

혈중 Immunoreactive Atrial Natriuretic Factor와 혈역학 지수와의 상관관계*

서울대학교 의과대학 내과학교실

김효수 · 유규형 · 박성욱 · 김철호 · 오병희 · 박영배 · 조보연
최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

The Relationship Between Plasma Level of Immunoreactive Atrial Natriuretic Factor and Hemodynamic Function in Man

Hyo Soo Kim, M.D., Kyu Hyung Ryu, M.D., Seong Wook Park, M.D.,
Cheol Ho Kim, M.D., Byung Hee Oh, M.D., Young Bae Park, M.D.,
Bo Yeon Cho, M.D., Yun Shik Choi, M.D.,
Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

To evaluate the relationship between plasma level of immunoreactive atrial natriuretic factor (IR-ANF) and atrial functional index, we studied 28 cardiac patients undergoing cardiac catheterization. Plasma level of IR-ANF in aorta or pulmonary artery was significantly correlated with mean pulmonary capillary wedge pressure, right atrial mean pressure and pulmonary arterial mean pressure, but not with left atrial dimension.

To evaluate the relationship between plasma level of IR-ANF and ventricular functional index, we selected 13 patients who had normal atrial pressures and no mitral valvular disease among 28 patients. Among ventricular functional indices, only left ventricular end diastolic pressure was significantly correlated with plasma level of IR-ANF in aorta or pulmonary artery. Other indices, such as cardiac index, ejection fraction and aortic systolic blood pressure were not correlated with plasma level of IR-ANF in aorta or pulmonary artery.

We concluded that increase in either left atrial or right atrial pressure may trigger ANF release in man, although ventricles may not be involved in ANF release significantly.

KEY WORD : Atrial natriuretic factor · Hemodynamics.

* 본 연구는 1988년도 서울대학교병원 임상연구비의 보조로 이루어진 것임.

Atrial Natriuretic Factor는¹⁾(이하 ANF로 약함), 1981년 rat의 심방근 내에 있는 것이 Adolfo J. de Bold에 의해서 최초로 증명되면서 세상에 알려지게 되었다^{2,3,4)}. 그후 1984년 순수분리가 되면서 아미노산 배열이 밝혀졌고, 합성이 가능해졌으며 방사면역측정법으로 정량적 분석도 가능하게 되었다⁵⁾. 한편, 동물실험 결과 Na 배설 작용 이외에도 혈관확장작용이나 renin-angiotensin-aldosterone 길항작용이 밝혀졌으며^{6,7)} 위의 연구업적을 토대로 1985년부터 본격적으로 많은 임상연구들이 쏟아져 나왔다. 이들을 대강 분류해보면, 1) 각 질환 상태에서의 ANF치를 측정한 연구⁸⁻¹⁶⁾, 2) 각각의 환자에서 체액량과 혈액학상태를 변화시키면서 ANF치의 변화를 관찰한 연구^{12,17-27)}, 3) 혈액학지수와 ANF치의 상관관계를 관찰한 연구²⁸⁻³³⁾, 4) 합성된 ANF를 투여하여 그 생리적 효과를 관찰한 연구^{12,34-42)}, 5) ANF의 대사과정과 작용기전을 연구한 논문^{28,43,44)} 등으로 나누어 볼 수 있다.

이 중 혈액학 지수와 ANF치와의 상관관계에 대한 연구는 생체내에서의 ANF분비 자극 요인을 규명하고 나아가 ANF의 생체내 의의 또는 역할을 짐작할 수 있게 해주기 때문에 많은 학자들의 연구대상이 되었다. 즉 심방내압과 ANF치의 상관관계가 많이 알려지면서^{28,29,32)}, 심방내압이 ANF를 분비하는데 자극요인이 된다고 인정되게 되었으며, 최근에는 단순한 심방내압보다는 심방에 미치는 stress(=pressure×cross sectional area)가 더 중요한 인자라는 보고도 있다⁴⁵⁾. 그외 좌심방 내경³¹⁾, 박출계수³³⁾, 혈압³⁰⁾ 심박출량³¹⁾ 체순환저항³¹⁾ 등과 ANF의 상관관계도 보고된 바 있다.

그러나 심실근내의 ANF농도가 심방근내의 농도에 비해 1/400 정도의 극소량이므로³¹⁾, 아직 심실의 기능적 지수와 ANF치와의 상관관계에 대한 연구는 드문편이다. 이에 저자들은 심방의 기능적 지수와 ANF치의 상관관계를 확인하고 나아가서 심실의 기능적 지수와 ANF치 사이의 상관관계를 규명하기 위하여 본 연구를 시작하였다.

1. 연구대상

1987년 6월부터 9월까지 서울대학교병원 내과에 입원하여 심도자술을 시행받은 환자들로서 나이는 16세에서 71세이었고, 남녀 비는 17대 11이었으며, 총 환자 28명중 심장질환별로는 승모판질환이 14명, 허혈성심질환이 11명, 대동맥판질환이 3명이었다 (Table 1).

2. 연구방법

대상환자들은 공복상태로 앙와위에서 오전 9시에서 11시 사이에 심도자술을 시행받았으며, 심장 각 부위의 압력과 심박출지수를 측정 한 후, 심혈관 촬영전에 대동맥과 폐동맥 위치에서 6ml의 혈액을 채취하여 냉각된 K₃ EDTA진공시험관에 옮긴 후, 즉시 4℃에서 2500g로 30분동안 원심분리하여 얻은 혈장을 -20℃에 보관하였다. 보관했던 혈장은 모두 3개월 이내에 Research and Diagnostic Antibodies사의 방사면역측정 Kit를 사용하여 정량적 분석을 하였다. 좌심방내경과 박출계수는 심도자술 시행 전날 심에코도로 구하였다.

3. 통계적 분석 방법

대동맥 또는 폐동맥 ANF치와 여러 혈액학 지수와의 상관관계는 직선상관법을 이용하여 상관계수를 구하였으며, 각각의 상관계수는 student t-test를 이용하여 $p < 0.05$ 이면 통계적 유의성을 인정하였다.

연구결과

총 28명의 대상환자에서 대동맥과 폐동맥의 ANF치 사이에는 상관계수 0.998로서($p < 0.001$) 의미있는 정상상관관계를 보였다(Fig. 1). 한편 대동맥 ANF치는 우심방평균압, 폐동맥평균압, 그리고 폐모세혈관 평균쇄기압 등과 각각 상관계수 0.79($p < 0.001$), 0.73($p < 0.01$), 0.67($p < 0.001$)로서 의미있는 정상 관련이었으나 심에코도로 구한 좌심방내경과는 상관계수 0.21($p = 0.33$)로서 의미있는 상관관계는

Table 1. Profiles of patients

Age	Sex	Diagnosis	LAD (mm)	EF (%)	CI (l/min/m ²)	RAMP (mmHg)	PAMP (mmHg)	PCWP (mmHg)	AOSBP (mmHg)	AOMBP (mmHg)	LVEDP (mmHg)	PAANF (pg/ml)	AOANF (pg/ml)
67	F	PFO, ASR	49	70	3.1	5	25	16	160	100	0	174	164
34	F	PFO, MR, AR	35	84	2.1	5	14	8	110	80	8	94	88
57	M	MS	60	45	2.6	9	30	20	140	110	8	165	161
24	M	MS	40	65	3.0	4	30	20	100	75	8	135	117
40	M	MSR	76	85	2.1	10	50	25	110	80	7	228	190
17	F	MR	40	56	4.2	3	17	9	100	80	12	95	90
21	F	MR	28	63	3.6	2	12	6	110	90	6	61	50
39	F	MR	70	73	4.0	0	25	17	110	85	8	171	134
16	F	MR	34	64	2.3	18	50	35	110	85	30	538	524
50	F	MS, AR	50	40	0.0	12	45	27	100	70	24	967	922
33	F	MR	45	78	4.6	5	16	12	100	85	10	72	77
57	F	MS	45	70	2.8	3	45	30	85	65	2	161	150
33	M	MS	52	36	3.0	2	21	16	100	70	2	133	166
47	M	MR	50	75	1.9	12	55	0	100	70	12	466	440
38	M	AR, MS	46	62	2.7	4	20	14	100	80	7	145	120
31	F	PFO, AR	22	75	6.5	2	12	5	140	100	4	75	81
48	M	PFO, AMI	0	0	3.2	1	8	2	100	80	2	48	48
65	M	PFO, AMI	0	0	2.4	4	12	7	95	80	16	102	74
57	F	PFO, ANGINA	0	0	3.6	3	8	8	180	120	16	47	46
36	M	AMI	0	0	2.6	1	11	6	100	80	12	69	39
50	F	ANGINA	40	80	4.2	1	8	5	190	135	6	56	63
60	F	ANGINA	40	82	4.4	1	8	3	110	80	6	85	77
59	M	ANGINA	33	57	3.2	2	13	7	160	110	7	58	44
71	M	AMI	29	0	2.3	1	17	9	100	80	26	87	84
55	M	AMI	37	75	3.8	3	12	7	100	80	12	58	53
39	M	AMI	35	74	3.3	2	10	5	120	100	16	44	51
55	M	ANGINA	0	0	3.3	1	9	2	130	100	6	55	55
31	F	ASR	40	70	3.7	3	17	9	100	60	28	153	155

LAD : Left Atrial Dimension by echocardiography
 EF : Ejection Fraction by echocardiography
 CI : Cardiac index
 RAMP : Right Atrial Mean Pressure
 PAMP : Pulmonary Arterial Mean Pressure
 PCWP : Pulmonary Capillary Wedge Pressure, mean
 AOSBP : Aortic Systolic Blood Pressure
 AOMBP : Aortic Mean Blood Pressure
 LVEDP : Left Ventricular End Diastolic Pressure

PFO : Patent Foramen Ovale
 MR : Mitral Regurgitation
 MS : Mitral Stenosis
 AR : Aortic Regurgitation
 AS : Aortic Stenosis
 AMI : Acute Myocardial Infarction
 * : Patients with normal atrial pressure
 without mitral valve disease
 O : Data, not obtained

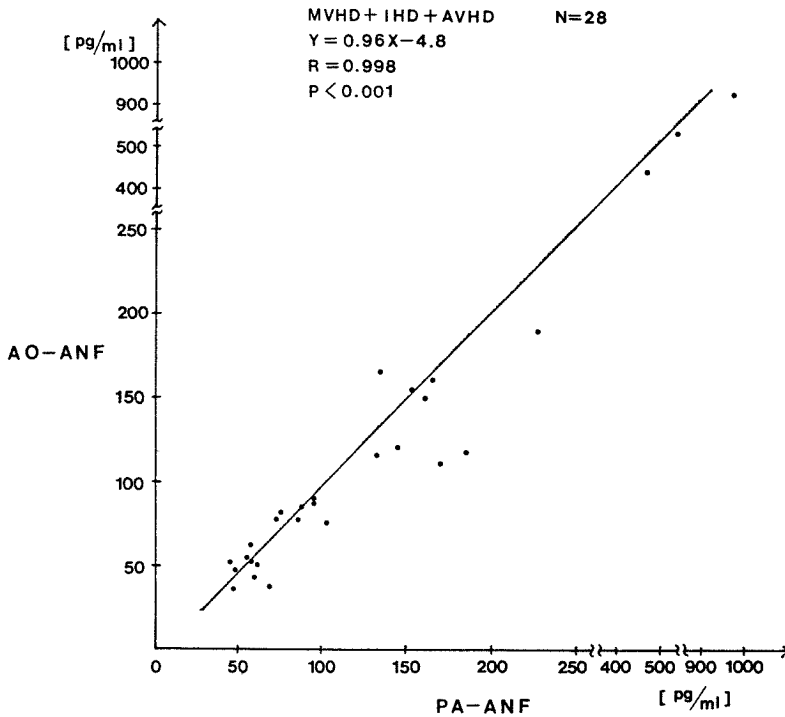


Fig. 1. Correlation between pulmonary artery and aorta plasma level. of IR-ANF.

Table 2. Association of aorta IR-ANF with atrial hemodynamic parameters

Parameter	Correlation Coefficient	P value
RAMP	0.79	<0.001
PAMP	0.73	<0.01
PCWP(mean)	0.67	<0.001
LAD	0.21	0.33

없었다(Table 2)(Fig. 2, 3, 4).

또 폐동맥 ANF치는 우심방평균압, 폐동맥평균압, 폐모세혈관 평균폐기압 등과 각각 상관계수 0.79($p < 0.001$), 0.74($p < 0.01$), 0.69($p < 0.001$)로서 의미있는 정상관관계이었으나 역시 좌심방내경과는 상관계수 0.25($p = 0.25$)로서 의미있는 상관관계는 없었다(Table 3)(Fig. 5, 6, 7).

한편, 승모판질환이 없고 심방내압이 정상인 13명의 대상환자에서는 심실기능지수중에서 좌심실확장기말 압력 만이 대동맥 또는 폐동맥 ANF치와 각각 상관계수 0.59($p < 0.05$), 0.62($p < 0.05$)로서 의미있

는 정상관관계를 보였고(Fig. 8, 9), 다른 지수인 대동맥 수축기압, 심박출지수, 박출계수 등은 ANF치와 상관관계가 없었다(Table 4, 5).

고 찰

혈중 ANF치에 영향을 미치는 인자들중에서 환자의 자세, 신장기능, 백혈구나 혈소판 수, 하루중의 리듬등은 본 연구에서 모두 통제가 되었으나 약물이나 염분섭취에 대해서는 통제가 되지 않았다. 즉 염분섭취가 체내에서 평형상태에 도달하려면 약 5일정도가 필요한데 본 연구의 환자들은 심도자술 하루 전에 입원한 경우도 있어서 모든 환자의 염분섭취를 균일하게 통제할 수 없었고 투약상태에서도 이뇨제를 꼭 써야 할 환자들이 있었기 때문에 ANF치에 영향을 끼쳤을 가능성이 있다.

ANF치와 심방내압과의 상관관계에 대해서 본 연구 결과는 다른 연구결과들^{28,29,31,32}과 마찬가지로 좌우심방내압과 ANF치 사이에 유의한 정상관관계가

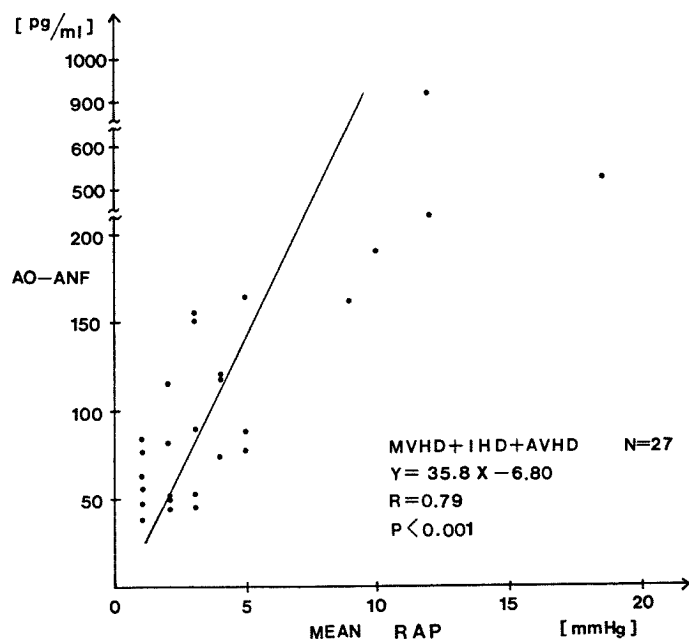


Fig. 2. Correlation between mean RA pressure and aorta plasma level of IR-ANF.

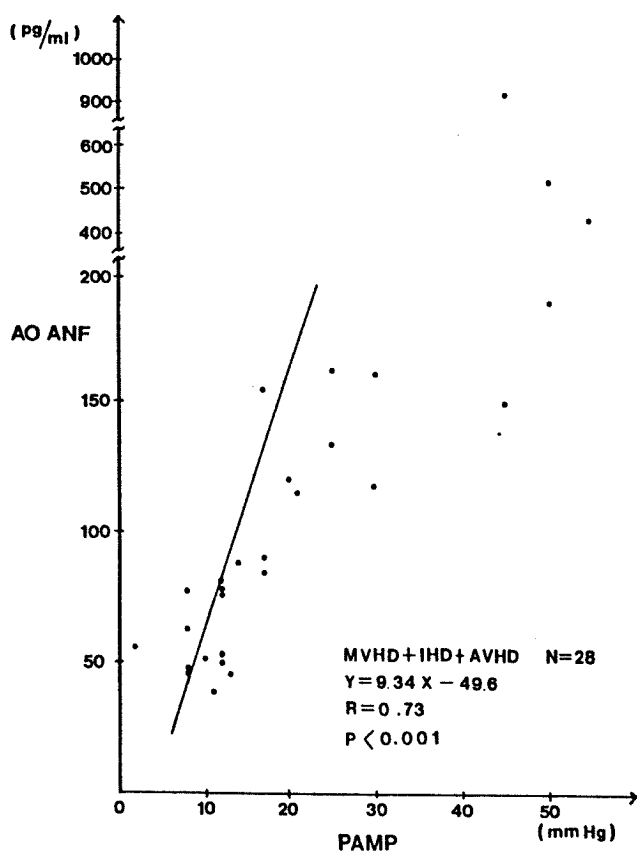


Fig. 3. Correlation between mean pulmonary arterial pressure and aorta plasma level of IR-ANF.

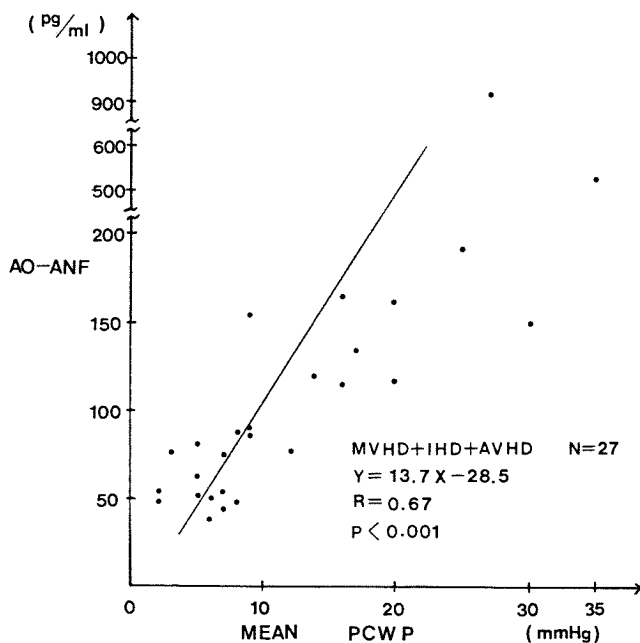


Fig. 4. Correlation between mean pulmonary capillary wedge pressure and aorta plasma level of IR-ANF.

Table 3. Association of pulmonary artery IR-ANF with atrial hemodynamic parameters

Parameter	Correlation Coefficient	P value
RAMP	0.79	<0.001
PAMP	0.74	<0.01
PCWP(mean)	0.69	<0.001
LAD	0.25	0.25

있음을 보여주었다. 따라서 심방에 가해지는 압력이 ANF분비의 중요한 자극요인으로 생각할 수 있다. 한편 본 연구에서 우심방압의 값이 28명중 23명에서 1~5mmHg일 정도로 그 범위가 좁아서 상대적으로 오차의 한계가 커져 상관관계에 bias를 제공할 여지는 있다. 예로서, Sato등²⁸⁾의 결과에서 평균 우심방압이 3 ± 0.4 mmHg일때, ANF치와의 상관계수는 0.04로 나왔으나, Bates등²⁹⁾, Raine등³²⁾, Rodeheffer³¹⁾ 등의 결과에서는 평균 우심방압 수치들이 넓은 범위 위에 분포하였고, ANF치와의 상관계수도 각각 0.78, 0.84, 0.58로 유의한 상관관계를 보였다.

대동맥 혹은 폐동맥의 ANF치와 좌심방내경의 관계에 대해서, Rodeheffer등³¹⁾이 보고한 바로는 상관

계수가 각각 0.41 또는 0.51로서 좌심방 압력과의 상관계수보다는 훨씬 낮았지만 통계적으로 유의한 정상관관계를 보였다. 그러나 본 연구에서는 ANF치와 좌심방내경 사이에는 의미있는 상관관계가 없었다. 이러한 결과의 차이는 두 연구사이의 기술적인 차이나 환자 분포상의 차이 때문으로 해석할 수도 있다. 또 좌심방내경 자체보다는 좌심방내경과 압력의 개념이 합쳐진 stress가 ANF분비에 더 중요한 인자가 아닌가 생각할 수도 있다.

심방이외의 ANF분비 자극요인을 알기 위해서 심방압이 정상이고 승모판 질환이 없는 환자 13명을 대상으로 심실기능지수와 ANF치의 상관관계를 검토해 보았다. 그 결과 좌심실 확장기말 압력만이 ANF치와 통계적으로 유의한 정상관관계를 보였다. 심방근에 비해 심실근내에는 극소량의 ANF만이 존재한다는³¹⁾ 것을 고려하면, 좌심실확장기말 압력이 직접 심실을 자극해서 ANF를 분비하게 했다고 보기보다는 압력이 좌심방으로 전달되면서 심방을 통해서 ANF분비를 자극했다고 보는 것이 타당할 것으로 생각된다. 한편 본 연구에서는 대동맥 수축기 압과 ANF치 사이에 상관관계가 없는 것으로 나타났다으나, Sugawara등³⁰⁾은 상관계수 0.51로서 의미있

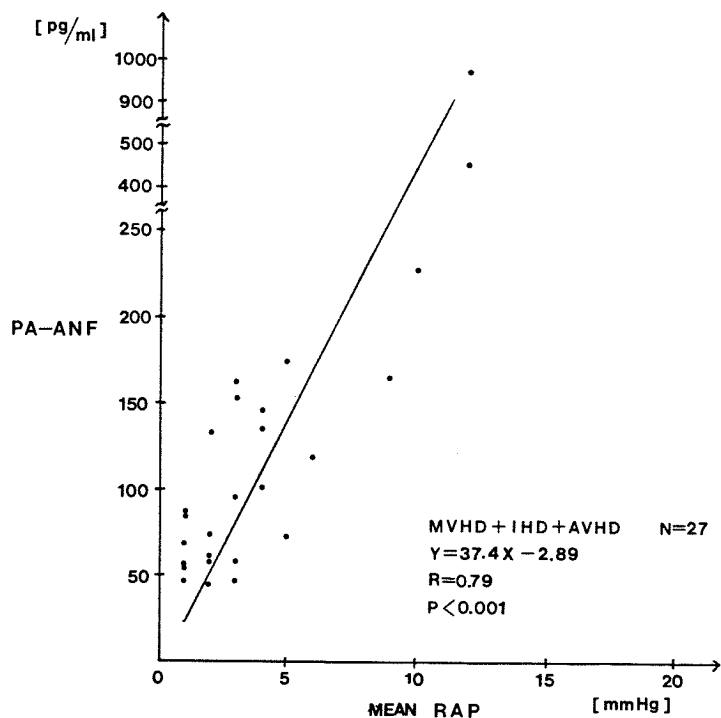


Fig. 5. Correlation between mean RA pressure and pulmonary arterial plasma level of IR-ANF.

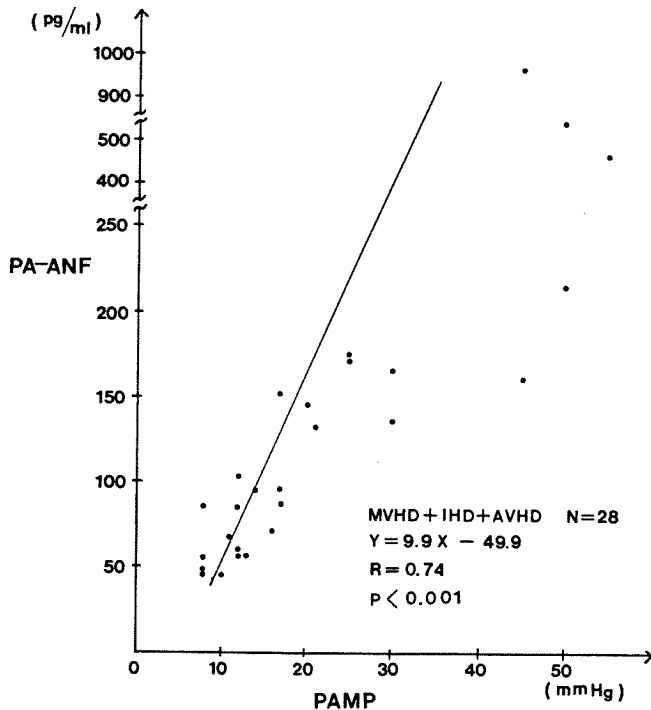


Fig. 6. Correlation between mean pulmonary arterial pressure and pulmonary arterial plasma level of IR-ANF.

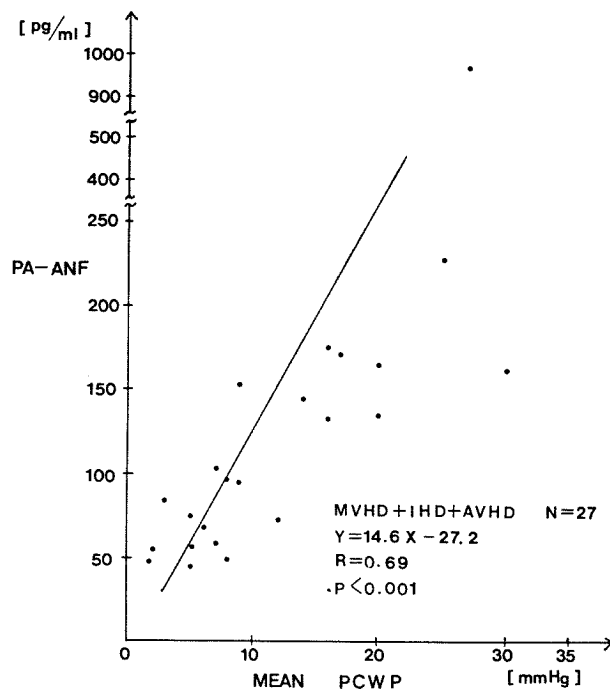


Fig. 7. Correlation between mean pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial plasma level of IR-ANF.

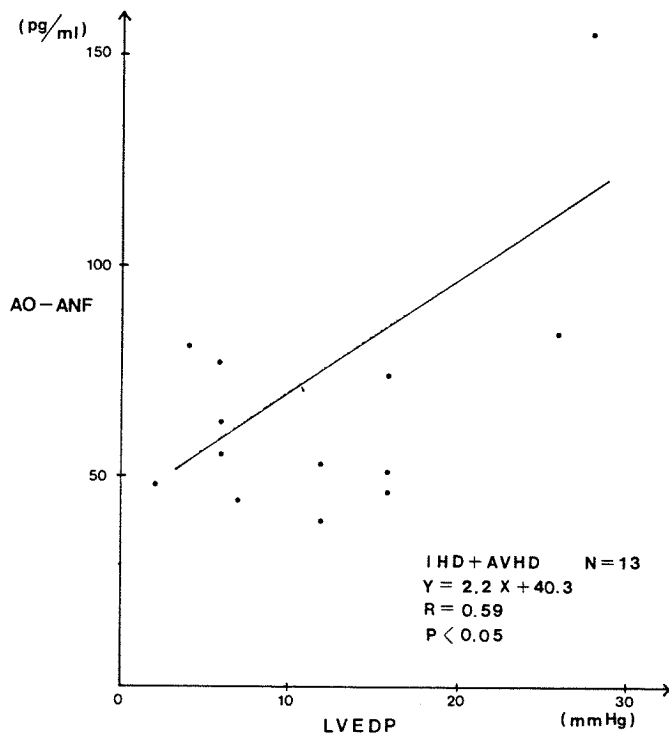


Fig. 8. Correlation between left ventricular end diastolic pressure and aorta plasma level of IR-ANF.

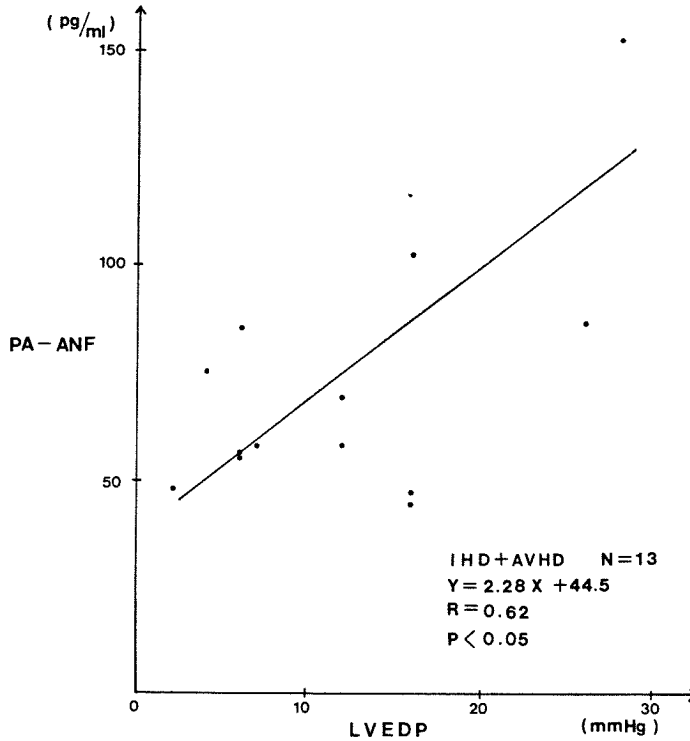


Fig. 9. Correlation between left ventricular end diastolic pressure and pulmonary arterial plasma level of IR-ANF.

Table 4. Association of aorta IR-ANF with ventricular hemodynamic parameters in patients with normal atrial pressure

Parameter	Correlation Coefficient	P value
LVEDP	0.59	0.034
AOSBP	0.29	0.342
CI	0.19	0.536
EF	0.07	0.878

Table 5. Association of pulmonary arterial IR-ANF with ventricular hemodynamic parameters in patients with normal atrial pressure

Parameter	Correlation Coefficient	P value
LVEDP	0.62	0.024
AOSBP	0.45	0.127
CI	0.02	0.941
EF	0.04	0.933

는 정상관관계가 있는 것으로 보고하였다. Sugawara의 대상환자는 심근기능이 정상인 고혈압이나 정상인이었으나, 본 연구의 대상은 허혈성 심질환자로서 심근기능이 저하되어 있으면서 혈압이 거의 정상범위인 사람들이었다. 이처럼 두 연구의 대상환자가 다른 점이 연구결과의 차이를 일부 설명해 줄 수 있을 것으로 생각된다. 심박출량과 ANF치의 관계에서는 의미있는 상관관계가 없는 것으로 나왔으며, 이것은 Rodeheffer 등³¹⁾의 보고와 일치하는 점

이다. 한편, Schiffrin 등³³⁾은 gated blood pool scan으로 측정한 박출계수와 ANF치는 역상관관계를 보인다고 하였으나, 본연구에서는 심에코도로 구한 박출계수와 ANF치 사이에는 의미있는 상관관계가 없었다.

이상에서 심방의 기능지수가 ANF치와 상관관계가 있다는 것은 많은 연구에서 일치되고 있으며, 이는 곧 심방이 ANF분비의 가장 중요한 부위라는 것을 뒷받침해준다. 반면, 심실의 기능지수와 ANF치의

관계는 각 연구마다 상반되는 결과들이 없지 않다. 그만큼 심실은 ANF분비조절에 깊이 관여하지 않는다는 것을 시사한다.

임상에서는 심방보다 심실의 기능이 더욱 중요하므로, 심실기능지수와 ANF치와의 상관관계가 정립이 되어 ANF치를 관찰함으로써 심실기능을 간접적으로 평가할 수 있게 된다면 환자 진료에 많은 도움이 될 것이다. 이러한 면에서 심실기능지수와 ANF치의 관계에 대한 연구가 더욱 필요하리라고 생각된다.

결 론

저자들은 ANF치와 혈액학 지수와의 상관관계를 확인하기 위하여 심도자술을 시행한 28명의 심장질환 환자들을 대상으로 대동맥 또는 폐동맥의 ANF치와 심방 또는 심실의 기능지수들 사이의 관계를 검토하여 다음의 결과를 얻었다.

1) 대동맥의 ANF치는 우심방평균압, 폐동맥평균압, 폐모세혈관평균쇄기압 등과 각각 상관계수 0.79, 0.73, 0.67로서 의미있는 정상관관계를 보였으나($p < 0.01$), 좌심방내경과는 상관계수 0.21로서 의미있는 관계가 아니었다($p = 0.33$).

2) 폐동맥 ANF치도 우심방평균압, 폐동맥평균압, 폐모세혈관평균쇄기압 등과 각각 상관계수 0.79, 0.74, 0.69로서 의미있는 정상관관계를 보였으나($p < 0.01$), 좌심방내경과는 상관계수 0.25로서 의미있는 관계가 아니었다($p = 0.25$).

3) 승모판질환이 없고 양심방압이 정상인 13명 환자에서는, 심실기능지수 중 좌심실확장기말압력만이 대동맥 ANF치 또는, 폐동맥 ANF치와 각각 상관계수 0.59, 0.62로서 의미있는 정상관관계를 보였을 뿐($p < 0.05$), 대동맥수축기압, 심박출지수, 박출계수 등은 ANF치와 의미있는 관계가 없었다.

따라서, 심방압이 ANF분비에 가장 중요한 인자라고 생각할 수 있으며, 심실은 ANF분비에 큰 영향을 끼치지 않을 것으로 생각된다.

References

- 1) Dzau VJ, Baxter JD, Cantin M, De Bold AJ, Ganten D, Gross K, Husain A, Iganami T, Menard J, Poole S, Robertson JIS, Tang J, Yamamoto K : *Nomenclature for atrial peptides*. *NEJM* 316 : 1278, 1987
- 2) De Bold AJ, Raymond JJ, Bencosme SA : *Atrial specific granules of the rat heart light microscopic staining and histochemical reactions* *J Histochem Cytochem* 26 : 1094-1102, 1978
- 3) De Bold AJ : *Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance*. *Proc Soc Exp Biol Med* 161 : 508-511, 1979
- 4) 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 Sciences* 28 : 89-94, 1981
- 5) Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE : *The heart and cardiovascular system, scientific foundations 1st ed*. Raven Press New York pp1559-1572, 1986
- 6) Laragh JH : *Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis and blood pressure-electrolyte homeostasis*. *NEJM* 313 : 1330-1340, 1985
- 7) Needleman P, Greenwald JE : *Atriopeptin : A cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte and blood pressure homeostasis*. *NEJM* 314 : 828-834, 1986
- 8) Shenker Y, Port FK, Gross MD, Swartz RD, Grekin RJ : *Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor are elevated in patients with end-stage renal failure*. *Clin Research* 33(4) : 895 A, 1985
- 9) Rascher W, Tulassay T, Lang RE : *Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure*. *Lancet* II : 303-305, 1985
- 10) Arendt RM, Stangl E, Zähringer J : *Alpha atrial natriuretic factor in human plasma : differences between normotensive and hypertensive patients*. *Circulation* 72 : III-103, 1985
- 11) Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, Zähringer J, Paumgartner G : *Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis*. *NEJM* 313 : 1610, 1985
- 12) Espiner EA, Crozier IG, Nicholls MG, Cuneo R, Yandle TG, Ikram H : *Cardiac secretion of*

- atrial natriuretic peptide. *Lancet* II : 398, 1985
- 13) Schwab TR, DeVries WC, Heublein DM, Edwards BS, Burnett JC : *Circulating atrial natriuretic peptide in humans with the artificial heart. Clin Research* 34(2) : 343A, 1986
 - 14) Tunny T, Gordon RD : *Plasma atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and in Bartter's and Gordon's syndromes. Lancet* I : 272-273, 1986
 - 15) Yamada K, Tajima K, Moriwaki K, Tarui S, Miyata A, Kangawa K, Matsuo H : *Atrial natriuretic peptide in Bartter's syndrome. Lancet* I : 273, 1986
 - 16) Donckier J, Anderson JV, Yeo T, Bloom SR : *Diurnal rhythm in the plasma concentration of atrial natriuretic peptide. NEJM* 315 : 710, 1986
 - 17) Larose P, Meloche S, Souich P, Delean A, Ong H : *Radioimmunoassay of atrial natriuretic factor : human plasma levels. Biochem Biophys Res Comm* 130 : 553-558, 1985
 - 18) Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F : *Atrial natriuretic factor in human blood. J Clin Invest* 76 : 1705-1709, 1985
 - 19) Yamaji T, Ishibashi M, Nakaoka H, Imataka K, Amano M, Fujii J : *Possible role for atrial natriuretic peptide in polyuria associated with paroxysmal atrial arrhythmias. Lancet* I : 1211, 1985
 - 20) Koller PT, Nicklas JM, Dicarlo LA, Shenker Y, Grekin RJ : *Marked elevation of plasma atrial natriuretic factor during paroxysmal supraventricular tachycardia. Circulation* 72 : III-102, 1985
 - 21) Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, Cantin M, Genest J : *Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. NEJM* 312 : 1196-7, 1985
 - 22) Hollister AS, Tanaka I, Onrot J, Biaggioni I, Inagami J : *Modulation of plasma atrial natriuretic factor levels in human subjects by sodium loading and posture change. Circulation* 72 : III-102, 1985
 - 23) Shenker Y, Sider RS, Ostafin EA, Grekin RJ : *Plasma levels of immuno reactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. J Clin Invest* 76 : 1684-1687, 1985
 - 24) Hodsman GP, Tsunoda K, Ogawa K, Johnston CI : *Effects of posture on circulating atrial natriuretic peptide. Lancet* III : 1427, 1985
 - 25) Sagnell GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA : *Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. Lancet* III : 1208-1210, 1985
 - 26) Epstein M, Lovtzenhiser R, Friedland E : *Stimulation of plasma ANF in normal humans by immersion-induced central hypervolemia. Clin Research* 34(2) : 395, 1986
 - 27) Schwab TR, Edwards BS, DeVries WC, Zimmerman RS, Burnett JC : *Atrial endocrine function in humans with artificial hearts. NEJM* 315 : 1398-1401, 1986
 - 28) Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, Ozawa T, Arai O, Ishibashi M, Yamaji T : *Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. J Clin Endo Metab* 63 : 823-827, 1986
 - 29) Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ : *The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. Circulation* 73 : 1155-1161, 1986
 - 30) Sugawara A, Nakao K, Sakamoto M, Morii N, Yamada T, Itoh H, Shiono S, Imura H : *Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. Lancet* II : 1426-7, 1985
 - 31) Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T, Hollister AS, Robertson D, Inagami T : *Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into human central circulation. JACC* 8 : 18-26, 1986
 - 32) Raine AEG, Erne P, Büggisser E, Müller FB, Bolli P, Burkart F, Bühler FR : *Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. NEJM* 315 : 533-537, 1986
 - 33) Schiffrin EL : *Correlation of left ventricular ejection fraction and plasma atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. NEJM* 315 : 765-766, 1986
 - 34) Kuribayashi T, Nakazato M, Tanaka M, Naga-

- mine M, Kurihara T, Kangawa K, Matsuo H : *Renal effects of human a-atrial natriuretic polypeptide. NEJM* 312 : 1456-1457, 1985
- 35) Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Webster MW, Yandle TG, Espiner EA : *Renal, hemodynamic, and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. Lancet I* : 545-548, 1985
- 36) Tikkanen I, Fyhrquist F, Metsarinne K, Leidenius R : *Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. Lancet II* : 66-69, 1985
- 37) Weidmann P, Hasler L, Gnädinger MP, Lang RE, Uehlinger DE, Shaw S, Rascher W, Reubi FC : *Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. J Clin Invest* 77 : 734-742, 1986
- 38) Waldhäusl W, Vierhapper H, Nowotny P : *Prolonged administration of human atrial natriuretic peptide in healthy men ; evanescent effects on diuresis and natriuresis. J Clin Endo Metab* 62 : 956-959, 1986
- 39) Shionoiri H, Kaneko Y : *Intranasal administration of alpha-human natriuretic peptide produces a prolonged diuresis in healthy man. Life Sciences* 38 : 773-778, 1986
- 40) Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Joyce SL, Gilchrist NL : *Renal hemodynamic and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in normal man, and effect of sodium intake. J Clin Endo Metab* 63 : 946-953, 1986
- 41) Crozier IG, Nicholls MG, Ikram H, Espiner EA, Gomez HJ, Warner NJ. *Hemodynamic effects of atrial peptide infusion in heart failure. Lancet II* : 1242-1245, 1986
- 42) Bolli P, Müller FB, Linder L, Rain AEG, Resink TJ, Erne P, Kiowski W, Ritz R, Bühler FR : *The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. Circulation* 75 : 221-228, 1987
- 43) Veress AT, Chong CK, Sonnenberg H : *Inactivation of atrial natriuretic factor in blood. Can J Physiol Pharmacol* 63 : 1615-1617, 1985
- 44) Bates ER, McGillem MJ, Mancini GBJ, Grekin RJ : *Pulmonary degradation of immunoreactive atrial natriuretic hormone in dogs. Circulation* 76 : IV-271, 1987
- 45) Haass M, Fischer TA, Lang RE, Schömig A, Dietz R : *Atrial stress : a better predictor of plasma concentrations of atrial natriuretic factor in patients with heart disease ? Circulation* 76 : IV-271, 1987