

为了让更多人少受阿尔茨海默病之苦 他们独辟蹊径攻关研发22年



本报记者 董纯蕾 郜阳

阿尔茨海默症是神经退行性脑部疾病，目前全球患者高达 5000 万人，中国患者约占 20%，其治疗仍是世界难题。“九期一”（甘露特钠，代号：GV-971）由中国海洋大学、中国科学院上海药物研究所与上海绿谷制药有限公司研发，是具有完全自主知识产权的全球原创新药。

关于“记忆的橡皮擦”阿尔茨海默病，我们听过太多沉重、悲伤的故事：这是一种病程漫长的神经退行性疾病，是继心脑血管疾病和恶性肿瘤之后，老年人致残、致死的第三大疾病，“是让人最没有尊严的病”；它的发病机制十分复杂，治愈难度极大，在过去的 20 多年里，国际各大制药公司在 AD 治疗新药研发领域屡试屡败。来自中国的“九期一”团队，选择了一条孤独的求索之路：同行的失败比比皆是；独特的策略起初不被理解……却从未想过放弃。“这一历程，谢谢上千人超常 22 年不离不弃的付出，和家人的无私奉献。”终于获得“九期一”上市批文，耿美玉团队在接受采访时反复感谢。

研发策略独辟蹊径

和国际上将治疗靶点聚焦 Aβ、Tau 这两个脑内蛋白沉积上不同，中科院上海药物所研究员耿美玉领衔的研究团队另辟蹊径：既然“头痛医头脚痛医脚”（即一药一靶的研发策略）不奏效，可能就需要多系统整体观的策略了。近年来日益受到关注的“脑肠轴”，即肠道菌群和脑的互动，脑肠轴在神经系统当中发挥作用等，进入了团队的研究视野。

作为海洋来源寡糖类药物，“九期一”和之前的 AD 药物很不一样。该药主要发明人、中国科学院上海药物研究所耿美玉研究员介绍，临床前作用机制表明，“九期一”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。值得一提的是，这一研究成果今年夏天发表于国际知名学术期刊《细胞研究》(Cell Research)上。

“九期一”3 期临床主要牵头研究者、上海交通大学医学院附属精神卫生中心肖世富教授表示：阿尔茨海默病目前的药物治疗还是对症治疗，且可供选用的药物不多，不能延缓或阻止病程进展。基于“九期一”新的作用机制和独特的临床疗效特征，相信该药能够为阿尔茨海默病治疗提供新方案。

多年来，我国真正意义上的原

创药物少之又少。“九期一”的上市，不仅为阿尔茨海默症药物研发开辟了新路径，有望引领糖类药物研发新的浪潮，而且对提升我国创新药物研究领域的国际地位具有深远意义。

二十二年步履不停

971，是个简单而又特别的数字。1997 年从日本东京大学留学归国后，耿美玉建立了自己的第一个实验室，发现第一个相关化合物，也在科学路上真正踏上了第一步，“九期一”也因此得名。

22 年的漫长道路，“九期一”团队没有因为困难而感到沮丧，但挑战权威的创新之路却注定是孤独的。“数百次的实验，团队二十多年的努力，都证明‘九期一’是有效的，但很多时候并不能被别人理解。”耿美玉告诉记者，“之前作报告介绍‘九期一’时，背景永远是一条崎岖的路，有个模糊的背影，从后面往前走。”这是耿美玉对团队的感谢——感谢他们的不离不弃，感谢他们对科学真实的相信。

漫长的探索之路上，科学家们没有眼泪，只有不停往前的脚步——每天除了试验就是思考，除了大年三十基本年中无休。然而，去年 10 月，在第 11 届国际阿尔茨海默症临床试验大会上，耿美玉代表研究团队作主旨发言，现场掌声雷动时，台上的耿美玉却红了眼眶，那一刻，她心里只有两个念头——中国原创新药得到了国际的认可；我没有给中国科学家丢脸！

“如果不是这种为了新药研发不计个人得失的情怀，‘九期一’不可能取得成功。”绿谷制药有限公司董事长吕松涛说，“‘九期一’的成功也离不开中国智慧，研究团队走了一条独特的道路，一路风雨同舟，克服了无数困难。‘九期一’的成功研发离不开国家和各级研究机构的大力支持，特别是离不开以耿美玉研究员为代表的研发团队 22 年来坚韧不拔、不畏艰辛的付出。”

“九期一”上市了，但耿美玉研究团队和绿谷制药的脚步还将继续。他们还将依据国家规定，完成 2000 例患者的安全评价和 3000 例患者的重点监测。“我们希望以‘九期一’为起点和契机，提出中国的治疗方案和标准，实现中国做药人的梦想。”



张江科学城展示馆中展示的 16 年来首个临床 III 期试验成功的阿尔茨海默症新药 本报记者 孙中钦 摄

研发大事记

- 1997 年 耿美玉 GV-971 团队通过药物筛选发现有效物质；
- 2006 年 7 月 获得中国药物临床试验批件；
- 2007 年 12 月 在中国启动一期临床研究；
- 2009 年 12 月 绿谷制药获得“九期一”全球开发许可权；
- 2013 年 8 月 “九期一”完成二期临床研究；
- 2014 年 绿谷制药与艾昆纬(原昆泰)合作，汇集上海市精神卫生中心、北京协和医院等全国 34 家三甲医院的具备从事国际多中心抗 AD 药物研究经验的临床研究人员，启动临床三期研究；
- 2018 年 7 月 完成临床三期研究。10 月，在中国递交新药上市及生产注册申请。三期临床结果在第 11 届国际 AD 临床研究大会(CTAD)首次披露。11 月，新药上市注册申请获得 CDE 受理；
- 2019 年 10 月 “九期一”作用机制研究成果在《细胞研究》(Cell Research) 上以封面文章的形式发表。

专家解读

海洋承载疾病治疗新希望

“九期一”这样的海洋药物有哪些优势？发展前景如何？本报记者连夜请上海海洋大学教授、海洋药物资深研究专家吴文惠予以解读。

人类主要生活在陆地上，所研发的药物主要来源于陆地，但使用多了，就会产生耐药性。因此，人们将目光转向了海洋。生存于海洋特殊环境并且种类繁多的海洋生物，为创新药物研究提供了丰富而独特的基因资源与化合物资源。

人们在研究中发现，海洋化合物的活性相比陆地化合物要强上不少，例如现代海洋药物“ET-743”针对治疗软组织肉瘤就有良好的药效。也让人们对于海洋化合物治疗肿瘤、心脑血管疾病、神经退行性疾病等寄托了无限希望。

相比陆地化合物，海洋化合物独特新颖的结构也造就了它更高的安全性和更小的副作用。“这些结构是我们在陆地上没有见过的，人类没有服用结构类似药物的经历，也就不会有耐药性。”

事实上，海洋很早就成为人们治疗疾病的“宝库”。公元前 500 年的文献就已经记载了用

鲍鱼治疗贫血。历史上的唐朝至清朝时期，陆续发展了海藻等海洋生物来治病，也积累了百余种海洋生物入药的经验。

至上世纪末，我国在沿海省份中建立了约 40 家与海洋生物相关的药厂，但年产值总共不超过 40 亿元。“最典型的海洋药物藻酸双酯钠(PSS)，一直是我们国家和全球的抗凝药物。”吴文惠表示。1984 年，美国召开了全球化学学术会议，提出了“向海洋要药”的口号。上世纪九十年代起，我国沿海高校、科研院所跟进国际科学前沿，陆续开展了海洋天然产物的研究，现在已经成为国际海洋药物研发的重要力量。进入 21 世纪，更多科学家开始追逐“海洋世纪”的蓝色梦想。

然而，向海洋“要药”并不简单。“无论是海藻、海洋动物还是海洋微生物，一开始发现的时候活性化合物含量都相当低。”吴文惠介绍，有些海洋生物活性化合物的毒性也比较强。“海洋天然产物的获取也需要深海设备的支撑。从海洋采集到的生物资源，还要科研人员在陆地上充分模拟海洋环境，开展后续研究。”吴文惠表示。 本报记者 郜阳

“跨前服务”一年走完审批流程

本报讯（记者 裘颖琼）治疗阿尔茨海默病(AD)原创新药——“九期一”获批上市，填补了过去 17 年 AD 治疗领域无新药上市的空白。记者从上海市药品监督管理局获悉，这也是上海在全国率先试点药品上市许可持有人制度(MAH)、推动创新研发成果快速上市的成功案例之一。

以往，我国药品注册与生产两大环节被“捆绑”在一起，仅允许具

有《药品生产许可证》的生产企业在取得药品批准文号，经药品生产质量管理规范认证后，方可生产该药品。2015 年 11 月，我国 10 个省市被批准开展 MAH 制度试点，药品生产许可可以与上市许可分离，允许药品研发机构、科研人员作为药品注册申请人，提交药物临床试验申请、药品上市申请，在取得药品上市许可及药品批准文号后，成为药品上市许可持有人。

为了让老百姓更快用上新药，在“九期一”的上市路上，上海市药监局积极推进，与国家药监局多次沟通，并主动“跨前服务”，在产品注册、资料申报、审评核查等方面做好协调指导。国家药监部门优化审评流程，整个过程实现了提前介入、滚动提交、随到随审、并联审批和同步核查，大大缩短了审批时间，在不到一年的时间里完成了从受理到审批的全过程。