

4-1-1986

## Atrial Natriuretic Factor (ANF)

บังอร ชมเดช

ราตรี สุตทรวง

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

ชมเดช, บังอร and สุตทรวง, ราตรี (1986) "Atrial Natriuretic Factor (ANF)," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 30: Iss. 4, Article 9.

DOI: <https://doi.org/10.58837/CHULA.CMJ.30.4.8>

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol30/iss4/9>

This Review Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## Atrial Natriuretic Factor

บ้งอร ชมเดช\*

ราตรี สดทรววง\*

**Chomdej B, Sudsuang R. Atrial Natriuretic Factor (ANF). Chula Med J 1986 Apr; 30(4) : 367-373**

*Atrial natriuretic factor (ANF) was identified in 1981 as a peptide having direct action on vascular smooth muscle as well as natriuretic effects. The effects of pure and synthetic atrial peptides on renal function, smooth muscle contractility and the renin angiotensin - aldosterone system have been characterized in broad terms. ANF has a unique combination of properties, increasing glomerular filtration rate, producing natriuresis, diuresis, and kaliuresis without a sustained increase in renal blood flow. In addition, ANF was shown to decrease blood pressure and markedly inhibit renin and aldosterone release. Finally, ANF has a remarkable relaxation effect on vascular smooth muscle activity, behaving as a functional antagonist of vasoconstrictors. Although the physiological role of ANF has not yet been established conclusively, the perspective in this field are almost unlimited.*

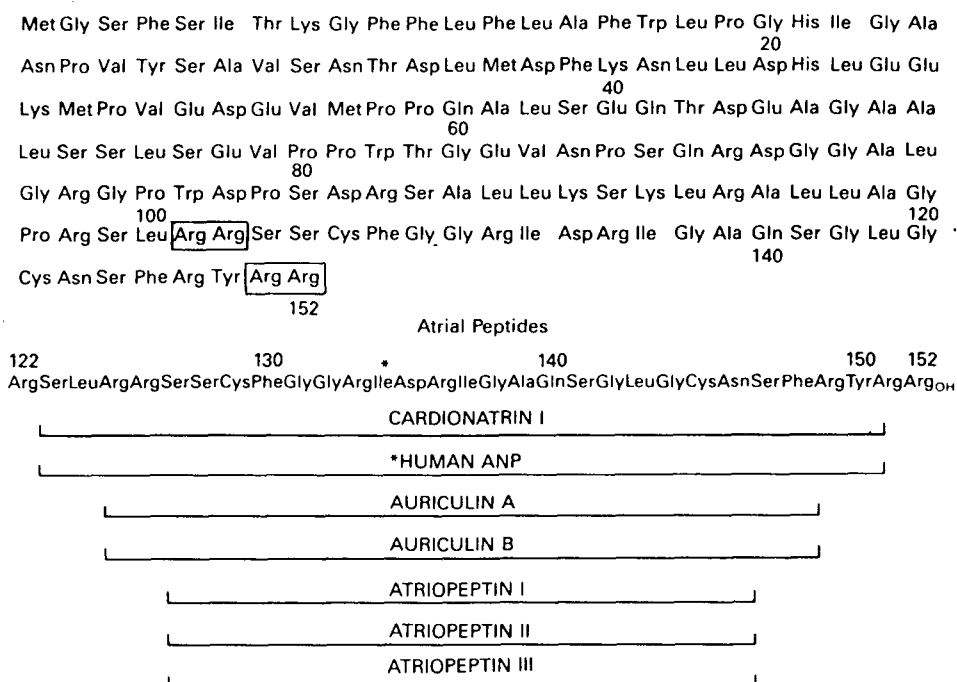
Kisch ในปี 1956 ได้ทำการศึกษาลักษณะทางกายวิภาคของเอเทรียม โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน และพบว่าภายในเซลล์มี granules อยู่มาก<sup>(1)</sup> ต่อมาผู้พบว่า granules นั้นเป็น secretory specific granules<sup>(2)</sup> ในระยะใกล้เคียงกันนั้นมียารายงานถึงความสำคัญของเอเทรียของหัวใจในการควบคุมปริมาณของเหลวนอกเซลล์ (extracellular fluid volume)<sup>(3)</sup> เมื่อสัตว์ทดลองได้รับอาหารที่มีปริมาณของโซเดียมและน้ำต่ำกว่าปกติพบว่า granules เพิ่มขึ้นมาก และจะลดต่ำลงถ้าได้โซเดียมปริมาณสูง<sup>(4)</sup> จนกระทั่งปี 1981 จึงมียารายงานถึงผลของสารสกัดจากเอเทรียม ว่ามีฤทธิ์เพิ่มการขับถ่ายโซเดียม โปแตสเซียม และปัสสาวะ จึงเรียกชื่อว่า atrial natriuretic factor (ANF)<sup>(5)</sup>

### คุณสมบัติทางเคมี

เชื่อว่าสารสกัดจากเอเทรียมเป็น polypeptides เนื่องจากจะหมดฤทธิ์ไปถ้า incubate กับ protease หรือ trypsin และจะไม่เสียไปโดยการต้ม<sup>(6,7)</sup> สาร

สกัดนี้มีชื่อเรียกต่าง ๆ กัน เช่น atrial natriuretic factor<sup>(5,8)</sup> atrial natriuretic peptides<sup>(9,10)</sup> cardionatin<sup>(11)</sup> atriopeptin<sup>(12)</sup> และ auriculin<sup>(13)</sup> นอกจากนี้มีผู้สกัดจากเอเทรียมของคนและให้ชื่อว่า  $\alpha$ -human atrial natriuretic polypeptides ( $\alpha$ -hANP)<sup>(14)</sup>

รูปแสดงชนิดต่าง ๆ ของกรดอะมิโนที่มาต่อกันเป็น atrial peptides ชนิดต่าง ๆ ส่วนบนของรูปแสดงถึง rat precursor ของ ANF จะเห็นว่าแต่ละชนิดจะมีกำเนิดมาจาก C-terminal ของ precursor ทั้งสิ้น ANF ของคนต่างกับของหนูตรงที่ว่ามีกรดอะมิโนต่างกัน 1 ตัว คือมี methionine แทนที่ isoleucine ตรงตำแหน่งที่ 134 ของ rat precursor เนื่องจากพบว่า atriopeptin I, II, III และ auriculin A, B สามารถขับโซเดียมและปัสสาวะเพิ่มขึ้นและทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวเหมือน cardionatin I ทำให้เชื่อว่า biological activities ขึ้นอยู่กับ disulfide bridge ระหว่าง Cys ตำแหน่งที่ 129 และ 145<sup>(15)</sup>



**Figure** Amino acid sequences of rat atrial natriuretic factor precursor (top) and of atrial

## การออกฤทธิ์ต่อไต

หลังจากมีรายงานว่า atrial specific granules มีส่วนเกี่ยวข้องกับ water-electrolyte balance<sup>(16)</sup> ได้มีผู้ศึกษาต่อมามากมายและตั้งสมมุติฐานว่า ANF ออกฤทธิ์โดยตรงที่หลอดไต (renal tubule) โดยยับยั้งการดูดกลับของโซเดียม<sup>(7,17,18)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า crude atrial extract มีผลเหมือนกันกับ ANF ที่ทำให้ปริมาตร หรือที่สังเคราะห์ขึ้น<sup>(19,20)</sup> ANF ลดความดันเลือด เพิ่มอัตราการกรอง (glomerular filtration rate, GFR) เพิ่มการขับถ่ายปัสสาวะ และเพิ่มการขับโซเดียมและโปแตสเซียมออกทางปัสสาวะด้วย นอกจากนี้ ANF ยังลด osmolality ของปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง free water clearance ผลเหล่านี้ยืนยันทั้งในสุนัขและหนูที่สลบและไม่ได้สลบ<sup>(13,20)</sup> และในกระต่าย<sup>(21)</sup>

ANF สามารถเพิ่ม GFR ได้อย่างมากและเห็นผลอยู่นานกว่าจะกลับคืนสู่ปกติในขณะที่ปริมาณพลาสมาเข้าสู่ไต (renal plasma flow, RPF) ไม่เปลี่ยนแปลงหรืออาจจะเพิ่มขึ้นหรือลดลง<sup>(13)</sup> มีผู้เสนอแนะว่า ANF น่าจะไปทำให้ efferent arteriole หดตัว เพิ่ม glomerular capillary pressure และ filtration fraction<sup>(10,17)</sup> ผลต่อความต้านทานการไหลเวียนเลือดในไต (renal vascular resistance, RVR) และปริมาณเลือดเข้าสู่ไต (renal blood flow, RBF) ค่อนข้างซับซ้อนและขัดแย้งกัน เชื่อว่าขึ้นอยู่กับสภาวะของการทดลองและอิทธิพลจากระดับ RVR ในขณะนั้น<sup>(10,13,19)</sup> และยังมีรายงานว่า ANF ลด RVR ในระยะแรกด้วย<sup>(22,23)</sup> อย่างไรก็ตามการที่ GFR เพิ่มขึ้นไม่ได้เปลี่ยนแปลงตาม RBF อาจจะเนื่องจาก ANF ไปทำให้เลือดจาก cortex ผ่านเข้า medulla มากขึ้น ทำให้ GFR เพิ่มขึ้นประกอบด้วย glomerular permeability อาจจะเพิ่มขึ้นด้วย<sup>(13)</sup>

มีหลักฐานแน่นอนว่าสัตว์ทดลองที่ให้ ANF แล้วจะมีการขับถ่ายโซเดียมออกทางปัสสาวะมากขึ้น ไม่ว่าจะอยู่ในภาวะขาดน้ำ ขาดอาหาร หรือให้น้ำเกลือเพิ่มขึ้น จึงมีผู้พยายามศึกษาหาตำแหน่งที่ ANF ไปออกฤทธิ์ ส่วนใหญ่เชื่อว่ามีฤทธิ์ขัดขวางการดูดกลับของโซเดียมที่ distal nephron ทั้งในระดับ whole kidney และระดับ nephron<sup>(17,18,24,25,26)</sup> และไม่มีผลที่หลอดไตส่วนต้น หรือที่ Henle's loop กลไกในการยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมนั้นยังไม่รู้แน่นอน แต่ไม่เกี่ยวกับการขัดขวาง Na-K ATPase ดังนั้นการขับถ่ายโซเดียมเพิ่มขึ้นจึงน่าจะเป็นผลเนื่องจากการกรองเพิ่มขึ้นและรวมไปกับการ washed-out ภายใน inner medullary interstitium<sup>(13,19)</sup>

## การออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบ

นับแต่มีรายงานว่าสารสกัดจากเอเทรียมมีผลต่อผนังหลอดเลือดของไตที่แยกออกจากตัวและสามารถขัดขวางฤทธิ์ของ norepinephrine ต่อ isolated aorta<sup>(8,27)</sup> จึงได้มีผู้สนใจศึกษาผลของ ANF ต่อกล้ามเนื้อเรียบกันมาก พบว่า ANF มีผลทำให้หลอดเลือดแดงใหญ่ ๆ ที่แยกออกจากตัวคลายตัวได้ โดยที่หลอดเลือดเหล่านั้นถูกทำให้หดตัวก่อน (precontracted)<sup>(10,19,22,28,29)</sup> แต่ผลต่อหลอดเลือดชนิดต่าง ๆ ก็แตกต่างกันได้มาก เช่นจะมีผลมากต่อหลอดเลือดเอออร์ตา, ไต, หลอดเลือดดำของหน้า และมีผลน้อยต่อหลอดเลือดโคโรนารีหรือหลอดเลือดของขา การที่จะหาเหตุผลมาอธิบายความแตกต่างนี้ จำเป็นต้องศึกษาค้นคว้าต่อไป

กลไกการออกฤทธิ์ของ ANF ต่อกล้ามเนื้อเรียบกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาเท่าที่ผ่านมาพอจะบอกได้ว่า ANF ไม่ได้ไปแย่งที่ที่ receptors ถึงแม้ว่าจะสามารถขัดขวางฤทธิ์ของสารที่ทำให้หลอดเลือด

หดตัวทั้งที่เป็นฮอว์โมนและไม่ใช่ฮอว์โมนได้ทุกตัวก็ตาม<sup>(10,19,28,29,30)</sup> เป็นที่น่าสนใจว่า ANF ชัดขวางการหดตัวของเออร์ตาของกระต่ายที่เกิดจากผลของ angiotensin II มากกว่าการหดตัวที่เกิดจาก norepinephrine<sup>(29)</sup> และมีผู้พบว่า ANF สามารถลดความดันเลือดสูงในกรณีของ renin dependent ได้มากกว่า renin-independent hypertension ในหนู<sup>(31)</sup>

ฤทธิ์ของ ANF ในการทำให้หลอดเลือดของไตคลายตัว ไม่เกี่ยวข้องกับปริมาณของแคลเซียมนอกเซลล์<sup>(19)</sup> จึงได้ตั้งสมมุติฐานว่า ANF อาจไปเปลี่ยนแปลง homeostasis ของแคลเซียมภายในเซลล์มากกว่าการเปลี่ยนแปลงการผ่านเข้าออกของแคลเซียม แต่ก็ยังไม่สามารถพิสูจน์ได้แน่ชัด

มีหลักฐานว่าผลของ ANF ต่อหลอดเลือดและการขับถ่ายโซเดียมไม่เกี่ยวข้องกับ prostaglandins<sup>(28,32)</sup> แต่ ANF สามารถเพิ่ม c-GMP ในพลาสมาและเนื้อเยื่อหลายอย่างรวมทั้งกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดด้วย<sup>(33)</sup> อาจเป็นไปได้ที่ว่า c-GMP เป็น secondary messenger ของ ANF ในการทำให้หลอดเลือดคลายตัว แต่บทบาทของ c-GMP ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบก็ยังไม่เป็นที่กระจ่างชัด อย่างไรก็ตามมีหลักฐานว่า ANF สามารถลดความดันเลือดได้ในหนูทั้งภาวะความดันปกติและภาวะความดันสูงเชื่อว่าเป็นผลจากหลอดเลือดขยายตัว<sup>(34)</sup>

### ผลต่อความดันเลือดและ renin-aldosterone system

จากการที่ ANF สามารถเพิ่มการขับถ่ายโซเดียมและลดความดันเลือด จึงมีผู้สนใจศึกษาถึงความสัมพันธ์ของ ANF กับระบบต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันเลือดสูง มีรายงานว่า

ANF ลดอัตราการหลั่ง renin ลด renin activity<sup>(34,35)</sup> และระดับของ aldosterone ในเลือดลดลงในขณะที่ระดับของ cortisol ไม่เปลี่ยนแปลง<sup>(13,20)</sup> การลดระดับของ aldosterone อาจเนื่องจากการลดระดับ renin ทำให้ระดับ angiotensin II ลดลงด้วย อย่างไรก็ตามทั้ง ANF ที่สกัดและสังเคราะห์สามารถขัดขวางการหลั่ง aldosterone จากเซลล์ของต่อมหมวกไตที่แยกออกมาและสามารถขัดขวางการหลั่งที่ถูกกระตุ้นโดย angiotensin II, dibutyryl c-AMP และ ACTH<sup>(34,36)</sup> การศึกษาในด้านนี้ถึงแม้เป็นเพียงการเริ่มต้น ก็พอมองเห็นแนวทางว่า ANF อาจเกี่ยวข้องในการควบคุม renin-angiotensin-aldosterone system ซึ่งอาจนำมาใช้อธิบายถึงการควบคุมปริมาณของโซเดียมในร่างกายและความดันเลือดได้

### สรุป

จากรายงานต่าง ๆ เท่าที่ผ่านมานี้พอสรุปได้ว่า ANF มีคุณสมบัติหลายอย่างเช่น เพิ่มอัตราการกรองของไต เพิ่มการขับถ่ายปัสสาวะร่วมไปกับการขับถ่ายโซเดียมและโปแตสเซียมโดยที่ไม่เพิ่มปริมาณเลือดเข้าสู่ไต การขัดขวางการดูดกลับโซเดียมของหลอดเลือดไม่ผ่านทาง Na-K ATPase ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์น่าจะอยู่บริเวณส่วน distal part ของหน่วยไตจนถึง papillary collecting duct ทำให้แน่ใจว่า ANF ไม่เกี่ยวข้องกับ natriuretic hormone นอกจากนี้ ANF ยังลดความดันเลือดลดการหลั่ง renin และ aldosterone ขัดขวางฤทธิ์ของยาบางอย่างที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น epinephrine และ angiotensin II เป็นต้น กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่นอน ขณะนี้มีผู้สนใจและศึกษาฤทธิ์ของ ANF มาก โดยเฉพาะเกี่ยวข้องกับการควบคุมปริมาณของโซเดียม การควบคุมความดันเลือดและปริมาณน้ำในร่างกาย

## อ้างอิง

1. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. *Expt Med Surg* 1956; 14 : 99-112
2. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol* 1964 Oct; 23 : 151-172
3. Gauer OH, Henry JP, Sieker HO. Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog Cardiovasc Dis*, 1961 Jul ; 4 (1) : 1-26
4. Marie JP, Guillemot H, Hatt PY. Le degre'de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude plammetrique au cours de differerents apports d'eau et de sodium chez le rat. *Pathol Biol (Paris)* 1976 ; 24 : 549-554 (Eng. abstr.)
5. DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981 Jan 5; 28(1) : 89-94
6. DeBold AJ. Atrial natriuretic factor of the rat heart : studies on isolation and properties. *Proc Soc Expt Biol Med* 1982 Jun; 170(2) : 133-138
7. Garcia R, Cantin M, Thibault G, Ong H, Genest J. Relationship of specific granules to the natriuretic and diuretic activity of rat atria. *Experientia* 1982 Sep 15; 38(9) : 1071-1073
8. Kleinert HD, Camargo MJF, Sealey JE, Laragh JH, Maack T. Hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in the isolated perfused rat kidney. *Physiologist* 1982; 25 : 298
9. Flynn TG, DeBold ML, DeBold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983 Dec 28; 117(3) : 859-865
10. Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, Januszewicz A. Sealey JE, Laragh JH, Schilling JW, Liwicki JA, Johnson LK, Maack T. Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. *Nature* 1984 Jun 21; 309-(5970) : 717-720
11. DeBold AJ, Flynn TG. Cardionatrin I-A novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci* 1983 Jul 18; 33(3) : 297-302
12. Currie MG, Geller DM, Cole BR. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). *Science* 1984 Jan; 223(4631): 67-69
13. Maack T, Marion DN, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED Jr, Atlas SA. Effect of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984 Dec; 77(6) : 1069-1075
14. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Com* 1984 Jan 13; 118(1) : 131-139
15. Maack T, Camargo MJE, Kleinert HD, Laragh JH, Atlas SA. Atrial natriuretic factor : structure and functional properties. *Kidney Int* 1985 Apr; 27(4) : 607-615
16. DeBold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance (40584). *Proc Soc Exp Biol Med* 1979 Sep 161(4) : 508-511
17. Sonnenberg H, Cupples WA, DeBole AJ, Veress AT. Interrenal localization of the natriuretic effect of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol* 1982 Sep; 60(9) : 1149-1152

18. Briggs JP, Steipe B, Schubert G, Schnermann J. Micropuncture studies on the renal effects of atrial natriuretic substance. *Plugers Arch* 1983; 395 : 271-276
19. Camargo MJ, Kleinert HD, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH, Maack T. Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am J Physiol* 1984 Apr; 246 (4 pt 2) : F 447-456
20. Burnett JC Jr, Granjar JP, Opgenorth TS. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984 Nov; 247 (5 pt 2) : F 863- F 866
21. Vaughan ED Jr, Marion DN, Sealey JE, Camargo MJF, Kleinert HD, Maack T, Laragh JH. Atrial natriuretic extract : effects on renal hemodynamic in the rabbit. *Surg Forum* 1983; 34 : 690-692
22. Oshima T, Currie MG, Geller DM, Needleman P. An atrial peptide is a potent renal vasodilator substance. *Cir Res* 1984 May; 54(5) : 612-616
23. Hintze TH, Currie MG, Neekleman P. Atriopeptins : Renal-specific vasodilators in concious dogs. *Am J Physiol* 1985 Apr; 248 (4 pt 2) : H 587- H 591
24. Pollock DM, Banks RO. Effect of atrial extract on renal function in the rat. *Clin Sci* 1983 Jul; 65(1) : 47-55
25. Napier MA, Vandlen RL, Albers - Schonberg G, Nutt RF, Brady S, Lyle T, Winquist R, Faison EP, Heinel LA, Blaine EH. Specific membrane receptore for atrial natriuretic factor in renal and vascular tissues. *Proc Nath Acad Sci USA* 1984 Oct; 81(19) : 5946-5950
26. Huang CL, Lewicki J, Johnson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985 Feb; 75(2) : 769-773
27. Deth RC, Wong K, Fukozawa S, Rocco R, Smart JL, Lynch J, Award R. Inhibition of rat aorta contractile response by natriuresis-inducing extract of rat atrium (abstract). *Fed Proc* 1982; 41: 983
28. Currie MG, Geller DM, Cole BR, Boylan JG, YuSheng W, Holmberg SW, Needleman P. Bioactive cardiac substances : potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* 1983 Jul 1; 221(4605) : 71-73
29. Kleinert HD, Maack T, Atlas SA, Januszewics A, Sealey JE, Laragh JH. Atrial natriuretic factor inhibits angiotensin-norepinephrien-, and potassium - induced vascular contractility. *Hypertension* 1984 Mar-Apr; 6 (2 pt 2) : 1-143 - 1-147
30. Camargo MJF, Atlas SA, Sealey JE, Laragh JH, Maack T. Vascular effects of atrial extract in isolated perfused rat kidney (IK) (abstract). *Fed Proc* 1984, 43 : 723
31. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, Camago MJF, Laragh JH, Maack T, Vaughan ED Jr, Atlas SA. Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, renin, and aldosterone in goldblatt hypertension. *Hypertensio* 1985 May-Jun; 7 (3 pt 2) : 1-43-1-48
32. Keeler T. Atrial natriuretic factor has a direct, postaglandin - independent action on kidneys. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60 : 1078-1082
33. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M, Genest J. Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1984 Sep 17; 123(2): 515-527
34. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Hamet P, Cantin M, Gerest J. Effect of chronic infusion of synthetic atrial natriuretic factor (ANF 8 - 33) in concious two-kidney, one-

- clip hypertensive rats. *Pro Soc Exp Biol Med* 1985 Jan; 178(1) : 155-159
35. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R, Snajdar R, Rapp J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract *Science* 1984 Jun 1; 224 (4652) : 992-993
36. Goodfriend TL, Elliott ME, Atlas SA. Actions of synthetic atrial natriuretic factor on bovine adrenal glomerulosa. *Life Sci* 1984 Oct 15; 35(16): 1675-1682

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 4 เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2529