

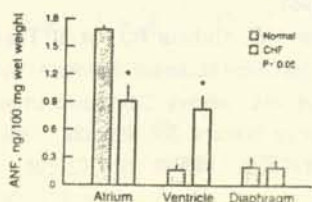
心臟——內分泌器官？

有關ANF最近的一些認識

王清淵

ANF (Atrial Natriuretic Factor 或 ANP (Atrial Natriuretic Polypeptide) 是一種由心臟產生的多肽荷爾蒙。最早由 deBold 在 1981 年發表出來。他發現用動物的心房肌肉萃取液注射入動物體內，將會造成迅速而有效的利納尿反應，因此此等物質就名之為心房利納因子即 ANF⁽¹⁾。後來經過一連串的實驗，發現，ANF 之分子生物學層次已被完全了解：它的肽鏈之胺基酸序列以及前驅物質已被建立；製造此因子的相對基因已被辨認；製造此因子的特殊 mRNA 也被完全認識⁽²⁾。

利用免疫組織化學技術 (Immunohistochemical techniques) 可在心肌細胞內發現含有 ANF 的螢光分泌性顆粒存在。現在利用這種技術可以完全捕捉到體內含有 ANF 的部位所在⁽³⁾，於是發現不僅是心房才有這種分泌顆粒，連心室肌細胞甚或在橫隔膜亦可發現，只是在平常時期 ANF 在心房佔有絕大多數。(參考圖一)而藉由動物實驗以及人體之心臟 Autopsy 及 Biopsy，發現在心臟衰竭即 CHF (congestive heart failure) 的患者體內循環中的 ANF 量增加，在心房的 ANF 量減少而心室的 ANF 量反而增加 (見圖一



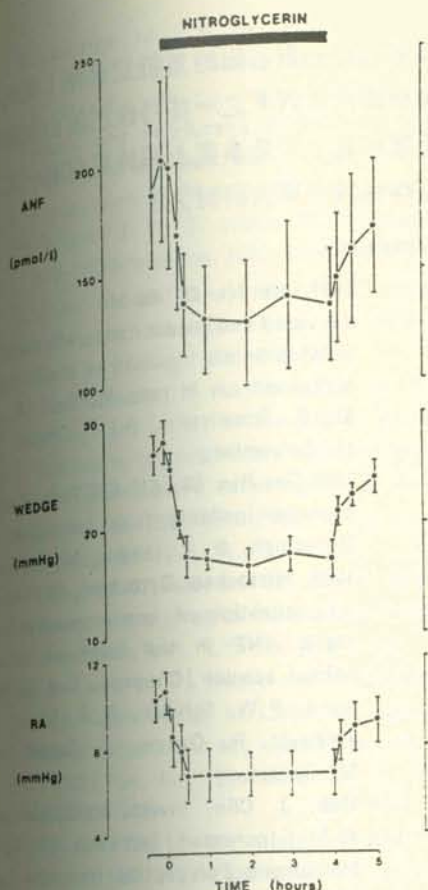
圖一、ANF 在正常心臟及心臟衰竭之濃度比較

)。由此可推論：當發生嚴重的 CHF 時，藉由某種機制將促使心房製造 ANF 速率加快速分泌出來，最後造成少量的 ANF 在心房儲存；另外在心室方面，CHF 會影響心室造成心室大量合成 ANF。最近並且有證據顯示心室在心臟有毛病時會增加 ANF 的分泌⁽⁴⁾。(由以上這些徵象不禁使我猜想 ANF 在心臟的合成分泌，心房是站在第一線，而心室是站在第二線也可說是補給站，相信在第一線與第二線之間必定存有某種連絡訊號。)

另外在今年 1 月有篇論文⁽⁵⁾提到在 CHF 患者的右心房壓力減小時，血漿中的 ANF 亦隨之下降。作者以 9 位 CHF 的患者為實驗組，方法是將硝化甘油 (Nitroglycerin) 注入患者體內然後以特殊導管偵查患者右心房壓力，肺動脈邊緣壓 (pulmonary artery wedge pressure) 並同時測量血漿中 ANF 的濃度變化。結果發現三者的變化竟然呈現平行關係 (見圖二)，這個發現顯然表現出右心房的壓力與 ANF 的分泌二者有著相當密切的關連。(我個人想像：心房肌細胞膜上有一些壓力偵測器，當外界壓力上升時，激發這個 Baroreceptor 引起變化，發出訊號引起本身的 ANF 分泌增加。)

ANF 的作用，簡單來說就是降低血壓。它有三方面的效用：1. 利納尿 (Natriuretic)。2. 利尿 (Diuretic)。3. 降低 renin. Aldosterone 的分泌。

學者發現腎動脈對於 ANF 有特別的敏感性，能導致：



圖二、ANF 與右心房壓力之關係

- ① renal blood flow (RBF) elevated (腎血流量上升) ^{6, 7}
- ② glomerular filtration rate (GFR) increased (腎小球濾過速率增加) ⁸
- ③ selective vasodilation of the afferent arterioles (入球小動脈選擇性擴張) ^{9, 10}

- ④ selective vasoconstriction of the efferent arterioles (出球小動脈選擇性收縮)

由以上 4 點能夠支持 ANF 的利尿作用。至於 ANF 的利鈉作用另有學者發現 ANF 特別在腎髓部的集尿管 (medullary collecting duct) 能抑制鈉的再吸收 ¹¹⁻¹³，雖然在腎的近端曲細小管未能找到與 ANF 有關的接受器 ¹⁴⁻¹⁵。

關於 ANF 的一些作用有很多證據顯示 ANF 的作用機制也是過第二訊息者 (second messenger) 才發生作用的。我們所熟知的 second messenger 常是 cAMP，但是對於 ANF 而言却是 cGMP，這些證據簡述如

下：

1. ANF infusion 後，血漿中、尿液中、腎組織中的 cGMP 隨之平行上升。 ¹⁶

-18

2. ANF 在 glomeruli 及 collecting ducts 處的作用已經確認 Particulate guanylate cyclase 為其目標酵素 (target enzyme)。 ¹⁹⁻²¹

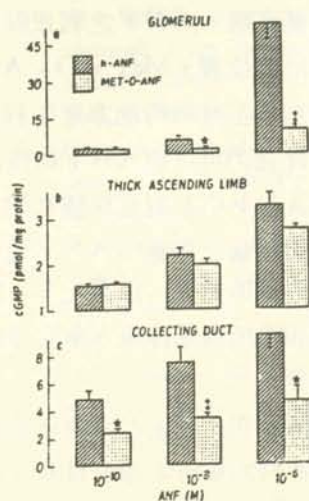
3. ANF 引起的血管擴張與 cGMP 的上升有關。 ²²⁻²³

並且血管平滑肌細胞顯示含有大量的 cGMP。 ²⁴

4. ANF 抑制 renin 的分泌是經由 cGMP 為媒介的。 ²⁵

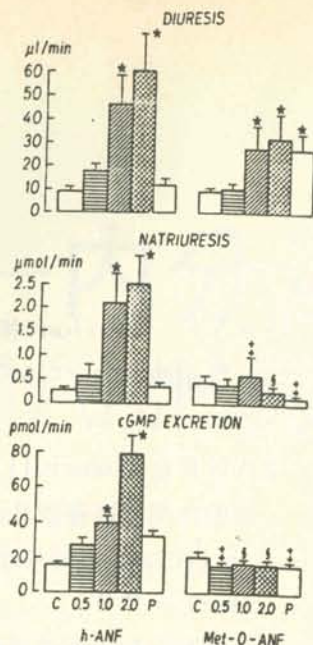
人類的 ANF 與牛、狗、豬的 ANF 完全相同；而與鼠、兔的 ANF 有一點小差異。此差異發生在第 110 位置上的胺基酸上，人類的為 methionine 而鼠、兔的為 isoleucine。

²⁶⁻²⁷ 雖然如此，這二種 ANF 在 glomerular binding 的特徵上並無差異。 ²⁸ 唯一不同在於人類 ANF 能在這個 methionine 的地方被氧化轉變為 methoxy-sulfoxide ANF，



圖三、Met-O-ANF 與 hANF 在腎臟不同部分產生 cGMP 之比較

圖四 不同濃度之 Met-O-ANF 與 hANF 對 diuresis, natriuresis 及 cGMP 之產生之不同影響



human [Met-O¹¹⁰] ANF - (99-126) 簡稱 Met-O-ANF。相信這種型態的 ANF 同樣存在於人體內。

Met-O-ANF 是 ANF 的部份類同物 (partial agonist)。根據實驗²⁹ 證顯示 (圖三) 在腎小球部位 Met-O-ANF 幾乎不引起 cGMP 的產生, 在集尿管處 Met-O-ANF 與 ANF 相較同樣引起較少的 cGMP 產生, 只有在亨利氏管的上行枝 (Thick ascending limb) 處 Met-O-ANF 引起 cGMP 的量與 ANF 相比才差可比擬。另外由 ANF 與 Met-O-ANF 的作用比較 (圖四) 來看二者的差異, 可以看到 Met-O-ANF 既無利鈉尿作用並且在尿液中的 cGMP 也不會上升, 唯獨有利尿的作用, 但是可以看出這個利尿作用也沒有同濃度的 ANF 好。由以上二個圖總括來講, ANF 之利尿與利鈉尿的部位是在不同的位置, Met-O-ANF 較專一作用於亨利氏上行枝的地方產生利尿的作用。於是乎由此我們可以把 ANF 的作用分離開來, 原本由 ANF 引起利尿伴隨利鈉尿的現象, 可以利用這種氧化型態的 ANF 達到利尿而不會特別利鈉尿的效果, 但是記得一點若欲造成與 ANF 相同的利尿作用、氧化態的 ANF 必須提高劑量。

如同胰臟的胰島在血糖上升時會分泌胰島素, 心臟在某些特別的場合 (如 CHF) 也會加速其合成及分泌 ANF。所以由此看起來心臟也應該歸屬於內分泌系統, 或許就在不久的

將來可以見到對心臟的重新定義呢! 雖然心臟分泌的 ANF 之一些特性已經由未明漸瞭可見, 但是事實上關於它尚有一大堆白值得你我共同去研討之!

Reference:

- 1981 Life Sci. 28: 89-94
[A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats.] de Bold, A. J., H. B. Borenstein, A. T. Verss, and H. Sonnenberg.
- 1986 Circ Res. 58: 619-630 [Role of atrial peptides in body fluid homeostasis.] Ballerman, B. J., and B. M. Brenner.
- 1985, Histochem Cytochem, 33: 541-550 [Localization of immunoreactive synthetic ANF in the heart of various animal species.] Chapeau, C. J., Gutkowska, P. W., Schiller, R. W., Milne, G., Thibault, R., Garcia, J., Genest, and M. Cantin.
1989. J. Clin. Invest. vol83, January 46-51 [Increased Secretion of Atrial Natriuretic Polypeptide from the Left Ventricle in Patients with Dilated Cardiomyopathy.]
- Am J Cardiol 1989; 63: 217-221 [Effect of Reducing Atrial Pressure on Atrial Natriuretic Factor and Vasoactive Hormones in Congestive Heart Failure: Secondary to Ischemic and Nonischemic Dilated Cardiomyopathy.]
- Ishihara, T., K. Aisaka, K. Hattori, M. Morita, T. Noguchi, Kangawa, and H. Matsuo. 1985. Vasodilatory and diuretic actions of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). Life Sci. 36: 1205-1215.
- Garcia, R., G. Thibault, J. Gutkowska, M. Cantin, and J. Genest. 1985. Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor (ANF) in conscious rats. Life Sci. 36: 1687-1692.
- Fried, T. A. R. N. McCoy, R. W. Osgood, and J. H. Stein. 1986. Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. Am. J. Physiol. 250: F1119-F1122.
- Marin-Grez, M. J. T. Fleming, and M. Steinhausen. 1986. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. Nature (Lond.) 324: 473-476.

10. Camargo, M. J. F., H. D. Kleinert, S. A. Atlas, J. E. Sealey, Laragh, and T. Maack. 1984. Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract of atrial extract in isolated rat kidney. *Am. J. Physiol.* 246:F447-F456.
11. Briggs, J. P. B. Steipe, G. Schubert, and J. Schnermann. 1982. Micropuncture studies of the renal effects of atrial natriuretic substance. *Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol.* 395: 271-276.
12. Sonnenberg, H. U. Honrath, C. K. Chong, and D. R. Wilson. 1986. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am. J. Physiol.* 250: F963-F966.
13. Springate, J. E. R. D. Fildes, S. K. Hong, L. G. Feid, and M. Acara. 1987. Renal effects of atrial natriuretic factor in domestic fowl. *Life Sci* 40:915-920.
14. Dr Lean, A. P. Vinay, and M. Cantin. 1985. Distribution of Atrial natriuretic factor receptors in dog kidney fractions. *FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett.* 193: 239-242.
15. Butlen, D. M. H. Mistaoui, and F. Morci. 1987. Atrial natriuretic receptors along the rat and rabbit nephrons: [125-1] α -rat.
16. Hamet, P. J. Tremblay, S. C. Pang, R. Garcia, G. Thibault, J. Gutkowska, M. Cantin, and J. Genest. 1984. Effect of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 123:515-527.
17. Hamet, P. J. Tremblay, S. C. Pang, R. Skuherska, E. L. Schiffrin, R. Garcia, M. Cantin, J. Genest, R. Palmour, F. R. Ervin, S. Martin, and R. Goldwater. 1986. Cyclic GMP as mediator and biological marker of atrial natriuretic factor. *J. Hypertens.* 4 (Suppl. 2) : S49-S56.
18. Gerzer, R. H. Witzgall, J. Tremblay, J. Gutkowska, and P. Hamet. 1985. Rapid increase in plasma and urinary cGMP after bolus injection of atrial natriuretic factor in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 61: 1217-1219.
19. Tremblay, J. R. Gerzer, P. Vinay, S. C. Pang, R. Beliveau, and P. Hamet. 1985. The increase of cGMP by atrial natriuretic factor correlates with the distribution of particulate guanylate cyclase. *FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett.* 204: 177-182.
20. Ardaillou, N. M. P. Nivez, and R. Ardaillou. 1986. Stimulation of cyclic GMP synthesis in human cultured glomerular cells by atrial natriuretic peptide. *FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett.* 204: 177-182.
21. Ballermann, B. J. R. L. Hoover, M. J. Karnovsky, and B. M. Brenner. 1985. Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. *J. Clin. Invest.* 76: 2049-2056.
22. Winkist, R. J. E. P. FAISON, S. A. Waldman, K. Schwartz, F. Murad, and R. M. Rapoport. 1984. Atrial natriuretic factor elicits an endothelium independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81: 7661-7664.
23. Ohlstein, E. H. and B. A. Berkowitz. 1985. Cyclic guanosine monophosphate mediates vascular relaxation induced by atrial natriuretic factor. *Hypertension.* 7: 306-310.
24. Hirata, Y. M. Tomita, H. Yoshimi, and M. Ikeda. 1984. Specific receptors for atrial natriuretic factor (ANF) in cultured vascular smooth muscle cells of rat aorta. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 125: 562-568.
25. Kurtz, A. R. Della Bruna, J. Pfeilschifter, R. Taugner, and C. Bauer. 1986. Atrial natriuretic peptide inhibits release from juxtaglomerular cells by a cGMP-mediated process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 83: 4769-4773.
26. Oikawa, S. M. Imai, Y. Tawaragi, H. Nakazato, and H. MATSUO. 1985. Structure of dog and rabbit precursors of atrial natriuretic polypeptides deduced from nucleotide sequence of cloned cDNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 132: 892-899.
27. Vlasuk, G. P. J. Miller, G. H. Bencen, and J. A. Lewicki. 1986. Structure and analysis of the bovine atrial natriuretic peptide precursor gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136:396-403.
28. Ballermann, B. J. and B. M. Brenner. 1985. Biologically active atrial peptides. *J. Clin. Invest.* 76: 2041-2048.
29. *J. Clin Invest.* Vol 83, Feb. 1989, 482-489 [Dissociation of Natriuresis and Diuresis and Heterogeneity of the Effector System of Atrial Natriuretic Factor in Rats.]