企业的创新可以说实现了“弯道超车”。我们一些研发的管线、研发的创新被世界认可了。中国的原创药物能快速实现国际化的销售，给国内生物医药企业带来更多的研发回报。

生物医药投资趋于理性，如何把握未来发展方向？

马大为：前几年，生物医药投融资火热，被资本看好。如今，投融资相对少，不少人觉得是行业的寒冬。我认为，这是资本对一个行业的投资从过热到逐渐理性的正常过程。有价值的真创新仍然能吸引到好的投资。那些“me-too”扎堆的研发，资本投入少了。这个时期也是生物医药行业认真思考的好时机，业内的人要更多地去思考，更好地把握未来生物医药的趋势和方向，让行业更好地良性发展。

## 一粒降压药降价，“用到了新的催化剂”

在江西萍乡，70岁的贾宁（化名）每天都要服用降压药来控制血压。他服用的是培哌普利叔丁胺片。服药十年，药品价格从原来的35元/盒降到15元/盒。药品价格降下来背后，一个重要原因是制药工艺的升级，这就是马大为数十年研究的成果。

“你吃的某一款药，可能就用到了我们的催化剂。”在中国科学院上海有机化学研究所的实验室里，马大为课题组通过高通量自动化的方法，研究不同催化剂的

反应。

为了突破乌尔曼反应的局限，马大为深入研究十余年，终于发现了催化效率更高的草酰二胺分子，这个新催化体系实现了极具挑战性的惰性芳基氯代物的偶联，可以催化更广谱的反应。

这一实验室里的发现，不仅成为学术成果得以发表，也在国内外实现了转化应用。降压药培哌普利叔丁胺片在生产中用的原料药就得益于这一反应。全球成吨级的培哌普利原料药，通过优

化制药工艺，大大降低了化学成分的成本，让药物降价成为可能。这一配体出现后的短短几年里，已经在工业上产生了上吨级的应用。

35岁发现第一代催化剂，“又过了十几年时间，我们研究出了催化效率更高的第二代配体。”如今，马大为仍在寻找效率更高的第三代配体的路上，他希望催化剂的“效率再提高一点点”“成本再降低一点点”，这样才有机会变成更加通用的工业催化剂。

“如果找到更方便、更高效的合成方法，中国制药水平还会向前发展。”马大为说。

## 最难合成的抗癌药，技术被突破了

除了催化偶联反应研究，马大为更多的时间用于天然产物全合成和药物化学。

他发展了以分子内氧化偶联为代表的一系列合成策略，完成了六十余个复杂天然产物的合成；在药物化学方面，他研发了具有治疗神经退行性疾病作用的细胞坏死抑制剂、治疗肺癌的新型EGFR抑制剂，都已进入临床研究阶段。

“在科研中95%是失败的，”这

是科研工作者难熬的宿命。但马大为总能甘之如饴，不断尝试。

曲贝替定是一款创新抗癌药，在国外该药1盒售价2万~3万元。这款药物由于结构复杂，被称为世界上最难合成的两个抗癌药物分子之一。研发技术长期垄断在少数原研药企业，价格居高不下。

基于数十年的化学合成经验积累，马大为团队为抗癌药找到了一种迄今为止最为简便的合成路线。

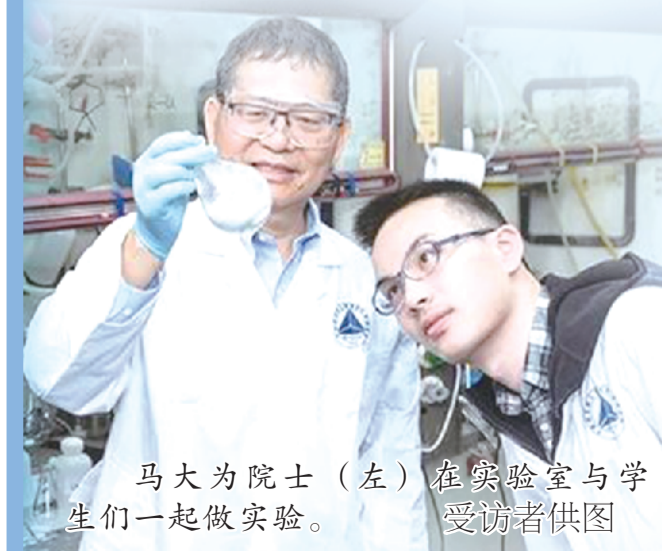
“这一抗癌药之前全合成需要40多个步骤，我们的新路线仅需要26个步骤，这意味着药物制备的成本将大大降低。”马大为告诉记者。

只要不出差，马大为每天都在办公室工作10到12个小时，有时出差晚上九、十点钟回到上海，他也要到办公室去一趟，心里才觉得踏实。马大为在与国外科研者交流中感到，“国外科学家不仅有很高的天分，而且非常用功，很多人都是超长时间工作。”

马大为认为，中国创新药的发展，不只是靠生物学，还要让更多人了解化学的重要性。因此，他经常在各大论坛上介绍小分子药物创制中的合成化学和合成生物学。

在花甲之年，马大为仍在科研的道路上求索，仍为中国创新药的发展而奔波……

题图为中国科学院院士、中国科学院上海有机化学研究所研究员马大为。受访者供图



马大为院士（左）在实验室与学生们一起做实验。受访者供图

群英汇