

· 综述 ·

白细胞介素-15 与糖脂代谢

杨琴 程庆丰

【摘要】 白细胞介素-15(IL-15)作为一个多效能的细胞因子在免疫及代谢领域均受到广泛关注和探究。研究表明,IL-15 在胰岛素抵抗和糖、脂代谢中扮演重要角色。IL-15 可通过促进葡萄糖转运及增加胰岛素敏感性、抑制脂肪合成、调节脂肪分布等途径调节糖、脂代谢。

【关键词】 白细胞介素-15;糖代谢;脂代谢;糖尿病;肥胖

Relationship of interleukin-15 and glycolipid metabolism Yang Qin, Cheng Qingfeng. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Corresponding author: Cheng Qingfeng, Email: cqf19760516@163.com

【Abstract】 Interleukin 15 (IL-15) has been widely involved and explored as a multi-potent cytokine in immune and metabolic fields. Studies show that IL-15 plays an important role in insulin resistance, glycolipid metabolism. IL-15 regulates glycolipid metabolism through multiple ways such as promoting glucose transport, improving insulin sensitivity, inhibiting synthesis of lipid, and regulating lipid distribution.

【Key words】 Interleukin 15; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Diabetes mellitus; Obesity

肥胖和糖尿病关系密切,中国超重与肥胖人群的糖尿病患病率分别为 12.8% 和 18.5%,而在糖尿病患者中超重比例为 41%、肥胖比例为 24.3%^[1-2]。无论肥胖或糖尿病,均存在糖、脂代谢紊乱。白细胞介素(IL)-15 作为骨骼肌细胞分泌的肌肉因子,除了在天然免疫和获得性免疫中发挥举足轻重的作用外,在糖代谢及脂代谢过程中也发挥重要作用。

1 IL-15 及其受体的生物学特征

1.1 IL-15 IL-15 是一个多效能的细胞因子,最早于 1994 年由 Grabstain 等在猴肾上皮细胞系 CV-1/EBNA 上清液中发现,因 IL-15 具有强大的抗凋亡特性,其在肿瘤细胞繁殖过程中发挥细胞因子作用,IL-15 及 IL-15 受体(IL-15R) α mRNA 在多种肿瘤细胞中均有较高表达。IL-15 分子中 4 个 α 螺旋的立体结构与其他细胞因子(如 IL-2 和 IL-6)相似,即均属于螺旋细胞因子家族。IL-15 可与 IL-2 受体的 β 链和 γ 链结合并发挥其生物学效应。

IL-15 由多种类型的细胞产生,包括巨噬细胞、肌细胞、成纤维细胞、上皮细胞、角质形成细胞、星形胶质细胞和骨髓基质细胞。IL-15 mRNA 在心脏、肺、肝、肾中均可检测到,但在骨骼肌和胎盘中表达最丰富^[3]。因此很多研究者提出,IL-15 可能作为肌肉组织来源的一种内分泌因子调控机体组成,可称

为肌肉因子,并受生长激素的调控^[4-5]。在免疫方面,IL-15 是记忆性 CD8⁺ T 细胞、自然杀伤细胞、固有淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞存活及活化所需的重要促炎细胞因子。IL-15 参与多种自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、炎性肠病、银屑病和自身免疫性 1 型糖尿病的发病^[6]。在免疫系统中,IL-15 还可刺激 T 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞和嗜中性粒细胞的增殖和分化^[7]。

1.2 IL-15R IL-15R α 通过与 IL-15 在胞内结合来影响 IL-15 的转运和分泌。IL-15R 复合物由 3 个亚基构成,分别是 α 、 β 和 γ c 亚基,它们构成了一种复杂的异源三聚体形式,其中 β 和 γ c 亚基为 IL-15R 与 IL-2 受体共用,主要发挥信号转导功能^[8]。 α 亚基是 IL-15 所特有的,与 IL-15 具有高度亲和力。 α 亚基的基因具有复杂的生物化学特征,其通过编码产生膜结合及可溶性的两种形式调节 IL-15 的分泌及生物活性。该基因位于人染色体的 10P,其位置与肥胖和 2 型糖尿病易感基因位点有关^[9]。

IL-15R 的 β 亚基招募 Janus 激酶(JAK)-1, γ 亚基招募 JAK-3, IL-15 可以使 JAK-1 和 JAK-3 的酪氨酸磷酸化,并迅速诱导形成信号转导与转录激活因子(STAT)3 以及 STAT5 的 DNA 结合复合物,同时 STAT3 和 STAT5 也发生酪氨酸磷酸化,最终定位到细胞核的相关位点,结合特定的 DNA 序列并激活下游基因的转录和表达,对免疫和炎症反应的产生及 T 细胞的增殖和分化具有重要的调节作用^[10]。JAK2/STAT5 及酪氨酸激酶(Tyk)2/STAT6 可以抑

制肥大细胞凋亡,促进肥大细胞的增殖。此外,IL-15也可通过磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、Ras/Raf和c-Jun氨基末端激酶(JNK)/激活蛋白1途径促进细胞分化和增殖^[11]。在核因子- κ B抑制蛋白激酶/核因子- κ B通路中,IL-15通过增加核因子- κ B的转录活性,促进其在自然杀伤细胞、骨髓细胞及内皮细胞中的表达^[12-13]。

2 IL-15与糖代谢

多项研究提示,IL-15可改善饮食诱导的肥胖小鼠的葡萄糖代谢和胰岛素敏感性,通过转基因方式使饮食诱导的肥胖小鼠高表达人IL-15时,其空腹血糖水平显著降低,糖耐量和胰岛素敏感性得到改善^[14-15]。

2.1 促进葡萄糖的转运 早期有研究发现,给小鼠注射IL-15可增加骨骼肌摄入葡萄糖。进一步研究发现,IL-15可促进小鼠成肌细胞(C2C12细胞)葡萄糖转运蛋白-4 mRNA的表达增加。新近研究显示,与对照小鼠相比,骨骼肌特异性过表达IL-15的转基因小鼠在高脂喂养后总的体脂量及腹内脂肪含量下降,胰岛素敏感性增加。骨骼肌组织参与脂肪酸代谢的基因如SIRT1、SIRT4及解耦联蛋白2表达改变^[16]。对C2C12细胞给予不同浓度的IL-6、IL-8、IL-15联合处理,观察它们对胰岛素刺激的葡萄糖转运的作用,发现IL-6、IL-8、IL-15联合可通过增加AMP活化蛋白激酶的磷酸化,从而增加C2C12细胞葡萄糖的转运。也有文献报道,IL-15通过JAK3、STAT3信号通路调节糖代谢,也可通过PI3K/Akt通路促进肌细胞的葡萄糖摄取和脂质合成^[12,16]。有研究认为,IL-15的作用在一定程度上类似于胰岛素,可促进骨骼肌摄取葡萄糖,增加培养的C2C12细胞葡萄糖的摄取,增加葡萄糖氧化分解为CO₂及脂肪合成,这些作用可能与增加葡萄糖转运蛋白-4 mRNA的表达有关,表明胰岛素敏感性增加,因此,有学者提出IL-15在未来可能成为一种降糖药物^[17]。

2.2 改善胰岛素抵抗 肿瘤坏死因子(TNF)- α 通过促进炎症反应,增加胰岛素抵抗,而运动诱导产生的内源性IL-15可通过影响TNF- α 的中间代谢,减弱TNF- α 的促炎作用,从而改善2型糖尿病或肥胖者的胰岛素抵抗^[18]。IL-15作为促炎细胞因子,可能通过降低体重和增加能量消耗,提高胰岛素敏感性。人类和啮齿类动物的证据显示,IL-15可以增强能量消耗,以使机体避免发生肥胖和2型糖尿病,其机制可能与IL-15通过激活棕色脂肪诱导能量消耗有关,但IL-15调节能量消耗的机制研究尚不充分^[7]。

与健康对照者相比,1型糖尿病患者血清IL-15水平显著升高,IL-15水平较高的患者同时具有较高水平的HbA1c,但急性高血糖事件和IL-15水平无

关^[19]。也有报道提出,链脲佐菌素诱导1型糖尿病大鼠血清IL-15水平与正常大鼠差异无统计学意义,但骨骼肌IL-15水平在运动后升高^[20]。一项关于2型糖尿病患者的研究提示,血清IL-15水平降低,与HbA1c水平无关^[21]。目前关于糖尿病患者血清IL-15水平及其对血糖影响的相关研究数据相对较匮乏,仍需进一步探究。

3 IL-15与脂代谢

研究表明,IL-15转基因小鼠过表达IL-15后体重减轻,而IL-15基因敲除小鼠在不改变食欲的前提下体重显著增加;IL-15治疗可显著降低IL-15基因敲除小鼠及饮食诱导肥胖小鼠的体重^[22]。另外,IL-15R α 基因敲除小鼠表现出抵抗肥胖表型,机体及肝脏脂肪堆积均较少^[23]。IL-15可增加全身能量代谢,IL-15R α 基因敲除小鼠的耗氧量及骨骼肌脂肪酸的利用率均增加^[24]。此外,与正常体重的人群相比,肥胖患者血清IL-15水平显著降低。这些结果表明,IL-15可能参与了脂肪组织调节并且与肥胖相关^[22]。

首先,IL-15可抑制脂肪合成。给予健康大鼠皮下注射IL-15(100 μ g/kg)7 d后,发现白色脂肪组织量减少约33%,血浆甘油三酯水平降低20%,但并未影响食物摄入量,推测IL-15具有抑制白色脂肪组织沉积的作用。另外,IL-15也可降低白色脂肪组织的脂蛋白脂肪酶活性以及脂肪合成率,却未改变脂肪组织的脂肪降解率。单纯静脉注射IL-15(100 μ g/kg体重)可显著减少大鼠肠道对甘油三酯的吸收(22%),但是,它并未影响外源性脂质的氧化或¹⁴C-三油酸甘油酯的组织吸收^[25]。IL-15通过p42/p44丝裂原活化蛋白激酶信号通路抑制脂肪细胞的增殖,通过STAT5信号通路影响脂肪细胞的分化,通过应激活化蛋白激酶/JNK通路促进脂肪细胞凋亡^[26]。另外,研究报道IL-15也可以通过过氧化物酶体增殖物活化受体影响棕色脂肪组织的产热,通过影响脂质氧化及脂肪组织产热参与能量消耗调节^[27]。

研究表明,血浆IL-15水平与总脂肪量、躯干脂肪量、脂肪量百分比呈负相关(P 均 <0.05),且相关性独立于糖尿病。IL-15在人类骨骼肌中大量表达,骨骼肌IL-15 mRNA的表达与体重指数呈负相关^[28]。IL-15可减少小鼠内脏脂肪含量,但并不减少皮下脂肪量。上述资料均表明,IL-15可能在肌肉-脂肪的“交叉对话”中发挥调节内脏脂肪含量的作用。

综上所述,IL-15预防和治疗肥胖及2型糖尿病的潜力引起了广泛关注,目前的研究提示,其有减少脂肪、减轻体重、改善脂质和葡萄糖代谢、减少白色脂肪组织炎症反应、增强线粒体功能,改变肌肉纤维

组成及减轻内质网应激的功能^[14]。虽然部分功能尚存在争议,但外源给予或内源产生的 IL-15 预防和治疗肥胖及 2 型糖尿病的具体调控机制值得进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (12) : 1090-1101. DOI: 10. 1056/NEJMoa0908292.
- [2] Hou X, Lu J, Weng J, et al. Impact of waist circumference and body mass index on risk of cardiometabolic disorder and cardiovascular disease in Chinese adults: a national diabetes and metabolic disorders survey[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3) : e57319. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0057319.
- [3] Karstoft K, Pedersen BK. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19 (4) : 270-275. DOI: 10. 1097/MCO. 0000000000000283.
- [4] Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk[J]. *J Physiol*, 2009, 587 (Pt 23) : 5559-5568. DOI: 10. 1113/jphysiol. 2009. 179515.
- [5] Vijayakumar A, Wu Y, Sun H, et al. Targeted loss of GHR signaling in mouse skeletal muscle protects against high-fat diet-induced metabolic deterioration[J]. *Diabetes*, 2012, 61 (1) : 94-103. DOI: 10. 2337/db11-0814.
- [6] Bobbala D, Mayhue M, Menendez A, et al. Trans-presentation of interleukin-15 by interleukin-15 receptor alpha is dispensable for the pathogenesis of autoimmune type 1 diabetes[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14 (7) : 590-596. DOI: 10. 1038/cmi. 2015. 102.
- [7] Ye J. Beneficial metabolic activities of inflammatory cytokine interleukin 15 in obesity and type 2 diabetes[J]. *Front Med*, 2015, 9 (2) : 139-145. DOI: 10. 1007/s11684-015-0377-z.
- [8] Duitman EH, Orinska Z, Bulanova E, et al. How a cytokine is chaperoned through the secretory pathway by complexing with its own receptor: lessons from interleukin-15 (IL-15) /IL-15 receptor alpha[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28 (15) : 4851-4861. DOI: 10. 1128/MCB. 02178-07.
- [9] 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 : 456347. DOI: 10. 1155/2011/456347.
- [10] 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. DOI: 10. 1016/j. cytogfr. 2006. 05. 001.
- [11] Chenoweth MJ, Mian MF, Barra NG, et al. IL-15 can signal via IL-15R α , JNK, and NF- κ B to drive RANTES production by myeloid cells[J]. *J Immunol*, 2012, 188 (9) : 4149-4157. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1101883.
- [12] Vallabhapurapu S, Powolny-Budnicka I, Riemann M, et al. Rel/NF-kappaB family member RelA regulates NK1. 1- to NK1. 1 + transition as well as IL-15-induced expansion of NKT cells[J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38 (12) : 3508-3519. DOI: 10. 1002/eji. 200737830.
- [13] Stone KP, Kastin AJ, Pan W. NFkB is an unexpected major mediator of interleukin-15 signaling in cerebral endothelia[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28 (1) : 115-124. DOI: 10. 1159/000331720.
- [14] 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. DOI: 10. 1111/obr. 12567.
- [15] Barra NG, Chew MV, Holloway AC, et al. Interleukin-15 treatment improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in obese mice[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14 (2) : 190-193. DOI: 10. 1111/j. 1463-1326. 2011. 01495. x.
- [16] Gray SR, Kamolrat T. The effect of exercise induced cytokines on insulin stimulated glucose transport in C2C12 cells[J]. *Cytokine*, 2011, 55 (2) : 221-228. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2011. 04. 019.
- [17] 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) : 1613-1617. DOI: 10. 1016/j. bbagen. 2006. 09. 001.
- [18] Sánchez-Jiménez R, Alvarado-Vásquez N. IL-15 that a regulator of TNF- α in patients with diabetes mellitus type 2[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 80 (6) : 776-777. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2013. 03. 009.
- [19] Kuczyński S, Winiarska H, Abramczyk M, et al. IL-15 is elevated in serum patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 69 (3) : 231-236. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2005. 02. 007.
- [20] Molanouri Shamsi M, Hassan ZH, Gharakhanlou R, et al. Expression of interleukin-15 and inflammatory cytokines in skeletal muscles of STZ-induced diabetic rats: effect of resistance exercise training[J]. *Endocrine*, 2014, 46 (1) : 60-69. DOI: 10. 1007/s12020-013-0038-4.
- [21] Al-Shukaili A, Al-Ghafri S, Al-Marhoobi S, et al. Analysis of inflammatory mediators in type 2 diabetes patients[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013 : 976810. DOI: 10. 1155/20131976810.
- [22] Barra NG, Reid S, MacKenzie R, et al. Interleukin-15 contributes to the regulation of murine adipose tissue and human adipocytes[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18 (8) : 1601-1607. DOI: 10. 1038/oby. 2009. 445.
- [23] Loro E, Seifert EL, Moffat C, et al. IL-15R α is a determinant of muscle fuel utilization, and its loss protects against obesity[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309 (8) : R835-R844. DOI: 10. 1152/ajpregu. 00505. 2014.
- [24] He Y, Wu X, Khan RS, et al. IL-15 receptor deletion results in circadian changes of locomotor and metabolic activity[J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 41 (2) : 315-321. DOI: 10. 1007/s12031-009-9319-z.
- [25] Almendro V, Carbó N, Busquets S, et al. Interleukin-15 decreases lipid intestinal absorption[J]. *Int J Mol Med*, 2005, 15 (6) : 963-967.
- [26] Luo DX, Cao DL, Xiong Y, et al. A novel model of cholesterol efflux from lipid-loaded cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31 (10) : 1243-1257. DOI: 10. 1038/aps. 2010. 93.
- [27] 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. DOI: 10. 1038/oby. 2007. 47.
- [28] 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) : 4486-4493. DOI: 10. 1210/jc. 2007-2561.

(收稿日期: 2017-06-26)