

# 心脑间电信号的功能耦合及信息传递方法综述<sup>\*</sup>

吴清缘<sup>1,2,3</sup>, 陈蕾<sup>4</sup>, 刘超<sup>1,2,3 $\Delta$</sup> , 伍海燕<sup>5 $\Delta$</sup>

(1. 北京师范大学 认知神经科学与学习国家重点实验室, IDG/麦戈文脑研究院, 北京 100875;

2. 北京师范大学 脑与学习协同创新中心, 北京 100875;

3. 北京师范大学 神经影像大数据与人脑连接组学北京市重点实验室, 北京 100875;

4. 四川大学 华西医院神经内科, 高原健康联合研究所, 成都 610041;

5. 澳门大学 认知与脑科学研究中心, 澳门大学心理系, 澳门 999078)

**摘要:**我国传统医学认为人体心脑相通, 提出心脑同治。现代医学中, 大量观察性研究也证实了心脏疾病与大脑疾病之间的相关性。随着从电生理视角对心脑共病的研究逐渐发展, 研究者们通过定量地描述心脑电信号之间的耦合关系, 探究心脑耦合系统中的精细结构。这对于一些心脑相关的生理和心理疾病的监测与治疗均有着重要意义。本文整理了处理心脑电信号耦合的方法, 包括相关系数、谱相干系数、最大信息系数<sup>计算</sup>、回归分析、格兰杰因果关系分析及信息熵等, 总结了这些方法的应用特点, 展望了心脑耦合领域未来的探索方向与临床应用。

**关键词:**心脑交互; 脑电信号; 心率变异性; 无方向测量; 有方向测量; 疾病监测指标

**中图分类号:** R318; R318.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1672-6278 (2022)03-0315-09

## A review of methods for functional coupling and information transfer between the electric signal of heart and brain

WU Qingyuan<sup>1,2,3</sup>, CHEN Lei<sup>4</sup>, LIU Chao<sup>1,2,3<sup>\*</sup></sup>, WU Haiyan<sup>5<sup>\*</sup></sup>

(1. State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning & IDG/McGovern Institute for Brain Research, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; 2. Center for Collaboration and Innovation in Brain and Learning Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875; 3. Beijing Key Laboratory of Brain Imaging and Connectomics, Beijing Normal University, 100875 Beijing;

4. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

5. Research Center for Cognitive and Brain Sciences, Department of Psychology, University of Macau, Macau 999078, China)

**Abstract:** Traditional Chinese medicine has long thought that the brain and heart are interlinked, and the cardio-cerebral pathogenesis is put forward. A large number of observational studies in modern medicine have also confirmed the correlation between heart disease and brain disease. With the development of electrophysiological research on cardio-brain comorbidities, people try to quantitatively describe the coupling relationship between the brain and heart signals, to explore the fine structure of the brain-heart coupling system. Exploring the coupling relationship between heart and brain is of great significance to the monitoring and treatment of some physiological and psychological diseases. Therefore, we summarize the methods of processing the coupling of ECG and EEG signal, including correlation coefficient, spectral coherence coefficient, maximum information coefficient calculation, regression analysis, Grang-

DOI 10.19529/j.cnki.1672-6278.2022.03.14

<sup>\*</sup> 认知神经科学与学习国家重点实验室开放课题基金项目 (CNLYB2002); 国家自然科学基金资助项目 (NSFC: U1736125, 31871094, 31522028, 81571056); 国家重点研发计划项目 (2017YFC0803402); 国家社科基金重大项目 (19ZDA363); 澳门大学科研启动经费 (SRG2020-00027-ICI); 四川省科技计划项目 (2019YFS0039)。

<sup>$\Delta$</sup> 通信作者 Email: liuchao@bnu.edu.cn; haiyanwu@um.edu.mo

er causality analysis and information entropy, and summarize the characteristics, advantages, and disadvantages of these methods. Finally, the future exploration direction and clinical application in the field of mind – brain coupling are discussed.

**Key words:** Brain – heart coupling; EEG; Heart rate variability; Directionless measurement; Directional measurement; Disease surveillance indicators

引言

中国传统医学认为,心与脑相通,人的神志活动主要是依赖心脑之间的相互作用完成的<sup>[1]</sup>。心脑共患疾病是目前严重威胁我国居民生命健康的原因之一<sup>[2]</sup>。焦虑障碍等严重威胁人们心理健康的神经类疾病也显示出与心脏分泌的激素心房利钠肽有关<sup>[3]</sup>。因此,探索心脑之间交互作用的机制,有助于心脏、大脑疾病的预防与早期诊断,对保障身心健康有重大意义。

心脏与大脑在体内的多个系统中都存在交互作用。一直以来,临床医学最为关注的心脑耦合系统是血流动力系统,而对于神经系统的研究较少。近年来,电生理信号以无创、高时间分辨率、易于采集等优点引起广大学者对其研究<sup>[4]</sup>。由于神经系统主要通过生物电信号传递信息,电生理信号采集技术的飞速发展为探索心脏与大脑通过神经系统产生交互作用的方式提供了可能。人们由此发现心脏与大脑的电生理活动具有相关性。

心脏能独立于神经控制系统完成运作和反应,却仍会受到自主神经系统的强烈影响<sup>[4]</sup>。心率是测量心脏受神经系统影响程度的有效指标。目前最为常用的监测心率方法为心电图(electrocardiogram, ECG)。近年来,研究者们发现了基于 ECG 数据推导自主神经系统对心脏影响程度的方法,如计算心率变异性(heart rate variability, HRV)、心脏相干性等。这些方法的基本假设为,心脏在不受任何影响时具有恒定的跳动频率,而自主神经系统对其影响会改变心率,因此,心率的变化程度可反映出自主神经系统对心脏的影响程度。心率变异性因计算便捷,被广泛应用于探索心脑电信号的耦合研究中。

大脑的意识活动会对心率产生影响,已在医学和心理生理学研究中得到证明。如当人们兴奋时,交感神经系统会激发人们战斗或逃跑的状态,心率也会随之增加;反之,当人们镇定时,副交感神经系统会降低心率,使人们平静下来。同时,心率对脑电信号也有影响,如大脑中的诱发电位波形在心搏周期中表现出小而稳健的、具有时间周期性的特征调节。由此可见,大脑与心脏之间的关联是双向、动态的。

目前,迫切需要一种能对心脑信号之间的关联

性进行综合考量和定量分析的方法,使之成为监测异常的有效指标。本文对近年来研究者们开发的关于心脑耦合信号的数据处理方法进行整理,并对其未来在临床方面的应用进行展望。

1 心脑信号耦合的理论模型和信号处理方法

心脑耦合的信号处理方法可分为无方向测量和有方向测量。无方向测量包括计算相关系数和最大信息系数(maximal information coefficient, MIC),此类方法仅能计算两个变量之间共变关系的强度;有方向测量包括计算回归系数、转移熵(transfer entropy, TE)及格兰杰因果关系(granger causality),这类方法可计算同一状态下,心脏对大脑和大脑对心脏的信息流强度,有利于研究者对心脏和大脑的相互影响程度进行进一步探索。

1.1 无方向性测量

1.1.1 相关系数 皮尔逊相关系数常被用于描述两个连续变量( $X$  和  $Y$ )之间的关联程度,其计算方式为<sup>[6]</sup>:

$$\rho(a,b) = \frac{E(a,b)}{\sigma_a \sigma_b} = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}} \quad (1)$$

其中,  $\bar{X}$  和  $\bar{Y}$  分别表示两个连续变量的均值。由于计算简单、易于操作,皮尔逊相关系数被大量应用于探索心脑耦合关系的研究中。例如,在一项探究心率变异性与大脑结构与功能之间的关系如何随年龄变化的研究中,研究者发现,心率变异性与腹内侧前额皮层、后扣带回等多个大脑区域的网络中心性呈正相关。然而,在腹内侧前额皮层中,网络中心性仅在年轻人组(年龄均值为 26.0 岁)与心率变异性呈正相关,在中年人(年龄均值为 46.3 岁)及老年人组(年龄均值为 66.9 岁)则未发现该效应<sup>[7]</sup>。

1.1.2 谱相干系数 计算谱相干系数是一种被广泛应用于脑电波(electroencephalogram, EEG)分析的频域分析方法,近年来也被研究者用于描述心电信号与脑电信号之间的关联<sup>[8-9]</sup>。其优势在于能在不同频率段中做相干分析,度量两个信号之间的振幅、频率和相角的相似性。归一化的谱相干系数的计算方法为<sup>[10]</sup>:

$$ERCoh = \frac{|G_{x,y}(f)|}{G_{x,x}(f)G_{y,y}(f)} \quad (2)$$

其中,  $f$  表示频率,  $G_{x,x}(f)$  和  $G_{y,y}(f)$  分别表示信号  $X$  和信号  $Y$  在频率的自功率谱,  $G_{x,y}(f)$  为二者的互功率谱。于晓琳等<sup>[9]</sup> 曾用该方法测量被试者在数算任务及意识控制心率任务中心脑耦合程度的变化,发现相比于对照组,数算任务显著增加了大脑中央前区、中央区和顶、枕脑区的神经元活动与心电序列之间的相干性,而意识控制心率任务仅增强了大脑中央前区及中央区与心电序列之间的相干性。该发现为感觉运动皮层和心脏间存在信息耦合提供了证据。

**1.1.3 最大信息系数** 相关系数与谱相干系数能揭示心脏电信号与脑电信号之间的线性关系,却无法体现其非线性关系,而非线性相关也有意义(图 1(a))。因此,研究者们常常使用大脑信号与心脏信号之间的最大信息系数来表征心脑耦合关系的强度。

最大信息系数的最大特点在于可以描述两个变量间的非线性相关,其计算思路是找出互信息系数最高的网格划分方案。找出最大信息系数的方法,见图 1(b),颜色越深代表落在该区域内的数据点越多。它将两个变量作为二维网格的两个维度,使用不同类别的网格化方案,使得网格点最大程度地落在数据点上,从每类方案中选出一个最优方案,再从这些最优方案中选出一个最佳方案。假设圆形表示数据点分布,将全局划分为  $2 \times 2$  网格方案中的最优方案(第三种)可使一个网格点落在数据点分布上,

而  $2 \times 3$  方案中的最优方案却能使两个网格点落在数据点分布上。因此,若将所有方案进行比较,互信息最高的网格点便是图中第二行第三列的方案<sup>[15]</sup>。

最大信息系数的计算公式为:

$$m(x,y)=\frac{\max_{G \in \mathcal{G}(x,y)} \Pi(X(G);Y(G))}{\log \min(x,y)} \tag{3}$$

$$\text{MIC} \equiv \max_{x,y,xy < B} m(x,y) \tag{4}$$

其中  $G(x,y)$  代表一系列类别为  $x \times y$  的二维网格,  $X(G)$ ,  $Y(G)$  表示不同的网格划分方式。  $B$  是一个依据可使用的类别数量而定的样本数量,一般情况下设置  $B = N^{0.6}$ 。

相关系数和最大信息系数可以结合使用。由于最大信息系数包括了所有线性及非线性相关关系,而相关系数仅包括线性关系,因此,二者相减即可显示大脑信号的不同频段与心脏信号之间的关系是否为线性<sup>[13]</sup>。总体而言,这类无方向的处理方法计算成本较低,能揭示大脑与心脏之间的耦合强度。因此,可通过探索该耦合关系是否在健康人群和患者之间存在显著差异,以及这种关系在不同年龄段人群中表现出的特点,初步推断心脏与大脑之间相互作用的模式,为未来研究打下基础。然而,这类方法无法回答心脑信号耦合的方向性问题,如心脏和大脑是否有一方在耦合关系内占据主导地位? 二者的信号变化是否存在因果关系? 一些更为复杂的方法可用于解决这些问题。

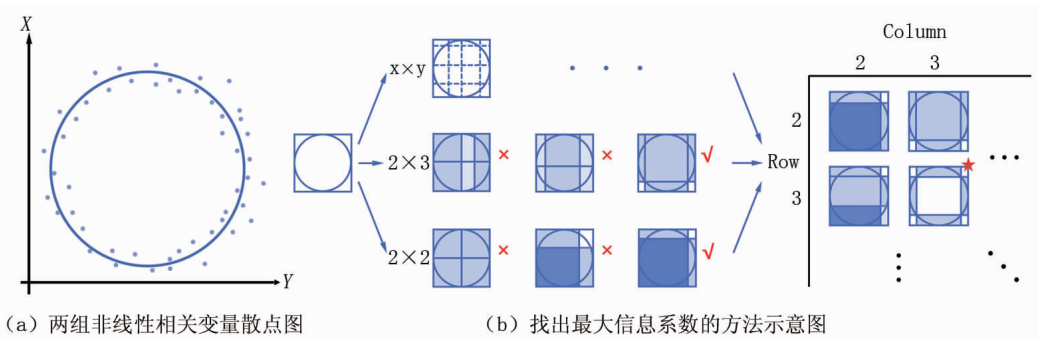


图1 最大信息系数方法示意图  
Fig.1 MIC method schematic diagram

1.2 有方向测量

**1.2.1 回归系数** 计算回归系数是一种较为简单的表征一个变量对另一个变量影响程度的方法,见式(3)。

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \cdots \tag{5}$$

其中,  $Y$  为需要被预测的变量,  $X$  表示不同的预测源。将  $X$  与  $Y$  的数据带入公式,即可算出变量  $X_i$  的权重  $\beta_i$ 。权重越高则变量  $X$  对  $Y$  的影响越大。因此,可通过构建回归模型,分别计算出心电信号与

脑电信号相互的预测力度。例如, Fridman 等<sup>[16]</sup> 测量了被试者在休息时和完成特雷尔社会压力测试后的心率变异性,并对所有被试进行了结构性核磁共振扫描,发现在压力条件下前扣带回前膝部皮层的厚度可有效预测心率变异性,且二者呈正相关。在一项针对脑震荡青少年的研究中,研究者发现心率变异性可有效预测急性期后青少年的神经行为功能及认知表现<sup>[17]</sup>。

**1.2.2 格兰杰因果关系** 格兰杰因果关系是一种

常用的计算变量间线性关系的方法。该方法认为,当有  $X$  参与条件下对当前  $Y$  值的预测效果,大于仅由过去的  $Y$  值对当前  $Y$  值的预测效果时,就可以认为  $X$  为因,  $Y$  为果。具体而言,此方法构建了由  $t$  时刻前所有时刻的  $X$  值与  $Y$  值预测  $t$  时刻  $Y$  值的回归模型,与仅由  $t$  时刻前所有时刻的  $Y$  值对  $t$  时刻  $Y$  值的回归模型,分别计算两个模型的预测误差的方差  $\sigma_{Y|XY}^2$  与  $\sigma_{Y|Y}^2$ ,而后可得格兰杰因果系数<sup>[18]</sup>:

$$F_{X \rightarrow Y} = \log\left(\frac{\sigma_{Y|Y}^2}{\sigma_{Y|XY}^2}\right) \quad (6)$$

该方法可分别计算出  $X$  对  $Y$  及  $Y$  对  $X$  的预测效果,因此,被广泛应用于心脑耦合关系的方向性测量中<sup>[18-19]</sup>。

近年来,研究者们基于该思路开发出一些测量不同区域信号间耦合大小及方向的算法,其中较有代表性的为偏定向相干性 (partial directed coherence, PDC) 和有向传递函数 (directed transfer function, DTF)。本质上来说,这二者是格兰杰因果关系分析对频率分析的扩展,因此,也属于频域分析方法。

偏定向相干性基于多变量自回归处理时间序列模型,可测量动态网络中变量间的直接和间接因果关系。自回归模型表示为:

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} = \sum_{r=1}^q \mathbf{A}_r \begin{bmatrix} x_1(n-r) \\ \vdots \\ x_n(n-r) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} w_1(n) \\ \vdots \\ w_n(n) \end{bmatrix} \quad (7)$$

其中,  $q$  为滞后观测数量,  $\mathbf{A}_r$  为  $r$  时刻的系数矩阵,表示为:

$$\mathbf{A}_r = \begin{pmatrix} a_{11}(r) & \cdots & a_{1N}(r) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{N1}(r) & \cdots & a_{NN}(r) \end{pmatrix} \quad (8)$$

此矩阵中的第  $i$  行第  $j$  列的元素  $a_{ij}(r)$  即表示  $x_j(n-r)$  对  $x_i(n)$  的线性共变效应。用单位矩阵减去上式的傅里叶变换形式可得:

$$\bar{A}_{ij}(f) = \begin{cases} 1 - \sum_{r=1}^q a_{ij}(r)e^{-i2\pi rf}, & i = j \\ - \sum_{r=1}^q a_{ij}(r)e^{-i2\pi rf}, & i \neq j \end{cases} \quad (9)$$

$j$  到  $i$  的偏定向相干性系数可表示为:

$$\pi_{ij}(f) = \frac{\bar{A}_{ij}(f)}{\sqrt{\bar{a}_j^H(f) \bar{a}_j(f)}} \quad (10)$$

$H$  表示转置和复共轭运算,  $f$  表示频率。归一化后的偏定向相干性指数在 0 到 1 之间,表征了两个变量之间的连通性 (connectivity)。

相比于偏定向相干性,有向传递函数更偏向于描述变量间的间接联系。其思路是构建网络中的变量与白噪声之间的多元自回归模型,算出其中权重为零部分的比例,从而表示有效预测效果。首先构建自回归模型:

$$\sum_{r=0}^p \mathbf{A}_r \mathbf{X}_{t-r} = \mathbf{E}_t \quad (11)$$

$P$  为观测时间点总数,  $\mathbf{X}_t$  为一个  $L$  维矩阵,代表  $t$  时刻  $L$  个通道的信号。信号  $X$  的频谱特征可转化为:

$$X(z) = H(z)E(z) \quad (12)$$

其中  $H(z)$  为转化函数,表示为:

$$H(z) = \left( \sum_{r=0}^p \mathbf{A}_r z^{-r} \right)^{-1} \quad (13)$$

$$z^{-r} = e^{-i2\pi r f t} \quad (14)$$

从  $j$  到  $i$  的 DTF 系数可表示为:

$$\text{DTF}_{ij}(f) = \frac{|H_{ij}|^2}{\sum_{m=1}^L |H_{im}(f)|^2} \quad (15)$$

与 PDC 相同,公式中  $H$  表示转置和复共轭运算,  $f$  表示频率。总体而言,格兰杰因果关系分析及其衍生方法常用于描述心电信号与脑电信号之间的有向线性关联<sup>[21-22]</sup>。如 Abukonna 等<sup>[23]</sup>在将偏定向相干性运用于意识控制心率任务时发现,当被试有意识地控制心率减缓时,顶叶区域到心脏的信息流显著加强,而心脏到大脑的信息流则无明显变化;当被试控制心率增加时,颞区与中央区 (temporal and central areas) 到心脏的信息流增加。于晓琳等<sup>[24]</sup>在被试做心算任务时,用有向传递函数测量心脑信号之间的耦合关系,发现当自主神经活动受到任务调节时,从大脑到心脏的耦合更强。

然而,格兰杰因果分析却无法体现变量间的有向非线性关联,非线性关联可用信息熵描述。

**1.2.3 信息熵** 信息熵 (information entropy) 通常用于度量系统中的不确定性,包括变量间的线性及非线性信息。变量  $Y$  的信息熵可表示为:

$$H(Y) = - \sum_{i=1}^n p(y_i) \log_2 p(y_i) \quad (16)$$

其中  $p$  为  $y_i$  出现的概率。当变量  $X$  给定时,  $Y$  的不确定性可表示为:

$$H(Y|X) = - \sum p(y, x) \log p(y|x) \quad (17)$$

此时的不确定性被称为条件熵 (conditional entropy)<sup>[25]</sup>。一般而言,当影响因素确定时,变量的不确定性会减小。 $X$  对  $Y$  的影响越大,当  $X$  固定时,  $Y$  的不确定性的减少程度越大。因此,引入  $i-1$  时刻的  $X$  值后,  $i$  时刻的  $Y$  变量的不确定性的减少程度可以表征  $X$  对  $Y$  的影响程度。“不确定性的减少程

度”被称为转移熵,其计算方式为:

$$T_{X \rightarrow Y|Z} = H(Y_i | Y_i^-, Z_i^-) - H(Y_i | X_i^-, Y_i^-, Z_i^-)$$

(18)

其中  $Y_i^-$  表示  $i$  时刻前所有时刻  $Y$  的观测值<sup>[26]</sup>。条件熵和转移熵都可用于计算心脏信号与大脑信号间的相互影响<sup>[27-28]</sup>。由于转移熵能更为直接地表述变量间的影响,因此应用更为广泛。近年来,研究者们对转移熵进行了改进,发展出一些更适用于研究心脑耦合关系的变体。其中比较有代表性的是多元转移熵(multivariate transfer entropy)和多元符号转移熵(multivariate symbolic transfer entropy)。

由于脑电信号可被分为五个频段,每个频段的特征及功能各不相同,而多元转移熵可描述多变量时间序列的非线性信息传递<sup>[29]</sup>,因此更加适合探究心电信号与脑电各个频段信号之间的耦合关系。在多变量网络中, $X$  对  $Y$  的转移熵的计算公式如下<sup>[30]</sup>:

$$cTE_{(X \rightarrow Y|U)} = H(Y | W^1) - H(Y | W)$$

(19)

其中  $U$  代表除  $X$  和  $Y$  之外的变量集, $W$  为所有变量集, $W^1$  为除  $X$  之外的变量集。

为提高计算速度,研究者们将时间序列符号化,即将时间序列转换成符号序列  $S = \{s_1, s_2, \dots, s_n\}$ ,  $s_i \in A(A = 0, 1, 2, 3)$ <sup>[31]</sup>,随后用符号序列计算多元

符号转移熵。转换后的序列保存了原有序列的动力学特征并将其简化,显著降低了计算量<sup>[32]</sup>。

相比于回归模型,格兰杰因果关系分析与信息熵算法都保留了更多时间序列信息,因此,这两类方法也成为研究心脑耦合关系的主流方法。信息熵算法可以同时表征变量间的线性关联和非线性关联,能捕捉更多的耦合信息。Faes 等<sup>[26]</sup>在同时使用经典向量自回归模型和转移熵对心率变异性的高频信号(high frequency, HF),即图 2 中的  $\eta$  和在睡眠期间五个频段的脑电信号(图 2 中  $\alpha, \beta, \theta, \sigma, \delta$ )之间的关系进行探索时发现,用转移熵测出的信息流总量显著强于用向量自回归模型测出的信息流。图 2 中,黄色箭头代表心脏到大脑的信息流,蓝色箭头代表大脑到心脏的信息流。箭头越粗则信息流越强。灰色线条为五个频段脑电波之间的信息流。图 2(a)为用向量自回归模型算出的各个节点间信息流的方向及强度;图 2(b)为用转移熵算出的各个节点间信息流的方向及强度,图 2(b)中的箭头数量多于图 2(a)。在睡眠期间,转移熵算法探测到  $\delta$  频段波向心脏传输了信息,而向量自回归模型则没有发现。该研究发现,在睡眠状态下,心脏到大脑的总信息流更强。同时使用这两种方法可以得知变量间的线性耦合在总耦合之中占据的比例。然而,非线性耦合是如何产生又是如何作用的,尚待进一步研究讨论。

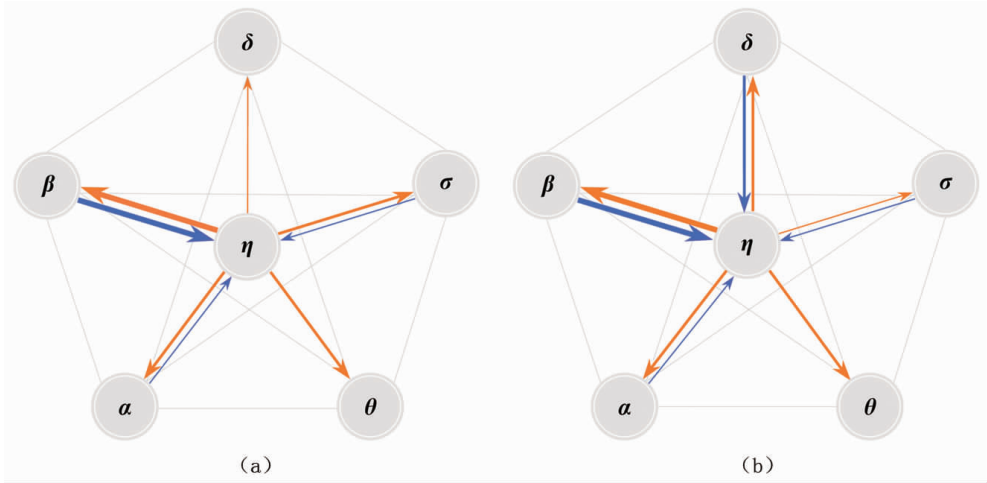


图2 心脑耦合网络  
Fig.2 The heart – brain coupling network

2 心脑信号耦合在临床中的应用和展望

尽管处理心脑信号耦合的方法已有一定的发展,然而这些方法的临床应用还相对缺乏。很多研究者发现了心脏与大脑之间的关联,但未用合适的方法对其进行深入探索。因此,心脑耦合模型的应用,以及对心脑耦合方式的探索,还具有非常广阔的

空间。探究一个复杂模型的精细结构并构建模型,往往需要在该结构处于不同状态时对其进行测量,而不同类型的疾病,也代表了不同的异常状态。将理论模型应用于患者,并与健康对照组进行对比,有利于从多个角度对心脑耦合复杂系统进行探索。同时,更加完善的模型也能为监测疾病提供更加精准有效的指标。



## 2.1 在临床中的应用

**2.1.1 生理疾病中的应用** 一些睡眠研究显示,睡眠质量与心率变异性参数相关。一项针对正在接受治疗的重度抑郁患者的追踪研究表明,随着患者抑郁与焦虑症状的显著减弱和睡眠质量的提高,患者在静息状态下的心率变异性也明显升高。此外,经过治疗后睡眠质量显著改善的患者比无显著改善的患者心率变异性更高<sup>[34]</sup>。在最近一项研究中,Zhang 等<sup>[35]</sup>用机器学习方法分析了睡眠障碍患者和健康被试在睡眠时的心、脑电信号后发现,对于有心血管疾病风险的人,可能在心血管疾病发生前的很长一段时间内就出现了睡眠时自主神经系统的变化。该变化可以通过多种心率变异性指标的变化来捕捉。由于在临床医学中动态心电图监测方法易于使用,检测心率变异性变化的大规模筛查可能有利于心血管不良事件的早期诊断和干预。

癫痫患者的呼吸速率与心率变异性呈显著负相关,而偏头痛患者中无该效应,且癫痫患者的心率变异性指数显著小于偏头痛患者<sup>[36]</sup>。在过往研究中,对于偏头痛患者的心率变异性研究结果也并不一致<sup>[37]</sup>。一些研究显示,与正常人相比,癫痫患者的心率变异性指数显著降低。一项针对耐药癫痫患者的研究则发现,大部分患者与健康被试之间的心率变异性的差异在清晨 5 点至 6 点间达到最大值。该发现揭露了心率变异性的昼夜节律多样性,却未能证明心率变异性呈现出的节律多样性是与昼夜交替还是清醒与睡眠状态的转换有关。

**2.1.2 精神疾病中的应用** 心脑电信号的耦合可以作为监测焦虑障碍的指标。如 Rajcani 等<sup>[40]</sup>发现,过敏及高焦虑特质患者的心率变异性指数及呼吸频率都显著高于健康被试。在一项以中药治疗焦虑障碍患者的研究中,研究者也发现焦虑因子改善更多的一组患者的心率变异性指标下降幅度更明显<sup>[41]</sup>。在之前的研究中,我们曾使用事件相关电位技术对社交焦虑障碍(social anxiety disorder, SAD)的神经机制进行了探讨,发现相比于健康被试,SAD 患者更倾向于对中性情绪面孔做出更积极的评价,且在自己的评分低于群体评分时,更容易表现出从众行为,此时其 N400 信号的波幅也更大。我们认为,N400 可能是 SAD 患者在社会交往过程中的关键脑电成分。此外,Gaebler 等<sup>[43]</sup>发现,观看情绪面孔时,SAD 患者的右尾状核的激活与心率变异性呈正相关,而健康被试则为负相关。表明心脑耦合系统中可能存在与焦虑障碍有关的指标。因此,在未

来将焦虑障碍有关的脑电信号与心脏电信号合并研究,可有助于加深对于焦虑障碍的神经生理机制的了解。

心率变异性也可作为抑郁症的一项有效监测指标。Batselé 等<sup>[45]</sup>发现被试在休息状态下的心率变异性指标与抑郁指数呈正相关。同时心率变异性调节了低情绪能力与抑郁指数之间的相关,具体表现为高心率变异性条件下,低情绪能力与抑郁指数无显著相关,表明心率变异性可能是一个保护因素。

研究者在其他许多常见精神疾病中也发现了心率变异性指标的异常。例如,在一项对精神分裂症患者的研究中,Bengtsson 等<sup>[46]</sup>发现,与健康被试相比,精神分裂症患者的前扣带回与小脑之间的连接性和心率变异性之间存在更强的正相关关系。在自发呼吸条件下的负性情绪状态与心率变异性整体节律模式减弱、心率变异性节奏模式不连贯以及大脑偏侧化右移相关;而在基于共振频率的呼吸条件下,负性情绪状态则与心率变异性的整体增强相关,并导致大脑偏侧化左移<sup>[47]</sup>。一项针对躯体症状障碍患者的研究发现,在完成 Stroop 注意任务时,患者的心率变异性指标与健康被试具有显著差异,表明心率变异性指标有助于躯体症状障碍的早期诊断<sup>[48]</sup>。

尽管在多项研究中都发现患者组与对照组的心率变异性和大脑信号之间的联系具有显著差异,但差异却并不完全一致<sup>[37]</sup>。因此,仍然需要一种更加稳定的指标,实现疾病的预防及早期诊断。

## 2.2 展望

近年来,电生理信号因易采集且无创而受到了各领域的广泛关注。目前市场上已经出现便携式可穿戴的数据采集设备。这类设备可长时间持续监测人们的电生理信号,甚至可能构建人群从健康到发病全过程的信号变化模型。未来可充分发挥电生理信号的优势,采集大样本数据组建数据库,真正实现医工结合。

机器学习是一种基于已有数据集构建模型,随后利用模型对未接触过的目标进行分类预测的方法<sup>[49]</sup>,常被应用于模拟大脑神经网络,探索不同心理过程的内在计算神经机制。近年来,研究者也开始使用心率变异性作为预测源,通过机器学习算法对不同心理状态及精神疾病进行分类。例如 Ghafourian 等<sup>[57]</sup>从 ECG 和 EEG 信号中提取特征,通过机器学习算法预测癫痫患者的癫痫发作情况,预测敏感性达到 73.05%。Hwang 等<sup>[55]</sup>仅从 ECG 信号中提取特征,预测两个压力实验中的被试是否

处于压力状态,两个压力实验的预测准确率分别达到 87.39% 和 73.96%。由此可见,将心脏与大脑信号特征与机器学习结合,可以有效地检测异常状态。由于心脑耦合指标综合了心脏与大脑的信号,将该指标作为机器学习的预测源,可能得到更高的预测精度,有利于心理及生理疾病的发现和预防。

综上,心脑耦合系统中存在能够有效监测心理及生理异常的指标。过往研究发现,某些状态下心脏对大脑的信息流更强(如做意识控制任务时),有时则相反(如睡眠时)。这是否意味着对不同的疾病,心脏功能和脑功能异常的占比不一致?是否对于某些疾病来说,其主要原因是脑功能异常,而另一些疾病的主要病因却是心脏功能异常?是否在清醒状态下对患者实施治疗脑功能异常的疗法,而在睡眠状态下治疗心脏功能异常,会达到更好的效果?

心脏与大脑是人的生命及精神健康的核心,心脑之间的交互作用对人的健康发展至关重要。运用合适的处理心脑信号耦合的方法对上述问题进行深入探究,可在加深研究者对疾病发作机制的认知的同时,对理论模型进行进一步地完善和补充,以期深入探寻心脑交互作用机制,找出临床方面监测疾病的有效指标,为精神疾病或生理疾病的预防、识别、早期诊断及预后提供依据,进一步保障人民的生命健康。

### 3 结语

我们整理了处理心脑信号耦合的方法,并探讨了这些方法的应用前景。总体而言,探究心脑耦合关系的方法分为无方向测量和有方向测量。其中无方向测量包括相关系数、谱相干系数和最大信息系数,有方向测量包括回归模型、格兰杰因果关系分析和信息熵算法。心脑耦合领域的未来研究应将已有的模型与机器学习结合,运用于不同疾病的患者,并完善模型,在找出一般规律的同时找出合适的监测疾病的指标,从而更好地进行临床应用。

利益冲突声明:本文全体作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献:

- [1] 陈潮光,佟海英,赵慧辉,等. 从中蒙医药理论对比分析槟榔十三味丸(高尤-13)的疗效及治疗抑郁症机制[J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1615-1619.
- [2] 夏岩,姜悦. 脑心共患疾病防治体系建设思路和构想[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(39): 3043-3046.
- [3] 周腾,贾燕飞,杨孟孟,等. 焦虑障碍的心脑关系论[J]. 中国中医

基础医学杂志, 2014, 20(8): 1067-1068.

- [4] Massaro S, Pecchia L. Heart rate variability (HRV) analysis: A methodology for organizational neuroscience [J]. *Organizational Research Methods*, 2019, 22(1): 354-393.
- [5] Mosher C P, Wei Y N, Kamiński J, et al. Cellular classes in the human brain revealed *in vivo* by heartbeat-related modulation of the extracellular action potential waveform [J]. *Cell Reports*, 2020, 30(10): 3536-3551. e6.
- [6] Benesty J, Chen J D, Huang Y T, et al. Pearson correlation coefficient [M]. *Noise Reduction in Speech Processing*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: 1-4.
- [7] Kumral D, Schaare H L, Beyer F, et al. The age-dependent relationship between resting heart rate variability and functional brain connectivity [J]. *NeuroImage*, 2019, 185: 521-533.
- [8] Lees T, Chalmers T, Burton D, et al. Electrophysiological brain-cardiac coupling in train drivers during monotonous driving [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(7): 3741.
- [9] 于晓琳,张崇,苏龙飞,等. 不同意识任务中心脑间谱相干分析 [J]. 电子科技大学学报, 2018, 47(5): 770-774.
- [10] Leocani L, Comi G. EEG coherence in pathological conditions [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 1999, 16(6): 548-555.
- [11] Valenza G, Greco A, Gentili C, et al. Combining electroencephalographic activity and instantaneous heart rate for assessing brain-heart dynamics during visual emotional elicitation in healthy subjects [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 2016, 374(2067): 20150176.
- [12] Catrambone V, Barbieri R, Wendt H, et al. Functional brain-heart interplay extends to the multifractal domain [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society A*, 2021, 379(2212): 20200260.
- [13] Catrambone V, Greco A, Scilingo E P, et al. Functional linear and nonlinear brain-heart interplay during emotional video elicitation: A maximum information coefficient study [J]. *Entropy*, 2019, 21(9): 892.
- [14] Valenza G, Greco A, Gentili C, et al. Brain-heart linear and nonlinear dynamics during visual emotional elicitation in healthy subjects [J]. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2016: 5497-5500.
- [15] Murphy K. Machine learning - a probabilistic perspective [M/OL]. Cambridge, MA: MIT Press, 2012: 62-63 [2022-03-06]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09332480.2014.914768>.
- [16] Fridman A J, Yang X, Vilgis V, et al. Brain structure and parasympathetic function during rest and stress in young adult women [J]. *Brain Structure and Function*, 2021, 226(7): 1195-1207.
- [17] Coffman C A, Kay J J M, Saba K M, et al. Predictive value of subacute heart rate variability for determining outcome following adolescent concussion [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(1): 161.
- [18] Greco A, Faes L, Catrambone V, et al. Lateralization of directional brain-heart information transfer during visual emotional elicitation

- [J]. American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2019, 317(1): R25 – R38.
- [19] Faes L, Marinazzo D, Jurysta F, et al. Granger causality analysis of sleep brain – heart interactions[C]// 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO). IEEE, 2014; 5 – 6.
- [20] Li P Y, Huang X Y, Zhu X Y, et al.  $L_p(p \leq 1)$  norm partial directed coherence for directed network analysis of scalp EEGs[J]. Brain Topography, 2018, 31(5): 738 – 752.
- [21] Vecchio F, Babiloni C, Buffo P, et al. Inter – hemispherical functional coupling of EEG rhythms during the perception of facial emotional expressions[J]. Clinical Neurophysiology, 2013, 124(2): 263 – 272.
- [22] Almahasneh H, Kamel N, Khan D M. Variation in brain's effective connectivity due to driving using partial directed coherence [C]// 2018 IEEE International Conference on Automatic Control and Intelligent Systems (I2CACIS). IEEE, : 67 – 70.
- [23] Abukonna A, Yu X L, Zhang C, et al. Volitional control of the heart rate[J]. International Journal of Psychophysiology, 2013, 90(2): 143 – 148.
- [24] Yu X L, Zhang C, Su L F, et al. Estimation of the cortico – cortical and brain – heart functional coupling with directed transfer function and corrected conditional entropy[J]. Biomedical Signal Processing and Control, 2018, 43: 110 – 116.
- [25] Schreiber T. Measuring information transfer[J]. Physical Review Letters, 2000, 85(2): 461 – 464.
- [26] Faes L, Marinazzo D, Jurysta F, et al. Linear and non – linear brain – heart and brain – brain interactions during sleep[J]. Physiological Measurement, 2015, 36(4): 683 – 698.
- [27] Kumar M, Singh D, Deepak K K. Identifying heart – brain interactions during internally and externally operative attention using conditional entropy[J]. Biomedical Signal Processing and Control, 2020, 57: 101826.
- [28] Faes L, Marinazzo D, Stramaglia S, et al. Predictability decomposition detects the impairment of brain – heart dynamical networks during sleep disorders and their recovery with treatment[J]. Philosophical Transactions Series A, Mathematical, Physical, and Engineering Sciences, 2016, 374(2067): 20150177.
- [29] Zhang Y, Chen X, Pang X, et al. Multiscale multivariate transfer entropy and application to functional corticocortical coupling[J]. Journal of Neural Engineering, 2021, 18(4).
- [30] Yang J, Pan Y, Luo Y X. Investigation of brain – heart network during sleep[C]// 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society. IEEE, 2020: 3343 – 3346.
- [31] Jun M, Jun W. Analysis of sleep signals based on permutation symbolic transfer entropy[C]// Proceedings of the 3rd Annual International Conference on Electronics, Electrical Engineering and Information Science (EEEIS 2017): Atlantis Press, 2017: 365 – 371.
- [32] 王旭文. 基于多变量符号转移熵的心电信号研究[J]. 微型机与应用, 2016, 35(23): 59 – 61.
- [33] Lin I M, Fan S Y, Yen C F, et al. Heart rate variability biofeedback increased autonomic activation and improved symptoms of depression and insomnia among patients with major depression disorder[J]. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience; The Official Scientific Journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology, 2019, 17(2): 222 – 232.
- [34] Wu X, Zhang Y, Luo W T, et al. Brain functional mechanisms determining the efficacy of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in primary insomnia[J]. Frontiers in Neuroscience, 2021, 15: 609640.
- [35] Zhang L L, Wu H L, Zhang X Y, et al. Sleep heart rate variability assists the automatic prediction of long – term cardiovascular outcomes[J]. Sleep Medicine, 2020, 67: 217 – 224.
- [36] Druschky K, Lorenz J, Druschky A. Effects of respiratory rate on heart rate variability in neurologic outpatients with epilepsies or migraine: A preliminary study[J]. Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre, 2020, 29(4): 318 – 325.
- [37] Miglis M G. Migraine and autonomic dysfunction: Which is the horse and which is the jockey? [J]. Current Pain and Headache Reports, 2018, 22(3): 19.
- [38] Myers K A, Sivathamboo S, Perucca P. Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? [J]. Epilepsia, 2018, 59(12): 2169 – 2178.
- [39] Yang Z, Liu H Y, Meng F G, et al. The analysis of circadian rhythm of heart rate variability in patients with drug – resistant epilepsy[J]. Epilepsy Research, 2018, 146: 151 – 159.
- [40] Rajcani J, Solarikova P, Brezina I. Allergy and high trait anxiety are related to increases in heart rate variability: results of naturalistic long – term design study[J]. European Annals of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 50(1): 19 – 27.
- [41] 张林, 钟艳, 全淑林, 等. 柴胡疏肝散加味治疗脑卒中后焦虑障碍的临床疗效及其对心率变异性的影响[J]. 中国全科医学, 2018, 21(9): 1104 – 1108.
- [42] Feng C L, Cao J Q, Li Y L, et al. The pursuit of social acceptance: aberrant conformity in social anxiety disorder[J]. Social Cognitive and Affective Neuroscience, 2018, 13(8): 809 – 817.
- [43] Gaebler M, Daniels J K, Lamke J P, et al. Heart rate variability and its neural correlates during emotional face processing in social anxiety disorder[J]. Biological Psychology, 2013, 94(2): 319 – 330.
- [44] Melnikov M Y. The Current evidence levels for biofeedback and neurofeedback interventions in treating depression: A narrative review [J]. Neural Plasticity, 2021, 2021: 8878857.
- [45] Batselø E, Stefaniak N, Fantini – Hauwel C. Resting heart rate variability moderates the relationship between trait emotional competencies and depression [J]. Personality and Individual Differences, 2019, 138: 69 – 74.
- [46] Bengtsson J, Bodén R, Olsson E M G, et al. Autonomic modulation networks in schizophrenia: The relationship between heart rate variability and functional and structural connectivity in the brain[J]. Psychiatry Research; Neuroimaging, 2020, 300: 111079.
- [47] Wang X F, Li S J, Wu W Q. Effects of medical biofeedback trainings on acute stress by hybridizing heart rate variability and brain imaging [J]. Multimedia Tools and Applications, 2020, 79(15/16): 10141 –



10155.

[48]Huang W L,Liao S C,Gau S S F. Association between stroop tasks and heart rate variability features in patients with somatic symptom disorder[J]. Journal of Psychiatric Research,2021,136:246 – 255.

[49]Koza J R,Bennett F H,Andre D, et al. Automated design of both the topology and sizing of analog electrical circuits using genetic programming [M]. Artificial Intelligence in Design96. Berlin;Springer. 1996; 151 – 170.

[50]Kar K,Kubilius J,Schmidt K,et al. Evidence that recurrent circuits are critical to the ventral stream’s execution of core object recognition behavior[J]. Nature Neuroscience,2019,22(6): 974 – 983.

[51]Kar K,DiCarlo J J. Fast recurrent processing via ventrolateral prefrontal cortex is needed by the primate ventral stream for robust core visual object recognition[J]. Neuron,2021,109(1):164 – 176.

[52]Zhuang C,Yan S,Nayebi A, et al. Unsupervised neural network models of the ventral visual stream[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2021,118(3): e2014196118.

[53]Luguev T,Seuß D,Garbas J U. Deep learning based affective sensing with remote photoplethysmography [C]// 54th Annual Conference on Information Sciences and Systems ( CISS). IEEE,2020;1 – 4.

[54]Chen Z H,Wu M,Wu J Y,et al. A deep learning approach for sleep – wake detection from HRV and accelerometer data [C]//2019 IEEE EMBS International Conference on Biomedical & Health Informatics. IEEE,2019;1 – 4.

[55]Hwang B,You J,Vaessen T, et al. Deep ECGNet: An optimal deep learning framework for monitoring mental stress using ultra short – term ECG signals[J]. Telemedicine Journal and e – Health: The Official Journal of the American Telemedicine Association, 2018, 24 (10):753 – 772.

[56]Oskooei A,Chau S M,Weiss J, et al. DeStress: Deep learning for unsupervised identification of mental stress in firefighters from heart – rate variability (HRV) data [M]. Explainable AI in Healthcare and Medicine. Berlin; Springer. 2021; 93 – 105.

[57]Ghafourian M S, Teshnehlab M, Moradi M H, et al. Some Aspects of Epilepsy [M/OL]. Reno; MedDocs Publishers LLC, 2021;1 – 6 [2022 – 03 – 06]. <http://meddocsonline.org/some – aspects – of – epilepsy2.html#X>.

(收稿日期:2022 – 01 – 20)