

## 甲基黄酮醇胺盐酸盐的抗心律失常作用

韩八斤、周尔凤、万宝松、汤允昭 (山西医学院药理教研室, 太原 030001)

杨家梅、谢美华 (上海医药工业研究院, 上海 201903)

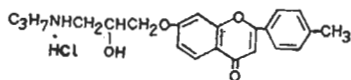
**提要** 按机率单位法及序贯法测定 MFA 小鼠  $LD_{50}$  及抗氯仿诱发小鼠室颤的  $ED_{50}$ 。ip 和 iv 的治疗指数分别为 4.1 和 5.3。iv MFA 能明显对抗氯仿-肾上腺素或  $BaCl_2$  诱发兔心律失常以及乌头碱诱发大鼠心律失常的作用。iv MFA 5 mg/kg 使在体兔心脏表面单相动作电位的  $APD_{50}$ ,  $APD_{90}$  及 FRP 显著延长, 且 FRP 的延长更为显著。

**关键词** 甲基黄酮醇胺盐酸盐; 抗心律失常药; 乌头碱; 单相动作电位; 不应期

甲基黄酮醇胺盐酸盐(methylflavonolamine, MFA), 是在 4'-甲基立可定的基础上, 由上海医药工业研究院合成的新化合物<sup>(1,2)</sup>。其化学名为 4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基-丙氧基)-黄酮盐酸盐。本室前期工作已经证明 MFA 有明显的抗心肌缺血作用<sup>(3)</sup>, 对心肌缺血诱发的心律失常也有良好的治疗效果(未发表资料)。为进一步了解该药的抗心律失常作用, 本实验观察了 MFA 对数种实验性心律失常模型及对在位兔心单相动作电位(MFA)和

1986年2月3日收稿 1986年9月27日修回

不应期的影响。



**Methylflavonolamine hydrochloride**  
[4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-flavone hydrochloride]

## 药 品

MFA 为上海医工院提供的纯品,使用时以蒸馏水配制;乌头碱是 E. Merck 厂产品;以稀 HCl 溶解后,用生理盐水配成 15  $\mu\text{mol/L}$  的溶液, pH 7.0; BaCl<sub>2</sub> 用生理盐水配成 0.1%。

## 方法与结果

**对氯仿诱发小鼠心室纤颤模型的作用** 小鼠 75 只,体重 20.1  $\pm$  SD 2.0 g。其中 50 只按 Finney 机率单位法<sup>(4)</sup> ip MFA 求得 24 h LD<sub>50</sub> 为 167(95%置信限 151—184)mg/kg。另外 25 只按序贯法<sup>(5)</sup> iv MFA 测得 LD<sub>50</sub> 为 92 mg/kg。

**抗心律失常 ED<sub>50</sub>** 小鼠 124 只,  $\text{♀}\text{♂}$  不拘。体重 37.0  $\pm$  2.6 g。用氯仿诱发心室纤颤的模型,其中 100 只按机率单位法,于 ip MFA 或等容量生理盐水 10 min 后,吸入氯仿,求得 ED<sub>50</sub> 为 41(32—52)mg/kg,另 24 只按序贯法 iv MFA 10 min 后,吸入氯仿诱发室颤,ED<sub>50</sub> 为 17 mg/kg。治疗指数(LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>) iv 为 5.3, ip 为 4.1。

**对氯仿-肾上腺素诱发家兔心律失常的作用** 兔 22 只,  $\text{♀}\text{♂}$  不拘。体重 2.1  $\pm$  0.2 kg,分 4 组,先吸入氯仿,至角膜反射消失时,快速 iv 55  $\mu\text{mol/L}$  的肾上腺素 0.5 ml/kg。记录 10 min 内的 ECG 作为对照期。待 30—60 min, iv MFA 或等量生理盐水。用药 10 min 后,再给予氯仿-肾上腺素作为实验期,记录两期内心律失常持续时间变化。表 1 显示 MFA 对此心律失常模型的对抗作用有明显的剂量相关性。

**对 BaCl<sub>2</sub> 诱发兔心律失常的作用** 兔 12 只,体重 2.1  $\pm$  0.3 kg,  $\text{♀}\text{♂}$  不拘, iv MFA

Tab 1. Effects of methylflavonolamine hydrochloride on the duration of arrhythmia induced by chloroform-epinephrine in rabbits.  $\bar{x} \pm \text{SD}$ . \*\* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.01$  vs saline.

MFA (mg/kg)	n	Duration of arrhythmia (min)	
		Control	After drug
Saline	6	213 $\pm$ 30	221 $\pm$ 50
1.0	4	220 $\pm$ 55	95 $\pm$ 65**
3.0	6	208 $\pm$ 31	55 $\pm$ 41***
5.0	6	210 $\pm$ 52	30 $\pm$ 24***

5 mg/kg 或等容量生理盐水 10 min 后,以 1 ml/min 的速度 iv 0.1% BaCl<sub>2</sub> 至心律失常出现为止。结果诱发心律失常的 BaCl<sub>2</sub> 用量, MFA 组(4.2  $\pm$  1.7 mg/kg)明显高于生理盐水组(2.2  $\pm$  0.9 mg/kg), ( $p < 0.05$ )。

**对乌头碱诱发大鼠心律失常的作用** 大鼠 18 只,体重 220  $\pm$  10 g,  $\text{♀}\text{♂}$  不拘。随机分为对照和给药组。ip 乌拉坦 1 g/kg 麻醉。记录 ECG, 于 iv MFA 25 mg/kg 或等容量的生理盐水 3 min 后,以 0.3 ml/min 恒速 iv 乌头碱 15  $\mu\text{mol/L}$  溶液。结果出现室性早搏(VE),室性过速(VT)和心脏停跳(HS)的乌头碱用量在 MFA 组分别为 34  $\pm$  10, 65  $\pm$  16, 107  $\pm$  34  $\mu\text{g/kg}$ , 均显著高于对照组(分别为 63  $\pm$  14, 140  $\pm$  37, 257  $\pm$  67  $\mu\text{g/kg}$ ,  $p < 0.01$ )。

**对兔在位心脏单相动作电位(MAP)和功能不应期(FRP)的影响** 兔 13 只,体重 1.9  $\pm$  0.2 kg, 性别不拘, iv 3% 戊巴比妥钠 1 ml/kg 麻醉,在自然呼吸下由胸骨左缘第 2—4 肋开胸暴露心脏。在房室交界处安置起搏电极,刺激参数为波宽 2 ms,强度 10 V,频率 4 Hz。自然呼吸太快者,用止血钳蘸 10% 福尔马林破坏窦房结。7 只兔用吸引电极(suction electrode)技术<sup>(6)</sup>,在电动吸引泵的抽吸作用下,将电极置于右心室,用 RM-85 型多道仪记录 MAP。稳定 30 min,描记正常 MAP 后, iv MFA 5 mg/kg,药后记录 10 min,分别以 MAP 复极 50%(APD<sub>50</sub>)和复极 90%(APD<sub>90</sub>)反映 2 相复极和动作电位时程。结果(图 1)药后 10 min, APD<sub>50</sub> 和 APD<sub>90</sub> 分别比药前增加 9  $\pm$  4 ms 和 13  $\pm$  5 ms, ( $p < 0.05$ )。另外 6 只

兔用于 FRP 的测定。在起搏的基础上,于每 8 个起搏刺激后进行一次期前刺激(强度为 2 倍舒张阈,波宽 2 ms),逐渐延长刺激间期,以 ECG 出现期前除极的最短时间间期作为 FRP。结果 iv MFA 5 mg/kg 使 FRP 延长了  $30 \pm 6$  ms, ( $p < 0.05$ )。上述结果表明:MFA 可延长 2 相复极,动作电位时程和不应期。且不应期的延长大于动作电位时程的延长。



Fig 1. Effect of MFA on monophasic action potentials (MAP) of the heart of rabbit *in situ*. a = APD<sub>50</sub>, b = APD<sub>90</sub>. A: control; B: 10 min after iv MFA 5 mg/kg.

## 讨 论

MFA 对数种心律失常模型有良好的对抗作用,治疗指数高于普萘洛尔,奎尼丁等常用药物<sup>(7)</sup>,且抗心律失常有效的剂量对心肌缺血

也有明显的保护作用,但心肌抑制不明显<sup>(3)</sup>,说明该药作用面广,安全范围较大。

MFA 延长 2 相复极及动作电位时程和不应期的作用可能是其产生抗心律失常作用的电生理学基础。

## 参 考 文 献

- 1 杨家梅. 3'或4'甲基取代的黄酮类化合物的合成. 药学学报 1980; 15: 684
- 2 汤允昭、韩八斤、万宝松、周尔凤、杨家梅. 4'-甲基立可定对冠脉血流和家兔实验性心肌梗塞的影响. 同上 1982; 17: 487
- 3 韩八斤、周尔凤、汤允昭、万宝松. 4'-甲基-7-(2-羟基-3-异丙胺基-丙氧基)-黄酮盐酸盐对冠脉血流和家兔实验性心肌梗塞的影响. 同上 1986; 21: 783
- 4 Finney DJ. *Probit analysis*. 2nd ed. London: Cambridge University Press, 1952: 236-45
- 5 周海钧. 用阶梯法测定 ED<sub>50</sub>. 药学通报 1963; 9: 142
- 6 赵荣瑞、吴博威、赵志青. 利用吸引电极记录家兔在体心脏单相动作电位的实验分析. 生理学报 1983; 35: 116
- 7 Lawson JW. Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1968; 160: 22

*Acta Pharmacologica Sinica* 1987 Jul, 8 (4): 328-330

## Anti-arrhythmic effects of methylflavonolamine hydrochloride

HAN Ba-Jin, ZHOU Er-Feng, WAN Bao-Song, TANG Yun-Zhao

(Dept Pharmacology, Shanxi Medical College, Taiyuan 030001)

YANG Jia-Mei, XIE Mei-Hua

(Shanghai institute of Pharmaceutical industry, Shanghai 201903)

**ABSTRACT** Methylflavonolamine hydrochloride (MFA) showed anti-arrhythmic effects on (1) chloroform-induced ventricular fibrillation in mice with therapeutic indices of 4.1 (ip) and 5.3 (iv); (2) chloroform-epinephrine or BaCl<sub>2</sub> induced arrhythmias in rabbits; (3) aconitine-induced arrhythmias in rats.

The electrophysiological effect of MFA on the hearts of rabbits were studied by

suction electrode method *in situ*. At the therapeutic dose (5 mg/kg iv), APD<sub>50</sub>, APD<sub>90</sub> and FRP were prolonged by  $9.0 \pm 3.6$  ms,  $12.9 \pm 4.9$  ms and  $29.8 \pm 5.6$  ms, respectively.

**KEY WORDS** methylflavonolamine hydrochloride; anti-arrhythmia agents; aconitine; monophasic action potentials; refractory period