

基于短时心率变异性信号两种熵测度的过速型室性心律失常的预测分析

董红生, 刘青, 林娟, 苏芳

兰州工业学院电气工程学院, 甘肃 兰州 730050

【摘要】目的:过速型室性心律失常[持续性室性心动过速或心室纤颤(VT/VF)]是心脏猝死的主要诱因,测试VT/VF发生前心率变异性信号是否有明显改变可作为VT和VF发生的提前预报信号。**方法:**以78名患者体内心脏复律除颤器记录的VT/VF事件发生前心率变异性信号(VT/VF序列)和来自同一患者的正常窦性节律(CON序列)组成的135个样本对作为实验序列。通过预处理消除实验序列的伪差、异位心搏等干扰,采用两种基于熵的非线性复杂度测度——样本熵和逐点多尺度熵(PPMSE),分析VT和VF发生前十几分钟的VT/VF序列,以及心率增加和减小的VT/VF序列复杂性,并采用PPMSE方法讨论了接近VT/VF发生时VT/VF序列复杂性变化。**结果:**与正常对照组CON序列相比,在一定匹配容差内,VT/VF发生前心率变异性信号的样本熵明显减小($r < 0.25 \times SD$, $P < 0.0005$),心率增加的VT/VF序列减小更显著($r < 0.3 \times SD$, $P < 0.0001$);VT/VF序列的PPMSE在越接近VT/VF发生时刻减小越显著,提取的CI指数存在显著差异(如1~30尺度, $N=986, 500, 250$ 时, $P=1.5 \times 10^{-2}$, $P=4.3 \times 10^{-3}$, $P=1.3 \times 10^{-5}$),心率增加的VT/VF序列区分性能更好。**结论:**过速型心律失常的自然发作并不是突发现象,在其发作前或许存在某种生理预兆,两种熵测度可能是短时预报恶性室性心律失常事件的有效非线性参数。

【关键词】过速型室性心律失常;心率变异性;样本熵;逐点多尺度熵;复杂度

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)10-1217-11

Predictive analysis on ventricular tachyarrhythmia using two entropy measures of short-term heart rate variability signals

DONG Hongsheng, LIU Qing, LIN Juan, SU Fang

Department of Electrical Engineering, Lanzhou Institute of Technology, Lanzhou 730050, China

Abstract: Objective The ventricular tachyarrhythmia including sustained ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF) is the major precipitating factor of sudden cardiac death. Whether there is significant change in the heart rate variability (HRV) preceding the onset of VT/VF events can be tested and the results can be served as the early warning signs of VT or VF. **Methods** A total of 135 samples consisted of heart rate variability signals preceding the onset of VT/VF events (VT/VF series) and normal sinus rhythm (CON series) from the same patient were taken as test series, and these samples were recorded by implantable cardioverter defibrillators (ICD) in 78 patients. The interferences such as artifacts and ectopic beats in test series were removed by signal pre-processing, and two nonlinear complexity measures based on sample entropy and point by point multi-scale entropy (PPMSE) were used for complexity analysis on VT/VF series with more than 10 minutes preceding the onset of VT/VF events, and VT/VF series of increased or decreased heart rates preceding the onset of VT/VF events. The complexity of VT/VF series when gradually approaching VT/VF occurrence was also discussed based on PPMSE multi-scale entropy method. **Results** Compared with that of CON series, in some range of matching tolerance, the sample entropy of HRV preceding the onset of VT/VF events was significantly decreased ($r < 0.25 \times SD$, $P < 0.0005$), and the decrease was more obvious for VT or VF series of increased heart rate ($r < 0.3 \times SD$, $P < 0.0001$). The decrease of PPMSE of VT/VF series were more significant when gradually approaching VT/VF occurrence, and there was significant difference for the extracted CI value (such as for scale range of 1-30 and $N=986, 500, 250$, the P value was 1.5×10^{-2} , 4.3×10^{-3} , 1.3×10^{-5} , respectively), and the differentiation for VT/VF series of increased heart rates was even better. **Conclusion** The spontaneous occurrence of ventricular tachyarrhythmia is not a sudden

【收稿日期】2019-03-18

【基金项目】甘肃省自然科学基金(1506RJZA060);兰州市科技计划项目(2015-3-121)

【作者简介】董红生, 博士, 教授, 研究方向: 信号处理与模式识别, E-mail: shdong712@163.com

phenomenon, and there may be some physiological signs before the onset. The two entropy measures might be the suitable nonlinear parameters for the short-term prediction of life-threatening ventricular tachyarrhythmia.

Keywords: ventricular tachyarrhythmia; heart rate variability; sample entropy; point by point multi-scale entropy; complexity

前言

心脏猝死(Sudden Cardiac Death, SCD)是心律失常最严重的症状和表现,80%的SCD是由过速型室性心律失常包括心室纤颤(Ventricular Fibrillation, VF)或持续性室性心动过速(Ventricular Tachycardia, VT)恶化所导致^[1]。Weaver等^[2]发现在心脏猝死病例中,VF大约占75%。De Luna等^[3]报道,Holter记录的157例心脏猝死病例中,VT转化为VF占62%,平均时间为96 s。VT和VF发作突然,临床症状持续的时间短,对生命危害性极大。当出现VT时,必须及时诊治,否则极易诱发VF。而出现VF时,必须立刻进行除颤治疗,否则将导致心脏组织和机能的损伤甚至死亡。研究过速型室性心律失常的发生机理及其有效的预测方法对提高心脏病患者的生存率,防治突发性SCD具有非常重要的意义^[4]。

埋藏式心脏复律除颤器(Implantable Cardioverter Defibrillators, ICD)可自动检测VT和VF的发生,并及时提供抗心动过速和除颤治疗。目前,对有心脏骤停病史、低射血分数等心血管疾病患者体内植入ICD是预防SCD较为有效的方法,但普通人群的恶性室性心律失常(VT/VF)预测及SCD风险评估仍面临巨大挑战^[5]。

心率变异性(Heart Rate Variability, HRV)是指连续心跳间期(RR间期)的微小涨落。HRV反映了心脏交感神经和迷走神经活动的紧张性和均衡性,是检测自主神经性活动的非侵入性指标^[6]。目前,研究充分肯定了自主神经活动与多种疾病有关,特别是与某些心脏疾病的死亡率密切相关^[7-8]。近年来,基于HRV分析的VT/VF预测是生物医学工程界关注较多的新方法,传统的时域、频域及非线性HRV信号分析方法被用于过速型心律失常事件的预测分析^[9-12]。时域分析方法计算简单,分析结果直观、准确,被最早应用于临床,但其敏感性和特异性较低,且不能保存信号的时序信息。频域分析方法的特征指标生理意义明确,临床上被用于某些心血管疾病的早期诊断、病中监护及预后等,但无法反映非平稳信号的时序特征,也不能反映生理信号的非线性特征。非线性分析方法主要包括Lyapunov指数、分数维数、去趋势波动分析、多重分形、熵测度等,非线性分析为生命节律的研究提供了新的方法,采用非线性分析可定量分析HRV信号的非线性特征量,获得HRV信号

的静态和动态信息。

Richman等^[13]在近似熵理论上,提出了样本熵(Sample Entropy, SampEn)的时间序列复杂度测试方法,由于不包括自身数据段的比较,大大缩短了计算时间,具有对数据长度和数据丢失不敏感,一致性好性质,被广泛应用于生理信号复杂度的分析^[13-17]。Costa等^[18]指出仅在一个时间尺度上,分析生理信号的复杂性不能够完全解释数据的波动规律,为此提出了多尺度熵(Multi-Scale Entropy, MSE)分析的概念,用于研究生理信号在不同时间尺度下的复杂度分布,对于全面了解生理信号的非线性特性非常重要,在脑电、HRV、步态等多种生理信号分析中有重要应用^[19-20]。MSE方法采用粗粒化方法产生多尺度数据,而尺度化后的数据长度缩短,可能造成MSE计算无解,无法用于短时生理时间序列的分析。文献^[21]提出了逐点多尺度熵(Point by Point Multi-Scale Entropy, PPMSE)的分析方法,该方法不仅提高了MSE分析的稳定性和准确性,而且更适用于短时生理序列的多尺度分析。

本研究以ICD存储的同一患者VT/VF发作前短时RR间期序列和正常窦性节律构成的序列对作为实验序列,在对实验序列预处理后,利用SampEn和PPMSE的方法分析实验序列,确定熵测度对过速型室性心率失常发生的预测有效性,为预防潜在的致命性心律失常提供可靠的信息。

1 对象与方法

1.1 实验数据

本研究实验数据来自PhysioNet的自发性过速型室性心律失常数据库(Spontaneous Ventricular Tachyarrhythmia Database)^[22]。该数据库包含了ICD记录的78个患者出现自发性室速或室颤事件前的1 024个RR间期序列(大约十几分钟序列)。数据库中包括了135个RR间隔序列对,即每个室速或室颤事件序列(VT/VF序列)和来自同一患者正常窦性节律的匹配对照序列(CON序列)。CON序列中包含了986~1 022个不等的RR间隔。在RR间期的序列对中,VT数据段包括58个单发VT片段、48个多发VT片段,共106个VT发生前RR间期记录,VF数据段包括25个单发VF片段、4个多发VF片段,共29个VF发生前RR间期记录。数据库记录的78个患者均经

历至少一次VT或VF事件,且有5个患者同时伴有VT和VF。患者中男性63人、女性15人,年龄20~75岁,有VT病史62人、心梗病史48人、扩张性心肌病26人、心衰病史31人、冠状动脉分流术30人,服用抗心律失常药物54人。

1.2 数据预处理

由于存在停搏、室性早搏以及传感器接触不良等现象,从实际采集到的心电信号中提取的RR间期序列可能存在较多的异位心搏、伪差等尖峰信号干扰。为了避免非线性熵分析产生偏差,需要对提取的RR间期序列进行预处理,以消除伪差和修正异位性心搏。本研究采用文献[23]提出的基于局部方差估计的自适应滤波方法移除RR间期序列的伪差和异位心搏,滤波算法在RR间期序列出现异常突变时,可以自适应调整滤波器系数,有很好的滤除异位心搏的效果。利用时变FIR高通滤波器方法对滤波后RR间期序列去除慢变的漂移趋势项成分^[24]。

1.3 SampEn

SampEn是一种精度较高的信号复杂性度量方法,通过计算时间序列的SampEn可对其复杂度进行量化分析。对于 N 个数据点的时间序列 $\{x(i): 1 \leq i \leq N\}$,SampEn为:

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

其中, N 为序列长度, r 为匹配容差, m 为向量维数, n_r^m 和 n_r^{m+1} 分别表示 m 维和 $m+1$ 维时匹配向量的总数。

时间序列的SampEn值越大,则表示其复杂度越高。SampEn在计算时去除了自身数据匹配,减小了计算偏差,其结果不依赖于数据长度,一致性好。SampEn与 m 、 r 、 N 的选取有关,对于生理信号的分析,通常取 $m=2\sim 3$, $r=0.1\text{SD}\sim 0.25\text{SD}$ (SD为序列的标准差)。

1.4 PPMSE

Costa指出只在单一时间尺度计算HRV的SampEn,无法有效区分健康人与充血性心力衰竭患者。为此提出了MSE的分析方法,该方法通过粗粒化过程将原始信号转换为不同时间尺度的波动信号,再计算其SampEn值,MSE分析实质上是多尺度与熵的一个有机融合。

对于一个长度为 N 的一维序列 $x=\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_N\}$,以 τ 个点划分时间序列,由划分数据组内的平均值构建新的时间序列 $\{y_i^{(\tau)}\}$,如式(2)所示:

$$y_i^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{k=(i-1)\tau+1}^{i\tau} x_k, \quad i=1, 2, \dots, N/\tau \quad (2)$$

其中, τ 称为尺度因子。

对每一个尺度的时间序列计算其SampEn,可得到不同时间尺度下的SampEn分布,即为原时间序列的MSE。但MSE分析会随尺度的增大,数据长度减小,从而影响MSE分析的准确性和稳定性,甚至出现SampEn无解。因此,MSE无法用于短时程生理信号的多尺度分析。若在粗粒化时允许数据重叠,可以增加数据长度,提高MSE分析的准确性和稳定性,该方法称为PPMSE的分析。

对于时间序列 $x=\{x_1, x_2, x_3, \dots, x_N\}$,其粗粒化过程的示意图如图1所示。

则尺度为 τ 时,粗粒化序列为:

$$y_i^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{k=i}^{i+\tau-1} x_k, \quad i=1, 2, \dots, N-\tau+1 \quad (3)$$

可以看出,当序列长度为 N 时,粗粒化后的数据长度为 $N-\tau+1$,与原数据长度相比变化不大。因此,PPMSE能有效避免在大时间尺度下SampEn无解的情况,使之可用于极短数据的多尺度分析。在得到不同时间尺度 τ 下的粗粒化序列后,分别计算其SampEn值,即为PPMSE。

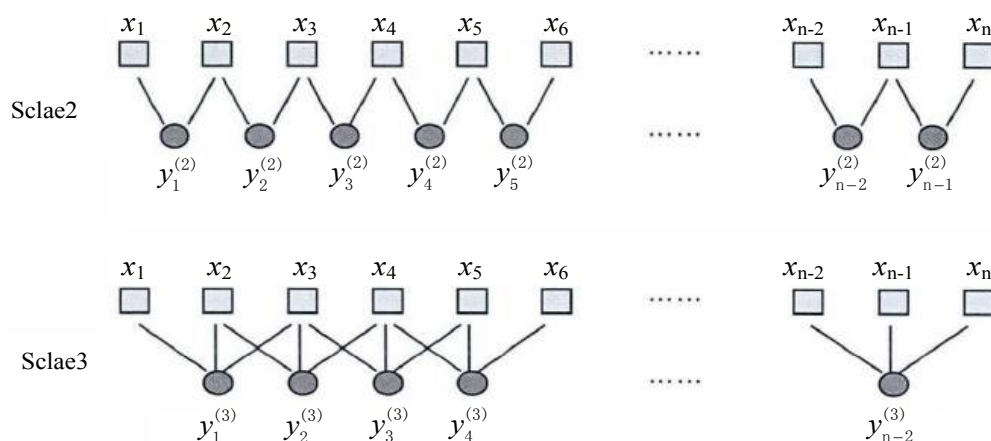


图1 PPMSE粗粒化过程示意图

Fig.1 Illustration of PPMSE coarse-graining procedure

为了便于量化时间序列总体复杂性,可提取 PPMSE 曲线的复杂性指数 Complexity Index (CI) 特征^[25],即:

$$CI = \frac{1}{L} \sum_{\tau=\tau_0}^{\tau_1} \text{SampEn}(\tau) \quad (4)$$

其中, τ_0 、 τ_1 表示开始尺度和终止尺度, L 是计算尺度范围。

1.5 统计学分析

非参数检验对于样本总体分布没有要求,使用范围广泛。由于样本数据少,熵特征数据分布可能不符合正态分布,为检验配对样本之间是否存在显

著性差异,本研究选择非参数的 Wilcoxon 符号秩和检验统计分析。

2 结果

2.1 HRV 信号预处理

数据库中 0013 数据记录的 VT 序列和 CON 序列如图 2 所示,数据长度 N 取为 986 点。图中水平线为 RR 间期均值。可以看出,RR 间期序列是一个复杂、不规则的随机序列,且 VT 序列均值较其 CON 序列均值小,表明患者在室性心律失常事件发生前的心率明显加快。

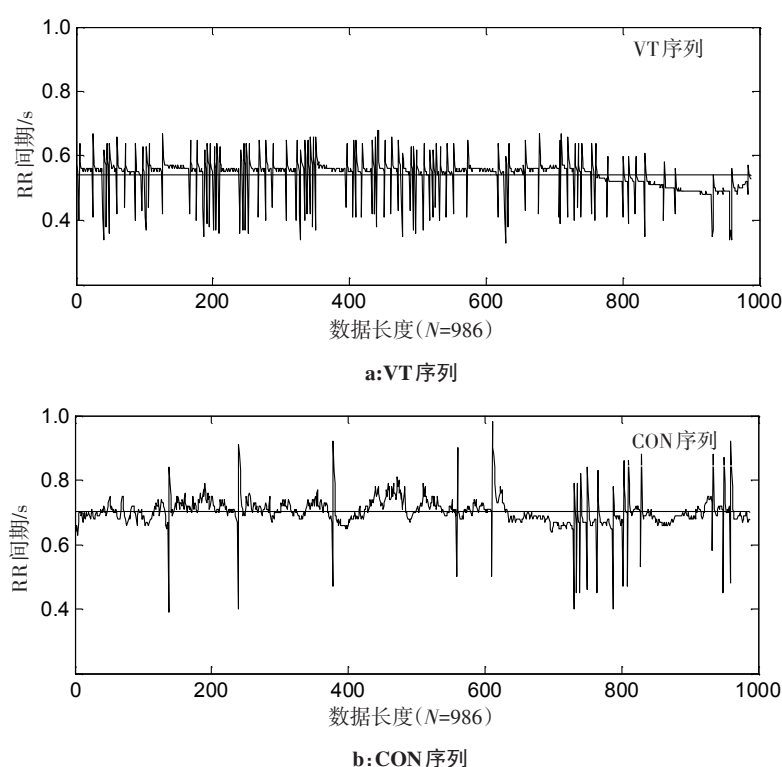


图2 数据0013的VT序列和CON序列
Fig.2 VT series and CON series of data 0013

在 VT 序列和 CON 序列中,存在较多长钉型的伪差或异位性心搏,对两个序列进行自适应滤波和去趋势的预处理,如图 3 所示。图 3 中,大部分的伪差干扰、异位心搏及漂移成分被消除。

2.2 基于 SampEn 的 VT/VF 事件预测分析

计算 0013 数据记录预处理后 VT 序列和 CON 序列的 SampEn ($N=986$, $m=2$), 并与原始序列的 SampEn 对比,如图 4 所示。图中,由于原始序列含有长钉型干扰,使得 SampEn 值减小,而且稳定性和一致性较差,而预处理后序列的 SampEn 表现稳定,且有 CON 序列的熵值在不同匹配容差时大于 VT 序列熵值,这说明该患者 VT 发作前 HRV 信号的复杂度有

所降低。

数据库中,VT 和 CON 序列有 106 对,VF 和 CON 序列有 29 对,VT/VF 序列和 CON 序列共有 135 对。对 3 组数据样本进行样本熵统计分析($N=986$, $m=2$),如图 5 所示,图中 SampEn 用均值 \pm 标准差表示。可以看出,VT/VF 序列、VT 序列及 VF 序列的 SampEn 与对照组 CON 序列相比减小,说明 VT 和 VF 发作前 HRV 信号的复杂性存在统计上明显降低。

各样本组的 Wilcoxon 符号秩和检验显著性概率分布如图 6 所示,置信水平 $\alpha=0.05$ 。

显然,当匹配容差取值分别小于 $0.55 \times SD$ 和 $0.45 \times SD$ 时,VT/VF 和 VT 样本组检验概率 $P < 0.05$,且

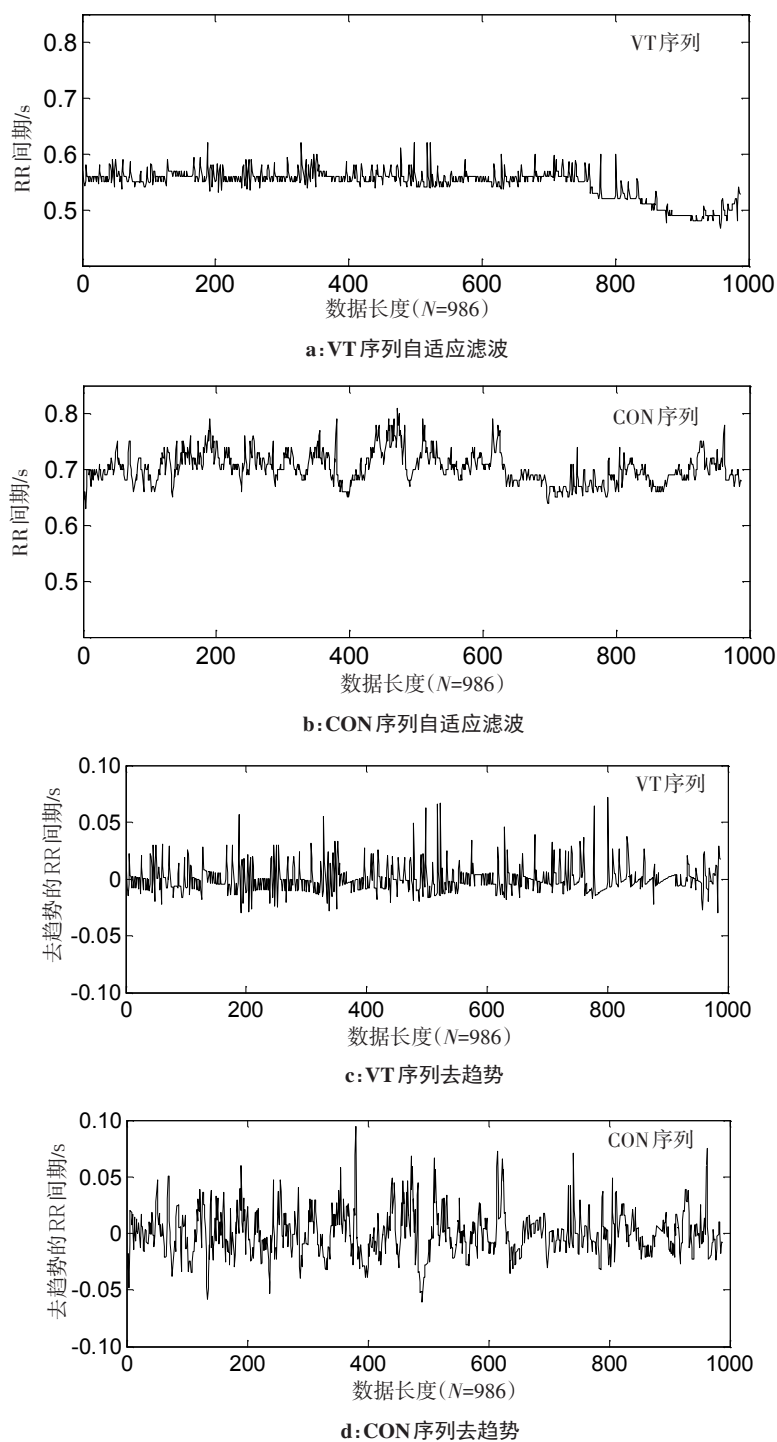


图3 VT序列和CON序列预处理

Fig.3 Preprocessing for VT series and CON series

容差小于 $0.25 \times SD$ 时, $P < 0.0005$, 组间差异最为显著。VF 样本组仅在匹配容差为 $0.25 \times SD$ 时, 检验概率 $P < 0.05$ 。统计分析表明, 在一定匹配容差范围内, VT/VF 和 VT 序列与正常 CON 序列的样本熵测度有很好区分性。VF 样本组没有统计区分性, 可能是 VF 样本组为小样本统计的原因。

过速型室性心律失常主要表现是室性心动过速。对实验序列的时域分析显示, VT 和 VF 发生前十

几分钟患者的心率均值特征与正常窦性心率相比明显增加 (VT 样本组: 85.0 beat/min vs 75.3 beat/min , $P < 10^{-5}$, VF 样本组: 92.9 beat/min vs 75.6 beat/min , $P < 10^{-6}$)。文献[26]研究指出 VT/VF 发生前心率的显著增加值得重视, 这与大部分患者在恶性室性心律失常发生前交感神经活动自发显著增强相一致。在分析的 106 个 VT 序列和 29 个 VF 序列的数据样本中, 分别有 82 和 19 个患者的心率均值较正常窦性心

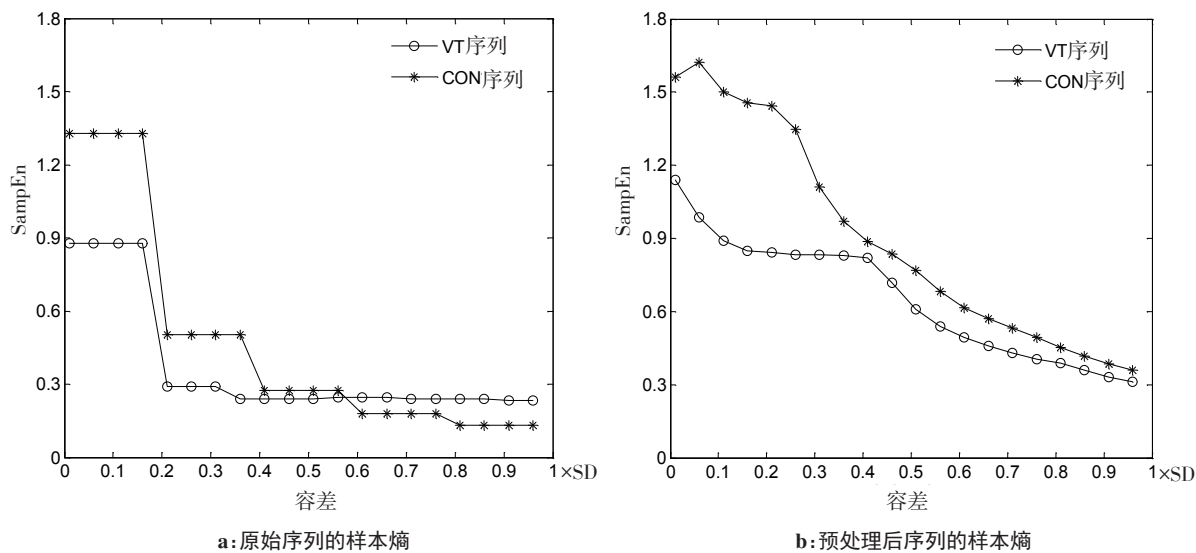


图4 匹配容差改变时VT和CON序列的样本熵

Fig.4 Sample entropy of VT series and CON series when changing matching tolerance

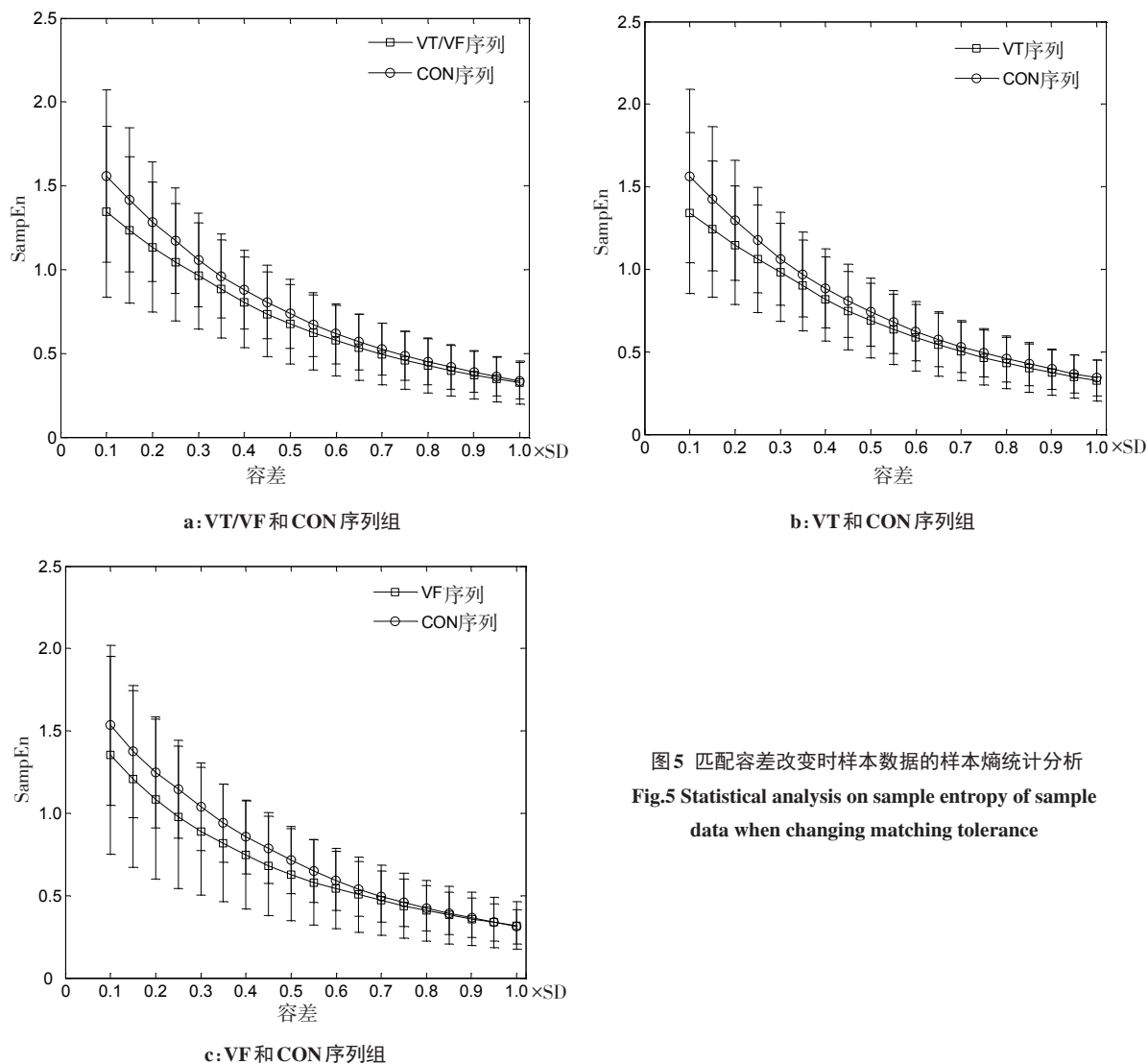


图5 匹配容差改变时样本数据的样本熵统计分析

Fig.5 Statistical analysis on sample entropy of sample data when changing matching tolerance

率明显增大。为讨论患者心率变化后,HRV 信号复杂性改变情况,将数据样本分为心率增大样本组和

心率减小样本组,再分别统计其 SampEn。统计分析结果如图7所示,图7中,样本熵用均值 \pm 标准差表示

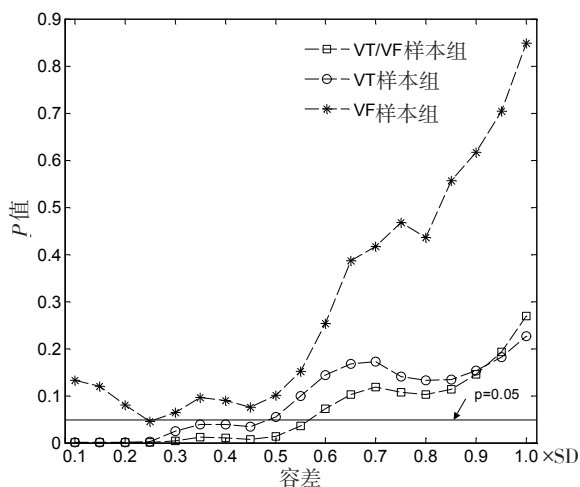
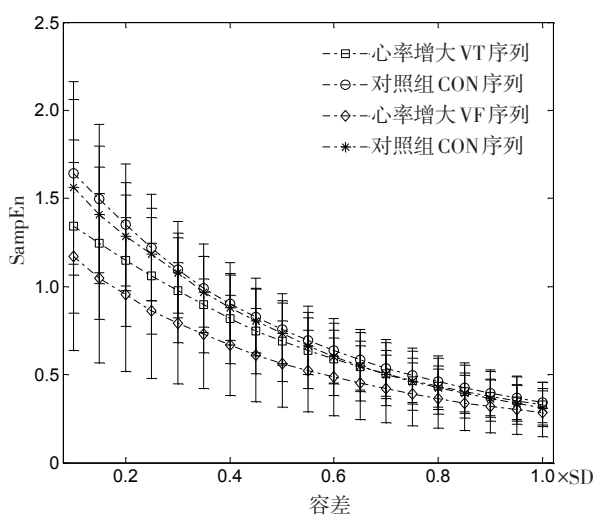


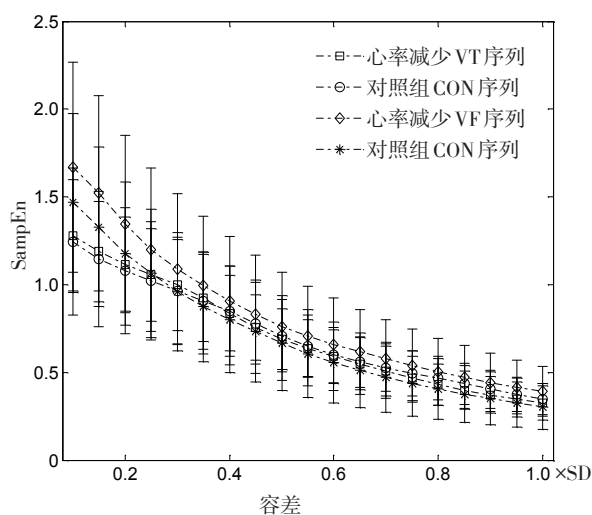
图6 样本组的检验概率分布

Fig.6 Test probability distributions of sample groups

($N=986, m=2$)。图7a显示,心率增大的VT和VF序列SampEn均值较对照组CON序列的SampEn明显减小,且VF序列减小更显著。而图7b显示,心率减小VT序列的SampEn均值和对照组CON序列的SampEn均值差别不大,大小变化交织在一起,VF序列的SampEn均值反而超过正常对照组序列。Wilcoxon符号秩和检验的显著性概率 P 的分布如图8所示,置信水平 $\alpha=0.05$ 。在匹配容差取值分别小于 $0.5 \times SD$ 和 $0.6 \times SD$ 时,心率增大的VT、VF序列检验概率 $P < 0.05$ (容差取值小于 $0.3 \times SD$ 时, $P < 0.0001$),心率减小的VT和VF序列均无统计差异。这表明在VT和VF发生时,患者心率增大,其HRV信号复杂性与正常窦性节律相比也显著降低,而VF发生时,降



a: 心率增大样本组



b: 心率减小样本组

图7 匹配容差改变时心率增大和减小的样本熵统计分析

Fig.7 Statistical analysis on sample entropy for increased and decreased heart rates when changing matching tolerance

低更为严重;患者心率减小时,HRV信号复杂性不降反升,在低心率下触发VT或VF的发生,其生理机理有待研究,在VT和VF序列中共计有34个心率减小的序列样本,或许是一种和个体差异有关的非典型症状。

2.3 基于PPMSE的VT/VF预测分析

将PPMSE方法用于时间不断接近VT/VF事件发生时刻的极短时段HRV信号的复杂度分析,可以观察到VT/VF事件发生前心率变异性的某种动态改变。为此,考虑从VT/VF序列靠近VT/VF发生一侧截取986、500、250数据点,换算为时间大概距离VT/VF发生为10、5和2 min左右,分别计算它们的PPMSE,获得VT/VF事件发生前HRV信号复杂度变化的趋势,统计结果如图9所示。图中,PPMSE用均值±标准差表示,局部放

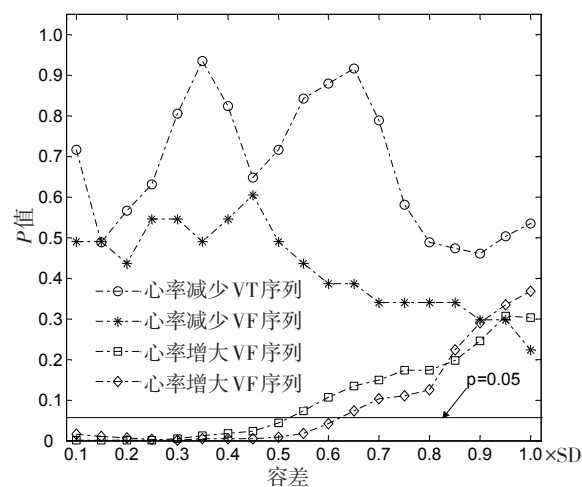


图8 不同心率样本组的检验概率分布

Fig.8 Test probability distributions of sample groups of different heart rates

大图显示的是尺度因子为14~20时PPMSE的变化。

从图9可以看出,不同数据长度的PPMSE的大小和变化趋势相一致,未出现无解情况,说明分析序列的长度改变,对PPMSE计算的稳定性和准确性没

有影响。在1~30尺度范围内,VT/VF序列的PPMSE明显小于正常对照组CON序列。局部放大图显示数据长度减小,即越接近VT/VF发生时刻,VT/VF序列的PPMSE值减小越明显。

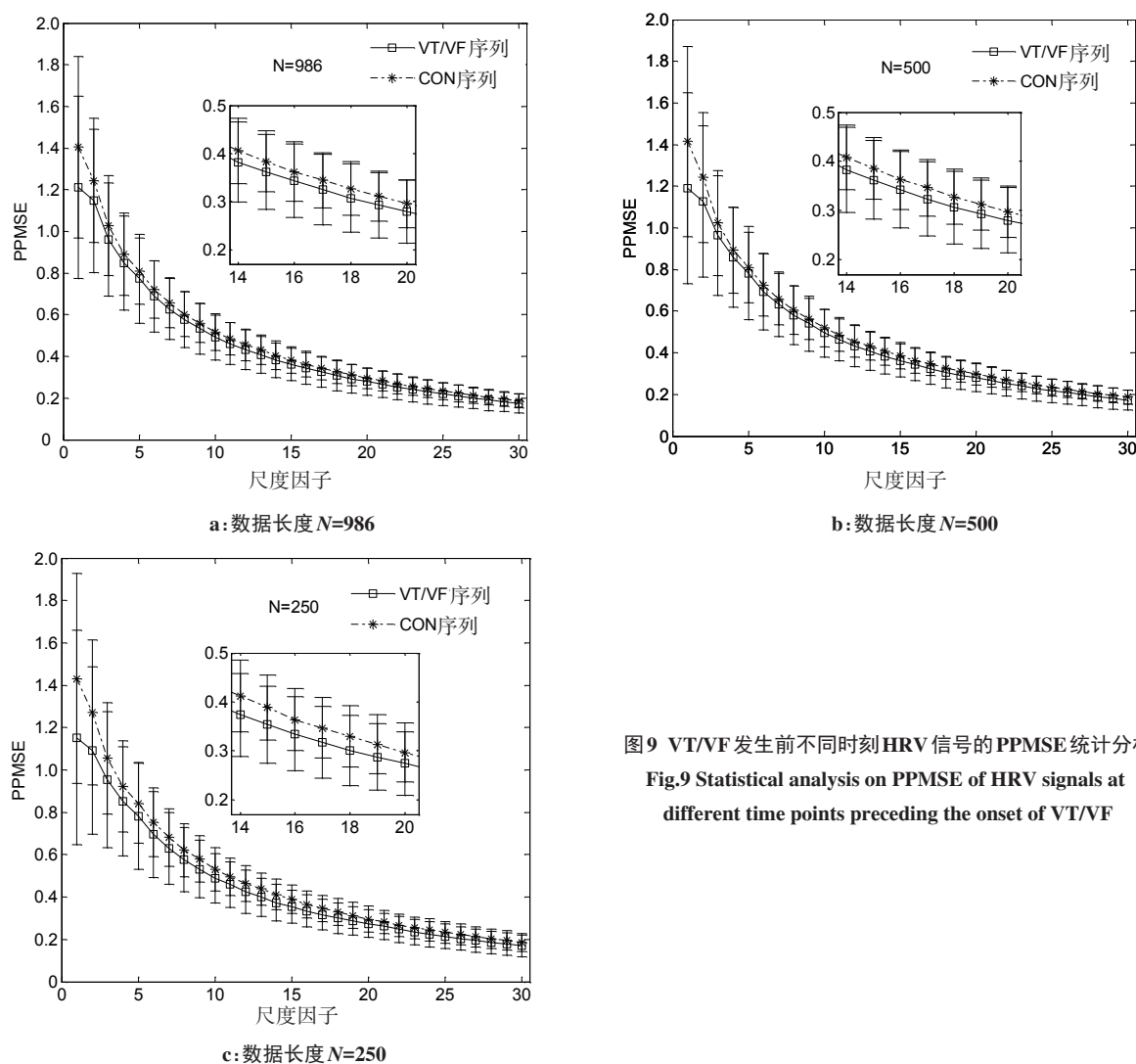


图9 VT/VF发生前不同时刻HRV信号的PPMSE统计分析
Fig.9 Statistical analysis on PPMSE of HRV signals at different time points preceding the onset of VT/VF

Wilcoxon符号秩和检验概率 P 分布如图10所示,置信水平 $\alpha=0.05$ 。显然,在低尺度(<3 尺度)和大尺度(>20 尺度)时,不同数据长度的检验概率均 $P<0.05$,而距离VT/VF发生时刻2 min左右($N=250$ 点)时,1~30尺度的检验概率 $P<0.05$ 。在大于20尺度时,VT/VF发生前5 min左右的序列($N=500$ 点)检验概率恰好居中,说明越是靠近VT/VF发生时刻心率变异性降低越明显,且与正常对照组的区分越显著。

按式(3)计算不同尺度范围的VT/VF序列和CON序列的CI,并进行Wilcoxon符号秩和检验(置信水平 $\alpha=0.05$),如表1所示。从CI的统计结果看,随着VT/VF序列数据长度的减小,3种尺度范围的CI

均值呈明显的递减性,而正常对照组CON序列无此规律。与相应的CON序列比较,3种尺度范围的CI均值明显减小。检验结果表明两者的量化指标CI有显著差异,且随着分析序列数据长度减小,即时间越接近VT/VF发生时刻, P 值越小,组间差异越大,其中 $N=250$,1~30尺度范围CI的检验概率 $P<0.000\ 02$ 。

按照VT/VF发生前患者心率的改变,将135个VT/VF匹配序列分为心率增大组(101个序列对)和减小组(34个序列对),分别计算两样本组的PPMSE和CI,统计检验概率 P 分布如图11所示,置信水平 $\alpha=0.05$ 。显然,心率增大组序列样本除在4~11尺度范围内,数据长度为 $N=500$ 点时的检验概率 $P>0.05$ 外,其余样本均有 $P<0.05$;而心率减小组的检验概率

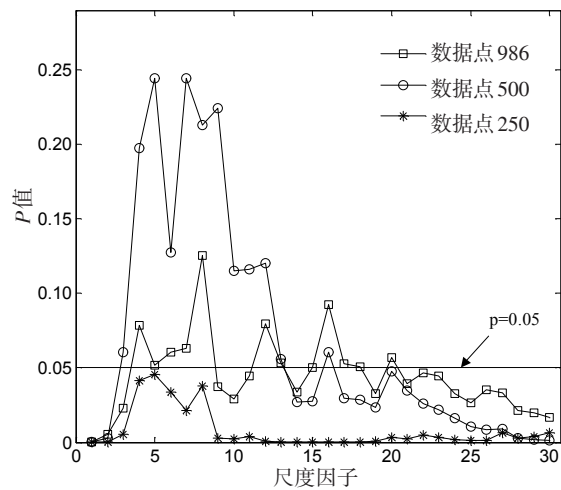


图10 不同数据长度序列样本检验概率分布
Fig.10 Test probability distributions of sample series of different data lengths

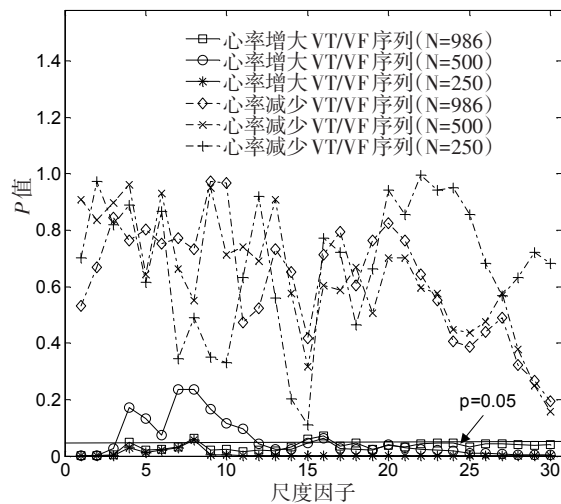


图11 心率改变的序列样本检验概率分布
Fig.11 Test probability distributions of sample series of different heart rates

表1 VT/VF和CON序列的CI统计分析($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 CI statistical analysis of VT/VF and CON series ($Mean\pm SD$)

| 数据长度 | 尺度范围 | VT/VF序列 | CON序列 | P值 |
|-------|-------|-----------------|-----------------|--------------------|
| N=986 | 1~30 | 0.459 0±0.089 2 | 0.488 8±0.071 3 | 1.5×10^{-2} |
| | 1~5 | 1.005 6±0.254 8 | 1.091 3±0.227 0 | 8.9×10^{-3} |
| | 20~30 | 0.216 4±0.053 2 | 0.229 6±0.037 2 | 7.1×10^{-2} |
| N=500 | 1~30 | 0.453 7±0.098 6 | 0.493 7±0.071 9 | 4.3×10^{-3} |
| | 1~5 | 0.994 1±0.280 6 | 1.103 4±0.240 0 | 4.9×10^{-3} |
| | 20~30 | 0.211 6±0.054 1 | 0.231 4±0.036 6 | 2.2×10^{-3} |
| N=250 | 1~30 | 0.449 7±0.098 2 | 0.505 6±0.075 4 | 1.3×10^{-5} |
| | 1~5 | 0.977 2±0.307 6 | 1.129 5±0.252 0 | 2.4×10^{-4} |
| | 20~30 | 0.106 7±0.027 5 | 0.116 4±0.024 2 | 3.4×10^{-3} |

$P>0.05$ 。心率增大组的CI统计分析结果如表2所示,置信水平 $\alpha=0.05$ 。显然,对于心率增大组,不同数据长度样本序列的组间区分性明显提高,其中, $N=250$,尺度范围1~30时CI的检验概率 $P<0.000\ 005$ 。

3 讨论

目前普遍认为在发生某些心血管系统疾病时HRV信号的复杂性和混沌程度将明显减弱。采用SampEn、PPMSE的方法分析VT/VF事件发生前HRV信号的复杂性变化,可以获得预测VT/VF事件发生的有效信息。

本研究首先对原始RR间期信号进行有效的信号预处理,为准确提取VT/VF事件发生前HRV信号的熵特征奠定基础。从SampEn统计分析的结果来看,VT/VF、VT序列样本组的SampEn和正常对照组

表2 心率增加样本组CI统计分析($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 CI statistical analysis of sample groups of increased heart rates ($Mean\pm SD$)

| 数据长度 | 尺度范围 | VT/VF序列 | CON序列 | P值 |
|-------|------|-----------------|-----------------|--------------------|
| N=986 | 1~30 | 0.447 9±0.094 3 | 0.487 9±0.077 7 | 8.3×10^{-4} |
| | 1~10 | 0.776 2±0.194 9 | 0.855 8±0.166 1 | 3.7×10^{-4} |
| N=500 | 1~30 | 0.446 2±0.099 7 | 0.486 6±0.078 2 | 2.1×10^{-3} |
| | 1~10 | 0.772 2±0.210 0 | 0.850 4±0.176 3 | 3.6×10^{-3} |
| N=250 | 1~30 | 0.434 0±0.105 3 | 0.496 9±0.083 8 | 4.6×10^{-6} |
| | 1~10 | 0.751 6±0.230 5 | 0.873 9±0.187 0 | 3.5×10^{-5} |

相比明显减小(在容差 $<0.25\times SD$ 时, $P<0.000\ 5$)。说明在VT/VF发生前HRV信号的复杂性降低,这与随着某种心脏疾病的出现心脏电活动的混沌程度降低的观点是一致的。过速型心律失常发作前常伴有心率的明显加快,本文研究了患者在VT/VF发生前心率的改变,分析了心率增大样本和心率减小样本在VT/VF发生前十几分钟的SampEn,结果显示心率增大的样本序列样本熵降低更明显,区分性更好(在容差 $<0.3\times SD$ 时, $P<0.000\ 1$)。在VT或VF事件发生前患者心率提高,而反映HRV信号复杂性的SampEn却显著降低,并且在VF发生前降低更明显。过速型室性心律失常发作前心率显著增加,说明心脏交感神经系统的活动增强,交感神经张力的持续增高,将加重患者已有的心内膜电活动异常,降低VT/VF发生的阈值,增加VT/VF的发生风险,较高的交感神经活性也是心率变异性降低(HRV信号复杂性降低)的主要原因。在VT或VF事件发生前心率减小的样本序列的

SampEn 统计无显著差异。说明存在患者在心率降低时诱发 VT 或 VF 发作情况,而此时 HRV 信号的 SampEn 有增大的趋势,这或许与患者的个体差异及用药有关。基于 PPMSE 的 VT/VF 发生预测分析表明:在 1~30 尺度范围内,VT、VF 发生前 10~2 min 的 VT/VF 序列 PPMSE 值明显降低,提取的 CI 与正常对照序列相比降低明显,组间存在显著差异(1~30 尺度: $N=986$, $P=1.5\times 10^{-2}$; $N=500$, $P=4.3\times 10^{-3}$; $N=250$, $P=1.3\times 10^{-5}$)。CI 值呈递减性,说明越接近 VT/VF 发生时刻,HRV 信号的复杂性降低的越多。心率增大的样本序列差异更显著(1~30 尺度: $N=250$, $P<0.000\ 005$),结论与样本熵分析一致。

文献[27]分析了 ICD 记录的 50 位患者 VT 发生前 29 个短时 VT 片段(RR 间期片段),发现与正常对照序列相比,线性的时域和频域特征无显著差异,但压缩熵特征和两个非线性的标度指数特征(去趋势波动分析和 Higuchi 分形维数)有统计的显著差异。文献[28]分析了 ICD 记录 63 位患者 VT 发生前 131 个短时 VT 片段(RR 间期片段)和 74 个正常对照序列,研究将 VT 片段划分为快 VT 片段(VT 序列周期 <270 ms,相应心率减小)和慢 VT 片段(VT 周期 >270 ms,相应心率增加)两组,与正常对照组相比,快 VT 片段和慢 VT 片段的线性时域和频域特征无显著差别(除了 RR 间期均值),而两个非线性特征,即 Polvar10(10 ms 的低变异概率指标)和 Fitgra9(嵌入维数 9 的有限时间增长率指标),对慢 VT 片段存在统计差异。文献[29]分析室性心律失常发生之前(49~135 min)心率(HR)信号, $HR>90$ beat/min 和 $HR<90$ beat/min 的样本比较,HRV 降低更明显。文献[16]分析了和本研究相同的数据记录,结果表明 VT/VF 发生前 HRV 信号的样本熵明显降低。这些文献研究与本研究有相似的结论。

本研究为预测 VT/VF 事件发生提供了某些有参考价值的信息,但也存在一定局限性,如实验的 RR 间期数据来自 ICD 的记录,其探测的准确性将影响分析结果;心肌缺血和室性功能障碍的患者频繁的早搏会对分析产生较大干扰;患者服用抗心律失常和 β -受体阻滞药物对分析结果影响未做评估;研究没有区分多发性 VT/VF 和单一 VT/VF 的室性心律失常事件,多发性 VT 和 VF 的发作时间的变化或许会产生不同交感神经和迷走神经调节,对分析结果也会产生一定影响。

4 结 论

过速型心律失常事件(VT/VF)的有效预测方法

对于挽救生命具有非常重要的意义。HRV 信号是包含混沌成分的非线性、非平稳的信号,蕴含了有关心血管系统调节的大量信息。非线性熵分析方法被广泛用来表征非线性信号的复杂性,提取 VT/VF 发生前短时 HRV 信号的 SampEn 和 PPMSE 特征是预测 VT/VF 事件发生的新方法。本研究证实在 VT/VF 发生前十几分钟的 HRV 信号复杂性明显降低,心率增加的样本 HRV 信号复杂性降低越显著,也发现在不断接近 VT/VF 发生时刻,其 HRV 信号复杂性持续减小,说明在 VT/VF 发生前心脏自主神经系统的调节功能明显受损,使得心脏电活动的混沌性不断下降,也说明非线性熵特性对于恶性室性心律失常的发生有一定敏感性,这对于预防潜在的致命性心律失常具有十分重要的意义。

【参考文献】

- [1] MYERBURG R J. Implantable cardioverter defibrillators after myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21): 2245-2253.
- [2] WEAVER W D, COBB L A, HALLSTROM A P, et al. Considerations for improving survival from out-of-hospital cardiac arrest[J]. Ann Emerg Med, 1986, 15(10): 1181-1186.
- [3] DE LUNA A, COUMEL P, LECLERCQ J. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases[J]. Am Heart J, 1989, 117(1): 151-159.
- [4] 张虹煊, 朱始盛. 异常心电节律 VT/VF 与非线性动力学定性定量分析现状[J]. 北京生物医学工程, 2001, 20(3): 229-232.
ZHANG H X, ZHU S S. Abnormal ECG rhythm VT/VF and the current situation of qualitative and quantitative analysis for non-linear dynamics[J]. Beijing Biomedical Engineering, 2001, 20(3): 229-232.
- [5] MASON P, MCPHERSON C. Implantable cardioverter defibrillator: a review[J]. Heart and Lung, 1992, 21(2): 141-148.
- [6] 鲁洋, 李淑梅. 无创检查方法预测恶性心律失常的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(21): 2827-2828.
LU Y, LI S M. The research progress of prediction malignant arrhythmia based on non-invasive method[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2009, 29(21): 2827-2828.
- [7] GALINIER M, PATHAK A, FOURCADE J, et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure[J]. Eur Heart J, 2000, 21(6): 475-482.
- [8] BARRON H V, LESH M D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death[J]. J Am Coll Cardiol, 1996, 27(5): 1053-1060.
- [9] BATTIPAGLIA I, BARONE L, MARIANI L, et al. Relationship between cardiac autonomic function and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators[J]. Europace, 2010, 12(12): 1725-1731.
- [10] SIERRA G, MOLIN F, SAVARD P, et al. Characterization of ventricular tachycardias based on time and frequency domain analyses of cycle length variability in patients with implantable cardioverter defibrillator[J]. Can J Cardiol, 1999, 15(11): 1223-1228.
- [11] BAUMERT M, WESSEL N, SCHIRDEWAN A, et al. Scaling characteristics of heart rate time series before the onset of ventricular tachycardia[J]. Ann Biomed Eng, 2007, 35(2): 201-207.

- [12] WESSEL N, ZIEHMANN C, KURTHS J, et al. Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates[J]. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 2000, 61(1): 733-739.
- [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] ACHARYA U R, MOLINARI F, SREE S V, et al. Automated diagnosis of epileptic EEG using entropies[J]. *Biomed Signal Process Control*, 2012, 7(4): 401-408.
- [15] ALCARAZ R, RIETA J J. A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms[J]. *Biomed Signal Process Control*, 2010, 5(1): 1-14.
- [16] ZHUANG J J, NING X B, DU S D, et al. Nonlinear short-term heart rate variability prediction of spontaneous ventricular tachyarrhythmia[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2008, 53(16): 2446-2453.
- [17] 白冬梅, 邱天爽, 鲍海平. 基于经验模式分解与样本熵的癫痫预测方法[J]. *中国生物医学工程学报*, 2006, 25(5): 527-531.
- BAI D M, QIU T S, BAO H P. A new epileptic prediction method based on EMD and sample entropy [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2006, 25(5): 527-531.
- [18] COSTA M, GOLDBERGER A L, PENG C K. Multiscale entropy analysis of biological signals[J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2005, 71(2 Pt 1): 021906.
- [19] WU S D, WU C W, LIN S G, et al. Analysis of complex time series using refined composite multiscale entropy[J]. *Phys Lett A*, 2014, 378(20): 1369-1374.
- [20] GAO J B, HU J, LIU F Y, et al. Multiscale entropy analysis of biological signals: a fundamental bi-scaling law[J]. *Front Comput Neurosci*, 2015, 9: 64.
- [21] 曾彭. 生理信号的多尺度复杂性研究[D]. 南京: 南京大学, 2015.
- ZENG P. Dynamical complexity analysis on multiple time scales for physiological signals[D]. Nanjing: Nanjing University, 2015.
- [22] GOLDBERGER A L, AMARAL L A, GLASS L, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals[J]. *Circulation*, 2000, 101(23): 215-220.
- [23] WESSEL N, VOSS A, MALBERG H, et al. Nonlinear analysis of complex phenomena in cardiological data[J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2000, 11(3): 159-173.
- [24] TARVAINEN M P, RANTA-AHO P O, KARJALAINEN P A, et al. An advanced detrending method with application to HRV analysis[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2002, 49(2): 172-175.
- [25] COSTA M, PRIPLATA A A, LIPSITZ L A, et al. Noise and poise: enhancement of postural complexity in the elderly with a stochastic-resonance-based therapy[J]. *Europhys Lett*, 2007, 77(6): 1-9.
- [26] NEMEC J, HAMMILL S C, SHEN W K. Increase in heart rate precedes episodes of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation in patients with implantable cardioverter defibrillators: analysis of spontaneous ventricular tachycardia database [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1999, 22(12): 1729-1738.
- [27] BAUMERT M, WESSEL N, SCHIRDEWAN A. Forecasting of ventricular tachycardia using scaling characteristics and entropy of heart rate time series[C]. *IFMBE Proceedings*, 2006, 2: 1001-1004.
- [28] MEYERFELDT U, WESSEL N, SCHÜTT H, et al. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias[J]. *Int J Cardiol*, 2002, 84(2): 141-151.
- [29] LERMA C, WESSEL N, SCHIRDEWAN A, et al. Ventricular arrhythmias and changes in heart rate preceding ventricular tachycardia in patients with an implantable cardioverter defibrillator [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2008, 46(7): 715-727.

(编辑:薛泽玲)