

บทบาทของ Atrial natriuretic factor (ANF) ต่อการทำงานของปอด

โชติ วีระวงษ์, วท.ม. (สรีรวิทยา)*

บทคัดย่อ

Atrial natriuretic factor (ANF) เป็นฮอร์โมนใหม่พบครั้งแรกที่หัวใจห้องบน มีฤทธิ์ขับปัสสาวะขับโซเดียมทางปัสสาวะ และลดความดันเลือด เมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการค้นพบ ANF ที่ปอด และพบว่าถูกสร้างและหลั่งที่ปอด receptor ของ ANF มี 2 ชนิด R₁ receptor จะกระตุ้นโมเลกุลของ guanylate cyclase (GC) ทำให้เกิดการตอบสนองทางสรีรวิทยา R₂ receptor จะขจัด ANF ออกจากกระแสเลือด ซึ่งทำหน้าที่เหมือน clearance receptor ANF มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของปอด ได้แก่ ขยายหลอดเลือดปอด ขยายหลอดลม ควบคุมการซึมผ่านของช่องเคลวที่ปอด และสร้างสารลดแรงตึงผิวปอด (surfactant)

Abstract

Role of atrial natriuretic factor on pulmonary functions

Chot Veravong, M. Sc. (Physiology)*

Atrial natriuretic factor (ANF) is a new hormone originally discovered in cardiac atria. It is capable of inducing diuresis and natriuresis and reducing systemic blood pressure. Recently, it has been detected in the lung. ANF is synthesized and released by lung tissue. The lung ANF receptors have been characterized two population. The ANF R₁ receptor, which activates guanylate cyclase (GC) molecule, produces the physiologic action of ANF. The R₂ receptor eliminates ANF from plasma as clearance receptor. The ANF plays an important role in the pulmonary function such as pulmonary vasodilation, bronchorelaxation, regulation of lung permeability and surfactant production. (SM J 1995; 1 : 14-21)

บทนำ

จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าปอดมีบทบาทสำคัญในการทำลาย และหลั่งสารหรือฮอร์โมนเข้าสู่กระแสเลือด เพื่อให้ร่างกายอยู่ในภาวะธำรงดุล (homeostasis) เปปไทด์ที่มีผลต่อหลอดเลือดหลายชนิดถูกสร้าง เก็บและหลั่งออกจากเซลล์ปอด รวมถึง

adrenocorticotrophic hormone, bombesin, vasoactive intestinal peptide somatostatin และ calcitonin เปปไทด์อื่น ๆ เช่น angiotensin I และ bradykinin ถูกสร้างจากที่อื่นและมาถูกทำลายหรือผ่านขบวนการต่าง ๆ ที่ปอด ยิ่งไปกว่านั้นปอดยังมีหน้าที่ควบคุมเปปไทด์อีกหลายชนิด atrial natriuretic factor (ANF) เป็นฮอร์โมนใหม่ที่ถูกค้นพบที่หัวใจห้องบนและต่อมาเพิ่งพบว่ามีการสร้างที่ปอด*

* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

ANF

ปี ค.ศ. 1981 de Bold และคณะ² ได้ค้นพบสารชนิดหนึ่งในหัวใจห้องบนที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ต่อมาสามารถแยกสารดังกล่าวจากหัวใจห้องบน ANF ในคน preprohormone 151 amino acid (หนู rat 152 aa) ซึ่งต่อมาจะถูกเปลี่ยนเป็น prohormone 126 aa (Ser₁-Tyr₁₂₆) เก็บสะสมไว้ในหัวใจห้องบน และจะถูกเอนไซม์ย่อยเหลือ 28 aa (Ser₉₉-Tyr₁₂₆) หลังออกสู่กระแสเลือด ANF พบในหัวใจของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหลายชนิด นก และสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ

ANF พบมากที่สุดที่หัวใจ โดยหัวใจห้องบนจะมีมากกว่าห้องล่าง และยังพบว่ามีโครงสร้างและเก็บในส่วนอื่นเช่น ไตและปอด³ ยิ่งไปกว่านั้นวงศ์ (family) ของ natriuretic peptide ยังประกอบด้วย B type natriuretic peptide (brain natriuretic peptide, BNP) และ C type natriuretic peptide (CNP) BNP ส่วนมากพบที่หัวใจแต่ไม่พบในอวัยวะอื่นอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้นที่ต่อมหมวกไต⁴ CNP ส่วนใหญ่ถูกสร้างที่สมอง แต่พบที่สร้างที่อื่นบ้างในจำนวนน้อย⁵ ANF และ BNP มีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาณน้ำในร่างกายและความดันเลือดให้อยู่ในภาวะธำรงดุล CNP มีปริมาณน้อยที่หัวใจมีฤทธิ์ขับปัสสาวะอ่อน ๆ และทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้น้อยกว่า ANF⁶

ANF receptor มี 2 ชนิดคือ R₁ และ R₂ R₁ มีผลผ่านทาง guanylate cyclase (GC) ทำให้เกิดผลต่าง ๆ ทางสรีรวิทยาของ ANF R₁ แบ่งเป็น 2 subunits คือ GC-A และ GC-B⁷ มีน้ำหนักโมเลกุล 120 และ 140 กิโลดาลตัน ทั้งสอง subunit มีความต่างกันที่ความชอบพอ (affinity) ต่อวงค์ของ natriuretic peptide กล่าวคือ GC-A จะมีความชอบพอกับ ANF และ BNP แต่ CNP จะจับกับ GC-B ซึ่งไม่มีผลต่อ GC R₂ ประกอบด้วย 2 subunits ทั้งสองมีน้ำหนักโมเลกุล 70 กิโลดาลตัน ซึ่งเชื่อว่า R₂ ทำหน้าที่ในการขจัด ANF ออกจากกระแสเลือด ดังนั้น receptor ดังกล่าวจึงทำหน้าที่เสมือนเป็น clearance receptor⁸

จากการศึกษาโดยใช้ [¹²⁵I]-ANF พบว่ามี ANF receptor ที่ปอด โดยจะกระตุ้นเฉพาะ GC และ ทำให้ guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cGMP) ในเซลล์สูงขึ้นพบในปอดของหนู ซึ่งให้เห็นว่า ANF ที่ไปจับกับ receptor ที่ผนังเซลล์จะกระตุ้น cGMP ซึ่งทำหน้าที่เหมือน second messenger และทำให้เกิดการตอบสนองทางสรีรวิทยาตามมา⁹ ในการศึกษาเลี้ยงเซลล์ปอดหนู rat พิถีตคน (human fetus) และหนู hamster พบว่าเซลล์

ปอดมีการหลั่ง ANF

ปอดเป็นอวัยวะเป้าหมาย (target) แรกของ ANF ที่หลังจากหัวใจห้องบนขวาเนื่องจากพบว่า ANF receptor ที่ปอดมีความชอบพอสูง¹⁰ เช่นเดียวกับเอนไซม์ที่ใช้ทำลาย ANF¹¹ ปอดจึงมีความสามารถมากในการขจัด ANF ออกจากกระแสเลือด กลไกในการทำลายหลักของ ANF โดยจับกับ clearance receptor และถูกทำลายโดยเอนไซม์ต่อไป half-life ของ ANF ในคนและหนู rat สั้นมากอยู่ในช่วง 17 วินาที ถึง 2.5 นาที^{12, 13}

บทบาทของ ANF ต่อการทำงานของปอด

1) ขยายหลอดเลือด (vasodilation)

ANF ในเลือดที่มีความเข้มข้นมากที่สุด พบที่หลอดเลือดแดงปอด (pulmonary artery) เชื่อว่า ANF น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการไหลเวียนเลือดที่ปอด ต่อมาพบว่า peptide ดังกล่าวสามารถขยายหลอดเลือดแดงปอดได้มากกว่าหลอดเลือดแดงส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย^{14, 15} ในสัตว์หลายชนิด ANF มีผลทำให้หลอดเลือดแดงปอดคลายตัว^{14, 16-20} รวมถึงในคน^{19, 21} และพบว่ามีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดใหญ่ ๆ ในปอดได้มากกว่าหลอดเลือดอื่นภายในปอด²² ในหลอดเลือดดำปอดมีการตอบสนองน้อยมากขึ้นอยู่กับชนิดของสัตว์ทดลอง เช่น ในวัว หลอดเลือดดำปอดจะไม่ตอบสนองต่อ ANF¹⁶ แต่มีผลทำให้หลอดเลือดของแกะคลายตัว²³

ฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดของ ANF ไม่ขึ้นกับ endothelium ของหลอดเลือด¹⁶ โดยจะออกฤทธิ์ช้าและฤทธิ์นี้จะคงค้างอยู่สักระยะหนึ่ง^{16, 24} ไม่ถูกยับยั้งด้วย methylene blue^{16, 25} ANF ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นผ่านทาง GC^{16, 26, 27} ทำให้ cGMP สูงมากขึ้นในขณะเดียวกันทำให้แคลเซียมในเซลล์ลดลงเป็นผลให้เกิดการคลายตัว

การขยายหลอดเลือดแดงปอดจะมีฤทธิ์เพิ่มขึ้นเมื่อทำให้ความต้านทานของหลอดเลือดสูงมากขึ้นจาก PGF₂²⁸ หรือ การขาดอากาศอย่างเฉียบพลัน (acute hypoxia)²⁹ หรือการขาดอากาศอย่างเรื้อรัง^{30, 31} เหตุผลที่ทำให้หลอดเลือดตอบสนองเพิ่มขึ้นขณะขาดอากาศยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ ANF สามารถการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดปอดที่เกิดจากการขาดอากาศอย่างเฉียบพลันในหนู^{15, 32, 33} และกระต่ายได้³⁴ ไม่พบในสุนัข³⁵

ดังนั้นอาจจะสรุปได้ว่าในสัตว์หลายชนิดรวมทั้งคน ANF มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดปอดขยายตัว ความสัมพันธ์ดังกล่าวน่าจะเชื่อได้ว่า ANF ช่วยปรับการไหลเวียนเลือด

ให้เหมาะสมต่อการเปลี่ยนแปลงในสภาวะต่าง ๆ และมีข้อมูลสนับสนุนว่า ANF ควบคุม tone ของหลอดเลือดปอด^{16,36,37}

2) การขยายหลอดเลือด

จากการที่ ANF ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว ต่อมาจึงได้มีการศึกษาผลต่อกกล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดพบว่า ANF ทำให้หลอดเลือดใหญ่ (trachea) และหลอดลม (bronchus) คลายตัวแตกต่างกันไปตามชนิดของสัตว์ทดลอง³⁸⁻⁴² การคลายตัวของหลอดเลือดใหญ่จะมีฤทธิ์นานกว่าหลอดเลือดแดงปอดในหนูตะเภา¹⁷ ซึ่งผลของ ANF จะมีความแรงอยู่ระหว่างฤทธิ์ของ isoproterenol และ sodium nitroprusside^{39,40,43} แต่ฤทธิ์จะแปรเปลี่ยนอย่างมากตามชนิดของสัตว์ทดลอง สภาวะต่าง ๆ และการเตรียมการทดลองที่แตกต่างกันเช่น ในหลอดเลือดใหญ่ที่มีเยื่อบุผิว (epithelium) จะตอบสนองเพิ่มขึ้นหรือลดลงต่อ ANF ขึ้นอยู่กับว่าทดลองในหนู rat หรือหนูตะเภาตามลำดับ⁴⁰ จากการทดลองหากพ่น histamine เพื่อเพิ่มความต้านทานของทางเดินหายใจในแกะที่รู้สึกตัว⁴¹ หรือในสุนัขที่สลบ⁴⁴ แล้วฉีด ANF จะมีผลลดความต้านทานได้น้อย แต่ถ้าเปลี่ยนเป็นให้ carbachol เพื่อเพิ่มความตึงตัวของหลอดเลือด ANF จะลดความต้านทานของทางเดินหายใจได้อย่างรวดเร็ว ในทางกลับกัน ในหนูตะเภาที่สลบ ANF จะต้านฤทธิ์ของ carbachol ได้น้อยกว่า histamine³⁹ ยิ่งไปกว่านั้นฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดของ ANF ในแกะจะพบที่หลอดเลือดใหญ่ ๆ มากกว่าหลอดเลือดเล็ก ๆ⁴¹ การเปลี่ยนไปมาของผลต่อหลอดเลือดพอจะอธิบายได้ว่า เนื่องจากทางเดินหายใจมีเอนไซม์ endopeptidases⁴⁵ ที่สามารถทำลาย ANF ได้อย่างรวดเร็ว⁴⁵⁻⁴⁷ จากการทดลองในหลอดเลือดใหญ่หนูตะเภา ANF จะทำให้คลายตัวได้โดยให้สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ endopeptidase หรือ phosphoramidon⁴⁰

ในคนผลของ ANF ไม่ค่อยเด่นชัด จากการศึกษาของกร่างกายพบว่า ANF ทำให้หลอดเลือดที่หดตัวจาก carbachol คลายตัวได้เล็กน้อย⁴⁰ การศึกษาในร่างกายคนปกติ พบว่า ANF ในความเข้มข้นระดับ pharmacologic จึงจะสามารถลดความต้านทานทางเดินหายใจได้⁴⁸ ในขณะที่ผู้ป่วยหอบหืดจะตอบสนองต่อ ANF ในระดับเพียง pathologic conc.⁴⁹ ดังนั้นฤทธิ์การขยายหลอดเลือดของ ANF ในคนจึงขึ้นอยู่กับ tone ของกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินหายใจ แม้ว่าฮอร์โมนนี้จะทำให้ทางเดินหายใจคลาย

ตัวแต่บทบาทในทางสรีรวิทยา ยังไม่ได้รับการพิสูจน์ โดยเหตุที่ระดับ ANF ที่ใช้ในการทดลองสูงกว่าที่พบในระบบไหลเวียนเลือดปอด อย่างไรก็ตามมีข้อมูลสนับสนุนว่า ANF มีบทบาทในการควบคุม tone ของหลอดเลือดในภาวะที่เกิดพยาธิสภาพ

3) การควบคุมการซึมผ่านของปอด (regulation of lung permeability)

มีรายงานว่า การให้ ANF จะทำให้ hematocrit เพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลอง⁵⁰⁻⁵⁶ และในคน⁵⁷ และผลนี้ยังคงอยู่แม้หยุดฉีด ANF⁵³ การเพิ่มขึ้นของ hematocrit เป็นผลมาจากปริมาณเลือดลดลง^{51,58,59} ไม่เกี่ยวข้องกับเม็ดเลือดแดง⁵¹ จากการศึกษาในหนู rat และคนพบว่า ANF ทำให้น้ำซึมออกนอกหลอดเลือดและผลนี้ไม่ขึ้นกับการขยายตัวของหลอดเลือด^{50,51,57} การเปลี่ยนแปลงปริมาณเลือดนี้ไม่ขึ้นกับผลที่ใดเพราะ 1) ปริมาณเลือดลดลงมากกว่าปริมาณน้ำที่เสียทางไต^{52,53} 2) ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้ urine flow ไม่เปลี่ยนแปลง^{53,58} และ 3) ผลนี้พบได้ในสัตว์หลายชนิดที่ถูกตัดไตออก^{50,51,54,55,60,61} การค้นพบนี้ชี้ให้เห็นว่า ฤทธิ์ของ ANF เป็นผลมาจากการเพิ่ม filtration pressure และ/หรือ การเพิ่มการซึมผ่านในระดับหลอดเลือดฝอย จากการศึกษาเพิ่มเติม พบว่าเมื่อฉีด ANF ในหนู rat ทำให้ลด vascular capacitance การเปลี่ยนแปลงความจุของระบบไหลเวียนนี้ น่าจะเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือด ซึ่งมีผลเพิ่ม postcapillary pressure ทำให้น้ำซึมออกจากหลอดเลือดฝอยได้^{50,60,62}

จากการศึกษาบางรายเชื่อว่า ANF มีบทบาทในการป้องกัน pulmonary edema ภายหลังเกิดอันตรายจากกรด จากการทดลองพบว่าระดับ ANF ในเลือดจะสูงขึ้นในหนู rat ที่ทำให้สาส์กกรดเกลือ ภายใน 24 ชั่วโมงแรก และเกิดขึ้นพร้อมกับมีการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะและการขับโซเดียม⁶³ การสูงขึ้นของระดับ ANF ในกระแสเลือดอาจเนื่องมาจากการเพิ่มการหลั่ง ANF ที่หัวใจห้องบน (การสาส์กเป็นสาเหตุให้ขาดอากาศและเกิด pulmonary hypertension) หรือเพิ่มการหลั่งที่ปอดเอง หรือเกิดจากการทำลาย ANF ลดลงจากการที่ปอดบาดเจ็บเอง ซึ่งจะต้องทำการศึกษาคืบต่อไป

จากการทดลองตัดปอดหนู rat แยกออกมาแล้ว perfuse ด้วย ANF ความเข้มข้นระดับ physiologic พบว่าสามารถป้องกันการเกิด pulmonary edema ที่เกิดจากสารเคมีเช่น arachidonic acid, paraquat, thrombin และ

oxygen free radical ได้⁶⁴⁻⁶⁷ฤทธิ์ดังกล่าวคิดว่าผ่านทาง receptor น่าจะเกี่ยวกับ cGMP กลไกการออกฤทธิ์ของ cGMP ในการควบคุมสมดุลของน้ำในปอดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามอาจเป็นไปได้ว่า ANF กระตุ้นให้มีการสะสมของ cGMP เพิ่มมากขึ้นใน endothelium อาจทำให้แคลเซียมอิสระในเซลล์ลดลงหรืออาจเกิดจากการเสถียร (stabilizing) ของ cytoskeleton และ tight junction ระหว่างเซลล์จึงทำให้ ANF มีฤทธิ์ป้องกัน pulmonary edema ได้

ยิ่งไปกว่านั้นการซึมออกของน้ำในหลอดเลือดยังมีผลทำให้โปรตีนรั่วออกจากหลอดเลือดด้วย โปรตีนในเลือดที่ลดลงนี้จะน้อยกว่าการเพิ่มขึ้นของ hematocrit⁵⁴ และผลนี้ขึ้นอยู่กับปริมาณของ ANF ที่ให้^{55,68,69} กล่าวคือในหนูที่ตัดไตและฆ่าออกทำให้สลบ ถ้าฉีด ANF ขนาด pathologic level (0.1 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$) จะทำให้ labeled albumin หนีเข้าไปในปอด แต่ส่วนใหญ่เข้าไปในกล้ามเนื้อและทางเดินอาหาร ถ้าให้ ANF ขนาด pharmacologic level (0.5 $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$) พบว่า albumin จะหนีเข้าไปในกล้ามเนื้อหลายมัดและทางเดินอาหาร แต่ไม่พบที่ปอด การให้ ANF ในปริมาณที่สูงมาก ๆ อาจเป็นไปได้ว่าปอดป้องกันการเกิด pulmonary edema ด้วยการลด pulmonary pressure การที่ ANF ช่วยเพิ่มการเคลื่อนย้าย albumin น่าจะทำให้เกิดการเพิ่ม albumin ในเนื้อเยื่อร่วมกับการเพิ่มขึ้นของของเหลวในเนื้อเยื่อด้วย

โดยสรุปผลของ ANF ต่อการซึมผ่านของของเหลวที่ปอด ขึ้นอยู่กับปริมาณของ ANF ในระดับ physiologic conc. ANF อาจป้องกัน pulmonary edema โดยการลดแคลเซียมในเซลล์และบางที่อาจจะโดยการเสถียรของ tight junction อย่างไรก็ตาม pathologic conc. ช่วยป้องกัน pulmonary edema ได้โดยการเพิ่มการเคลื่อนย้ายของ albumin ผ่าน capillary ที่ระดับ pharmacologic conc. อาจจะผ่านทางการลดความดันในหลอดเลือดแดงปอด

4) การสร้างสารลดแรงตึงผิว (Surfactant production)

เซลล์ alveolar type II ในปอดจะทำหน้าที่สร้างและหลั่งสารลดแรงตึงผิว (surfactant) การสร้าง surfactant ถูกควบคุมด้วยหลายปัจจัย ทั้งทางฮอร์โมนและระบบประสาท จากการศึกษาพบว่า ANF ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ของ alveolar type II⁷⁰ โดย

เมื่อฉีด ANF เข้าทางช่องท้องขนาด 9 $\mu\text{g}/\text{rat}$ ทำให้ rough endoplasmic reticulum และ golgi complex เพิ่มขึ้น ซึ่งให้เห็นว่าเซลล์มีการสร้างโปรตีนมากขึ้น ยิ่งไปกว่านั้นยังพบว่า mitochondria มีปริมาณเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งน่าจะเป็นการสร้างพลังงานเพิ่มขึ้นเพื่อใช้ในการสร้างโปรตีน ในทางตรงข้าม lamellar bodies มีปริมาณน้อยลงแสดงให้เห็นว่า ANF กระตุ้นให้มีการหลั่ง surfactant และจากการศึกษาพบ ANF receptor บน type II ของปอดหนูด้วย เป็นการชี้ให้เห็นว่า ANF มีบทบาทเป็นทั้ง autocrine และ paracrine

สรุป

ANF เป็นฮอร์โมนใหม่ที่พบครั้งแรกที่หัวใจห้องบน ต่อมาพบว่ามีผลต่อการสร้างการหลั่งและการทำลายที่ปอด โดย ANF จะมีผลต่อการทำงานของปอดหลายประการเช่น เชื่อว่ามีส่วนในการควบคุมระบบไหลเวียนเลือดที่ปอดจึงทำให้ความดันเลือดที่ปอดต่ำกว่าร่างกายส่วนอื่น อีกทั้งยังมีผลต่อการคลายตัวของหลอดเลือดทั้งในสภาวะปกติและเมื่อเกิดพยาธิสภาพ รวมทั้งการควบคุมการซึมผ่านของของเหลวที่ปอดและการสร้างสารลดแรงตึงผิว จะเห็นได้ว่า ANF เป็นฮอร์โมนที่น่าสนใจในการศึกษาค้นคว้าต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Perreault T, Gutkowska J. Role of atrial natriuretic factor in lung physiology and pathology. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151 : 266-42.
2. De Bold AJ, Bornstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Life Sci 1981; 28 : 89-94.
3. Gutkowska J, Nemer M. Structure, expression, and function of atrial natriuretic factor in extraatrial tissues. Endocrinol Rev 1989; 10 : 519-36.
4. Minamino N, Aburaya M, Kojima M, Miyamoto K, Kangawa K, Matsuo H. Distribution of C-type natriuretic peptide and its messenger RNA in rat central nervous system and peripheral tissue. Biochem Biophys Res Commun 1993; 197 :

- 326-35.
5. Vollmar AM, Gerbes AL, Never M, Schulz R. Detection of C-type natriuretic peptide (CNP) transcript in the rat heart and immune organs. *Endocrinology* 1993; 1320 : 1872-74.
 6. Furuya M, Aisaka T, Honbou N, et al. C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193 : 248-53.
 7. Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, et al. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 1989; 338 : 78-83.
 8. Maack T, Suzuki M, Almeida FA, et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238 : 675-8.
 9. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA, Schwartz K, Murad F, Rapoport RM. Atrial natriuretic factor elicits an endothelium independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 81 : 7661-4.
 10. Bianchi C, Gutkowska J, Thibault G, Carcia R, Genest J, Cantin M. Radioautographic localization of ¹²⁵I-atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissue. *Histochemistry* 1985; 82 : 441-52.
 11. Tang J, Webber RJ, Chang D, Chang JK, Kiang J, Wei ET. Depressor and natriuretic activities of several atrial peptides. *Regul Pept* 1984; 9 : 53-9.
 12. Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH. Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 1986; 30 : 1827-33.
 13. Murthy KK, Thibault G, Schiffrin EL, et al. Disappearance of atrial natriuretic factor from circulation in rat. *Peptides* 1986; 7 : 241-6.
 14. Jansen TLTA, Morice AH, Brown MJ. A comparison of the vasodilator responses to atrial peptides in the pulmonary and renal arteries of the pig in vitro. *Br J Pharmacol* 1987; 91 : 687-91.
 15. Jin H, Yang RH, Chen YF, et al. Atrial natriuretic peptide in acute hypoxia-induced pulmonary hypertension in rats. *J Appl Physiol* 1991; 71 : 807-14.
 16. Ignarro LJ, Wood KS, Harbison RG, Kadowitz PJ. Atriopeptin II relaxes and elevates cGMP in bovine pulmonary artery but not vein. *J Appl Physiol* 1986; 60 : 1128-33.
 17. O'Donnell M, Garippa R, Welton AF. Relaxant activity of atriopeptins in isolated guinea pig airway and vascular smooth muscle. *Peptides* 1985; 6 : 597-601.
 18. Ishikawa N, Hayakawa A, Uematsu T, Nakashima M. Heterogeneity in vasorelaxant effects of alpha-human atrial natriuretic polypeptide in dog. *Jpn J Pharmacol* 1987; 44 : 515-8.
 19. Lindberg F, Andersson KE. Vasodilator responses to alpha-human atrial natriuretic peptide in isolated omental and pulmonary arteries from rabbit and man. *Acta Physiol Scand* 1988; 134 : 391-7.
 20. Faison EP, Siegl PKS, Morgan G, Winquist RJ. Regional vasorelaxant selectivity of atrial natriuretic factor in isolated rabbit vessels. *Life Sci* 1985; 37 : 1073-79.
 21. Labat C, Norel X, Benveniste J, Brink C. Vasorelaxant effects of atrial peptide II on isolated human pulmonary muscle preparations. *Eur J Pharmacol* 1988; 150 : 397-400.
 22. Numan NA, Gillespie MN, Altier RJ. Pulmonary vasorelaxant activity of atrial peptides. *Pulm Pharmacol* 1990; 3 : 29-33.
 23. Raj JU, Anderson J. Pulmonary venous responses to thromboxane A₂ analogue and atrial natriuretic peptide in lumps. *Circ Res* 1990; 66 : 496-502.
 24. Abman SH, Accurso FJ. Sustained fetal pulmonary vasodilation with prolonged atrial natriuretic factor and GMP infusions. *Am J Physiol* 1991; 260 : H183-92.
 25. Farhat MY, Thomas G, Cunard CM, Cole E, Myers AK, Ramwell PW. Vasodilatory property of N-alpha benzoyl-L-arginine ethyl ester in the rat isolated

- pulmonary artery and perfused lung. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254 : 289-93.
26. Hamet RJ, Tremblay J. ANP and second messenger system. In : Samson WK, Querion R, eds. *Atrial natriuretic peptides*. West Palm Beach: CRC Press, 1989; 95-109.
27. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA, Schwartz K, Murad F, Rapoport RM. Atrial natriuretic factor elicits an endothelium independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 81 : 7661-4.
28. Cigarini I, Adnot S, Chabrier PE, Viossat I, Braquet P, Gaujour B. Pulmonary vasodilator responses to atrial natriuretic factor and sodium nitroprusside. *J Appl Physiol* 1989; 67 : 2269-75.
29. Adnot S, Chabrier PE, Brun-Buisson C, Viossat I, Brauet P. Atrial natriuretic factor attenuates the pulmonary pressor to hypoxia. *J Appl Physiol* 1988; 65 : 1975-83.
30. Jin H, Yang RH, Thornton RM, Chen YF, Jackson R, Oparil S. Atrial natriuretic peptide lowers pulmonary arterial pressure in hypoxia-adapted rats. *J Appl Physiol* 1988; 65 : 1729-35.
31. Rogers TK, Stewart AG, Morice AH. Effect of chronic hypoxia on rat pulmonary resistance vessels : vasodilation by atrial natriuretic peptide. *Clin Sci* 1992; 83 : 723-9.
32. Ou LC, Sardella GL, Hill NS, Thron CD. Does atrial natriuretic factor protect against right ventricular overload? I. Hemodynamic study. *J Appl Physiol* 1989; 67 : 1606-11.
33. Stewart AG, Thompson JS, Rogers TK, Morice AH. Atrial natriuretic peptide-induced relaxation of pre-constricted isolated rat perfused lungs : a comparison in control and hypoxia-adapted animals. *Clin Sci* 1991; 81 : 201-8.
34. Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP. Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. *Am J Physiol* 1988; 255 : H295-300.
35. Vachier JL, Lejiune P, Brimiouille S, Debieve MF, Abramow M, Naeije R. Pharmacological doses of atrial natriuretic factor do not inhibit canine hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 14 : 842-5.
36. Sakamoto M, et al. The lung as a possible target organ for atrial natriuretic polypeptide secreted from the heart. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 135 : 515-20.
37. Weselcouch EO, Humphrey WR, Aiken JW. Effect of pulmonary and renal circulations on activity of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1985; 249 : R595-602.
38. Hamel R, Ford Hutchinson AW. Relaxant profile of synthetic atrial natriuretic factor on guinea-pig pulmonary tissues. *Eur J Pharmacol* 1986; 121 : 151-5.
39. Potvin W, Varma DR. Bronchodilator activity of atrial natriuretic peptide in guinea pigs. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67 : 1213-8.
40. Fernandes LB, Preuss JM, Goldie RG. Epithelial modulation of the relaxant activity of atriopeptides in rat and guinea-pig tracheal smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 1994; 212 : 187-94.
41. Banerjee MR, Newman JH. Acute effects of atrial natriuretic peptide on lung mechanics and hemodynamics in awake sheep. *J Appl Physiol* 1990; 69 : 728-33.
42. Kang KH, Morrow JD, Roberts II LJ, Newman JH, Banerjee M. Airway and vascular effects of 8-epi-prostaglandin $F_{2\alpha}$ in isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol* 1993; 74 : 460-5.
43. Ishii K, Murad F. ANP relaxes bovine tracheal muscle and increases cGMP. *Am J Physiol* 1989; 256 : C495-500.
44. Amyot R, Lesiege D, Michoud MC, Larochelle P, Hamet P. Effect of atrial natriuretic factor on airway sensitivity to histamine in anesthetized dogs. *Eur Respir J* 1989; 2 : 301S.
45. Liorens C, Schwartz JC. Enkephalinase activity

- in rat peripheral organs. *Eur J Pharmacol* 1981; 69 : 113-6.
46. Sales N, Dutriez I, Maziere B, Ottaviani M, Roques BP. Neutral endopeptidase 24.11 in rat peripheral tissue : comparative localization by ex vivo and in vivo autoradiography. *Regul Pept* 1991; 33 : 209-22.
 47. Linddberg BF, Bengtsson HI, Lundin S, Andersson KE. Degradation and inactivation of rat atrial natriuretic peptide 1-28 by neutral endopeptidase 24.11 in rat pulmonary membranes. *Regul Pept* 1992; 42 : 85-96.
 48. Hulks H, Jardine AG, Connell JMC, Thomson NC. Effect of atrial natriuretic factor on bronchomotor tone in the normal human airway. *Clin Sci* 1990; 79 : 51-5.
 49. Hulks G, Jardine A, Connell JM, Thomson NC. Bronchodilator effect of atrial natriuretic peptide in asthma. *Br Med J* 1989; 1081-1082.
 50. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreases plasma volume in nephrectomized rats. *Life Sci* 1986; 39 : 1193-9.
 51. Fluckiger JP, Waeber B, Matsueda G, Belaloye B, Nussberger J, Brunner HR. Effect of atriopeptin III on hematocrit and volume of nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1986; 251 : H880-3.
 52. Brace RA, Cheung CY. Cardiovascular and fluid responses to atrial natriuretic factor in sheep fetus. *Am J Physiol* 1987; 253 : R561-7.
 53. Brace RA, Bayer LA, Cheung CY. Fetal cardiovascular, endocrine, and fluid responses to atrial natriuretic factor infusion. *Am J Physiol* 1989; 257 : R580-7.
 54. Valentin JP, Ribstein J, Mimran A. Effect of nicardipine and atriopeptin on transcapillary shift of fluid and proteins. *Am J Physiol* 1989; 257 : R174-9.
 55. Zimmerman RS, Trippodo NC, Macphee AA, Martinez AJ, Barbee RW. High-dose atrial natriuretic factor enhances albumin escape from the systemic but not the pulmonary circulation. *Circ. Res.* 1990; 67 : 461-8.
 56. Maack T, Marion DN, Camargo NJF, et al. Effects of auricularin (ANF) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77 : 1069-75.
 57. Biollaz J, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR. Clinical pharmacology of atrial natriuretic (3-28) eicosahexapeptide. *J Hypertens* 1986; 4 : 101-8.
 58. Robillard JE, Weiner C. Atrial Natriuretic factor in the human fetus : effect of volume expansion. *J Pediatr* 1988; 113 : 552-5.
 59. Trippodo NC, Cole FE, Frohlich ED, Macphee AA. Atrial natriuretic peptide decreases circulatory capacitance in areflexic rats. *Circ Res* 1986; 59 : 291-6.
 60. Trippodo NC, Barbee RW. Atrial natriuretic factor decreases whole-body capillary absorption in rats. *Am J Physiol* 1987; 252 : R915-20.
 61. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254 : E1-15.
 62. Chien YW, Frohlich EK, Trippodo NC. Atrial natriuretic peptide increases resistance to venous return in rats. *Am J Physiol* 1987; 252 : H894-9.
 63. Wakabayashi G, Ueda M, Aikawa N, Naruse M, Abe O. Release of ANP and its physiological role in pulmonary injury due to HCl. *Am J Physiol* 1990; 258 : R690-6.
 64. Baron DA, Lofon CE, Newman WH, Currie MG. Atriopeptin inhibition of thrombin-mediated changes in the morphology and permeability of endothelial monolayers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86 : 3394-8.
 65. Lofton CE, Baron DA, Newman WH, Currie MG. Atrial natriuretic peptide inhibits endothelial cell injury elicited by glucose oxidase. *J Cell Biol* 1989; 107 : 417A.
 66. Lofton CE, Newman WH, Currie MG. Atrial

- natriuretic peptide regulation of endothelial permeability is mediated by cGMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172 : 793-9.
67. Lofton CE, Baron DA, Heffner JE, Currie MG, Newman WH. Atrial natriuretic peptide inhibits oxidant-induced increases in endothelial permeability. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23 : 919-27.
68. Parkes DG, Coghlan JP, McDougall JG, Scoggins BA, Long-term hemodynamic actions of atrial natriuretic factor (99-126) in conscious sheep. *Am J Physiol* 1988; 254 : H811-5.
69. Williamson JR, Holmberg SW, Chang K, Marvel J, Suter SP, Needleman P. Mechanisms underlying atriopeptin-induced increases in hematocrit and vascular permeability in rats. *Circ. Res.* 1989; 64 : 890-9.
70. Ishii Y, Watanabe T, Watanabe M, Hasegawa S, Uchiyama Y. Effects of atrial natriuretic peptide on Type II alveolar epithelial cells of the rat lung. Autoradiographic and morphometric studies. *J Anat* 1989; 166 : 85-95.