

茨海默症治疗多年来一直存在临床治疗难点，“只有找到发病机制，才能阻断疾病进展，明显改善症状。而从目前来看，其病因包括遗传、外伤、脑炎病史等，也可能与精神和情绪相关联，病因是很复杂的。由此可见其治疗也需要多角度、多靶点的临床研究。”上海交大医学院附属瑞金医院神经内科邓钰蕾医生在接受媒体采访时表示。

此前，医学界普遍通过脑脊液内淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)和tau蛋白的含量判断患者是否患有阿尔茨海默症。因此在过去几十年中，全球各大公司的研发几乎也都围绕着 β 淀粉样蛋白假说和Tau蛋白假说的理论进行通路开发。

1997年，耿美玉从东京大学留学回国，在中国海洋大学海洋药物研究所建立了独立的课题组。基于阿尔茨海默症病程进展关键分子 β 淀粉样蛋白聚集及其神经毒性产生均需内源性糖链参与这一病理基础的认识，耿美玉开始了阿尔茨海默症药物研究。她带领团队从海藻提取物中找到一种有效成分，实验证明对阿尔茨海默病有效。GV-971是课题组当年获得的第一个抗阿尔茨海默症的活性分子，因此将它命名为“971”。

虽然971在动物实验中表现良好，但耿美玉始终不能解释药物的作用机制。为了解释药物为什么有效，之后的20多年里，耿美玉从没有想过放弃。她不知疲倦地不断推翻自己、推翻权威，上报到国家药监局的研究资料一共179箱，53万页。

耿美玉团队研究发现，在阿尔茨海默病的发展过程中，肠道菌群失衡，导致外周血中的“苯丙氨酸”



和“异亮氨酸”的两种代谢物质异常积累，它会诱导外周促炎性细胞(Th1)的分化和增殖，并促进它们浸润入脑。而一旦这种细胞浸润入脑，就会和脑内原有的M1型小胶质细胞共同活化，从而导致与阿尔茨海默病相关的神经炎症发生。

因此，九期一®的作用机制就是通过重塑肠道菌群平衡，抑制肠道菌群特定代谢产物的异常增多，减少外周及中枢炎症，降低 β 淀粉样蛋白沉积和Tau蛋白过度磷酸化，从而改善认知功能障碍。

靶向脑-肠轴的这一独特作用机制，为深度理解九期一®临床疗效提供了重要科学依据。九期一®也是国际首个靶向脑-肠轴的阿尔茨海默病治疗新药。

近年来，随着科学家对于肠道微生物的不断研究，发现倡导微生物与人体多种疾病有着密切的联系。大量研究表明，胃肠道菌群与代谢性疾病(肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝等)、脑血管疾病、神经精

上图：11月3日，上海市政府举行新闻发布会，披露新药研发过程。

神系统疾病、肿瘤等有着密切的关系。

“关于阿尔茨海默病和肠道菌群的报道有，但不多。肠道和神经系统疾病的相关研究算是一个新兴领域，还没占据主流，但正在受到越来越多的关注。”绿谷制药生物部高级总监张靖表示，“在阿尔茨海默病转基因小鼠上，我们监测了其发病全周期的肠道菌群变化，并通过抗生素处理去除肠道菌群，移植好的菌群、坏的菌群等研究手段，证明菌群的紊乱可以诱导阿尔茨海默病相关神经炎症，导致认知功能下降。进一步深入研究发现，这一作用是通过菌群的特定代谢产物进入血液，影响外周免疫细胞，外周免疫细胞进而侵入大脑而实现的，从而证实肠道菌群紊乱是阿尔茨海默病的重要发病机制。”

她表示，团队通过小鼠实验找到关键的因果证据，有真实试验数据支撑，将来还会在患者身上进一步确证。