

실험적 간섬유화 병변의 미세혈관계 변화에 관한 주사 전자현미경적 연구

허방, 이명중, 천봉권, 신동훈*, 이충한*

고신대학교 의과대학 병리학교실, 외과학교실*

Scanning Electron Microscopic Study for Morphological Changes of Microvasculature in Experimental Hepatic Fibrosis

Bang Hur, Myung Jong Lee, Bong Kuwn Chun, Dong Hun Shin*, Chung Han Lee*

Department of Pathology, General Surgery*
Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: The liver parenchymal cells are supported by delicate sinusoidal vessels and portal tract connective tissue. Hepatic fibrosis causes disorganization of these supporting structures, which lead to abnormal microcirculation. **Material & Methods:** Morphological changes of hepatic microvasculature were examined by scanning electron microscopy (SEM) in N-diethylnitrosamine (DEN)-induced experimental hepatic fibrosis of rat. Experimental animal livers were perfused with warm saline and fixed with mixture of 0.5% glutaraldehyde and 0.5 % paraformaldehyde. And then, methacrylate resin (Mercox CL-2R) was injected through the hepatic artery. Vascular casts were prepared with 20% NaOH maceration. **Results:** Hepatic fibrosis with nodular regeneration was seen after 9 week DEN treatment. Microvasculature of DEN-induced liver tissues showed marked distortion and dilatation of major branches of hepatic arteries and portal veins. These changes were initially noticed in 6 week DEN-treated group. Abnormal connection between increased peribiliary plexus (PBP) and branches of hepatic artery and portal veins, and between PBP and sinusoidal vasculature were frequently observed around regenerating nodules. **Conclusions:** These findings suggest that development of abnormal microvasculature, especially in PBP and arteriolo-portal anastomosis, in experimental hepatic fibrosis may potentiate the hepatic fibrosis and play a role for micro-collateral circulation in portal hypertension of liver cirrhosis

Key words : Experimental hepatic fibrosis, SEM (scanning electron microscopy), DEN (N-diethylnitrosamine), PBP (peribiliary plexus), Vascular cast

서 론

간은 섬유성 간질 조직이 거의 없는 주로 간 실질세포로 구성된 장기로서, 이들 간세포는 간 동맥 및 문정맥과 그 분지 그리고 풍부한 동모양 혈관(sinusoid)으로 지

탱되고 있다. 간경변증에서의 간 조직은 재생성 결절의 증식 및 섬유화 현상과 더불어 혈관의 비정상적 구조를 특징으로 한다. 간의 섬유화는 각종 간 손상에 따르는 염증반응의 결과로 발생하는데 일반적으로 간의 정상 소엽구조가 유지되는 경우에는 간 섬유화로 분류하며, 간의 정상 구조가 파괴되고 섬유성 격벽에 의해 분리된 비정상적인 결절이 미만성으로 생긴 경우를 간경변증이라고 한다¹⁾. 이들 양자의 경우 간 실질세포의 손상을 동반하는 염증세포의 침윤 및 섬유모세포 등의 증식에 의

교신저자 : 허 방
Tel: 051-990-6321, Fax: 051-241-7420
E-mail: hurbang@ns.kosinmed.or.kr

* 이 연구 일부는 고신대학교 의과대학 장거리 기념 간연구소 연구비 일부를 지원 받아 이루어졌음

한 동모양 혈관 주변의 세포 간 기질 성분의 축적으로 간 미세혈관계 순환 이상이 초래될 수 있다. 또한 동모양 혈관 외의 간의 혈관계의 구조적 및 수적 변화도 예상될 수 있으며, 그 결과 간기능 이상이 초래될 수도 있고 실제로 간경변증 환자에서 문맥압의 항진현상이 나타난다²⁻⁴⁾. 그러나 간경변증 환자에서 혈관계의 변화는 잘 알려져 있지 않으며 이 혈관계의 변화와 문맥압 항진과의 상관성에 대해서는 정립되어 있지 않다. 근래에 이르러 혈관 주형을 이용한 주사 전자현미경적 미세 혈관 구조의 연구는 이러한 의문점을 해소시키는데 일조를 하고 있다⁵⁻⁹⁾. Yamamoto 등⁷⁾과 Hirooka 등⁸⁾은 간경변증의 재생결절 주변에서 형성된 복잡한 혈관 통로는 간 동맥에서 분지한다고 하였으며, Hayashi 등⁹⁾은 문정맥도 여기에 관련하는 것으로 보고하고 있다. 또한 간경변증 때에는 담관 주변의 그물형태의 주위 담세충의 형태학적 이상이 보고되어 있으며 이러한 변화도 문맥압의 항진과 연관된 것으로 추측되고 있다^{6, 10-12)}.

이에 저자는 실험적으로 유발된 백서 간 섬유화 병변에서 섬유성 간질조직의 증식에 동반되는 신생 미세혈관계의 형태학적인 변화를 레진(resin)을 주입하는 혈관 주형방법을 이용하여 간 조직을 강알칼리에 부식시키고 남은 혈관 주형물에 대한 주사 전자 현미경적 검색으로 간 섬유화 병변에서의 미세혈관계의 구조적 이상을 구명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 실험 모델

체중 200-300 gm 정도의 Sprague-Dawley 계 흰쥐를 일정 기간 동안 사육한 후 건강이 양호한 것을 실험에 사용하였다. 간경변증을 유발하기 위해 N-diethylnitrosamine (DEN; Sigma Chemical Co., St Louis, MO)를 사용하였다.

실험은 DEN 200 ppm을 생리 식염수에 섞어 각 실험군에 따른 실험기간 동안 지속적으로 먹게 하여 3 주, 6 주, 9 주 및 12 주군으로 나누어 관찰하였으며, 각 군마다 실험동물을 3 마리씩 배정하고, 대조군으로는 생리 식염수만을 먹게 한 2 마리를 이용하였다.

2. 혈관 주형 방법

혈관 주형제로는 metacrylated resin(Mercox CL-R; Dainippon Ink & Chemicals, Tokyo)을 사용하였다. 미세 순환계의 혈관 주형을 위해서는 Murakami 등¹³⁾과 Haratake 등³⁾의 방법을 응용하였다. 각 관찰군의 동물을 에테르 마취 후 복강 및 흉강을 열고 대동맥을 노출시킨 후 처치 기간동안 혈액응고를 방지하기 위해 헤파린 0.3 ml를 심장 내 주입하였다. 간 동맥 외의 동맥분지를 결찰하고 복부 대동맥을 결찰한 후 22 G 폴리에틸렌 관을 복강동맥을 통해 삼관의 끝이 간 동맥의 입구까지 도달하게 한 다음 생리식염수를 주입함과 동시에 하대정맥을 절개하여 유동혈을 깨끗이 제거하였다. 0.5 % 굴루탈알데하이드와 0.5 % 파라포름알데하이드 혼합액으로 10 분 정도 관류 고정하였다. 혈관 주형을 위해서 고정이 끝난 직후에 경화제(catalyst MA, VILJENE Ltd., Japan)를 섞어 만든 metacrylated resin을 0.5 ml/초의 압력으로 혈관내로 주입하고 실온에서 약 30 분간 방치시킨 후 간을 적당한 크기로 절제하여 60°C 증류수에 담구어 미세 혈관에 주입된 레진을 완전히 중합시켰다. 중합이 끝난 간 조직을 예리한 칼로 1-2 mm 크기로 세절한 다음, 60°C의 20 % NaOH 용액에 담구어 간 조직을 부식시켰다. 부식이 진행되면 증류수로 세척하고 다시 부식시키는 방법으로 완전히 부식된 혈관 주형을 부스러지지 않게 조심스럽게 증류수로 씻어낸 다음 100 % 알코올로서 수분 간 탈수시킨 후 공기 중에 건조시켰다. 완전히 건조된 혈관 주형 시료를 금속 stub로 봉입한 다음 sputter coater(BAL-TEK, SOD 005)로서 금으로 증착한 후 주사 전자현미경(Zeiss, DSM A-940형)으로 3-20 kV의 가속전압에서 관찰하였다.

동맥, 정맥 및 그 분지는 Phillips 등¹⁴⁾과 Burger 등¹⁵⁾의 기술을 참조로 하였으며, 내피세포 핵에 의해 함입된 함몰부위의 분포 양상, 내강의 평탄 정도와 분지되는 양상 등으로 구분하였다. 즉, 동맥의 분지는 혈관의 장축을 따라 내피세포의 함입이 현저하며 분지 부위에 부분적인 수축을 보이며(Fig 1), 정맥은 불규칙적인 내피세포 함입과 내강이 보다 평탄한 혈관 주형을 보이며 동모양 혈관과의 입구 밸브(inlet valve)가 있는 것으로서 구분되었다. 또한 간정맥은 두 가닥의 분지를 내는 반면에 문정맥은 세 가닥으로 분지되고 그 분지되는 각이 무딘 것

로서 확인하였다.

3. 광학현미경적 검색

혈관 주형직전에 간조직의 일부를 채취하여 10 % 중성 포르말린에 고정하고 파라핀에 포매하여 통상적인 방법에 의해 헤마톡실린 에오진(HE), Masson-trichrome, 레티쿨린 염색 등으로 간 섬유화에 대한 광학현미경적 검색을 실시하여 섬유화 과정에 따른 간의 형태학적 변화를 조사하였다.

결 과

1. 육안 및 조직학적 소견

DEN 3 주 투여군의 간은 육안 상 거의 정상으로 보였으며, 12 주 투여군 간은 다소 작아져 있으며 과립상 표면을 보였다(Fig 2). 6 주 투여군 이후부터는 문맥 주변의 간세포의 괴사와 염증세포의 침윤이 현저하였으며, 12 주 투여 군에서는 감소되었다. 문맥주위의 조각괴사(piecemeal necrosis)는 6 주 투여 군부터 관찰되었으며 9 주 투여 군에서는 다소 증가된 반면 교각괴사(bridging necrosis)는 12 주 투여 군까지 지속적으로 관찰되었다. 간 실질의 위소엽(pseudolobule) 형성 또는 재생성 결절(regenerative nodule)은 레티쿨린 염색의 중첩과 문맥주위의 교원질 침착을 동반하였다. 즉, 3 주 투여 군에서는 레티쿨린 염색의 정상적인 배열 양상을 보였으나 6 주 투여군 부터 레티쿨린 염색의 중첩과 위소엽의 형성이 관찰되기 시작하였으며 9 주 투여 군과 12 주 투여 군에서는 위소엽 뿐만 아니라 재생된 결절을 충분히 둘러싸고 있었다(Fig 3). 위소엽의 격벽 및 교각괴사 부위에는 섬유모세포로 추정되는 방추형세포의 침윤을 동반하고 있었다. 문맥역내 혈관의 증식 및 확장과 담관 및 담세관의 증식은 6 주 투여 군에서는 경하게 관찰되었으나 9 주 투여 군에서는 현저하였으며 12 주 투여 군에서는 다소 감소된 경향을 보여주었다(Fig 4). 12 주 투여군 1 예의 일부 간 조직에서 간 세포암의 전구병변으로 추정되는 간세포의 비정형성 증식이 관찰되었다(Table 1).

Table 1. Light microscopic changes of DEN-induced hepatic lesions

LM findings	Control	3wks	6wks	9wks	12wks
Portal & periportal infiltration	-	-/+	+	++	+
Lobular infiltration	-	-/+	+/++	+	-/+
Bridging necrosis	-	-	+/++	++	++
Septal fibrosis	-	-	-/+	+	++
Pseudolobule/nodule	-	-	-/+	++	++
Bile duct proliferation	-	-	+	++	+
Vascular dilatation	-	-/+	+	++	+
Vascular proliferation	-	-/+	+	++	+

-, absent, -/+; minimal, +; mild to moderate, ++; moderate to severe

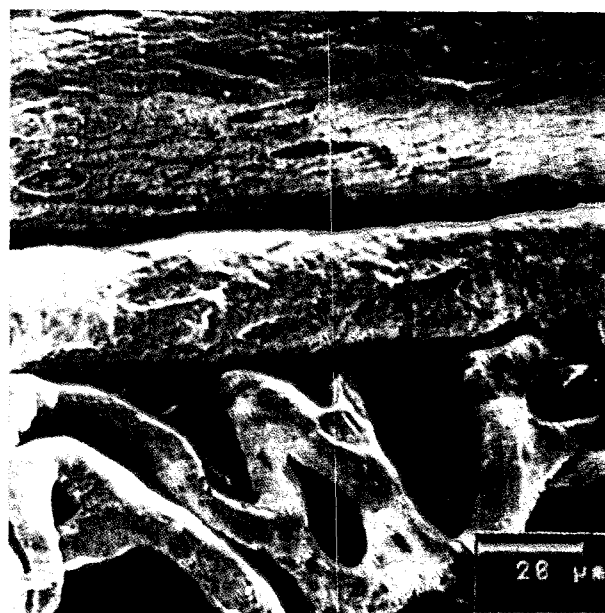


Fig 1. Microvascular cast showing indentation of endothelial cell nuclei in hepatic artery and arteriole in normal rat liver(x800)

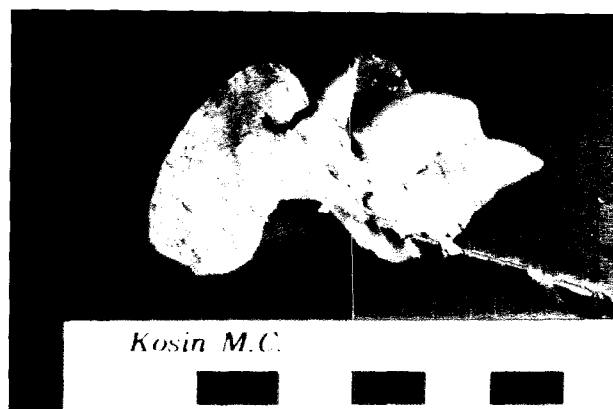


Fig 2. Gross finding of rat liver showing granular appearance of external surface in 9 week DEN-treated group.

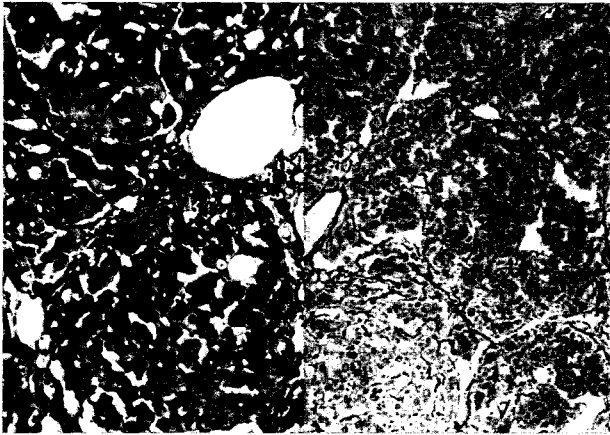


Fig 3. Histologic finding of rat liver showing regenerative nodules surrounded by fibrotic stroma in 9 week DEN-treated group (Left; HE x200, Right; Reticulin x200)

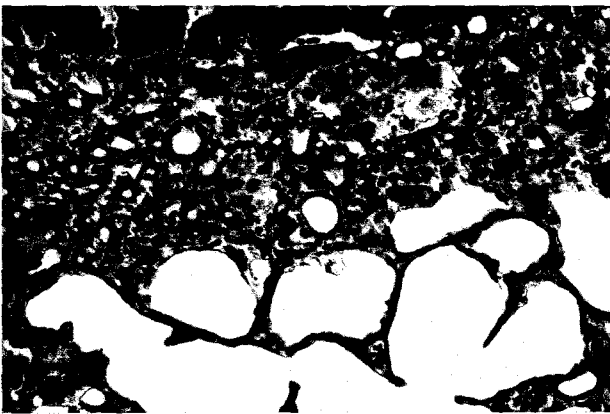


Fig 4. Portal and periportal vascular channels showing marked proliferation and dilatation in 12 week DEN-treated group (HE x200).

2. 주사 전자현미경적 소견

대조 군 및 각 실험 군에서 채취된 간조직의 부식 절편은 평균 20개 이었으며 이중 관찰 가능한 절편은 2개-5개 정도였다.

정상 대조군에서의 간 동맥 및 문 정맥의 분지는 말초로 진행될수록 그 직경이 일정한 비율로 감소되며, 동모양혈관은 대개 균일한 크기로서 규칙적인 배열양상을 보였다(Fig 5). 정상 주위 담세총(peribiliary plexus; PBP)은 큰 문맥역에서는 한층의 동, 정맥 문합과 그 아래에 위치한 모세혈관의 조밀한 문합으로 이루어진 다소 복잡한 구조를 보이며, 작은 문맥역에서는 간 동맥에 인접하여 성글게 배열된 모세혈관의 문합으로 구성되어 있었다. 이들 혈관총은 외층에 위치한 수입관과 간 동맥의

분지와 연결되어 있으며 내층에 위치한 수출관의 분지가 간 소엽내의 동모양 혈관과 연결되어 있었다(Fig 6). DEN 투여 3 주군에서는 근위부의 비교적 큰 간 동맥과 문정맥이 부분적으로 확장되고 그 주위가 불규칙해진 것을 제외하고는 미세 혈관 구조는 정상 대조군에 비해 큰 변화를 보이지 않았다. 그러나 DEN 투여 6 주군에서부터는 근위부의 큰 혈관을 포함하여 주위 담세총, 원위부의 간 동맥 및 문정맥과 동모양혈관 등의 미세혈관 구조의 이상 소견을 나타내었다. 즉, 근위부의 큰 혈관에서는, 특히 간 동맥 및 문정맥의 굴곡 이상으로 혈관 주위의 비틀림과 굽기의 차이가 있으며, 원위부에서는 간 동맥 세분지와 문정맥 세분지의 직접적인 연결이 간혹 관찰되며, 또한 주위 담세총의 혈관총이 다소 복잡한 양상을 띠었다(Fig 7). DEN 투여 9 주군에서는 현저하게 확장된 문정맥의 분지들이 결절양의 간 실질에 분포하는 동모양 혈관내로 분포하고 있었다. 주위 담세총은 보다 복잡하게 얽혀 있으며 그 비틀림도 현저하였으며, 이들은 인접한 원위부 문정맥 또는 동모양혈관과의 현저한 문합을 보였다. 또한 원위부 문정맥 세분지에서는 원위부로 갈수록 동맥-정맥간의 세분지 문합이 흔히 관찰되었다(Fig 8). DEN 투여 12 주군에서는 재생 결절 주변에 현저히 확장되고 불규칙한 문정맥 및 간 동맥의 분지가 흔히 관찰되었고, 주위 담세총의 수출관과 결절내 동모양 혈관사이의 비정상적인 문합이 자주 관찰되었다. 또한 동모양혈관은 부분적으로 심하게 확장되기도 하며 정상 군에 비해 직경이 적은 것이 흔히 관찰되었다(Fig 9).

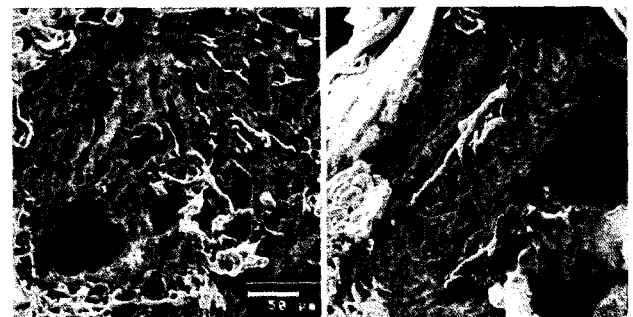


Fig 5. Microvascular cast of normal control rat liver showing well-oriented sinusoidal vasculature (Left), and reticular network of peribiliary plexus (PBP) adjacent to hepatic artery (Right).

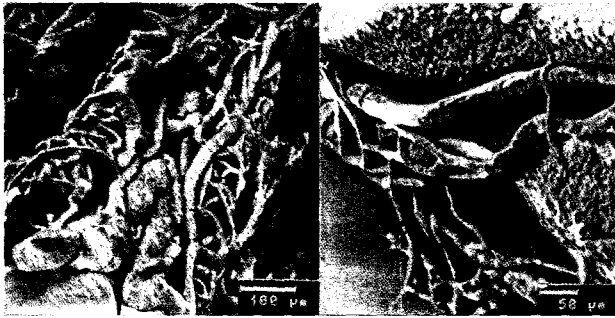


Fig 8. Marked distortion and irregular caliber of PBP(Left) and abnormal anastomosing branch between hepatic arteriole and portal branch (Right) in 9 week DEN-treated group.

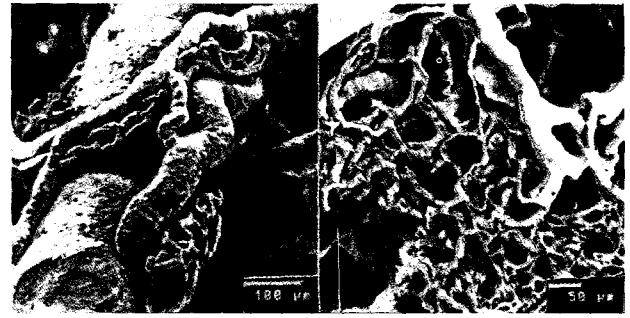


Fig 7. Tortuous hepatic artery and PBP (Left) and disoriented sinusoidal vasculature (Right) in 6 week DEN-treated group.

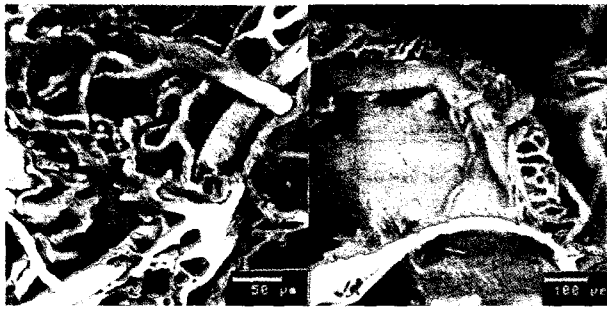


Fig 6. Outer layer of PBP is connected to branch of hepatic arteriole (Left), and branch of inner capillary network is anastomosed with sinusoidal structure showing connection to portal vein branch (Right) in normal rat liver.

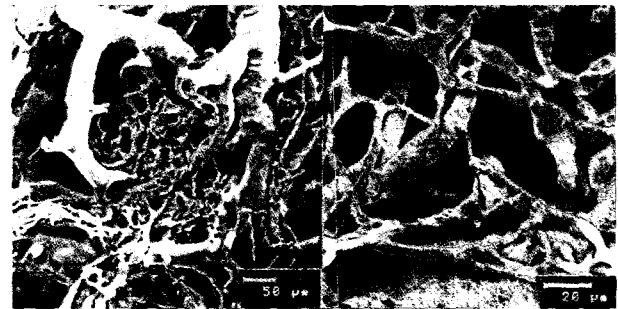


Fig 9. Abnormally dilated vasculature around the regenerating nodule (Left) and arteriovenous branches and thin calibered neovasculature (Right) in 12 week DEN-treated group.

고 찰

간은 섬유성 간질 조직이 거의 없는 주로 간 실질세포로 구성된 장기로서, 이들 간세포는 간동맥 및 문정맥과 그 분지 그리고 풍부한 동모양 혈관(sinusoid)으로 지탱되고 있다. 간경변증에서의 간 조직은 재생성 결절의 증식 및 섬유화 현상과 더불어 혈관의 비정상적 구조를 특징으로 한다^{1,3,4,6,9}.

간의 섬유화는 각종 간 손상과 염증반응 후에 발생하는데, 사염화 탄소를 비롯하여 여러 가지 약제에 의해 실험적으로도 간 섬유화에 속발한 간경변증을 유도할 수 있다³. DEN을 포함한 나이트로소아민은 간의 발암성 물질인 동시에 사람에게 있어 만성 간염 및 간경변증과 유사한 병변을 유발할 수 있기 때문에 간경변증의 실험 모델에 흔히 이용되고 있다^{16,17}. 이 물질은 전적으로 간

에서 대사되기 때문에 복강 내 주사 또는 경구 투여로 선택적인 간 손상을 야기하는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서는 DEN을 복강 내 투여하는 방법 대신에 각 실험 군에 따라 실험 동물을 희생시키기 까지 식수를 통해 지속적인 투여 방법을 택하였으며 예비실험 결과 DEN 투여 12 주군에서는 실험 동물의 무게가 현저히 감소되고 육안 검사 상 현저한 과립상의 간 표면과 조직학적 검사 상 재생성 결절이 뚜렷히 형성되어 12 주간 경과 관찰하여 3 주 간격으로 실험 동물을 희생시켰다.

간 실질세포의 손상을 동반하는 염증세포의 침윤 및 섬유모세포 등의 증식에 의한 동모양 혈관 주변의 세포간 기질 성분의 축적으로 간 미세혈관계 순환 이상이 초래될 수 있다^{2,4}. 또한 동모양혈관 외의 간의 혈관계의 구조적 및 수적 변화도 예상될 수 있으며, 그 결과 간 기능 이상이 초래될 수도 있고 실제로 간경변증 환자에서 문맥압의 항진현상이 나타날 수 있으나 간경변증 환자

에서 혈관계의 변화에 따른 간 문맥압의 향진이 일어나는 정확한 기전은 잘 밝혀져 있지 않다.

근래에 이르러 주사현미경을 이용한 혈관 주형술의 발달로 간 병변에서의 미세혈관의 구조적 이상에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다⁷⁻¹³⁾. 혈관 주형을 이용한 이전의 연구에 의하면 간경변증에서는 동모양혈관의 부피 감소와 혈관의 비틀림, 규칙적인 분지의 소실 등이 초기 연구 단계에서 밝혀졌다^{3,4)}. Yamamoto 등⁷⁾에 의하면 사람의 간경변증의 결절 주변부에서는 동맥총이 형성된다고 하였으며, Hirooka 등⁸⁾은 동맥총이 간 동맥의 분지뿐만 아니라 문정맥의 분지와 연결되는 것으로 보고하고 있다. 아울러 간동맥과 문정맥의 직접적인 문합이 증가되며 이러한 문합은 문정맥 고혈압의 한 원인으로 설명되기도 하였으나 혈관 주형술 만으로는 혈류의 흐름에 관한 기능적 이상을 이해하기는 어려운 것으로 생각된다. 또한 종에 따라 간의 미세혈관계의 구조의 차이^{18,19)}도 있는 바, Grisham 등¹⁸⁾에 의하면 사람에서와는 달리 쥐에서는 간동맥과 문정맥의 직접적인 연결이 있는 것으로 보고하기도 하였다. 본 실험에서 간의 섬유화 현상으로 진행 될수록 동모양 혈관을 포함한 간의 혈관 주형의 비틀림과 및 구경의 팽대 및 협착 등이 관찰되었으며, 이러한 현상은 DEN 투여 6 주군에서부터 나타나기 시작하였으며 9 주와 12 주 군에서 현저하였다. 본 연구에서 DEN 투여 6 주군에서부터 간 동맥의 세분지와 문정맥 세분지 사이에 직접적인 연결이 관찰되기 시작하였으나, 9 주 및 12 주 투여군에서는 동-정맥 세분지의 문합이 자주 관찰되었으며, 근위부의 간 동맥 및 문정맥의 문합은 관찰되지 않았다.

문맥역의 담관 및 담세관 주변에는 정상적으로 존재하는 그물형태의 혈관총이 있으며 이 주위 담세총은 대개 두층으로 이루어져 있다. 그러나 주위 담세총의 혈액의 흐름에 대해서는 아직도 명확히 밝혀져 있지 않다. 즉, Rapapport 등²⁰⁾은 간 동맥에서 문정맥 으로의 단일 혈류를 주장하는 반면 Andrews 등²¹⁾은 간 동맥과 문정맥의 이중 혈류를 주장하기도 하고, 간경변증의 재생결절 주변에 형성된 복잡한 혈관 통로는 간 동맥에서 분지한다고 보고하였다. Hayashi 등⁹⁾은 문정맥도 여기에 관련하는 것으로 보고하고 있다. 본 연구에서 DEN 투여 6 주군에서부터 주위 담세총의 그물이 다소 복잡해지기도

하였으나 9 주 이후에는 담세총 혈관의 수가 보다 많아지고 복잡한 양상을 보였다. 또는 담세총과 간 동맥의 분지 및 문정맥의 분지와와의 문합이 자주 관찰되기도 하였다. 따라서 간 경변증의 결절 주변에서의 동-정맥 분지의 문합 및 주위 담세총과의 문합 등으로 간세포의 혈류 및 영양물질의 공급에 이상을 초래할 것으로 추정되며, 아울러 이러한 미세혈관계의 구조적 이상은 문맥 고혈압의 병리 기전과 연관되어 있을 것으로 추정된다. 그러나 본 연구에서 혈류의 흐름과 저항에 대하여는 혈관 주형의 구조적 이상만으로는 해석하기 힘들기 때문에 문맥고혈압과의 직접적인 관련성을 언급하기에는 부족하다고 할 수 있으나 섬유화 현상이 뚜렷하게 나타나기 전부터 미세혈관계의 이상이 있고 섬유화 현상과 더불어 미세혈관계의 구조적 이상이 뚜렷해지는 것으로 보아 간 섬유성 병변을 조장하는 요인으로 작용할 뿐만 아니라 문맥 고혈압이 발생할 경우 간의 측부 순환로의 일부를 제공하는 것으로 추정된다.

결론

간 섬유화 병변에서 섬유성 간질조직의 증식에 동반되는 미세혈관계의 삼차원적인 형태학적 변화를 알아보기 위해 흰쥐에 N-diethylnitrosamine(DEN) 200 ppm을 일정 기간 먹인 후 실험적으로 간 섬유화 병변을 유발시킨 다음 간 동맥을 통해 metacrylate resin(Mercocyl-2R)을 주입하여 혈관 주형을 뜬 후 간 조직을 강알칼리에 부식시키고 남은 혈관 주형물에 대한 주사 전자현미경적 검색을 시행하였다. DEN 투여 6 주부터 간세포의 현저한 손상이 초래되었다. 9 주부터 섬유성 결체조직에 의한 재생성 결절성 병변이 나타나기 시작하였으나 6 주 이후의 실험 군에서 간 동맥 및 문정맥의 현저한 주형 이상과 협착 및 확장, 주위 담세총의 비정상적인 혈관관식과 주위 담세총과 동정맥간 및 동모양 혈관과의 문합 증가, 그리고 간 동맥 분지와 문정맥 분지간의 이상 문합 및 신생 혈관형성이 관찰되었다. 이러한 간 내 미세혈관의 변화는 9 주 이후의 간 섬유성 병변에서는 더욱 현저하였다. 따라서 비정상적 미세혈관계의 형성은 간 섬유성 병변을 조장하는 요인으로 작용할 뿐

만 아니라 간의 재생성 결절성 병변의 간 내 미세 측부 순환로의 기능을 할 것으로 생각된다. 그러나 간 내 미세 측부 순환로서의 기능은 향후 간 섬유성 병변에서의 혈액동학적 변화에 대한 연구로서 보완되어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC: The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature and classification. Bull WHO 1977; 55:521
2. Rappaport AM, MacPhee PJ, Fisher MM, Phillips MJ: The scarring of the liver acini(cirrhosis); tridimensional and microcirculatory considerations. Virchow Arch Anat Pathol [A] 402; 107-37, 1983
3. Daniel PM, Prichard MML, Reynell PC: The portal circulation in experimental cirrhosis of the liver. J Pathol Bacteriol 64: 53-60, 1952
4. Popper H, Elias H, Petty D: Vascular pattern of the cirrhotic liver. Am J Clin Pathol 22: 717-29, 1952
5. Haratake J, Yamamoto O, Hisaoka M, Horie A: Scanning electron microscopic examinations of microvascular casts of rat liver and bile duct. J. UOOH 12(1); 19-28, 1990
6. Gaudio E, Onori P, Pannarale L, Alvaro D: Hepatic microcirculation and peribiliary plexus in experimental biliary cirrhosis: A morphologic study. Gastroenterology 111; 1118-24, 1996
7. Yamamoto T, Kobayashi T, Phillips MJ: Perinodal arteriolar plexus in liver cirrhosis; scanning electron microscopy of microvascular casts. Liver 4; 50-4, 1984
8. Hirooka N, Iwasaki I, Horie H, Ide G: Hepatic microcirculation of the liver cirrhosis studied by corrosion cast/scanning electron microscopic examination. Acta Pathol Jpn 36; 375-87, 1986
9. Hayashi H: Angioarchitectural changes in a mixed nodular cirrhotic liver. Acta Hepatol Jpn 30; 1687-97, 1989
10. Murakami T, Itoshima T, Shimada Y: Peribiliary portal system in the monkey liver as evidenced by the injection replica scanning electron microscope. Arch Histol Jpn 37; 245-260, 1974
11. Ohtani O: The peribiliary portal system in the rabbit liver. Arch Histol Jpn 42; 153-167, 1979
12. Terada T, Hosono M, Nakanuma Y: Microvasculature in the small portal tracts in idiopathic portal hypertension. A morphological comparison with other hepatic diseases. Virchow Arch [Pathol Anat] 415; 61-67, 1989
13. Murakami T: Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. Arch Histol Jpn 32; 445-454, 1971
14. Phillips GD, Whitehead RA, Knighton DR: Initiation and pattern of angiogenesis in wound healing in the rat. Am J Anat 192; 257-262, 1991
15. Burger PC, Chandler DB, Klintworth GK: Corneal neovascularization as studied by scanning electron microscopy of vascular casts. Lab Invest 48: 169-80, 1983
16. Ogawa H: Scanning electron microscopy of rat liver hyperplastic nodules induced by diethylnitrosamine. Scanning Electron Microsc 4; 1793-8, 1982
17. Madden JW, Gertman PM, Peacock Jr EE: Dimethylnitrosamine induced hepatic cirrhosis; a new canine model of an ancient human disease. Surgery 68; 260-8, 1970
18. Grisham JW, Napanitaya W: Scanning electron microscopy of casts of hepatic microvessels; Review of methods and results. In Lauth WW, ed., Hepatic circulation in Health and Disease, New York, Raven Press 1981, pp87-109
19. Kardon RH, Kessel RG: Three-dimensional organization of the hepatic microcirculation in the rodent as observed by scanning electron microscopy of corrosion casts. Gastroenterology 79; 72-81, 1980
20. Rappaport AM: Hepatic blood flow; morphological aspects and physiological regulation. Int Rev Physiol 21; 1-63, 1980
21. Andrews WHH, Macgraith BG, Wenyon CEM: Studies on the hepatic circulation. II. The micro-anatomy of the hepatic circulation. Ann Trop Med Parasitol 43; 229-37, 1949