



002256

CENTRAL LIBRARY
MAHIDOL UNIVERSITY
PARAMETERS AFFECTING BILE ACID AND BILE CALCIUM SECRETION

CHATSRI DEACHAPUNYA

๒

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
MASTER OF SCIENCE
(PHYSIOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1987

อธิบดีมหาวิทยาลัย

จาก

สำนักวิทยบริการ ม.มหิดล

ชื่อวิทยานิพนธ์ ปัจจัยที่มีผลต่อการหลั่งน้ำดีและแคลเซียมในน้ำดี
ผู้วิจัย วัชรศรี เดชะปัญญา
ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

๑. รศ.ดร.นทีทิพย์ กฤษณามระ
๒. รศ.ดร.ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์
๓. รศ.ดร.เสียงชัย ลีมล่อมวงศ์

วันที่สำเร็จการศึกษา ๑๔ ตุลาคม ๒๕๓๐

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษา (i) ผลของการเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในพลาสมาต่อการหลั่งน้ำดี (ii) บทบาทของฮอร์โมนที่ควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมาต่อการหลั่งแคลเซียมในน้ำดี (iii) ความสัมพันธ์ระหว่างการหลั่งเกลือน้ำดีและแคลเซียมในน้ำดี (iv) ทนทางของการหลั่งแคลเซียมในน้ำดี โดยทำการศึกษาในหนูขาวพันธุ์ Wistar ที่อดอาหารเป็นเวลา ๑๗-๒๐ ชั่วโมง โดยแบ่งหนูออกเป็น ๔ กลุ่มได้แก่ หนูที่มีระดับแคลเซียมในพลาสมาปกติ (normocalcemia), สูงกว่าปกติ (Hypercalcemia) และต่ำกว่าปกติ (Hypocalcemia) กลุ่มที่มีระดับแคลเซียมในพลาสมาต่ำกว่าปกติแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ฉีดต่อมไทรอยด์-พาราไทรอยด์ (TPTX) และกลุ่มที่ได้รับการฉีด EGTA เพื่อลดระดับแคลเซียมอิสระในพลาสมา ในแต่ละกลุ่มจะแบ่งออกเป็น กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ (normal saline) และกลุ่มที่ได้รับเกลือน้ำดี (sodium taurocholate) ทางเส้นเลือด

จากการทดลองพบว่า การเปลี่ยนแปลงระดับแคลเซียมในพลาสมาไม่มีผลต่อการไหลของน้ำดีหรือความเข้มข้นของเกลือน้ำดี ยกเว้นกลุ่มที่มีระดับแคลเซียมในพลาสมาต่ำกว่าปกติ จะมีผลลดความเข้มข้นของเกลือน้ำดี ในทางตรงข้าม ความเข้มข้นของแคลเซียมในน้ำดี มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความเข้มข้นของแคลเซียมในพลาสมา ในอัตราส่วน ๑ : ๑ จากการทดลองในหนู TPTX ที่ได้รับ calcium gluconate เพื่อรักษาระดับแคลเซียมในพลาสมาให้ปกติ นั้น พบว่า การหลั่งแคลเซียมในน้ำดีไม่จำเป็นต้องอาศัยฮอร์โมนควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมา แต่ขึ้นอยู่กับระดับแคลเซียมในพลาสมาโดยตรง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากความเข้มข้น

ของ กรดน้ำดีและแคลเซียมในน้ำดียังต่ำกว่าปกติเล็กน้อย ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า ฮอร์โมนที่ควบคุมระดับแคลเซียมในพลาสมาอาจมีส่วนช่วยในการหลั่งน้ำดีและแคลเซียมในน้ำดีด้วยกลไกที่ยังไม่เป็นที่เข้าใจ

การหลั่ง กรดน้ำดีมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการหลั่งแคลเซียมในน้ำดีในภาวะที่มีระดับแคลเซียมในพลาสมาปกติและสูงกว่าปกติ และพบว่า ปริมาณแคลเซียมที่หลั่งต่อชนิดของกรดน้ำดี (bile acid dependent fraction) มีค่าสูงในกลุ่มที่มีแคลเซียมในพลาสมาสูงกว่าปกติ นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะลดลงในกลุ่มที่ได้รับกรดน้ำดีเข้าทางเส้นเลือด แสดงว่าการหลั่งแคลเซียมและการหลั่ง กรดน้ำดีจากเลือดไปสู่ น้ำดีนั้นอาจจะเปลี่ยนแปลงโดยไม่ขึ้นต่อกันและกัน อย่างไรก็ตาม จากความสัมพันธ์ของการหลั่งแคลเซียมในน้ำดีและการไหลของน้ำดีระหว่างกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือและกรดน้ำดีเข้าทางเส้นเลือด พบว่า กรดน้ำดียังมีผลกระตุ้นการหลั่งแคลเซียมในน้ำดีโดยตรงอีกด้วย นอกเหนือไปจากผลของกรดน้ำดีต่อการหลั่งแคลเซียมโดยผ่านการกระตุ้นการไหลของน้ำดีแล้ว

เมื่อใช้สารรังสีแคลเซียม (^{45}Ca) ฉีดเข้าทางเส้นเลือด แคลเซียมที่ออกมาในน้ำดีภายใน ๓ นาทีเป็นครรชนของการขนส่งแคลเซียมโดยไม่ผ่านเซลล์ (Ca via paracellular) และส่วนที่เหลือจากแคลเซียมทั้งหมดที่ถูกหลั่งออกมาในน้ำดี คือ แคลเซียมที่ถูกขนส่งมาจากภายในเซลล์ (Ca from cell) ในภาวะปกติ แคลเซียมที่หลั่งมาจากเซลล์มีประมาณ ๘๐% ของแคลเซียมทั้งหมดในน้ำดีในขณะที่ประมาณ ๒๐% ถูกหลั่งโดยไม่ผ่านเซลล์ นอกจากนี้ เมื่อใช้ theophylline กระตุ้นการหลั่งน้ำดีในส่วนที่เรียกว่า bile acid independent fraction พบว่า แคลเซียมที่ถูกหลั่งโดยไม่ผ่านเซลล์เพิ่มขึ้นเป็น ๒๕% ในขณะที่แคลเซียมที่ถูกหลั่งมาจากภายในเซลล์ลดลงเป็น ๗๕% ของแคลเซียมทั้งหมดในน้ำดี

Thesis Title PARAMETERS AFFECTING BILE ACID AND BILE CALCIUM SECRETION
Name Chatsri Deachapunya
Degree Master of Science (Physiology)

Thesis Supervisory Committee

1. Nateetip Krishnamra, Ph.D.
2. Thirayudh Glinsukon, Ph.D.
3. Liangchai Limlomwongse, Ph.D.

Date of Graduation October 14, 1987

ABSTRACT

Experiments were designed to investigate (i) influence of plasma Ca concentration on bile secretion; (ii) the role of Ca regulating hormones on bile Ca secretion; (iii) association of bile acid and bile Ca secretion; and (iv) possible route(s) of bile Ca secretion.

The investigations were performed in fasted 170-200 g female Wistar rats which were groups into 8 groups as follows: normocalcemic, Ca gluconate-induced hypercalcemic and thyroparathyroidectomy- and EGTA-induced hypocalcemic groups; each group was divided into the normal saline (normal bile flow) and sodium taurocholate-treated groups (choleresis).

It was found that changes in plasma Ca concentration had no effect either on bile flow or bile acid concentration with an exception of the hypocalcemic groups which had a lower bile acid concentration when compared with the values of normocalcemic group. In contrast, the bile Ca concentration exhibited a linear correlation with the plasma Ca concentration with a ratio of 1, suggesting a passive transport of Ca from blood into bile. To test whether bile Ca secretion is controlled by Ca regulating hormones, experiments were done in thyropara-

thyroidectomized (TPTX) rats which received Ca gluconate solution to maintain normocalcemia (Ca clamp). Results showed that bile Ca concentration increases after Ca gluconate infusion, indicating that bile Ca secretion does not require the presence of Ca regulating hormones but is a direct function of the plasma Ca concentration. However, since bile Ca and bile acid concentrations were slightly but significantly lower than the values of normocalcemic control, the Ca regulating hormones may have some influences over the secretion of bile acid and Ca. The mechanism, however, is unknown.

Plotting of bile Ca and bile acid secretion demonstrated a positive correlation in normocalcemic and hypercalcemic groups. However, the slope representing bile Ca secreted per unit change of bile acid significantly increased in the hypercalcemic groups and showed tendency to decrease in the bile acid-treated groups, when compared to the corresponding control, suggesting that bile acid and Ca secretions were not tightly coupled. Nevertheless, when the relationship of bile Ca secretion and bile flow was plotted, at the same bile flow rate, bile Ca secretion was slightly higher in the bile acid-treated group when compared to the normal saline control, indicating that bile acid has an additional effect on bile Ca secretion independent of its effect on bile flow.

To investigate possible route(s) of bile Ca secretion, an intravenously infused ^{45}Ca was used as a marker of Ca secreted from the extracellular fluid (ECF). Assuming that appearance of ^{45}Ca in bile within 3 min is indicative of paracellular transport and by calculating the ratio of Ca secreted from ECF and Ca secreted from cells, it was shown for the first time that approximately 80% of bile Ca was secreted from cells

while 20% was secreted directly from the ECF, presumably via the paracellular pathway. Moreover, during the stimulation of bile acid independent bile flow (BAIF) by theophylline, although both portions of bile Ca were increased, the ratio was altered, i.e., the Ca secreted from ECF was increased to 25% while the Ca secreted from cells was decreased to 75%.

