科学通报 2009 年 第 54 卷 第 17 期: 2489 ~ 2494
论 文 www.scichina.com csb.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE IN CHINA PRESS

# 心跳间隔增量序列的多尺度分析及临床应用

黄晓林①, 宁新宝①*, 王新龙②

① 南京大学近代声学重点实验室, 南京大学电子科学与工程系, 生物医学电子工程研究所, 南京 210093;
② 南京大学近代声学重点实验室, 南京大学电子科学与工程系, 南京 210093
* 联系人, E-mail: xbning@nju.edu.cn

2009-03-28 收稿, 2009-05-22 接受
国家自然科学基金资助项目(批准号: 60701002)

摘要 通过对心跳间隔序列、心跳间隔增量序列的多尺度熵和多尺度标准差分析, 发现心跳间隔序列的多尺度熵主要反映年龄对心脏活动水平的影响, 不足以作为区分充盈性心衰的诊断依据. 然而, 心跳间隔增量序列的多尺度熵分析却显示充盈性心衰和房颤患者心率变异性的复杂性较健康人有显著降低, 揭示两种疾病的心率变异性有着共同的潜在动力学性质. 提出了以心跳间隔增量序列在尺度 4 下的样本熵作为充盈性心衰和房颤的诊断依据并给出了参考值. 通过分析不同心功能分级对结果的影响, 发现即使是轻度心衰也能显著区别于健康人, 意味着该参数可以用于心衰的早期诊断.

关键词
心率变异性
心跳间隔增量序列
多尺度熵
样本熵
标准差
充盈性心衰
房颤

健康人的逐拍心跳间隔存在复杂的非平稳的波动[1~5]. 这种波动不仅是外界刺激的结果, 在人体处于安静状态时也普遍存在[2]. 人们已经了解, 正常人的心率部分地受自主神经系统, 即交感和副交感神经的协调控制[3], 有如离开平衡点的物理系统, 而富含复杂的非线性成分[1,2]. 因此, 近年来人们开始广泛地应用非线性动力学的概念和方法对心率波动信号进行分析, 并且获得了一定的进展[4,5]. 同时, 人们也意识到, 心率变异性(heart rate variability, HRV)作为生命信号的一种表现, 是一种典型的长时相关信号而具有多尺度性[2]. 因此, 用长时和多尺度的分析方法应该获得比对应的短时单一尺度的方法更全面的认识. Costa等人[6]提出的多尺度熵(multiscale entropy, MSE)是近年来获得广泛应用的一种多尺度方法, 它将原始时间序列按不同时间尺度粗粒化, 然后再分析各尺度下的样本熵(SE), 以期获得原始时间序列在不同尺度下的复杂性测度. 他们将该方法应用于心跳间隔信号分析、基因代码分析以及人造心跳间隔序列和实际生理心跳间隔序列的区分等方面, 都获得了理想的结果[7,8]. 之后又有MSE在脑磁、动脉血压以及胎儿心电信号分析等方面成功应用的报道[9~11]. Costa等人在对心跳间隔信号的MSE分析过程中发现, 在不考虑年龄差异的情况下, 充盈性心衰(congestive heart failure, CHF)病人组心跳间期信号虽然在尺度 1 下的SE值高于健康人组, 但在大于 1 的尺度上却都低于健康人组, 说明CHF病人心跳间隔信号的长时相关性较健康人低, 亦即CHF患者对心跳的长时程的调控功能有所下降[7]. 我们对相关的数据进行重复计算后发现, 尽管如Costa文中所示, 健康人组和CHF病人组的平均结果有明显不同, 却并不能作为CHF病人的可靠的诊断依据, 特别是当考虑到年龄因素时, 结果更多地反映的是心脏活动水平受年龄的影响而非疾病的影响. 这与Wessel等人[12]和Thuraisingham等人[13]的报道是一致的. 本文中, 我们同时对心跳间隔(RR)序列和心跳间隔增量(ΔRR)序列做MSE分析. 考虑到标准差(standard deviation,

**引用格式**: 黄晓林, 宁新宝, 王新龙. 心跳间隔增量序列的多尺度分析及临床应用. 科学通报, 2009, 54: 2489~2494
Huang X L, Ning X B, Wang X L. Multiscale analysis of heart beat interval increment series and its clinical significance. Chinese Sci Bull, 2009, 54, doi: 10.1007/ s11434-009-0596-2

SD)可能会影响SE[7,14]，我们还计算了不同尺度下的SD. 考察SD的另一个原因是，它是HRV最基本的时域参数之一，它反映了记录时间内所有周期成分对HRV的总贡献[3]. 通过对结果的比较我们发现，ΔRR序列的MSE能同时将CHF患者和房颤(atrial fibrillation, AF)患者与健康人区分开来；更重要的是，区别于MSD中AF和CHF两种疾病分居于健康人两侧的情况，他们ΔRR序列的MSE都比健康人低. 这表明，一方面MSE不受SD的影响，另一方面，尽管AF和CHF从生理角度而言是两种不同的疾病，但其HRV有着某些相同的动力学特征，而这种特征使它们能区别于健康人. 依据医学统计方法，我们明确提出了以ΔRR序列在尺度 4 下的SE值为临床诊断指标，以 0.68 为参考值来区分CHF, AF患者和健康人. 另外，在CHF组中，我们还针对不同心衰程度，即不同心功能分级做了上述参数的计算，发现即使是轻度心衰，也能显著地区别于健康人，意味着该参数可用于心衰的早期诊断.

## 1 多尺度熵和多尺度标准差

首先介绍一下研究涉及的基本概念和方法，包括 SE, MSE, SD 和粗粒化.

SE作为近似熵的改进，首先由Richman提出[15]. 它被定义为两个序列前$m$点相似时，第$m+1$ 点也相似的条件概率的负自然对数[7]. SE量化了编码长度从$m$变化到$m+1$ 时的信息增量，因此反映了序列的复杂性. SE通过剔除自匹配来减小近似熵中存在的偏差，从而对数据长度的依赖性比近似熵更小，且结果的一致性更好[7]. SE的计算方法如下:

给定一维离散序列 $\{x_1,\cdots x_i,\cdots x_N\}$，对其做 $m$ 维嵌入，得到矢量

$$\boldsymbol{B}^{(m)}(i)=(x_i,x_{i+1},\cdots x_{i+m-1})\,(1\leqslant i\leqslant N\text{-m})$$

的序列. 当两个矢量 $\boldsymbol{B}^{(m)}(i)$ 和 $\boldsymbol{B}^{(m)}(j)$ 间的距离

$$d(i,j)=\max\{|x_{i+k}-x_{j+k}|:0\leqslant k\leqslant m\text{-}1\}\ (i\neq j)$$

小于一个设定值$r$时，认为该两矢量是相同的[7]. 定义 $n_i^{(m)}$ 是与 $\boldsymbol{B}^{(m)}(i)$ 相同的矢量个数，则$m$维嵌入下的矢量相同的概率为[7]

$$C^m(r)=\frac{1}{N-m+1}\sum_{i=1}^{N-m+1}\frac{n_i^{(m)}}{N-m+1}.$$

将嵌入维数增加到 $m+1$，同法计算

$$C^{m+1}(r)=\frac{1}{N-m}\sum_{i=1}^{N-m}\frac{n_i^{(m+1)}}{N-m},$$

则样本熵

$$S_E(m,r,N)=-\ln\frac{C^{m+1}(r)}{C^m(r)}.$$

对于同样的序列 $\{x_1,\cdots x_i,\cdots x_N\}$, SD 由

$$\mathrm{SD}=\left(\frac{1}{N-1}\sum_{i=1}^{N}(x_i-\bar{x})^2\right)^{\frac{1}{2}}$$

给出[3]，其中 $\bar{x}=\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}x_i$ .

为了得到MSE和MSD分析，对于给定的尺度因子$\tau$，原始时间序列按下式粗粒化[7]:

$$y_j^{(\tau)}=\frac{1}{\tau}\sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau}x_i,\quad 1\leqslant j\leqslant N/\tau.$$

然后，对于不同的$\tau$，计算序列 $\{y^{(\tau)}\}$ 的 SE 和 SD，并画出 SE 和 SD 随尺度 $\tau$ 变化的曲线，即是 MSE 和 MSD 分析.

## 2 RR 序列的多尺度分析

我们分析的数据来自于MIT-BIH(Boston's Beth Israel Hospital)数据库 [1)]中的nsr, nsr2, chf, chf2, afdb, 其中包括 46 例健康老年人(平均年龄 65.87±3.97), 26 例健康年轻人(平均年龄 34.67±7.37), 44 例CHF患者(平均年龄 55.59±11.31)[16]和 25 例AF患者(年龄不详)[17]. 体表心电图中的R波幅值最大，因此心跳间隔一般而言都是以相邻R波顶点的间距来代替. 图 1(a)中，我们给出了获得RR间期序列的示意图，图 1(b)则绘出一段 500 点的RR间期序列. RR序列中的伪差和异位起搏点都已经去除.

首先，我们对RR序列进行了MSE和MSD的计算. 在计算MSE时，根据前人的经验，相应的参数选取为: $m$=2, $r$=0.15SD，原始序列的总长$N$取 20000 点，时间尺度$\tau$从 1 到 20 变化[7]. 计算结果如图 2 所示，其中图 2(a)为 4 组数据的MSE的误差棒图，图 2(b)为对应的MSD的误差棒图. 为了便于观察，我们将各组的结果曲线在横轴上稍微错开，但实际计算中的尺度因子仍然是 1 到 20 之间的整数. 后面的图 3 也做了同样的处理.

1) http://www.physionet.org

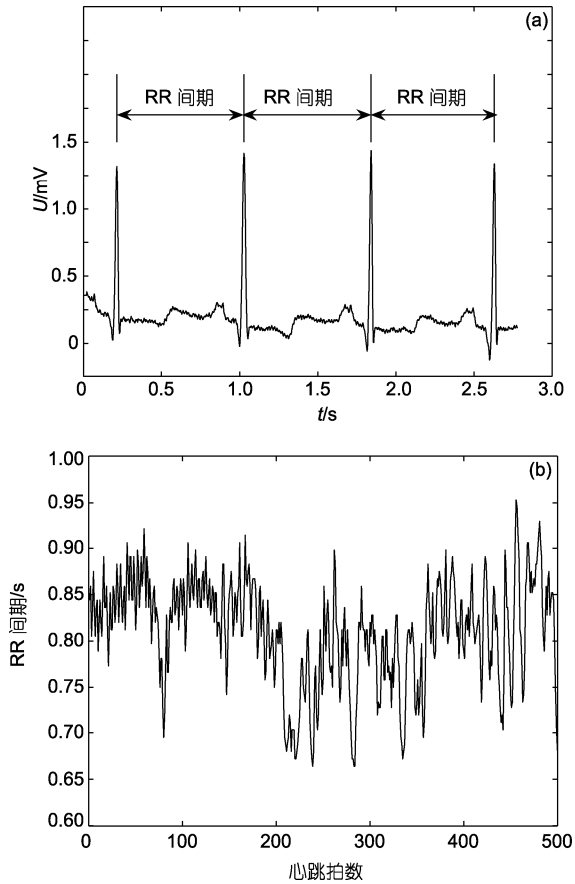


**图 1　RR 序列的获得及典型示意**

(a) RR 序列的获得; (b) 典型的健康年轻人的 RR 序列

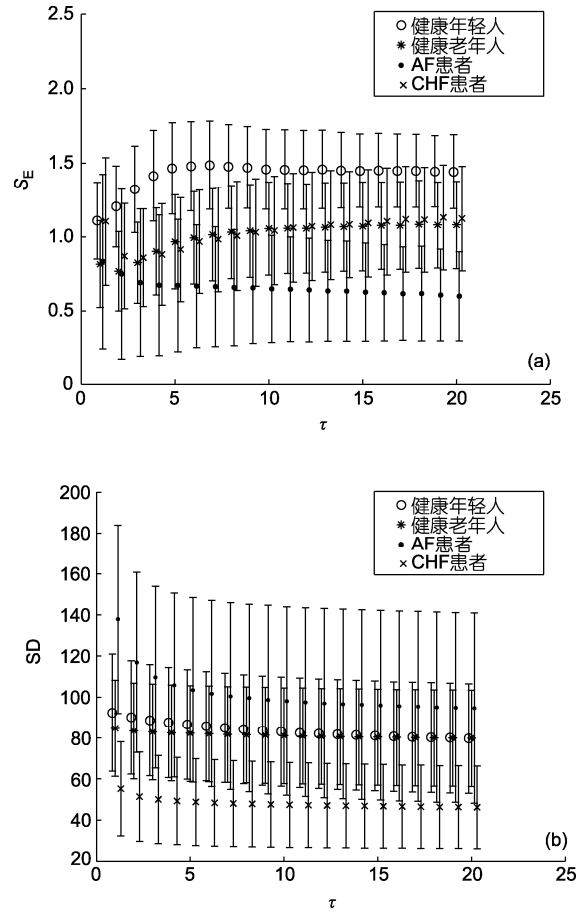


**图 2　RR 序列的多尺度分析**

(a) RR 序列的 MSE 分析; (b) RR 序列的 MSD 分析

从图 2 我们可以看到几个重要的现象. 首先, 在MSE分析中, 虽然CHF病人与健康年轻人在大于 2 的尺度上存在着差异, 但并不能完全区分开来. 而CHF组与健康老年人组, 除了尺度 1 和尺度 2, 则几乎完全重合在一起. 考虑到CHF组的年龄因素, 我们认为RR序列的MSE更多地反映的是年龄上的差异, 而非疾病的影响; 并且, MSE不能作为CHF的诊断依据. 这个结果与Wessel等人[12]和Thuraisingham等人[13]的报道是一致的. 而AF患者组, 其虽然能在$\tau\geqslant 5$ 时与健康年轻人完全区分($P\leq 10^{-7}$), 但其在考察的所有尺度内都不能与健康老年人很好地区分. 至于MSD分析, CHF和AF在考察的所有尺度下都不能与健康人区分. 第二, 如果只考察图 2 中的均值, 我们会发现在MSD分析中取值最大的AF组, 在MSE分析中取值成为最小. 这说明AF组尽管有高的SD, 但其序列的复杂性却是低的, 这同时也说明了MSE反映的是序列的复杂性而不是SD. 第三, 仍从均值来看, 健康年轻人和健康老年人之间 SD 的差别随着 $\tau$ 的增加而消失, 而他们和 CHF 以及 AF 组之间的差别, 却是相对稳定的.

## 3　ΔRR 序列的多尺度分析

多尺度熵方法本身受采样时间及时间序列的相关时间、特征频率等参数的影响[13], 尤其是应用于长时相关数据的分析时, 必须注意正确匹配采样时间和时间序列固有的时间或频率参数. 而心跳间隔序列是离散时间序列, 采样率不可调, 因此我们考虑用心跳间隔序列的高频部分, 即心跳间隔增量序列, 在不同尺度下分析其复杂程度. 于是进一步, 我们又对相邻心跳间隔的增量序列做了多尺度熵分析.

我们根据

$$\Delta \mathrm{RR}(i)=\mathrm{RR}(i+1)-\mathrm{RR}(i)$$

获得相邻 RR 间期增量序列 ΔRR, 再对 ΔRR 序列进行 MSE 和 MSD 分析. 结果如图 3 所示.

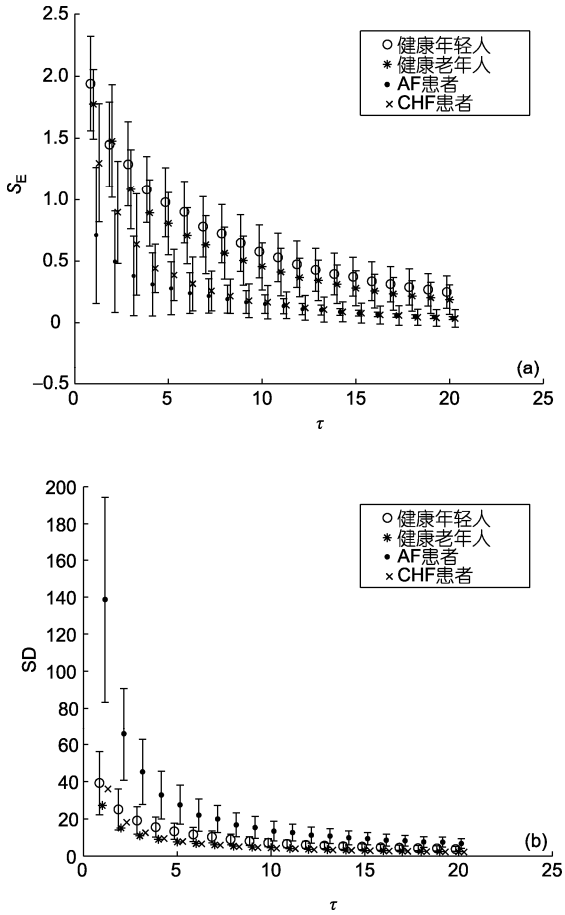


**图 3 ΔRR 序列的多尺度分析**

(a) ΔRR 序列的 MSE 分析; (b) ΔRR 序列的 MSD 分析

从图 3 可以看到, 在所有尺度下 MSE 和 MSD 都能成功区分 AF 组和健康人($t$ 检验分别为 $P\leq10^{-12}$和 $P\leq10^{-9}$), 而 CHF 组, 在 MSE 分析中也能与健康人组区分开来, 并且在尺度 4 下获得最大区分($P=10^{-15}$). 然而 MSD 分析中, CHF 组不能与健康人区分. 同样, 我们也单独考察了图 3(a)和(b)中的均值, 发现在 MSE 中, 从大到小的顺序依次为健康年轻人, 健康老年人, CHF 患者组和 AF 患者组, 而 MSD 中则依次为 AF 组, 健康年轻人, CHF 患者和健康老年人. 因此, 在 MSE 中 AF 组和 CHF 都低于健康人, 这意味着疾病 AF 和 CHF 都降低了 ΔRR 序列的复杂性, 尽管这两种疾病的生理机制不同, 呈现的 SD 也完全不同. 因此我们认为, ΔRR 序列的 MSE 能成功地反映疾病 AF 和 CHF 对心脏活动水平的影响.

图 3(a)和 $t$ 检验都显示 ΔRR 在尺度 4 下对区分 CHF 和健康人最敏感, 可以作为 CHF 和 AF 的诊断参数. 图 4 给出了该参数的ROC(receiver operating characteristic)曲线, 其中纵轴表示诊断灵敏度(sentivity, sen), 即被正确诊断为异常的人数与总异常人数的比值, 横轴表示 1–特意度, 特意度(specificity, spe)是指被正确诊断为正常的人数与总正常人数的比值. 此时, 异常组包括CHF和AF两组共 69 人, 正常组则包括健康年轻人和健康老年人共 72 人. 我们用梯形法求得曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.93, 这说明在我们考察的样本下, 该参数的诊断价值是高的. 根据 45°切线准则[18], 我们最后认定诊断阈值取在 0.68, 能同时获得较好的诊断灵敏度和特异度.

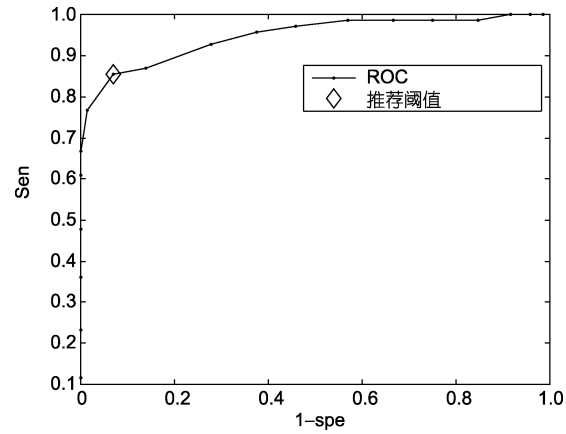


**图 4 ΔRR 序列在尺度 4 下 SE 作为诊断参数的 ROC**

## 4 心功能分级的影响

我们进一步考察了 CHF 组中不同的疾病严重程度对结果的影响. 我们依据纽约心脏协会(New York Heart Associate, NYHA)心功能分级标准, 将 44 例 CHF 患者分为严重心衰(NYHA 3-4 级, 共有 32 例)和轻度心衰(NYHA 1-2 级, 共 12 例)两类. 由于前面的分析已经发现尺度 4 下, ΔRR 的 SE 能最好地区分 CHF 和健康人, 因此, 这里我们只给出了 RR 序列在尺度 5 下的 SE 和 SD 以及 ΔRR 序列在尺度 4 下的 SE 和 SD(图 5).

如图 5 所示, 严重心衰和轻度心衰之间在这几个参数下都没有显著差异($t$ 检验 $P$ 值分别为 0.05, 0.07, 0.3 和 0.19), 但是, 两类在 ΔRR 的 SE 分析下都显著区别于健康人($P<10^{-12}$), 这说明尽管两类人的心衰严重程度不同, 但他们心率变异性中的某些动力学特性却是相同的, 而这种特性能将他们区别于健康人.

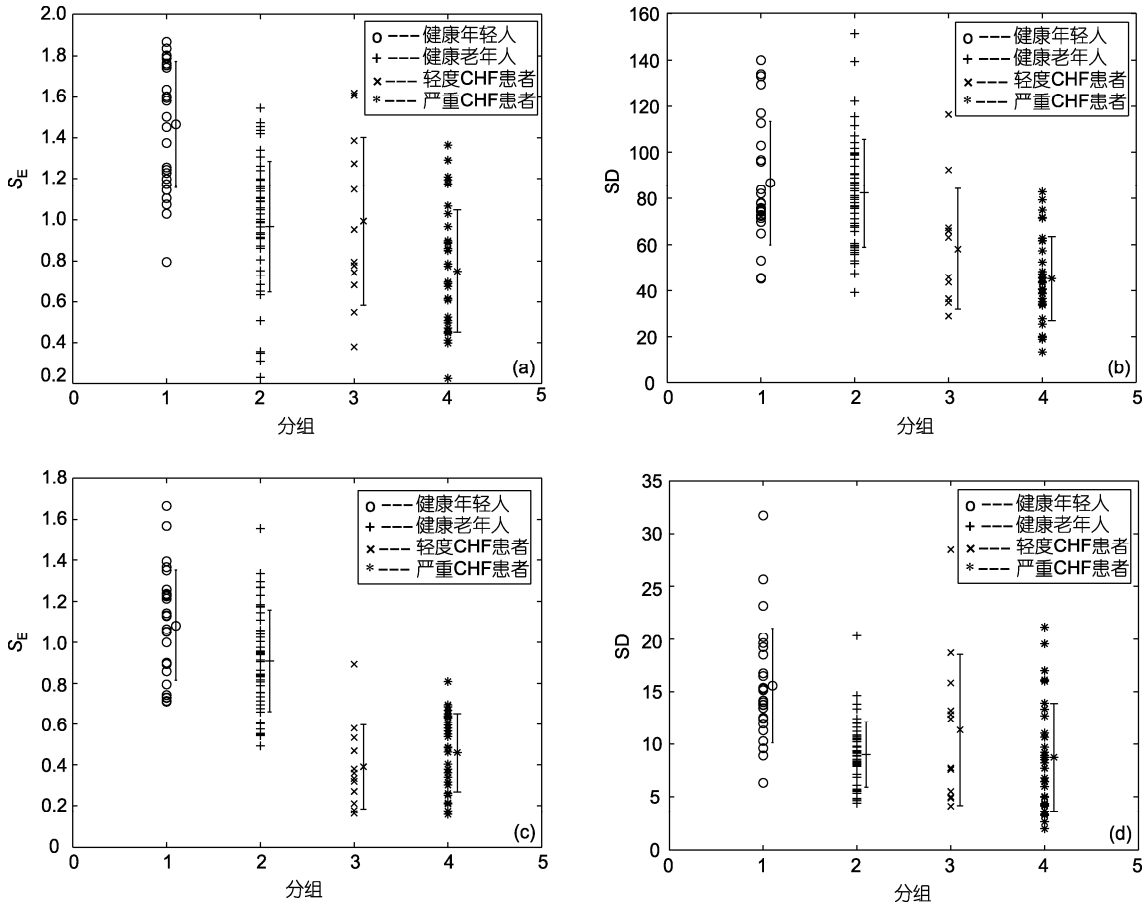


**图 5　心功能分级对各参数的影响**

(a) $\tau$=5 时 RR 序列的 SE 值; (b) $\tau$=5 时 RR 序列的 SD 值; (c) $\tau$=4 时 ΔRR 序列的 SE 值; (d) $\tau$=4 时 ΔRR 序列的 SD 值

既然这种特性能敏感地将轻度心衰与健康人区分, 那么就可以考虑作为 CHF 早期诊断的依据.

## 5　讨论与结论

针对 4 组样本(AF 患者, CHF 患者, 健康老年人和健康年轻人), 本文对 RR 序列和 ΔRR 序列做了 MSE 和 MSD 分析, 发现 ΔRR 序列的 MSE 最能反映疾病 AF 和 CHF 对心脏活动的影响. 在我们考察的尺度下, AF 和 CHF 患者 ΔRR 序列的 SE 都显著地低于健康人, 而 CHF 患者与健康人的区别以尺度 4 下为最大. 因此, 我们认为可以以尺度 4 下的 ΔRR 序列的 SE 值作为临床诊断参数, 并以 0.68 为分界参考值, 大于该值, 可判断为正常, 小于该值, 则判断为疑似 CHF 和 AF. 该结果也暗示了 CHF 和 AF 两种病理上不同的疾病, 其 HRV 有着某些共同的动力学特性, 而这种特性与 SD 无关. 由于 ΔRR 包含的是 HRV 的高频成分, 而 HRV 的高频成分又主要反映副交感神经对心脏活动的调控水平, 因此我们推测, 这种共同的动力学特性存在于副交感神经对心脏的调控之中. 在进一步考察该参数与心衰严重程度的关系时, 我们发现即使是轻度心衰, 也能显著区别于健康人, 尽管我们的样本数目有限, 但仍提示我们该参数可以用于心衰的早期诊断.

年龄对RR序列SD的影响早有报道[12,19], 但是从我们的结果看来, 随着尺度的增加, 健康年轻人与健康老年人之间的SD差异减小直至消失, 而AF和CHF患者与健康人之间的差异却会趋向于一个稳定的非零值. 尽管这种差异不足以作为诊断依据, 但是却提示我们, 年龄主要是影响HRV的短时变异性, 而疾病则同时影响HRV的长时和短时变异性.

由于数据有限, 目前我们还只分析了两种疾病, 我们提出的参数是否适用于其他疾病, 或者其他疾病是否有不同的敏感特征尺度, 这些都有待进一步的研究证明.

致谢 感谢卞春华博士及两位匿名审稿人对文章提出的宝贵意见.

## 参考文献


1 Sakki M, Kalda J, Vainu M, et al. The distribution of low-variability periods in human heart beat dynamics. Physica A, 2004, 338: 255—260[DOI]
2 Ivanov P C, Chen Z, Hu K, et al. Multiscale aspects of cardiac control. Physica A, 2004, 344: 685—704 [DOI]
3 Malik M, Bigger J T, Camm A J, et al. Heart rate variability: Standard of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Europ Heart J, 1996, 17: 354—381
4 宁新宝, 卞春华, 王俊, 等. 心脏电活动过程的非线性分析. 科学通报, 2006, 51: 764—771
5 Kleiger R E, Stein P K, Bigger J T. Heart rate variability: measurement and clinical utility. Ann Noninvas Electr, 2005, 10: 88—101[DOI]
6 Costa M, Goldberger A L, Peng C K. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. Phys Rev Lett, 2002, 89: 068102[DOI]
7 Costa M, Goldberger A L, Peng C K. Multiscale entropy analysis of biological signals. Phys Rev E, 2005, 71: 021906[DOI]
8 Costa M, Goldberger A L, Peng C K. Multiscale entropy to distinguish physiological and synthetic RR time series. Comput Cardiology, 2002, 29: 137—140
9 Gomez C, Hornero R, Abasolo D, et al. Analysis of MEG recordings from Ailzheimer's disease patients with sample and multiscale entropy. In: Proceedings of the 29th annual international conference of the IEEE EMBS, Lyon, France, 2007. 6183—6186
10 Angenili L, Maestri R, Marinazzo D, et al. Multiscale analysis of short term heart beat interval, arterial blood pressure, and instantaneous lung volume time series. Artif Intell Med, 2007, 41: 237—250[DOI]
11 Ferrario M, Signorini M G, Magenes G, et al. Comparison of entropy-based regularity estimators: Application to the fetal heart rate signal for the identification of fetal distress. IEEE Trans Biomed Eng, 2006, 53: 119—125[DOI]
12 Wessel N, Schirdewan A, Kurths J. Intermittently decreased beat-to-beat variability in congestive heart failure. Rhys Rev Lett, 2003, 91: 119801[DOI]
13 Thuraisingham R A, Gottwald G A. On multiscale entropy analysis for physiological data. Physica A, 2006, 366: 323—332[DOI]
14 Nikulin V V, Brismar T. Comment on "Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series". Phys Rev Lett, 2004, 92: 089803[DOI]
15 Richman J S, Moorman J R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278: 2039—2049
16 Baim D S, Colucci W S, Monrad E S, et al. Survival of patients with severe congestive heart failure treated with oral milrinone. J Am Coll Cardiology, 1986, 7: 661—670
17 Moody G B, Mark R G. A new method for detecting atrial fibrillation using R-R intervals. Comput Cardiology, 1983, 10: 227—230
18 罗思纳 B, 著. 孙尚拱, 译. 生物统计学基础. 北京: 科学出版社, 2004. 58—59
19 Yeragani V K, Sobolewski E, Key J, et al. Effects of age on long-term heart rate variability. Cardiovasc Res, 1997, 35: 35—42[DOI]