

# 白细胞介素 15 在糖尿病性心血管疾病中的研究现状与展望

李利霞<sup>1,2</sup>, 王 皓<sup>2</sup>, 张守彦<sup>2</sup>

(1. 郑州大学第二附属医院心血管内科, 河南省郑州市 450000; 2. 郑州大学附属洛阳中心医院心血管内科  
洛阳市心脑血管疾病研究所 洛阳市心脑血管组织损伤与修复重点实验室, 河南省洛阳市 471009)

[关键词] 白细胞介素 15; 糖尿病; 心血管疾病

[摘要] 糖尿病全球发病率逐渐升高, 心血管疾病是其最主要的并发症之一。白细胞介素 15 是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 在减轻机体炎症、抗氧化应激、调节脂质代谢及改善胰岛素抵抗方面发挥重要作用。它还可明显减轻血管内皮细胞炎症反应, 抑制动脉粥样硬化斑块形成, 稳定斑块; 改善心肌细胞能量代谢, 减少心肌细胞损伤、凋亡, 抑制心肌重构。文章对白细胞介素 15 在糖尿病并发心血管疾病中的研究进展进行综述, 以期对糖尿病性心血管疾病的防治提供参考。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## Research status and prospect of interleukin-15 in diabetic cardiovascular disease

LI Lixia<sup>1,2</sup>, WANG Hao<sup>2</sup>, ZHANG Shouyan<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China;  
2. Department of Cardiology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University & Luoyang Institute of Cardio-cerebrovascular Diseases & Luoyang Key Laboratory of Cardiac-cerebro Tissue Injury and Repair, Luoyang, Henan 471009, China)

[KEY WORDS] interleukin-15; diabetes; cardiovascular disease

[ABSTRACT] The global incidence rate of diabetes is increasing gradually, and cardiovascular disease is one of its major complications. Interleukin-15 is a cytokine with multiple biological activities, which plays an important role in reducing inflammation, antioxidant stress, regulating lipid metabolism and improving insulin resistance. It can also significantly reduce the inflammatory reaction of vascular endothelial cell, inhibit the formation of atherosclerotic plaque, stabilize plaque, improve myocardial cell energy metabolism, reduce myocardial cell injury and apoptosis, and inhibit myocardial remodeling. This article reviews the research progress of interleukin-15 in diabetes mellitus complicated with cardiovascular disease, in order to provide reference for the prevention and treatment of diabetic cardiovascular disease.

糖尿病已成为一种全球性的公共健康问题, 发病率逐渐升高<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示, 糖尿病患者心血管疾病发病风险较非糖尿病患者高 2~5 倍, 是引起糖尿病患者死亡的最主要原因<sup>[2-3]</sup>。糖尿病或高糖状态下, 血管内皮炎症损伤, 心肌细胞发生损伤、凋亡, 心肌间质胶原纤维沉积、纤维化, 最终可导致心力衰竭。糖尿病性心血管疾病主要包括外周血管疾病、冠心病(coronary heart disease, CHD)和糖尿病心肌病等<sup>[4-5]</sup>。白细胞介素 15(interleukin-

15, IL-15) 是一种具有多种生物学活性的细胞因子, 研究表明 IL-15 不仅在自身免疫应答及炎症反应过程中有重要作用, 还能够参与调控机体的代谢途径, 作用于脂肪、骨骼肌组织, 调节葡萄糖、蛋白质及脂质代谢, 在糖尿病性心血管疾病中也发挥重要作用<sup>[6-7]</sup>。本文对 IL-15 在糖尿病性心血管疾病中的研究进展作简要综述, 以期对防治糖尿病并发心血管疾病提供新的思考。

[收稿日期] 2019-11-28

[修回日期] 2020-06-09

[基金项目] 洛阳市科技计划医疗卫生项目(1820002A)

[作者简介] 李利霞, 硕士, 研究方向为心血管急危重症与康复、冠心病、先天性心脏病及肺血管疾病介入治疗, E-mail 为 llx20121110223@163.com。通信作者张守彦, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管急危重症与康复、冠心病、先天性心脏病及肺血管疾病介入治疗, E-mail 为 zsyvipdoctor@163.com。

## 1 IL-15 的基本特征

### 1.1 IL-15 的生理学特性

IL-15 是 1994 年由 Grabstein 在猴的肾表皮细胞系 CV-1/EBNA 细胞中发现的细胞因子,于 1995 年正式命名为 IL-15。IL-15 及其受体复合物表达广泛,不仅存在于多种免疫细胞中,如淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞等,还存在多种非免疫组织中,包括脑、胎盘、骨骼肌、肾脏等组织<sup>[8-9]</sup>。IL-15 通过与 IL-15 受体复合物结合发挥作用,IL-15 受体复合物由  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  三个亚基组成:IL-15 受体  $\alpha$  (IL-15R $\alpha$ )、IL-2/IL-15 受体  $\beta$  (IL-2/IL-15R $\beta$ ) 和 IL-2/IL-15 受体  $\gamma$  (IL-2/IL-15R $\gamma$ )。IL-15 受体与 IL-2 受体共用  $\beta$ 、 $\gamma$  亚基的空间结构决定了它们在部分生物学活性作用方面的相似性<sup>[10]</sup>。IL-15 受体  $\alpha$  亚基主要与 IL-15 结合;IL-2/IL-15 受体  $\beta$  亚基通过激活 Janus 蛋白酪氨酸激酶 (Janus protein tyrosine kinase, JAK)/信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路,促进细胞存活和增殖;IL-2/IL-15 受体  $\gamma$  亚基通过激活丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 通路和磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 通路,促进细胞有丝分裂,抑制 Bcl-2/Bcl-XL 凋亡信号通路发挥抗细胞凋亡的作用<sup>[11-12]</sup>。

### 1.2 IL-15 的生物学活性

IL-15 的生物学功能主要通过激活两条信号转导途径进行:一条是 JAK/STAT 途径,另一条是 MAPK/ERK 途径。IL-15 参与诱导 B、T 淋巴细胞的增殖与分化,激活核因子  $\kappa$ B 通路诱导中性粒细胞的活化,并激活 JAK/STAT 和 MAPK 通路抑制中性粒细胞的凋亡。IL-15 与先天性免疫及适应性免疫有关,在抵抗病原体入侵中发挥重要作用,还可通过内分泌途径减轻全身的炎症反应,诱导外周血单个核细胞中自然杀伤细胞活化,激活 MAPK/ERK1/2 信号通路,抑制促凋亡因子 Bim 的合成及提高抗凋亡因子 Mcl-1 的表达水平,抑制冠状动脉粥样斑块内巨噬细胞的迁移和增殖来减轻动脉炎症反应<sup>[13-14]</sup>。

## 2 IL-15 与糖尿病性心血管疾病

### 2.1 IL-15 减轻血管内皮细胞的炎症反应,抑制动脉粥样硬化的形成

糖尿病并发心血管疾病的病理生理机制主要

包括有高血糖、高血脂、胰岛素抵抗、炎症反应激活、细胞增殖和细胞外基质沉积等。高血糖可促进生物大分子糖基化修饰,生成晚期糖基化终末产物,再与血管内皮细胞表面的晚期糖基化终末产物受体结合,可促进血管内皮细胞产生的炎症因子及促炎症因子如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白的激活,参与炎症损伤的形成<sup>[15-16]</sup>。研究证实,IL-15 不仅可作用于骨骼肌本身,也可以通过内分泌作用于远端靶器官,抵抗炎症因子、促炎症因子引起的促内皮细胞凋亡作用,减轻血管内皮细胞的炎症反应<sup>[17]</sup>。高脂饲料喂养低密度脂蛋白胆固醇受体基因敲除的小鼠建立动脉粥样硬化模型,实验组给予 IL-15,对照组给予安慰剂,6 周后发现,实验组小鼠的动脉粥样斑块面积较对照组减少了 75%<sup>[18]</sup>。同样地,在另一项体外培养冠状动脉平滑肌细胞建立动脉粥样硬化模型的研究中,实验组给予外源性 IL-15 干预,通过多重连接探针扩增技术检测 40 种基因发现,实验组血小板源性生长因子受体  $\beta$  (platelet derived growth factor receptor- $\beta$ , PDGFR- $\beta$ ) 水平明显升高,高水平的 PDGFR- $\beta$  可促进冠状动脉血管平滑肌细胞大量生长、增殖及迁移,细胞外基质增多,而血管平滑肌的数量与动脉粥样斑块的稳定性呈正相关,尽管 PDGFR- $\beta$  也同时上调脂蛋白脂酶的表达水平,促进了巨噬细胞增殖,但绝大多数病变部位平滑肌细胞的数量仍然明显高于巨噬细胞<sup>[14]</sup>。由此可见,IL-15 参与介导了 PDGF 源性的平滑肌细胞增殖过程来维持动脉粥样硬化斑块的完整性与稳定性,从而抑制动脉粥样硬化的形成及进展过程。然而,部分研究却持相反意见<sup>[19]</sup>。Gokkusu 等<sup>[20]</sup>提出内皮细胞炎症反应促进了冠状动脉粥样硬化斑块的形成、进展、破裂,粥样斑块处的炎症细胞表面存在 IL-15 受体,单核巨噬细胞分泌的 IL-15 促进多种炎症细胞参与斑块内炎症反应,而且慢性稳定性 CHD 组小鼠的血浆 IL-15 水平高于对照组小鼠,提出了高水平的 IL-15 与外周血管疾病、CHD 的发展过程及严重程度呈正相关。但是,以上两项研究均未能将小鼠实验前后的 IL-15 水平相比较,究竟是高水平的 IL-15 影响了 CHD 的发展过程呢,还是在发病后 IL-15 应激性的升高呢? 这需要相关的队列研究进一步验证。

### 2.2 IL-15 减轻心肌炎症反应、氧化应激损伤,抑制心肌细胞肥大、纤维化

越来越多的研究证据支持糖尿病是一种慢性炎症性疾病<sup>[21]</sup>。高血糖可促进生物大分子糖基化修饰,生成晚期糖基化终末产物,晚期糖基化终末

产物异常激活参与了高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1 protein, HMGB1) 信号通路, 诱导 TNF- $\alpha$  的分泌, 介导机体炎症反应; 还可以激活隐匿的损伤相关的分子模式, 促进基质细胞衍生因子 1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达, 导致炎症因子大量黏附、聚集, 心肌组织白细胞浸润, 心肌细胞肥大、纤维化, 心肌舒张和(或)收缩功能障碍。有研究进一步证明了若分别单独给予 HMGB1、SDF-1、MCP-1 的抑制剂, 可有效减轻心脏的炎症反应, 抑制心肌细胞肥大、纤维化和心肌梗死后心室重构<sup>[15]</sup>。Donath 等<sup>[21]</sup> 对野生型 C57Bl/6 小鼠建立糖尿病心肌病模型, 通过超声心动图评估心脏功能, 心肌组织荧光染色发现, 小鼠的心肌细胞肥大、纤维化, 心肌组织胶原蛋白量显著增加, 心室重构, 室间隔横截面积增加, 心脏功能明显降低。Yeghiazarians 等<sup>[7]</sup> 的研究首次提出心肌细胞表面也表达 IL-15 受体, 给予离体心肌组织 IL-15 治疗, 可发现 IL-15 通过激活 PI3K、ERK1/2、STAT3 通路保护心肌细胞, 减轻炎症、氧化应激及心肌的缺血再灌注损伤, 这种保护作用能够被 PI3K 抑制剂 Wortmannin 或 STAT3 抑制剂 WP1066 抑制。在心肌缺血、应激状态下, 骨骼肌腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 激活, AMPK 作为细胞的能量感受器, 由 AMPK 调控激活的 IL-15 可促进超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化物质活性增强, 激活线粒体活性相关转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ )、PPAR $\gamma$  辅助激活因子 1 $\alpha$  (PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ), 启动线粒体 DNA 复制和转录, 诱导线粒体合成, 提高心肌细胞代谢, 减少心肌细胞受损、凋亡<sup>[22]</sup>。PPAR $\gamma$  调节心肌细胞的葡萄糖及脂肪酸代谢途径, 减轻炎症反应, 抑制心肌肥大、纤维化, PPAR $\gamma$  抑制糖尿病心肌纤维化的机制主要是通过抑制转化生长因子  $\beta$  调控的细胞增殖和分化作用<sup>[23]</sup>。PGC-1 $\alpha$  和 Akt 信号激活后, 促进心肌细胞线粒体增殖、ATP 合成, 改善缺血心肌组织的能量代谢, 抑制心肌细胞凋亡及纤维化<sup>[24]</sup>。

### 2.3 IL-15 改善心肌葡萄糖、蛋白质、脂质代谢, 减轻胰岛素抵抗, 保护心肌组织

研究表明, 高血糖引起心肌细胞膜表面葡萄糖转运体 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 的表达、分布异常, 对小鼠心脏组织 GLUT4 基因敲除 (GLUT4 knock out, GLUT4-KO) 后发现, GLUT4-KO

小鼠心肌细胞体积明显增大, 测量小鼠心肌细胞长度增加约 21%, 宽度增加约 16%, 心肌细胞肥厚, 心肌组织大量胶原纤维沉积, 左心室游离壁厚度明显增加, 心肌成纤维细胞数目增加, 心肌纤维化<sup>[25]</sup>。而 IL-15 不仅可促进细胞膜 GLUT-4 mRNA、蛋白表达, 还可通过激活 JAK/STAT 途径和线粒体活性相关因子 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  及沉默信息调节因子 1 的增加, 促进骨骼肌和脂肪组织细胞 GLUT-4 由胞质到细胞膜的转运, 提高葡萄糖摄取量, 同时诱导线粒体合成, 线粒体数量增加, 提高代谢水平<sup>[26-27]</sup>。研究还显示, IL-15 基因敲除小鼠的 PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  表达量降低, 在它们体内注射低剂量人工重组的 IL-15 后, PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  的表达量明显提高。PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  的升高促进 AMPK 及其底物乙酰辅酶 A 羧化酶磷酸化, 诱导线粒体增殖与合成, 促进心肌组织能量代谢<sup>[28-29]</sup>。

IL-15 同时也参与了蛋白质、脂肪酸氧化代谢的调控。正常心肌收缩能量代谢的 2/3 来源于脂肪酸的氧化, 其余来源于葡萄糖和乳酸。在胰岛素抵抗情况下葡萄糖利用明显受限, 心肌维持收缩、舒张功能的能量更多依赖于脂肪酸  $\beta$  氧化, 氧耗增加, 脂质代谢产生的有毒中间产物积聚, 心肌细胞膜受损, 加剧心肌细胞凋亡, 心肌组织脂质沉积, 心肌细胞肥大、纤维化, 室间隔增厚, 最终引起心脏收缩功能障碍<sup>[29]</sup>。Carbó 等<sup>[30]</sup> 在实验组成年大鼠皮下连续注射 IL-15 一周后发现, 实验组大鼠体内白色脂肪量较对照组降低了 33%, 肝脏脂肪合成率降低了 47%, 血清甘油三酯水平降低了 20%, 极低密度脂蛋白水平降低了 36%。Almendro 等<sup>[31-32]</sup> 研究将 IL-15 基因缺失的小鼠给予外源性 IL-15 治疗, 通过 C<sup>14</sup> 标记追踪技术检测到小鼠体内白色脂肪棕色化, 脂肪组织氧化分解增加, 脂肪酸  $\beta$  氧化增加; 后来, 他们还发现在 Wistar 大鼠皮下注射 IL-15 (100  $\mu$ g/kg) 可激活 PPAR、上调解耦联蛋白 1 和解耦联蛋白 3 基因的表达, 从而促进白色脂肪组织棕色化, IL-15 通过增加脂肪酸的氧化作用, 减少了心肌组织脂质沉积, 减轻心肌损伤。

IL-15 还可以提高糖耐量, 减轻胰岛素耐受, 增强胰岛素敏感性。IL-15 与受体结合后, 激活细胞内的 JAK/STAT 途径, PGC-1 $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  水平升高, 促进脂肪组织中脂肪酸的清除及白色脂肪组织棕色化, 减少肌肉组织对脂肪酸的摄入量, 抑制脂肪合成, 脂肪堆积减少, 体质量下降, 葡萄糖代谢水平升高, 对胰岛素的敏感性升高<sup>[16,33]</sup>。Crane 等<sup>[34]</sup> 提出 IL-15 水平升高后, AMPK 的丝氨酸磷酸化水平也随



之上升,促进脂肪酸在线粒体内氧化,胰岛素敏感性增强。总之,IL-15 在改善心肌组织能量代谢和减轻胰岛素抵抗中均发挥了重要作用,从一定程度上可减少糖尿病性心血管疾病的发生<sup>[35]</sup>。

### 3 总结和展望

综上所述,IL-15 不仅能调节机体能量代谢,减轻胰岛素抵抗;还可明显减轻血管内皮细胞炎症反应,抑制动脉粥样硬化斑块形成,稳定斑块;改善心肌细胞能量代谢,减少心肌细胞损伤、凋亡,抑制心肌重构,无疑为糖尿病性心血管疾病的治疗提供了一个新的靶点。不过,考虑到 IL-15 同时也是一种经典的免疫因子,其生物活性多样,如何进一步挖掘其对糖尿病相关心血管疾病的保护机制,从而对其生物学结构进行改造或共价键修饰,进一步扩大其对心血管系统的保护作用,使其能够转化为可以在临床上推广应用的药物,相信是未来研究的方向和重点。

#### [参考文献]

- [1] Glatz JFC, Dyck JRB, Des Rosiers C. Cardiac adaptations to obesity, diabetes and insulin resistance[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt B): 1905-1907.
- [2] Kengne AP, Turnbull F, Macmahon S. The framingham study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 53(1): 45-51.
- [3] Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501-1525.
- [4] Hu X, Bai T, Xu Z, et al. Pathophysiological fundamentals of diabetic cardiomyopathy[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2): 693-711.
- [5] von Bibra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(6): 1033-1045.
- [6] Sun H, Ma Y, Gao M, et al. IL-15/IL-15R $\alpha$  gene transfer induces weight loss and improves glucose homeostasis in obese mice[J]. *Gene Ther*, 2016, 23(4): 349-356.
- [7] Yeghiazarians Y, Honbo N, Imhof I, et al. IL-15: a novel pro-survival signaling pathway in cardiomyocytes[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(5): 406-411.
- [8] Carson WE, Giri JG, Lindemann MJ, et al. Interleukin (IL) 15 is a novel cytokine that activates human natural killer cells via components of the IL-2 receptor[J]. *J Exp Med*, 1994, 180(4): 1395-1403.
- [9] Grabstein KH, Eisenman J, Shanebrck K, et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the beta chain of the interleukin-2 receptor[J]. *Science*, 1994, 264(5161): 965-968.
- [10] Giri JG, Ahdieh M, Eisenman J, et al. Utilization of the beta and gamma chains of the IL-2 receptor by the novel cytokine IL-15[J]. *EMBO J*, 1994, 13(12): 2822-2830.
- [11] Li Y, Liu B, Ding S, et al. Availability of NK cell expansion agent combined with recombinant IL-2 and IL-15 stimulation on the expansion and high purity of NK cells in patients with immune related pancytopenia in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4358-4366.
- [12] Shenoy AR, Kirschnek S, Häcker G. IL-15 regulates Bcl-2 family members Bim and Mcl-1 through JAK/STAT and PI3K/Akt pathways in T cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(8): 2500-2507.
- [13] Croce M, Orengo AM, Azzarone B, et al. Immunotherapeutic applications of IL-15[J]. *Immunotherapy*, 2012, 4(9): 957-969.
- [14] van der Meer JJ, de Beer OJ, Teeling P, et al. Smooth muscle homeostasis in human atherosclerotic plaques through interleukin 15 signalling[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(3): 287-294.
- [15] Frati G, Schirone L, Chimenti I, et al. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 378-388.
- [16] Nadeau L, Patten DA, Caron A, et al. IL-15 improves skeletal muscle oxidative metabolism and glucose uptake in association with increased respiratory chain supercomplex formation and AMPK pathway activation[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2019, 1863(2): 395-407.
- [17] So B, Kim HJ, Kim J, et al. Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases[J]. *Integr Med Res*, 2014, 3(4): 172-179.
- [18] Van Es T, van Puijvelde GH, Michon IN, et al. IL-15 aggravates atherosclerotic lesion development in LDL receptor deficient mice[J]. *Vaccine*, 2011, 29(5): 976-983.
- [19] Dozio E, Malavazos AE, Vianello E, et al. Interleukin-15 and soluble interleukin-15 receptor  $\alpha$  in coronary artery disease patients: association with epicardial fat and indices of adipose tissue distribution[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90960.
- [20] Gokkusu C, Aydin M, Ozkok E, et al. Influences of genetic variants in interleukin-15 gene and serum interleukin-15 levels on coronary heart disease[J]. *Cytokine*, 2010, 49(1): 58-63.

- [21] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (2): 98-107.
- [22] Shi M, Li Z, Miao Z, et al. Interleukin-15 inhibits adipogenic differentiation of cattle bone marrow-derived mesenchymal stem cells via regulating the crosstalk between signal transducer and activator of transcription 5A and Akt signalling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(2): 346-352.
- [23] Lee TW, Bai KJ, Lee TI, et al. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 5.
- [24] Wang H, Bei Y, Lu Y, et al. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 $\alpha$  and Akt activation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6): 2159-2168.
- [25] Fujimoto T, Sugimoto K, Takahashi T, et al. Overexpression of interleukin-15 exhibits improved glucose tolerance and promotes GLUT4 translocation via AMP-activated protein kinase pathway in skeletal muscle [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(4): 994-1000.
- [26] Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25 (5): 811-816.
- [27] Krolopp JE, Thornton SM, Abbott MJ. IL-15 activates the Jak3/STAT3 signaling pathway to mediate glucose uptake in skeletal muscle cells [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 626.
- [28] Quinn LS, Anderson BG, Conner JD, et al. Circulating irisin levels and muscle FNDC5 mRNA expression are independent of IL-15 levels in mice [J]. *Endocrine*, 2015, 50(2): 368-377.
- [29] Lee TI, Kao YH, Chen YC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100 (3): 330-339.
- [30] Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, et al. Interleukin-15 mediates reciprocal regulation of adipose and muscle mass; a potential role in body weight control [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1526(1): 17-24.
- [31] Almendro V, Busquets S, Ametller E, et al. Effects of interleukin-15 on lipid oxidation; disposal of an oral [(14)C]-triolein load [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1761 (1): 37-42.
- [32] Almendro V, Fuster G, Busquets S, et al. Effects of IL-15 on rat brown adipose tissue; uncoupling proteins and PPARs [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16 (2): 285-289.
- [33] Ye J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes [J]. *Front Med*, 2015, 9(2): 139-145.
- [34] Crane JD, Macneil LG, Lally JS, et al. Exercise-stimulated interleukin-15 is controlled by AMPK and regulates skin metabolism and aging [J]. *Aging Cell*, 2015, 14 (4): 625-634.
- [35] Duan Y, Li F, Wang W, et al. Interleukin-15 in obesity and metabolic dysfunction: current understanding and future perspectives [J]. *Obes Rev*, 2017, 18 (10): 1147-1158.
- (此文编辑 曾学清)