

## 췌관을 결찰한 닭 췌장 외분비부의 형태학적 변화

구세광 · 이재현 · 이형식\*

경북대학교 수의과대학  
경산대학교 생물학과\*  
(1997년 1월 20일 접수)

### The morphological changes of exocrine pancreas by pancreatic duct ligation in chicken

Sae-kwang Ku, Jae-hyun Lee, Hyeung-sik Lee\*

*College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University  
Department of Biology, Kyungsan University\**

(Received Jan 20, 1997)

**Abstract** : To investigate morphological changes in the exocrine pancreas of chicken after pancreatic duct ligation, experimental animals were subdivided to control, 12 hours, 1 day, 2 days, 4 days, 7 days and 10 days groupes and all of three pancreatic ducts of chicken were ligated by surgical procedure and then the morpholgical changes were observed.

In pancreatic ducts, once for a while the ducts were dilated on 12 hours after pancreatic duct ligation and then they were obstructed because of proliferated epithelial cells and connective tissues in pancreatic duct.

Marginal dissociation of acini was detected in 12 hours after pancreatic duct ligation and then dissociation of acini was increased with time and finally in 4 days after pancreatic duct ligation the acini showed completely dissociation except periductular regions and around pancreatic islets. Most of dissociated acini cells showed marginal condensation of nuclear chromatin and atropy of cytoplasm, namely, apoptotic features were detected in dissociated acinar cells.

Interacinar spaces of dissociated acinar regions were dilated and fulfilled with increased connective tissue and in 4 days after pancreatic duct ligation, deposition of lymphocytes and hemocytes was occurred.

**Key words** : exocrine pancreas, pancreatic duct ligation, chicken, apoptosis.

## 서 론

췌장은 혈중의 혈당 level을 조절하는 호르몬 즉, glucagon, insulin을 각각 분비하는 A 및 B세포와 somatostatin 및 pancreatic polypeptide(PP)를 분비하는 D 및 PP 세포로 구성된 췌장섬(pancreatic islet)과 소화효소를 분비하여 소화에 관여하는 외분비부로 구성되어 있는 복합샘이다<sup>1-3</sup>.

많은 연구에서 소화액이 십이지장으로 분비되는 췌관을 결찰하였을 때 췌장 외분비부에 다양한 형태학적 변화를 일으킨다고 알려져 있으며<sup>4-7</sup>, 사람의 경우 췌관을 결찰하면 만성 췌장염이 유발되며<sup>4</sup>, 주머니쥐(Oposum)<sup>5,6</sup> 및 랫드<sup>7</sup>에서는 각각 급성 괴사성 췌장염(acute necrotic pancreatitis)과 급성 췌장염(acute pancreatitis)이 유발되고, 개<sup>11</sup>에서는 만성 췌장염(chronic pancreatitis)과 당뇨병(diabetes mellitus) 등이 유발된다고 보고되어 있다<sup>4-21</sup>.

췌관결찰에 의한 췌장 외분비부의 주된 변화소견은 외분비 샘포의 붕괴와 소실 및 외분비 샘포가 결합성 조직으로 대체된다는 것이다<sup>8,11,13,16,18,20,21</sup>. 최근에는 췌관결찰에 의한 외분비 샘포의 소실이 괴사(necrosis)와는 또다른 apoptosis에 의한다는 주장도 제기되고 있다<sup>8,10,14</sup>. Apoptosis는 종양의 퇴행, 빈혈, 독소의 노출, 조직의 위축 등과 같은 다양한 조직상해시와 태생단계에서 세포의 정확한 수를 유지하기 위해 점진적으로 발생하는 세포의 자연소멸로서, 세포내액의 소실에 의한 세포질량의 감소에 따른 세포질의 위축과 한개 또는 여러개의 대형 균질한 덩어리로서의 핵 농축이 관찰된 후 핵막 변연부로의 이동 등을 특징으로 한다<sup>22-27</sup>.

본 연구에서는 조류의 췌관결찰이 췌장 외분비부에 미치는 형태학적 변화를 관찰하기 위하여 닭의 췌관을 외과적으로 결찰한 후 일령별로 췌장 외분비부의 형태학적 변화를 광학현미경적으로 관찰하여 포유류와 비교하였다.

## 재료 및 방법

**실험동물** : 체중 약 1.5kg의 3개월령 전후의 닭 14마리를 대조군, 실험군으로 구분하여 실험기간동안 수도물과 사료(육계전기 2, 삼양사)를 자유롭게 공급하였으며, 실험군은 외과적 수술에 의해 췌관결찰을 실시한 후

12시간, 1, 2, 4, 7, 10일에 각각 2마리씩 구분하여 실험에 제공하였다.

**외과적 절차** : 닭 췌장의 육안적 구조는 Iwanaga *et al*<sup>28</sup> 과 Nickel *et al*<sup>29</sup>을 참고하였다. 실험동물은 McGrath *et al*<sup>30</sup>과 Hubbell *et al*<sup>31</sup>에 따라 ketamine hydrochloride(유한 케타민, 유한양행)를 체중당 0.02-0.05mg/g을 근육내 주사하여 마취하고, 췌장의 노출을 위하여 오른쪽 흉골을 따라 피부절개를 실시한 후 근육을 절개하여 십이지장 만곡부를 노출시켰다. 이후 십이지장 만곡부의 상부에서 3개 췌관의 위치를 확인한 후 췌관의 십이지장 근위부에서 담관과 분리하여 봉합사로 이중 결찰을 실시하였고, 이후 절개부위를 봉합하였다.

**재료의 채취** : 수술후 12시간, 1, 2, 4, 7 및 10일의 간격으로 2마리씩 방혈후 췌장조직을 절취하여 Bouin액에 고정하였다. 췌장을 췌관이 존재하는 부위를 기준으로 십이지장 만곡부에서 상·중·하로 세절하여 ethanol 탈수후 xylene을 거쳐 paraffin 포매하고 3~4 $\mu$ m의 두께로 연속절편 표본을 제작하였다. 췌장의 형태학적 변화를 관찰하기 위하여 hematoxylin-eosin(H-E), periodic acid Schiff method(PAS) 및 Masson's trichrom으로 염색을 실시한 후 광학현미경하에서 관찰하였다.

## 결 과

췌관결찰후 닭 췌장의 췌관(pancreatic duct), 외분비 샘포 및 간질부에서는 다음과 같은 변화가 관찰되었다.

췌관결찰후 12시간의 췌장에서 췌관은 외분비 생산물에 의하여 심하게 확장되었으며, 상피층은 위축되었다(Fig 1a). 췌관결찰후 1일에서는 12시간째의 소견과 비교하여 관강이 협소해지고, 상피세포의 증생과 결합조직층의 비후가 관찰되었으며(Fig 1b), 2일에서는 관강이 증생된 상피에 의하여 매우 협소해지고, 췌관의 근층이 더욱 비후되었다(Fig 1c). 췌관결찰 4일 이후에는 췌관의 상피가 증생되어 완전히 췌관의 관강이 폐쇄되었다(Figs 1d-f).

외분비 샘포의 변화는 췌관결찰 12시간 이후 췌엽주위 일부분에서 붕괴가 시작되어(Figs 2a, b), 1일에는 소엽의 주변부에서 외분비 샘포의 괴사가 확인히 구별되고, 샘포가 괴사되어 샘포간 간격이 주변부분에서 명확히 관찰되며, 엽 전체에서 샘포의 관강이 확장되었다(Fig 2c). 췌관결찰 2일에는 1일과 유사하게 샘포의 괴사가 일

어나나 더욱 진행되어 전체의 ⅔가 괴사되었다(Fig 2d). 췌관결찰 4일에는 췌포의 괴사가 더욱 진행되어 췌장섬 주위, 소췌관 및 소엽내 관 주위의 췌포를 제외한 거의 모든 췌포가 소실되었으며, 췌포가 소실된 부위에서 국소적으로 임파구가 출현하였다(Fig 2e). 췌관결찰 7일 이후부터는 4일에서 보다 더 심하여 괴사된 췌포주위에 다수의 임파구 출현, 결합조직의 증생 및 다수의 혈구 등이 관찰되었다(Figs 2f, g).

간질조직은 췌관결찰후 12시간까지는 비교적 정상적으로 관찰되나 1일 이후부터 괴사된 췌포사이에서 약간의 결합조직 증생과 간질공간의 확장이 관찰되었다. 췌관결찰 4일부터는 췌포의 괴사로 확장되었던 간질공간이 증생된 결합조직, 임파구 및 혈구로 다시 치밀해지는 경향을 나타내었다.

외분비부의 형태변화는 대체로 주변부분에서 췌포의 파괴 및 간질의 변화가 시작되며, 소엽과 소엽간 공간의 결합조직이 비후되었다. 또한 췌포의 괴사는 비교적 상부에서 가장 심하고 빨리 나타나며, 중·하부 순으로 야기되었다. 변화의 정도는 상·중부에서 심하게 관찰되었고, 하부에서는 중등도로 관찰되었다. 외분비 췌포가 괴사되는 부위의 췌포세포들의 형태는 핵 염색질의 주변 농축세포의 형태가 거치상을 나타내며, 핵이 소실된 세포들도 종종 관찰되었다(Fig 2b).

## 고 찰

췌관폐쇄는 특히 포유류의 췌장에서 다양한 병증을 일으킨다고 알려져 있다<sup>1-3</sup>. 지금까지 보고된 병증으로는 사람<sup>4</sup>에서 만성 췌장염, 랫드<sup>5</sup>에서 급성 췌장염, 주머니쥐<sup>6</sup>에서 급성 괴사성 췌장염, 개<sup>11</sup>에서의 만성 췌장염과 당뇨병을 예로 들 수 있으나, 조류에서의 병증에 대한 보고는 찾아보기 힘들다. 이러한 췌관의 폐쇄는 췌관을 인위적으로 결찰하여 쉽게 유발할 수 있으며, 인위적인 췌관결찰을 통한 췌장의 형태학적 변화에 대한 연구는 마우스<sup>8,10</sup>, 랫드<sup>7,12,14</sup>, 사람<sup>4,19</sup>, 토끼<sup>17,18,20</sup>, 돼지<sup>16</sup>, 햄스터<sup>32</sup>, 주머니쥐<sup>5-6</sup>, 개<sup>11-13</sup> 등 다수의 포유류에서 보고된 바 있다.

닭에 대한 본 연구의 결과 12시간부터 외분비 췌포가 붕괴되어 대부분 섬유조직으로 대체되는데, 이러한 형태학적 변화는 다른 포유동물에서의 소견<sup>4-8,10-14,16-19,32</sup>과 일치되나 변화가 유발되는 시기 및 그 변화의 경과와 정

도는 마우스에서 췌관결찰후 3일까지 부중에 의하여 용적이 증가한 후 7일까지 급속히 위축된다는 Watanabe *et al*<sup>8</sup>의 보고와 랫드에서 결찰 6일후 급성 췌장염이 유발되고 췌포세포내에서 공포화가 일어난다는 Samuel *et al*<sup>7</sup>의 보고와는 상이하게 닭의 췌장에서는 췌포세포의 붕괴가 12시간경부터 엽의 가장자리에서 관찰되기 시작하였다. 이같은 차이는 본 연구에서 닭에 존재하는 3개 모두의 췌관을 결찰한 반면 Watanabe *et al*<sup>8</sup>은 마우스에 존재하는 췌관중 일부만 결찰하였으므로 외분비 췌포붕괴의 발현시기의 차이를 나타낸 것으로 생각되어 진다. 한편 Walker *et al*<sup>14</sup>은 전자현미경적으로 랫드 췌장 췌포세포의 변화가 결찰 2시간부터 관찰된다고 보고하였다. 본 연구에는 이보다 늦은 결과를 보이나, 이는 결찰후 12시간에 처음으로 재료를 채취하였으며 또 광학현미경상의 소견만을 관찰하였으므로 12시간 이전에도 외분비 세포의 괴사가 관찰되는지 여부는 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 보이나 그 변화된 양상은 췌포세포의 변성·소실, 췌포간의 관강 확장, 도관상피세포의 증식 및 도관내의 관강이 확장되고, 섬유성 물질의 증식이 일어나는 등 포유류에서의 다른 보고들<sup>5-20,32</sup>과 대체로 그 결과가 일치한 점으로 미루어 닭에 있어서 췌관결찰이 췌장 외분비부에 미치는 영향은 포유류에서와 유사하다고 생각된다. 또 본 실험에서는 괴사된 췌포에서 핵 염색질이 가장자리에서 농축되며, 세포의 모양이 거치상으로 변화되었고, 핵이 소실된 경우도 종종 관찰되었다. 이는 췌관결찰시 유발되는 apoptosis 및 다른 장기에서 유발되는 apoptosis<sup>10,22-27,33-35</sup>의 특이적 변화를 의미하는 핵염색질의 변연농축 및 세포질의 위축을 나타내고 있는 것으로 생각되어지나 정확한 결론을 내리기 위해서는 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 본 연구에서 췌관의 변화는 초기 즉, 12시간에서 1일까지는 췌관이 확장되고, 이후 췌관 상피세포 및 근층의 증생에 의하여 관강이 협소해지고 4일에는 완전히 폐쇄된 것으로 나타났다. 이러한 결과는 췌관을 결찰한 토끼에서 췌관은 계속해서 확장된 상태로 존재한다는 Arvanikis *et al*<sup>17</sup>의 보고와는 다른 소견을 보였다. 이와같은 소견의 차이는 토끼<sup>17</sup>의 경우 췌관결찰후 외분비 췌포의 괴사가 본 연구에서 보다 늦게 일어난다고 하였고, 본 연구 또한 소엽의 가장자리에서만 췌포의 괴사를 보이는 12시간에서 1일 사이에는 췌관의 확장이 관찰되나, 완전히 폐쇄가 일어나는 4일 이후에서는 정상적인 외분비 췌포의 형태를 나

타내는 부위가 극히 적어지는 점으로 미루어 보아 외분비 샘포의 기능이 어느정도 정상을 나타낼 때까지 췌관은 확장된 상태로 존재하나, 외분비 샘포의 피사가 심해지면 자연히 췌관으로의 외분비 물질의 분비가 줄어들어 관강이 협소해지고 결국에는 중생된 상피에 의하여 완전히 폐쇄된 것으로 보여진다. 본 연구에서 간질부분에서의 섬유화는 12시간에서부터 전 실험기간에 걸쳐 관찰되었으며 그 정도는 시간이 경과함에 따라 현저하였고 혈구 및 임파구성 세포의 침윤은 4일에서부터 관찰되어 그 이후 계속적으로 증가되는 추세를 보였다. 한편 Watanabe *et al*<sup>8</sup>은 섬유조직의 축적과 지방조직의 침입은 관찰되나 혈구 및 임파구성 백혈구의 침윤에 대해서는 보고하지 않았다. 이같은 차이는 실험기간의 차이로 보여지며, 본 연구에서도 좀더 장시간 실험을 실시하였다면 지방세포의 침윤을 관찰할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 랫드 및 주머니쥐에서 백혈구의 침윤과 섬유화가 광학현미경하에서 관찰된다고 한 결과<sup>6</sup>와는 유사한 경향을 보였다. 이러한 백혈구의 침윤은 사람에서 장세포의 탈락과정을 연구한 Shibahara *et al*<sup>24</sup>에 따르면 apoptosis에 의한 장세포의 위축에 의하여 형성된 공간에서 임파구의 축적이 일어난다고 보고하였으며, 췌관을 결찰한 다른 보고들<sup>9,10,22</sup>에서 외분비 샘포의 피사가 apoptosis에 의한다고 보고하였는 바 이러한 임파구의 축적이 apoptosis와 어떤 연관이 있을 것으로 보여진다. 그러나 Samuel *et al*<sup>6</sup>과 Shibahara *et al*<sup>24</sup>의 보고에서도 축적되는 백혈구의 종류를 밝히지 않았으며, 본 실험에서

도 이들 임파구성 세포의 종류에 관해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한 췌장을 상·중·하로 구분하여 외분비부의 변화를 관찰하였던 바 다른 보고<sup>17,32</sup>에서와 같이 췌관의 근위부일수록 현저한 형태적 변화를 나타낸 점은 Arvanitakis *et al*<sup>17</sup>과 Balas *et al*<sup>32</sup>의 보고와 일치하였다.

## 결론

췌관결찰이 닭의 췌장에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 3개의 췌관을 외과적 방법으로 결찰한 후 대조군, 12시간, 1, 2, 4, 7 및 10일에 각각 췌장을 절취하여 광학현미경적 및 면역조직화학적으로 관찰하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

췌관은 결찰후 일시적으로 확장되나, 그 이후 증식된 췌관상피세포 및 근육·섬유층의 증식에 의하여 폐쇄되었다. 외분비 샘포는 췌관결찰 12시간에 변연부분에서 피사가 시작된 후 1일을 지나면서 붕괴가 가속되어 4일에는 췌관, 소엽내 관 및 췌장섬 주위에서만 정상적인 샘포구조가 확인되었다. 피사된 샘포세포의 대부분은 핵 염색질의 변연농축과 세포질의 위축 등 apoptosis의 특징적인 변화를 보였다. 또한 외분비 샘포가 피사된 부분의 샘포사이 공간이 확장되었으며, 이 부분에서 섬유물질의 축적이 관찰되었고, 4일경 이후에서부터는 임파구 및 혈구의 침윤도 관찰되었다.

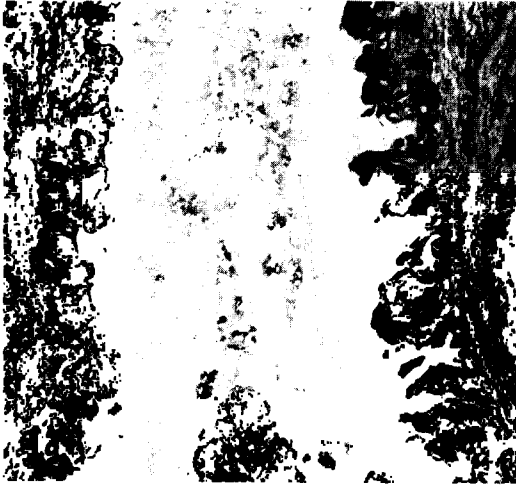
## Legends for figures

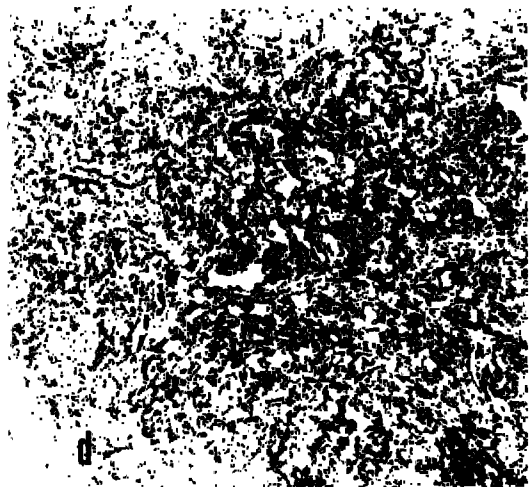
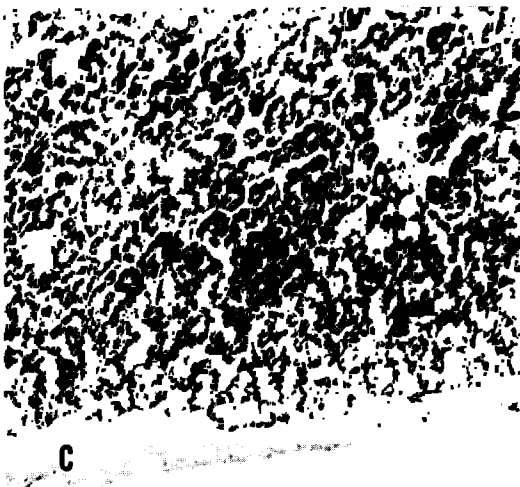
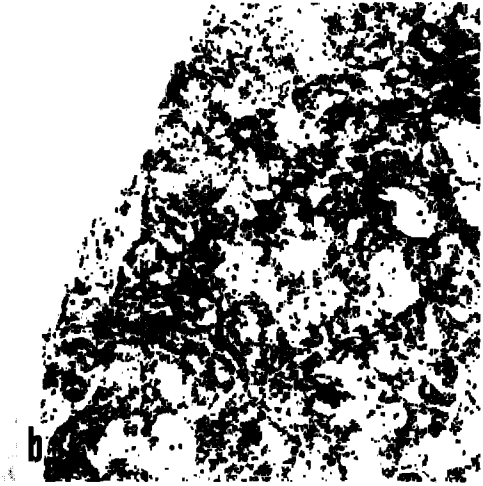
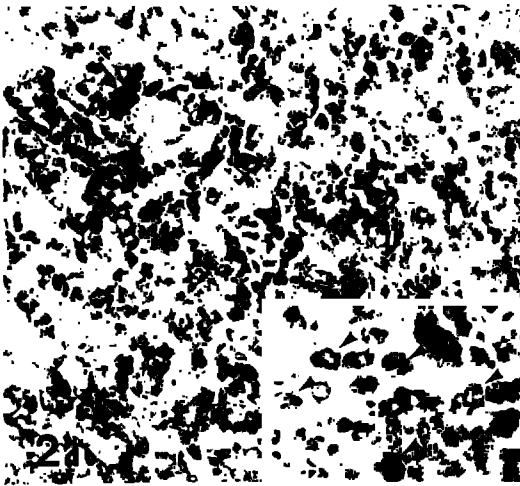
Fig 1. Morphological changes of pancreatic duct in 12 hours to 10 days after duct ligation.

- 12 hours, Note that dilated lumen occurred in pancreatic duct.
  - 1 day, Note that proliferation of epithelium was detected.
  - 2 days, d. 4 days, Note that obstruction of lumen was detected.
  - 7 days, f. 10 days.
- a, b, f; H-E stain, c-e; Masson's trichome stain, All magnification  $\times 48$ .

Fig 2. Morphological changes of exocrine pancreas in 12 hours to 10 days after duct ligation.

- 12 hours, Arrow heads indicated marginal condensation of nuclear chromatin. insert:  $\times 480$ .
  - 1 days, d. 2 days, e. 4 days, f. 7 days, g. 10 days.
- a-g; H-E stain, All magnification  $\times 48$





## 참 고 문 헌

1. Banks WJ. Applied veterinary histology, 2nd ed., Wiliam & Wilkins. pp484-485, 1986.
2. Ross MH, Romrell LJ, Gordon IK. Histology, A text and atlas, 3rd ed., Wiliam & Wilkins. pp517~519, 1995.
3. McDonald LE, Pineda MH. Veterinary endocrinology and reproduction, 4th ed., Lea & Febiger. pp186-201, 1989.
4. Lowes JR, Rode J, Lees WR, *et al.* Obstructive pancreatitis unusual cause of chronic pancreatitis. *Brit J Surg*, 75:1129-1133, 1988.
5. Samuel I, Wilcockson DP, Regon JP, *et al.* Ligation-induced acute pancreatitis in opossum; Acinar cell necrosis in the absence of colocalization. *J Surg Res*, 58:69-74, 1995.
6. Samuel I, Toriumi Y, Yokoo H, *et al.* Ligated-induced acute pancreatitis in rats and opossums; a comparative morphological study of the early phase. *J Surg Res*, 57:299-311, 1994.
7. Samuel I, Toriumi Y, Wilcockson DP, *et al.* Bile and pancreatic juice replacement ameliorates early ligated-induced acute pancreatitis in rats. *Am J Surg*, 16:391-399, 1995.
8. Watanabe S, Abe K, Anbo Y, *et al.* Changes in the mouse exocrine pancreas after pancreatic duct ligation; A qualitative and quantative histological study. *Arch Histol Cytol*, 58:365-374, 1995.
9. Johnes TC. Veterinary pathology, 15th ed., Lea & Febiger, pp1437-1442, 1983.
10. Abe K, Watanabe S. Apoptosis of mouse pancreatic acinar cells after duct ligation. *Arch Histol Cytol*, 58: 221-229, 1995.
11. Ambromovage AM, Pairent FW, Howard JM. Pancreatic exocrine insufficiency; V. the effect of long-term pancreatic duct ligation on serum insulin level and glucose metabolism in dog. *Am Surg*, 177:338-343, 1973.
12. Andrew Churg AB, Richter WR. Early changes in the exocrine pancreas of dog and rat after ligation of the pancreatic duct. *Am J Pathol*, 63:521-534, 1971.
13. Idenzuki Y, Goetz FC, Lillehei RC. Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell function. *Am J Surg*, 117:33-39, 1969.
14. Walker NI. Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation I. the role of apoptosis and intraepithelial macrophages in acinar cell deletion. *Am J Pathol*, 126:439-451, 1987.
15. Satake K, Hardy MA, Nagorsky MJ, *et al.* Long-term function of duct ligated and free duct whole pancreas transplants. *J Surg Res*, 35:283-292, 1983.
16. Klaptor R, Schorn EP, Knipper A, *et al.* Pancreatic duct ligation and pancreatic polypeptide(PP) secretion. *Klin Wochenschr*, 60:211-212, 1982.
17. Arvanitakis C, Folscroft J. Effect of pancreatic duct ligation on exocrine pancreatic function and structure in rabbit. *Experientia*, 34:77-79, 1978.
18. Guijarro LG, Arilla E. Somatostatin level and binding in duodenal mucosa of rabbits with ligation of the pancreatic duct. *J Endocrinol*, 118:227-232, 1988.
19. Huston DG, Levi JU, Livingston A, *et al.* Pancreatic duct ligation in the therapy of chronic pancreatitis. *Am Surg*, 45:449-452, 1979.
20. Catala J, Bonnatous R, Dutrillaux MC, *et al.* Dissociation of langerhan's islets in rabbit after pancreatic duct ligation, Immunocytochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch[cell pathol.]*, 52:539-551, 1987.
21. Lee W, Wakasugi H, Ibayashi H. Comparison of somatostatin distribution in pancreatic duct ligated rats and streptozocin diabetic rats. *Gasteroenterologica Japonica*, 18:453-458, 1983.
22. Uchiyama Y. Apoptosis; the history and trends of its studies. *Arch Histol Cytol*, 58:127-137, 1995.
23. Lo AC, Houenon LJ, Oppenheim RW. Apoptosis in nervous system; morphological features, methods, pathology, and prevention. *Arch Histol Cytol*, 58:139-149, 1995.
24. Shibahara T, Sato N, Waguri S, *et al.* The fate of efete epithelial cells at villus tips of human small intestine. *Arch Histol Cytol*, 58:205-219, 1995.

25. Yasuda M, Umemura S, Osamura RY, *et al.* Apoptotic cells in the human endometrium and placental villi; pitfalls in applying the TUNEL method. *Arch Histol Cytol*, 58:185-190, 1995.
  26. Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis; the role of the endonuclease. *Am J Pathol*, 136:593-608, 1990.
  27. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death in situ via specific labelling of nuclear fragmentation. *J Cell Biol*, 119:493-501, 1992.
  28. Iwanaga T, Yui R, Fujita T. The pancreatic islets of the chicken, *Avian Endocrinol., Environmental and ecological perspectives.* pp81-94, 1983.
  29. Nickel R, Schummer A, Seiferle E. The anatomy of the domestic fowls, Vol 5., Verlag Paul parey · Springer Verlag., 1977.
  30. McGrath CJ, Lee JC, Campbell VL. Dose-response anesthetic effects of ketamine in chicken. *Am J Vet Res*, 45:531-534, 1984.
  31. Hubbell H, Sakada. Handbook of veterinary anesthesia, Mosby, table 23-1, 2.
  32. Balas D, Senegas-Balas F, Bertrand C, *et al.* Ribert: Effects of pancreatic duct ligation on the hamster intestinal mucosa, Histological finding. *Digestion*, 20: 157-167, 1980.
  33. Ikeda K, Kinoshita H, Hirohashi K, *et al.* The ultrastructure, kinetics and intralobular distribution of Apoptotic hepatocytes after portal branch ligation with special reference to their relationship to necrotic hepatocytes. *Arch Histol Cytol*, 58:171-184, 1995.
  34. Iwanaga T, Hoshi O, Han H, *et al.* Lamina propria macrophages involved in cell death(apoptosis) of enterocyte in small intestine of rats. *Arch Histol Cytol*, 57:267-276, 1994.
  35. Sun DY, Jiang S, Zheng L-M, *et al.* Separate metabolic pathway leading to DNA fragmentation and apoptotic chromatin. *J Exper Medicine*, 179:559-586, 1994.
-