

· 综 述 ·

肿瘤坏死因子受体相关因子 6 在 NF- κ B 炎症通路中的研究进展

张群燕综述,郭郡浩,蔡 辉审校

[摘要] 肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6)既可与肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族结合,又可与白细胞介素-1 受体/Toll 样受体(IL-1R/TLR)超家族相互作用来传递胞外信号的一种胞内接头蛋白,在炎症反应、免疫应答、骨代谢中发挥着重要作用。文章就 TRAF6 的蛋白结构、核因子- κ B 炎症通路以及与炎症疾病和临床应用等方面进行综述。

[关键词] 肿瘤坏死因子受体相关因子 6;NF- κ B;CD40;炎症

[中图分类号] R364.7 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2017)04-0390-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.04.014

肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF6)是细胞内信号传导通路上的关键接头蛋白,能直接或间接与 TNF 受体超家族和(或)IL-1/Toll-like 受体超家族成员结合,通过转录因子 NF- κ B、JNK/p38、(PI3K)/AKT/AP-1 通路的激活,从而影响细胞的生成、增殖、分化和死亡,调控先天性和获得性免疫、炎症反应、胚胎发育、氧化应激、骨代谢等多个生物学过程^[1]。近年来,有关 TRAF6 在炎症信号传导方面的研究较多。现就其在 NF- κ B 信号通路中的研究进展作一综述。

1 TRAF6 蛋白结构及生物学功能

1994 年, Rothe 等首次利用免疫沉淀反应和酵母双杂交技术发现了 2 种可与 TNFR II 特异性结合的胞内信号接头蛋白,即 TRAF1 和 TRAF2,随后在哺乳动物中发现 6 种 TRAFs 蛋白,按照发现的先后顺序命名为:TRAF1-TRAF6,并统称为 TRAFs。

结构上,TRAFs 蛋白非常保守,有着十分相似的结构特征:①TRAF 分子 C 端均含有约 200 个氨基酸残基的 TRAF 结构域,主要接受外来信号的刺激,其中,TRAF 结构域又将 TRAF 分为 TRAF-N 和

TRAF-C 两部分。另有文献将新的蛋白质被命名为 TRAF7^[2],但这种说法是有争议的,因为该蛋白不具有定义 TRAFs 的 TRAF 同源结构域;②除 TRAF1 外,TRAF 分子 N 端依次有 3 个域,分别是第 45~106 位含有 2 个锌原子、7 个半胱氨酸的环指模序(RING finger motif),第 110~264 位包含 5 到 7 个锌指(zinc finger)的结构域和第 287~342 位的螺旋轮结构。这种结构将膜上的信号传导至下游,激发一系列信号通路,从而发挥不同的生物学功能^[3]。

现已证实,人 TRAF6 基因定位于 11p13,编码的蛋白质为 511 个氨基酸残基,是一种泛素连接酶,广泛分布在中脑、肺、肝、骨骼肌、肾等组织中,而在心、脾、睾丸也有少量表达。由于 N 端独特的 TRAF-C 结构能结合不同的蛋白分子,使 TRAF6 既参与 CD40 的信号转导又参与 IL-1R/TLRs 的信号转导^[4-5],是 TRAFs 家族中唯一可直接和 CD40、IRAK 以及 NF- κ B 受体激活蛋白(receptor activator of NF- κ B, RANK)结合的衔接蛋白,然其介导的结果似乎相似,皆可激活 NF- κ B^[6],在免疫应答、骨代谢和淋巴结的发展、乳腺、皮肤和中枢神经系统的形成等过程中发挥重要生物学效应。

2 TRAF6 与 NF- κ B 炎症通路

研究发现,在不同的信号刺激下,TRAF6 可通过与多种信号分子介导并激活 NF- κ B 信号通路,在包括免疫应答在内的众多生命活动中发挥了重要的功能。其激活 NF- κ B 的共同机制可能是:TRAF-C 接受外界刺激后促使 TRAF-N 发生结构改变后聚合,随后寡聚化的 TRAF6 依赖自身 N 端 RING 环指

基金项目:南京军区南京总医院科研基金(2016040)

作者单位:210002 南京,南京军区南京总医院中西医结合科

通信作者:蔡 辉, E-mail: zqynihao@163.com

引用格式:张群燕,郭郡浩,蔡 辉.肿瘤坏死因子受体相关因子 6 在 NF- κ B 炎症通路中的研究进展[J].东南国防医药,2017,19(4):390-394.

结构 E3 泛素连接酶的功能,不仅介导底物蛋白还介导其自身 K63 位的泛素化;当 TRAF6 N 端环指模序与 E2 复合体 Ubc13/Uev1A 以赖氨酸 63 位连接(Lys63-linked, K63)的多聚泛素链形成 Ubc13/Uev1A/TRAF6 复合体后,TRAF6 被泛素化并通过 TGF- β 激活的蛋白激酶(transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1)结合蛋白(TAB1)和(TAB2)复合物激活 NF- κ B 诱导激酶,进而活化 NF- κ B 抑制物的激酶和促分裂原活化蛋白激酶激酶 6,介导 NF- κ B 和 JNK 信号通路。

由此可见,在激活 NF- κ B 的信号转导通路中,TRAF6 是 NF- κ B 信号通路的中心汇合点,TRAF6-K63 催化赖氨酸聚泛素化激活 TAK1 是关键点^[7],这种作用机制在 TRAFs 成员中基本一致,而不同的是 N 端独特的 TRAF-C 结构能结合不同的上游分子。因此,研究在不同疾病状态下,接受不同的外界刺激如 CD40 或 IL-1R/TLRs 的信号,对研究 TRAF6 在 NF- κ B 的信号通路中的作用具有重要的意义。

2.1 Toll 样受体介导的 NF- κ B 激活 TLR 是一类 I 型跨膜蛋白,分为胞外区、跨膜区和胞内区 3 个部分,而胞内区与白细胞介素(interleukin, IL)受体具有相同的结构,统称 TIR 结构域,负责募集下游含 TIR 结构域的衔接蛋白。现已证实,TLR 信号通路可分为 MyD88 依赖途径和不依赖于 MyD88 的非依赖途径。其中,MyD88 依赖途径主要通过 MyD88 C-端的 TIR 结构域与 TLR/IL-1R 的 TIR 结构域结合后,再经其 N-端死亡结构域募集 IL-1R 相关蛋白激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK),后者与 IL-1R 或 TLRs 与 MyD88 形成的受体复合物结合后自动磷酸化,磷酸化的 IRAK 促进 TRAF6 的 C 端聚合后泛素化,进而激活 NF- κ B 炎症通路。

研究发现,MyD88-TRAF-NF- κ B 的信号转导存在于大部分的 TLR 信号通路中,其差异在于与 MyD88 偶联的下游信号途径由于 TLR 不同而有所区别。如在 IL-1R/TLR 超家族中,IL-1 刺激下的 TRAF6^{-/-}敲除的胚胎纤维原细胞不能激活 JNK 和 NF- κ B 通路^[8],表明 TRAF6 是 TLR 通路中调节 NF- κ B 和 Jun 的终端激酶信号。Verstak 等^[9]研究发现,在 TLR2 和 TLR4 介导的信号通路中,还需类 TIR 结构域蛋白也称包含 TIR 结构域的接头蛋白 TIRAP(MyD88-adaptor-like, Mal)的接头分子才能介导下游的信号转导。Mal 的一个假定基序可促进 TRAF6 直接募集至质膜, Mal^{-/-}小鼠中无法触发 NF- κ B 炎症反应。

2.2 CD40 介导的 NF- κ B 激活 从 TRAF6 发现来看,其最早是作为绑定 CD40 细胞内结构域的一个分子被发现的。现已证实,CD40 的胞质内部有与 TRAF6 结合的位点。Chatzigeorgiou 等^[10]发现,CD40 分子胞浆段信号转导分子的结合部位(CD40cyt)较短且组成中无酪氨酸残基(Tyr),缺乏激酶活性,在与 CD40L 结合后,其信号传递主要是通过 TRAF 与 CD40 胞质尾端结构域结合来调节 CD40 信号通路。Zarzycka 等^[11]发现 TRAF6 可与 CD40cyt-N 结构域直接结合,结合的最小基序为 231QEPQEINF,当基序的缺失或关键氨基酸残基的突变时,TRAF6 与 CD40cyt-N 结构域的结合能力减弱或丧失。

Kobayashi 等^[12]通过 TRAF6^{-/-}小鼠与骨髓重建 TRAF6^{-/-} 胎肝细胞发现,TRAF6^{-/-} DCs 不能上调 MHC I 和 CD86 的表达及炎性细胞因子的产生。因此,当受到外界微生物或 CD40L 刺激时,TRAF6^{-/-} DCs 未能上调细胞表面 MHCII 和共刺激分 B7-2 的表达或产生炎症细胞因子。此外,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)处理 TRAF6^{-/-} DCs 无刺激初始型 T 细胞增强的能力。表明 TRAF6 在 DC 的成熟、活化、调控方面起着重要作用,是先天和适应性免疫发展所需的关键过程。

在 B 细胞中,TRAF6 可能是 CD40 信号下传的主要介导蛋白,但 TRAF6 具体作用于 CD40 信号途径中的何种激酶和转录因子目前尚不清楚。Iwata 等^[13]发现,酪氨酸激酶 Syk 介导的 CD40 信号为 TLR9 和 TRAF6 的优化诱导提供了先决条件,在 TRAF6 的介导下,TLR9 激活的信号在记忆性 B 细胞中增殖和传导。表明,TRAF6 可能通过 Syk 介导 TLR9 与 CD40 的活化以及下游信号传导,而 Syk 的磷酸化增加可导致系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者外周血 B 淋巴中 TRAF6 的表达上升。

Rowland 等^[14]发现 TRAF6^{-/-} 脾细胞中,CD40 介导的 NF- κ B 信号通路不能被活化,而不能与 CD40 结合的 TRAF6 突变体能够恢复 TRAF6^{-/-} 脾细胞的 CD40 依赖的 JNK 活化和 CD80 的上调,这就揭示了 TRAF6 可能通过与 CD40 直接和间接结合调控 NF- κ B 信号通路。TRAF6^{-/-} CD40 T 细胞通过增加 TGF- β 诱导的 Smad2/3 活化和下调 IL-12 来调节 Th17 的分化^[15]。活化的 TRAF6^{-/-} CD8 T 细胞在应对生长因子缺失时,表现出 AMP 激酶活化的缺陷,导致感染后记忆性 CD8 T 细胞形成严重缺陷^[16]。

Leo 等^[17]用 CD40L 处理过的 293T 细胞研究证实, TRAF2、TRAF3 或 TRAF6 介导了 293T 细胞野生型 CD40 诱导的 NF- κ B 的活化且 TRAF6 主要通过 CD40^{cyt-N} 结构域近膜区 E235A 介导活化 NF- κ B。为进一步探索 TRAF2 和 TRAF6 在 CD40 诱导的 NF- κ B 信号激活途径中的作用以及 CD40 信号是否需要 TRAF2 的作用。Zhang 等^[18]利用野生型 TRAF2 或显性负 TRAF2、TRAF2-shRNA 或 TRAF6-shRNA 的质粒转染人 B 细胞系, 结果发现, TRAF2 可诱导 I κ B 激酶 (IKK α) 活化, I κ B α 磷酸化以及 p65/RelA 的核易位和磷酸化。与此相反, TRAF6 能强烈诱导 NF- κ B 的活化和 p65、p50、c-Rel 的核转位, 且 TRAF2 可与 TRAF6 竞争性结合 CD40, 从而限制了 CD40 的参与诱导 NF- κ B 活化的能力。

3 TRAF6 与炎性疾病

Namjou 等^[19]对 7490 例 SLE 患者和来自不同血统的 6780 例对照受试者的 15 种 TRAF6 单核苷酸多态性进行了评价, 发现 TRAF6 单核苷酸多态性的位点与类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和 SLE 明确相关, 如与 RA 相关联的单核苷酸多态性 rs540386 位点与 SLE 亦有明显相关性, 表明 TRAF6 基因多态性参与了 SLE 与 RA 等自身免疫疾病的发病。刘曦等^[20]发现 TRAF6、IL-6R 单核苷酸多态性与 RA 易感性相关, TRAF6 rs5030445 位点 G 等位基因可能为 RA 的保护性基因, IL-6R rs11265618 位点 T 等位基因可能为 RA 易感基因。

Zhu 等^[21]研究发现, RA 患者滑膜组织中 TRAF6 的表达升高与滑膜炎积分、炎症细胞浸润积分以及浸润的多种炎症细胞数呈显著正相关, 提示 TRAF6 可能通过介导炎症反应参与了 RA 滑膜炎和关节破坏。进一步研究发现, RA 滑膜衬里层和衬里下层均见 TRAF6 表达, 且 RA 患者滑膜组织 TRAF6 表达与血清骨代谢标志物 I 型前胶原氨基端前肽、骨钙素降解产物呈正相关 ($r=0.381, 0.345, P<0.05$), 提示滑膜 TRAF6 表达增加可能与 RA 代偿性骨形成增加有关, TRAF6 可能通过介导滑膜炎参与了 RA 的骨代谢失衡^[22]。

Chen 等^[23]研究发现, 脑缺血后脑组织中 TRAF6 表达明显升高, TRAF6 参与了缺血性卒中的炎症反应。Donners 等^[24]的研究表明, TRAF6 炎症信号传导通路对动脉内膜损伤的形成起了明显作用, TRAF6 信号传导途径可能是治疗血管性疾病的一种靶点。

为探索 TRAF6 和促炎因子在人牙周膜成纤维

细胞 (human periodontal ligament fibroblasts, HPLFs) 中的表达。Zhang 等^[25]用 Toll 样受体和 NOD 诱导活化的 HPLFs, TRAF6 和促炎因子 (IL-1 β , IL-6 和 IL-8) 的表达水平显著上升。徐利东等^[26]发现 TRAF6 在正常 HPLFs 中呈阴性表达, 以 LPS 0.1、1、10 μ g/mL 刺激 HPLFs 后, TRAF6 蛋白的表达均显著上调, 以 100 μ g/mL 刺激后, 其表达显著下降。说明 TRAF6 在 LPS 引发的 HPLFs 炎症损伤中可能发挥重要的作用。

Riba 等^[27]利用基因技术来分析不同的小鼠品系和急性过敏性哮喘模型的基因芯片数据集, 结果发现 TRAF6 作为重要链接蛋白参与哮喘发病的炎症机制。Kondo 等^[28]发现肺纤维化时 NF- κ B 活性增强, 可引起持续的炎症反应。IL-33/ST2L-TRAF6 信号通路的激活可诱导产生 IL-4、IL-5、IL-13 等炎症因子启动 Th2 型免疫应答, 从而引起气道高反应性及杯状细胞增生。当小鼠发生急性胰腺炎时, TRAF6 在肺组织和胰腺组织上的表达增高, 且认为 TLR4-TRAF6 通路参与了小鼠急性胰腺炎和与胰腺炎相关的肺组织损害。

Wu 等^[29]发现正常人群外周血单个核细胞和血浆中通常不表达或低表达 TRAF6, 而在炎症性肠病患者外周血中单个核细胞和血浆 TRAF6 水平增高, 提示 TRAF6 参与了炎症性肠病的发病过程, 但血浆中 TRAF6 的水平和内镜下疾病活动程度无关, 不能反映内镜下疾病的活动程度。Shen 等^[30]认为 TRAF4 和 TRAF6 在 IBD 中均有过度表达, 但所起不同的作用, TRAF4 可以是 UC 内窥镜疾病活性的指标, 而 TRAF6 预活化在非炎症结肠段被检测。

有研究发现高糖环境可上调 TLR4、TRAF6 的表达, TRAF6 rs16928973 等位基因与糖尿病肾病之间有明显相关, TRAF6 的 TA 单体型与 DN 呈负相关, 提示 TLR-4/TRAF6 信号通路可能参与糖尿病大鼠肾脏病变的发病过程^[31]。Habibi 等^[32]的实验结果表明糖尿病大鼠海马组织中 IRAK1、NF- κ B、TRAF6 基因的表达明显增加, miR-146a 的表达显著减少, 揭示 TRAF6 在促进糖尿病大鼠海马组织 NF- κ B 活性及细胞凋亡中起了重要作用。

4 TRAF6 的调控与临床应用

TRAF6 通过多种信号参与调节机体多项固有及适应性免疫炎症反应激活 NF- κ B 通路, 与多种系统性炎症或自身免疫性疾病相关, 因此临床或实践中可通过沉默或拮抗抑制 TRAF6 的表达来调控达到治疗相关疾病的目的。

miRNA 是一类由 21-23 个碱基组成的内源性非编码 RNA, TRAF6 是 miR-146a 的靶点之一。有研究发现, 自身免疫性心肌炎大鼠心脏组织中 miR-146a 表达上升、NF- κ B 活性显著增强, 当给予 miR-146a agomirs (人工合成类似物) 干预后, 自身免疫性心肌炎大鼠心脏炎症减轻, 心功能得以改善, 其作用机制可能是通过抑制其靶点 TRAF6, 进而阻断 NF- κ B 经典信号传导通路, 降低 NF- κ B 活性来实现的^[33]。最新研究亦发现 miR-146a 可能通过 TRAF6 介导的 NF- κ B 信号通路在骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡中起间接但至关重要的作用^[38]。

何孝亮等^[34]发现, 强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 患者外周血中 TRAF6 表达降低, 而 miR-146a、IRAK1 表达上调且 miR-146a 与 NF- κ B 下游信号分子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等细胞因子以及病情活动度相关, 提示 miR-146a 可能通过抑制 TRAF6 减少促炎因子的产生参与 AS 的疾病调控。Hajivalili 等^[39]的数据显示, G2013 可通过减少下游信号分子 IRAK1 和 TRAF6 来调节炎症过程中的 TLR4 信号通路, 而不改变 miR-146a 的表达。Chen 等^[35]研究发现, siRNA 可与 TRAF6 的结构域结合抑制 TRAF6 的表达, 从而能够阻断 TRAF6 的泛素化, 最终抑制由 TRAF6 介导的炎症通路所致的 NF- κ B 的活化。

TRAF6 泛素化是 TRAF6-NF- κ B 信号转导中的关键步骤, 因此抑制 TRAF6 泛素化或去泛素化对 NF- κ B 信号转导的调控也至关重要。锌指蛋白 A20 主要通过阻断 K63 多聚泛素链来抑制 TRAF6 信号传导^[36]。另外, A20 也能通过阻断 TRAF6 与 E2 酶 Ubc13 及 UbcH5 的结合来减弱 TRAF6 活性或催化 TRAF6 的 K48 泛素化, 使其降解, 导致信号链完全终止。

缺失环指/锌指结构的 TRAF6 突变体常被用作研究 TRAF6 分子功能的一类负性抑制剂。Walsh 等^[40]为独立评估 TRAF6 的 E3 连接酶和泛素底物的功能, 分别运用 RING 结构域和完整的赖氨酸缺陷型 TRAF6, 发现尽管 TRAF6 RING 结构域是激活 TAK1 所必需的, 但 TRAF6 和 TAK1-TAB1-TAB2 复合物之间的相互作用是不必要的; 而赖氨酸缺陷型 TRAF6 与 TAK1-TAB1-TAB2 复合物相互作用可激活 TAK1, NF- κ B 以及和 AP-1。Lamothe 等^[37]通过锌指结构域模序的点突变或缺失 TRAF6 缺陷小鼠模型重建发现, 虽然 TRAF6 分子锌指结构域 2-4 模序在 IL-1 和 LPS 介导的信号传导中激活 IKK, p38 和 JNK 信号并非必需, 但这些数据建立了信号

级联, 其中受调节的位点特异性 Lys-63 连锁的 TRAF6 自身泛素化是 IKK 的关键上游介体。

基因敲除和基因嵌入技术也是研究 TRAF6 基因生物学功能常用的方法。Chatzigeorgiou 等^[10]的研究发现, MHCII (+) 细胞中的 CD40-TRAF2/3/5 信号通路保护免于与肥胖相关的 AT 炎症和代谢并发症, 而 MHCII (+) 细胞中的 CD40-TRAF6 相互作用加重这些并发症。

5 结 语

TRAF6 是细胞内信号传导通路的一种重要接头蛋白, 其独特的结构使其可直接和 CD40、IRAK、RANK 结合激活 NF- κ B 炎症通路, 在炎症、肿瘤、自身免疫性疾病等领域具有广泛的临床研究价值, 相关的新药研发也在迅猛发展。然 NF- κ B 信号通路极其复杂, 参与的蛋白分子和调控因素较多, TRAF6 在其中发挥的具体作用及与其他信号分子或成员间的相互作用的具体方式尚未完全清楚, 需进一步深入研究。

【参考文献】

- [1] Xie P. TRAF molecules in cell signaling and in human diseases [J]. J Mol Signal, 2013, 8(1):7.
- [2] Zotti T, Vito P. The seventh ring: exploring TRAF7 functions [J]. J Cell Physiol 2012, 227, 1280-1284.
- [3] Wang Y, Zhang P, Liu Y, et al. TRAF-mediated regulation of immune and inflammatory responses [J]. Sci China Life Sci, 2010, 53:159-168.
- [4] Ishida T, Mizushima S, Azuma S, et al. Identification of TRAF6, a novel tumor necrosis factor receptor-associated factor protein that mediates signaling from an amino-terminal domain of the CD40 cytoplasmic region [J]. J Biol Chem, 1996, 15, 271 (46):28745-28748.
- [5] Ye H, Arron JR, Lamothe B, et al. Distinct molecular mechanism for initiating TRAF6 signaling [J]. Nature, 2002, 418(6896):443-447.
- [6] Chung JY, Lu M, Yin Q, et al. Molecular basis for the unique specificity of TRAF6 [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 597: 122-130.
- [7] Lowe EL, Doherty TM, Karahashi H, et al. Ubiquitination and de-ubiquitination: role in regulation of signaling by Toll-like receptors [J]. J Endotoxin Res, 2006, 12(6):337-345.
- [8] Sato S, Sanjo H, Takeda K, et al. Essential function for the kinase TAK1 in innate and adaptive immune responses [J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1087-1095.
- [9] Verstak B, Nagpal K, Bottomley SP, et al. MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP interaction with TRAF6 is critical for TLR2- and TLR4-mediated NF- κ B proinflammatory responses [J]. J Biol Chem, 2009, 284(36):24192-24203.
- [10] Chatzigeorgiou A, Seijkens T, Zarzycka B, et al. Blocking CD40-TRAF6 signaling is a therapeutic target in obesity-

- associated insulin resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(7):2686-2691.
- [11] Zarzycka B, Seijkens T, Nabuurs SB, *et al.* Discovery of small molecule CD40-TRAF6 inhibitors[J]. *J Chem Inf Model*, 2015, 55(2):294-307.
- [12] Kobayashi T, Walsh PT, Walsh MC, *et al.* TRAF6 Is a Critical Factor for Dendritic Cell Maturation and Development[J]. *Immunity*, 2003, 19(3):353-363.
- [13] Iwata S, Yamaoka K, Niino H, *et al.* Amplification of Toll-like receptor-mediated signaling through spleen tyrosine kinase in human B-cell activation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(6):1594-1601.
- [14] Rowland SL, Tremblay MM, Ellison JM, *et al.* A novel mechanism for TNFR-associated factor 6-dependent CD40 signaling[J]. *J Immunol*, 2007, 179(7):4645-4653.
- [15] Cejas PJ, Walsh MC, Pearce EL, *et al.* TRAF6 inhibits Th17 differentiation and TGF-beta-mediated suppression of IL-2[J]. *Blood*, 2010, 115(23):4750-4757.
- [16] Muto G, Kotani H, Kondo T, *et al.* TRAF6 is essential for maintenance of regulatory T cells that suppress Th2 type autoimmunity[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74639.
- [17] Leo E, Welsh K, Matsuzawa S, *et al.* Differential requirements for tumor necrosis factor receptor-associated factor family proteins in CD40-mediated induction of NF-kappaB and Jun N-terminal kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(32):22414-22422.
- [18] Zhang W, Zhang X, Wu XL, *et al.* Competition between TRAF2 and TRAF6 Regulates NF-kB Activation in Human B Lymphocytes[J]. *Chin Med Sci J*, 2010, 25(1):1-12.
- [19] Namjou B, Choi CB, Harley IT, *et al.* Evaluation of TRAF6 in a large multiethnic lupus cohort[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64:1960-1969.
- [20] 刘曦, 许菁, 胡成栋, 等. Toll 样受体信号传导通路下游分子单核苷酸多态性与类风湿关节炎易感基因的关联[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(2):76-79.
- [21] Zhu LJ, Yang TC, Wu Q. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 6 inhibition mitigates the pro-inflammatory roles and proliferation of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Cytokine*, 2017, 93:26-33.
- [22] 朱浪静, 欧阳霞, 郑东辉, 等. 类风湿关节炎患者滑膜 TRAF6 表达与血清骨代谢标志物的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(21):1643-1646.
- [23] Chen J, Wu X, Shao B, *et al.* Increased expression of TNF receptor-associated factor 6 after rat traumatic brain injury[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31:269-275.
- [24] Donners MM, Beckers L, Lievens D, *et al.* The CD40-TRAF6 axis is the key regulator of the CD40/CD40L system in neointima formation and arterial remodeling[J]. *Blood*, 2008, 111(9):4596-4604.
- [25] Zhang L, Wang T, Lu Y, *et al.* Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 6 Plays a Role in the Inflammatory Responses of Human Periodontal Ligament Fibroblasts to *Enterococcus faecalis* [J]. *J Endod*, 2015, 41(12):1997-2001.
- [26] 徐利东, 李卫星, 李霞, 等. 脂多糖介导的人牙周膜成纤维细胞损伤过程中 TRAF6 蛋白表达的研究[J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(3):168-170.
- [27] Riba M, Garcia Manteiga JM, Bošnjak B, *et al.* Revealing the acute asthma ignome: characterization and validation of uninvestigated gene networks[J]. *Sci Rep*, 2016, 21(6):24647.
- [28] Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, *et al.* Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system[J]. *Int Immunol*, 2008, 20(6):791-800.
- [29] Wu H, Li XM, Wang JR, *et al.* NUR77 exerts a protective effect against inflammatory bowel disease by negatively regulating the TRAF6/TLR-IL-1R signalling axis [J]. *J Pathol*, 2016, 238(3):457-469.
- [30] Shen J, Qiao Y, Ran Z, *et al.* Different activation of TRAF4 and TRAF6 in inflammatory bowel disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:647936.
- [31] Guo C, Zhang L, Nie L, *et al.* Association of polymorphisms in the MyD88, IRAK4 and TRAF6 genes and susceptibility to type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy in a southern Han Chinese population [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 5(429):114-119.
- [32] Habibi F, Ghadiri Soufi F, Ghiasi R, *et al.* Alteration in Inflammation-related miR-146a Expression in NF-KB Signaling Pathway in Diabetic Rat Hippocampus [J]. *Adv Pharm Bull*, 2016, 6(1):99-103.
- [33] 赵思嘉, 许蔚起, 刘娜, 等. MiR-146a 通过抑制 TRAF6 减轻自身免疫性心肌炎大鼠心脏炎症并改善其心功能[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2015, 1:1202-1205.
- [34] 何孝亮, 李向培, 陶金辉, 等. miR-146a、TRAF6、IRAK-1 在强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞中的表达[J]. *中华风湿病学杂志*, 2012, 16:57.
- [35] Chen F, Du Y, Zhang Z, *et al.* Syntenin negatively regulates TRAF6-mediated IL-1R/TLR4 signaling[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(4):666-674.
- [36] Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, *et al.* Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(1):67-73.
- [37] Lamothe B, Besse A, Campos AD, *et al.* Site-specific Lys-63-linked tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 auto-ubiquitination is a critical determinant of I kappa B kinase activation[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(6):4102-4112.
- [38] West C, McDermott M. Effects of MicroRNA-146a on the proliferation and apoptosis of human osteochondrocytes by targeting TRAF6 through the NF-kB signalling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2017. pii: BSR20170180. [Epub ahead of print].
- [39] Hajivalili M, Pourgholi F, Majidi J, *et al.* G2013 modulates TLR4 signaling pathway in IRAK-1 and TRAF-6 dependent and miR-146a independent manner [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(4):1-5.
- [40] Walsh MC, Kim GK, Maurizio PL, *et al.* TRAF6 auto-ubiquitination-independent activation of the NF kappaB and MAPK pathways in response to IL-1 and RANKL[J]. *PLoS One*, 2008, 3(12):e4064.

(收稿日期:2017-02-28; 修回日期:2017-06-03)

(本文编辑:刘玉巧)