

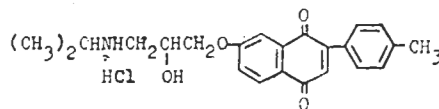
甲基黄酮醇胺盐酸盐抗心律失常的中枢作用

王明正、万宝松、周尔凤 (山西医学院药理教研室, 太原 030001)

提要 烧灼兔冠状动脉前降支后, 再电刺激下丘脑后区, 可诱发恒定的心律失常, 伴血压升高, 瞳孔扩大和心肌缺血性心电变化。甲基黄酮醇胺盐酸盐(MFA)椎动脉注射 0.5 mg/kg 或 iv 5 mg/kg, 均可对抗此中枢神经原的心律失常, 抑制血压升高和瞳孔扩大, 并改善心肌缺血。表明 MFA 的抗心律失常作用除对心肌的直接作用外, 尚具有中枢机理参与。

关键词 甲基黄酮醇胺; 冠状血管; 下丘脑后区; 神经原性心律失常; 抗心律失常药;

电刺激切除右侧星状神经节兔下丘脑后区(PHA)⁽¹⁾或心肌局部缺血兔背内侧核⁽²⁾, 可反复诱发频发室性早搏为主要特征的心律失常。电刺激猫 PHA⁽³⁾或兔下丘脑某些区域⁽⁴⁾, 可诱发心肌缺血, 伴心律失常。吗啡⁽⁵⁾、香兰心安、苯妥英钠⁽¹⁾可通过中枢机制抑制某些心律失常产生。甲基黄酮醇胺盐酸盐(methylflavonolamine-HCl, MFA, SIPI-549)能对抗多种实验性心律失常⁽⁶⁾。本文采用电刺激心肌缺血兔 PHA 诱发心律失常的模型, 观察了 MFA 对这种神经原的心律失常的作用及其抗心律失常的中枢性质。



Methylflavonolamine (MFA)
4'-methyl-7-(2-hydroxy-3-isopropylamino-propoxy)-flavone hydrochloride

方法与材料

兔 32 只, 体重 2.2 ± SD 0.25 kg, ♀♂兼用。iv 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉。描记 ECG (II)。采用电刺激下丘脑诱发心律失常法⁽²⁾。分离右侧椎动脉作 ia 用。分离股动脉记录血压。用电烧灼器轻度烧灼左冠状动脉前降支两个分支, 造成心肌局部缺血。待清醒后, iv 三碘季铵酚 4 mg/kg, 以后每隔 30 min 追加半量, 使肌肉处于完全松弛状态。颅骨钻孔, 将直径 0.3-0.5 mm 尖端裸露约 0.3-0.5 mm 的不锈钢同心电极按 Sawyer 氏图谱 P 0.75-1.00, L 0.75-1.00, H 3.00-3.50, 插入 PHA, 电刺激方波宽 0.2 ms, 频率 100 Hz, 强度 20 V, 时间 30 s, 少数兔刺激 60 s。两次刺激均获得心律失常后, 分别 ia, iv MFA, 对照组注射等容量生理盐水。药后 5 min, 重复刺激。用

Tab 1. Effects of methylflavonolamine-HCl on ECG, blood pressure and pupillary changes induced by electrical stimulation of posterior hypothalamic area in rabbits. $\bar{x} \pm SD$. * $p > 0.05$ (vs before medication). ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ (vs 0 mg/kg)

Route	MFA (mg/kg)	Arrhythmic rabbits after stimulation		Depression of S-T segments (mV)		Maximal elevation of blood pressure (kPa)		Maximal dilation of pupils (mm)	
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
ia	0	7/7	7/7	0.23±0.12	0.25±0.15	6.7±4.2	7.3±3.6	4.3±0.2	4.6±0.1*
	0.5	9/9	0/9	0.25±0.20	0.10±0.09	6.9±3.4	0.8±0.5	6.5±0.1	1.0±0.1***
iv	0	6/6	6/6	0.21±0.06	0.22±0.07	7.6±2.0	6.8±1.6	5.0±0.1	5.2±0.1*
	5	8/8	0/8	0.20±0.12	0.11±0.12	7.2±1.8	2.1±1.8	5.1±0.1	2.3±0.1***

心电图示波器观察心律。若未出现心律失常，以后每隔 15 min 刺激一次直到心律失常。每次刺激时测量血压和瞳孔大小，记录刺激前后和当时的 ECG。以 S-T 段压低为测量心肌缺血指标。

实验结束后，用 1% 亚铁氰化钾由颈静脉灌注脑，并用 10% 甲醛固定，作切片鉴定刺激部位。对部分兔作心肌组织学检查。

MFA 由上海医药工业研究院合成室提供。实验前用蒸馏水配制成所需浓度。

结 果

32 只兔烧灼冠状动脉前降支约 3-4 h 后全部出现不同程度的心率减慢。ECG 显示 T 波低平、倒置或呈双相。其中 14 兔伴 S-T 段轻度压低(0.1±0.8 mV)。电刺激时，血压即刻升高，瞳孔扩大，25 兔当血压升达高峰时(刺激 5-10 s)出现心律失常。5 兔停止刺激后先出现心动过缓，相继产生室性早搏。持续约 10 s。另 2 兔电刺激后死于室颤。电刺激后，心律失常发生率接近 91%。25 兔的心肌缺血性心电图变化加重。心肌缺血发生率为 80% 与文献(2-4)结果相似。

在获得心律失常的 30 兔中，7 兔 ia，6 兔 iv 生理盐水对照。每兔注射盐水前后共 8 次刺激均出现相似的心律失常，且未见自然消除现象(表 1)。心律失常主要表现为室性早搏、二联律、三联律和室性心动过速。部分兔伴逸搏、结性早搏和心动过缓。间隔 1-2 h 重复刺激时，

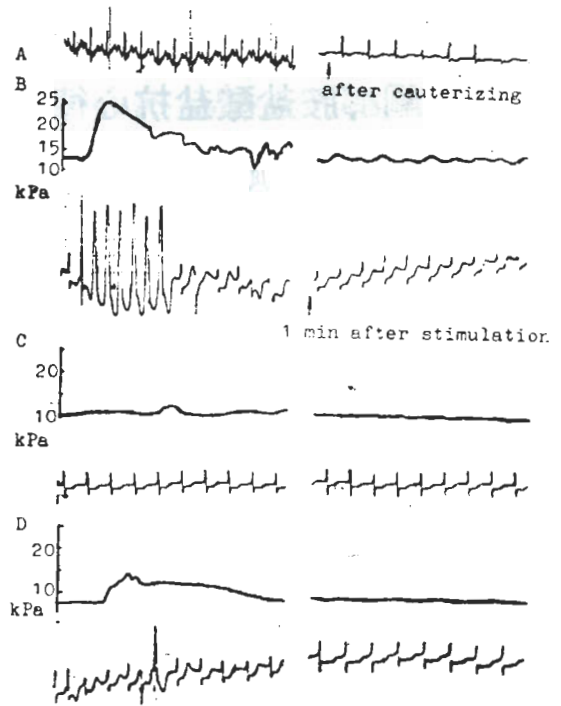


Fig 1. Effect of MFA 0.5 mg/kg injected into vertebral artery on the arrhythmia (ECG) and arterial blood pressure (kPa) responses produced by electrical stimulation of posterior hypothalamus in a rabbit. A) Normal after cauterizing the coronary artery. B) After stimulation. C) 1st stimulation after ia MFA. D) 2nd stimulation after ia MFA.

仍出现相似的心律失常，且程度较前加重。其中 11 兔 S-T 段明显压低，2 兔 T 波倒置较刺激前加深，均为典型的缺血性心电图变化。

表 1 表明，对电刺激 PHA 所致的室性心律失常，ia MFA 0.5 mg/kg, 9/9 兔药后刺激

均未产生心律失常、血压升高和瞳孔扩大。第2-3次刺激时才重复出现，作用持续 26 ± 11 min。给重复出现心律失常的兔继续iv MFA 0.5 mg/kg，对再次刺激诱发的心律失常、血压升高和瞳孔扩大皆无对抗作用。给另8只兔iv MFA 5 mg/kg，8/8兔预防了心律失常，对电刺激产生的血压升高和瞳孔扩大亦有抑制效果。第3-4次刺激时重复出现，作用持续 53 ± 7 min。

分析ECG发现，ia, iv MFA后，S-T段压低分别由对照刺激时 0.25 ± 0.20 和 0.20 ± 0.12 mV减至 0.10 ± 0.09 和 0.11 ± 0.10 mV (p 均 < 0.05)。少数伴缺血性T波的兔药后均可见明显改善。

每个兔心左冠状动脉前降支分支处可见两个范围约2 mm左右的损伤区。整个心室呈缺血表现。

讨 论

MFA对多种实验性心律失常具有明显的对抗作用，其抗心律失常作用机理为延长2相复极及动作电位时程和不应期⁽⁶⁾。本实验ia, iv MFA，对电刺激兔PHA所致的室性心律失常、血压升高和瞳孔扩大亦具有明显的对抗作用。特别是ia小剂量MFA后，9/9兔预防心律失常发生，同时抑制血压升高和瞳孔扩大。

而小剂量MFA iv或ia等容量生理盐水却无预防效果。由此可以认为MFA的抗心律失常作用，除在心脏水平直接影响心肌电生理外，尚具有中枢机理参与。

此外，MFA抗心律失常同时，使刺激PHA引起的S-T段压低较药前刺激时明显减轻。提示，MFA对电刺激兔PHA引起的心肌缺血性心电变化具有一定的改善作用。

参 考 文 献

- 1 肖继皋、袁孝如、陈新、刘天培。香兰心安抗心律失常的中枢作用。中国药理学报 1983; 4: 103
- 2 张荣宝、李震元、施浣云。刺激兔下丘脑合并心肌缺血引起的心律失常及人参的抗心律失常作用。同上 1982; 3: 226
- 3 Melville KI, Blum B, Shister HE, Silver MD. Cardiac ischemic changes and arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *Am J Cardiol* 1963; 12: 781
- 4 张荣宝、陈庚新。刺激下丘脑某些部位引起的缺血性心电变化。生理学报 1979; 31: 1
- 5 DeSilva RA, Verrier RL, Lown B. The effects of psychological stress and vagal stimulation with morphine on vulnerability to ventricular fibrillation (VF) in the conscious dog. *Am Heart J* 1978; 95: 197
- 6 韩八斤、周尔凤、万宝松、汤允昭、杨家梅、谢美华。甲基黄酮醇胺盐酸盐的抗心律失常作用。中国药理学报 1987; 8: 328

Acta Pharmacologica Sinica 1987 Nov; 8 (6): 513-516

Central action of anti-arrhythmic effect of methylflavonolamine hydrochloride

WANG Ming-Zhen, WAN Bao-Song, ZHOU Er-Feng

(Department of Pharmacology, Shanxi Medical College, Taiyuan 030001)

ABSTRACT After 2 branches of anterior descending coronary artery were cauterized, the electrical stimulation of the posterior hypothalamus resulted in a consistent ar-

rhythmia with hypertension, mydriasis and cardiac ischemia in rabbits. Methylflavonolamine-HCl (MFA) ia 0.5 mg/kg or iv 5 mg/kg prevented the arrhythmia and alleviated

the cardiac ischemia. The arrhythmia in 9/9 rabbits was prevented by ia MFA 0.5 mg/kg, but not by iv. These results suggest that the anti-arrhythmic action of MFA, in addition to its direct action on heart,

involves also the central mechanisms.

KEY WORDS methylflavonolamine; posterior hypothalamus; coronary vessels; neurogenic arrhythmia; antiarrhythmia agents

