

Kwasy żółciowe a aktywność motoryczna jelita cienkiego

KRZYSZTOF ROMAŃSKI

Katedra Fizjologii Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław

Romański K.

Bile acids and motor activity of the stomach and the small intestine

Summary

Bile acids exhibit detergent properties. Their influence on various types of cells in the gastrointestinal wall, including smooth muscle cell, is substantial. They are present in the intestinal lumen and circulation as conjugated or deconjugated salts. In studies in vitro they cause smooth muscle relaxations. Their effects in vivo can be due to their direct action on the smooth muscles or they act indirectly: the action can be mediated by the nervous system and gut hormone release. When the gastrointestinal mucosa is exposed to bile or bile acids the frequency of gastric contractions increases and the activity front of the migrating motor complex (MMC) is initiated. Bile acids exert a stronger effect than the entire bile. The type and amount of bile acids can also be important. The intraarterial route of bile acid administration appears to be more efficient than intraluminal route. Bile diversion from the duodenum induces contrary effects, i.e. a relaxing effect in the stomach and irregular motor activity in the small bowel or prolonged phase 2 MMC have been observed. These effects are apparently due to the interaction of bile acids with muscarinic receptors and mediated by motilin and cholecystokinin, two gut hormones the release of which is strongly influenced by luminal bile acids.

Keywords: bile acids

Kwasy żółciowe są wydzielane aktywnie przez wątrobę do żółci i stanowią o jej właściwościach detergentowych. Występują w żółci w stosunkowo dużym stężeniu, przeważnie w formie skoniugowanej z glicyną lub tauryną. Napływając z żółcią do światła przewodu pokarmowego, wywierają wpływ na jego błonę śluzową. Wydaje się, że stanowi to główną przyczynę ich oddziaływania na aktywność motoryczną, zwłaszcza w jelitach.

Kwasy żółciowe i ich detergentowe właściwości

Pierwotne kwasy żółciowe (kwas cholowy i cheno-dezoksycholowy) są syntetyzowane w wątrobie, a następnie wydzielane do żółci w postaci soli skoniugowanych z glicyną lub tauryną. Większość z nich wchłania się w jelicie cienkim, lecz ich część w jelicie grubym ulega bakteryjnym przemianom. Zdekoniugowane i wtórne (zwłaszcza kwas dezoksycholowy) kwasy żółciowe powracają do wątroby, gdzie są ponownie wydzielane do żółci. U zwierząt występują jeszcze inne kwasy żółciowe, a ich wzajemne proporcje stanowią cechę gatunkową (28). Poszczególne kwasy żółciowe i sole różnią się znacznie właściwościami fizykochemicznymi, jednakże wspólną ich cechą jest to, że stanowią związki powierzchniowo czynne (3). Detergentowe właściwości kwasów żółciowych i stopień ich

hydrofobowości są główną przyczyną ich aktywności w organizmie, a niekiedy mogą stanowić nawet czynnik uszkodzający błonę śluzową. Kwasy żółciowe i ich sole są istotne w patogenezie wielu chorób wątroby i jelit (10).

Żółć a motoryka przewodu pokarmowego

Żółć stanowi jedyne źródło kwasów żółciowych w świetle jelita. Dynamika wydzielania żółci przez wątrobę (stałe wydzielana żółć wątrobowa) i wydalania żółci przez drogi żółciowe, zwłaszcza przez pęcherzyk żółciowy, a więc jej napływu do dwunastnicy, jest niejednostajna i zależy od szeregu czynników, z których jednym z najważniejszych jest gatunek zwierzęcia. Istotne jest zwłaszcza, czy zwierzę posiada pęcherzyk żółciowy, który magazynuje i zagęszcza większość żółci w okresie międzytrawiennym tak, aby po nakarmieniu żółć pęcherzykowa napłynęła w większej ilości do dwunastnicy. Zatem u tych gatunków karmienie jest najsilniejszym bodźcem zwiększającym napływ żółci do dwunastnicy. Mimo iż żółć pęcherzykowa zawiera kwasy żółciowe w dużym stężeniu, nie wywierają one szkodliwego wpływu na śluzówkę jelita. Mieszają się bowiem z treścią pokarmową, ułatwiając trawienie lipidów, a następnie przesuwają się wraz z treścią do dalszych odcinków przewodu po-

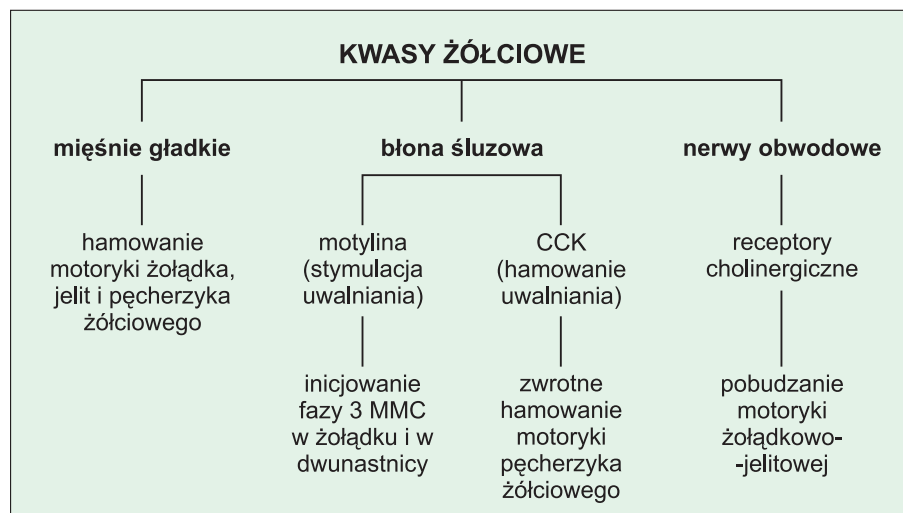
karmowego, gdzie ulegają w większości wchłonięciu w połączeniu z innymi związkami. W okresie międzytrawiennym żółć wątrobowa płynie tylko częściowo do pęcherzyka żółciowego, a jej część płynie bezpośrednio do dwunastnicy (9). Pęcherzyk żółciowy opróżnia się także częściowo w tym okresie (26). Dlatego w okresie międzytrawiennym dość znaczna ilość żółci napływa do dwunastnicy. Dynamika tego napływu jest cykliczna i związana z pojawiającym się cyklicznie w żołądku i jelicie cienkim wędrującym kompleksem motorycznym (MMC – migrating myoelectric complex), którego faza 3. jest z kolei związana z wydalaniem żółci (8). Obecność żółci w jelicie w okresie międzytrawiennym wywoływać może znacznie silniejsze wpływy na motorykę przewodu pokarmowego i uwalnianie hormonów aniżeli w okresie trawiennym, a kwasy żółciowe stanowią tu zasadniczy czynnik przyczynowy.

Żółć i kwasy żółciowe a motoryka przewodu pokarmowego w badaniach *in vitro*

Wpływ kwasów żółciowych na motorykę przewodu pokarmowego dostrzeżono już przeszło 60 lat temu, przeprowadzając przede wszystkim badania na izolowanych odcinkach jelita kota i świnki morskiej (5). Nowsze badania z użyciem izolowanych odcinków jelita biodrowego gryzoni potwierdziły hamujący wpływ kwasów żółciowych na kurczliwość błony mięśniowej wspomnianego odcinka przewodu pokarmowego (2, 23). Podobny wpływ uzyskano w badaniach skrawków żołądka psa (1).

Kwasy żółciowe a motoryka przewodu pokarmowego w badaniach *in vivo*

Wpływ żółci i kwasów żółciowych badano zwłaszcza w okresie międzytrawiennym (8, 16). W tym bowiem okresie napływające do dwunastnicy z żółcią kwasy żółciowe oddziałują silniej na błonę śluzową niż w okresie trawiennym, gdyż nie są lub są znacznie słabiej związane ze składnikami treści pokarmowej i uzyskują lepszy kontakt ze ścianą jelita cienkiego. Jednakże wpływ podawania pełnej żółci na motorykę żołądkowo-jelitową różnił się od efektów wywołanych infuzją kwasów żółciowych. W doświadczeniach z dodwunastniczym podawaniem żółci motoryka żołądka i jelita cienkiego nie ulegała na ogół zmianie (13, 25). Odprowadzanie żółci poza jelito wywoływało efekty motoryczne w niektórych tylko badaniach, wpływając na czas trwania MMC (4, 14, 20). Gdy podawano kwasy żółciowe, efekty motoryczne były wyraźne. Infuzje skoniugowanych kwasów żółciowych hamowały motorykę jelita cienkiego bez wyraźnego



Ryc. 1. Schemat działania kwasów żółciowych na motorykę żołądka, jelita cienkiego i pęcherzyka żółciowego oraz główne mechanizmy pośredniczące

wpływu na MMC (17, 18), natomiast podawanie nieskoniugowanych kwasów żółciowych oprócz hamowania aktywności motorycznej powodowało zanikanie MMC (6). Wpływ na MMC zaznaczał się nawet wówczas, gdy kwasy żółciowe podawano do jelita biodrowego (12, 15, 27). Po cholecystektomii zwiększa się napływ żółci do dwunastnicy w okresie międzytrawiennym, co może powodować obniżanie się aktywności motorycznej przewodu pokarmowego oraz zaburzenia motoryczne w postaci istotnych zmian częstotliwości fal wolnych w żołądku, rzadziej nudności czy wymiotów (19, 29). Wpływ żółci i kwasów żółciowych na MMC sugeruje, że zachowanie prawidłowego krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych może warunkować utrzymywanie się cykli MMC lub przynajmniej wpływać na ich długość. Droga, którą kwasy żółciowe docierają do mięśniówki gładkiej też wydaje się istotna. Stwierdzono bowiem, że dotętnicze podawanie kwasów żółciowych wywiera bardzo silny wpływ hamujący, silniejszy niż po podaniu do światła jelita (2).

Mechanizm działania kwasów żółciowych na motorykę żołądkowo-jelitową

Kwasy żółciowe jako detergenty wywierają silne działanie osmotyczne na komórki, z którymi się stykają (3). Z uwagi na ich dłuższe przebywanie w jelicie, efekt ten wydaje się istotny. Przemawia za nim silniejszy wpływ nieskoniugowanych kwasów żółciowych na aktywność motoryczną żołądka i jelita cienkiego, gdyż te kwasy żółciowe są najbardziej aktywne osmotycznie (3). Działają one drażniąco, podobnie jak inne związki powierzchniowo czynne (7). Jest to zatem działanie niespecyficzne. Kwasy żółciowe oddziałują także na błonę śluzową przewodu pokarmowego poprzez znane mechanizmy regulacyjne. Ich wpływ poprzez układ nerwowy warunkowany jest aktywacją receptora muskarynowego, który ma istotne znaczenie w regulacji motoryki przewodu pokarmo-

wego (2, 5, 21). Spośród mechanizmów humoralnych pośredniczących w działaniu kwasów żółciowych na motorykę przewodu pokarmowego istotny jest ich stymulujący wpływ na uwalnianie motyliny, która inicjuje fazę 3 MMC i pobudza aktywność motoryczną (16). Pozbawianie żółci wywołuje efekt odwrotny (4, 20). Innym mechanizmem jest hamowanie uwalniania cholecystokininy z komórek błony śluzowej jelita cienkiego przez kwasy żółciowe (4). Działanie to powoduje zmiany w kurczliwości pęcherzyka żółciowego, co wpływa z kolei na dynamikę napływu żółci do jelita (26). Takie hormony, jak: histamina, PGE₂, PYY oraz PP mogą także pośredniczyć w działaniu kwasów żółciowych na aktywność motoryczną (2, 5, 11, 22), a zmianom kurczliwości mięśniówki gładkiej wywoływanych przez kwasy żółciowe towarzyszą transbłonowe przesunięcia jonowe, zwłaszcza zmiany w stężeniu jonów wapnia (23, 24). Na ryc. 1 zestawiono ważniejsze efekty motoryczne i najlepiej poznane mechanizmy działania kwasów żółciowych.

Podsumowanie

Kwasy żółciowe stanowią główny czynnik odpowiedzialny za efekty motoryczne żółci. Efekty te są złożone i występują przede wszystkim w okresie międzytrawiennym. Na siłę oddziaływania kwasów żółciowych na aktywność motoryczną przewodu pokarmowego ma wpływ ilość i rodzaj kwasów żółciowych, a także obecność treści w jelicie. Droga, którą kwasy żółciowe docierają do mięśniówki gładkiej wydaje się też mieć wpływ na ich siłę działania. Mechanizm działania kwasów żółciowych na motorykę może być niespecyficzny lub specyficzny, w którym pośredniczą czynniki nerwowo-hormonalne. Kwasy żółciowe są istotnym czynnikiem modyfikującym czynność motoryczną przewodu pokarmowego, co widoczne jest również w niektórych chorobach przewodu pokarmowego i wątroby, którym towarzyszą zaburzenia w tym zakresie.

Piśmiennictwo

- Anderson J. J., Bolt R. J., Ullman B. M.: Effect of bile and fat on gastric motility under the influence of various stimulants. *Am. J. Dig. Dis.* 1968, 13, 157-167.
- Armstrong D. N., Krenz H. K., Modlin I. M., Ballantyne G. H.: Bile salt inhibition of motility in the isolated perfused rabbit terminal ileum. *Gut* 1993, 34, 483-488.
- Carey M. C.: Physical-chemical properties of bile acids and their salts, [w:] *Sterols and Bile Acids*. Danielsson H., Sjövall J. (wyd.), Elsevier Science Publishers B. V. (Biomedical Division), Amsterdam 1985, 345-403.
- Davies H. A., Wheeler M. H., Psaila J., Rhodes J., Newcombe R. G., Jones J. M., Biol L. I., Procter D., Adrian T. E., Bloom S. R.: Bile exclusion from the duodenum. Its effect on gastric and pancreatic function. *Dig. Dis. Sci.* 1985, 30, 954-960.
- Emmelin N.: Antagonism between bile acids and substances stimulating smooth muscle, especially histamine. *Acta Physiol. Scand.* 1943, 5, 372-379.
- Eyre-Brook I. A., Read N. W., Brownson A., Johnson A. G.: Influence of intraduodenal chenodeoxycholic acid on secretory and pressure activity of the stomach and duodenum. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1988, 3, 557-564.
- Gaginella T. S., Stewart J. J., Gullikson G. W., Olsen W. A., Bass P.: Inhibition of small intestinal mucosal and smooth muscle cell function by ricinoleic acid and other surfactants. *Life Sci.* 1975, 16, 1595-1605.
- Hellstrom P. M., Nilsson I., Svenberg T.: Role of bile in regulation of gut motility. *J. Intern. Med.* 1995, 237, 395-402.
- Hofmann A. F.: Biliary secretion and excretion: the biliary component of the enterohepatic circulation of bile acids, [w:] *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Johnson L. R. (wyd.), Raven Press, New York 1994, 1555-1576.
- Hofmann A. F.: The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch. Intern. Med.* 1999, 159, 2647-2658.
- Kaur B. S., Triadafilopoulos G.: Acid- and bile-induced PGE₂ release and hyperproliferation in Barrett's esophagus are COX-2 and PKC-ε dependent. *Am. J. Physiol.* 2002, 283, G327-G334.
- Kruis W., Haddad A., Phillips S. F.: Chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids alter motility and fluid transit in the canine ileum. *Digestion* 1986, 34, 185-195.
- Luiking Y. C., Kloppers N. J. M., Roelofs J. M. M., Nieuwenhuijs V. B., Peeters T. L., Akkermans L. M. A., van Berge Henegouwen G. P.: Effects of intraduodenal bile on interdigestive gastrointestinal and gallbladder motility in healthy subjects. *Digestion* 2001, 63, 195-202.
- Nilsson I., Svenberg T., Hellström P. M.: Duodenal drainage reduces cycling frequency of the migrating motor complex in humans. *Acta Physiol. Scand.* 1993, 149, 525-526.
- Ozeki K., Sarna S. K., Condon R. E., Chey W. Y., Koch T. R.: Enterohepatic circulation is essential for regular cycling of duodenal migrating motor complex in dogs. *Gastroenterology* 1992, 103, 759-767.
- Peeters T. L.: Bile acids and small intestinal motility during fasting. *Acta Gastro-Enterol. Belg.* 1988, LI, 509-515.
- Penagini R., Misiewicz J. J., Frost P. G.: Effect of jejunal infusion of bile acids on small bowel transit and fasting jejunal motility in man. *Gut* 1988, 29, 789-794.
- Penagini R., Spiller R. C., Misiewicz J. J., Frost P. G.: Effect of ileal infusion of glycochenodeoxycholic acid on segmental transit, motility, and flow in the human jejunum and ileum. *Gut* 1989, 30, 609-617.
- Pezzolla F., Riezzo G., Maselli M. A., Giorgio I.: Gastric electrical dysrhythmia following cholecystectomy in humans. *Digestion* 1991, 49, 134-139.
- Portincasa P., Peeters T. L., Van Berge-Henegouwen G. P., Van Solinge W. W., Palasciano G., Van Erpecum K. J.: Acute intraduodenal bile salt depletion leads to strong gallbladder contraction, altered antroduodenal motility and high plasma motilin levels in humans. *Neurogastroenterol. Motil.* 2000, 12, 421-430.
- Raufman J.-P., Cheng K., Zimniak P.: Activation of muscarinic receptor signaling by bile acids. *Dig. Dis. Sci.* 2003, 48, 1431-1444.
- Romański K. W., Peeters T. L., Vantrappen G.: Are enterohepatic circulation and interdigestive motility related through motilin and PP secretion? *Gastroenterology* 1985, 88, 1558.
- Romero F., Frediani-Neto E., Paiva T. B., Paiva A. C.: Role of Na⁺/Ca⁺⁺ exchange in the relaxant effect of sodium taurocholate on the guinea-pig ileum smooth muscle. *Naun. Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* 1993, 348, 325-331.
- Sparrow M. P., Simmonds W. J.: The effect of bile salts on contractility and calcium depletion of polarized and depolarized smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1965, 150, 208-215.
- Takahashi I., Dodds W. J., Ammon H., Hogan W. J.: Effect of intraduodenal bile on myoelectrical activity of the upper gastrointestinal tract and sphincter of Oddi, [w:] *Gastrointestinal Motility*. Roman C. (wyd.), MTP Press Limited, Lancaster 1984, 249-256.
- Toouli J., Al-Jiffry B. O.: Anatomy and physiology of the biliary tree and gallbladder, [w:] *Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts*. Clavien P. A., Baillie J., Suhocki P. (wyd.), Blackwell Science, Malden 2001, 3-17.
- Van Ooteghem N. A., Van Erpecum K. J., Van Berge-Henegouwen G. P.: Effects of ileal bile salts on fasting small intestinal and gallbladder motility. *Neurogastroenterol. Motil.* 2002, 14, 527-533.
- Wildgrube H. J., Stockhausen H., Petri J., Füssel U., Lauer H.: Naturally occurring conjugated bile acids, measured by high-performance liquid chromatography, in human, dog and rabbit bile. *J. Chromatogr.* 1986, 353, 207-213.
- Yoshitomi S., Martin A., Murat J., Yamamoto M., Tanaka T., Ohshio G., Manabe T., Imamura M.: Electrogastroenterographic examination of 22 patients before and after cholecystectomy. *Dig. Dis. Sci.* 1996, 41, 1700-1705.

Adres autora: prof. dr hab. Krzysztof Romański, ul. Norwida 31, 50-375 Wrocław; e-mail: romanski@ozi.ar.wroc.pl