

## CD137-CD137L 信号通过 TRAF6/JNK/AP-1 通路调控小鼠血管平滑肌细胞活化 T 细胞核因子 c1 表达

徐源, 王中群, 仲威, 邵晨, 李波, 刘俊, 李晓阳, 严金川

(江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[关键词] CD137-CD137L 信号; 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; c-Jun 氨基末端激酶; 活化蛋白 1; 活化 T 细胞核因子 c1; 血管平滑肌细胞

[摘要] **目的** 探讨 CD137-CD137L 信号是否通过肿瘤坏死因子受体相关因子 6/c-Jun 氨基末端激酶/活化蛋白 1 (TRAF6/JNK/AP-1) 途径调控小鼠血管平滑肌细胞 (VSMC) 活化 T 细胞核因子 c1 (NFATc1) 的表达。**方法** 采用组织块原代培养小鼠 VSMC, 第 3~5 代细胞用于实验。VSMC 分为 6 组: 对照组、CD137 刺激组、CD137 抑制组、siTRAF6 干预组、siJNK 干预组、siAP-1 干预组。Western blot 检测各组 TRAF6、磷酸化 JNK (p-JNK)、磷酸化 AP-1 (p-AP-1)、NFATc1 蛋白表达水平。免疫荧光法检测各组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光表达。**结果** (1) 与对照组相比, CD137 刺激组 (CD137-CD137L 信号激活) TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 蛋白表达水平明显升高 ( $P < 0.05$ ); 与 CD137 刺激组相比, CD137 抑制组 (CD137-CD137L 信号抑制) TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 蛋白表达水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。 (2) 采用 siRNA 技术分别沉默 TRAF6、JNK、AP-1 后, 与 CD137 刺激组相比, siTRAF6 干预组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达明显减少 ( $P < 0.05$ ); siJNK 干预组 TRAF6 表达无改变, 而 p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达明显减少 ( $P < 0.05$ ); siAP-1 干预组 TRAF6、p-JNK 表达无明显改变, 而 p-AP-1、NFATc1 表达明显减少 ( $P < 0.05$ )。 (3) 免疫荧光检测显示: CD137 刺激组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光表达量升高 ( $P < 0.05$ ); CD137 抑制组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光表达量明显降低 ( $P < 0.05$ ); siTRAF6 干预组、siJNK 干预组、siAP-1 干预组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光表达量与上述蛋白表达结果一致。**结论** CD137-CD137L 信号可通过 TRAF6/JNK/AP-1 通路影响 NFATc1 的表达。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### CD137-CD137L signal regulates the expression of nuclear factor of activated T cell c1 in mouse vascular smooth muscle cells via TRAF6/JNK/AP-1 pathway

XU Yuan, WANG Zhong-Qun, ZHONG Wei, SHAO Chen, LI Bo, LIU Jun, LI Xiao-Yang, YAN Jin-Chuan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] CD137-CD137L signal; Tumor necrosis factor receptor-associated factor-6; c-Jun amino-terminal kinase; Activated protein-1; Nuclear factor of activated T cell c1; Vascular smooth muscle cell

[ABSTRACT] **Aim** To investigate whether CD137-CD137L signal through tumor necrosis factor receptor-associated factor-6/c-Jun amino-terminal kinase/activated protein-1 (TRAF6/JNK/AP-1) pathway to regulate the expression of nuclear factor of activated T cell c1 (NFATc1) in mouse vascular smooth muscle cell (VSMC). **Methods** Mouse primary VSMCs were cultured from aortic tissue block, and third to fifth generations of cells were used for the experiment. VSMCs were divided into 6 groups: control group, CD137 stimulation group, CD137 inhibition group, siTRAF6 intervention group, siJNK intervention group and siAP-1 intervention group. The expression levels of TRAF6, phosphorylated JNK (p-JNK), phosphorylated AP-1 (p-AP-1) and NFATc1 protein were detected by Western blot in each group. The fluorescence expression of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 were detected by immunofluorescence assay in each group. **Results** (1) Compared with control group, the expression levels of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 pro-

[收稿日期] 2016-08-05

[修回日期] 2016-10-08

[基金项目] 国家自然科学基金(81170279、81370409);江苏省自然科学基金(BK20161355);六大人才高峰项目(W5074)

[作者简介] 徐源, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 991537896@qq.com。通讯作者严金川, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail 为 yanjinchuan@hotmail.com。

tein were significantly increased in CD137 stimulation group (CD137-CD137L signal activation) ( $P < 0.05$ ). Compared with CD137 stimulation group, the expression levels of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 protein were significantly decreased in CD137 inhibition group (CD137-CD137L signal inhibition) ( $P < 0.05$ ). (2) The siRNA technology was used to silence TRAF6, JNK and AP-1 respectively. Compared with CD137 stimulation group, the expressions of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 were significantly reduced in siTRAF6 intervention group ( $P < 0.05$ ); The expression of TRAF6 had no change, while the expression of p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 were significantly decreased in siJNK intervention group ( $P < 0.05$ ); The expressions of TRAF6 and p-JNK had no significant change, while the expressions of p-AP-1 and NFATc1 were significantly decreased in siAP-1 intervention group ( $P < 0.05$ ). (3) Immunofluorescence assay showed that the fluorescent expressions of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 were increased in CD137 stimulation group ( $P < 0.05$ ), and the fluorescent expressions of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 were significantly decreased in CD137 inhibition group ( $P < 0.05$ ). The fluorescent expressions of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 were consistent with the above protein expressions in siTRAF6 intervention group, siJNK intervention group and siAP-1 intervention group.

**Conclusion** CD137-CD137L signal can affect the expression of NFATc1 through the TRAF6/JNK/AP-1 pathway.

活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T cell c1, NFATc1) 参与调控动脉粥样斑块的形成, 抑制 NFATc1 活性能明显抑制血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖, 从而阻遏粥样斑块的形成<sup>[1-2]</sup>。我们前期研究<sup>[3-4]</sup>证实: 炎症共刺激分子 CD137-CD137L 相互作用可以调控 NFATc1 的表达从而影响斑块的形成, NFATc1 是连接 CD137-CD137L 信号与动脉粥样硬化斑块形成之间的关键分子。新近我们在小鼠平滑肌细胞实验中进一步发现: CD137-CD137L 信号能够通过肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor-6, TRAF6)/核因子  $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B) 通路调控 NFATc1 的表达<sup>[5-6]</sup>。众所周知, TRAF6 是一个泛素连接酶, 是炎症共刺激分子的下游分子, 当它被上游分子激活时, 会在自身和其他蛋白上产生短小蛋白链。因此 TRAF6 作为一个分子开关, 能够决定在细胞内激活或开启何种信号通路; TRAF6 是一种重要的细胞内多功能信号分子, 与炎症、骨代谢及动脉粥样硬化形成密切相关。TRAF6 是激活 NF- $\kappa$ B 通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路的交叉点<sup>[7]</sup>, 然而 CD137-CD137L 轴是否在激活 TRAF6/NF- $\kappa$ B 信号通路的同时也触发了 MAPK 家族 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun amino-terminal kinase, JNK) 信号, 最终诱导活化蛋白 1 (activated protein-1, AP-1) 的活化, 从而进一步调控 NFATc1 的表达? 因此, 本研究旨在探讨炎症共刺激分子 CD137-CD137L 信号是否可通过 TRAF6/JNK/AP-1 信号通路调控 NFATc1 的表达。

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂

激动型 CD137 抗体购自美国 R&D 公司。拮抗型小鼠 CD137(4-1BB) 抗体、IgG 同型对照购自美国 eBioscience 公司。TRAF6 抗体和磷酸化 AP-1 抗体购自美国 Advanced Bionics 公司。磷酸化 JNK 抗体、NFATc1 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司。辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗购自碧云天生物科技有限公司。肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 购自美国 Peprotech 公司。TR-izol 试剂购自美国 Inventrogen 公司。

### 1.2 细胞培养及分组

组织块贴壁法原代培养 C57BL/6J 小鼠胸主动脉 VSMC, 第 3~5 代细胞进行实验。实验分为 6 组: (1) 对照组: 用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基培养, 加入 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素  $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ )、干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) (终浓度均为 10  $\mu$ g/L); (2) CD137 刺激组: 对照组基础上加激动型 CD137mAb (终浓度 7.5 mg/L); (3) CD137 抑制组: 对照组基础上用激动型 CD137mAb (终浓度 7.5 mg/L) 刺激 2 h 后, 再加入拮抗型 CD137mAb (终浓度 10 mg/L); (4) siTRAF6 干预组: CD137 刺激组基础上加 siTRAF6 (终浓度 16.7 nmol/L) 干预; (5) si-JNK 干预组: CD137 刺激组基础上加 siJNK (终浓度 16.7 nmol/L) 干预; (6) siAP-1 干预组: CD137 刺激组基础上加 siAP-1 (终浓度 16.7 nmol/L) 干预。

### 1.3 Western bolt 检测

提取各实验组细胞蛋白, 按其不同浓度制备成蛋白含量相等的实验样品, 并煮沸变性, 低温冷藏备用。上样、电泳、转膜、封闭后, 分别加入 TRAF6 (1:1000)、磷酸化 JNK (p-JNK) (1:2000)、磷酸

化 AP-1 (p-AP-1) (1 : 2000)、NFATc1 (1 : 300)、GAPDH (1 : 1500) 一抗, 4℃ 孵育过夜, TBST 洗涤 3 次后室温下孵育二抗 (1 : 1000) 2 h, 加高灵敏发光液, 置于发光系统观察待测蛋白条带的灰度差异, 以内参为参照, 用内参与灰度值的比值表示蛋白表达水平。

#### 1.4 免疫荧光法检测各组细胞中 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光表达

将处于对数生长期的 VSMC 接种 24 孔板中, 待细胞完全贴壁后, 分别予以不同的培养体系, 置于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 的培养箱中共孵育 24 h。多聚甲醛固定细胞, 0.3% Triton X-100 作用 40 min 后, 3% 牛血清白蛋白封闭, 分别加入 TRAF6 (1 : 1000)、p-JNK (1 : 2000)、p-AP-1 (1 : 2000)、NFATc1 (1 : 300) 一抗, 4℃ 孵育过夜。二抗 (1 : 1000) 室温孵育 1 h, 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 染核。置于荧光显微镜观察, 采集图像。

#### 1.5 CCK-8 法检测各实验组细胞 0、12、24、48 h 增殖情况

将处于对数生长期的细胞, 用胰蛋白酶消化, 以培养液稀释细胞使其浓度为  $(1 \sim 5) \times 10^7/L$ , 分别取 100 μL 至 96 孔培养板, 每组细胞每块板接种 3 个同样的孔作为复孔, 细胞数为  $3 \times 10^3$  个/孔, 在 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中培养过夜; 每块板设置 3 个组: 对照组、CD137 刺激组、CD137 抑制组; 分别在给药 0、12、24、48 h 后, 按 1 : 10 体积比混合 Cell Counting Kit-8 (CCK-8) 和无血清必需基本培养基, 每孔 100 μL 加入待测孔中, 在 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中孵育 1 h; 用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度 (absorbance, A) 值。记录每块板的数值。

#### 1.6 统计学方法

本实验统计软件采用 SPSS 17.0 软件, 计量数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析及小样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  被认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 CD137-CD137L 信号变化影响 VSMC 增殖

各组细胞干预结束后, 分别在 0、12、24、48 h 监测每组吸光度值 (A 值) 后绘制生长曲线。结果显示: CD137 刺激组细胞生长率较对照组显著增高 ( $1.06 \pm 0.12$  比  $0.78 \pm 0.06$ ,  $P < 0.05$ ), 而 CD137 抑制组细胞生长率较 CD137 刺激组显著下降 ( $0.89 \pm 0.05$

比  $1.06 \pm 0.12$ ,  $P < 0.05$ ; 图 1)。

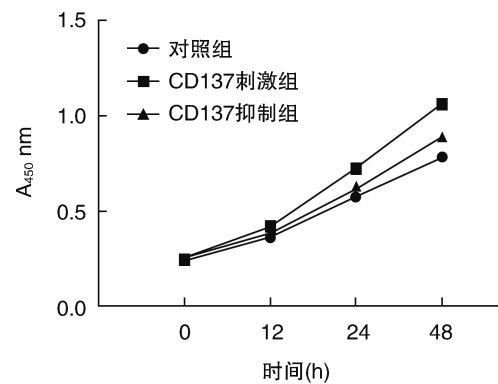


图 1. CD137-CD137L 信号变化可以调控 VSMC 的增殖  
Figure 1. CD137-CD137L signal change may regulate the proliferation of VSMC

### 2.2 CD137-CD137L 信号对 VSMC 中 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达的影响

采用 Western blot 检测方法发现, 与对照组相比, CD137 刺激组 (CD137-CD137L 信号激活) TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达增多; 与 CD137 刺激组相比, CD137 抑制组 (CD137-CD137L 信号抑制) TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达降低。采用 siRNA 技术分别沉默 TRAF6、JNK、AP-1 后, 与 CD137 刺激组相比, siTRAF6 干预组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达降低; siJNK 干预组 TRAF6 表达无明显改变, 而 p-JNK、p-AP-1、NFATc1 表达降低; siAP-1 干预组 TRAF6、p-JNK 表达无明显改变, 而 p-AP-1、NFATc1 表达下降 (图 2、表 1)。

### 2.3 CD137-CD137L 信号对 VSMC 中 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光强度的影响

免疫荧光检测发现, 与对照组相比, CD137 刺激组 (CD137-CD137L 信号激活) TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 阳性荧光值明显增多 ( $P < 0.05$ ); 与 CD137 刺激组相比, CD137 抑制组 (CD137-CD137L 信号抑制) TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 阳性荧光值明显降低 ( $P < 0.05$ )。采用 siRNA 技术分别沉默 TRAF6、JNK、AP-1 后, 与 CD137 刺激组相比, si-TRAF6 干预组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 阳性荧光值明显减少 ( $P < 0.05$ ); siJNK 干预组 TRAF6 阳性荧光值无明显改变, 而 p-JNK、p-AP-1、NFATc1 阳性荧光值明显减少 ( $P < 0.05$ ); siAP-1 干预组 TRAF6、p-JNK 阳性荧光值无明显改变, 而 p-AP-1、NFATc1 阳性荧光值明显减少 ( $P < 0.05$ ) (图 3、图 4)。

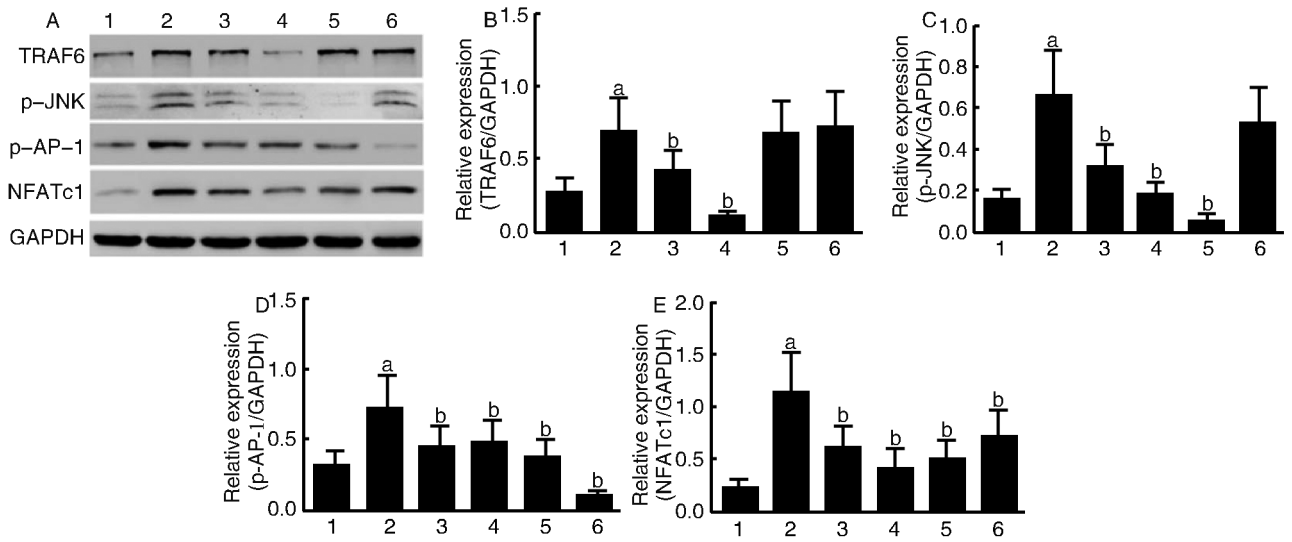


图 2. 各组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 蛋白表达 (n=3) A 为蛋白印迹图, B、C、D、E 为 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 相对吸光度值的半定量分析。1 为对照组, 2 为 CD137 刺激组, 3 为 CD137 抑制组, 4 为 siTRAF6 干预组, 5 为 siJNK 干预组, 6 为 siAP-1 干预组。a 为 P<0.05, 与对照组比较; b 为 P<0.05, 与 CD137 刺激组比较。

Figure 2. Protein expression of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 in each experimental group (n=3)

表 1. 各组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 相对吸光度值的半定量分析 (n=3)

Table 1. Semiquantitative analysis of the relative expression about TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 in each experimental group (n=3)

指标	CD137 刺激组	CD137 抑制组	siTRAF6 干预组	siJNK 干预组	siAP-1 干预组
TRAF6	1.60±0.26	0.60±0.08 <sup>a</sup>	0.17±0.02 <sup>a</sup>	1.05±0.12	0.98±0.09
p-JNK	1.76±0.21	0.47±0.06 <sup>a</sup>	0.30±0.05 <sup>a</sup>	0.05±0.01 <sup>a</sup>	1.12±0.15
p-AP-1	1.57±0.31	0.62±0.06 <sup>a</sup>	0.31±0.04 <sup>a</sup>	0.45±0.02 <sup>a</sup>	0.16±0.04 <sup>a</sup>
NFATc1	1.80±0.36	0.54±0.15 <sup>a</sup>	0.32±0.05 <sup>a</sup>	0.50±0.06 <sup>a</sup>	0.64±0.05 <sup>a</sup>

a 为 P<0.05, 与 CD137 刺激组比较。

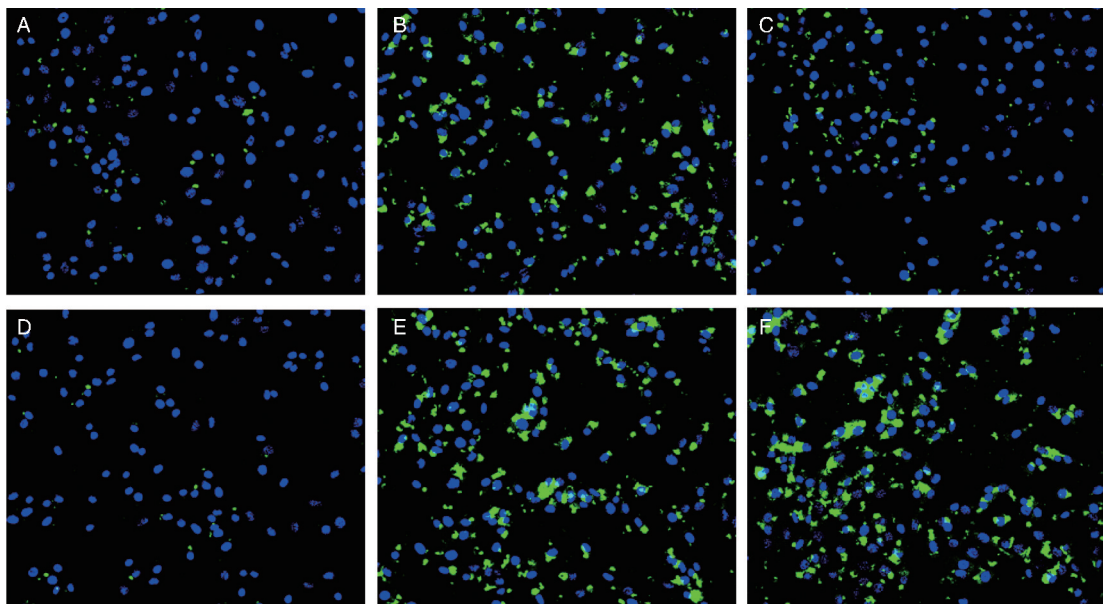


图 3. 免疫荧光法检测 TRAF6 在 VSMC 中的表达 (200×) A 为对照组, B 为 CD137 刺激组, C 为 CD137 抑制组, D 为 siTRAF6 干预组, E 为 siJNK 干预组, F 为 siAP-1 干预组。绿色荧光为 TRAF6 染色阳性区, 蓝色荧光为 DAPI 细胞核染色。

Figure 3. Expression of TRAF6 detected by immunofluorescence method in VSMC (200×)

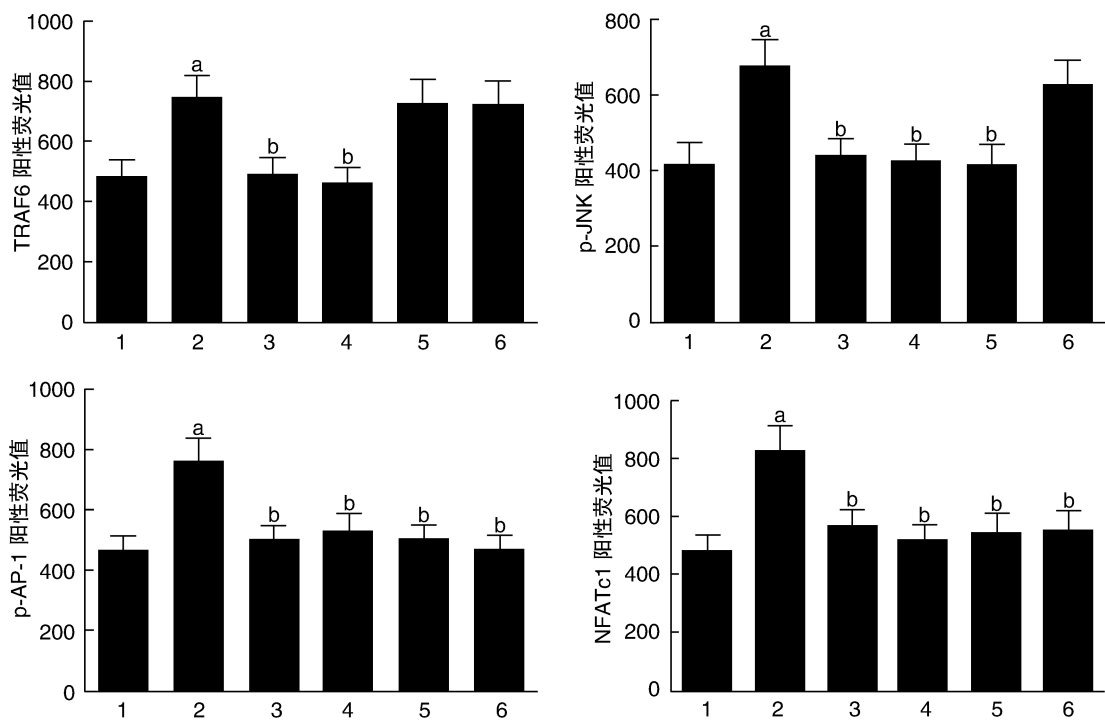


图 4. 各组 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 阳性荧光表达 ( $n=3$ ) 1 为对照组, 2 为 CD137 刺激组, 3 为 CD137 抑制组, 4 为 siTRAF6 干预组, 5 为 siJNK 干预组, 6 为 siAP-1 干预组。a 为  $P<0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P<0.05$ , 与 CD137 刺激组比较。

Figure 4. Fluorescence expression of TRAF6, p-JNK, p-AP-1 and NFATc1 in each experimental group ( $n=3$ )

### 3 讨论

CD137 信号分子属于 TNF 受体超家族的成员, 其信号的激活和抑制在炎症、免疫等相关疾病的调节过程中起重要的作用<sup>[8-9]</sup>。新近研究表明, CD137 与其配体 CD137L 相互作用在动脉粥样硬化斑块发生过程中起重要作用<sup>[10-11]</sup>。我们前期研究<sup>[5]</sup>显示, 激活 CD137-CD137L 信号能够促进 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠斑块的形成, 诱导斑块中淋巴细胞的激活和增殖, 并促使 NFATc1 表达增加, 证实 NFATc1 是 CD137-CD137L 信号通路的下游分子。Aliprantis 等<sup>[12]</sup> 研究发现, CD137-CD137L 信号能够通过 TRAF6/NF- $\kappa$ B 通路调控细胞 NFATc1 的表达, NFATc1 是细胞内重要的转录因子, 参与细胞增殖、炎症因子释放等。

TRAF6 是细胞内多功能的信号转导分子, 与炎症刺激及动脉粥样硬化斑块形成密切相关。TRAF6 是激活 NF- $\kappa$ B 通路和 MAPK 信号通路的交叉点, 在与动脉粥样硬化血管钙化有相似机制的骨形成过程中发现, 炎症共刺激分子调控 NFATc1 表达需激活 TRAF6 信号, TRAF6 被激活后既可以通过 TRAF6/NF- $\kappa$ B 通路调控 NFATc1 表达, 也可以通过 MAPK 信号 (TRAF6/JNK/AP-1 途径) 调控转录因

子 NFATc1。然而, CD137-CD137L 信号调控 NFATc1 的表达是否在激活 TRAF6/NF- $\kappa$ B 信号的同时也触发了 TRAF6/JNK/AP-1 途径? 目前尚不清楚。

本实验在细胞水平探讨了 CD137-CD137L 信号是否通过 TRAF6/JNK/AP-1 途径调控小鼠 VSMC 的 NFATc1 表达, 正常 VSMC 很少表达 CD137 分子, 通过加入炎症因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ ) 预刺激诱导 VSMC 表达 CD137, 再予 CD137 激动型抗体激活 CD137-CD137L 信号, 结果显示: VSMC 的 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光及蛋白表达水平均明显增加, 抑制 CD137-CD137L 信号时 TRAF6、p-JNK、p-AP-1、NFATc1 荧光及蛋白表达水平降低。进一步通过 siRNA 干扰技术分别沉默 TRAF6、p-JNK、p-AP-1 时, CD137-CD137L 信号调控 NFATc1 的表达均明显受到抑制, 并且显示出信号通路中自上而下的逐级抑制效应。提示 CD137-CD137L 信号能够激活 TRAF6/JNK/AP-1 通路进而调控 NFATc1 的表达。

综上所述, 本研究显示 CD137-CD137L 信号可通过 TRAF6/JNK/AP-1 通路影响 NFATc1 的表达, 刺激 CD137-CD137L 信号无论是激活 TRAF6/NF- $\kappa$ B 通路或是 TRAF6/JNK/AP-1 途径均显示其在动

脉粥样硬化斑块形成中的重要作用,然而 CD137-CD137L 如何将信号传递至 TRAF6 以及是否存在其他信号通路有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] Sieber M, Bavmgrass R. Novel inhibitors of the calcineurin/NFATc hub-alternatives to CsA and FK506? [J]. *Cell Commun Signal*, 2009, 7(1): 1-19.
- [2] Karpurapu M, Wang D, Singh NK, et al. NFATc1 targets cyclin A in the regulation of vascular smooth muscle cell multiplication during restenosis[J]. *Biol Chem*, 2008, 283(39): 26 577-590.
- [3] Yan J, Yang H, Yuan W, et al. The effect of CD137-CD137 ligand interaction on the expression of NFATc1 in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 157(1): 134-137.
- [4] 刘阳, 严金川, 仲威, 等. microRNA-124-2 在 CD137-CD137L 信号通路调控小鼠血管平滑肌细胞活化 T 细胞核因子 C1 表达中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(1): 13-17.
- [5] 殷云杰, 严金川, 王中群, 等. CD137 信号通过核因子  $\kappa$ B 影响小鼠主动脉平滑肌细胞活化 T 细胞核因子 c1 表达[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(7): 614-618.
- [6] Yan J, Yin Y, Zhong W, et al. CD137 regulates NFATc1 expression in mouse VSMCS through TRAF6/NF- $\kappa$ B p65 signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 1-10
- [7] Jeong S, Cho IR, An WG, et al. STP-A11, an oncoprotein of herpesvirus saimiri augments both NF-kappa B and AP-1 transcription activity through TRAF6 [J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(1): 56-64.
- [8] Hansson GK. Atherosclerosis-an immune disease; the Anitschkov lecture 2007 [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(1): 2-10.
- [9] Vinay DS, Kwon BS. 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(3): 122-129.
- [10] Olofsson PS, Soderstrom LA, Wagsater D, et al. CD137 is expressed in human atherosclerosis and promotes development of plaque inflammation in hypercholesterolemic mice [J]. *Circulation*, 2008, 117(10): 1 292-301.
- [11] Jeon HJ, Choi JH, Jung IH, et al. CD137(4-1BB) deficiency reduces atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *Circulation*, 2010, 121(9): 1 124-133.
- [12] Aliprantis AO, Glimcher LH. NFATc1 in inflammatory and musculoskeletal conditions [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2010, 658(658): 69-75.

(此文编辑 曾学清)