

DOI: 10.13376/j.cbls/2017023

文章编号: 1004-0374(2017)02-0174-05

胰腺星状细胞在胰腺内外分泌疾病中的作用

董贝贝, 吴春华, 祝祥云, 李玲*

(东南大学附属中大医院内分泌科, 东南大学糖尿病研究所, 南京 210009)

摘要: 胰腺纤维化是胰腺炎、胰腺癌主要的病理学特征。活化的胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC) 是胰腺炎致胰腺纤维化的主要效应细胞, 在胰腺炎与胰腺癌的纤维化进程中发挥重要作用。近期研究发现, PSC 也存在于糖尿病动物胰岛中, 可能参与糖尿病胰岛纤维化及 β 细胞衰竭的发展进程。现就 PSC 与胰腺炎、胰腺癌及糖尿病关系的研究进展作一综述。

关键词: 胰腺星状细胞; 胰腺炎; 胰腺癌; 糖尿病

中图分类号: R329.2; R576; R587.1 **文献标志码:** A

Role of pancreatic stellate cell in pancreatic endocrine and exocrine diseases

DONG Bei-Bei, WU Chun-Hua, ZHU Xiang-Yun, LI Ling*

(Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Institute of Diabetes, Southeast University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Pancreatic fibrosis is a characteristic feature of chronic pancreatitis and of desmoplastic reaction associated with pancreatic cancer. Activated pancreatic stellate cell (PSC) plays a pivotal role in fibrogenesis associated with pancreatitis. PSC is strongly related to the progression of fibrosis in pancreatitis and pancreatic cancer. Recent studies identified PSC in the fibrotic islets, suggesting that PSC might play an important role in this process. This review summarizes the current literatures addressing the interactions between PSC and pancreatic diseases, including pancreatitis, pancreatic cancer and diabetes mellitus.

Key words: pancreatic stellate cell; pancreatitis; pancreatic cancer; diabetes mellitus

胰腺是具有内、外分泌功能的特殊实质性腺器官, 其内、外分泌部的解剖结构和生理功能紧密相关, 任何疾病影响其中之一, 必然会影响另一部分^[1]。常见的胰腺内分泌疾病包括糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 和胰岛素瘤等; 胰腺外分泌疾病包括急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP)、慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 和胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 等。内分泌功能受损如 DM, 严重时影响外分泌腺; 而外分泌腺功能失常如 CP, 也可进行性破坏胰岛细胞, 导致继发于 CP 的胰源型糖尿病 /3c 型糖尿病 (type 3 diabetes mellitus, T3cDM)^[2]。近来研究发现, 胰腺内、外分泌部均存在胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC)。PSC 位于胰腺外分泌部的导管周围和小叶腺泡之间^[3], 以及胰腺内分泌部的胰岛中^[4-8]。由此推测, PSC 这种特定的组织分布, 可能与胰腺内、外分泌疾病有潜在的联系。

本文就 PSC 与胰腺内、外分泌疾病关系的研究进展作一综述。

1 PSC的特性

1982年, Watar等^[9]首次报道在鼠的胰腺中发现了具有维生素A储存能力的细胞, 但直到1998年德国学者 Bachem等^[3]才成功地从人和鼠的胰腺基质中分离出这种细胞, 并命名为PSC。PSC最明显的特征是胞浆内含有大量的维生素A脂滴, 正常呈静止状态, 细胞呈梭形或星形, 结蛋白和细胞骨架蛋白染色均呈阳性。静止的PSC受到致病因子的

收稿日期: 2016-06-18; 修回日期: 2016-08-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(81570739, 81270010); 中央高校基本科研业务费(2242015K42049)

*通信作者: E-mail: li-ling76@hotmail.com; Tel: 025-82372012

刺激而活化, 细胞发生以下特征性变化, 包括视黄醇类消失、有收缩性、明显增殖、趋化集聚、生成

大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和释放各种细胞因子 (图 1)^[10]。

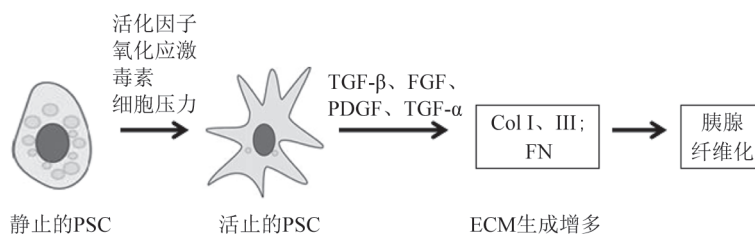


图1 PSC的活化与胰腺纤维化的关系

研究表明, 细胞因子、氧化应激、毒素及细胞压力等促 PSC 活化因素, 可通过 MAPK 途径、PI3K/Akt 通路、TGF- β /Smad 信号通路、PPAR- γ 通路、Rho-ROCK 通路、Janus 活化激酶 / 信号换能器和转录激活子 (JAK/STAT) 信号通路、LPS 途径及 Wnt/ β -catenin 信号通路等活化、调控 PSC 的转归。活化的 PSC 增殖活跃、趋化、集聚, 合成和分泌大量的 ECM, 并表达降解 ECM 相关的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、基质金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) 以及 RECK 等, 提示 PSC 既能调节合成又能调节降解 ECM, 在胰腺纤维化的 ECM 代谢失衡中发挥重要作用^[11]。

近期研究发现, PSC 也具有以下新功能。(1) 祖 / 干细胞功能: Mato 等^[12] 报道, 从米托蒽醌处理的哺乳期大鼠中分离出膨大的胰腺细胞, 该细胞表现出类 PSC 样形态, 表达干细胞标记物 ABCG2 转运蛋白, 且细胞分化后可分泌胰岛素, 提示 PSC 可能具有干细胞的特性。(2) 免疫细胞功能: Shimizu 等^[13] 发现, PSC 可内吞死亡的腺泡细胞和中性粒细胞, 可能具有类巨噬细胞样功能。PSC 表达病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMP) 的 TOLL 样受体 (Toll-like receptor), 提示 PSC 可参与胰腺的固有免疫应答^[14]。(3) 介导胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 引起胰腺消化酶的分泌: PSC 表达 CCK 受体 1 和 2^[15], CCK 与 PSC 上相应受体结合后产生乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach), 而 Ach 与腺泡细胞上的 M 受体结合, 最终促进消化酶的分泌^[16]。因而, PSC 可能参与调节 CCK 引起的胰腺外分泌。随着 PSC 生物学功能研究的不断深入, PSC 在胰腺内、外分泌疾病中的作用越来越受到重视。

2 PSC与外分泌疾病

2.1 PSC与胰腺炎

胰腺炎是多由过度饮酒和胆道疾病等因素引起的胰腺炎症反应, 按照病程可以分为急性胰腺炎和慢性胰腺炎。

2.1.1 PSC与急性胰腺炎(AP)

AP 是多种原因引起胰酶瀑布式激活导致胰腺组织及其周围组织自我消化所引起的化学性炎症反应^[17]。AP 时各种损伤刺激因子, 如炎症介质、氧化应激和乙醇及其代谢产物等可激活 PSC, 活化的 PSC 迅速增殖、迁移, 合成和分泌大量的 ECM, 如 I 型、III 型胶原 (collagen, Col) 及纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 等, 而 ECM 的降解相对减少, 两者失去平衡, 致使过多 ECM 沉积, 从而导致胰腺纤维化的发生。研究发现, 胰腺纤维化早期阶段是动态可逆的。活化 PSC 有两种去向, 即转化为静止状态和凋亡。维 A 酸等可以通过 Wnt- β -catenin 信号通路来诱导 PSC 由活化恢复静息状态, 并可抑制其增殖, 延缓胰腺纤维化发生发展^[18]。PSC 也可通过多种途径发生凋亡, 如 CD95/CD95L 途径、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 相关诱导凋亡配体途径、外周苯二氮卓类受体 (PBR)/PBRL 途径、整合素途径、p75/ 神经生长因子途径、微小核糖核酸途径等。AP 后期伴随着早期炎症因子与炎性细胞浸润的显著减少, PSC 可能转化为静止状态和凋亡, 其产生的 ECM 被降解, 胰腺腺泡细胞逐渐增殖分化, 数周之后胰腺可恢复正常组织结构及功能^[19-20]。

2.1.2 PSC与慢性胰腺炎(CP)

CP 是一种进行性慢性胰腺炎性疾病, 其特征是不可逆的胰腺外分泌破坏和广泛纤维化。CP 典

型病理表现为胰腺实质纤维化、腺泡细胞萎缩、胰管狭窄或扩张、胰管结石以及炎性细胞浸润。研究表明,胰腺实质纤维化本质是胶原为主的ECM合成增多、降解减少,导致过多ECM沉积。慢性胰腺损伤时各种刺激因子,如氧化应激、细胞因子或基因表达调控等使PSC激活,转变为肌成纤维样细胞,胞浆内脂滴消失,合成并分泌大量ECM和细胞因子,最终导致广泛、不可逆的CP胰腺纤维化^[21]。

长期的CP胰腺外分泌功能障碍也可继发内分泌功能受损,甚至导致DM,其患病率及临床重要性一直被低估。根据欧洲糖尿病协会(ESAD)和美国糖尿病协会(ADA)制定的DM诊断和分类标准^[22],这种由胰腺外分泌疾病引起的继发性糖尿病称为胰源性糖尿病或3c型糖尿病(T3cDM),其中CP继发的T3cDM占到了80%左右。这种T3cDM的发生主要是由于长期慢性炎症、纤维化和胰腺钙化等造成胰岛细胞渐进性破坏、胰岛素分泌不足和胰腺 β 细胞功能不全所造成^[2]。目前,T3cDM的发病机制仍不明确。研究表明,PSC在胰腺实质纤维化^[23],甚至胰岛纤维化^[4]的进程中均发挥着重要作用,可能参与了T3cDM的发生发展。

2.2 PSC与胰腺癌(PC)

PC是一种恶性程度极高的消化系肿瘤,常伴有明显的纤维结缔组织增生,PC组织切片中含有大量ECM。研究发现,PC周围存在大量活化的PSC,其是PC中ECM的主要来源,为PC的进展提供了有利的微环境^[24]。同时,在PC发生发展的过程中,胰腺癌细胞(pancreatic cancer cell, PCC)也对PSC的活化和增殖产生影响。因而,PSC与PCC相互作用,共同构建适合两者生长的微环境,促进PCC增殖,进而推进PC的恶性发展及转移。

2.2.1 PSC对胰腺癌细胞(PCC)的作用

研究发现,肿瘤转移进入血液或淋巴循环的肿瘤成分不仅仅是单一的癌细胞,还有一些细胞团(簇)^[25]。PSC与PCC可形成团簇从原发癌中脱离,进入血液或淋巴循环而发生远处转移^[26],且PSC在PCC的增殖、凋亡、浸润、转移及新生血管中均发挥了重要作用^[27]。PSC可通过:(1)产生细胞因子,如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等加速PCC的增殖;(2)产生PDGF和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)推动PCC的迁移^[28];(3)分泌MMPs促进

PCC的侵袭;(4)产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、PDGF、FGF及ECM蛋白成分^[29]促血管生成,其中VEGF是最重要的促血管生成因子,可参与并促进血管生成过程的所有环节;(5)分泌黏连蛋白和纤维连接蛋白和上调抗凋亡蛋白Bcl-2和Bcl-xL来抑制PCC凋亡^[25]。

2.2.2 PCC对PSC的作用

PSC是目前研究较为关注,对PC发生发展起重要作用的胰腺间质细胞。PC发展过程中PSC从静止状态转化为活化状态,通过和PCC相互作用促进PC的进展。越来越多研究表明,PCC可以通过分泌结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、PDGF、FGF、TGF- β 1、IL-6及IL-8等激活PSC^[24-25]。PDGF是刺激PSC迁移的重要信号分子,PCC可诱导PDGF受体和ERK的磷酸化,促进PSC的增殖和迁移^[30]。PCC可合成sonic hedgehog(shh)蛋白,通过hedgehog通路作用于PSC,促进其增殖与分化,并增强PSC促肿瘤作用的间质反应^[31]。PCC还可通过促进PSC的COX-2蛋白表达引起其增殖,进而促进间质反应^[32]。激活的PSC分泌大量Col I和III、FN、层黏连蛋白等肿瘤间质成分,并合成并贮存多种生长因子,包括EGF、FGF、TGF- β 、PDGF、CTGF等,由此形成一个独特的内环境支持并营养癌细胞,促进PC的浸润及转移,调控PC的恶性表型^[33]。由此可见,PSC和PCC的相互作用与PC的浸润、转移密切相关。

3 PSC与内分泌疾病

3.1 PSC与糖尿病(DM)

DM是由于胰岛素作用不足和(或)胰岛 β 细胞分泌的胰岛素不能满足机体所需而引起的以血糖升高为特征的临床症候群。近来研究发现,DM胰岛中存在活化的PSC,可能参与DM胰岛纤维化及 β 衰竭的发展进程^[4-8]。

3.1.1 PSC在胰岛纤维化中的作用

病理研究显示,DM患者和动物模型的胰岛及胰岛周围区域存在不同程度的纤维化,经免疫组织化学染色鉴定,纤维化区域存在大量以Col I和III、FN等为主的ECM沉积^[34-39]。DM胰岛局部微环境改变包括局部肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)的激活、局部炎症反应和TGF- β 过度表达等。DM胰岛局部微环境的改变、高糖高胰岛素状态、氧化应激、PDGF和炎症因子

等的刺激均可诱导静息状态的PSC活化、增殖。而PSC活化、局部RAS激活、炎症反应、MMPs及TIMPs失衡、TGF- β 过度表达等均是胰岛纤维化的主要发生机制^[40]。动物研究发现, 抗氧化剂、NADPH氧化酶抑制剂和血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素2受体阻滞剂(angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin 2 receptor blocker, ACEI/ARB2)可通过MAPK途径、PI3K/Akt通路、TGF- β /Smad信号通路等抑制PSC的活化, 减少胰岛纤维化并改善胰岛功能^[4,6,41]。因此, PSC活化可能是DM胰岛纤维化及胰岛 β 细胞功能减退的中心环节。

3.1.2 PSC在诱导胰岛 β 细胞凋亡中的作用

研究发现, 活化PSC可诱导胰岛 β 细胞凋亡。活化PSC分泌多种产物, 包括IL-1、IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)及半乳糖苷凝集素-1(galectin-1, Gal-1)等, 导致胰岛局部炎症反应, 加速活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成, 从而诱导胰岛 β 细胞凋亡, 促进DM进展^[42]。

IL-1 β 、干扰素(interferon, IFN) γ 、TNF- α 均可诱导 β 细胞表达Fas, 其中IL-1 β 为最重要的 β 细胞凋亡诱导因子, 体外实验常组合IL-1 β +IFN- γ 和(或)TNF- α 诱导大量 β 细胞的凋亡^[42-44]。IL-1 β 与 β 细胞膜上的IL-1受体结合后可激活NF- κ B、MAP/SAPK和PKC三条通路; IFN- γ 与 β 细胞膜上的IFN- γ 受体结合后激活信号转导与转录激活因子-1(STAT-1), 后者可调节caspase表达; TNF- α 诱导 β 细胞凋亡呈时间和剂量依赖方式, 除通过上述死亡受体途径诱导 β 细胞凋亡外, 尚可通过NF- κ B诱导的蛋白激酶激活NF- κ B(其中, NF- κ B既是其蛋白激酶的诱导剂, 又是该蛋白激酶的作用底物), 并激活c-Jun N末端激酶和MAPK, 最终通过活化caspase介导 β 细胞凋亡。多种核转录因子控制上述因子, 通过活化复杂的 β 细胞基因网而诱导 β 细胞凋亡。

4 结语

综上, PSC在胰腺外分泌疾病, 如AP、CP和PC的纤维化进展中发挥着重要作用, 同时也参与了胰腺内分泌疾病, 如DM中胰岛纤维化及 β 细胞衰竭的发展进程。深入探寻PSC的生物学特性及其与胰腺内、外分泌疾病的关系, 将对临床治疗慢性胰腺炎、胰腺癌及糖尿病具有深远的研究意义和良好的应用价值。

[参 考 文 献]

- [1] Czako L, Hegyi P, Rakonczay Z, et al. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance. *Pancreatology*, 2009, 9: 351-59
- [2] Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--Are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*, 2013, 24: 203-6
- [3] Bachem MG, Schneider E, Gross H, et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*, 1998, 115: 421-32
- [4] Lee E, Ryu GR, Ko S, et al. Antioxidant treatment may protect pancreatic β cells through the attenuation of islet fibrosis in an animal model of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414: 397-402
- [5] Ji WK, Seung HK, et al. Loss of β -cells with fibrotic islet destruction in type 2 diabetes mellitus. *Front Biosci*, 2008, 13: 6022-33
- [6] Saito R, Yamada S, Yamamoto Y, et al. Conophylline suppresses pancreatic stellate cells and improves islet fibrosis in goto-kakizaki rats. *Endocrinology*, 2012, 153: 621-30
- [7] Zha M, Li F, Xu W, et al. Isolation and characterization of islet stellate cells in rat. *Islets*, 2014, 6: e28701
- [8] Zha M, Xu W, Jones PM, et al. Isolation and characterization of human islet stellate cells. *Exp Cell Res*, 2016, 341: 61-6
- [9] Watar N, Hotta Y, Mabuc Y. Morphological studies on a vitamin a-storing cell and its complex with macrophages observed in mouse pancreatic tissues following excess vitamin A administration. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 1982, 58: 837-58
- [10] 吴春华, 孙子林, 杨家悦, 等. 胰腺星状细胞的调控及转归. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36: 1443-9
- [11] 陈碧君, 孙子林, 李凤飞, 等. 胰腺星状细胞活化相关的信号转导通路. *生命科学*, 2012, 24: 583-7
- [12] Mato E, Lucas M, Petriz J, et al. Identification of a pancreatic stellate cell population with properties of progenitor cells: new role for stellate cells in the pancreas. *Biochem J*, 2009: 181-91
- [13] Shimizu K, Kobayashi M, Tahara J, et al. Cytokines and peroxisome proliferator-activated receptor γ ligand regulate phagocytosis by pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*, 2005, 128: 2105-18
- [14] Masamune A, Kikuta K, Watanabe T, et al. Pancreatic stellate cells express Toll-like receptors. *J Gastroenterol*, 2008, 43: 352-62
- [15] Berna MJ, Seiz O, Nast JF et al. CCK1 and CCK2 receptors are expressed on pancreatic stellate cells and induce collagen production. *J Biol Chem*, 2010, 285: 38905-14
- [16] Phillips PA, Yang L, Shulkes A, et al. Pancreatic stellate cells produce acetylcholine and may play a role in pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 17397-402
- [17] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*, 2015, 386: 85-96
- [18] Froeling FE, Feig C, Chelala C, et al. Retinoic acid-

- induced pancreatic stellate cell quiescence reduces paracrine Wnt- β -catenin signaling to slow tumor progression. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1486-97
- [19] Zimmermann A, Gloor B, Kappeler A, et al. Pancreatic stellate cells contribute to regeneration early after acute necrotising pancreatitis in humans. *Gut*, 2002, 51: 574-8
- [20] Lugea A, Nan L, French SW, et al. Pancreas recovery following caerulein-induced pancreatitis is impaired in plasminogen deficient mice. *Gastroenterology*, 2006, 131: 885-99
- [21] Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front Physiol*, 2012, 344: 1-14
- [22] Roden M. Diabetes mellitus--definition, klassifikation und diagnose. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2016, 128: 37-40
- [23] Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015, 31: 416-23
- [24] Li X, Ma Q, Xu Q, et al. Targeting the cancer-stroma interaction: a potential approach for pancreatic cancer treatment. *Curr Pharmaceut Design*, 2012, 18: 2404-15
- [25] Apte MV, Wilson JS, Lugea A, et al. A starring role for stellate cells in the pancreatic cancer microenvironment. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1210-9
- [26] Farrow B, Albo D, Berger DH. The role of the tumor microenvironment in the progression of pancreatic cancer. *J Surg Res*, 2008, 149: 319-28
- [27] Pothula SP, Xu Z, Goldstein D, et al. Key role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer. *Cancer Lett*, 2016, 381: 194-200
- [28] Apte MV, Wilson JS. Dangerous liaisons: pancreatic stellate cells and pancreatic cancer cells. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 69-74
- [29] Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell*, 2010, 141: 52-67
- [30] Bachem MG, Schünemann M, Ramadani M, et al. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology*, 2005, 128: 907-21
- [31] Bailey JM, Swanson BJ, Hamada T, et al. Sonic Hedgehog promotes desmoplasia in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2009, 14: 5995-6004
- [32] Yoshida S, Ujiki M, Ding X, et al. Pancreatic stellate cells (PSCs) express cyclooxygenase-2 (COX-2) and pancreatic cancer stimulates COX-2 in PSCs. *Mol Cancer*, 2005, 4: 1-9
- [33] Sun XJ, Jiang TH, Zhang XP, et al. Role of the tumor microenvironment in pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21: 31-41
- [34] Homo-Delarche F, Calderari S, Irminger JC, et al. Islet inflammation and fibrosis in a spontaneous model of type 2 diabetes, the GK rat. *Diabetes*, 2006, 55: 1625-33
- [35] Hayden MR. Islet amyloid and fibrosis in the cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*, 2007, 2: 70-5
- [36] Hayden MR, Sowers JR. Isletopathy in type 2 diabetes mellitus: implications of islet RAS, islet fibrosis, islet amyloid, remodeling, and oxidative stress. *Antioxid Redox Sign*, 2007, 9: 891-910
- [37] Fuse M, Yokoi N, Shinohara M, et al. Identification of a major locus for islet inflammation and fibrosis in the spontaneously diabetic Torii rat. *Physiol Genomics*, 2008, 35:96-105
- [38] Kaihara M, Nakamura Y, Sugimoto T, et al. Olmesartan and temocapril prevented the development of hyperglycemia and the deterioration of pancreatic islet morphology in Otsuka-Long-Evans-Tokushima Fatty rats. *Acta Med Okayama*, 2009, 63: 35-42
- [39] Mizukami H, Wada R, Yonezawa A, et al. Suppression of post-prandial hyperglycaemia by pioglitazone improved islet fibrosis and macrophage migration in the Goto-Kakizaki rat. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10: 791-4
- [40] Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, et al. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes*, 2004, 53: 989-97
- [41] Kikuta K, Masamune A, Hamada S, et al. Pancreatic stellate cells reduce insulin expression and induce apoptosis in pancreatic β -cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433: 292-7
- [42] Cnop M, Welsh N, Jonas J, et al. Mechanisms of pancreatic β -cell death in type 1 and type 2 diabetes many differences, few similarities. *Diabetes*, 2005, 54: S97-107
- [43] Park SK, Kwon K, Ryu D, et al. Protective effect of neorhodomela aculeata methanolic extract through the suppressive action on NF- κ B and STAT pathway in IL-1 β and IFN- γ induced β -cell damage. *Genes Genom*, 2010, 32: 239-46
- [44] Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol*, 2011, 41: 1203-17