

• 基础研究 •

极早期鸡胚心电活动的发育演化特征及其在房颤 心电学重塑中的提示价值

田进文

【摘要】 目的 通过对极早期鸡胚电发育演化特征的观察,揭示和验证老年房颤的产生根源与进化发育之间存在的必然联系。方法 应用 EPS 心电生理仪对孵化极早期(24~36h)的鸡胚进行电活动检测,并将结果与房颤心房内心电图进行比较。结果 在极早期鸡胚中存在一个心电活动的紊乱时期,表现为波形形态不一致,振幅高低不等,主波方向上下不定,与房颤内心电图有着很强的相似性,这一电活动会随发育进程向有序方向发展。结论 房颤这一老年时期的异常电活动可能是一种心电活动功能上的胚胎化现象。

【关键词】 发育;心房颤动;鸡胚

Developmental characters of cardiac electric activity in very early stage of chick embryo and its enlightening value in electrocardiologic remodeling of atrial fibrillation

TIAN Jinwen

Institute of Geriatric Cardiology, Chiese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To reveal the origin of evolution and development of atrial fibrillation through the observation of cardiac electric activity character in the very early developmental stage of chick embryo. Methods The EPS electrocardiograph analyzer was used to examine the electric activity of the chick embryo at its very early developmental stage(24-36h),and the results was compared with the intra-atrial recording of atrial fibrillation. Results There was a cardiac electric activity disorder stage at the very early developmental stage of chick embryo,its characters included discrepancy of the wave forms, unequal amplitude of vibration, and unstable upward or downward dominant wave direction. These characters were similar to the intra-atrial recording of atrial fibrillation. Conclusion The atrial fibrillation, a kind of arrhythmia popular in the elderly, may be a functional embryonization of cardiac electric activity.

【Key words】 development; atrial fibrillation; chick embryo

人的生理结构和功能活动均是由受精卵发育而来,个体的一切功能均经历了一个从无到有,从简单到复杂,从无序到有序的发展过程。心电活动的整个历史应该也是这样一个过程:从没有心电活动的进化发育极早期阶段,到有心电活动但却混乱无序的胚胎某阶段,再到胚胎或个体时期整齐有序的心电活动阶段,再到老年心电活动的再紊乱阶段,最后是心电活动的停止,即死亡。

老年时期的多种心脏功能的衰退均表现出胚胎化的特征,如心脏肥厚、心衰过程中有着明显的胚胎

化表现^[1~3]。心脏颤波在老年心脏中是一种高发的病理现象,它的特点是心脏从有序整齐的电活动衰退为无序混乱的电活动,这种现象有没有发育的根源?它是不是与心脏肥厚、心衰等现象一样也具有一定的胚胎化意义呢?作者推测,在心脏早期发育阶段,心电活动必然要经历一个类似于颤波的重要时期,而老年心脏颤波现象是对这一胚胎时期的生理功能的一种回复,或者说是心脏高级有序电活动衰退成了胚胎某时期的低级无序的电活动。本研究的目的就是要检验这一设想是否与实际情况相符

收稿日期:2007-11-16

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:田进文,男,1970年10月生,山西大同人,医学博士,副主任医师。Tel:010-66939329

合,是否在胚胎发育的早期存在心电活动的相对混乱时期,同时这一混乱的电活动随着发育的进程会向规则的心电活动转化。如果能够证明心电活动确实存在这样一种规律,那么对老年心脏颤动的本质就有了更深一步的理解。

1 实验器材和方法

1.1 主要器材 EPS 心脏电生理记录系统包括电生理记录仪、稳压电源、联想台式电脑、心电分析记录软件包、十极电极、心电分线盒。DG20-002 台式孵化温箱。来航鸡种蛋 100 只由北京市丰台种鸡场提供。

1.2 实验方法 实验种鸡蛋每 20 只为一个孵化组,于蛋壳上标记孵化时间后,置入温箱中,温度控制在 38~40℃,湿度 50%,定时通风、翻蛋。从孵化 24h 后,连续打开种蛋进行测量。记录、观察是否有电活动,心电活动的特点、变化规律等。

以 75%乙醇消毒烧杯和高脚杯,晾干,将 38~40℃的温水置入烧杯,高脚杯置入水中,打破孵化中的种蛋,置入高脚杯,使高脚杯中的温度保持与孵化温度一致。以电极轻轻翻动蛋黄,将附着于蛋黄边上的胚盘移到上面,以便于观察测量。以十极电极中的两个电极接近胚盘,当贴近胚盘时,心电记录仪出现电信号,各导联同时处于记录状态,但只有一个导联出现电信号,其他导联保持等电位线,这样就可以明确电信号来源于鸡胚,而不是干扰。出现电信号后,再将电极移开鸡胚,电信号则立即消失,进一步证明电信号来源于鸡胚。在发育时序上,循环系统是继原肠发育后最早发育的系统,心脏是最早成

形的器官,因而心电活动早于其他组织的电活动。

电极与胚盘形成固定位置并能良好记录电信号后,保持电极不动,连续记录电信号,直到测不到电活动。由于胚胎非常脆弱,离壳的胚胎不能长时间保持良好的孵化状态,所以其电活动维持一段时间后会消失,说明胚胎已受损,换下一枚种蛋测量。

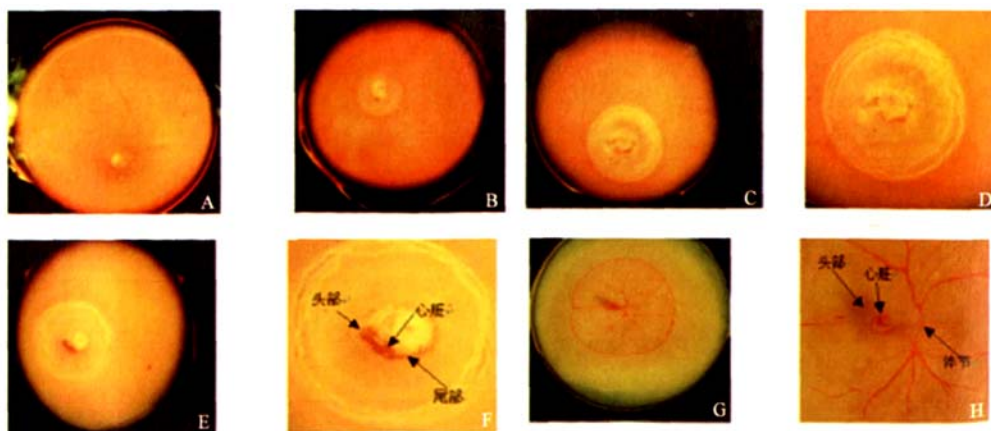
由于胚盘处于半流质的卵黄和蛋清之间,位置相对难于固定,经过摸索发现以手控电极进行测量比设计的几种电极推送装置更能保持住电极与胚盘的位置恒定,更能稳定和敏感地进行测量,故测量时始终以手来调控电极和胚盘的距离和接触的紧密程度,所获得的测量结果基线平稳,信号明确。

2 实验结果

2.1 极早期鸡胚胎的形态学观察 在胚胎发育期的 24~72h 之内进行形态学观察,结果见图 1。

2.2 极早期鸡胚胎心电活动观察 实验所孵化的 5 批次共 100 只种蛋中,成功出现胚盘发育变化的有 78 只,其余的未见发育中的早期胚盘变化,考虑为未受精鸡蛋。在能够孵化进入极早期胚胎阶段的种蛋中有 35 只成功测出电活动。未记录到电活动的鸡胚考虑为发育期尚未到产生心电活动的时期;或是操作技术不恰当,包括打开蛋壳时蛋黄破裂致胚盘混入卵黄中无法观察,电极刺破卵黄膜,压迫胚盘力度过大致胚胎受损等。

实验观察到,孵化 30h 左右即可测得极早期鸡胚胎心电活动。此时胚胎电活动振幅较低,主波方向上下不一,振幅高低不等,在主波形态和方向上完全没有规律的波形,反映了心电向量此时极其不稳



A:未孵育鸡胚;B:孵育 24h 鸡胚;C:孵育 36h 鸡胚;D:36h 鸡胚放大图;E:孵育 48h 鸡胚;F:48h 鸡胚放大图;G:孵育 72h 鸡胚;H:72h 鸡胚放大图

图 1 鸡胚胎发育早期的形态学变化

定,基本上没有固定的方向,如图 2A 所示。

随着孵化进程的进行,胚胎电活动的波幅逐渐增加,主波方向出现向下或向上集中的趋势;或出现较规则的联律。如图 2B~2D 所示,有连续多个主波向上或向下且振幅较高的信号被记录到,说明随着孵化进程的发展,电活动向增强和有序方向发展。

随着孵化进程的继续,图 2E~2H 显示了多种心电活动从无序到有序转变的关节点情况,主波显著向一个方向集中。主波方向有时会有一定的平滑的向上向下的过渡,与前期忽上忽下的情况有显著的不同。

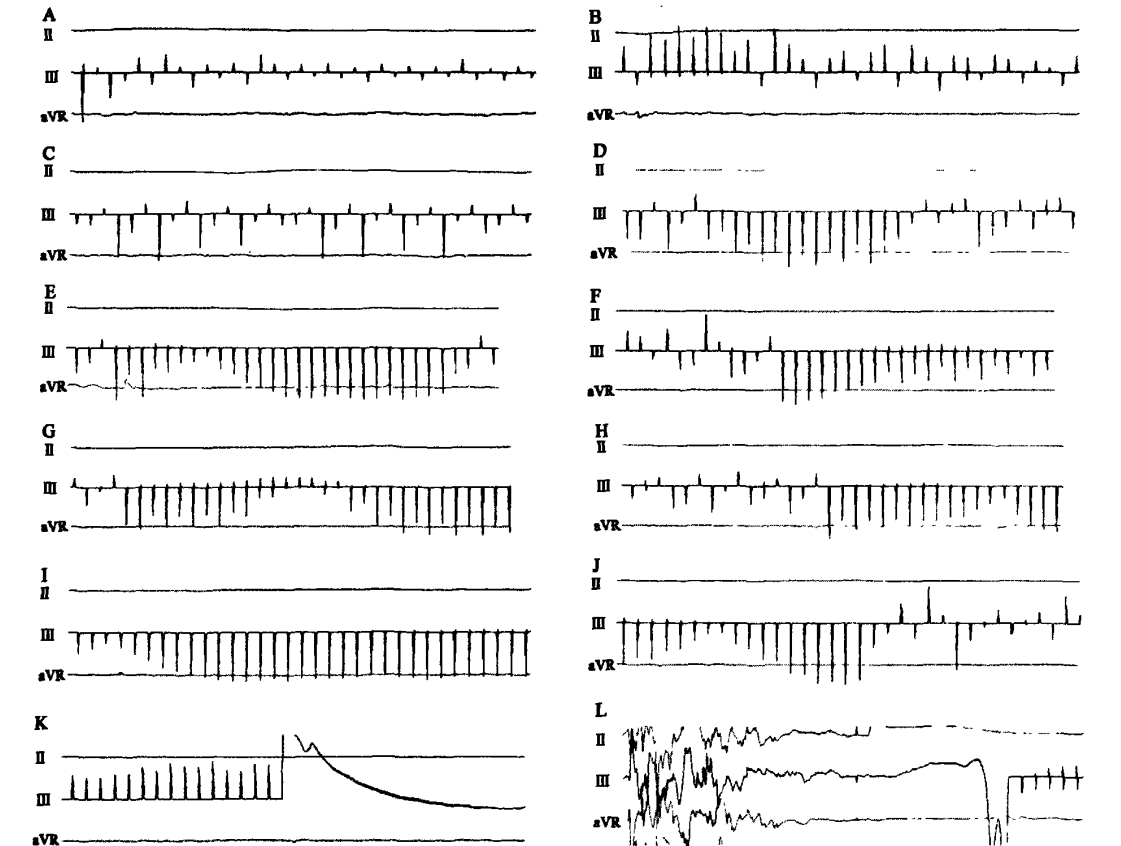
心电活动由无序向有序转变的关节点现象在实验中被反复观察到,有着十分良好的可重复性。这种现象说明,心电活动的有序性进一步加强,心电向量的稳定性加强。

图 2I 显示的是在心电转变的关节点之后所形

成的较稳定、有序的波群,其特点是主波方向基本固定,振幅高低仍略有变化,说明心电向量在极早期胚胎中仍有一定的不稳定性,但相对于前期完全混乱无章的情况已经相当有序了,心电活动的稳定性增强。

由于发育中组织功能的不稳定性,以及检测过程对胚胎发育过程的影响,胚胎脱离了正常发育环境而逐渐死亡,主波群方向一致的心电活动并不是一出现就恒定不变,还会出现反复现象,图 2J 所示就是由主波方向稳定的电活动转变成了前期的混乱波形。

图 2K 是检测中由于电极固定不好,发生电极突然脱落的情况。图 2L 是导联受干扰的波形,干扰波的特点是多个导联均同步出现混乱无序的波形,与实验所测得的生理电信号显著不同,因此可以肯定以上所测到的电信号是来自于胚胎活动,而不是干扰。



A: 振幅较低,且主波方向完全没有规律的波形;B: 波幅明显增高,且向一个方向有明显集中趋势;C: 有较高波幅出现,呈规则的一上两下的三联律;D: 主波振幅明显增大,向一个方向集中的时间也较长;E: 从第 4 个波形开始,连续出现主波向下的波形;F: 从第 13 个波形起连续出现主波向下的波形;G: 从第 5 个波起连续出现主波向下的波形;H: 主波第 16 个波转变成全部向下的波形;I: 主波振幅相对稳定,方向一致;J: 电活动由规整变成混乱;K: 电极突然脱离胚盘时信号立即中断;L: 在记录过程中电极受到干扰时的波形

图 2 极早期鸡胚心电图

3 讨论

老年人心电活动会发生一定的变化,心脏颤波的发生率显著上升。房颤是严重危害老年人身心健康的多发病,而室颤则是临终前最后的心电活动表现之一。为什么心脏在老年期会有这样的变化,根据作者的观察,老年心脏的颤波过程再现了胚胎发育时期某种心电活动的特点。从规则的电活动波形转变为不规则的颤波,是一种心电活动的去分化或胚胎化现象,是节律电活动不能维持时,低级电活动得以再现的一种表现。

图 3 比较了临床房颤心内电图与实验测得的胚胎极早期电活动的特点。可以很清楚地看出,房颤心内电图的多个导联的电活动与胚胎的电活动有着很大的相似性,其中包括振幅高低不等,主波形态不一,主波方向不断改变等情况。消融成功后如图 3C 所示,恢复为有固定方向和形态的波形。

这种相似性说明成年心脏的房颤是电活动的一种胚胎化现象,是有节律的电活动不能维持后,心脏低级、原始电活动的一种再现。在进化发育史上,心房本身一度就是心脏的原始起搏点,“原始心房和心室的心肌纤维是连续的,当心管出现弯曲和房室结尚未发生之前,原始心房具有心跳起搏点的作用,其所产生的冲动是通过房室管壁的心肌纤维传导到心室的”^[4]。房颤电活动再现了心房作为心电活动起搏点的历史,但这是一种低级的心脏起搏功能。

房颤的发生涉及心房肌的电重构和结构重构,心肌组织间质纤维化导致心肌结构重构、心肌电活动传导异常。有学者也观察到了在房颤心肌细胞中发生的所谓反分化现象:慢性房颤患者的心房肌细胞会出现肌纤维丢失、糖原聚集、线粒体形状和大小改变、肌浆网断裂、染色质离散等反分化的结构改变

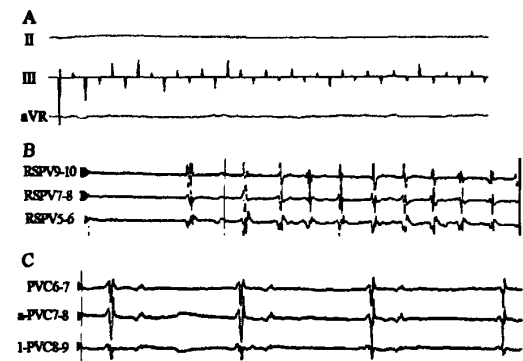
及细胞程序性死亡的征象^[5]。反分化实际上就是一种向胚胎状态、原始状态回复的过程。

极早期胚胎发育中的心电活动之所以具有混乱的特点可能与其原始心肌的膜结构有关,有研究表明,“心肌的成肌细胞在发育初期,其表面几乎都可见有桥粒样结构,随着胚体发育,肌细胞伸长,细胞侧面的桥粒样结构大部分消失,存留的桥粒结构参与闰盘的形成^[4]。”桥粒是心肌细胞间信息和兴奋交流的渠道,早期心肌细胞膜上由于桥粒分布缺乏极性特征,因而动作电位传导的方向性就更有随机性,心肌细胞作为合胞体所形成的心电向量方向就不固定,因而在导联上的波形没有规律性。而房颤发生的一个重要机制恰恰是因为侧边裂隙连接增多而使心房肌的横向传导速度增快,结果房颤患者心房肌纵向与横向传导速度之比即心肌各向异性传导降低。正常激动传导方式发生改变,易于产生多发性子波折返,并且折返途径多变,是促进房颤发生和持续的重要因素^[6]。

因此,房颤这种心电活动形式的发生是有发育根源的,各种各样损害心脏功能的因素,如缺血、炎症、超负荷等病因是外因,外因要通过内因起作用,这些损害因素最终要把心脏带到哪里去,是与其发育过程有密切关系的。通过对极早期胚胎电发育过程的观察,初步证实了心电活动有其发育的历程;这种电活动与房颤心内电图的比较,提示了颤波是心脏电活动回复到其曾经有过的一种原始状态。当这种状态仍不能维持时,功能将进一步退化,最终就是死亡。

参考文献

- [1] Saadane N, Alpert L, Chalifour LE. Expression of immediate early genes, GATA-4, and Nkx-2.5 in adrenergic-induced cardiac hypertrophy and during regression in adult mice. *Br J Pharmacol*, 1999, 127: 1165-1176.
- [2] 滕宗燕, 张一娜. 心肌肥厚发生的细胞内分子机制. *哈尔滨医科大学学报*, 2001, 35: 319-320.
- [3] 张云飞, 吴先均, 文秀华. 心肌肥厚机制研究进展. *心血管病学进展*, 2005, 2: 43.
- [4] 秦鹏春. *哺乳动物胚胎学*, 北京: 科学出版社, 2001. 218.
- [5] Frustacia A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patient with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 1997, 19: 1180-1184.
- [6] 叶亚, 赵人瑞. 房颤发生机制的新认识及治疗进展. *西藏医药杂志*, 2003, 2: 38-40.



A: 鸡胚心电图; B: 房颤时的心内电图; C: 同一患者经消融成功后的内心电图(B、C引自胡大一, 心律失常射频消融图谱, 2002, 人民卫生出版社)

图 3 鸡胚心电图与房颤心内电图的对比