·综述·

以 IgE/FcεRI 信号通路为靶标治疗变态反应性疾病研究进展

刘中成[1*], 时海浪[1], 张艳芬[2], 赵丽君[1]

(1. 河北省药物质量分析控制重点实验室, 2. 河北大学实验室管理办公室, 河北 保定 071002)

摘要: 变态反应性疾病已成为全球性的社会卫生问题, IgE 与靶细胞表面高亲和力受体 FcεRI 结合是 I 型变态反应的关键步骤。针对 IgE/FcεRI 信号通路重要靶点进行药物设计是当前治疗变态反应性疾病药物研究的热点, 主要集中在以 IgE、IgE 高亲和力受体 FcεRI 以及信号通路关键信号分子为靶点的抗体、多肽、疫苗、融合蛋白及小分子化合物等相关药物研究。本文综述了近年来以 IgE/FcεRI 信号通路为靶点的代表性药物在变态反应性疾病中的作用及其机制。

关键词: IgE; FcεRI; 信号通路; 变态反应性疾病

中图分类号: R963 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870 (2011) 10-1161-06

Progress in the study of allergic disease drugs targeting on IgE/FcεRI signaling pathway

LIU Zhong-cheng[1*], SHI Hai-lang[1], ZHANG Yan-fen[2], ZHAO Li-jun[1]

(*1. Key Laboratory for Drug Quality Control and Analysis of Hebei Province, Baoding 071002 China; 2. Laboratory Management Office of Hebei University, Baoding 071002, China*)

Abstract: Allergic diseases have become global social health problems. The binding of IgE with its high affinity receptor FcεRI plays a key step in I-type allergy. Recently, more and more key molecules on the IgE/FcεRI signaling transduction pathway were to be the drug candidates against allergic diseases, with in-depth study of FcεRI signal pathway gradually. The main drugs include molecule antibodies, peptides, vaccines, fusion proteins, small molecules, and other drugs related to IgE/FcεRI. The recent progress in the study of mechanisms of representative drugs targeting on IgE/FcεRI signaling pathway was reviewed in this article.

Key words: IgE; FcεRI; signaling pathway; allergic disease

随着工业发展、环境污染加重以及人们生活方式现代化, 变态反应性疾病的发病率呈逐年增加的趋势, 世界卫生组织 (WHO) 已将变态反应性疾病列为全球重点防治疾病[1]。IgE 在变态反应中的作用已获得公认, 以 IgE/FcεRI 信号通路为靶点设计药物, 阻断 IgE 与其高亲和力受体 (FcεRI) 的结合及下游信号传递是目前变态反应性疾病药物研究的热点。近年来, 研究人员根据变态反应性疾病的发病机制设计了多种药物, 抑制 IgE 介导的肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒反应, 其中人源化抗 IgE 抗体 mAbE25 (Omalizumab/Xolair) 于 2003 年已被 FDA 批准上市, 用来治疗中重度过敏性哮喘, 取得了显著的效果[2]。大量文献证实, 以 IgE/FcεRI 信号通路为靶点设计的小分子肽、IgE 疫苗、融合蛋白以及 FcεRIα 抗体也都取得了一定的治疗效果[3]。目前, 关于 IgE/FcεRI 信号通路关键信号分子 Syk、Lyn 等抑制剂的研究也受到越来越多研究者的关注, 可能成为开发治疗变态反应性疾病的有效靶点。本文结合国内外实验及临床研究, 介绍了 IgE 和其高亲和力受体 FcεRI 与信号转导过程中关键信号分子在变态反应性疾病中的作

收稿日期: 2011-04-27.

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (C2010000248); 河北省教育厅项目 (Z2009307); 河北大学引进人才项目 (2008-140).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-312-5971107, E-mail: liuzc@hbu.edu.cn

用和机制以及可能的开发前景。

1 IgE/FcεRI 结构特征及生物学效应

1966 年日本学者 Ishizaka 发现 IgE, 并证明它是介导变态反应性疾病的主要抗体。IgE 常以单体分子形式出现, 为 4 条肽链的对称结构, 包括 2 条相同的重链和轻链。轻链分为两型, 即 κ 和 λ 链, 以 κ 链存在形式为主。IgE 重链无亚类, 由 4 个恒定区组成 (Cε1～Cε4), 较其他抗体多 CH4 结构域。研究表明, CH3 位点是与受体直接结合的部位, 该亚基在 IgE 与 FcεRI 结合时结构发生改变, 以一种有序的折叠性结构与 FcεRI 相互作用。CH2 和 CH4 位点不直接与 FcεRI 作用, 可能在稳定 IgE-FcεRI 复合体及阻止 IgE 从其受体上解离方面起一定作用。IgE 高亲和力受体 FcεRI 以 $\alpha\gamma2$ 三聚物或 $\alpha\beta\gamma2$ 四聚物的形式存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞膜表面; 其中 α 亚基作为捕获位点, 与 IgE 直接结合, β、γ 亚基则负责细胞内信号的转导, 刺激细胞释放生物活性物质。

变态反应发病分为致敏和触发两个阶段, 当变应原初次进入机体后, 诱导变应原特异性 B 细胞产生 IgE 抗体应答, 而血清中游离的 IgE 可在不结合抗原的情况下与肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面受体 FcεRI 结合使机体处于致敏状态。机体再次接触变应原后, 多价变应原与致敏细胞表面两个或者两个以上相邻的 IgE 抗体结合, 使细胞膜表面受体发生交联, 触发致敏细胞脱颗粒, 释放及合成生物活性介质, 从而引起局部或者全身变态反应。

2 以 IgE 分子为靶标的相关研究

2.1 抗 IgE 抗体研究 抗 IgE 抗体与机体内游离 IgE 形成稳定结合复合物, 可有效阻断 IgE 与受体的结合, 以达到阻断 FcεRI 交联及启动信号的目的。1987 年 Chang 首次提出应用抗 IgE 抗体治疗 IgE 介导的变态反应性疾病, 目前关于 IgE 抗体研究已有大量文献报道, 从最初的鼠源抗体到已上市的人源化抗体对变态反应均具有显著的干预效果 (表 1)。其中, 人源化抗 IgE 抗体 rhuMAb-E25 (即人源化的抗 IgE mAbE25, 商品名为 Omalizumab/Xolair) 已被 FDA 批准上市, 用来治疗中重度过敏性哮喘, 临床结果显示, 首次注射 rhuMAb-E25 后血清游离 IgE 浓度迅速下降, 20 周后高剂量组血清游离 IgE 浓度平均为 10.2 ng·mL^{-1}, 低剂量组为 18.0 ng·mL^{-1}, 分别下降 97.1% 和 95.5%。实验前哮喘症状评分平均为 4.0, 12 周后高剂量组为 2.18 ± 0.1, 低剂量组为 2.8 ± 0.1, 与安慰剂组 (3.1 ± 0.1) 比较, P 值分别为 0.008 和 0.005; 20 周时安慰剂组评分为 2.9 ± 0.1, 而高剂量组和低剂量组评分均为 2.7 ± 0.1 (与安慰剂组比较, P 值分别为 0.048 和 0.14), 有效缓解哮喘症状。通过对 334 例 6～12 岁的中重度哮喘儿童和 460 例重度哮喘患者进行了长达 52 周的治疗研究, 肯定了 Omalizumab 的安全性[1]。除以游离 IgE 为靶点外, 近年来人们又开发了一种抗 M' 抗体, 即抗 B 细胞表面接合型 IgE 抗体, 在体内外均可触发 B 细胞凋亡, 并去除 IgE 的记忆效应, 从而抑制 IgE 的产生[5]。Baumann 通过在预设计锚蛋白重复蛋白库 (libraries of designed ankyrin repeat proteins) 中筛选 IgE-Sus11 (从杂交瘤细胞系中获得的单克隆 IgE), 得到抗-IgE DARPins, 它能够在较低的浓度下与 IgE 结合。抗-IgE DARPins 在嗜碱性粒细胞中抑制介质释放的效果优于 Omalizumab, 基于抗-IgE DARPins 能够竞争性降低 Omalizumab 与 IgE 至少 40% 的结合率, 对 β-己糖胺酶抑制率为 Omalizumab 的 10 倍, 因此抗-IgE DARPins 可能成为优于 Omalizumab 的治疗变态反应性疾病新药物[6, 7]。

2.2 IgE 融合蛋白研究 研究显示, 利用游离的 IgE、FcεRI 部分多肽或与其他不同功能分子构建成融合蛋白可阻断 IgE 与 FcεRI 的结合, 达到治疗的目的。近年来, 利用免疫负调控作用的信号分子, 抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放炎性介质和细胞因子, 为变态反应性疾病的免疫治疗开辟了新的途径。抑制性受体 FcγRIIB (CD32) 及 FcεRI 皆组成型表达于肥大

表 1 抗 IgE 抗体

公司或研究者	抗体名称	抗体类型	适应症	研究状态
Kolbinger	MaE11	鼠/人嵌合抗体	豕草致敏反应	实验研究
Genen-tech、Novartis 和 Tanox	rhuMAb-E25	鼠/人嵌合抗体	中重度变态性哮喘	上市
Tanox	TNX-901	鼠/人嵌合抗体	食入花生引起的过敏反应	实验研究
Tanox	CGP51901/5690	鼠/人嵌合抗体	−	实验研究
Novartis	BSW17	鼠源	过敏症和遗传过敏性皮炎	实验研究
Amgen	−	鼠/人嵌合抗体	IgE 介导的病症	专利公示
上海中信国健药业公司[4]	−	人源化	I 型超敏反应疾病	专利公示
中国医药集团总公司	−	全人源化	变态反应性疾病	专利公示

细胞和嗜碱性粒细胞表面, 若两者发生交联, FcεRI 胞内段免疫受体酪氨酸活化基序 (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs, ITAM) 招募的衔接蛋白 Lyn 促使 FcγRIIB 胞内段免疫受体酪氨酸抑制基序 (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs, ITIM) 快速磷酸化, 启动 ITIM 的抑制信号, 阻断 Syk 的磷酸化及活化, 从而中断抗原-IgE-FcεRI 介导的肥大细胞脱颗粒反应以及递质和细胞因子释放, 阻止变态反应的发生。

2002 年 Saxon 等构建了一个新型融合蛋白 GE2, GE2 含有可结合 FcεRI (CHε2-CHε3) 和 FcγRIIB (CHγ2-CHγ3) 的位点, 通过交联 FcεRI 和 FcγRIIB, 在体内和体外均能产生抗过敏反应的效应, 在治疗 IgE 介导的变态反应性疾病作用中有着广泛的应用前景, 它是细胞负调控信号在临床应用的一个重要实例。这项工作为变态反应的抗原非特异性免疫调节研究提供了一个平台, 并为干预治疗奠定了良好的基础[8, 9]。在此基础上, Saxon 等进行了一系列的研究, 他们通过互换 GE2 结构的位置, 使 Fcε 引导 Fcγ 构建融合蛋白 E2G, E2G 对 FcεRI 和 FcγRIIB 表现出比 IgE 更高的亲和力, 但弱于 GE2 与受体的亲和力, 并在同等剂量下, E2G 与 GE2 均可抑制转基因小鼠被动皮肤过敏反应 (PCA)[10]。近期, 他们将人 IgG Fcγ 和猫过敏原 (Fc fused to the major cat allergen, Fel d1) 片段构建特异性融合蛋白 Fcγ-Fel d1, 发挥负向调节作用, 在体外及小鼠实验中成功预防了猫过敏原引起的变态反应[11]。近年来, 基于此原理的研究逐年增多, 2008 年 Wigginton 等[12−14]构建了类似于 GE2 的融合蛋白, 2004 年 Tam 和 2010 年 Jackman 两个独立的团队分别构建了针对 FcεRI 和 FcγRIIB 的双价抗体, 通过交联 FcεRI 和 FcγRII, 抑制人肥大细胞和嗜碱性粒细胞介质释放。2011 年 Eggel 从 DARPin 文库中获得与 IgE 结合的锚蛋白重复序列, 与 Fcγ 构建成融合蛋白, 小鼠实验中发现此蛋白比 IgE 单抗奥马佐 (Omalizumab) 更快、更有效地抑制变态反应[15]。国内孙仁山、李莉等也开展了此方面的研究, 其中孙仁山筛选了能够同时结合 FcεRI 和 FcγRIIB 的核酸适配子, 也取得了与融合蛋白 GE2 相似的治疗效果。作者将抗炎分子白细胞介素-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 与 Fcε 融合, 构建了具有双重功能活性的 IL-lra-Fcε 融合蛋白; 静脉给药治疗变态反应哮喘大鼠, 给药剂量为 12.0 mg·kg^{-1} 时, 大鼠的呼吸速率为 175 ± 9.04, 肺泡灌洗液中 EOS 细胞百分比为 (11.08 ± 1.61) %, 血清中 IgE 浓度为 (785.53 ± 62.95) ng·mL^{-1}, PCA 试验及肺组织病理检测等结果较模型组均具有显著的治疗效果, 并表现出了剂量依赖性, 且治疗效果显著优于单独应用 IL-1ra[16]。

2.3 相关疫苗研究 目前针对拮抗 IgE 的抗体治疗主要分为两个方向, 一是针对 IgE 分子的被动免疫策略, 即直接注射抗 IgE 抗体, 如目前已上市的抗 IgE 抗体 Omalizumab 在临床中显示了良好的效果, 但是造价的昂贵和使用的不便限制了其广泛应用。因此, 人们由被动地接受这种抗体蛋白转向寻求针对该蛋白的主动免疫疫苗。与 IgE 分子受体结合位点相关的主动免疫策略具有抗 IgE 单克隆抗体的特异性封闭性与疫苗治疗的持久性两个优点, 人工合成或者用基因工程菌表达 IgE 受体结合位点的相关序列免疫机体, 使机体打破对 IgE 的免疫耐受, 主动产生抗 IgE 抗体。大量研究表明, 直接以 IgE 分子重链区作为疫苗防治 I 型变态反应, 具有费用低、效期长及通用性好等优点 (表 2)。

表 2 疫苗研究

研究者	免疫分子	适应症
Week	IgE Cε1-Cε4	人嗜碱性粒细胞组胺释放、PCA
Hellman	IgE Cε2-3	RBL-2H3 脱颗粒及 PCA 反应
杨丹榕	IgE Cε2-3	RBL-2H3 脱颗粒及 PCA 反应
Wang	IgE Cε3 413-435	变态反应
温冬青	部分 IgE Cε3	变应性哮喘
徐小洁[17]	IgE Cε3	变应性哮喘
Stanworth	部分 IgE Cε4	变态反应性
Hamburger	源于人 IgE 的五肽: ASP-SER-ASP-PRO-ARG	变应性眼结膜炎和鼻炎

以抗 IgE 抗体或致敏原为靶标, 筛选随机肽库或抗体库, 可获得模拟 IgE 分子的配体肽序列, 对此序列修饰后免疫机体, 也可产生抗 IgE 抗体, 达到干预变态反应的目的。Kricek 等[18]用抗人 IgE 抗体 BSW17 来筛选 6～15 个氨基酸的随机肽库, 得到两个高亲和力的配体肽序列, 经化学合成, 免疫恒河猴, 诱导产生抗人 IgE 抗体, 此抗体并不引起炎症细胞释放递质, PCA 实验证明这两种模拟肽均可阻断过敏原激发引起的变态反应。Vogel 等[19]用 BSW17 筛选人 Fab 噬菌体抗体库, 得到了 anti-Id-BSW17.52 和 anti-Id-BSW17.43, 经分子模拟发现, 这两种抗独特性抗体模拟了 IgE 模拟肽相同的分子区域, 但覆盖了 IgE 分子更多的表位, 且 PCA 实验表明, 它们比 Kricek 筛选的多肽具有更好的耐受性。Behnecke 等[20]在融合蛋白 E2G 中 Cγ2-Cγ3 的铰链区内直接插入 50 个赖氨酸残基, 构建人的 e-多聚赖氨酸 (EPL) 融合

蛋白, EPL 融合蛋白通过和 IgE 高亲和力受体相互作用, 能结合于过敏原表达系统, 集中基因疫苗于抗原提呈细胞, 可能成为针对食物过敏的高效基因疫苗。有研究者直接以致敏原为靶点, 选择桦树花粉、尘螨等主要过敏原, 通过不同筛选方案, 从噬菌体肽库中筛选到单价过敏原表位模拟肽, 链球菌血清蛋白结合蛋白 (ABP) 与该单价模拟肽的融合蛋白不激发致敏动物的 I 型皮肤 过敏变态反应, 但诱导免疫鼠产生特异性 IgG 抗体, 具有抑制 IgE 与变应原结合的活性[21, 22]。

3 以 FcεRI 受体为靶标的相关研究

3.1 抗 FcεRIα 抗体研究 FcεRIα 亚基细胞外区为 IgE 与受体结合的关键位点, 以此为靶蛋白设计抗体能与 FcεRIα 亚基细胞外区结合, 阻断 IgE 与受体结合, 达到抑制 FcεRI 信号转导的目的[23]。Michal 等筛选的 FcεRIα 亚基单克隆抗体, 其单价 Fab 可与 FcεRIα 亚基细胞外区结合, 阻断 IgE 与受体结合, 且不能诱导细胞脱颗粒。夏维等在国内也开展了类似的研究, 为抗 FcεRIα 抗体的检测及自身免疫性慢性荨麻疹发病机制的研究提供了条件。除了利用抗 FcεRIα 抗体外, Rosenwasser 等[24]通过组合学方法设计的短肽 TG19320 能够与 FcεRI 相互作用, 从而阻断 IgE 和 FcεRI 结合。

3.2 可溶性 FcεRIα 亚基研究 游离 FcεRIα 亚基可结合 IgE Fc 区, 抑制游离 IgE 与 FcεRI 受体的结合。孙仁山等研制的重组可溶性 IgE 受体 Atp2, 可竞争性地与 IgE 结合; 被动皮肤过敏反应实验中, 10 μg Atp2 对风团的抑制作用为 12%, 20 μg 对风团的抑制作用为 19%, 后者与生理盐水组比较有明显差异。而国外 Haak 等构造了一个由 FcεRIα 亚基的细胞外区和 IgG1 重链 CH_2、CH_3、铰链区相结合而组成的重构体; 实验分析表明该重构体有效延长了可溶性 FcεRIα 蛋白半衰期, 并且仅可与游离 IgE 结合, 不能识别肥大细胞表面的 IgE。利用 FcεRIα 亚基与 IgE 直接作用的关键位点, 构建了一个多肽 IgE-Trap, 该多肽是由受体 FcεRIα 亚基 D2 区域上 129～134 残基, 151～161 残基与 D1 区域上 110～113 残基串联表达的, IgE-Trap 多肽能够与 IgE 结合[25]。

一些化合物和植物提取物可调节靶细胞表面 FcεRI 受体的表达, 达到干扰 IgE 与 FcεRI 结合的作用。黄酮类化合物 5, 7-二氢黄酮、鸢尾黄酮和染料木黄酮可能通过降低胞外信号调节激酶的磷酸化, 从而降低人嗜碱性粒细胞 KU812 表面 FcεRI 的表达; *Ecklonia cava* (EC) 提取物也通过负性调节 FcεRI 的表达, 抑制变应性反应的发生并减少组胺释放, 但具体机制仍处于研究之中。另一种化合物苹果多酚可通过抑制 IgE 与 FcεRI 的结合阻断肥大细胞脱颗粒, 苹果多酚的质量浓度为 100 μg·mL^{-1} 时可抑制 35% 的组胺游离。而以塔赞司特为先导化合物, 设计并合成的酰胺基苯基四氮唑类化合物虽可抑制 compound 48/80 诱导的非特异性肥大细胞组胺释放, 但对卵蛋白所引起的特异性组胺释放抑制作用不明显, 表明此类化合物可能不通过 IgE/FcεRI 信号通路或通过调节此通路中人们未知的信号分子达到抑制组胺释放的作用[26]。

4 以 IgE/FcεRI 信号通路中信号分子为靶标的研究

在 FcεRI 信号转导途径中, Lyn 及 Syk 是信号通路中关键的上游信号分子, Lyn 的正确定位及脱落被认为是 Syk 激活的关键, 因此希望通过阻滞 Lyn 激活信号, 抑制 Syk 激活, 阻断 FcεRI 信号转导, 达到治疗变态反应的目的。Adachi 等首次通过与 Lyn 连接序列设计特异小肽, 能够阻断 Lyn 与 βc 受体的结合, 抑制 Lyn 的活性, 在小鼠哮喘模型中能够抑制气道内嗜酸性粒细胞的浸润。另外, 人们开发了很多可特异抑制 Lyn 的小分子化合物, 如 staurosporine、PPI [4-氨基-5-(4-甲基苯基)-7-(叔丁基) 吡唑并 [3, 4-d] 嘧啶] 等, 在完全不影响 Syk 的情况下, 能够抑制 Lyn 的活性, 从而阻断信号的传递[27]。Odom 等[28]的研究却打破了早期对 Lyn 的认识, 在未成熟的 Lyn$^{-/-}$ 小鼠体内, 通过高活化 Fyn 酶, 引起 Lyn$^{-/-}$ 骨髓肥大细胞的高反应性脱颗粒, 并增强未成熟的 Lyn$^{-/-}$ 小鼠变态反应; 在成熟的 Lyn$^{-/-}$ 小鼠体内, 检测循环组胺的释放、肥大细胞数量和脱颗粒以及细胞表面的 IgE 高亲和力受体的高表达等, 均证明 Lyn 在变态反应性疾病中具有负调节作用。因此, 对 Lyn 在变态反应中的真实作用还有待深入研究。

里赫尔制药公司合成的选择性 Syk 酶抑制剂 R112 及早期发现的复合物 ER-27319, 均可抑制 RBL-2H3 肥大细胞中 Syk 的酪氨酸磷酸化及下游信号转导; 其中, R112 不同于其他肥大细胞抑制剂, 可完全抑制脱颗粒、炎性介质释放和细胞因子产生等变态反应, 抑制肥大细胞释放炎性介质时 EC_{50} 为 353 nmol·L^{-1}, 抑制嗜碱性粒细胞组胺释放的 EC_{50} 仅为 280 nmol·L^{-1} [29]。通过对 Piceatannol (3, 3', 4, 5'-tetrahydroxy-*trans*-stilbene) 研究发现, 此抑制剂的剂量大于 30 μmol·L^{-1} 时, 通过抑制肥大细胞脱颗粒, 可以有效减缓抗原诱导致敏豚鼠哮喘模型的支气管平滑肌收缩, 抑制组胺及白三烯的释放。近年发现的另一种选择性 Syk

抑制剂 R788 可治疗类风湿样关节炎, 明确了此类药物的有效性和安全性, 有关变态反应的治疗尚处于研究中[30]。另有研究表明, 通过设计一系列的 siRNA 序列, 以 RBL-2H3 细胞为模型筛选出特异高效的能降低 Syk 活性的 siRNA 序列, 实验数据显示, siRNA 对 FcεRI 信号转导和嗜碱性粒细胞脱颗粒的抑制效果与 Syk 酶抑制剂趋势相近, siRNA 量与抑制 Syk 表达成正比, 且在 FcεRI 信号转导过程中起主导作用[31]。但是由于 Lyn 和 Syk 广泛分布于免疫系统中, 使这些选择性抑制剂的应用受到一定的限制。近年来, 发现并筛选 IgE/FcεRI 信号通路特异性信号分子正受到人们的关注。

5 结语

IgE 与 FcεRI 的结合以及 FcεRI 信号转导通路是引起变态反应性疾病的关键, 以此为靶点设计药物治疗变态反应性疾病已经成为药物开发的热点。人源化抗 IgE 单克隆抗体 Omalizumab/Xolair 以及 Syk 抑制剂 R112 在临床上取得巨大的成功, 证实了以 IgE/FcεRI 信号通路为靶标治疗变态反应性疾病是可行的。随着人们对 IgE/FcεRI 信号通路相关机制及下游信号分子的深入研究, 我们有理由相信以该通路为靶标设计药物在变态反应性疾病治疗中将具有潜在的开发前景。

References

[1] Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future [J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10: 276−288.

[2] Bochner BS, Saini S. Introduction: anti-IgE [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2005, 29: 1−2.

[3] Wallmann J, Pali-Schöll I, Jensen-Jarolim E, et al. Anti-Ids in allergy: timeliness of a classic concept [J]. World Allergy Organiz J, 2010, 3:195−201.

[4] Qian W, Zhang X, Li B, et al. Development and characterization of a novel anti-IgE monoclonal antibody [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 395: 547−552.

[5] Brightbill HD, Jeet S, Lin ZH, et al. Antibodies specific for a segment of human membrane IgE deplete IgE-producing B cells in humanized mice [J]. J Clin Invest, 2010, 120: 2218−2229.

[6] Baumann MJ, Eggel A, Amstutz P, et al. DARPins against a functional IgE epitope [J]. Immunol Lett, 2010, 30, 133: 78−84.

[7] Eggel A, Baumann MJ, Amstutz P, et al. DARPins as bispecific receptor antagonists analyzed for immunoglobulin E receptor blockage [J]. J Mol Biol, 2009, 393: 598−607.

[8] Zhu D, Kepley CL, Zhang M, et al. A novel human immunoglobulin Fc gamma Fc epsilon bifunctional fusion protein inhibits Fc epsilon RI-mediated degranulation [J]. Nat Med, 2002, 8: 518−521.

[9] Saxon A, Kepley CL, Zhang K, et al. Accentuate the negative, eliminate the positive: engineering allergy therapeutics to block allergic reactivity through negative signaling [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121: 320−325.

[10] Allen LC, Kepley CL, Saxon A, et al. Modifications to an Fcg-Fcε fusion protein alter its effectiveness in the inhibition of FcεRI-mediated functions [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 120: 462−468.

[11] Zhu D, Kepley CL, Zhang K, et al. A chimeric human-cat fusion protein blocks cat-induced allergy [J]. Nat Med, 2005, 11: 446−449.

[12] Wigginton SJ, Furtado PB, Armour KL, et al. An immunoglobulin E-reactive chimeric human immunoglobulin G1 anti-idiotype inhibits basophil degranulation through cross-linking of FcepsilonRI with FcgammaRIIb [J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38: 313−319.

[13] Tam SW, Demissie S, Thomas D, et al. A bispecific antibody against human IgE and human FccRII that inhibits antigen-induced histamine release by human mast cells and basophils [J]. Allergy, 2004, 59: 772−780.

[14] Jackman J, Chen YM, Huang A, et al. Development of a two-part strategy to identify a therapeutic human bispecific antibody that inhibits IgE receptor signaling [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 20850−20859.

[15] Eggel A, Buschor P, Baumann MJ, et al. Inhibition of ongoing allergic reactions using a novel anti-IgE DARPin-Fc fusion protein [J]. Allergy, 2011, 66: 961−968.

[16] Liu ZC. Function of Fusion Protein IL-1ra-Fcε and its Therapeutic Effects on Allergenic Asthma (IL-1ra-Fcε 融合蛋白功能及对变应性哮喘的治疗作用研究) [D]. Beijing: Military Medical Sciences of the PLA, 2008.

[17] Xu XJ. The Study of Vaccine on IgE-mediated Disease (针对 IgE 介导性疾病治疗性疫苗的研究) [D]. Xi'an: Fourth Military Medical University, 2008.

[18] Kricek F, Ruf C, Rudolf MP, et al. IgE-related peptide mimotope: basic structures for anti-allerge vaccine development [J]. Int Arch Allergy Immunol, 1999, 118: 222−223.

[19] Vogel M, Miescher S, Kuhn S, et al. Mimicry of human IgE epitopes by anti-idiotypic antibodies [J]. J Mol Biol, 2000, 298: 729−735.

[20] Behnecke A, Li W, Chen L, et al. IgE-mediated allergen gene vaccine platform targeting human antigen-presenting

cells through the high affinity IgE receptor [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124: 108−113.

[21] Ganglberger E, Barbara S, Schll I, et al. Monovalent fusion proteins of IgE mimotopes are safe for therapy of type I allergy [J]. FASEB J, 2001, 15: 2524−2526.

[22] Furmonaviciene R, Tighe PJ, Clark MR, et al. The use of phage peptide libraries to define the epitope specificity of a mouse monoclonal anti Der p1 antibody representative of a major component of the human immunoglobulin E anti Der p1 response [J]. Clin Exp Allergy, 1999, 29: 1563−1571.

[23] Chang TW, Shiung YY. Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117: 1203−1213.

[24] Rosenwasser LJ, Meng J. Anti-CD23 [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2005, 29: 61−72.

[25] Sandomenico A, Monti SM, Marasco D, et al. IgE-binding properties and selectivity of peptide mimics of the FcvarepsilonRI binding site [J]. Mol Immunol, 2009, 46: 3300−3309.

[26] Li ZY, Lu PB, Ji H, et al. Synthesis and anti-histamine release activity of phenyl tetrazole compounds [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2009, 44: 1112−1117.

[27] Miyano N, Kinoshita T, Nakai R, et al. Structural basis for the inhibitor recognition of human Lyn kinase domain [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19: 6557−6560.

[28] Odom S, Gomez G, Kovarova M, et al. Negative regulation of immunoglobulin E-dependent allergic responses by Lyn kinase [J]. J Exp Med, 2004, 199: 1491−1502.

[29] Rossi AB, Herlaar E, Braselmann S, et al. Identification of the Syk kinase inhibitor R112 by a human mast cell screen [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118: 749−755.

[30] Rivera J, Colbert RA. Healing the Syk through kinase inhibitors [J]. N Engl J Med, 2010, 363: 1362−1364.

[31] Sanderson MP, Gelling SJ, Rippmann JF, et al. Comparison of the anti-allergic activity of Syk inhibitors with optimized Syk siRNAs in FcepsilonRI activated RBL-2H3 basophilic cells [J]. Cell Immunol, 2010, 262: 28−34.

欢迎订阅 2012 年《药学学报》

《药学学报》（CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870）是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目：述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来，一直报道药学领域原始性、创新性科研成果，旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学学报》为我国自然科学核心期刊，据中国科学引文数据库的数据统计，在中国科技核心期刊排行表中，《药学学报》名列前茅，在药学类期刊中居首位；本刊已被世界主要检索系统收录，为我国药学界高水平的学术刊物，在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”，2001 年入选中国期刊方阵“双高”（高知名度、高学术水平）期刊；2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”，并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖；2002～2009 年连续 8 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号；2008～2010 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助（B 类）；2011 年荣获第二届中国出版政府奖期刊奖提名奖。

本刊为 128 页，月刊，大 16 开本。每期定价 40 元，全年定价 480 元。国内邮发代码：2-233，国外代码：M105。欢迎广大作者踊跃投稿，欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下：

• 通过当地邮局；

• 通过 E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单，填好后寄至编辑部；

• 通过本刊编辑部，联系人：李淑芬、张晓晔

电话：86-10-63165208，传真：86-10-63035012

编辑部地址：北京市先农坛街 1 号《药学学报》编辑部

邮编：100050