

## 基于样本熵的睡眠呼吸暂停综合征脑电研究

周静, 吴效明

华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系, 广东 广州 510640

**【摘要】目的:**探讨睡眠呼吸暂停综合征(SAS)患者脑电的动力学特性,为SAS诊治提供依据。**方法:**基于脑电的非平稳和非线性特性,采用样本熵(SampEn)对6名SAS患者和6名健康人的睡眠脑电进行分析,研究SAS组和对照组在清醒、浅睡、深睡和快速眼动期(REM)的脑电变化及差异特性。**结果:**SAS患者和健康者睡眠脑电的样本熵变化有相同规律,即随着睡眠加深,其样本熵值均逐渐减小,但到REM期时,样本熵值又上升至觉醒期水平;与此同时,SAS组的样本熵值在各个睡眠阶段均低于健康组,两组间存在显著差异( $P<0.01$ );ROC曲线下面积达到0.858。**结论:**SAS病理状态对大脑神经活动影响显著,SAS组脑电样本熵值与对照组的显著差异为SAS研究及诊断提供新的方向和依据。

**【关键词】**睡眠呼吸暂停综合征;脑电图;样本熵

**【中图分类号】**R318;TP391

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)07-0722-04

## Electroencephalogram of sleep apnea syndrome based on sample entropy

ZHOU Jing, WU Xiao-ming

Faculty of Biomedical Engineering, School of Material Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China

**Abstract: Objective** To explore the dynamic properties of electroencephalogram (EEG) of patients with sleep apnea syndrome (SAS) and to provide the basis for the diagnosis and treatment of SAS. **Methods** Based on EEG's non-stationary and nonlinear properties, the sleep EEG of six patients with SAS and six normal persons were analyzed by using sample entropy (SampEn). The EEG changes and differences between SAS group and control group were studied in awake, light sleep, deep sleep and rapid eye movement (REM) periods. **Results** The SampEn of sleep EEG in SAS group and control group decreased gradually with the deepening of sleep. In the REM period, the SampEn increased to the awakening level. The SampEn of SAS group in different sleep periods was significantly lower than that of control group ( $P<0.01$ ). The area under receiver operating characteristic curve was 0.858. **Conclusion** The pathological state of sleep apnea has a significant impact on the brain's neural activity. The significant differences in SampEn between SAS group and control group provide a new direction and basis for the research and diagnosis of SAS.

**Key words:** sleep apnea syndrome; electroencephalogram; sample entropy

### 前言

睡眠呼吸暂停综合征(Sleep Apnea Syndrome, SAS)是指整晚7 h睡眠中出现超过30次以上的呼吸暂停或低通气;或呼吸暂停低通气指数(Apnea Hypoventilation Index, AHI) $\geq 5$ 次/h<sup>[1]</sup>。它是一种发病率

高、危害巨大的睡眠障碍疾病,是高血压、脑卒中、心肌梗死、动脉粥样硬化、心脏衰竭等心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[2-3]</sup>。研究证实,SAS患者的脑电存在频率、能量等的改变<sup>[4-6]</sup>。近年来,非线性理论得到迅速发展,广泛应用于物理、材料、电子、生命科学等领域,其与生物医学工程相结合,为生理学、脑科学、神经系统等领域的研究提供了新的研究手段。现代医学认为,大脑神经元活动及其脑电都具有非线性动力学低维混沌特征,越来越多的研究人员开始着手研究脑电的非线性动力学特性及其与各种疾病的关系,如癫痫、帕金森、老年痴呆、精神病等<sup>[7-9]</sup>,但缺乏对SAS患者脑电的非线性变化研究。本研究拟对

**【收稿日期】**2016-02-28

**【基金项目】**广东省公益研究与能力专项(2014A020212657);华南理工大学中央高校面上项目(2015ZM179)

**【作者简介】**周静,博士,讲师,研究方向:医学信号检测与处理, E-mail:hellozj@scut.edu.cn

SAS患者和健康者的睡眠各阶段脑电进行非线性样本熵(Sample Entropy, SampEn)分析, 探寻SAS与脑电SampEn特性间的关联性。

## 1 SampEn

信息理论中用“熵”来表示系统的非规则程度。自从“熵”信息论提出以来, 已经在众多科学领域得到应用。常见的熵算法为K-S熵和Renyi熵, 但它们计算需要的数据量很大, 且对噪声非常敏感, 时间序列叠加随机噪声后这两种熵可能不收敛<sup>[10-11]</sup>。20世纪90年代初, Pincus<sup>[11]</sup>提出用近似熵(Approximate Entropy, ApEn)来衡量时间序列的复杂度, 并成功将其应用于生理信号的分析, 如心率、血压等。由于ApEn在对生物时间序列分析中会出现统计量不一致的情况<sup>[12]</sup>, Richman等<sup>[13]</sup>提出了一种改进的算法——SampEn, 它与ApEn的最大区别是SampEn不需进行自身模板匹配, 计算简单。经研究证实, SampEn比ApEn更容易得到稳健值<sup>[14]</sup>, 且结果一致, 非常适于分析脑电等生物时间序列。

SampEn的算法描述如下:

设时间序列  $\{x(i), i = 1, 2, \dots, N\}$

(1) 按序号连续顺序组成一组  $m$  维矢量

$$X(i) = [x(i), x(i+1), \dots, x(i+m-1)], i = 1, \dots, N-m+1 \quad (1)$$

(2) 定义  $X(i)$  与  $X(j)$  间的距离,  $d[X(i), X(j)]$  为两者对应元素间差值最大的一个, 并对每个  $i$  值计算矢量  $X(i)$  与其余矢量  $X(j) (i \neq j)$  之间的距离:

$$d[X(i), X(j)] = \max [|x(i+k) - x(j+k)|], k = 0, \dots, m-1 \quad (2)$$

(3) 给定阈值  $r (r > 0)$ , 对每一个  $i$  值统计  $d[X(i), X(j)] < r$  的数目  $N_r^m(i)$ , 并计算其与距离总数  $N-m$  的比值, 记为  $B_r^m(r)$ :

$$B_r^m(r) = N_r^m(i) / (N-m) \quad (3)$$

再求其对所有  $i$  的平均值:

$$B_r^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m} B_r^m(i) \quad (4)$$

(4) 将维数  $m$  加1, 按顺序组成一组  $m+1$  维矢量, 重复步骤(2)、(3), 得:

$$B_r^{m+1}(i) = N_r^{m+1}(i) / (N-m-1) \quad (5)$$

求其对所有  $i$  的平均值:

$$B_r^{m+1}(r) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m+1} B_r^{m+1}(i) \quad (6)$$

(5) 定义SampEn:

$$\text{SampEn}(m, r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \{-\ln[B_r^{m+1}(r)/B_r^m(r)]\} \quad (7)$$

(6) 当  $N$  为有限值时, 则得到SampEn的估计值:

$$\text{SampEn}(m, r, N) = -\ln[B_r^{m+1}(r)/B_r^m(r)] \quad (8)$$

SampEn越低, 序列的自我相似性越高, SampEn

越大, 则序列越复杂。

SampEn值与参数  $m$ 、 $r$  和  $N$  的选取有关<sup>[15]</sup>:

(1) 嵌入维数  $m$  代表计算SampEn时进行比较的序列的长度, 一般  $m$  取值1或2, 因为当  $m > 2$ , 要求数据量  $N$  在数千点以上, 但  $N$  过大 ( $> 5000$ ) 不能保证序列具有相同的性质;  $N$  值一定, 若  $m > 2$ , 需要  $r$  也较大才能得到好的效果, 但  $r$  太大会丢失序列的许多细节信息, Pincus<sup>[15]</sup>研究认为  $m=2$  比  $m=1$  好, 可使序列的联合概率进行动态重构时提供更详细的信息。

(2) 阈值  $r$  的物理意义是维数  $m$  的超小球半径, 称为各模式间的相似容限, 是衡量时间序列相似性大小的一个参数, 它的取值可根据具体问题的需要设定, 但不能太小或太大。如果  $r$  值选的太小, 则满足相似条件的模式很少, 估计出的统计概率不理想; 如果  $r$  选的太大, 则满足条件的模式过多, 会丢失时间序列中的很多细节, 达不到预期的效果。Pincus等<sup>[15]</sup>通过对确定性和随机过程的理论分析及其对计算和临床应用的研究, 总结出  $r$  取值为  $(0.1 \sim 0.25) \times SD$  ( $SD$  为标准差) 能得出有效的统计特征。同时, 为避免噪声对ApEn计算的影响, 应使  $r$  大于主要噪声的幅度。

(3) 对于给定的数据, 要得到有效的统计特性和较小的伪差, 输入的数据点  $N$  取值100~5000。

## 2 实验设计

### 2.1 数据来源

本研究的数据来源于PhysioNet([www.physionet.org](http://www.physionet.org))的两个子数据库: 从MIT-BIH Polysomnographic Database中选择6名SAS患者(slp03, slp04, slp14, slp16, slp59, slp61), 从The Sleep-EDF Database中选择6名健康者(sc4002, sc4012, sc4112, st7022, st7052, st7121), 分别构成SAS组和对照组。SAS组: 男性, 年龄32~51岁(平均39岁), 体质量91~152 kg(平均122 kg), AHI:  $43.27 \pm 11.49$ , 脑电(C3-O1)采样率250 Hz; 对照组: 2名男性, 4名女性, 年龄21~35岁(平均30岁), 脑电(Fpz-Cz)采样率100 Hz。两组数据均由专家根据睡眠分期准则(R&K)标准对每30 s的脑电信号进行睡眠阶段标注。

### 2.2 数据预处理

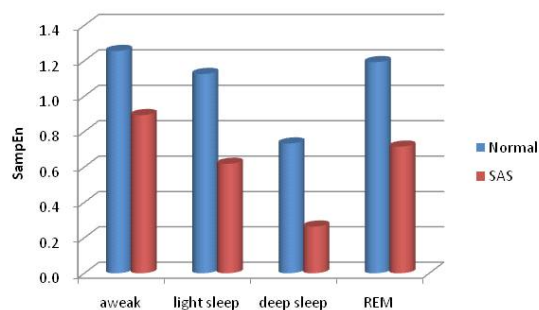
将SAS组和对照组脑电信号按睡眠状态分成4个阶段: 觉醒期、浅睡眠、深睡眠和快速眼动期(Rapid Eye Movement, REM), 浅睡期包括S1、S2期; 深睡期包括S3和S4, 选取每个被试者各个睡眠阶段10 min数据, SAS组和对照组每睡眠阶段分别获得120个睡眠片段, 则每组4个睡眠阶段得到480个睡眠片段。

### 2.3 算法设计

采用样本熵算法,根据前述原则,SampEn 计算的窗口长度  $m$  选择 2,相似容限  $r$  取 0.2 SD,  $N$  值选取考虑如下:由上述可知,  $N$  取值应为 100~5 000 之间。SAS 组脑电采样率为 250 Hz,每 30 s 数据为 7 500 点;对照组脑电采样率为 100 Hz,每 30 s 为 3 000 点,理论上认为,每 30 s 脑电反映一个睡眠阶段,但实际上各个睡眠阶段之间并无明显的界限,30 s 数据中可能包含多个睡眠阶段的特征波,因此如果直接对 30 s 数据计算 SampEn 可能会混淆和丢失其中的细节,且运算速度很慢。本文对 SAS 组计算 SampEn 时,选择  $N=1\ 500$ ,将 30 s 数据分成 5 段,分别计算 5 段脑电的 SampEn 值,再求其平均值即为 30s 脑电的 SampEn 值;对照组,选择  $N=1\ 000$ ,将数据分成 3 段,分别计算 3 段脑电的 SampEn 值,再求其平均值即为 30 s 脑电的 SampEn 值。

## 3 结果与分析

分别计算对照组和 SAS 组 6 名被试清醒、浅睡、深睡和 REM 期的 SampEn 平均值,做柱形图,见图 1。



SampEn: Sample entropy; SAS: Sleep apnea syndrome; REM: Rapid eye movement

图1 SAS组和对照组SampEn均值

Fig.1 Mean values of SampEn in control group and SAS group

### 3.1 睡眠过程脑电熵特性

由图1可见,无论对照组还是SAS组,从清醒到浅睡,再到深睡期,随着睡眠的不断深入,SampEn值从最大逐渐降低至最小,当睡眠进入REM期,SampEn值又回升至接近清醒期。从熵的动力学理论分析,熵值越大表示序列复杂度越高。当人处于觉醒状态时,大脑接收外界信息,仍在进行复杂的思维活动,神经元细胞活跃,故脑电信号呈现复杂的随机性。随着睡眠的逐渐深入,大脑的神经元活动逐渐减低,同步有序性增加,脑电表现出自调节的较规律特性,复杂度下降,而到REM期,伴随着做梦和眼球转动等生理活动,大脑神经活动增强,脑电复杂度又

随之增大。因此,SampEn的变化准确反映出睡眠的生理机制。

### 3.2 SAS组和对照组脑电各睡眠阶段SampEn对比

对图1中SAS组和对照组清醒、浅睡、深睡和REM期4个睡眠阶段的脑电SampEn值进行比较,我们发现,SAS组在4个阶段的SampEn值均低于对照组,对其采用单因素ANOVA检验,发现两组在各阶段的差异非常显著( $P<0.01$ ),这一现象提示,SAS所引起的脑部缺氧或其他病理状况对大脑神经活动影响显著,引起大脑细胞的活跃度显著降低,复杂度下降,同时也提示SampEn可以作为表征SAS的可靠参数。

### 3.3 SampEn表征SAS的ROC曲线

鉴于SAS组和对照组在SampEn上的显著差异性,本研究采用SPSS 19.0对睡眠脑电的SampEn值作ROC曲线,以灵敏度为纵坐标,1-特异度为横坐标,获得不同SampEn对应的灵敏度和特异度,并以最大Youden指数(灵敏度+特异度-1)为原则,得到SAS组和对照组的SampEn最佳临界值为0.98,对应敏感度67.9%,特异性90.4%,曲线下面积(Area Under Curve, AUC)=0.858(如图2),由此可见,SampEn对于SAS区分有较好的辨别能力和准确度。

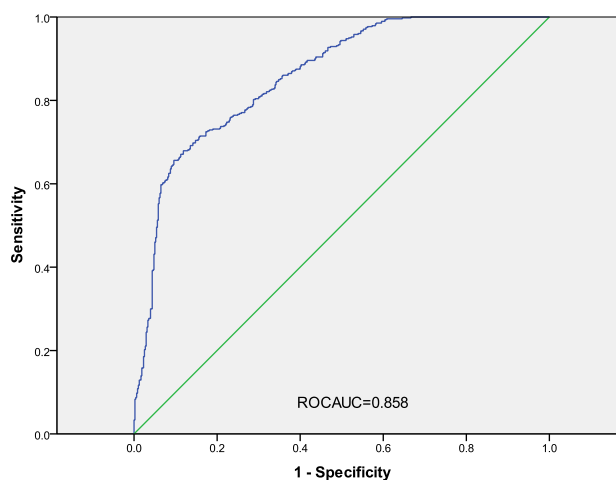


图2 SampEn的ROC曲线

Fig.2 Receiver operating characteristic (ROC) curve of SampEn

## 4 讨论

SAS是一种常见的睡眠疾病,且危害巨大,患者易出现嗜睡、疲倦、乏力等症状,不仅影响人们的日常工作和生活,同时还是脑卒中、心肌梗死等心脑血管疾病发生的重要危险因素<sup>[2-3]</sup>。其病理机制非常复杂,研究者们试图从各种生理信号中挖掘SAS的特征信息,如血氧饱和度、心电、脑电等。脑电是临床



上一种常见、廉价且简便的疾病诊断工具,能反映大脑组织的电活动及大脑的功能状态,是描述睡眠过程最显著和直观的参数。Xavier等<sup>[16]</sup>、Coito等<sup>[17]</sup>发现睡眠呼吸暂停过程中脑电 $\delta$ 波功率显著下降;Emin Tagluk等<sup>[18]</sup>则利用双频谱图研究发现,阻塞型SAS患者的脑电相位耦合程度比对照组明显增高,提示呼吸暂停对大脑活动影响显著。

本文基于脑电的非平稳、非线性特性,采用SampEn算法对SAS患者和健康者睡眠过程中的脑电SampEn值进行了研究。研究发现,SAS患者和健康人的睡眠脑电样本熵遵循一致规律,即随着睡眠加深,SampEn值下降,到REM阶段又明显回升,这与睡眠过程的生理特点密切吻合;与此同时,SAS组在清醒、浅睡、深睡和REM期的SampEn值均显著低于对照组( $P<0.01$ ),说明睡眠呼吸暂停的病理状态对大脑神经活动影响显著,采用ROC曲线评价SampEn区分SAS的能力,得到较高的AUC=0.858,这为SAS的研究及诊断提供了理论依据。然而,由于本文研究的样本数较少,其研究结果是否具有通用性,还需进行更进一步的研究。

## 【参考文献】

- [1] GUILLEMINAULT C, TILKIAN A, DEMENT W C. The sleep apnea syndromes[J]. Annu Rev Med, 1976, 27(1): 465-484.
- [2] YOUNG T, PEPPARD P, PALTA M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension[J]. Arch Intern Med, 1997, 157(15): 1746-1752.
- [3] DIMSDALE J E, LOREDO J S, PROFANT J. Effect of continuous airway pressure on blood pressure[J]. Hypertens, 2000, 35(1): 144-147.
- [4] AKSAHINE, AYDIN S, FIRAT H, et al. Artificial apnea classification with quantitative sleep EEG synchronization[J]. J Med Syst, 2012, 36(1): 139-144.
- [5] LIU D, PANG Z, LLOYD S R. A neural network method for detection of obstructive sleep apnea and narcolepsy based on pupil size and EEG[J]. IEEE Trans Neural Netw, 2008, 19(2): 308-318.
- [6] ALMUHAMMADI W S, ABOALAYON K A I, FAEZPOUR M. Efficient obstructive sleep apnea classification based on EEG signals [C]. 2015 Long Island Systems, Applications and Technology, 2015: 1-6.
- [7] YAYLALI I, KOÇAK H, JAYAKAR P. Detection of seizures from small samples using nonlinear dynamic system theory [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1996, 43(7): 743-751.
- [8] STAM C J, JELLES B, ACHTEREKE H A, et al. Investigation of EEG non-linearity in dementia and parkinson's disease[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1995, 95(5): 309-317.
- [9] 李岳峙, 王明时. 脑电在老年性痴呆诊断中的应用[J]. 国外医学: 生物医学工程分册, 1998, 21(1): 8-11.
- [10] LI Y S, WANG M S. Application of EEG in the diagnosis of senile dementia [J]. Foreign Medical Sciences (Biomedical Engineering Fascicle), 1998, 21(1): 8-11.
- [10] 杨福生, 廖旺才. 近似熵: 一种适应于短数据的复杂性度量[J]. 中国医疗器械杂志, 1997, 21: 283-286.
- [10] YANG F S, LIAO W C. Approximate entropy: a measure of complexity for short data[J]. Chinese Journal of Medical Devices, 1997, 21: 283-286.
- [11] PINCUS S M. Approximate entropy as a measure of system complexity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(6): 2297-2301.
- [12] 肖红国. 基于复杂度研究脑电中的癫痫发作特征[D]. 天津: 河北工业大学, 2007.
- [12] XIAO H G. The feature recognition for the epileptic waves based on EEG data by using the complexity [D]. Tianjin: Hebei University of Technology, 2007.
- [13] RICHMAN J S, MOORMAN J R. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 278(6): H2039-H2049.
- [14] HONG B, TANG Q Y. The nature, fast algorithm and preliminary application in cognition research of Approximate entropy and Sample entropy[J]. Signal processing, 1999, 15(2): 100-108.
- [15] PINCUS S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure [J]. Chaos, 1995, 5(1): 110-117.
- [16] XAVIER P, BEHBEHANI K, WATENPAUGH D, et al. Detecting electroencephalography variations due to sleep disordered breathing events [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2007: 6098-6101.
- [17] COITO A L, SANCHES J. Assessment of obstructive sleep apnea syndrome by spectral analysis of physiological parameters [J]. J Med Bioeng, 2011, 2: 1-6.
- [18] EMIN TAGLUK M, SEZGIN N. A new approach for estimation of obstructive sleep apnea syndrome[J]. Expert Syst Appl, 2011, 38(5): 5346-5351.

(编辑:薛泽玲)