

REVIEW ARTICLE

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE

ปัญญา คุณวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

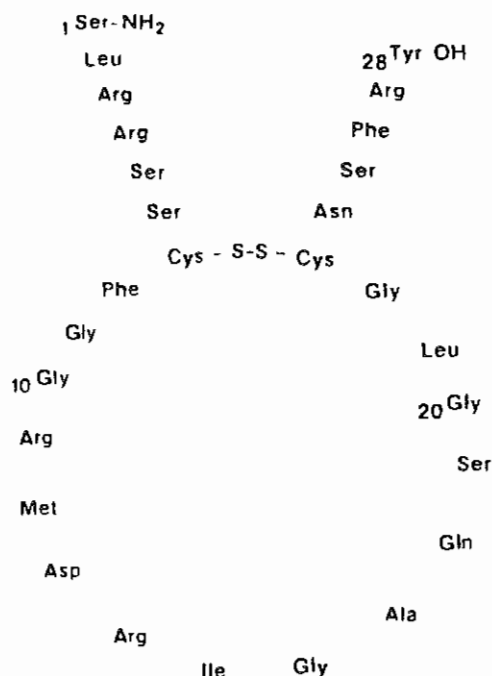
เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า atria มีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาณของ
น้ำนอกเซลล์ ตัวอย่างเช่น atrial distension จะทำให้เกิดการขับปัสสาวะ และ
atrial tachycardia จะทำให้เพิ่มการขับปัสสาวะและเกลือออกทางไต

หลังจากมีผู้รายงานพบว่า พบ secretory granules ในเซลล์กล้ามเนื้อของ
atria^{1,2} de Bold และคณะก็ได้รายงานการค้นพบ atrial natriuretic factor
ในปี 1981³ และหลังจากนั้นก็ได้มีการแยก และศึกษา sequence ของ active pep-
tide ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ peptide ขึ้นหลายรูปแบบ และพบว่า peptide
สังเคราะห์เหล่านี้มีฤทธิ์หลายอย่างเช่นเดียวกับ atrial extract ในที่สุดก็ได้ clone
และ sequence complementary DNA ซึ่งทำให้ทราบโครงสร้างของ prepro ANP^{4,5}
ซึ่งมี sequence homologies ระหว่าง species⁶

atrial natriuretic peptide (ANP) เป็น hormonal system ซึ่ง
รักษาสสมดุลของ sodium, ปริมาณน้ำ และอาจมีส่วนควบคุมความดันเลือดด้วย เนื่องจาก
มีนักวิทยาศาสตร์จำนวนมากร่วมกันศึกษา peptide นี้ ANP จึงมีชื่อหลายอย่าง เช่น
atrial natriuretic factor (ANF), atriopeptin, cardionatrin, auri-
culin, atrial natriuretic polypeptide และ atrin เป็นต้น ซึ่งโดยทั่วไป
แล้ว ใช้ propeptide ซึ่งมี 126 residue และ ANP ซึ่งมี 28 residue เป็น
reference sequence และควรใช้ชื่อ atrial natriuretic peptide (ANP) เป็น

ข้อทางการต่อไป เพราะ peptide นี้เป็นสิ่งที่ทราบ sequence แน่ชัดแล้ว ไม่ใช่ unknown factor อีกต่อไป

รูปที่ 1. สูตรโครงสร้างของ human ANP¹⁻²⁸



ลักษณะทางเคมี

Atrial extract ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งเกล็ด ANP ที่แยกได้จากหนูและคนมีโครงสร้างคล้ายกัน คือมี amino acid 17 หน่วยเชื่อมเป็นวงด้วย disulfide bond ระหว่าง cysteine₇ และ cysteine₂₃ (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญยิ่งของ biological activity ของ peptide⁷ ANP รูปแบบอื่นๆ ที่ต่างกันนั้น ผิดแตกต่างกันเฉพาะ N หรือ C terminal extension เท่านั้น แต่ peptide ที่ active จะต้องมี C terminal เป็น Phe-Arg-Tyr เสมอ ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่ N terminal ไม่มีผลต่อ biological activity ของ peptide มากนัก ในคนพบ ANP จาก atria 3 รูปแบบ^{8,9} คือ

α form มี 28 amino acid

β form มี 56 amino acid, เป็น dimer ของ α form

α form มี 126 amino acid เป็น pro ANP

α form ของคนต่างกับของหนู โดยมี Met₁₂ แทน Ile₁₂ โดย ANP 28 เป็น major form ใน human plasma¹⁰⁻¹² Processing ในคนเริ่มจาก pre-propeptide (151 amino acid) โดย signal peptide ถูกตัดออกไป ได้ pro-peptide (126 amino acid) ซึ่งมี active sequence 28 amino acid อยู่ที่ C terminal pro ANP นี้จะถูกเก็บอยู่ใน secretory granule ของเซลล์กล้ามเนื้อ atria ในเซลล์เหล่านี้จะมี enzyme ที่เปลี่ยน ANP 126 ให้เป็น ANP 28

Biological Actions

kidney

เมื่อน้ำ ANP เข้าหลอดเลือดดำของหนูทดลอง จะได้ผลเช่นเดียวกับการฉีด atrial extract คือ พบฤทธิ์ขับเกลือและน้ำที่แรง แต่มีฤทธิ์สั้น¹³ โดยมีฤทธิ์ขับ phosphate และ magnesium ด้วย¹⁴ แต่ไม่มีฤทธิ์ขับ potassium¹⁵ ANP ออกเหล่านี้โดยเพิ่มปริมาณเลือดที่ไหลผ่าน medulla ของไต, ขยายหลอดเลือดที่เข้าสู่ glomeruli และทำให้หลอดเลือดที่ออกจาก glomeruli หดตัว¹⁶ จึงทำให้ glomerular filtration pressure เพิ่มขึ้น นอกจากฤทธิ์ต่อหลอดเลือดเหล่านี้แล้ว ฤทธิ์ที่สำคัญอีกอย่างคือ ANP ยับยั้งการดูดกลับ sodium ที่ inner medullary collecting duct¹⁷

ANP ออกฤทธิ์ตามที่กล่าวโดยจับกับ receptor ที่ glomeruli, vasa recta และ inner medullary collecting duct^{18,19} แล้วกระตุ้นการสร้าง cyclic GMP²⁰ ซึ่งจะตอบสนองต่อการหยด ANP เข้าทางหลอดเลือดดำ เช่นเดียวกันกับ atrial distension²¹ การหยด antibody ที่จำเพาะต่อ ANP เข้าหลอดเลือดดำจะลดฤทธิ์ขับปัสสาวะของ ANP²²

Blood vessels

เมื่อ ANP จับกับ receptor จำเพาะ บนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง จะทำให้หลอดเลือดแดงที่หดตัวอยู่ก่อนคลายออก²³ โดยกระตุ้นการสร้าง cyclic GMP²⁴ ฤทธิ์ in vivo ของ ANP จะเห็นได้ชัดที่ renal และ splanchnic arteries^{25,26} ANP ลด cardiac output โดยการลด venous return²⁷ มิใช่โดยกการทำงานของหัวใจ นอกจากนี้ยังทำให้น้ำในหลอดเลือดเคลื่อนออกนอกหลอดเลือด^{28,29} ดังนั้นแม้ ANP ในขนาดสูงจะลดความดันเลือด แต่ ANP จะมีผลต่อการควบคุมปริมาณเลือดที่ไหลเวียนมากกว่าการควบคุมความดันเลือด

Adrenal cortex

ANP ยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่ง aldosterone จาก zona glomerulosa cell³⁰ โดยออกฤทธิ์ที่ receptor³¹ และมีผลต่อการหลั่ง aldosterone ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย angiotensin หรือ ACTH มากกว่า basal secretion³² โดยมีผลทั้งโดยตรงและโดยอ้อมสำหรับผลโดยตรงก็คือโดยยับยั้งการหลั่ง hormone ทั้งสองดังกล่าว ส่วนผลโดยอ้อมคือยับยั้งการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cells เมื่อให้ ANP เข้าเส้นเลือดดำในสุนัข

Central nervous system

ANP immunoreactive neurons มีอยู่ในส่วนของสมองที่ควบคุมระบบไหลเวียนเลือด³⁴ การฉีด ANP เข้าสู่ช่องสมองจะลดปริมาณน้ำที่ดื่มทั้งในหนูที่อดน้ำมาก่อน และในหนูที่ได้รับการฉีด angiotensin มาก่อน^{35,36} นอกจากนั้น ANP ยังยับยั้งการหลั่ง vasopressin ทั้งเมื่อฉีดเข้าสู่ช่องสมองและทั้งเข้า hypothalamoneurohypophyseal preparation ด้วย³⁷ ANP อาจจะมีหน้าที่ควบคุมการไหลเวียนของน้ำในระบบประสาทกลาง เนื่องจากมีผู้พบ ANP receptor และ ANP-sensitive guanylate cyclase ที่ capillary endothelium ของ blood brain barrier และ endothelium ของ choroid plexus³⁸

Control of ANP synthesis and secretion

เมื่อกระตุ้น stretch receptor ที่ atrium จะทำให้ ANP ถูกหลั่งออกมาทันที ไม่ว่าจะเป็นการจับยึดโดยตรง³⁹, high perfusion pressure⁴⁰ หรือ acute volume expansion⁴¹ ถ้าตัด atrial appendage ออกจะทำให้การหลั่ง ANP และการรับสนองของไตต่อ acute hypervolemia ลดลง^{42,43} ตัวกระตุ้นที่ทำให้มีการหลั่ง ANP in vivo จะออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม intravascular volume หรือ central blood volume⁴⁴ การเพิ่มปริมาณเกลือที่หนูกินจะเพิ่มระดับของ immunoreactive ANP ใน atria และในเลือด⁴⁵ ในขณะที่การขาดน้ำและการกินเกลือน้อยจะให้ผลตรงข้าม^{46,47}

สำหรับในคน การเพิ่มระดับของ ANP ที่เกิดจาก physiological stimuli นั้น นับว่ายังน้อยเมื่อเทียบกับระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นในพยาธิสภาพ หรือระดับ ANP ที่เพียงพอแก่การทำให้เกิด diuresis เมื่อหยด ANP เข้าทางหลอดเลือดดำ ดังนั้น physiological role ของ ANP ยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ แต่มีผู้รายงานว่า การให้ ANP ในขนาด

ไม่เกิน normal range ก็ทำให้เกิดการขับเกลือได้⁴⁸

Pathophysiological implications

Experimental animals

หลังจากพบว่า Syrian hamster ที่มี hereditary cardiomyopathy มีระดับ ANP ในเลือดต่ำ⁴⁹ จึงเชื่อว่าผู้ป่วย congestive heart failure น่าจะเป็นเพราะขาด ANP แต่แล้วกลับพบว่าในผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับ ANP ในเลือดสูงมากทุกรายใน spontaneously hypertensive rat (SHR) ระดับ ANP ใน left atrium จะลดต่ำลง โดย plasma ANP จะสูง⁵⁰ ซึ่งอาจเกิดจาก chronic hypersecretion หรือ ANP อาจมีบทบาทในการทำให้เกิด hypertension ใน SHR เพราะพบว่าใน SHR ระดับ ANP ใน hypothalamus สูง⁵⁰ และเมื่อนำ ANP เข้าไปใน hypothalamus ของ SHR จะทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นด้วย⁵¹

Human disease

Atrial tachycardia

ระดับ ANP จะเพิ่มสูงมากใน paroxysmal atrial tachycardia⁵² และกลับสู่ระดับปกติเมื่อหัวใจเข้าสู่ sinus rhythm แล้ว ขณะที่ tachycardia plasma ANP จะสัมพันธ์กับ atrial pressure โดยไม่สัมพันธ์กับ heart rate⁵³ แสดงว่า atrial pressure เท่านั้นที่มีบทบาทหลักในการหลั่ง ANP

Congestive heart failure (CHF)

ระดับ plasma ANP ที่เพิ่ม ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โดยไม่ขึ้นกับสาเหตุของ CHF⁵⁴ โดยระดับของ plasma ANP จะลดลงเป็นปกติเมื่อรักษาอาการของ CHF ได้⁵⁵ และความดันใน left atrium ลดลงเป็นปกติแล้ว⁵⁶ ดังนั้นจึงน่าจะใช้ระดับ ANP เป็น marker ของ CHF ได้ โดยระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นนี้เกิดจาก compensatory reaction ต่อการกั่งของเกลือ ดังนั้นการวัดระดับ ANP จึงเป็นการทดสอบที่แสดงถึง volume overload และ circulatory compromise

เหตุที่อวัยวะต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งไต ไม่ตอบสนองต่อระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นนี้ เชื่อว่าเกิดจาก down regulation ของ ANP receptor⁵⁷ โดยอาจจะมี intrinsic renal dysfunction และ activation of sodium retaining system ร่วมด้วย

Essential hypertension

ในผู้ป่วยที่ความดันเลือดสูงไม่มากนัก ระดับ ANP จะไม่เปลี่ยนแปลง⁵⁸ และระดับ ANP จะสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่ความดันเลือดสูงมาก ผู้ป่วยที่มีระดับ renin ในเลือดต่ำจะมี ANP ในระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่ renin สูง⁵⁸ และในผู้ป่วยที่ไม่มี target organ damage ระดับ ANP จะขึ้นอยู่กับอายุโดยไม่ขึ้นกับความดันเลือด ดังนั้น atria อาจตอบสนองต่อความดันเลือดที่สูงขึ้นโดยการหลั่ง ANP น้อยกว่าที่ควรจะเป็น⁵⁸

Chronic renal failure (CRF)

ระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นใน CRF จะขึ้นกับ volume overload⁵⁹ โดย CRF ที่ไม่มี fluid retention จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ ANP ผู้ป่วยที่มีระดับ ANP สูงหลังจากทำ hemodialysis แล้ว ระดับ ANP จะลดลง⁵⁹ เชื่อว่าตัวกระตุ้นสำคัญที่เพิ่มระดับ ANP ในภาวะไตวายคือ การเพิ่ม sodium load ต่อ nephron ที่ยังทำหน้าที่ได้และการเพิ่มปริมาตรของน้ำนอกเซลล์

Liver cirrhosis

ในผู้ป่วยที่มีท้องมานจากตับแข็งจะพบระดับ ANP ได้ทั้งปกติ⁶⁰ สูงน้อย⁶¹ และสูงมาก⁶² ทั้งนี้เป็นเพราะใน decompensated liver cirrhosis นั้น ไม่ค่อยจะพบ increased atrial pressure

Other conditions

ใน primary hyperaldosteronism ระดับ ANP จะสูงขึ้น และลดลง เป็นปกติเมื่อผ่าตัดเอาเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตออกแล้ว⁶³ หรือเมื่อให้ยาขับปัสสาวะ⁶⁴ ใน idiopathic edema ซึ่งพบได้ในสตรี ระดับ ANP ที่ลดต่ำลงอาจเป็นสาเหตุของการคั่งของเกลือในโรคนี้⁶²

จึงสรุปได้ว่า ในผู้ป่วยส่วนมาก ระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้น เกิดจากการขยายปริมาตรของน้ำนอกเซลล์ และ/หรือ การเพิ่มความดันเลือด และระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นนั้น จะเป็นผลมากกว่าเป็นเหตุของพยาธิสภาพต่างๆ

การวัดระดับ ANP

Bioassays

โดยวัดจากฤทธิ์ขับปัสสาวะ in vivo หรือฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัว in vitro วิธีเหล่านี้ไม่ไวพอที่จะวัดระดับ ANP ใน plasma

Competitive binding assays

Radioreceptor assay มีข้อดีที่วัดเฉพาะ active forms ของ ANP ส่วน enzyme immunoassay นั้นมีความไวเท่ากับ radioimmunoassay (RIA) สำหรับ RIA นั้นจะต้องสกัดเอา plasma protein ออกไปเสียก่อนโดย Sep Pak C₁₈ cartridge (เพราะโปรตีนเหล่านี้จะทำลาย radioligand โดยทำให้มี deiodination และ incubation⁶⁵ ค่าปกติของ ANP อยู่ระหว่าง 10-70 pg/ml (3.3-23.3 pmol/L)

เอกสารอ้างอิง

1. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart: guinea pig. *Exp Med Surg* 1956; 14:99-112.
2. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle. *J Cell Biol* 1964; 23:151-172.
3. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
4. Yamanaka M, Greenberg B, Johnson L, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding for the rat atrial natriuretic factor precursor. *Nature* 1984; 309:719-722.
5. Oikawa S, Imai M, Ueno A, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor of human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 1984; 309:724-726.
6. Cantin M, Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocrine Rev* 1985; 6:107-127.
7. Misono KS, Fukami H, Grammer T, Inagami T. Rat atrial natriuretic factor: complete amino acid sequence and disulfide linkage essential for biological activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119:524-529.

8. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118:131-139.
9. Kangawa K, Fukuda A, Matsuo H. Structural identification of beta- and gamma-human atrial natriuretic polypeptides. *Nature* 1985; 313:397-400.
10. Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al. α -human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:439-446.
11. Arendt RM, Stangl E, Zahringer J, Liebisch DC, Herz A. Demonstration and characterisation of α -human atrial natriuretic factor in human plasma. *FEBS Lett* 1985; 189:57-61.
12. Yamaji T, Ishibashi M, Takafu F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985; 76:1684-1687.
13. Seidah NG, Lazure c, Chretien M, et al. Amino acid sequence of homologous rat atrial peptides: natriuretic activity of native and synthetic forms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 81: 2640-2644.
14. Hammond TG, Haramati A, Knox FG. Synthetic atrial natriuretic factor decreases renal tubular phosphate reabsorption in rat. *Am J Physiol* 1985; 249:F315-F318.
15. Murray RD, Itoh S, Inagami T, et al. Effects of synthetic atrial natriuretic factor in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1985; 249:F603-F609.
16. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilatation and postglomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 309: 473-476.
17. Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250:F963-F966.

18. DeLean A, Vinay P, Cantin M. Distribution of atrial natriuretic factor receptors in dog kidney fractions. FEBS Lett 1985; 193:239-241.
19. Murphy KMM, McLaughlon LL, Michener ML, Needleman P. Autoradiographic localization of atriopeptin III receptors in rat kidney. Eur J Pharmacol 1985; 111:291-292.
20. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, et al. Effects of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. Biochem Biophys Res Commun 1984; 123:525-527.
21. Goetz KL, Wang BC, Geer PG, Sundet WD, Needleman P. Effects of atriopeptin infusion versus effects of left atrial stretch in awake dogs. Am J Physiol 1986; 250:R221-R226.
22. Naruse M, Obana K, Naruse K, et al. Antisera to atrial natriuretic factor reduces urinary sodium excretion and increased plasma renin activity in rats. Biochem Biophys Res Commun 1985; 132:954-960.
23. Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). Science 1984; 223:67-69.
24. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA, et al. Atrial natriuretic factor elicits an endothelium - independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:5946-5950.
25. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, et al. Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor (ANF) in conscious rats. Life Sci 1985; 36:1685-1692.
26. Caramelo C, Fernandez-Cruz A, Villamediana LM, et al. Systemic and hemodynamic effects of a synthetic atrial natriuretic peptide in conscious rats. Clin Sci 1986; 71:323-325.

27. Breuhaus BA, Ssaneii HH, Brandt MA, Chimoskey JE. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. *Am J Physiol* 1985; 249:R776-R780.
28. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreased plasmas volume in nephrectomized rats. *Life Sci* 1986; 39:1193-1199.
29. Flugkiger JP, Waeber B, Matsueda G, et al. Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1986; 251:H880-H883.
30. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R, Rapp J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984; 224:992-994.
31. De lean A, Racz K, Gutkowska J, et al. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone - stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984; 115:1636-1638.
32. Chartier L, Schiffrin EL, Thibault G, Garcia R. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium in vitro and angiotensin II-induced steroidogenesis in vivo. *Endocrinolgy* 1984; 115:2026-2028.
33. Maack T, Marion DN, Canargo MJ, et al. Effect of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-1075.
34. Saper CB, Standaert DG, Currie MG, et al. Atriopeptin-immunoreactive neurons in the brain : presence in the cardiovascular regulatory areas. *Science* 1985; 227:1947-1149.
35. Masotto C, Negro-Vilar A. Inhibition of spontaneous or angiotensin II stimulated water intake by atrial natriuretic

- factor. Brain Res Bull 1985; 15:523-526.
36. Antunes-Rodrigues J, McCann SM, Rodgers LC, Samson WK. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rats. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82:8720-8723.
37. Poole CJM, Carter DA, Vallejo M, Lightman SL. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulated in vivo and in vitro release of vasopressin and oxytocin in the rat. J Endocrinol 1987; 112:97-102.
38. Steardo L, Nathanson JA. Brain barrier tissues: end organ for atriopeptins. Science 1987; 235:470-473.
39. Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA, Rankin AJ. Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. Can J Physiol Pharmacol 1985; 63:739-742.
40. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparations by atrial distension. Am J Physiol 1984; 247: R1093-1096.
41. Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 1985; 314:264-266.
42. Veress AT, Sonnenberg H. Right atrial appendectomy reduces the renal response to acute hypovolemia in the rat. Am J Physiol 1984; 247:R610-R613.
43. Villareal D, Freeman RH, Davis JO, et al. Effects of atrial appendectomy on circulating atrial natriuretic factor during volume expansion in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1986; 183: 54-58.
44. Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:823-827.

45. Tanaka I, Misono KS, Inagami T. Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria and plasma: determination by specific radioimmunoassay *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 663-668.
46. Januszewicz P, Thibault G, Gutkowska J, et al. Atrial natriuretic factor and vasopressin during dehydration and rehydration in rats. *Am J Physiol* 1986; 251:E947-E501.
47. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, et al. Plasma atrial natriuretic peptide: its relationship to changes in sodium intake, plasma renin activity and aldosterone in man. *Clin Sci* 1987; 72:25-30.
48. Anderson JV, Donckier J, Payne NN, et al. Atrial natriuretic peptide: evidence of action as a natriuretic hormone at physiological plasma concentrations in man. *Clin Sci* 1987; 72:305-312.
49. Chimoskey JE, Spielman WS, Beandt MA, Heidemal SR. Cardiac atria of Bio 14.6 hamsters are deficient in natriuretic factor. *Science* 1984; 223:820-822.
50. Imada T, Takanayagi R, Inagami T. Changes in the content of atrial natriuretic factor with the progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 133:759-765.
51. Sills MA, Nguen KQ, Jacobowitz DM. Increases in heart rate and blood pressure produced by microinjections of atrial natriuretic factor into the AV3V region of rat brain. *Peptides* 1985; 6:1037-1042.
52. Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in patients with paroxysmal atrial tachycardia. *N Engl J Med* 1985; 312:1196-1197.
53. Nicklas Jm, DiCarlo LA, Koller PT, et al. Plasma levels of

- immunoreactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1986; 112:923-928.
54. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231:1145-1147.
55. Singer DR, Shore AC, Markandu ND, et al. Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet* 1986; 1:851-852.
56. Hartter E, Weissel M, Stummvol HK, et al. Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patient with severe right heart failure. *Lancet* 1985; 2:93-94.
57. Thibonnier M, Snajdar RM, Hinko A, et al. Atriopeptin and vasopressin plasma levels and platelet receptors in congestive heart failure. In: *The American Society of Hypertension. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides*, 1987; p.232.
58. Larochelle P, Cusson JR, Gutkowska J, et al. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br Med J* 1987; 294:1249-1252.
59. Rascher W, Tulassay T, Lang RE. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume - overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985; 2:303-305.
60. Burghardt W, Wernze H, Diehl KL. Atrial natriuretic peptide in hepatic cirrhosis: relation to stage of disease, sympatho-adrenal system and renin - aldosterone axis. *Klin Wochenschr* 1986; 64(suppl 6):103-107.
61. Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, et al. Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1609-1610.
62. Naruse M, Naruse K, Obana KK, et al. Immunoreactive alpha-human

- atrial natriuretic polypeptide in human plasma. Peptides 1986; 7:141-145.
63. Tunny TJ, Gordon RD. Plasma atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism (before and after treatment) and in Barter's and Gordon's syndromes. Lancet 1986; 1:272-273.
64. Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 815-818.
65. Nishiuchi T, Saito H, Yamasaki Y, Saito S. Radioimmunoassay for atrial natriuretic peptide: method and results in normal subjects and patients with various diseases. Clin Chem Acta 1986; 159:45-47.
-

อธิบดีพนักงานการ

จาก

คลินิกพลาสติก

449/1-2 ซอยไสวสุพรรณ ถนนกรุงเทพฯ-นนทบุรี

บางซื่อ เขตดุสิต กรุงเทพฯ 10800

โทร. 585-3567 , 585-3579

จำหน่าย

ขวดพลาสติกบรรจุยาน้ำขนาดต่างๆ ตลับยาบรรจุขี้ผึ้ง

กล่องพลาสติกบรรจุยาเม็ดและยาผง ข้อนยาอย่างดี

หลอดหยดยา (MEDICINE DROPPER), ขวดสมุนไพร

ขวดยาหยอดตา ตลับเครื่องสำอาง

รับพิมพ์ซองชิปพลาสติกชนิดมีชิปรู

ถุงหิ้วพลาสติกแบบถือกล้าม และงานสิ่งพิมพ์ทุกชนิด