

췌조직 재생능에 관한 실험

연세대학교 의과대학 약리학교실

<지도 洪 思 奭 교수>

李 明 善 · 李 善 瑛

=Abstract=

Experimental Study of the Pancreatic Regeneration after Partial Pancreatectomy in Rat

M. S. Lee and S. Y. Lee

*Department of Pharmacology Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea*

(Directed by Professor Sa Suk Hong, M.D.)

Recently, a major resection of the pancreas has been carried out not only to treat carcinoma of pancreas but also chronic pancreatitis. But limited and often contradictory reports have been made on the exocrine effects after partial surgical pancreatectomy in mammals.

It was suggested that the growth of the residual tissue in pancreatectomized rat is very active, because pancreas has the great power of regeneration after partial pancreatectomy, while others observed that rat pancreas after partial surgical resection revealed a perplexing mixture of atrophy and regeneration of acinar tissue. On the other hand, another results showed that the amount of insulin required to control diabetes after partial resection of pancreas is much greater than that needed after total pancreatectomy. Because the anti-insulin system, such as glucagon secretion and hypophyseoadrenal function, is probably depressed after total pancreatectomy. Furthermore, minimal resection line which will not influence the normal function of pancreas is not agreeable, such 75%, 80% or 95% resection of the total pancreas in rat. So far, studies on the exocrine function other than endocrine function after partial pancreatectomy have been limited.

Therefore, the main purpose of this study is to examine the changes of exocrine as well as endocrine function of pancreas at the different time interval after 60% or 80% pancreatectomy in rats. The results summerized as follow:

- 1) In both 60% and 80% resected groups, a slight decrease of the total body weight was observed at a day after partial pancreatectomy in rats, but the body weight was continued to increase for following 100 days.

* 본 연구는 1977년도 유한연구비 (YH 77-4)의 일부 보조로 이루어졌음.

- 2) The weight of residual pancreas was continuously increased during experiment in both 60% and 80% resected groups. But the content of tissue protein in residual pancreas was significantly decreased comparing with those of resected pancreas.
- 3) The flow rate of pancreatico-biliary juice was significantly decreased immediately after pancreatectomy in both resected groups. But it was recovered to control level after a day in 60% resected group, after 30 days in 80% resected group.
- 4) The output of amylase and lipase in resected groups were significantly decreased right after pancreatectomy comparing with control group. In the 60% resected group, the output of amylase was recovered during the following 100 days after pancreatectomy, while lipase output in 3 days. However, in the 80% resected group, the output of amylase and lipase were not recovered during 100 days after pancreatectomy.
- 5) In order to examine the endocrine function, blood sugar level were examined at all experimental periods after partial pancreatectomy. There was no difference between control and 60% resected group in the sugar level. But in the 80% resected group the level was significantly increased immediately after pancreatectomy, and reached the highest level at 3 days. Then it was decreased to control level during the next 10 days after pancreatectomy. The above results showed that in 60% resected group little changes were observed on pancreatic function, but severe functional impairments were observed in 80% resected group. This results suggested that the endocrine function was recovered within a short period, although the exocrine function was not recovered for a long time after 80% pancreatectomy in rats.

서 론

임상적으로 Priestley등(1942)이 취장암 환자에서 취전절제술(膵全切除術)을 시행한 이래, 절제 후에 나타나는 당뇨, 지방간, 소화장애등 대사기능의 변동에 대하여는 잘 알려져 있다. Child(1965) 및 Fry는 취장암에서 뿐만아니라 만성 취장염에서도 취부분절제(膵部分切除)가 필요하다고 하며, 수술후 수 십년을 생존한 증례도 보고되어 있다(Whitfield 등, 1965; Kummerle 등, 1969). 취절제 후 취기능 재생에 대한 연구도 활발해져 Scow (1957)는 어려움이 많은 흰쥐에서 취전절제술의 방법을 밝히고 Richards등 (1964)은 흰쥐 취장의 자세한 해부와 취장 각 부분의 무게비를 밝히고, Migliorini (1970)는 Scow 방법을 개량하였다.

Martin등 (1963)은 흰쥐에서 90%의 취장을 절제하면 12일째까지 거의 내분비 기능장애가 오지 않는 prediabetic period와 그 후 점차 기능장애가 일어나는 diabetic period가 있으며, 이것은 취절제 후 β -cell의 분열은 왕성하나 전체적으로 저하된 취기능이, 체중 및 대사량의 증가를 따를 수 없기 때문이라 하였다. 취부분절제 시 절제부분의 비에 따라 혈당량이 증가한다. 즉 88% 이상 절제하면 수술 즉시 고혈당이 발생하고,

70% 이하를 절제한 예에서는 혈당량이 전혀 증가하지 않았으나, 70~80%의 취장을 절제한 경우에는 6주 후에 혈당량이 증가한다고 보고된바 있다(Yasugi 등, 1976). 또한 Dragstedt등 (1943)은 개에서 취전절제보다 부분절제의 경우에 당노를 조절하기 위하여 더 많은 insulin이 필요하다고 보고하였는데 그 이유로 취부분절제의 경우에는 glucagon같은 anti-insulin system의 분비가 증가하거나(Unger 등, 1970), hypophyseo-adrenal 기능이 증가((Asfeldt, 1972)되는 반면 취전절제때 anti-insulin system이 저하된다(Aikawa, 1962; Hasegawa, 1955)는 여러 학설이 있다.

한편 흰쥐에서 취부분절제를 시행하니 잔여취장의 성장이 대조군에 비교하여 훨씬 왕성하고 12개월 후에는 취외분비 기능은 정상적으로 회복된다는 보고는 많다(Lehv 및 Fitzgerald, 1968; Varrichio 등, 1977; Pearson 등, 1977).

또한 취부분절제의 한계선에도 여러 의견이 있어, Scow(1957)는 전체취장의 95% 이하를 절제한 경우에는 아무런 기능장애를 나타내지 않았다고 주장한 반면 Dragstedt(1943)는 80%, Kalsner(1968)는 75% 선을 주장하였다.

위에서 언급한 바와 같이 취장의 내분비 기능의 재생에 대한 보고는 많으나 외분비 기능의 재생에 대한

보고는 최소하다. 임상적으로 95%의 취장을 절제한 사람에서 lipase의 소장내 농도가 정상 10% 정도로 심하게 감소되어 있으며 지방변증(steatorrhea)등이 나타나나, 75%를 절제한 경우에는 정상치의 70% 정도를 보이며 지방변증도 나타나지 않았다고 한다(Kalser 등, 1968).

본 실험에서는 흰쥐를 사용하여 취부분절제를 시행한 후에 시간경과에 따른 취장의 외분비 및 내분비 기능의 변동을 관찰하여 취장의 재생에 대하여 검토하였다.

실험재료 및 방법

A. 실험동물

실험동물로는 체중 180g 내외의 흰쥐를 사용하였으며, 실험기간중 사료로는 단백질 15% 이상, 지방 3% 이상 함유된 시판 혼합사료를 공급하였고, 실험전 24시간 동안은 물을 제외하고는 굶겼다.

B. 실험군 배치

대조군: 개복하여 비장을 적출하였다.

60% 취절제군: 개복하여 비장적출과 약 60%의 취조직을 절제하였다.

80% 취절제군: 개복하여 비장적출과 약 80%의 취조직을 절제하였다.

대조군과 취절제군 모두 수술 직후, 1, 3, 10, 30, 100일 후에 담취액과 혈액을 채취하고 잔여취장을 적출하여 실험하였다.

C. 수술 방법

각 동물은 secobarbital sodium(30mg/kg)으로 마취하여 수술대에 고정하고 개복한 다음 취장과 비장을 꺼내어 Scow방법(1957)을 약간 변형시켜 취장을 절제하였다. 60% 취절제군에서는 splenic 및 gastric segment를, 80% 취절제군에서는 splenic, gastric 및 duodenal segment를 절제하였다. 절제 후 생리적 식염수 약 10ml를 복강내 투여하였다.

D. 담취액 채취 및 취효소 측정

3군 모두 각 해당되는 날에 secobarbital sodium(30m/kg)마취하에 고정하고 개복하여 미세한 polyethylene tube를 담취관에 삽입하여 2시간 동안 유출되는 담취액을 채취, 총량과 효소함량을 측정하였다.

amylase활성치는 전분기질에서 유리되는 maltose를 Sumner법(1924)으로 측정하고, lipase는 olive유 기질

에서 유리되는 지방산을 Cherry 및 Chandall(1932)법에 의거하여 Titrator TTT₂(Radiometer, Copenhagen)로 측정하여 그 소비되는 1/20N NaOH 양을 ml로 표시하였다.

E. 기타 측정 및 병리조직학적 관찰

혈액은 담취액 채취가 끝난 직후 복부 대동맥에서 채취하여 sodium oxalate로 응고를 방지하여, Folin 및 Wu법(1920)에 의거 혈당량을 측정하였다. 또 혈액 채취 후 즉시 잔여취장을 적출하여 일부는 Gornall 등의 방법(1949)으로 조직단백량 측정에 이용하였고, 나머지는 10% formalin에 고정하여 병리조직학적 관찰에 이용하였다.

실험 성적

A. 체중변동

대조군은 수술 후 경미한 체중 감소가 나타나나 곧 회복되기 시작하여 100일 후에는 수술 전에 비하여 37% 증가하였으며, 60% 취절제군에서는 수술후 경미하게 체중이 감소하나 곧 회복되어 100일 후에는 48% 증가하였다. 80% 취절제군에서는 경한 체중감소를 나타내나 100일 후에는 58% 증가하였다(Table 1).

Table 1. Percent changes of body weight following partial pancreatectomy in rats (%)

Group Days	Shame Operation	Partial Pancreatectomy	
		60%	80%
0	100	100	100
1	08±0.4	95±1.7	97±1.0
3	100±1.6	104±2.0	94±1.4
10	104±1.4	107±4.7	103±4.1
30	132±2.8	234±11.5	116±6.4
100	137±4.7	148±4.7	158±11.8

Values are mean±S.E.

○ day means immediately after partial pancreatectomy

B. 취장무게 변동

60% 취절제군에서는 수술 직후 잔여 부분의 무게가 평균 39%를 나타냈다. 100일 후에는 평균 65%로 증가하여 63%의 증가율을 보였으며, 80% 취절제군에서는 절제 직후 평균 21%에서 100일 후 36%로 증가하

여 81%의 증가율을 보였다(Table 2, Fig. 1).

Table 2. Percent changes of residual pancreatic weight following pancreatectomy in rats (%)

Group Days	Partial Pancreatectomy (%)	
	60%	80%
0	39.0±1.10	20.8±1.62
1	41.3±2.74	17.9±1.43
3	45.2±6.98	18.4±2.06
10	47.2±2.70	29.6±3.67
30	48.8±2.73	34.4±3.97
100	65.2±7.10	36.2±6.51

Values are mean±S.E.

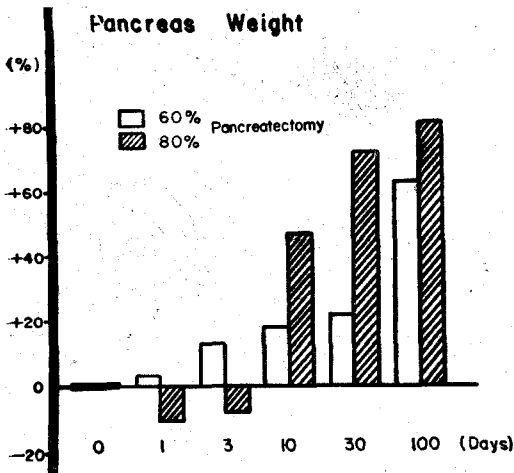


Fig. 1. Percent changes of residual pancreatic weight following partial pancreatectomy in rats.

C. 취조직 단백질량의 변동

60% 취절제군에서는 절제취장의 단백질량에 대한 잔여부분의 조직단백합량의 백분율은 수술직후에 105%에서 수술 후 1일에 71%로 급격히 감소하며, 이런 현상은 30일 후 까지 지속되나 100일 후에는 90%로 거의 정상치로 회복하였다. 80%취절제군 역시 수술 후 1일에 68%로 급히 감소하여 100일이 지나도 회복되지 않았다(Table 3, Fig. 2).

Table 3. Percent changes of tissue protein content in the residual pancreas compared with resected pancreas following partial pancreatectomy in rats (%)

Group Days	Partial Pancreatectomy (%)	
	60%	80%
0	105.4±5.89	99.8±3.46
1	71.1±1.97***	68.1±5.43***
3	78.0±7.66*	67.1±6.14***
10	71.9±3.35**	67.5±10.69**
30	82.9±5.58*	67.7±4.71***
100	90.3±1.92	79.8±8.11*

Values are mean±S.E. *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.005

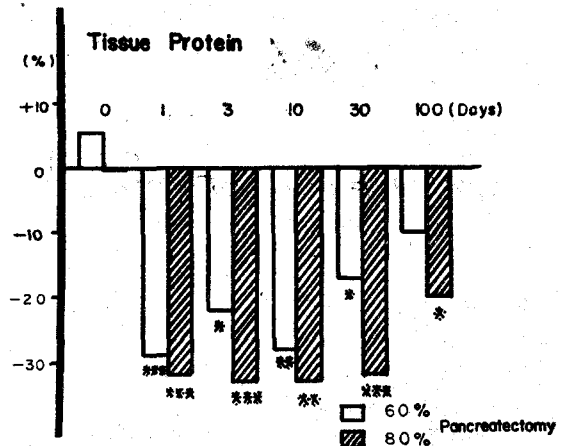


Fig. 2. Percent changes of tissue protein content in the residual pancreas compared with resected pancreas following partial pancreatectomy in rats.

D. 담취액 분비량의 변동

대조군의 담취액 분비량은 0.4ml/100g of b.w./hr로 비교적 일정하였으나, 60% 취절제군에서는 수술직후에 0.20ml/100g of b.w./hr로 유의적인 감소를 보였고(P<0.05), 1일 후부터 대조군치와 별 차이가 없었다. 반면에 80% 절제군에서는 수술 직후에 0.18ml/100g of b.w./hr로 유의적인 감소를 보였으나(P<0.01) 30일 이후에는 대조군과 별 차이를 보이지 않았다(Table 4).

Regeneration after partial Pancreatectomy in Rat-

Table 4. Changes of pancreatico-biliary juice volume following partial pancreatectomy in rats

Group	Shame Operation	Partial Pancreatectomy	
		60%	80%
0	0.33±0.038	0.20±0.031*	0.18±0.021**
1	0.37±0.029	0.40±0.030	0.23±0.024**
3	0.45±0.053	0.44±0.022	0.30±0.021*
10	0.49±0.014	0.37±0.042	0.32±0.030**
30	0.32±0.042	0.44±0.044	0.25±0.025
100	0.37±0.044	0.34±0.049	0.29±0.015

Values are mean±S.E. *P<0.05 **P<0.01

E. 취효소 배출량의 변동

대조군은 수술 직후 amylase 및 lipase 배출량의 감소를 보였으나 3일 후부터는 회복되었다. 그러나 60% 절제군에서 amylase 배출량은 수술 직후에 125mg maltose/100g of b.w./hr로 대조군에 비교하여 유의 있는 감소를 보였으며 (P<0.05), 이런 현상은 3일 후까지 지속되었으나 100일 후에는 대조군에 비교하여 별 차이가 없었다.

한편 lipase 배출량은 수술 직후에 대조군에 비교하여 유의 있는 감소를 보였으나 (P<0.05) 수술 후 3일 부터는 대조군과 별 차이를 보이지 않았다. 또한 80% 절제군에서 수술 직후에 amylase 배출량은 36mg maltose/100mg of b.w./hr로 대조군에 비하여 크게 감소되었으며, 이것은 100일이 지나도 회복되지 않았다. 또 lipase 역시 수술 직후 3ml 1/20N NaOH/100g of b.w./hr로 현저한 감소를 보이며 100일 후에도 전혀

Table 5. Changes of amylase output following partial pancreatectomy in rats

Group	Shame Operation	Partial Pancreatectomy	
		60%	80%
0	620±170.5	125±58.5*	36±13.3**
1	296±100.5	163±36.8	24±10.8*
3	2003±382.9	716±156.3**	50±8.1**
10	2330±278.7	613±267.5**	55±19.1***
30	2327±427.8	758±110.4**	68±8.7***
100	2393±477.8	1987±413.3	477±116.1**

Values are mean±S.E. *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.005

Table 6. Changes of lipase output following partial pancreatectomy

Group	Shame Operation	Partial Pancreatectomy	
		60%	80%
0	24±4.7	8±1.9*	3±0.5**
1	13±2.3	7±1.2*	5±0.5**
3	21±6.8	16±1.9	6±0.5*
10	30±2.0	16±5.4	5±2.0***
30	25±7.5	20±2.3	6±1.0**
100	31±6.4	27±4.2	6±0.9***

Values are mean±S.E. *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.005

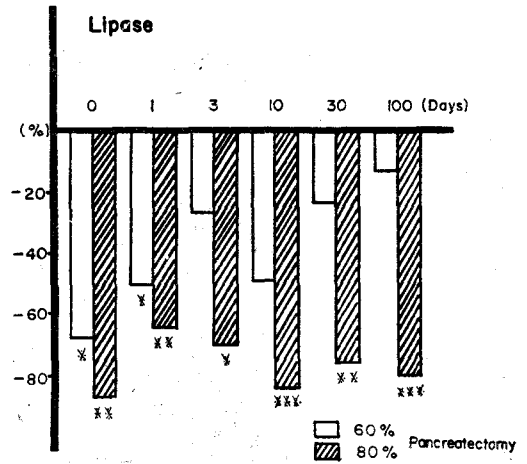


Fig. 3. Percent changes of lipase output following partial pancreatectomy in rats.

회복되지 않았다 (Table 5 & 6, Fig. 3).

F. 혈당량의 변동

대조군이나 60% 절제군에서는 별 다른 혈당량의 상승을 보이지 않았으나 80% 절제군에서는 수술 직후에 205mg/100ml에서 3일 후에 324mg/100ml까지 증가하였으나 그 후부터는 대조군에 비하여 통계학적으로 유의는 없으나 약간 높은 수치를 나타냈다 (Table 7).

G. 병리조직학적 소견

대조군에서는 간여취장의 별 다른 변화를 찾아볼 수 없었으나, 60% 절제군에서는 수술 후 1일에 조직의

Table 7. Changes of blood sugar level following partial pancreatectomy in rats

Group	Shame Operation	Partial Pancreatectomy	
		60%	80%
0	134±9.6	115±12.7	205±27.1*
1	130±8.0	120±15.9	203±32.6*
3	132±14.4	113±5.6	324±19.7***
10	140±16.9	127±9.6	188±31.7
30	140±8.1	134±14.6	192±22.5
100	138±17.4	105±6.7	195±28.3

Values are mean±S. E. *P<0.05 ***P<0.005

부종이 보이거나 이런 현상은 곧 회복되었으며, 수술 후 10일 부터는 뚜렷한 세포분열 현상을 관찰할 수 있었으며 시간이 경과될 수록 더욱 현저한 세포분열상을 보였다. 80% 절제군에서는 수술 후 1일에 경한 부종과 공포현상이 발견되었으며 10일 부터는 세포분열 현상이 나타났는데 그 정도는 60% 절제군과 큰 차이는 없었다(Table 8).

Table 8. Histological changes of the residual pancreas after partial pancreatectomy in rats

Group	Day	Edema	Vacuolization	Mitotic finding	Changes of islet cells
Control	1	-	-	-	-
	10	+	-	-	-
	100	-	-	-	-
60% Px	1	++	-	-	-
	10	+	-	+	-
	30	+	-	++	-
	100	+	-	+++	-
80% Px	1	++	+	-	-
	10	+	-	+	-
	30	+	-	++	-
	100	-	-	+++	-

Px: Pancreatectomy - : normal
+ : slight ++ : moderate +++ : marked

총괄 및 고찰

Richards등(1964)은 흰쥐의 취장을 4부분으로 나누어 무게비를 정하였다. 즉 splenic segment 45%,

gastric segment 10%, duodenal segment 35%, parabiliary segment 5% 및 common duct가 5%에 해당된다고 하였다. 따라서 Scow방법(1957)으로 splenic segment와 gastric segment를 절제하면 55%의 취장이 여기에 duodenal segment를 더 절제하면 90%의 취장이 절제된다. 그러나 본실험에서는 Scow방법을 약간 변형시켜 행하니 각각 평균 60%와 80%가 절제되었다.

지금까지의 보고에 의하면 수술 직후부터 잔여취장의 무게와 단백질성이 매우 증가한다고 주장하고 있다(Lehv 및 Fitzgerald, 1968; Varrichio 등, 1977; Pearson 등, 1977). 본 실험에서는 취장의 무게는 계속적으로 증가하나 조직단백량은 수술 직후부터 감소하여 별로 회복되지 않았다. 이런 현상의 원인은 1)잔여취장에 부종이 발생하여 무게가 증가하고, 따라서 취장무게에 대한 상대적인 조직단백량은 감소하기 때문이다. 이것은 병리조직학적 소견으로도 관찰되었다. 2)사료의 단백질량 문제로, 본 실험에서는 시판배합사료(단백질 15%, 지방 3%, 탄수화물 등 기타 80%)를 사용하였으나 Levh 및 Fitzgerald(1968)에 의하면 Purina Lab Chow Checker(단백질 25%, 탄수화물 59%, 지방 6%, 기타 10%)가 재생능에 대한 실험에 가장 적절하다고 하였다. 따라서 본실험에서 사용된 사료로는 취재생에 필요한 단백질량을 공급하기에 부적합했던 것이 아닌가 한다. 3) 취장절제로 trypsin 등 단백질분해 효소의 부족으로 인하여 충분한양의 단백질 흡수가 부족할 수 있다. 4)취절제로 인하여 약간의 취효소가 유출되어 취조직의 자가분해가 진행되었다. 이것은 병리조직학적 검사에도 이와 비슷한 소견이 나타나 이를 방증하여 준다.

한편 취장의 기능에 장애를 주지 않는 취절제의 한계선에 관하여 여러 의견이 있다. Scow(1957)는 95%, Dragstedt(1943)는 80%, Kalsner(1968)는 75% 선을 주장하였다. 본 실험의 결과로는 후자와 일치하였다. 또 60% 취절제로는 취내분비 기능에 장애를 가져오지 못하나 80% 취절제로 취내분비 기능의 일시적인 장애가 오며, 3일 후에 혈당량이 최고치에 도달한 것은 Unger 등(1970), Asfeldt(1972) 등 여러 사람이 주장한 반 취내분비 기전에 의한 것 같다.

본 실험의 80% 취절제군에서 수술 후 100일에는 취외분비 기능이 회복되지 못하였는데 이것은 조직단백함량의 감소경향과 시기적으로 유사한 점이 많은 것으로 보아 조직단백량의 부족으로 인해 그 재생이 늦은 탓으로 생각되며, 55%의 취절제 후 12개월이 지나야 amylase, chymotrypsinogen 등의 배출량이 대조군에 유사해진다는 주장(Lehv 및 Fitzgerald, 1968)도 있어 100일은 취외분비기능의 충분한 재생에 미흡하다고 생각되며 앞으로 좀더 추구해 봐야 할 과제이다.

결 론

흰쥐 췌장의 재생능에 관한 실험으로 전체췌장의 60% 및 80%를 절제한 후 시간경과에 따라 그 재생능을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 흰쥐의 체중은 모든 군에서 수술후에 약간 감소하나 곧 회복되어 정상적으로 증가하였다.

2. 잔여췌장의 무게는 60% 절제군 및 80% 절제군에서 계속 증가하였으나 잔여 부분의 조직단백합량은 절제율이 클수록 심하게 감소하였다.

3. 담취액 분비량은 췌장절제 직후 의의있게 감소하였으나 60% 절제군에서는 1일 후에, 80% 절제군에서는 30일 후에 회복되었다.

4. 췌효소 배출량은 amylase 및 lipase 모두 수술 직후에 대조군에 비교하여 의의있는 감소를 보였으나, 60% 절제군에서 amylase는 100일 후에, lipase는 3일 후에 대조군치와 유사한 배출량을 보였다. 그러나 80% 절제군에서는 amylase, lipase치 모두 100일 후까지 회복되지 않았다.

5. 혈당량은 60% 절제군에서는 실험기간 동안 대조군과 별 차이 없었으나, 80% 절제군에서는 수술 직후에 증가하여 3일 후에는 최고치를 보이나 10일 후면 대조군치에 접근하였다.

이상의 결과를 종합해 보면 60%의 췌절제로 췌기능에 큰 변동이 없으나, 80%의 췌절제로는 심한 췌기능저하가 나타나며 췌내분비 기능은 곧 회복되나 췌외분비 기능은 장 시일이 지나도 회복되지 않았다.

참 고 문 헌

Aikawa, K. : *Studies on ardenocortical function in insulin treated completely depancreatized dog.* Arch. Jap. Chir., 31:21, 1962.

Asfeldt, V.H. : *Hypophyseo-adrenocortical function in diabetes.* Acta. Med. Scand., 191:349, 1972.

Cherry, I.S., Crandal, L.A. Jr. : *The specificity of pancreatic injury.* Am. J. Physiol., 100:226, 1932.

Child, C.G. III, Fry, W.J. : *Ninety-five per cent distal pancreatectomy for chronic pancreatitis.* Ann. Surg., 162:543, 1965.

Dragstedt, L.R. : *Some physiologic problems in surgery of the pancreas.* Ann. Surg., 118:576, 1943.

Dragstedt, L.R., Allen, G.J, Smith, E.M. : *Extensive insulin tolerance in diabetic dogs.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 54:292, 1943.

Fitzgerald, P.J. : *The problem of the precursor cell of regenerating pancreatic acinar epithelium.* Lab. Invest., 9:67, 1960.

Folin, O., Wu, H. : *A system of blood analysis. Supplement 1: a simplified and improved method for determination of sugar.* J. Biol. Chem., 41:367, 1920.

Gornall, A.G., Bardawill C.J., David M.M. : *Determination of serum proteins by means of biuret reaction.* J. Biol. Chem., 177:751, 1949.

Hasegawa, K. : *Histologic changes of the anterior hypophysis after total pancreatectomy, experiment in dogs.* Arch. Jap. Chir. 24:154, 1955

Jacob, S. : *Regeneration of islets of Langerhans in the guinea pig.* Cell Tiss. Res., 181:277, 1977.

Johnson, D.D. : *Alloxan administration in the guinea pig. A study of the regenerative phase in the islands of Langerhans.* Endocrinology 47:393, 1950.

Kalser, M.H., Leite, C.A., Warren, W.D. : *Fat assimilation after massive distal pancreatectomy.* N. Engl. J. Med., 279:570, 1968.

Kummerle, F., Beck, K., Tenner, R. : *Leben ohne pancreas.* Dtsch. Med. Wochenschr., 94:691, 1969.

Lehv, J.M., Fitzgerald, P.J. : *Pancreatic acinar cell regeneration. N. Regeneration after surgical resection.* Am. J. Pathol., 53:513, 1968.

Martin, J.M., Lacy, P.E., St. Louis: *The prediabetic period in partially pancreatectomized rats* Diabetes, 12:238, 1963.

Migliorini, R.H., Preto, R. : *Two-stage procedure for total pancreatectomy in the rat.* Diabetes, 19:694, 1970.

Pearson, K.W., Scott, D., Torrance, E. : *Effects of partial surgical pancreatectomy in rats. 1. pancreas regeneration,* Gastroenterol., 72:469, 1977.

- Priestley, J.T., Comfort, M.W., Randcliff, J.: *Total pancreatectomy for hyperinsulinism due to an islet cell adenoma. Ann. Surg.*, 199: 211, 1942.
- Richards, C., Fitzgerald, P.J., Carol, B., Rosentock, L., Lipkin, L.: *Segmental division of the rat pancreas for experimental procedures. Lab. Invest.*, 13:1303, 1964.
- Scow, R.O.: *Total pancreatectomy in the rat: operation, effects, and postoperative care. Endocrinology*, 60:359, 1957.
- Summer, J.B.: *The estimation of sugar in diabetic urine using dinitrosalicylate. J. Biol. Chem.* 62:287, 1924.
- Unger R.H., Aguilar-Parada, E., Müller, W.A., Eisentraut, A.M.: *Studies of pancreatic alpha cell function in normal and diabetic subjects. J. Clin. Invest.*, 49:837, 1970.
- Varricchio, F., Mabogunje, O., Kim, D., Forther, J.G., Fitzgerald, P.J.: *Pancreatic acinar cell regeneration and histone (H1 and H1^o) modifications after partial pancreatectomy or after a protein-free ethionine regimen. Cancer Res.*, 37:3964, 1977.
- Whitfield A.G.W., Crane, C.W., French, J.M., Bayley, T.J.: *Life without a pancreas. Lancet*, 1:675, 1965.
- Yasugi H., Mizumoto, R., Sakurai, H., Honjo, I.: *Changes in carbohydrate metabolism and endocrine function of remnant pancreas after major pancreatic resection. Am. J. Surg.*, 132:577, 1976.