

白细胞介素 15 的生物学效应

张靓¹, 杨洪涛¹ 综述, 齐永芬² 审核

(1. 北京师范大学体育与运动学院, 北京市 100875; 2. 北京大学医学部分子心血管学教育部重点实验室, 北京市 100191)

[关键词] 白细胞介素 15; 肌肉因子; 脂代谢; 炎症因子; 动脉粥样硬化

[摘要] 白细胞介素 15 (IL-15) 是近年发现的一种细胞因子, 多种细胞和组织均能合成和分泌, 尤其在骨骼肌中呈现高表达, 是一种新的肌肉因子。IL-15 可作用于脂肪和骨骼肌组织, 调节糖、脂及蛋白质代谢, 参与肥胖、胰岛素抵抗、骨骼肌萎缩的调节; 此外 IL-15 还作为一种重要的炎症因子和抗凋亡因子, 参与动脉粥样硬化及肿瘤的发生和发展。深入研究 IL-15 的生物学效应及病理生理意义对于防治肥胖、2 型糖尿病、骨骼肌萎缩以及动脉粥样硬化等具有重要意义。

[中图分类号] Q5

[文献标识码] A

The Biological Effects of Interleukin-15

ZHANG Jing¹, YANG Hong-Tao¹, and QI Yong-Fen²

(1. School of P. E. and Sports Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; 2. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] Interleukin-15; Myokine; Lipid Metabolism; Inflammatory Factor; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Interleukin-15 (IL-15), a cytokine discovered in recent years, is synthesized and secreted by a variety of cells and tissues, particularly showing high expression in skeletal muscle, and is considered as a novel myokines. IL-15 works in skeletal muscle and adipose tissue as a novel myokine, regulating the body's metabolism of carbohydrate, fat, involving in the regulation of skeletal muscle atrophy, obesity and metabolic disorders. In particular, IL-15 also serves as an important inflammatory factor contributing to occurrence and development of atherosclerosis. It is of great significance to study the biological effects and pathophysiological significance of IL-15.

白细胞介素 15 (IL-15) 是近年发现的一种新的肌肉因子, 在骨骼肌中呈现高表达。既往研究认为骨骼肌仅仅是人体主要的运动器官, 被动接受神经和体液因素的调节, 是神经系统和内分泌系统调控的重要靶器官。自 2000 年以来, 大量实验研究表明骨骼肌能合成和分泌多种生物活性分子, 以旁/自分泌的方式调节骨骼肌和骨骼的生长、代谢和运动功能。此外, 骨骼肌分泌的肌肉因子还以血液循环内分泌的方式调节脂肪组织、中枢神经、肝脏、心血管及胰脏等远隔器官和组织的功能, 与多种组织进行对话, 参与多种全身性疾病的发生发展^[1,2]。研究表明, 骨骼肌分泌合成的 IL-15 不仅作用于骨骼肌自身, 促进骨骼肌蛋白合成、葡萄糖摄入、脂肪

氧化、抑制骨骼肌蛋白质降解, IL-15 还可通过血液循环到达脂肪组织, 抑制脂肪的合成, 促进脂肪的分解、抑制脂肪细胞的分化, 是骨骼肌-脂肪内分泌轴的主要信使分子^[3]。尤其有意义的是骨骼肌分泌的 IL-15 还可能作为一种重要的炎症因子参与炎症、肿瘤、2 型糖尿病和动脉粥样硬化 (As) 的发生。本文就 IL-15 的生物学效应及病理生理意义作一简要综述。

1 IL-15 的分子生物学特征

IL-15 是 1994 年在猴肾内皮细胞株 CV-1/EB-NA 的上清液中首次发现的具有促进抗肿瘤反应的

[收稿日期] 2011-09-01

[基金项目] 中央高校基本科研业务费资金资助

[作者简介] 张靓, 博士, 副教授, 研究方向为骨骼肌内分泌, E-mail 为 zhangjing@bnu.edu.cn。杨洪涛, 硕士研究生, 研究方向为运动与骨骼肌内分泌, E-mail 为 yanghongtao109@163.com。通讯作者齐永芬, 博士, 教授, 研究方向为活性物质与心血管病理生理学, E-mail 为 yongfenqi@163.com。

细胞因子。Northern blot 分析显示 IL-15 mRNA 广泛存在于各种细胞和组织内,如上皮细胞、单核细胞、骨骼肌细胞及胎盘中高表达 IL-15 mRNA,心、肺、肝和肾等组织也有一定水平的 IL-15 mRNA 表达。IL-15 mRNA 有两种亚型,分别编码带有 48 个氨基酸和 21 个氨基酸信号肽的 IL-15 前体,虽然最终均形成含 114 个氨基酸的成熟 IL-15,但两种亚型所编码的 IL-15 功能并不相同,前者以分泌型为主,而后者则以储存型为主^[4]。IL-15 受体属于造血生长因子受体超家族成员,由 α 、 β 、 γ 三个亚基构成。 α 亚基为 IL-15 所特有, β 亚基与 IL-2 受体共用, γ 亚基与多种白细胞介素受体共用。IL-15R α 为 I 型跨膜蛋白, N 末端的 Sushi 位点决定 IL-15R 与其配体结合的亲和性。最近的研究表明 IL-15R α 在 IL-15 生物学效应的发挥中扮演重要角色,但是 IL-15R α 在信号转导中并不单独发挥作用,只有在 IL-2/IL-15R β 和 γ c 存在的情况下才能转导信号。IL-15 发挥其生物学效应主要是通过 IL-15 与其受体结合后激活 Janus 激酶和信号传导与转录激活因子 (JAK-STAT) 通路^[5] 和 Ras 与丝裂原活化蛋白激酶 (Ras-MAPK) 通路实现。与 IL-15 mRNA 类似,IL-15R α mRNA 也在多个组织和细胞中表达,如脑、小肠、肝脏、骨骼肌、肺、心、脂肪组织和肾,以及 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞 (NK) 等。

2 IL-15 的生物学效应

2.1 IL-15 与脂代谢

在脂肪组织,IL-15 促进脂质降解及脂肪酸氧化、抑制脂质合成,抑制其分化,最终减少体脂。Quinn 等^[3] 在离体培养脂肪分化 3T3-L1 细胞上发现 IL-15 显著抑制脂质合成。IL-15 还具有强大促进脂解的作用。Almendro 等^[6] 的研究表明 IL-15 不仅刺激脂肪组织水解,还加速肝脏、骨骼肌等多组织的脂肪酸氧化。Quinn 等^[3] 也发现,IL-15 还能促进分化的 3T3-L1 细胞表达和合成脂肪因子脂联素 (adiponectin),参与脂代谢的调节。IL-15 受体各亚型在 IL-15 调节脂代谢中有关键作用。Alvarez 等^[7] 发现,瘦素受体缺失 Zucker 大鼠 (fa/fa) IL-15 受体 γ c 亚基表达量降低了 84%,IL-15 的脂解作用减弱,表明 IL-15 对脂肪组织具有直接的调节作用。

2.2 IL-15 与炎症

IL-15 是机体重要的促炎症因子,IL-15 是共用受体 γ 的细胞因子家族成员 (包括 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 和 IL-21),其受体分布于树突细胞、自然

杀伤细胞及 CD $_8^+$ T 细胞,因此 IL-15 不仅可激活先天性免疫反应,也能激活获得性免疫反应,产生宿主保护效应^[4]。对 T 细胞和自然杀伤细胞,IL-15 具有强大的促增殖和促细胞毒作用;在中性粒细胞,IL-15 能增强其抗真菌和吞噬功能;在嗜酸性粒细胞,IL-15 能增强其抗凋亡的作用,并促进其分泌粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子,上调核因子 κ B (NF- κ B) 活性;在肥大细胞,IL-15 可作为一种生长因子促进其增殖;在单核巨噬细胞,IL-15 能促进其合成和分泌多种炎症因子;在 B 细胞,IL-15 对静止的 B 细胞无调节作用,IL-15 能促进活化的 B 细胞增殖,并与 CD40L 协同作用促进免疫球蛋白 A、G、M 的分泌。

IL-15 可通过直接或间接途径激活前炎症反应发挥免疫调节作用。IL-15 通过直接作用于多种免疫细胞发挥作用,如 Tsunobuchi 等^[8] 报道在 IL-15 或 IL-15R α 敲除的小鼠,自然杀伤细胞消失、CD $_8^+$ T 细胞、自然杀伤 T 细胞、树突细胞的数量均显著下降。外源性给予 IL-15 重组蛋白后,CD $_8^+$ T 细胞和自然杀伤细胞的免疫反应性恢复。IL-15 在活化的 CD $_8^+$ T 细胞向效应 CD $_8^+$ T 细胞转变,树突细胞启动自然杀伤细胞反应等中起着至关重要的作用。此外 IL-15 还能间接的调节其它前炎症因子,如干扰素、IL-17、IL-18 等多种细胞因子发挥炎症调节作用。

2.3 IL-15 与凋亡

IL-15 具有强大抗凋亡作用。早在 1997 年, Bulfone-Paus 等^[9] 的研究就显示 IL-15 完全阻断了抗-Fas 诱导的多系统的致死性凋亡的发生,认为 IL-15 是强大的凋亡抑制剂。随后,大量的研究报道显示,IL-15 的抗凋亡作用不仅局限在免疫系统,对机体的多数组织和细胞均具有抗凋亡的作用。

目前研究认为 IL-15 的抗凋亡机制主要与肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 相关。在对老年大鼠和终生能量摄入控制大鼠研究时发现,老年大鼠腓肠肌肌肉体积减小、凋亡增多,IL-15 的蛋白水平及其受体 mRNA 表达显著降低,而 TNF- α 、R1 型受体及 caspase-3、caspase-8 的表达均升高,提示 IL-15 对 TNF- α 的抑制减弱是凋亡发生的机制之一^[10]。外源性给予 IL-15 后,恶变质大鼠 TNF- α 的 R1 型和 R2 型受体的表达分别下降了 43% 和 64%。同时,该研究还发现 IL-15 显著抑制诱导型一氧化氮合酶的蛋白表达,使其降低 73%,减少了一氧化氮的生成,减轻凋亡的发生。此外,在淋巴细胞和树突细胞上发现 IL-15 促进抗凋亡因子 Bcl-2 家族成员

Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,发挥其抗凋亡作用^[11]。

2.4 IL-15 与蛋白质合成

与 IL-15 促进脂解的作用相反,IL-15 具有促进蛋白质合成的作用。Quinn 等^[12]研究发现 IL-15 可刺激已分化的肌细胞和肌纤维肌球蛋白重链含量增加,为一种促同化因子。在给小鼠 C2 骨骼肌肌原细胞转染 IL-15 后,肌球蛋白重链、 α -actin 的蛋白表达提高了 5 倍^[13]。IL-15 促进骨骼肌蛋白合成的作用与过氧化体增植物激活型受体 δ (PPAR- δ) 有关^[14],当 PPAR- δ 过表达或 PPAR- δ 激动剂存在时,IL-15 的作用被抑制。此外,也有研究发现,IL-15 并不促进骨骼肌蛋白质合成,而是抑制其降解。Busquets 等^[15]研究表明,在离体的伸趾长肌,IL-15 (100 μ g/L) 孵育后,蛋白分解率显著下降,而蛋白合成没有改变,氨基酸的摄入无变化。Carbó 等给成年大鼠注射 IL-15 后 7 天,蛋白质的降解速度显著降低,同时蛋白质合成的速率也相应降低。还有研究表明 IL-15 还可逆转 TNF- α 诱导的蛋白质降解。可见,IL-15 在骨骼肌具有促进蛋白质合成、抑制蛋白质降解等作用。

3 IL-15 的病理生理学意义

3.1 IL-15 与肥胖

在肥胖人群,血清 IL-15 水平及骨骼肌 IL-15 mRNA 表达与正常体重人群相比均显著下降。Nielsen 等^[16]在对 199 名实验对象进行血浆 IL-15 测定后发现,血浆 IL-15 水平与总脂肪体积、躯干脂肪体积和脂肪体积百分数成显著负相关,骨骼肌 IL-15 mRNA 与肥胖各参数也呈负相关。

IL-15 能显著减少体脂的生成,控制肥胖。在连续 7 天注射 IL-15 (100 μ g/kg 体重)、没有减少摄食的前提下,成年大鼠白色脂肪组织体积减少,血甘油三酯的含量降低、血浆极低密度脂蛋白甘油三酯水平降低,脂蛋白脂酶的活性降低,肝脏、脂肪组织脂质生成率下降,在脂肪组织,葡萄糖转化为脂肪的比率降低^[17],表明 IL-15 有显著地减轻体脂的作用。此外,IL-15 基因敲除小鼠,体重显著增加,但其摄食无显著增多。在基因敲除小鼠外源性给予 IL-15 后,体重出现与摄食无关的显著减轻。而在 IL-15 过表达小鼠,体内脂肪垫横截面积均显著下降。以上结果表明 IL-15 减少脂肪组织、尤其是白色脂肪组织的体积,提示 IL-15 在体重控制方面有着重要作用^[18]。

3.2 IL-15 与动脉粥样硬化

炎症是 As 发生的重要机制^[19,20]。As 发生时,斑块处 IL-15 及其受体的表达显著上调。在 ApoE 基因敲除的小鼠,经过 10 周和 20 周的高脂膳食喂养后,主动脉斑块处的 IL-15 mRNA 表达上调。人 As 斑块的免疫组织化学结果显示,IL-15 的表达在平滑肌细胞 (VSMC) 和内皮细胞均显著增强,提示内源性 IL-15 在 As 中有重要的病理生理学意义。此外无论急性、还是慢性冠心病患者,循环中 IL-15 的水平均显著升高,IL-15 的基因多态性与冠心病的发生也有着密切联系^[21]。

IL-15 在 As 中的作用还存在争论。有研究在低密度脂蛋白受体 (LDLR) 基因敲除的小鼠模型上利用 IL-15 DNA 疫苗技术中和 IL-15 的表达后发现,As 斑块面积显著减小,但斑块中巨噬细胞的数量增加^[22],提示,As 发生时 IL-15 确实能减小斑块面积,但斑块的稳定性也下降。研究发现,体外培养的 As 平滑肌 IL-15 及其受体的表达均显著升高,升高的 IL-15 通过促进血小板源性生长因子 (PDGF) 的表达诱导 VSMC 增殖,促进动脉斑块的稳定性和完整性,避免血管破裂和血栓的形成^[23]。而 Iwasaki 等^[24]发现 IL-15 抑制 PDGF 诱导的 VSMC 增殖,减轻血管内膜增厚,抑制 VSMC 增殖,抑制 As 的发展。Cercek^[25]等发现小鼠颈动脉外膜损伤后,血管中膜及新生内膜 IL-15 及其受体 α 的表达增强,抑制内源性 IL-15 后发现内膜显著增厚,提示 IL-15 有减轻内膜增厚的作用。离体实验表明,IL-15 处理显著抑制血清诱导的 VSMC 增殖。

IL-15 除对 VSMC 的调节作用外,Houtkamp 等^[26]研究发现,IL-15 mRNA 和蛋白表达在脂质斑块处表达,并且 IL-15 和 CD40 阳性 T 细胞共定位在一起,提示 As 时,IL-15 可引起非抗原依赖的 T 细胞激活,参与 As 的发展。

3.3 IL-15 与 2 型糖尿病

在 2 型糖尿病的人群,与正常人相比,血浆 IL-15 的水平、骨骼肌 IL-15 mRNA 表达及骨骼肌 IL-15 的蛋白表达均没有显著变化^[16],提示 IL-15 与 2 型糖尿病的发生可能没有直接关系。

IL-15 促进骨骼肌葡萄糖的摄入,Busquets 等^[15]在体研究发现,注射单次剂量 IL-15 (100 mg/kg 体重)后,葡萄糖摄入增加;大鼠离体伸趾长肌进行 IL-15 孵育后发现,骨骼肌葡萄糖的摄入提高;同样,在离体培养的 C2C12 细胞,IL-15 促进葡萄糖的摄入与 GLUT-4 mRNA 表达增加相关,提示

IL-15 对骨骼肌胰岛素敏感性的改善有显著的作用。此外研究还表明 IL-15 使葡萄糖代谢速率加快,提示 IL-15 不仅提高骨骼肌对葡萄糖的摄入,同时还促进葡萄糖的氧化利用。IL-15 促进骨骼肌脂肪的氧化,给大鼠持续注射 IL-15(100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)后发现,骨骼肌脂质氧化作用显著增强,在对伸趾长肌进行 IL-15 孵育后,脂肪酸转运进入线粒体的速率显著加快,脂肪酸氧化率升高^[6]。IL-15 有可能是通过调节骨骼肌、脂肪组织等胰岛素作用的靶器官的糖、脂代谢,从而间接改善机体胰岛素抵抗。

3.4 IL-15 与肿瘤

IL-15 及 IL-15R α 在多种肿瘤细胞中均有大量表达,如 T 细胞白血病、皮肤 T 细胞淋巴瘤、黑色素瘤、小细胞肺癌、结肠癌等等多种肿瘤细胞。但 IL-15 在肿瘤发生中作用的研究结果并不一致。

有研究表明,由于 IL-15 强大的抗凋亡作用,因此肿瘤细胞中 IL-15 的旁/自分泌增加在肿瘤的发生、生长、转移中有着重要的促进作用。在前列腺癌细胞,IL-15 可促进其迁移。在结肠癌细胞,IL-15 的表达促进了癌细胞的生长、浸入、黏膜增生及转移,促进了癌细胞活力。此外,IL-15 还具有促血管生成的作用,也是其促进肿瘤生长的原因之一^[27]。

但同时,也有大量研究表明,IL-15 能增强机体对肿瘤的免疫能力,是一种抗肿瘤因子。在连续注射 IL-15 能显著抑制 MCA-205 系肉瘤肺转移的发生,在小鼠的黑色素瘤模型,IL-15 治疗可促进肿瘤细胞的消退,大量临床研究也表明,利用 IL-15 治疗对多种肿瘤均有显著的抑制作用^[28]。进一步研究发现,IL-15 的抗肿瘤作用是通过促进自然杀伤细胞和/或 CD $_8^+$ 细胞的作用而实现的。最近有研究表明,IL-15 自身也具有强大的抗肿瘤作用,而不需要通过 NK 细胞和 CD $_8^+$ 细胞介导^[29]。

3.5 IL-15 与肌肉萎缩

骨骼肌萎缩时,IL-15 及其受体的表达被上调。在生理状况下发生的肌肉萎缩,如老龄化、肌肉去负荷引发的骨骼肌萎缩时^[30],IL-15 mRNA 表达水平平均增加。此外在病理性肌萎缩的小鼠,IL-15 的蛋白也显著升高^[31],提示 IL-15 参与了肌萎缩的调节。

大量研究报道表明 IL-15 具有强大的抗肌肉萎缩的作用。Carbó 等^[32]报道在肿瘤诱导的大鼠恶变模型上,IL-15 处理胫骨骨骼肌蛋白降解率下降,骨骼肌萎缩显著减轻,甚至恢复到正常水平。在另一种肌萎缩疾病杜氏肌营养不良的模型 mdx 小鼠上^[31],IL-15 处理使膈肌肌纤维横断面面积显著增加,胶原含量显著减少,膈肌力量增强,小鼠的呼吸功

能显著改善,结果提示 IL-15 对神经肌肉障碍引发的肌萎缩具有显著的治疗作用。

4 小结与展望

自上世纪 80 年代心脏的内分泌功能被发现后,脂肪组织、骨骼肌组织、骨组织、胃肠道等多种组织和器官的内分泌功能都浮出水面,并且越来越多的研究证实,它们所分泌的活性物质有着十分重要的生理和病理生理学意义,此将为多种疾病的治疗提供新的思路和途径。

IL-15 是细胞因子家族成员,IL-15 及其受体在骨骼肌中大量表达,有研究认为骨骼肌分泌的 IL-15 是循环中的主要来源。IL-15 具有非常丰富的生物学功能,其抗炎、抗凋亡、促进糖、脂代谢等作用在多种代谢性疾病中均有潜在的防治意义。目前有学者提出不运动疾病组的概念^[33],运动缺乏是多种疾病的危险因素,而运动缺乏是否可能导致骨骼肌 IL-15 的合成和作用减弱,促进代谢性疾病发生、发展将是继续研究的热点。

[参考文献]

- [1] Pedersen BK, Edward F. Adolph distinguished lecture: muscle as an endocrine organ; IL-6 and other myokines [J]. *J Appl Physiol*, 2009, 107 (4): 1 006-014.
- [2] Nielsen S, Pedersen BK. Skeletal muscle as an immunogenic organ [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8 (3): 346-351.
- [3] Quinn LS, Strait-Bodey L, Anderson BG, et al. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2005, 29 (6): 449-457.
- [4] Di SA, Calarota SA, Vidali F, et al. Role of IL-15 in immune-mediated and infectious diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22 (1): 19-33.
- [5] Rafei M, Jian H, Annabi B, et al. A GM-CSF and IL-15 fusokine leads to paradoxical immunosuppression in vivo via asymmetrical JAK/STAT signaling through the IL-15 receptor complex [J]. *Blood*, 2007, 109 (5): 2 234-242.
- [6] 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, 1 761 (1): 37-42.
- [7] Alvarez B, Carbó N, López-Soriano J, et al. Effects of interleukin-15 (IL-15) on adipose tissue mass in rodent obesity models: evidence for direct IL-15 action on adipose tissue [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1 570 (1): 33-37.
- [8] Tsunobuchi H, Nishimura H, Goshima F, et al. A protective role of interleukin-15 in a mouse model for systemic infection with herpes simplex virus [J]. *Virology*, 2000, 275 (1): 57-66.
- [9] Bulfone-Paus S, Ungureanu D, Pohl T, et al. Interleukin-15 pro-

- fects from lethal apoptosis in vivo [J]. *Nat Med*, 1997, 3 (10): 1124-128.
- [10] Marzetti E, Carter CS, Wohlgemuth SE, et al. Changes in IL-15 expression and death-receptor apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle with aging and life-long calorie restriction [J]. *Mech Ageing Dev*, 2009, 130 (4): 272-280.
- [11] Malamut G, El Machhour R, Montuquet N, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120 (6): 2131-143.
- [12] Quinn LS, Haugk KL, Grabstein KH. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle [J]. *Endocrinology*, 1995, 136 (8): 3669-672.
- [13] Quinn LS, Anderson BG, Drivdahl RH, et al. Overexpression of interleukin-15 induces skeletal muscle hypertrophy in vitro: implications for treatment of muscle wasting disorders [J]. *Exp Cell Res*, 2002, 280 (1): 55-63.
- [14] Fuster G, Busquets S, Figueras M, et al. PPARdelta mediates IL15 metabolic actions in myotubes: effects of hyperthermia [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 24 (1): 63-68.
- [15] Busquets S, Figueras M, Almendro V, et al. Interleukin-15 increases glucose uptake in skeletal muscle. An antidiabetogenic effect of the cytokine [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760 (11): 1613-617.
- [16] Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, et al. Association between interleukin-15 and obesity: interleukin-15 as a potential regulator of fat mass [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (11): 4486-493.
- [17] 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.
- [18] Quinn LS, Anderson BG. Interleukin-15, IL-15 receptor-alpha, and obesity: Concordance of laboratory animal and human genetic studies [J]. *J Obes*, 2011, 2011: 456-347.
- [19] 刘 淼, 纪求尚, 张 运, 等. 不同炎症标志物对冠状动脉病变的预测价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (9): 725-728.
- [20] 朱平先. 相关炎症因子与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (3): 283.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] van der Meer JJ, de Boer 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.
- [24] Iwasaki S, Minamisawa S, Yokoyama U, et al. Interleukin-15 inhibits smooth muscle cell proliferation and hyaluronan production in rat ductus arteriosus [J]. *Pediatr Res*, 2007, 62 (4): 392-398.
- [25] Cercek M, Matsumoto M, Li H, et al. Autocrine role of vascular IL-15 in intimal thickening [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339 (2): 618-623.
- [26] Houtkamp MA, van Der Wal AC, de Boer OJ, et al. Interleukin-15 expression in atherosclerotic plaques: an alternative pathway for T-cell activation in atherosclerosis [J]? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (7): 1208-213.
- [27] Budagian V, Bulanova E, Paus R, et al. IL-15/IL-15 receptor biology: a guided tour through an expanding universe [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17 (4): 259-280.
- [28] Jakobisiak M, Golab J, Lasek W. Interleukin 15 as a promising candidate for tumor immunotherapy [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2011, 22 (2): 99-108.
- [29] Davies E, Reid S, Medina MF, et al. IL-15 has innate anti-tumor activity independent of NK and CD8 T cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 88 (3): 529-536.
- [30] Pistilli EE, Siu PM, Alway SE. Interleukin-15 responses to aging and unloading-induced skeletal muscle atrophy [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292 (4): C1298-304.
- [31] Harcourt LJ, Holmes AG, Gregorevic P, et al. Interleukin-15 administration improves diaphragm muscle pathology and function in dystrophic mdx mice [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166 (4): 1131-141.
- [32] Carbó N, López-Soriano J, Costelli P, et al. Interleukin-15 antagonizes muscle protein waste in tumour-bearing rats [J]. *Br J Cancer*, 2000, 83 (4): 526-531.
- [33] Pedersen BK. The disease of physical inactivity and the role of myokines in muscle-fat cross talk [J]. *J Physiol*, 2009, 587 (Pt 23): 5559-568.

(此文编辑 李小玲)