

重庆大学

硕士学位论文

心率变异信号临床分析技术的研究

姓名：肖冬萍

申请学位级别：硕士

专业：电气工程

指导教师：杨浩

20041124

## 摘 要

心率变异 (HRV) 信号蕴涵了有关心血管系统神经及体液调节的大量信息, 通过检测患者的心率数据, 可得到许多有关自主神经系统状态的信息。HRV 作为一种方便、无创、定量、实用的心脏自主神经功能检测和评价的手段, 已成为理论和临床研究的热点之一。

本课题主要着眼于“心率变异数据临床分析技术的研究”, 目的是研究一套适合临床心率变异分析的算法, 对各类心率变异数据进行分析。课题来源于两个方面: 一是与重庆医科大学附属第一医院合作的重庆市科委项目“心率变异各频段与自主神经内在关系的研究”; 二是与成都迪康医用数字设备有限公司合作开发“自主神经分析仪”。

研究内容和结果主要有以下几个方面:

1) 心率变异信号预处理, 包含对原始心电信号的滤波、特征点标定、剔除异位搏动、RR 间期的均匀重采样等。

2) 研究、比较周期图法和 AR 模型法两种功率谱估计方法, 选择适当的方法对所采集的心率变异数据进行频域分析。

3) 设计阿托品和倍他乐克的对比药物试验, 探讨心率变异各频段与自主神经的内在关系, 特别是 ULF 与交感神经的关系。结果显示 HF 反映迷走神经活性, ULF 可以较好地反映纯交感神经的作用, VLF 和 LF 反映迷走和交感的共同作用。

4) 统计和对比正常人、高血压患者、冠心病患者的各项心率变异指标, 研究高血压、冠心病对自主神经功能的影响, 提供正常值参考范围。结果显示高血压、冠心病等患者心率变异各时域指标降低, 总功率减少, HF 降低, VLF/HF 比值增大。说明高血压、冠心病等心血管疾病会导致自主神经功能受损, 迷走神经兴奋性降低, 交感神经活性相对增强。

5) 探讨非线性动力学分析方法在心率变异中的应用。本文选择 RR 间期散点图 (包括定性描述和定量计算)、相关维数和最大 Lyapunov 指数, 对药物试验数据进行了分析。结果显示散点图能够非常直观地反映出心率变异性正常与否; 而无论何种原因造成自主神经的平衡被破坏, 心脏的复杂度降低, 相关维数均会减小; 其中当交感神经兴奋性起主导作用时, 最大 Lyapunov 指数增大, 反之减小。

6) 选择适合心率变异性研究的时频分析方法。本文选择了 Cohen 类双线性时频分布指数分布, 并且在具体实现时采用滑动离散指数分布, 能够有效地提取

HRV 信号的时、频特征，抑制交叉项的影响。

**关键词：**心率变异，自主神经，功率谱估计，非线性动力学，时频分布

## ABSTRACT

The Heart Rate Variability (HRV) signal contains mass information, which concerns the cardiovascular nervous system and the body fluid. Much information about the status of autonomic nervous system can be obtained by means of examining patients' heart rate. HRV is considered as a convenient, non-invasive, quantitative and practical measure to detect and evaluate the function of heart's autonomic nervous system. It has become one of the hotspots in clinic and theory study.

The task put a view to the study of HRV clinic analysis technology, which aims at research a series of fit arithmetic for clinic HRV analysis. The task roots in two aspects: one is the project of Chongqing Scientific Committee ---Study on the relation between each frequency segment of HRV and autonomic nervous, and the copartner is the first affiliated hospital of Chongqing Medical University; another is the exploitation of autonomic nervous analyzer which cooperates with Chengdu Dikang medical digital equipment Ltd.

The contents and outcomes of the study are mainly showed as follows:

1) Preprocessing HRV signal. It contains designing filters for original ECG signal, detecting the key points of ECG, eliminating ectopic rhythms, even sampling the R-R intervals etc.

2) Studying and comparing the two methods of computing power spectral density (PSD) that are periodogram and AR model. According to some special signal, the proper method will be chosen for HRV analysis in the frequency domain.

3) Designing the contrastive medicine experiments between Atropine and Betaloc to discuss the inter-relation between HRV and autonomic nervous system, especially the relation between ULF and sympathetic nerve. The outcome shows that HF reflects the activity of vagus nerve, ULF reflects the function of sympathetic nerve better, and VFL and LF show the co-function of sympathetic nerve and vagus nerve.

4) Computing and comparing HRV indexes among healthy person, the patients suffering from hypertension or coronary heart disease. It is to study hypertension and coronary heart disease's effect on the autonomic nervous' function, and offer the normal reference scope. The outcome shows that cardiovascular diseases can damage the function of autonomic nervous system, reduce the vagus activity, and relatively

enhance the sympathetic activity. It behaves in reducing each time-domain index, eliminating total power, dropping absolute HF power, increasing VLF/HF ratio.

5) Discussing the nonlinear dynamic analysis methods for HRV. This paper chooses the Poincare Plot of R-R intervals, fractal correlative dimension and Lyapunov index to analyze the data of medicine experiments. The RR intervals plot can directly reflect whether the heart rhythm is normal. No matter what cause to damage the balance of autonomic nervous, the fractal correlative dimension will reduce. And when sympathetic nerve excitability acts dominantly, the Lyapunov index will eliminate.

6) Choosing a fit time-frequency analysis method to study HRV. This paper selects Exponential Distribution(ED) that belongs to bi-linear distribution of Cohen class, and applies Running Window Exponential Distribution (RWED) for programming. It can effectively reveal the characters of HRV signal both in time domain and frequency domain, and restrain the across- term.

**Keywords:** heart rate variability (HRV), autonomic nervous system,  
power spectral density (PSD), nonlinear dynamics,  
time-frequency distribution

# 1 绪 论

## 1.1 前言

心率变异 (Heart Rate Variability, HRV) 是指逐次心搏间期之间的微小变异, 通常情况下指窦性心律的微小涨落。

经典的体内平衡理论认为, 在正常状态下, 心血管系统及其它生理系统是稳定的, 心率明显的不规则涨落主要是由外部影响产生。也就是说, 在稳定状态下心率应是恒定的。但后来的研究发现事实并非如此。1965 年 Hon 和 Lee<sup>[1]</sup>在胎儿产程监测中发现, 当胎儿心率变异性降低时, 提示胎儿呼吸窘迫; 70 年代, 美国的 Womack 首先用 HRPS 分析呼吸和窦性心律失常的关系; 1978 年, Wolf<sup>[2]</sup>等首先提出心率变异程度可能是急性心肌梗塞后死亡的一种预报因子, 从而引起了心血管领域对心率变异性研究的浓厚兴趣。随后, 众多学者针对动物及人体研究 HRV。大量结果表明, 受到人体自身生理变化和外部环境等影响, 心脏会进行自我调控, 改变心率的快慢, 使之在满足稳定性的基础上又具有高度的适应性和灵活性, 以应付不可预见的多变环境中出现的种种突然变化。健康人的心率即使在静息状态下也是有波动的, 这是一种正常的生理现象。相反, 如果一个人无论年龄、体位、营养状况、活动和情绪如何, 窦性搏动的周期恒定不变或变化很小, 即 HRV 降低, 倒是一种不良的征兆。

产生心率波动的因素非常复杂, 这些因素包括生理方面的和病理方面的<sup>[3]</sup>(生理因素有: 年龄、体温、运动状况、脑的高级神经活动、中枢神经系统的自发性节律活动、呼吸活动以及由压力、化学感受器导入的心血管反射活动、海拔高度等; 病理因素包含一些心血管方面的疾病和与神经系统有关的疾病等)。所有这些因素的作用最终通过心脏自主神经系统 (Autonomic Nervous System, ANS) 的综合调节作用体现出来。

自主神经系统包含交感神经 (Sympathetic Nerve)、迷走神经 (Vagus Nerve) 以及位于心血管系统和其他脏器中的反射器, 这些反射器有压力传感器、心房传感器、冠脉化学传感器、颈动脉化学传感器、肺充气反射器等。迷走神经支配着窦房结、房室通路和心房肌。迷走神经为心脏抑制神经, 迷走神经兴奋时, 可抑制窦房结的自律性, 降低心房的应激性, 减弱心房和心室的收缩性, 收缩时间延长, 传导速度减慢, 心率降低。窦房结对迷走神经刺激响应的潜伏期很短, 在刺激作用后的第一个或第二个心搏中, 心率就降低了。刺激停止后, 心率很快恢复到刺激前水平, 恢复过程不长于 5s。交感神经末梢支配整个心脏, 包括窦房结、房室传导通路、心房肌、心室肌等。交感神经为心脏促进神经, 交感神经活性增

强可提高心脏起搏点的自律性,使心率提高、收缩力增大、收缩期缩短。心脏对交感刺激响应的潜伏期大约为 5s,然后心率渐渐增加,在 20~30s 内达到稳定水平。在大多数情况下,这两个分支中,有一个分支起主导作用。在静息状态下,迷走神经作用占支配地位。随着运动水平的增加,交感神经活性增强,迷走神经活性减弱。对心率的综合影响反映了两种因素的相互作用和动态平衡<sup>[4]</sup>。可见 HRV 信号蕴含了有关心血管调节的大量信息,提取和分析这些信息可以定量评估心脏交感神经和迷走神经活动的紧张性、均衡性及其对心血管系统活动的影响,从而加深对心脏自主神经调节机理的了解。心率变异性分析的实质就是分析心率的差异性,其生理学基础是自主神经系统活动及其对心血管系统的影响。

## 1.2 国内外研究现状

### 1.2.1 心率变异研究方法的发展

由于心率变异分析具有重要的临床应用价值,因此吸引了不少研究者,取得了一些研究成果。

在 HRV 研究的初期,各种文献报道所选用的分析方法和指标众多,定义也不尽相同。为了规范心率变异的研究和临床应用,1994 年欧洲心血管病学会(European Society of Cardiology)和北美心脏起搏和电生理学会专题委员会(NASPE, North American Society of Pacing and Electrophysiology)共同组成了包括数学、工程、生理和临床方面知名专家的专题委员会,讨论制定方案。具体包括五个方面的内容:指标命名的标准化和确切的定义;测量方法的标准化;确定与生理和病理的相关性;介绍近年来的临床应用情况;研究展望。1995 年专题委员会完成了上述任务,并在美国心血管病学会主办的《循环》杂志(Circulation)上发表了长篇专题报告<sup>[5]</sup>,具有权威的指导性。为促进我国心率变异研究工作的正常发展,提高研究工作的科学性和有效性,并与国际上制定的心率变异检测标准接轨,中国心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组于 1998 年在《中华心血管病杂志》上发表了《心率变异性检测临床应用的建议》<sup>[6]</sup>。这些标准的制定,促进了心率变异时域分析法和频域分析法的发展和完善。

时域分析法(time-domain analysis method)是对采集的按时间顺序排列的心搏间期数值,直接进行统计学和几何学分析。一般用于描述较长时间(24h)HRV 的大小,就自主神经系统对心率的调控做出总的概括性的评价。时域方法计算简单,指标意义直观、明确,医务人员比较熟悉,因此很早就用于临床。但时域方法丢失了信号的时序信息,不够全面,敏感性和特异性差,不能进一步区分交感和副交感神经的活性,不能单独作为诊断标准,必须与频域分析相结合。

频域分析法(frequency-domain analysis method)是利用数学转换方法计算心

率变异信号的功率谱密度, 可以比较细致地观察交感和迷走神经的调控作用, 弥补时域分析的不足。实验及临床研究表明: 1) 高频成份 (High Frequency, HF, 0.15~0.4Hz) 受呼吸影响较大, 可引起心脏迷走传出活动的节律变化, 传向窦房结使心率产生与呼吸节律相一致的波动, 故 HRV 的 HF 功率作为反映迷走神经活性的指标。2) 低频成分 (Low Frequency, LF, 0.04~0.15Hz) 发生变化的机理较为复杂, 受压力感受器、温度、血管紧张素系统活动等多种因素影响, 受交感和迷走活动的共同调节。有动物及人体试验证实, 采取使交感神经和迷走神经平衡转为交感神经占优势的措施 (如直立体位、血压下降、运动等), 可使 LF 成份增加, HF 成份减少, 而给予阿托品后 HF 成份显著减小; 反之, 有使迷走神经兴奋的措施 (如头低位、体位倾斜、节拍呼吸等), 可致 LF 的成份减少, HF 成份增加。而 LF/HF 比值可反映交感神经和迷走神经活动的均衡性。3) 极低频 (Very Low Frequency, VLF, 0.0033~0.04Hz) 是短时 HRV 分析的最低频段, 有文献提出可作为交感神经活动的指标。4) 超低频 (Ultra Low Frequency, ULF, <0.0033Hz) 生理意义不明。目前频域分析存在的问题是 HRV 各频段与自主神经之间的关系还远远没有全面得到揭示, 如 HF、LF 所代表的生理变化的实质尚待进一步研究, 而占总功率一半以上的 VLF 及 ULF 的内涵迄今还无定论, 特别是对 ULF 的研究目前还尚无报道。

对心率变异信号进行功率谱分析, 无论采用周期图法或 AR 模型, 其前提都是假设 HRV 信号为平稳信号。随着对 HRV 的生理和病理意义进行深入和广泛地研究, 人们发现心率受诸多因素的影响, 心率变异信号表现出较强的随机性和非平稳性, 是时变信号。近年来提出的时频分析方法 (time-frequency analysis method) 是针对频谱随时间变化的不确定性信号和非平稳随机信号发展起来的, 它既能反映信号的频率内容, 也能反映该频率内容随时间变化的规律。时频分析方法是一种心率变异性研究的新兴方法。目前采用小波变换<sup>[7-8]</sup> 是一个热点。小波变换是一种线性时频表示, 其主要思想是在整个时频平面上选择具有可变时、频分辨率的基函数, 使得它在高频区域能够提供高的时间分辨率, 而在低频区域能够提供高的频率分辨率。另一类主要的时频表示是 Cohen 类双线性时频分布, 其中的维格纳分布及平滑维格纳分布应用多有报道。为了解决维格纳分布交叉项大的缺点, 又产生了如谱图、巴特沃思分布、锥型核分布、指数分布等各种改进的双线性时频分布。

随着近年来非线性混沌理论的发展, 尤其是针对时间序列的非线性动力学分析方法 (nonlinear dynamics analysis method) 的研究, 不断有文献将这些理论上的成果应用于心率变异分析。最早提出心率变异混沌性质的是 Bobloyantz 和 Destexhe, 他们估算了 4 个正常人 HRV 信号的功率谱、自相关函数、相图、Poincare



截面、关联维数、李氏指数和哥氏熵<sup>[9]</sup>。其后 Goldberger 等人<sup>[10-11]</sup>又作了进一步肯定和发展,主要的结论有<sup>[12]</sup>: 1) HRV 的功率谱密度是宽带的,具有  $1/f$  的谱成分。这种类型的功率谱在无限维动力系统及间歇性的混沌动力系统的混沌吸引子中也发现了; 2) 估算 HRV 的关联维数为有限值,这说明 HRV 的动力学自由度的数目是有限的,而理论上随机噪声的自由度为无穷; 3) HRV 不存在单一的时间尺度,具有统计自相似性。所有结果表明 HRV 信号不是完全随机的,而是具有某种规律性,即是一种混沌信号。非线性动力学分析方法很多,运用于 HRV 分析的主要有: 散点图、关联维数、Lyapunov 指数等。

### 1.2.2 心率变异检测的临床应用

根据国内外的临床研究结果,可推测一些心血管疾病或非心血管的发生或病程进展与自主神经的失衡有关。

#### 1) 急性心肌梗塞的心脏猝死

HRV 降低是预测急性心肌梗塞 (AMI) 患者发生心脏性猝死和恶性室性心律失常危险的独立指标之一。早在 1978 年 Wolf 等人就发现 AMI 与 HRV 降低之间的关系; Kleiger<sup>[13]</sup>等系统记录了 808 名患者发生 AMI 约两周后的动态心电图,测算 HRV, 4 年随访结果: HRV 标准差小于 50ms 患者的死亡率为 HRV 标准差大于 100ms 患者的 4 倍。一般认为, AMI 造成心脏猝死是由于室性心动过速诱发恶性心律失常所致。心肌细胞的电稳定性依赖于交感神经、迷走神经和体液调节之间的平衡。交感神经兴奋可降低室颤阈,而迷走神经兴奋可提高室颤阈,具有一定保护作用。一旦迷走神经活性降低,易发生猝死<sup>[14]</sup>。因此, HRV 分析对 AMI 心脏猝死发生机制的研究及其临床治疗、监护、预后评估等均具有重要意义。

#### 2) 充血性心力衰竭<sup>[15]</sup>

心血管功能的神经内分泌调节是充血性心力衰竭血流动力学的重要生理机制。患者的心率变异性指标明显降低,频谱的 LF、HF 都比正常人小,且随着病情的发展而加剧,尤其是高频段的减小,使 LF/HF 增大。说明病人的交感神经、迷走神经均受到损害,而迷走神经损害更为显著,交感神经张力相对占优势。心衰时自主神经功能调节受损,造成 HRV 下降的原因可能是: 内源性神经激素系统激活,交感神经系统活性增加,递质释放增加直至耗竭; 压力感受器受损,对生理刺激的响应性降低,致使心脏自主神经调节功能受损。

#### 3) 高血压病<sup>[16-17]</sup>

交感神经系统对维持和调节正常血压起决定作用。抑制交感神经系统的药物,如  $\beta$  受体阻滞剂,能有效地降低血压,说明交感神经张力增加可能参与了原发性高血压发病的始动机制,也可以评估病情。研究表明,原发性高血压的 HRV 中 LF 成份增大, HF 成份减少, LF/HF 比值增大,表明交感神经活性增高,迷走神

经活性降低,且这种 HRV 变化与高血压程度呈正相关。

#### 4) 糖尿病<sup>[18]</sup>

糖尿病患者并发自主神经损坏,其 HRV 的 LF、HF 均低于正常人且其异常程度与自主神经损坏程度一致,而与高血糖的程度及糖尿病性微血管病变程度无肯定的关系。因此认为 HRV 分析是早期诊断糖尿病性自主神经病损的敏感方法。

#### 5) 心脏移植<sup>[19]</sup>

心脏移植时,被移植的心脏短期内被看作神经状态的离体心脏,完全不受自主神经控制,致使 HRV 明显降低或消失。如果移植成功,在恢复期,被移植的心脏受患者自身自主神经的调节,HRV 逐步增加,其谱分布日益接近健康人。因此,HRV 谱分析可作为判断移植心脏去神经状态及再生过程、观察心脏移植是否成功、有无排斥反应及移植心脏神经调节状态的重要方法。

#### 6) 检测生理年龄<sup>[20-21]</sup>

伴随着年龄的增长,交感、迷走神经的压力感受器在血流动力系统调节中的作用随之发生变化,频谱中的 LF 随年龄的增加而降低,说明交感神经的张力降低;而老年人的 HF 的降低更显著,说明迷走神经张力下降更大。其他的 HRV 指标,老年人较之年轻人也明显降低。

#### 7) 药物效果<sup>[22-25]</sup>

具有改善 HRV 作用的药物,如 ACEI、阿托品、 $\beta$  受体阻滞剂、索他洛尔等可能有利于延缓某些心血管疾病的病情,改善预后;而某些药物对 HRV 存在不良的影响。药物引起 HRV 改变,对于患者尤其是高危患者的预后有着不可忽视的影响。

近 10 年来的大量临床医学研究证明:急性心肌梗塞、充血性心衰、高血压、冠心病等心血管病患者的 HRV 都较正常人有显著的降低。由此可见,HRV 的研究对心血管疾病的早期诊断、病中监护及预后评估均有重要意义。此外 HRV 分析还应用于心脏移植、昼夜节律变化、药物影响等研究领域。总之,HRV 作为一种方便、无创、定量、实用的心脏自主神经功能检测和评价的手段,已成为临床和理论研究的热点之一。

### 1.2.3 存在的问题

HRV 分析方法已取得了较大进展,它的时域分析法和频域分析方法理论成熟,临床应用较广泛。但心率变异性对各种因素的影响较为敏感,不同人之间、甚至是同一个人在不同的状态下差异都较大。加之各类分析仪器对原始信号的处理方法不同、功率谱求解方法不同,目前尚未有统一的时、频数值指标。

通过时频方法和非线性动力学分析 HRV 正处于研究阶段,是有价值的研究方向。时频分析目前只限于通过时频三维谱图、等高线、彩色编码强度图等直观

地显示 HRV 的变化, 没有具体的指标。一些改进方法的物理意义还需进一步解释。而 HRV 的非线性动力学的各指标也没有临床上的对照标准。

要使 HRV 分析成为一项常规临床检查方法, 还需解决以下两方面的问题: 首先是不同的病理状态下 HRV 改变的病理生理机制尚需进行更深层的探索; 另一方面是确定各种方法测定的 HRV 正常值。另外, 各种方法之间的比较研究还十分缺乏, 对不同方法的技术处理和优化也还需作大量的工作。

### 1.3 本课题的主要研究内容和意义

本课题主要着眼于“心率变异信号临床分析技术的研究”, 目的是研究一套适合临床 HRV 分析的算法, 对各类 HRV 信号进行时域指标、频域指标和非线性动力学参数的计算, 对时频分布进行分析; 然后统计结果, 讨论正常值参考范围, 探索 HRV 各频段功率受药物、疾病影响的规律, 形成以 HRV 指标为参考的自主神经功能评价标准体系。

课题来源两个方面: 一是与重庆医科大学附属第一医院合作的重庆市科委项目“心率变异各频段与自主神经内在关系的研究”; 二是与成都迪康医用数字设备有限公司合作开发“自主神经分析仪”(该仪器已在重庆医科大学附属第二医院和重庆市第三人民医院进行了临床试验)。

本课题主要内容有以下几个方面:

- 1) 心率变异信号的获取, 包含: 原始心电信号的预处理、特征点(R点)标定、剔除异位搏动、RR 间期的均匀重采样等;
- 2) 深入研究心率变异时域、频域分析方法; 系统地阐述随机信号功率谱估计的各种方法; 讨论各量化指标所反映的生理意义, 指出采用时域、频域分析方法进行临床分析的注意事项;
- 3) 设计并进行心血管药物阿托品和倍他乐克的对比试验, 通过对 30 分钟的 HRV 信号分析和研究, 探索心率变异各频段与自主神经内在关系, 特别是 ULF 与自主神经功能的关系和变化规律;
- 4) 统计和对比 27 例正常人、55 例高血压患者、24 例冠心病患者和 7 例高血压并发冠心病患者的各时域、频域 HRV 指标, 研究高血压、冠心病对自主神经功能的影响, 提供正常值参考范围;
- 5) 阐述心率变异非线性动力学分析的意义, 探讨非线性动力学分析方法在 HRV 中的应用, 提出 RR 散点图、相关维数、最大 Lyapunov 指数的计算和评价方法, 并将其用于临床药物试验数据的分析;
- 6) 选择适合心率变异性研究的时频分析方法, 详细讨论 Cohen 类双线性时、频表示。

## 2 心率变异信号的获取

心率变异表示窦性心律 (sinus rhythm) 的变化, 窦性心律是由窦房结发出的激动所形成。在正常的心脏中, 激动首先从窦房结开始, 迅速传播到心房、房室结、心室。心脏兴奋时出现的生理电位变化通过人体这个容器导体传到体表, 利用心电图机把这变动的电位差记录下来并描记为成曲线, 就是常说的心电图 (electrocardiogram, ECG)。正常人的心电图一般有 5 个波<sup>[26]</sup>, 分别为 P、Q、R、S、T 波。P 波代表心房除极化, QRS 复合波代表心室除极化, T 波代表心室复极化。一个典型的心动周期对应的心电图如图 2.1 所示。

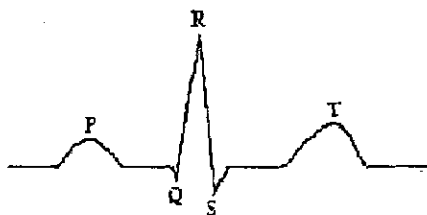


图 2.1 典型心电图

Fig.2.1 ECG model

### 2.1 原始心电信号的预处理

心电信号是幅度为  $10\mu\text{V}$ ~ $5\text{mV}$ , 频率为  $0.01\sim 100\text{Hz}$  的微小信号, 极易受各种噪声的影响, 噪声主要来源于工频干扰、基线漂移、肌电干扰、放大电路内部噪声和运动干扰等等。在进行特征点标定之前, 首先要记录到清晰的、噪声小的原始心电信号, 并进行数字滤波处理<sup>[27]</sup>。

经典的滤波器是假定输入信号  $x(n)$  中有用成分和希望除去的成分各自占有不同的频带, 有 IIR 滤波器和 FIR 滤波器两类。从性能上说, IIR 滤波器可以用较少的阶数获得较高的选择特性, 结构简单, 所用的存储单元少, 所以经济而效率高, 但它的相位是非线性的, 且选择性越好相位非线性越严重。由于 FIR 系统只有零点, 因此这一类滤波器不像 IIR 滤波器那样容易取得较好的通带与阻带衰减特征。要取得好的衰减特性, 一般要求 FIR 系统的  $H(z)$  的阶次较高。但 FIR 滤波器有自己突出的特点, 其一是系统总是稳定的, 其二是易实现线性相位, 其三是允许设计多通带 (或阻带) 滤波器。后两项都是 IIR 滤波器不容易实现的。

#### 2.1.1 低通滤波器的设计

目的是去除高频噪声干扰。选用整系数数字滤波器<sup>[28-29]</sup>, 用 IIR 结构通过零极点相消来实现 FIR 滤波器, 其主要特点是: 具有整数值的滤波器系数, 容易编  
极点相消来实现 FIR 滤波器, 其主要特点是: 具有整数值的滤波器系数, 容易编

## 2 心率变异信号的获取

心率变异表示窦性心律 (sinus rhythm) 的变化, 窦性心律是由窦房结发出的激动所形成。在正常的心脏中, 激动首先从窦房结开始, 迅速传播到心房、房室结、心室。心脏兴奋时出现的生理电位变化通过人体这个容器导体传到体表, 利用心电图机把这变动的电位差记录下来并描记为成曲线, 就是常说的心电图 (electrocardiogram, ECG)。正常人的心电图一般有 5 个波<sup>[26]</sup>, 分别为 P、Q、R、S、T 波。P 波代表心房除极化, QRS 复合波代表心室除极化, T 波代表心室复极化。一个典型的心动周期对应的心电图如图 2.1 所示。

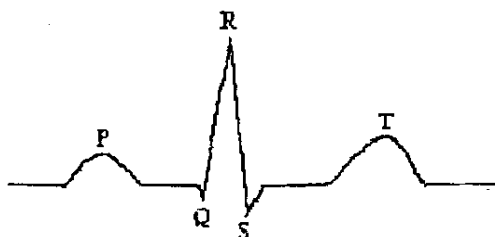


图 2.1 典型心电图

Fig.2.1 ECG model

### 2.1 原始心电信号的预处理

心电信号是幅度为  $10\mu\text{V}$ ~ $5\text{mV}$ , 频率为  $0.01\sim 100\text{Hz}$  的微小信号, 极易受各种噪声的影响, 噪声主要来源于工频干扰、基线漂移、肌电干扰、放大电路内部噪声和运动干扰等等。在进行特征点标定之前, 首先要记录到清晰的、噪声小的原始心电信号, 并进行数字滤波处理<sup>[27]</sup>。

经典的滤波器是假定输入信号  $x(n)$  中有用成分和希望除去的成分各自占有不同的频带, 有 IIR 滤波器和 FIR 滤波器两类。从性能上说, IIR 滤波器可以用较少的阶数获得较高的选择特性, 结构简单, 所用的存储单元少, 所以经济而效率高, 但它的相位是非线性的, 且选择性越好相位非线性越严重。由于 FIR 系统只有零点, 因此这一类滤波器不像 IIR 滤波器那样容易取得较好的通带与阻带衰减特征。要取得好的衰减特性, 一般要求 FIR 系统的  $H(z)$  的阶次较高。但 FIR 滤波器有自己突出的特点, 其一是系统总是稳定的, 其二是易实现线性相位, 其三是允许设计多通带 (或阻带) 滤波器。后两项都是 IIR 滤波器不容易实现的。

#### 2.1.1 低通滤波器的设计

目的是去除高频噪声干扰。选用整系数数字滤波器<sup>[28-29]</sup>, 用 IIR 结构通过零极点相消来实现 FIR 滤波器, 其主要特点是: 具有整数值的滤波器系数, 容易编

程实现，可以用来实现实时信号处理；由于具有线性相位特性，可以保证通带内的信号不发生畸变；可以根据性能需要灵活地设计滤波器的系数。

该系统的转移函数为：

$$H_{lp}(z) = \frac{1 - z^{-M}}{1 - z^{-1}} \quad (2-1)$$

$H_{lp}(z)$  的零点为  $z = e^{j(2\pi/M)k}$ ,  $k = 0, 1, 2, \dots, M-1$ ；极点为  $z = 1$ 。因此整个函数共有  $M$  个零点，只有一个极点，这些零点分布在  $|z| = 1$  的单位圆周上，并对圆周进行  $M$  等分。整个单位圆周对应圆周角频率为  $0 \sim 2\pi$ ，对应抽样频率  $0 \sim F_s$ 。设阻带截止频率为  $f_s$ ，其对应的圆周角频率为  $\omega_s = 2\pi f_s / F_s$ 。在阻带截止频率  $\omega_s$  处设置第一个过零点，即令  $2\pi/M = 2\pi f_s / F_s$ ，解得  $M = F_s / f_s$ 。

为解决 (2-1) 式滤波器幅频特性差、旁瓣大的问题，可采用  $K$  型简单整系数滤波器。该系统在  $\omega = 0$  处的幅频响应为最大值  $M^K$ ，因此需乘以衰减系数  $1/M^K$  使其归一化。最终得到的系统转移函数为：

$$H_{lp}(z) = \frac{1}{M^K} \frac{(1 - z^{-M})^K}{(1 - z^{-1})^K} \quad (2-2)$$

若取  $F_s = 1000\text{Hz}$ ,  $f_s = 100\text{Hz}$ ，可得  $M = 10$ ；并选  $K = 2$ ，则其转移函数为：

$$H_{lp}(z) = \frac{1}{10^2} \frac{(1 - z^{-10})^2}{(1 - z^{-1})^2} \quad (2-3)$$

对应的差分方程为：

$$y(n) = 2y(n-1) - y(n-2) + \frac{1}{100} [x(n) - 2x(n-10) + x(n-20)] \quad (2-4)$$

其频率特性如图 2.2 所示：

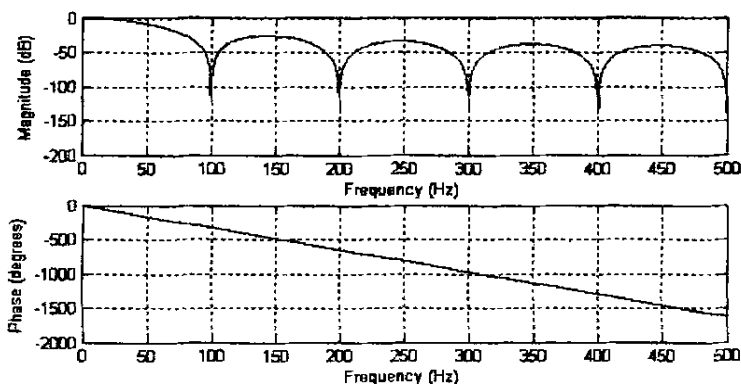


图 2.2 二型整系数滤波器频率特性

Fig.2.2 Frequency characteristics of integral coefficient digital filter with  $K=2$

若  $K=4$ ，则对应的频率特性如图 2.3 所示：

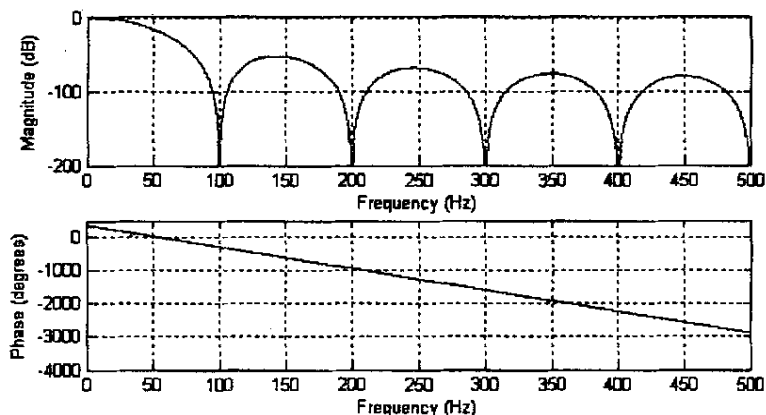


图 2.3 四型整系数滤波器频率特性

Fig.2.3 Frequency characteristics of integral coefficient digital filter with  $K=4$

两者相比，相频特性均为线性变化；对于幅频特性， $K$  越大，阻带衰减越大，旁瓣越小，但通带衰减也大，并且延时增大，需要较多的运算时间。

### 2.1.2 基线校正及 50Hz 陷波器设计<sup>[30-31]</sup>

在原始 ECG 信号中，最主要的干扰是基线漂移和工频干扰。由呼吸引起的基线漂移频率在 0.7Hz 左右，令  $f_k = 0.7\text{Hz}$ 。将滤波器的幅频特性定义为以 50 Hz 为周期，即  $f_p = 50\text{ Hz}$ ，大于 50 Hz 的频率成分则是 0 ~ 50 Hz 的重复，在 50 Hz 及其谐波点的阻带宽度取为  $2f_k$ ，使得  $H(f)$  具有严格的 50 Hz 周期性。滤波器的理想幅频特性见图 2.4。

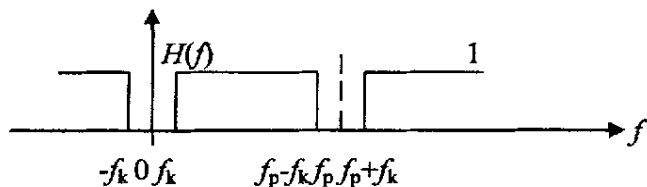


图 2.4 理想基线校正及滤除 50Hz 及其谐波的滤波器特性

Fig.2.4 Ideal characteristics of filter to remove base-line wander and interference with 50Hz

该滤波器可表示为：

$$H(f) = \begin{cases} 1 & |f - n \cdot f_p| > f_k \\ 0 & \text{其它} \end{cases} \quad (2-5)$$

$H(f)$  为周期函数，满足狄里赫利条件，可以分解为傅立叶级数，其展开式

为:

$$H(f) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} (a_n \cos(2n\pi f / f_p) + b_n \sin(2n\pi f / f_p)) \quad (2-6)$$

由于  $H(f)$  为偶函数, 由对称性有:

$$b_n = 0 \quad \frac{a_0}{2} = 1 - \frac{2f_k}{f_p}$$

$$a_n = \frac{2}{f_p} \int_{f_k}^{f_p-f_k} (1 - \cos(2n\pi f / f_p)) df = -\frac{2}{n\pi} \sin(2n\pi f / f_p) \quad (n = \dots, -2, -1, 1, 2, \dots) \quad (2-7)$$

$$\text{于是, } h(nT_p) = \begin{cases} 1 - \frac{2f_k}{f_p} & n = 0 \\ -\frac{2 \sin(2n\pi f_k / f_p)}{n\pi} & n = \dots, -2, -1, 1, 2, \dots \end{cases} \quad (2-8)$$

为了得到一个可实现的 FIR 滤波器, 其抽样响应  $h(nT_p)$  的系数必须是有限的, 并且是因果的。为此, 必须将  $h(nT_p)$  截短, 取:

$$|n| \leq (M-1)/2, \quad M \text{ 为奇数}$$

并将截短后的  $h(nT_p)$  向右移动  $(M-1)T_p/2$  个时间间隔, 得:

$$h(nT_p) = \begin{cases} 1 - \frac{2f_k}{f_p} & n = \frac{M-1}{2} \\ -\frac{2 \sin(2\pi(n - \frac{M-1}{2})f_k / f_p)}{\pi(n - \frac{M-1}{2})} & 0 \leq n \leq M-1 \text{ 且 } n \neq \frac{M-1}{2}, M \text{ 为奇数} \end{cases} \quad (2-9)$$

上式的抽样响应是在抽样频率为  $f_p = 50\text{Hz}$ , 相邻两个抽样点的时间间隔为  $T_p$  时得到的。设给定原始心电信号的抽样频率为  $F_s = 1000\text{Hz}$ , 此频率为原滤波器频率的 20 倍, 这意味着在原来的抽样间隔  $T_p$  内将抽样 20 个点, 即相邻两个抽样点的时间间隔为  $T_s = \frac{1}{20} T_p$ , 但此滤波器的有效系数及这些系数所处的位置仍不会改变, 中间多抽样的系数为零。于是, 可得到抽样频率为  $1000\text{Hz}$  时的滤波器抽样响应为:



$$h\left(\frac{F_s}{f_p} n T_s\right) = \begin{cases} 1 - \frac{2f_k}{f_p}, & n = \frac{M-1}{2} \\ -2 \sin\left(2\pi \frac{F_s}{f_p} \left(n - \frac{M-1}{2}\right) f_k T_s\right) \\ \frac{\pi\left(n - \frac{M-1}{2}\right)}{\pi\left(n - \frac{M-1}{2}\right)}, & 0 \leq n \leq M-1 \text{ 且 } n \neq \frac{M-1}{2}, M \text{ 为奇数} \\ 0 & \text{其它} \end{cases} \quad (2-10)$$

现在来确定滤波器系数的数量  $M$ 。假设抽样时间为 1 秒，抽样响应的长度  $(N-1)T_s$  不变，可得到  $(N-1)T_s = (M-1)kT_s$ ，于是

$$M = \frac{N-1}{k} + 1 \quad (2-11)$$

式中， $M$  是抽样频率为 50Hz 时滤波器系数个数， $k = \frac{F_s}{f_p} = 20$ ， $N$  是抽样频率为  $F_s$  时每秒的抽样点数。于是，可得到  $M = 51$ ，滤波器的频率特性如图 2.5 所示。

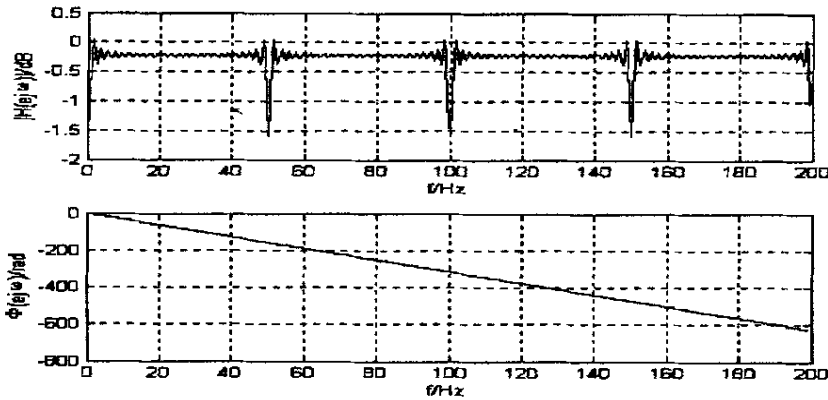


图 2.5 陷波器的幅频和相频特性

Fig.2.5 Frequency characteristics of the trap filter

由图可见，所设计的滤波器是一个以 50Hz 为周期的多阻带陷波器，阻带中心频率为 50Hz 的整数倍，其幅频特性在通频带内有较大的纹波振荡，在阻带内的陷波深度仅为 1.5dB 左右，相频特性在通、阻带内都是线性的。因此，该滤波器会使滤波后的信号在幅度上产生一定的失真，而在相位上却不会产生失真。

这种滤波器在以下两个方面需要进一步改进：一是降低通带纹波；二是提高阻带衰减。通带纹波可以通过选择特性较好的窗函数（如汉明窗、汉宁窗、凯泽窗等）对原抽样响应进行截短而得到改善，下面主要探讨如何提高阻带衰减。

一种提高阻带衰减的简单方法是调整抽样响应的系数，以使得阻带幅度在频率为  $0, 50\text{Hz}, 100\text{Hz}, \dots$  处近似为零。可以通过把原有的抽样响应系数  $h(\frac{F_s}{f_p} nT_s)$

与品质因数  $\frac{1}{1+q}$  相乘，得到新的抽样响应  $h_{cor}(\frac{F_s}{f_p} nT_s)$ ：

$$h_{cor}(\frac{F_s}{f_p} nT_s) = \begin{cases} \frac{1}{1+q} (h(\frac{F_s}{f_p} nT_s) + q) & , \quad n = \frac{M-1}{2} \\ \frac{1}{1+q} h(\frac{F_s}{f_p} nT_s) & , \quad 0 \leq n \leq (M-1) \text{ 且 } n \neq \frac{M-1}{2}, M \text{ 为奇数} \\ 0 & , \quad \text{其它} \end{cases}$$

$$q = -\sum_{n=0}^{M-1} h(\frac{F_s}{f_p} nT_s) \quad (2-12)$$

这意味着在频率  $f = 0$  时的幅度正好等于零，这是因为  $\sum_{n=0}^{M-1} h_{cor}(\frac{F_s}{f_p} nT_s) = 0$ 。

由于频谱的周期性特点，以上特性对于  $f = 50\text{Hz}, 100\text{Hz}, \dots$  处仍然成立。

改进后的滤波器特性如图 2.6 所示。

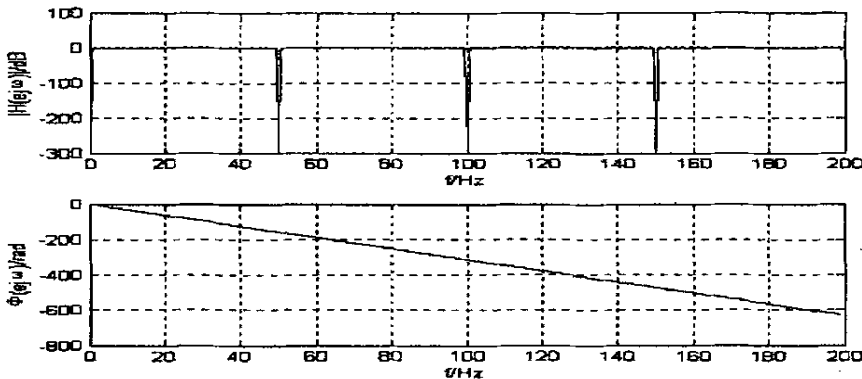


图 2.6 改进后陷波器的幅频和相频特性

Fig.2.6 Frequency characteristics of the improved trap filter

由图可见,改进后的滤波器的一个最显著的特点是其阻带衰减大大提高,由改进前的 1.5dB 提高到近 300dB;其次是其通带纹波也得到了一定的改善。

由于这种滤波器同时具有高通滤波器和陷波器的特性,因此可以同时去除基线漂移和工频 50Hz 及其各次谐波的干扰。但由于它不具有低通滤波器的特性,不能去除高频的肌电干扰。因此,在使用它之前一般要先用低通滤波器去除高频干扰。

采用以上设计的滤波器对原始 ECG 信号进行预处理,效果见图 2.7、2.8。原始信号中含有较复杂的频率成分,其中比较大的干扰出现在 220Hz 和 50Hz 处。从滤波后的波形以及对应的频谱可以看出,所设计的滤波器能够较好地去除干扰保留有用的频率成分,并保持波形的原有形状不发生畸变。

## 2.2 R 点标定

从窦房结下传的激动引起心房除极, P 波代表心房除极的电位变化,因此可用两个相邻的 P 波间期代表一个心动周期。但要准确检测 P 波比较困难,目前没有找到理想的方法对窦房结信号进行测定,其替代方法是检测 R 波,以连续两个 R 波峰的时间间隔作为一次心动的时间。如图 2.1 所示的典型心电波形,其中 Q、R、S 三个波一般称作 QRS 波群,它代表全部心室除极过程的电位变化。波形的特点是波幅大、时限短(正常人最长不超过 0.10 秒)、波形陡峭,易于识别。因此获取 HRV 信号的关键是准确标定心电图的 R 点。

QRS 波检测的方法较多,也较为成熟<sup>[27, 32]</sup>。常用的 R 峰检测方法有幅度法、斜率法和面积法,这是因为 R 波具有幅度和斜率较大的特点,但幅度法和面积法在 T 波较大时易出错。Tompkins 等采用斜率、能量和宽度综合判断的方法和一系列探测策略,可达到 R 波实时定位。Friesen 等比较了九种 QRS 波检测方法对各种噪声的敏感性,结果发现基于幅度和斜率的方法对具有肌电干扰的心电数据处理效果最好,且这种方法简便快捷,与预处理方法结合, R 波检测精度可达 95% 以上。当干扰类型较多时,采用带通滤波、非线性变换增强 QRS 波有用成分的方法更为有效。由于心电波形的复杂性,其特征和推理都具有多变性和不确定性,仅依靠数学运算的信号处理方法和符号逻辑运算的模式分析方法分析心电图,有时不能得到令人满意的结果,具有自学习、自组织、自适应和并行处理等特点的神经网络为解决上述问题提供了一个有效的方法。此外,近年来发展起来的小波变换技术,在提高 QRS 波检测算法的抗干扰性方面取得了较好的结果。

根据 QRS 波的波形特点,同时考虑到硬件采集 ECG 信号的质量及前期的预处理,本文采用分段幅值加斜率的方法标定 R 点,即分段分别设定 QRS 上升沿

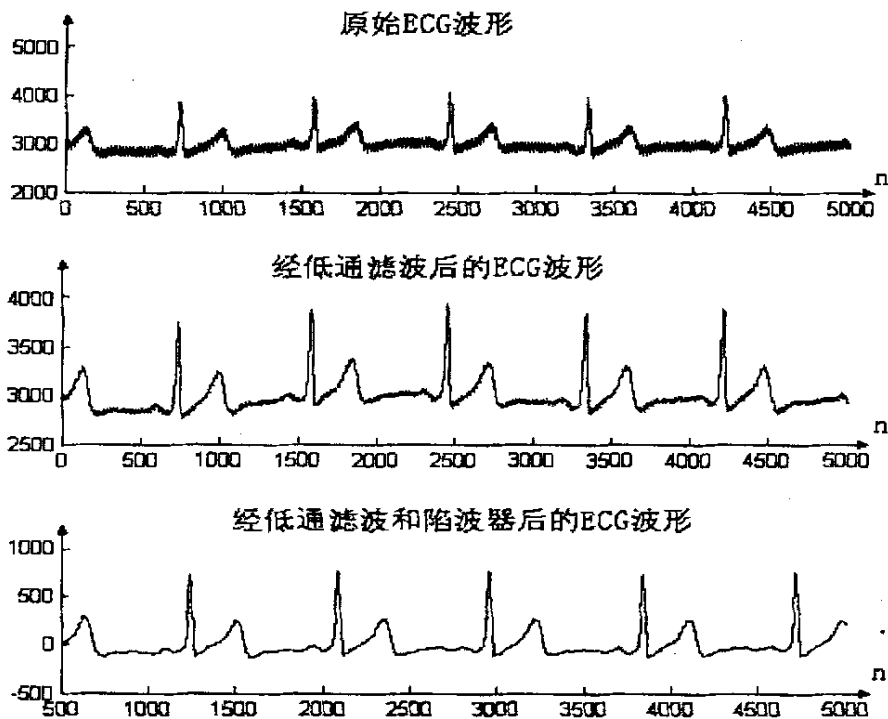


图 2.7 原始 ECG 波形及滤波后的波形比较

Fig.2.7 Comparison of ECG wave before and after filtered

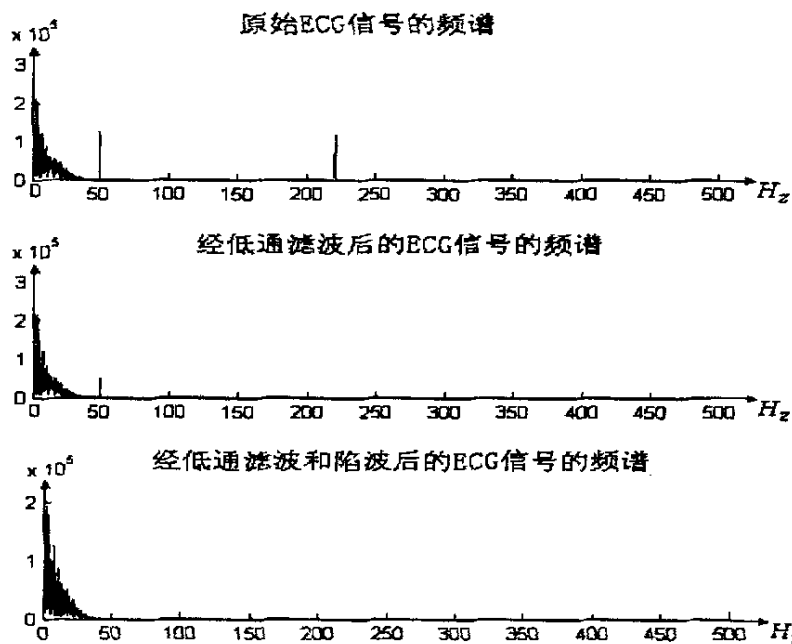


图 2.8 原始 ECG 信号频谱及滤波后的信号频谱比较

Fig.2.8 Comparison of ECG spectra before and after filtered

变化阈值  $k_1$  和下降沿变化阈值  $k_2$ ，在满足阈值条件的范围内标定最大值点为 R 点。计算流程如图 2.9 所示。

### 2.3 RR 间期的均匀重采样问题

利用 R 点位置序列，可获得逐次 RR 间期和 RR 间期均值  $\overline{RR}$ ，若  $RR_i < 0.6\overline{RR}$  或  $RR_i > 1.4\overline{RR}$ ，均认为是异常的 RR 间期并予以剔除，构成新的 RR 间期序列。这样的 RR 间期可直接用来进行时域分析，但不适用于进行频域分析。

事实上这样的 RR 间期时间序列是一个非均匀抽样序列，如果直接对该序列进行谱分析，将可能导致许多问题<sup>[33-34]</sup>。首先，这种非均匀性会影响谱分析的结果，而且这种影响的大小是不确定的，与心电数据的采样率、病人自身的心率等许多因素有关。其次，这种非均匀性会使得信号的某些含义变得不确切，如该序列的横轴将不是时间  $s$ ，而是心跳  $beat$ ，因而谱的横轴的单位不是频率  $Hz$ ，而应该是  $1/beat$ 。第三，RR 间期时间序列不仅是一个非均匀抽样时间序列，而且这种非均匀性因人而异，心跳快时采样率高，心跳慢时采样率低，即使同一个人在不同的生理条件下，如睡眠状态和运动状态等，其平均采样率差别也很大，这显然极不利于信号间的对比和分析。第四，HRV 研究的某些方面，如心率变异性与呼吸、血压等关系的研究，需要计算 RR 间期时间序列与其它生理信号之间的交叉谱，这就要求这些信号的采样单位和采样频率是一致的，RR 间期序列显然不符合这个条件。第五，非均匀采样的 RR 间期不适于进行非线性动力学分析。单时间序列进行非线性动力学分析需要相空间重构，其延时坐标映射的理论基础是将时间序列看作从系统的流到相量空间上的映射，而流上的点是等间距采样的<sup>[35]</sup>。非等间隔的 RR 间期序列不可能成为这些状态点在实数域上的像。

因此必须对 RR 间期时间序列进行一些处理，本文采用均匀重采样的方法来解决这一问题。

均匀重采样关键有两点：一是选择采样率，二是选择插值函数，目的是尽量不破坏原数据的结构。具体做法是：根据每个人的平均心动周期 ( $\overline{RR}$ ) 确定重采样频率，在总的采样时间内设置等间隔的重采样点，利用原有的 RR 间期序列进行分段三次埃尔密特插值。

根据分段三次埃尔密特插值理论<sup>[36]</sup>，

1). 构造节点  $(x_i, y_i)$ ，其中  $x_i = \sum_{j=1}^i \overline{RR}_j$ ， $y_i = \overline{RR}_i$ ， $i = 1, 2, \dots, N$ ；

2).  $x_{newn} = n \cdot \overline{RR}$  为重抽样点横坐标， $n = 1, 2, \dots, N$ ；

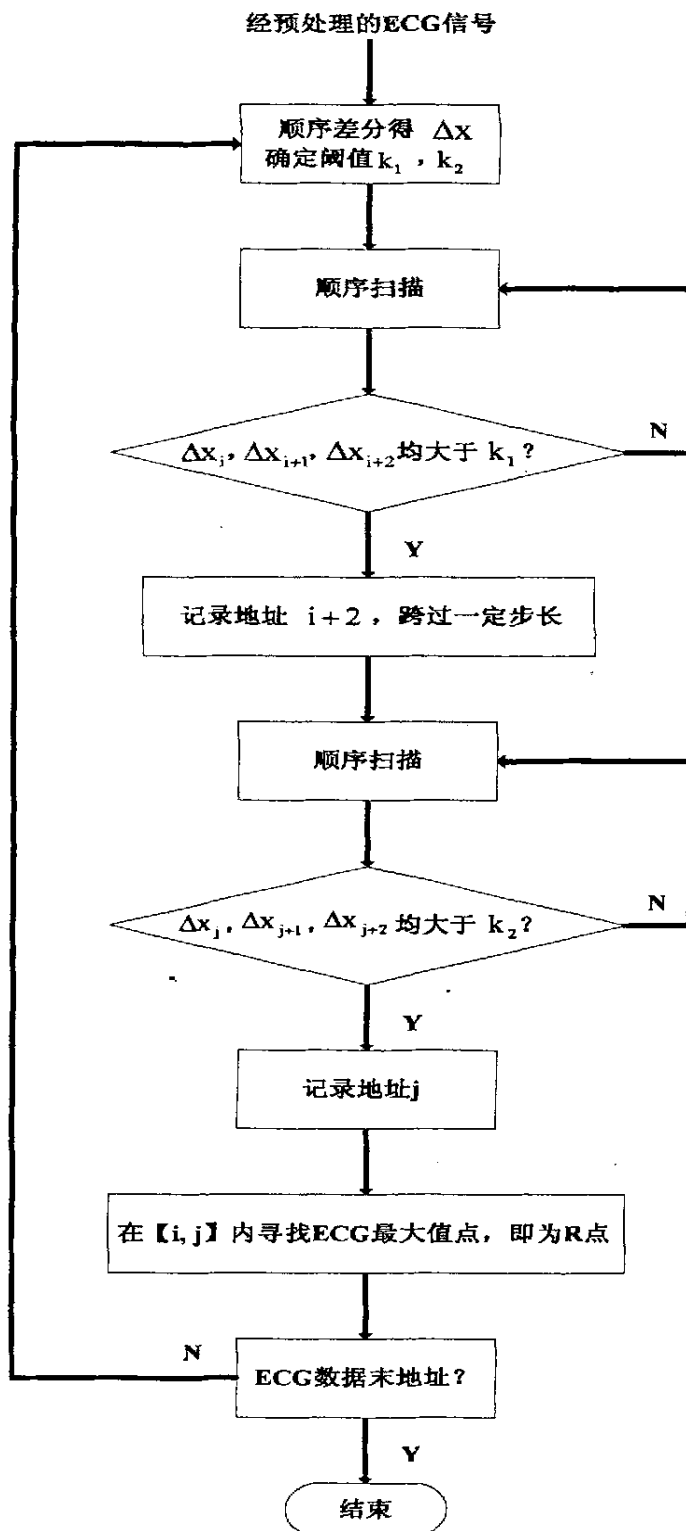


图 2.9 R 点标定流程图

Fig.2.9 Flow of R point detection

3) 设  $x_{newn} \in [x_{i-1}, x_i]$ , 则在  $x_{newn}$  上的插值函数表达式为:

$$y_{newn} = (1 + 2 \frac{x_{newn} - x_{i-1}}{x_i - x_{i-1}})(\frac{x_{newn} - x_i}{x_{i-1} - x_i})^2 y_{i-1} + (1 + 2 \frac{x_{newn} - x_i}{x_{i-1} - x_i})(\frac{x_{newn} - x_{i-1}}{x_i - x_{i-1}})^2 y_i \\ + (x_{newn} - x_{i-1})(\frac{x_{newn} - x_i}{x_{i-1} - x_i})^2 y'_{i-1} + (x_{newn} - x_i)(\frac{x_{newn} - x_{i-1}}{x_i - x_{i-1}})^2 y'_i \quad (2-13)$$

图 2.10 为均匀重抽样的示意图。

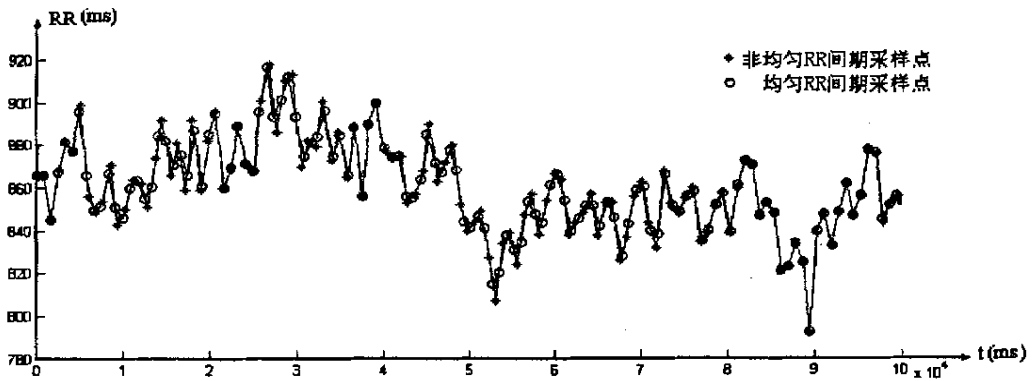


图 2.10 均匀重采样示意图

Fig.2.10 Sketch of even sampling

### 3 心率变异时域与频域分析方法

时域和频域分析法是心率变异的传统分析方法，采用的心电图记录一般有短程 5min 和长程 24h 之分。对于短程分析，要求严格控制心电采集的内外环境，确保信号是随机且稳态的。

#### 3.1 心率变异时域分析法 (time-domain analysis methods)

心率变异时域分析法是对采集的按时间顺序排列的 RR 间期数值直接进行统计学和几何学分析，指标较多。目前普遍采用的是欧美 HRV 专家委员会于 1996 年所推荐的一组指标<sup>[5]</sup>，其定义和计算式如下所示：

1) SDNN (ms): 正常窦性 RR 间期标准差

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (RR_i - \text{meanRR})^2}{N}} \quad (3-1)$$

其中  $RR_i$  为第  $i$  个 RR 间期， $\text{meanRR}$  为  $N$  个 RR 间期的均值

2) SDANN (ms): 全程纪录中每 5 分钟正常 RR 间期平均值的标准差

$$SDANN = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^M (\overline{RR}_i - \text{mean}\overline{RR})^2}{M}} \quad (3-2)$$

其中  $\overline{RR}_i$  是第  $i$  个 5 分钟的 RR 间期均值， $\text{mean}\overline{RR}$  是  $M$  个  $\overline{RR}_i$  的均值

3) rMSSD (ms): 相邻正常窦性 RR 间期差值的均方根值

$$rMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}{N-1}} \quad (3-3)$$

4) SDNNIndex (ms): 全程纪录中每 5 分钟 RR 间期标准差的平均值

$$SDNN_{\text{index}} = \frac{\sum_{i=1}^N SD_i}{N} \quad (3-4)$$

其中  $SD_i$  为第  $i$  个 5 分钟时段计算得到的 RR 间期标准差

5) SDD (ms): 相邻 RR 间期差值的标准差



$$SDSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} [(RR_{i+1} - RR_i) - \frac{(RR_{i+1} - RR_i)}{N-1}]^2}{N-1}} \approx \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (RR_{i+1} - RR_i)^2}{N-1}} \quad (3-5)$$

6) NN50 (个): 相邻 RR 间期差值 > 50ms 的心跳数。

7) PNN50 (%): NN50 占总 RR 间期数的百分比。

8) HRV 三角指数 (无量纲): RR 间期总数除以 RR 间期直方图的高。

9) TINN (ms): 全部 RR 间期排成直方图中以峰值为高的近似三角形的底宽, 其意义与 HRV 指数一样。

SDNN 和 SDANN 既反映迷走神经活性, 又反映交感神经活性。rMSSD、PNN50 反映心率快速变化 (即频域分析中的高频成分) 的程度。HRV 三角指数是利用 RR 间期描绘的直方图计算出来的, 反映心率变化的程度。其计算结果与抽样间隔直接相关。目前推荐使用  $1/128s$  ( $\approx 7.8125ms$ ) 为抽样间隔。如抽样间隔不同则计算出来的三角指数不具可比性。

RR 间期直方图反映 RR 间期的分布情况, 如图 3.1 所示。横坐标表示 RR 间期, 纵坐标表示 RR 间期的个数。直方图能较直观的反映 RR 间期变化的范围及程度, 当 RR 间期直方图高而窄时, 心率变异小; RR 间期直方图低而宽时, 心率变异大。对于正常心率, RR 间期一般集中在 400~1000ms 之间。与其相应的指标有: SDNN、HRV 三角指数、TINN。

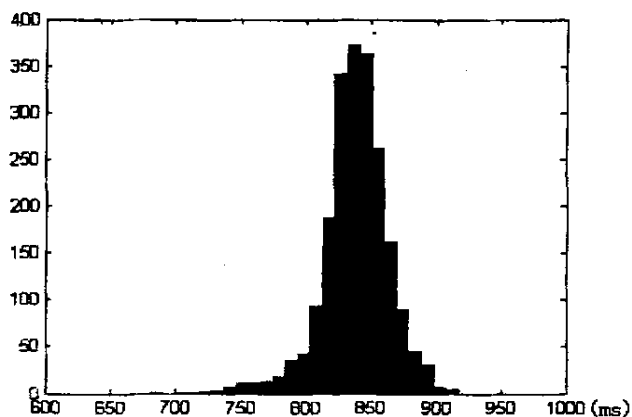


图 3.1 RR 间期直方图

Fig.3.1 RR intervals histogram

此外, RR 间期差值直方图是另一种几何图形表示方式, 反映 RR 间期差异即窦性心律不齐的程度, 见图 3.2。它是以相邻窦性心搏 RR 间期长度的差为横坐标,

中点为 0，后一个 RR 间期比前一个长时，差值为正数；反之，差值为负数。纵坐标为心搏次数。与其相应的指标有：rMSSD, SDSD, PNN50。

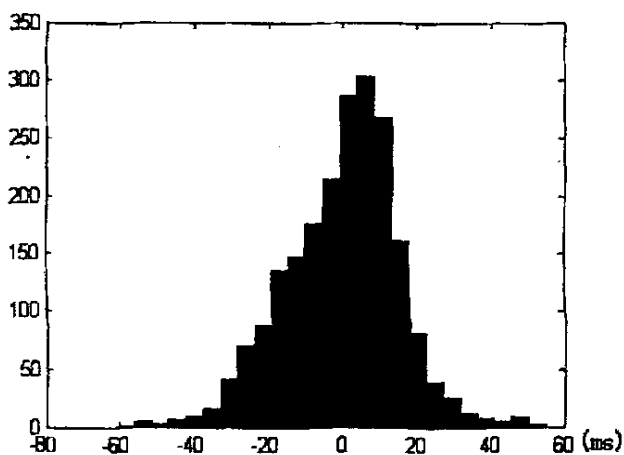


图 3.2 RR 间期差值直方图

Fig.3.2 Delta RR intervals histogram

以上指标中以 SDNN、SDANN、rMSSD、PNN50 和 HRV 三角指数最为常用，本文主要对这几个指标进行分析和统计比较。

在评估整个自主神经系统功能时，24h 长程 HRV 时域分析比短时程检测灵敏度高，重复性好，但不便于控制病人和环境条件。静卧静息短时程 5minHRV 分析可较好地避免各种影响因素，反映固有的自主神经状况。

使用时域指标的注意事项<sup>[6]</sup>：

- 1) 分析长、短时程的指标不能相互取代，不可相互比较。
- 2) 各项指标不能相互取代，如 SDNN 与 SDANN 或 rMSSD 的变化代表不同的意义，不能交叉比较。

时域方法计算简单，指标意义直观、明确，医务人员比较熟悉，因此很早就用于临床。但时域方法丢失了信号的时序信息，不够全面，且敏感性和特异性差，不能进一步区分交感和迷走神经的活性，因此不能单独作为诊断标准，必须与频域分析相结合。

### 3.2 心率变异频域分析法 (frequency-domain analysis method)

频域分析是采用快速 Fourier 转换法 (FFT) 或自回归分析法 (AR) 等计算心率变异信号的功率谱密度 (Power Spectral Density, PSD)。前者属于经典谱估计，后者属于现代谱估计。两种分析方法所绘制的功率谱图不相同，但其数值结

果是可比的。Fourier 转换方法简单, 运行速度快; 而自回归分析法优点更多, 其频谱图中各频段的曲线平滑, 更容易为临床医生所接受, 但从数学的观点来看后者更为复杂。

关于 HRV 功率谱密度的单位主要有两种: 一种用以反映 RR 间期变异, 即  $ms^2/Hz$ , 以 RR 间期的变化量 (单位:  $ms$ ) 作为 HRV 信号; 另一种是反映瞬间心率变化的, 即  $beats^2/Hz$ , 以瞬时心率的变化量 (单位:  $beats$ ) 作为 HRV 信号。尽管从理论上它们都反映心搏活动的变化, 二者可相互转化 (瞬时心率 =  $\frac{60}{RR_i(s)}$ ), 但前者对反映各频谱变化的敏感性远远高于后者, 故推荐使用  $ms^2/Hz$ 。

### 3.2.1 功率谱估计<sup>[28]</sup>

HRV 信号是一种随机信号。随机信号在时间上是无限的, 其样本也是无穷的, 因此随机信号的能量是无限的, 是功率信号。对随机信号的频域分析, 不是采用频谱, 而是功率谱。各态遍历的平稳随机信号的功率谱定义为其一个样本自相关函数的傅里叶变换, 即:

$$P_x(e^{j\omega}) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} r_x(m) e^{-j\omega m} \quad (3-6)$$

$$P_x(e^{j\omega}) = \lim_{M \rightarrow \infty} E \left\{ \frac{1}{2M+1} \left| \sum_{n=-M}^M x(n) e^{-j\omega n} \right|^2 \right\} \quad (3-7)$$

(3-6) 式与 (3-7) 式等价。

在实际处理过程中, 往往只能使用有限长度的数据来估计信号的功率谱。对功率谱估计技术的研究在近 30 多年里获得了飞速发展, 它涉及信号与系统、随机信号分析、概率统计、矩阵代数等一系列基础学科。谱估计的方法大致可分为两大类: 经典谱估计、现代谱估计。

#### 1) 经典谱估计

19 世纪末, Schuster 提出用傅里叶系数的幅平方, 即  $S_k = A_k^2 + B_k^2$  作为函数  $x(t)$  的功率测量, 并命名为周期图 (periodogram), 这是经典谱估计的最早提法, 至今仍被沿用, 只不过现在采用 FFT 来代替离散傅里叶变换, 计算式为:

$$\hat{P}_{PER}(k) = \frac{1}{N} |X_N(k)|^2 \quad (3-8)$$

由于  $X_N(k)$  是由  $x_N(n)$  的 FFT 变换直接得到, 故该方法也被称为直接法或 FFT 法。

真实的功率谱是在集总意义上求出的, 因为对随机过程  $X(n)$  的每一次实现  $x(n)$ , 其傅里叶变换仍是一个随机过程, 因此求均值是必要的 (见 (3-7) 式)。

而周期图法仅利用  $x(n)$  的  $N$  个观察值  $x_N(n)$  来估计功率谱, 既无求均值, 有无求极限, 它只能看作对真实谱求均值运算时的一个样本。缺少了统计平均, 当然产生较大的方差。

为了改进周期图的估计性能, 常用方法是平滑或平均。

### ① 周期图的平滑

平滑的方法之一是采用自相关法, 也称为 BT 法或间接法。此方法的理论基础是维纳-辛钦定理。1958 年 Blackman 和 Tukey 给出了这一方法的具体实现, 即:

$$\hat{P}_{BT}(\omega) = \sum_{m=-M}^M \hat{r}(m)v(m)e^{-j\omega m} \quad (3-9)$$

$\hat{r}(m)$  是由  $x_N(n)$  估计出的自相关函数, 可利用 FFT 及反变换实现;  $v(m)$  为延迟窗, 对  $\hat{r}(m)$  施加  $v(m)$  的作用等效于在频域上做  $\hat{P}_{PER}(\omega)$  和  $V(\omega)$  的卷积。当  $M < N-1$  时, 求出的  $\hat{P}_{BT}(\omega)$  实际上就是对周期图的“平滑”。

### ② 周期图的平均

平均法的主要思想是把长度为  $N$  的数据  $x_N(n)$  分为  $L$  段, 分别求出每一段的功率谱, 然后加以平均。常用方法有 Bartlett 法、Welch 法、Nuttall 法等。现在主要论述一下在 HRV 临床分析中采用的 Welch 法。

Welch 法将  $x_N(n)$  分段时, 允许每一段的数据有部分交叠, 则分段数为:

$$L = \frac{N - aM}{(1 - a)M} \quad (3-10)$$

其中  $N$  为数据总长度,  $M$  为每段长度,  $a$  为重叠率。

每一段数据窗可以不用矩形窗, 改用汉宁窗或汉明窗, 记为  $d_2(n)$ , 这样可以改善由于矩形窗边瓣较大所产生的失真。每一段功率谱记为  $\hat{P}_{PER}^i(\omega)$ :

$$\hat{P}_{PER}^i(\omega) = \frac{1}{MU} \left| \sum_{n=-M}^M x_N^i(n) d_2(n) e^{-j\omega n} \right|^2 \quad (3-11)$$

式中  $U = \frac{1}{M} \sum_{n=0}^{M-1} d_2^2(n)$  是归一化因子, 保证所得到的谱是渐近无偏估计。

平均后的功率谱为:

$$\hat{P}_{PER}(\omega) = \frac{1}{L} \sum_{i=0}^{L-1} \hat{P}_{PER}^i(\omega) \quad (3-12)$$

分段后谱估计的方差性能得到改善, 谱图得到平滑, 但是由于每段的数据量减小, 造成分辨率下降。 $M$  越小, 方差越小, 而分辨率越差。

记  $D_2(\omega)$  是  $d_2(n)$  的频谱,  $D_2(\omega) = \sum_{n=0}^{M-1} d_2(n)e^{-j\omega n}$ ;  $W_2(\omega)$  是  $d_2(n)$  做自相关所

得到的频谱,  $W_2(\omega) = \frac{1}{MU} |D_2(\omega)|^2$ 。  $W_2(\omega)$  主瓣的宽度是  $4\pi/M$ , 若  $P(\omega)$  中有两个相距为  $BW$  的谱峰, 为了分辨它们, 需要  $4\pi/M < BW$ , 即  $M > 4\pi/BW$ 。可以根据数据长度  $N$ 、分辨率要求来选择  $M$  和  $L$ 。

## 2) 现代谱估计

由于经典谱估计的方差性能差、分辨率低, 促使人们研究另外的分析方法。1927 年 Yule 提出用线性回归方程来模拟一个时间序列; Khintchine、Slutsky、Wold 等人于 1938 年给出了线性预测的理论框架, 并首次建立了联系自回归模型参数与自相关函数的 Yule-Walker 方程; Levinson 于 1947 年提出了计算 Yule-Walker 方程的快速算法; Bartlett 于 1948 年首次提出用自回归模型系数来计算功率谱。这些工作都为现代谱估计的发展打下了良好的理论基础。

现代谱估计的内容非常丰富, 分类也很多, 应用得较为普遍的是参数模型法。本文采用的是自回归 (auto-regressive, AR) 模型, 下面予以简单阐述。

### ① AR 模型法的基本思路是:

- a. 假定所研究的随机过程  $x(n)$  是由输入序列  $u(n)$  激励一个线性系统  $H(z)$  所产生的输出;
- b. 由已知的  $x(n)$ , 或由其自相关函数  $r_x(m)$  来估计  $H(z)$  的参数;
- c. 由  $H(z)$  的参数来估计  $x(n)$  的功率谱。

假定  $x(n)$  都是平稳的随机信号, 其模型为:

$$x(n) = -\sum_{k=1}^p a_k x(n-k) + u(n) \quad (3-13)$$

假定  $u(n)$  是一个方差为  $\sigma^2$  的白噪声, 则有:

$$H(z) = \frac{1}{A(z)} = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^p a_k z^{-k}} \quad (3-14)$$

$$P_x(e^{j\omega}) = \frac{\sigma^2}{|1 + \sum_{k=1}^p a_k e^{-j\omega k}|^2} \quad (3-15)$$

求解 AR 模型参数的方法较为成熟, 通常采用 Levinson-Durbin 递推算法求解 Yule-Walker 方程, 求解时首先要估计自相关函数, 故该方法被称之为“自相关法”,

求解方法较为简单。但 AR 模型的自相关法等效于对前向预测的误差序列前后加窗，导致分辨率下降。其改进法有 Burg 算法和改进的协方差算法。改进的协方差算法能得到最好的谱估计性能，但计算较为繁琐，编程困难，因此本文选用 Burg 算法。

## ② Burg 算法

Burg 算法同时用到前向预测 ( $f$ ) 和后向预测 ( $b$ )，基于前后向预测误差功率之和  $\rho^b = \frac{1}{2}[\rho^f + \rho^b]$  最小。设  $e_m^f(n)$ 、 $e_m^b(n)$  为前向、后向预测  $m$  阶误差，

$$\begin{aligned}\rho_m^f &= \frac{1}{N-m} \sum_{n=m}^{N-1} |e_m^f(n)|^2 \\ \rho_m^b &= \frac{1}{N-m} \sum_{n=m}^{N-1} |e_m^b(n)|^2\end{aligned}\quad (3-16)$$

误差功率的求和范围是从  $m$  至  $N-1$  ( $N$  为数据长度)。 $e_m^f(n)$ 、 $e_m^b(n)$  递推关系为：

$$\left. \begin{aligned}e_m^f &= e_{m-1}^f(n) + k_m e_{m-1}^b(n-1) \\ e_m^b &= e_{m-1}^b(n-1) + k_m e_{m-1}^f(n) \\ e_0^f(n) &= e_0^b(n) = x(n)\end{aligned} \right\} \quad m=1, 2, \dots, p \quad (3-17)$$

在阶次为  $m$  时，令  $\rho_m^b$  相对于  $k_m$  为最小，即可估计出反射系数：

$$k_m = \frac{-2 \sum_{n=m}^{N-1} e_{m-1}^f(n) e_{m-1}^b(n-1)}{\sum_{n=m}^{N-1} |e_{m-1}^f(n)|^2 + \sum_{n=m}^{N-1} |e_{m-1}^b(n-1)|^2}, \quad m=1, 2, \dots, p \quad (3-18)$$

阶次为  $m$  时的 AR 模型系数仍由 Levinson 算法递推求出：

$$\begin{cases} \hat{a}_m(k) = \hat{a}_{m-1}(k) + \hat{k}_m \hat{a}_{m-1}(m-k) & k=1, 2, \dots, p \\ \hat{a}_m(m) = \hat{k}_m \end{cases} \quad (3-19)$$

$$\hat{\rho}_m = (1 - |\hat{k}_m|^2) \hat{\rho}_{m-1} \quad (3-20)$$

综上所述，Burg 算法的递推步骤如下：

a. 由初始条件  $e_0^f(n) = x(n)$ ， $e_0^b(n) = x(n)$ ，再由(3-18)式求出  $\hat{k}_1$ ；

b. 由  $\hat{r}_x(0) = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} |x(n)|^2$  得  $m=1$  时的参数  $\hat{a}_1(1) = \hat{k}_1$ ， $\rho_1 = (1 - |\hat{k}_1|^2) \hat{r}_x(0)$ ；

c. 由  $\hat{k}_1$  和(3-17)式求出  $e_1^f(n)$ ,  $e_1^b(n)$ , 再由(3-18)式估计  $\hat{k}_2$ ;

d. 依照(3-19)式和(3-20)式的 Levinson 递推关系, 求出  $m=2$  时的  $\hat{a}_2(1)$ ,  $\hat{a}_2(2)$

及  $\hat{\rho}_2$ ;

e. 重复上述过程, 直到  $m=p$ , 求出了所有阶次时的 AR 参数。

上述递推过程是建立在原始数据序列基础上的, 避开了先估计自相关函数的这一步, 计算量减小。

### ③ AR 模型阶数的选择

采用 AR 模型法的重点及难点是模型阶数  $p$  的选择。 $p$  选得过低, 谱太平滑, 反映不出谱峰;  $p$  选得过大, 可能产生虚假的谱峰。因而  $p$  的选取直接影响谱估计的质量。

AR 模型的阶次  $p$  事先是不知道的, 需要实现选定一个稍大的值, 在递推的过程中确定。由前述可知, 最小预测误差功率  $\rho$  是递减的。当  $\rho$  达到所指定的希望值, 或是不再发生变化时, 对应的阶次即是应选的正确阶次。

因为  $\rho$  是单调下降的, 因此, 降到多少才合适, 往往不好选择。有几个不同的准则, 其中较常用的两个是:

最终预测误差准则:

$$\text{FPE}(k) = \rho_k \frac{N + (k + 1)}{N - (k + 1)} \quad (3-21)$$

信息论准则:

$$\text{AIC}(k) = N \ln(\rho_k) + 2k \quad (3-22)$$

式中  $N$  为数据长度。当阶次  $k$  由 1 增加时,  $\text{FPE}(k)$  和  $\text{AIC}(k)$  都将在某一个  $k$  处取得极小值, 此时的  $k$  就是最合适的阶次  $p$ 。

当然, 在对临床数据进行分析时, 仅靠这两个准则还是不够的, 需与具体情况相结合, 才能选取恰当模型阶数。

### 3) 两种方法比较 (表 3.1)

表 3.1 功率谱估计方法比较

Table 3.1 Comparing the methods of computing PSD

方法	优点	缺点
经典谱估计	1 算法简单 2 速度快	1 分辨率低 2 平滑程度低
AR 模型法	1 平滑程度高 2 后期处理容易 3 可靠性高	1 模型定阶较难 2 需检验模型的合适性 3 需要较高的信噪比

图 3.3 给出了一段心率变异信号，分别采用经典谱估计中的 Welch 法和 AR 模型法对其进行功率谱估计，功率谱密度见图 3.4。

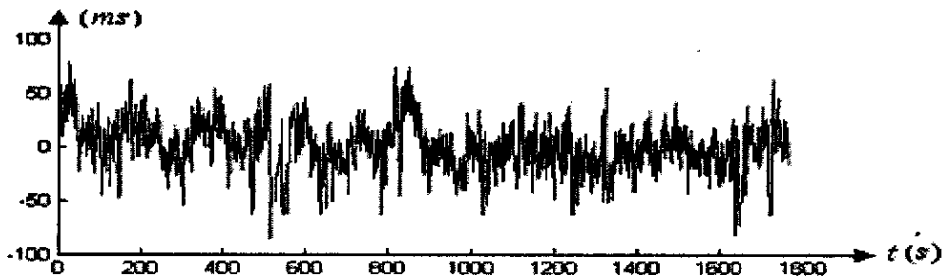


图 3.3 心率变异信号

Fig.3.3 HRV signal

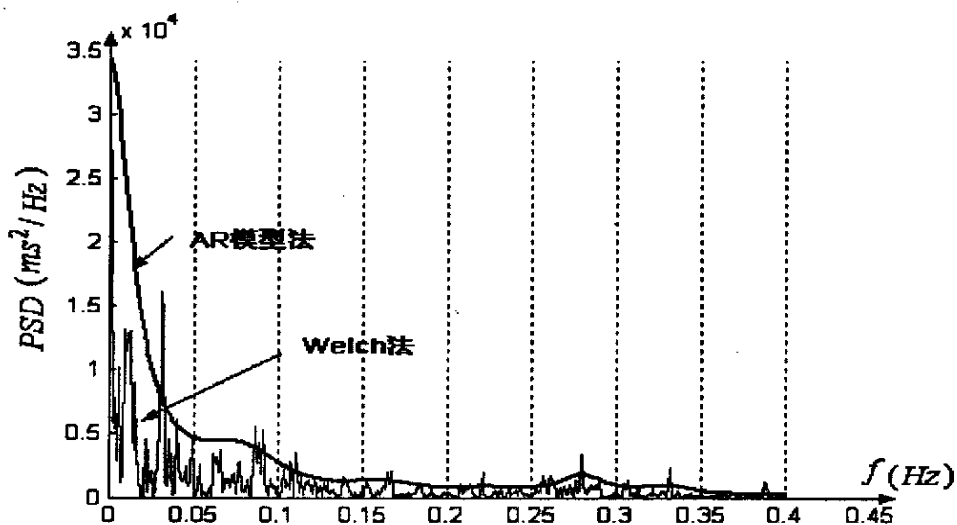


图 3.4 心率变异信号的功率谱密度

Fig.3.4 PSD of HRV signal



### 3.2.2 频域指标及生理意义

对 HRV 信号计算功率谱, 在所划分的频段范围内对功率谱积分可得到各频段的功率, 常用指标及定义见表 3.2。

表 3.2 HRV 常用频域指标

Table 3.2 Selected frequency domain measures of HRV

指标	定义	单位	频率范围
短时程(5min 安静平卧)频域分析			
TP (Total Power)	5 分钟总功率	$ms^2$	$\leq 0.4Hz$
VLF	极低频功率	$ms^2$	$\leq 0.04Hz$
LF	低频功率	$ms^2$	$0.04\sim 0.15Hz$
HF	高频功率	$ms^2$	$0.15\sim 0.4Hz$
LF norm*	低频归一化功率	un	
HF norm*	高频归一化功率	un	
LF/HF	低频功率与高频功率比值		
VLF/HF	极低频功率与高频功率比值		
长时程频域分析			
TP (Total Power)	总功率	$ms^2$	$\leq 0.4Hz$
ULF	超低频功率	$ms^2$	$\leq 0.0033Hz$
VLF	极低频功率	$ms^2$	$0.0033\sim 0.04Hz$
LF	低频功率	$ms^2$	$0.04\sim 0.15Hz$
HF	高频功率	$ms^2$	$0.15\sim 0.4Hz$

\*LF norm =  $LF \times 100 / (TP - VLF)$

\*HF norm =  $HF \times 100 / (TP - VLF)$

HF 峰对应信号周期为 2~6s。在静息情况下, 呼吸的周期为 4~6s, 形成了 HF 峰。呼吸可控制迷走运动神经元之间的中枢神经通道, 呼吸产生的胸内压变化会影响静脉回流量, 肺拉伸传感器反射等机制造成心率改变。吸气时心率加快, 呼气时心率减慢。通过深呼吸会导致心率明显变化。“HF 峰反映了迷走活动水平”的论断是通过药物阻断试验证实的。早期用抗胆碱等药物阻断迷走通路, 基本消除了 HF 峰范围的功率, 同时也大大降低了 LF 峰的功率。在药量渐变试验中发现功率比 LF/HF 随用药量上升而显著上升。

为了了解 LF 峰, 人们进行了交感阻断试验, 结果 HRV 方差上升, LF/HF 比值下降。偏头痛病人, LF 峰高, 服用心得安可使 LF 峰下降, 症状减轻。通过迷

走阻断和交感阻断的联合试验,得到了类似心脏移植病人的 HRV 谱。LF 峰既是压力传感器补偿响应,也是交感应激反射的标志。各种交感刺激产生的 LF 峰增强的效果并不能用 LF 峰下面积绝对值表示(因谱的总面积下降了),而应该用归一化的 LF 值或 LF/HF 比值来表示。总之 LF 峰与交感活动联系紧密,但也受迷走活动的影响,是交感和迷走活动联合作用的结果。

### 3.2.3 频域分析的注意事项

1) 良好的心电信号波形记录是 HRV 分析的重要基础,应了解所使用的仪器的相关性能及分析软件设置,如抗干扰能力、滤波器的设置;尤为重要是记录器的采样频率要求达到 250~500Hz 或更高<sup>[1][30]</sup>。由于 HRV 中 RR 间期测量的数量级为 ms 级,因此低于 250Hz 的采样频率会影响对 R 波位置的确定,造成较大的误差。如果采样频率达不到上述要求,则必须在分析时应用插值<sup>[31]</sup>技术作为补偿。计算中的时间单位也十分重要,采用时域分析图解法指标时,不同的时间单位所得的结果完全不同;

2) 要充分了解不同分析方法的优缺点、各种不同指标的具体意义,长时程与短时程分析中指标的合理选择;

3) 在进行临床资料对比时,一定要注意只有相同的时程、相同类型的指标方能进行比较,否则比较结果无意义;

4) 短时程分析抽样过程中最好避免有早搏、漏搏等情况;

5) 采用 FFT 或 AR 模型进行谱分析时,还需考虑信号的均匀采样、平稳性、长度<sup>[32][33]</sup>、以及模型的构造等一系列问题;

6) 在对患者自主神经功能进行评价时还需综合考虑患者的年龄、性别、病史、用药情况,记录心电波形时的内外环境等因素对 HRV 的影响。

## 4 临床心率变异数据的时域、频域分析

### 4.1 临床试验设计

本论文课题来源两个方面：一是与重庆医科大学附属第一医院合作的重庆市科委项目“心率变异各频段与自主神经内在关系的研究”，主要采用药物对比试验的方式，简称Ⅰ类；二是与成都迪康医用数字设备有限公司合作开发“自主神经分析仪”，该仪器已在重庆医科大学附属第二医院和重庆市第三人民医院进行临床试验，主要采用正常人与高血压、冠心病患者比较的方式，简称Ⅱ类。

#### 4.1.1 Ⅰ类试验设计

##### 1) 研究对象

该试验研究对象均为自愿参与试验的健康年轻人。健康人的选择标准：无高血压和心脏病史，排除糖尿病和甲状腺疾病，体格检查未发现心、肺疾病，心电图正常。

研究对象分为两组，一组注射阿托品 5ml，另一组注射倍他乐克 5ml。分组的依据：

- ① 注射倍他乐克的受试者基础心率不可低于 70bpm；
- ② 考虑倍他乐克的剂量与药效因素，进行倍他乐克的女性人数多于男性；
- ③ 两组人数基本相等。

参与阿托品测试的健康人共 6 名，其中男性 3 名，女性 3 名，年龄 19~30 岁，平均  $(24 \pm 4)$  岁；参与倍他乐克测试的健康人共 6 名，其中男性 2 名，女性 4 名，年龄 20~24 岁，平均  $(22 \pm 1)$  岁。

##### 2) 信号采集与分析

受试者在测试前一晚睡眠良好，未饮酒、吸烟、服用药物，测试时安静清醒平卧，无外界干扰。用药前采集一段 30 分钟心电数据，用药后按时间顺序采集 4 段 30 分钟数据（注：考虑到 ULF 段的频率范围小于 0.0033Hz，为了达到所要求的频率分辨率，准确地计算 ULF 段功率，故进行 30 分钟数据采集）。

采用 aVF 导联记录心电数据，采样频率 1000Hz。分析着重在于用药前和用药后第一个 30 分钟的 HRV 各时、频指标的比较。差异采用  $t$  检验，以  $p < 0.05$  为有统计学意义。

#### 4.1.2 Ⅱ类试验设计

##### 1) 研究对象

该试验的研究对象主要有三类：正常人、高血压患者、冠心病患者；另有少量高血压并发冠心病患者。

高血压患者的入选标准：按照 1999 年世界卫生组织（WHO）高血压防治指南高血压诊断标准，收缩压（SBP） $\geq 140$  和/或舒张压（DBP） $\geq 90$ mmHg。

冠心病患者的入选标准：有典型的心绞痛发作或心肌梗死；心电图显示 ST 段压低、提高或呈单向曲线，T 波低平或倒置；经冠状动脉造影术确诊冠脉病变、狭窄或阻塞。

正常人的入选标准：无高血压和心脏病史，排除糖尿病和甲状腺疾病，身体检查未发现心、肺疾病，心电图正常。

## 2) 信号采集与分析

受试者在测试前未饮酒、吸烟、服用药物和剧烈运动；测试时安静清醒平卧，保持情绪稳定，避免深呼吸。

采用 II 导联采集受试者 10 分钟的心电数据，采样频率 512Hz。

分析着重在于正常人与患者之间各指标的比较。差异采用  $t$  检验，以  $p < 0.05$  为有统计学意义。

## 4.2 I 类试验数据时域与频域分析结果、比较和讨论

### 4.2.1 6 例阿托品试验结果及分析

#### 1) 时域分析

时域统计 5 个指标：平均心率(bpm)、SDNN(ms)、rMSSD(ms)、pNN50(%)、HRV 三角指数。各时段的统计数据以 6 例数据的均值和标准差 ( $\bar{X} \pm S$ ) 表示，见表 4.1。并且以用药前的各指标作为对照，对用药前和用药后第一个 30 分钟的指标差异采用  $t$  检验，检验水平  $\alpha=0.05$ 。

表 4.1 阿托品测试组时域指标统计

Table 4.1 Statistical results of time-domain indexes of Atropine group

时段	平均心率 (bpm)	SDNN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)	HRV 三角 指数
用药前	80 $\pm$ 12	44.79 $\pm$ 4.13	32.59 $\pm$ 14.09	6.78 $\pm$ 4.49	3.04 $\pm$ 0.74
用药后 30 分钟	126 $\pm$ 12 <sup>*</sup>	22.16 $\pm$ 9.42 <sup>*</sup>	8.21 $\pm$ 1.22 <sup>s</sup>	0.01 $\pm$ 0.02 <sup>s</sup>	3.18 $\pm$ 1.54
用药后 60 分钟	117 $\pm$ 14	22.10 $\pm$ 11.07	8.78 $\pm$ 0.76	0.02 $\pm$ 0.03	3.41 $\pm$ 1.19
用药后 90 分钟	109 $\pm$ 12	17.39 $\pm$ 5.41	9.07 $\pm$ 0.71	0.04 $\pm$ 0.04	3.57 $\pm$ 0.93
用药后 120 分钟	95 $\pm$ 10	22.15 $\pm$ 8.45	12.02 $\pm$ 2.71	0.2 $\pm$ 0.3	3.21 $\pm$ 0.75

注：<sup>\*</sup>  $p < 0.01$     <sup>s</sup>  $p < 0.05$

注射阿托品后心率迅速加快，SDNN、rMSSD、pNN50 显著减小，HRV 三角指数增大，提示 HRV 减小。

## 2) 频域分析

由于对 I 类数据进行 30 分钟抽样, 数据量较大, 并且所使用的药物能比较明显地影响心率的变化, 不能很好的确定 AR 模型的阶数, 因此对 I 类数据的功率谱估计采用 Welch 法。频域指标为: 总功率 TP、ULF 绝对值及相对值、VLF 绝对值及相对值、LF 绝对值及相对值、HF 绝对值及相对值, 统计数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。绝对值统计见表 4.2, 其均值变化见图 4.1; 相对值统计见表 4.3, 其均值变化见图 4.2。

表 4.2 阿托品测试组频域指标统计 (绝对功率)

Table 4.2 Statistical results of frequency-domain indexes (absolute power) of Atropine group

时段	TP( $ms^2$ )	ULF( $ms^2$ )	VLF( $ms^2$ )	LF( $ms^2$ )	HF( $ms^2$ )
用药前	1656.87 $\pm$ 562.47	272.47 $\pm$ 241.3	546.05 $\pm$ 356.53	383.28 $\pm$ 196.64	455.05 $\pm$ 232.24
用药后 30 分钟	253.03 $\pm$ 149.9 <sup>*</sup>	208.23 $\pm$ 131.06	30.87 $\pm$ 24.86 <sup>&amp;</sup>	6.62 $\pm$ 4.57 <sup>&amp;</sup>	7.35 $\pm$ 1.66 <sup>&amp;</sup>
用药后 60 分钟	696.15 $\pm$ 569.95	566.08 $\pm$ 460.82	106.92 $\pm$ 89.93	13.17 $\pm$ 11.48	9.98 $\pm$ 3.13
用药后 90 分钟	273.67 $\pm$ 207.67	129.25 $\pm$ 118.78	109.38 $\pm$ 94.59	24.08 $\pm$ 22.26	10.35 $\pm$ 3.31
用药后 120 分钟	638.85 $\pm$ 578.84	253.32 $\pm$ 115.33	287.67 $\pm$ 273.72	67.63 $\pm$ 50.1	30.22 $\pm$ 19.29

注: <sup>\*</sup>p<0.005    <sup>&</sup>p<0.05

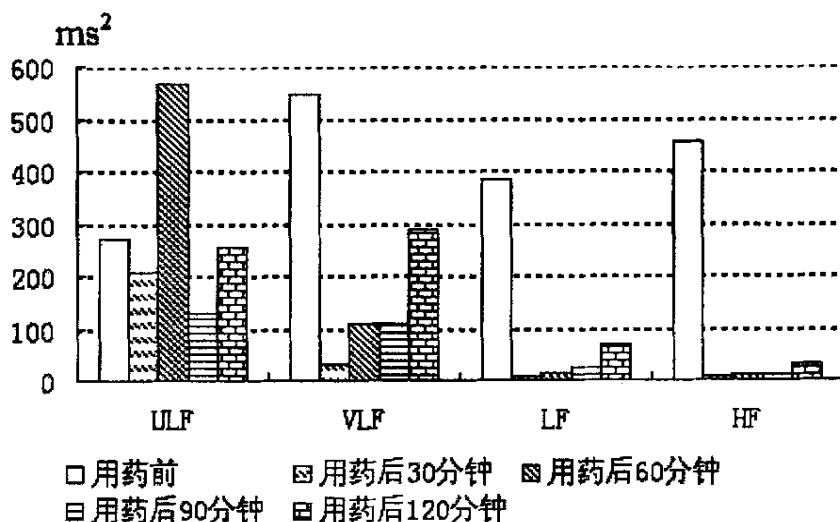


图 4.1 用药前后各段频率功率绝对值变化

Figure 4.1 Comparison of absolute power before and after Atropine injected

统计数据显示,相比使用阿托品之前,HRV 总功率及 VLF、LF、HF 功率均显著减小,提示心率变异性减小,与时域分析的结果一致;ULF 略有减小。随着时间推移,ULF、VLF 段功率逐渐增加,而 LF、HF 变化不大,提示迷走神经活性被持续抑制。

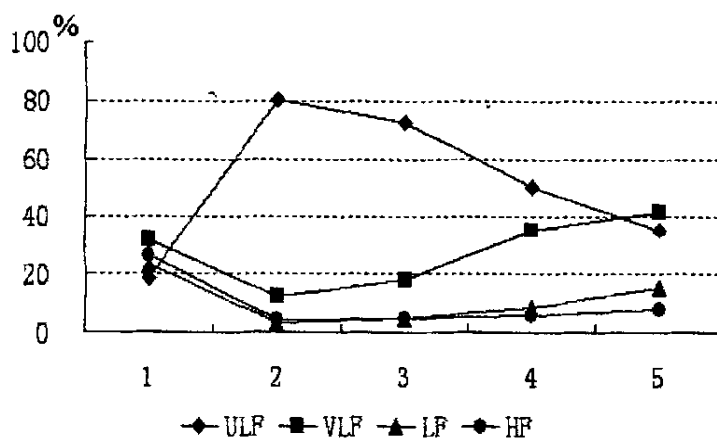
由于试验样本数量有限以及个体差异,造成 HRV 各频段功率绝对值的方差较大,因此采用相对功率(各频段功率在总功率中所占比重)进行统计。通过对比分析,相对值更能体现出药物对各频段功率的影响,进而反映出对交感或迷走神经的影响。

表 4.3 阿托品测试组频域指标统计(相对功率)

Table 4.3 Statistical results of frequency-domain indexes (normalized power) of Atropine group

时段	ULF (%)	VLF (%)	LF (%)	HF (%)
用药前	18.48 ± 17.46	31.73 ± 11.68	23.27 ± 9.77	26.55 ± 13.98
用药后 30 分钟	80.27 ± 11.58 <sup>s</sup>	12.09 ± 7.72 <sup>&amp;</sup>	3.32 ± 2.20 <sup>s</sup>	4.32 ± 3.16 <sup>&amp;</sup>
用药后 60 分钟	72.75 ± 22.46	17.76 ± 12.93	4.81 ± 2.92	4.69 ± 3.94
用药后 90 分钟	50.14 ± 31.25	35.38 ± 28.39	8.63 ± 3.92	5.85 ± 3.94
用药后 120 分钟	35.23 ± 27.86	41.73 ± 24.25	15.25 ± 10.56	7.8 ± 5.74

注: <sup>&</sup>  $p < 0.05$  <sup>s</sup>  $p < 0.02$



1. 表示用药前, 2. 表示用药后 30 分钟, 以此类推。

图 4.2 用药前后各段频率功率相对值变化

Figure 4.2 Comparison of normalized power before and after Atropine injected

由统计结果和趋势表可看出,注射阿托品之后,ULF 在总功率中所占的比重显著增大,而其他三个频段所占比重均显著减小。随着时间的推移,各频段能量逐渐恢复,其中 HF 恢复得较为缓慢。

## 4.2.2 6 例倍他乐克试验结果及分析

## 1) 时域分析 (见表 4.4)

表 4.4 倍他乐克测试组时域指标统计

Table 4.4 Statistical results of time-domain indexes of Betaloc group

时段	平均心率 (bpm)	SDNN(ms)	rMSSD(ms)	pNN50(%)	HRV 三角 指数
用药前	75 ± 6	56.34 ± 18.89	44.07 ± 21.50	14.01 ± 11.37	4.17 ± 0.78
用药后 30 分钟	64 ± 5 <sup>&amp;</sup>	58.96 ± 15.99	62.56 ± 27.25	19.28 ± 11.08	3.27 ± 0.73
用药后 60 分钟	64 ± 6	60.51 ± 14.95	65.90 ± 32.14	18.77 ± 12.37	2.92 ± 0.99
用药后 90 分钟	63 ± 5	63.70 ± 11.05	64.57 ± 30.53	20.28 ± 12.82	3.37 ± 1.07
用药后 120 分钟	64 ± 6	61.00 ± 15.83	61.35 ± 28.24	19.69 ± 12.60	3.46 ± 0.77

注: <sup>&</sup>p<0.05

注射倍他乐克后心率迅速减慢, SDNN、rMSSD、pNN50 增大, HRV 三角指数减小, 提示 HRV 增强。

## 2) 频域分析

表 4.5 倍他乐克测试组频域指标统计 (绝对功率)

Table 4.5 Statistical results of frequency-domain indexes (absolute power) of Betaloc group

时段	TP( $ms^2$ )	ULF( $ms^2$ )	VLF( $ms^2$ )	LF( $ms^2$ )	HF( $ms^2$ )
用药前	3157.03 ± 1846.79	375.22 ± 269.48	770.23 ± 401.66	777.30 ± 484.63	1234.25 ± 1047.54
用药后 30 分钟	3430.32 ± 1793.89	137.88 ± 70.77	807.17 ± 490.71	637.07 ± 347.24	1848.20 ± 1567.59
用药后 60 分钟	3265.9 ± 1713.37	225.58 ± 108.97	702.52 ± 276.67	653.63 ± 324.82	1680.52 ± 1488.07
用药后 90 分钟	3800.87 ± 1346.69	294.33 ± 280.73	1052.30 ± 576.78	608.48 ± 355.55	1845.78 ± 1478.41
用药后 120 分钟	3712.82 ± 2334.92	568.10 ± 461.03	723.02 ± 434.61	825.70 ± 733.25	1595.98 ± 1225.59

表 4.6 倍他乐克测试组频域指标统计 (相对功率)

Table 4.6 Statistical results of frequency-domain indexes (normalized power) of Betaloc group

时段	ULF (%)	VLF (%)	LF (%)	HF (%)
用药前	11.79 ± 5.21	26.81 ± 10.81	26.94 ± 11.53	34.45 ± 21.96
用药后 30 分钟	4.45 ± 2.37 <sup>&amp;</sup>	25.39 ± 15.37	20.13 ± 10.76	50.03 ± 25.97 <sup>&amp;</sup>
用药后 60 分钟	8.21 ± 5.51	23.42 ± 8.44	23.26 ± 14.26	45.12 ± 24.97
用药后 90 分钟	8.42 ± 7.31	29.70 ± 17.73	17.59 ± 11.47	44.29 ± 28.79
用药后 120 分钟	14.18 ± 5.13	20.30 ± 3.35	21.05 ± 12.16	44.17 ± 18.04

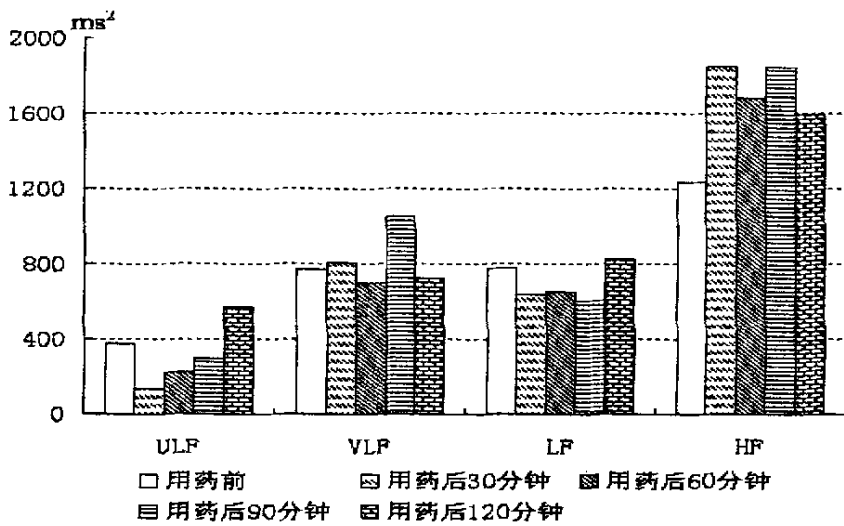
注: <sup>&</sup>p<0.05

图 4.3 用药前后各段频率功率绝对值变化

Figure 4.3 Comparison of absolute power before and after Betaloc injected

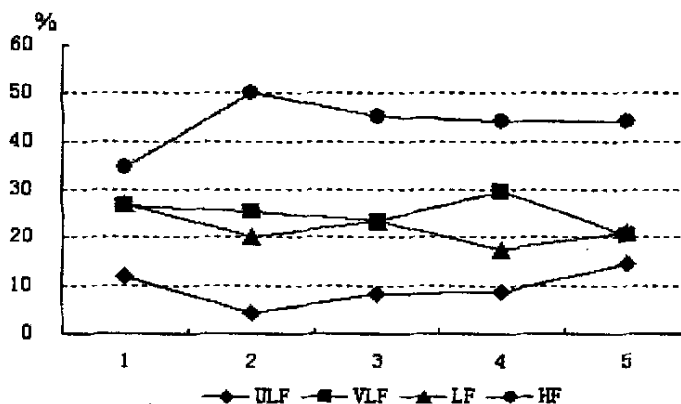


图 4.4 用药前后各段频率功率相对值变化

Figure 4.4 Comparison of normalized power before and after Betaloc injected



由统计结果和趋势图可看出,注射倍他乐克之后, HF 在总功率中所占的比重显著增大,而其他三个频段所占比重均减小,特别是 ULF。随着时间的推移,各频段能量逐渐恢复。

#### 4.2.3 讨论及结论

据相关研究报道,阿托品能使心率的不整齐性降低,即 HRV 性降低,并导致迷走神经活性降低,交感神经的张力相对增加<sup>[23,37]</sup>。而倍他乐克属于  $\beta$  受体阻滞剂,可降低心血管传入交感神经对血流动力学及机械刺激的反应能力,并增加中枢神经及心脏传出迷走神经的活性,增加 HRV,改善心脏自主神经系统活动的不均衡<sup>[24, 38, 39]</sup>。

本研究的目的在于利用这两种常用的能有效影响自主神经活性的心血管药物来研究 HRV 各频段与自主神经内在的关系。试验表明:

1) 在使用阿托品之后,代表迷走张力的 HF 在总功率中所占比重降低; ULF 段比重则绝对占优,由用药前的 18.48% 增大到用药后的 80.27%,而 VLF 段则减小,可理解为 ULF 较之 VLF 更能反映交感活性。相反,注射倍他乐克之后, HF 在总功率中所占比重增加,由用药前的 30.45% 增大到用药后的 55.03%; ULF 则由 11.79% 下降为 4.45%,从而印证了 ULF 与交感神经张力的关联关系;

2) 使用两种药物后 VLF、LF 的相对值均不同程度地下降,是因为 VLF 和 LF 反映迷走和交感的共同作用。交感神经系统和迷走神经系统是相互作用的整体,由于药物作用使某一部份的活性显著增强,而另一部分被有效抑制,导致了 VLF、LF 相对值的减小。从结果比较来看,迷走活性对 VLF 功率的影响更大一些,而在 LF 中交感的作用稍占优势。

由此可得到如下结论: HF 反映迷走神经活性, ULF 反映交感神经活性, VLF、LF 受迷走和交感的共同调节。

#### 4.3 II 类试验数据时域与频域分析结果、比较和讨论

II 类试验数据量比较大,临床试验不可避免地受到多种因素的影响,出现异常数据,将予以剔除。对异常数据的判断采用格罗布斯 (Grubbs) 准则,即:

设  $x_1, x_2, \dots, x_n$  为仪器分析的某一类数据,设定统计量临界值  $g_0(n, \theta)$ , 若某数据  $x_k$  满足下式,则认为  $x_k$  为异常数据,应剔除

$$g(k) = \frac{|x_k - \bar{X}|}{S} \geq g_0(n, \theta)$$

其中  $\bar{X}$  为  $\{x_i\}$  的均值,  $S$  为  $\{x_i\}$  的标准差; 临界值  $g_0(n, \theta)$  取决于数据量  $n$  和显著度  $\theta$  的大小,这里取  $\theta = 0.05$ 。

经过筛选后得到有效数据 113 例，其中：

正常人组：27 例

高血压组：55 例

冠心病组：24 例

高血压并发冠心病组：7 例

#### 4.3.1 II 类试验数据分析结果及比较

频域分析采用 10 阶的 AR 模型法进行功率谱估计，统计结果详见表 4.7、图 4.5。通过统计图表可以看出，与正常人组比较，高血压组、冠心病组、高血压并发冠心病组的大多数 HRV 时域指标、绝对功率均不同程度的降低，提示心率变异性降低。从相对功率来看，高血压组、冠心病组、高血压并发冠心病组的 VLF 较之正常人增大，LF 和 HF 减小，因此 VLF/HF 增大。

表 4.7 HRV 各指标统计  
Table 4.7 Statistical results of HRV indexes

	指标	正常人组 (27 例)	高血压组 (55 例)		冠心病组 (24 例)		高血压并发冠心病 组 (7 例)	
				p 值		p 值		p 值
时域 指标	平均心率 (bpm)	74 ± 13	72 ± 12		66 ± 11	p<0.05	68 ± 5	
	SDNN (ms)	40.17 ± 16.34	29.76 ± 9.68	p<0.005	32.70 ± 13.03	p<0.05	23.24 ± 7.69	p<0.01
	rMSSD (ms)	39.44 ± 26.37	23.69 ± 13.93	p<0.005	29.54 ± 10.60	p<0.05	19.36 ± 8.86	p<0.05
	pNN50 (%)	4.93 ± 3.02	1.33 ± 0.55	p<0.005	1.61 ± 1.02	p<0.01	1.20 ± 0.60	p<0.05
绝对 功率	TP (ms <sup>2</sup> )	1272.14 ± 790.36	766.55 ± 460.67	p<0.005	846.04 ± 617.57	p<0.05	488.86 ± 277.49	p<0.01
	VLF (ms <sup>2</sup> )	543.45 ± 359.78	439.45 ± 263.21		499.07 ± 322.92		311.14 ± 203.67	
	LF (ms <sup>2</sup> )	382.93 ± 321.19	187.79 ± 161.42	p<0.005	151.83 ± 103.83	p<0.005	90.13 ± 72.74	p<0.05
	HF (ms <sup>2</sup> )	345.76 ± 288.71	135.99 ± 108.99	p<0.005	195.13 ± 183.08	p<0.05	87.59 ± 57.59	p<0.05
相对 功率	VLF (%)	47.33 ± 17.16	60.38 ± 16.25	p<0.005	62.34 ± 21.55	p<0.01	60.54 ± 21.59	p<0.05
	LF (%)	27.53 ± 11.18	22.60 ± 10.48	p<0.05	17.14 ± 10.27	p<0.005	15.59 ± 10.87	p<0.01
	HF (%)	25.15 ± 12.55	16.47 ± 11.72	p<0.005	20.52 ± 15.04		23.87 ± 20.21	
	VLF/HF	3.26 ± 2.10	6.45 ± 5.40	p<0.01	5.32 ± 3.96	p<0.05	6.08 ± 5.40	p<0.05

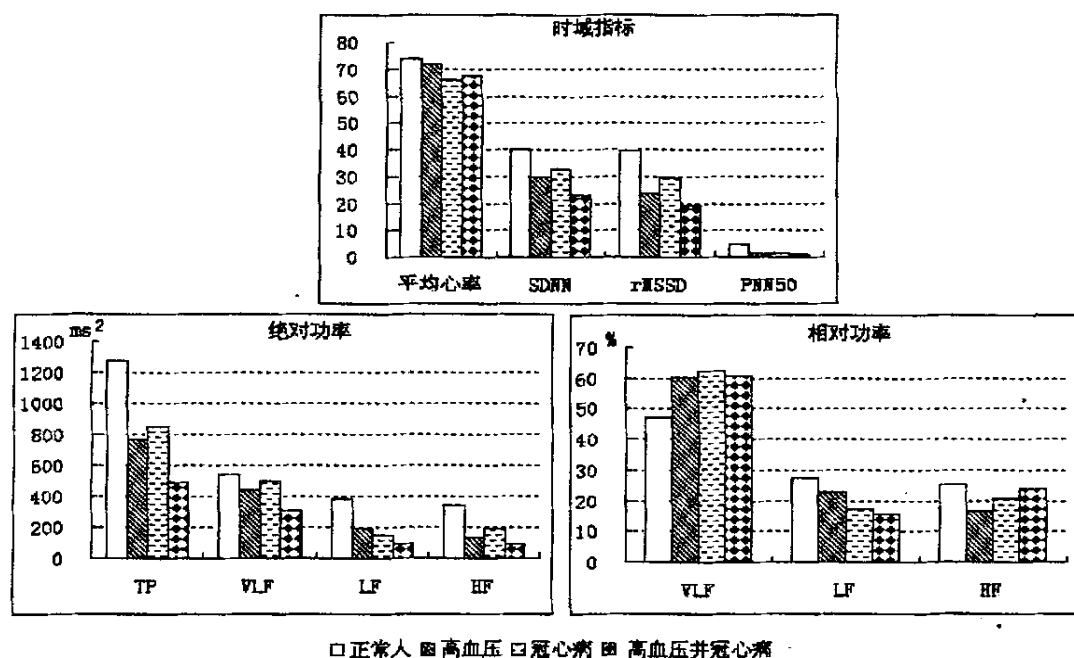


图 4.5 正常人、高血压、冠心病及高血压并冠心病患者 HRV 指标对比  
Figure 4.5 Comparison of HRV indexes of healthy person and patients suffering from hypertension or coronary heart disease

### 4.3.2 II 类试验结果讨论

有研究表明：自主神经系统对维持和调节血压起决定性作用<sup>[16-17]</sup>。交感神经活性增加被认为是导致原发性高血压的基本机制之一，并与高血压病人常发生血压升高有关。所有年龄的原发性高血压的心率变异性均小于正常人。自主功能失调在高血压早期就已出现了，迷走活动下降显著先于血压增高。VLF 可代表交感神经活性而 HF 代表迷走神经活性，从 HRV 频域指标看应有 HF 降低，VLF 相对增加，导致 VLF/HF 比值增大。HRV 分级评价血压对发现伴高血压的自主功能损害有重要意义，因此可通过对 HRV 的评估指导高血压病情程度的诊断和治疗，以及抗高血压药物的选择。

而心肌缺血将导致冠心病患者 HRV 变化而影响患者的心脏自主神经功能<sup>[40-41]</sup>，使心率和心律发生改变。关于心肌缺血引起 HRV 改变的机制，目前认为冠心病患者在劳力负荷下引起的心肌缺血和安静状态下冠脉痉挛诱发的心肌缺血两种缺血均会影响自主神经的张力。由于心肌缺血直接影响自主神经过敏功能，使机体处于应激状态，使交感神经脊髓反射活动增强，迷走神经活动减弱；此外应激反应及有关血管调节中枢参与的反射活动引起交感肾上腺活动增强，进一步导致迷走神经兴奋性降低，从而改变了心肌自主神经调节的均衡性，导致对心脏的调节作用减弱，使 HRV 降低。

## 5 心率变异非线性动力学分析方法

### 5.1 一般概念

近年来混沌和分形理论被广泛地用于研究复杂的生命现象。

混沌是一种低阶确定性的非线性动力系统所表现出来的非常复杂的行为。“混沌”一词最初是一个哲学概念，源于古中国与希腊的混沌初开无所不包的意思。1963年美国气象科学家 E.N. Lorenz 在分析气象预报模型时指出人们无法准确预见复杂的天文气象现象，并使用了混沌这一概念。目前混沌已被数学、物理、化学以及生物等科学领域广泛应用，主要指在确定性系统中出现的“无序性”、“无规性”和不可预测性。混沌的主要特点是：1) 确定性和随机性两者的结合；2) 敏感地依赖于初始条件；3) 混沌行为被约束于有限的范围内；4) 分数维的空间结构。

分形是以几何学的观点去看一些貌似无规则的图形。分形突出的特点是分数维和自相似。分数维即为非整数维。欧几里德几何是整数维的，而自然界绝大部分物体存在分数维的结构，例如海岸线的长度。分数维定义为一个形体填充其所有空间的趋势，是描述分形特征的定量参数。自相似是指某种结构或过程的特征从不同的空间尺度和时间尺度来看都是相似的，即局部等于全体。

人们在研究中 HRV 时注意到：一方面，HRV 表现出一定的确定性，因为心脏的电活动在一定程度上受心脏动力学系统控制，心脏节律变化具有周期性的特征；另一方面，影响心率的因素非常复杂，而这些因素的作用不是简单的叠加，表现出非线性的特点。也就是说心率的变化兼有周期和随机两者的特点<sup>[42]</sup>，是一种混沌行为。

其实功率谱也可以反映混沌的统计特征。HRV 的功率谱密度是带宽的，具有高频段随频率指数衰减、在极低频段值随频率降低而增大的特征，即所谓的“1/f 成分”<sup>[43]</sup>，是一种具有分形特征的成分。当然这还值得研究，有学者认为 1/f 成分的生理机制可能与神经中枢的反馈控制和膜电位的低频涨落有关，也可能与心肌传导系统的分形结构有关。

采用非线性动力学方法来研究各种生理节律，可以突破传统方法只注意结构和局部机制的局限，获得更多的动态信息，从而更加全面地了解相互作用着的复杂动力系统的性能。将非线性动力学方法用于生物医学工程领域具有较为广阔的发展前景。对于心率变异信号，目前研究的重点在于寻找能反映心动周期动态变化的规律并能定量描述其变异程度的非线性参数。本文将讨论 RR 间期散点图、相关维数、最大 Lyapunov 指数。

## 5.2 RR 间期散点图

RR 间期散点图又称为洛伦兹散点图 (Lorenz Plot) 或庞卡莱散点图 (Poincare Plot), 用来反映相邻 RR 间期的变化。散点图用图形跟踪动态过程的轨迹, 以分析事物复杂变化的前因与后果。1990 年有学者开始使用散点图研究心脏 RR 间期的动态变化<sup>[44]</sup>, 日本学者发现心房颤动 RR 间期的散点图可体现有关房室结电生理特性的信息; 美国学者提出心力衰竭时 RR 间期散点图的几何轨迹较正常复杂, 对心力衰竭伴发猝死及婴幼儿猝死有预测价值; 后来 Kamen 等<sup>[45]</sup>进一步用散点图的宽度定量 RR 间期的逐次波动与迷走神经的张力。

### 5.2.1 RR 间期散点图的评价方法和指标

RR 间期散点图的绘制方法是以前、后相邻两个窦性 RR 间期为偶联点, 前一个 RR 间期  $RR_n$  (ms) 为横坐标, 以后一个 RR 间期  $RR_{n+1}$  (ms) 为纵坐标确定一点; 再以  $RR_{n+1}$  (ms) 为横坐标, 再后一个相邻的  $RR_{n+2}$  (ms) 为纵坐标确定下一点 (见图 5.1), 如此继续, 在一定时间段内绘制多个散点组成的分布图。

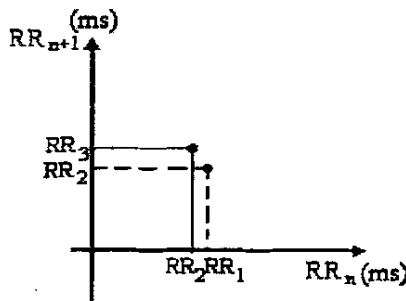


图 5.1 RR 间期散点图描绘示意图

Figure 5.1 Sketch of drawing RR intervals plot

一般情况下正常人的散点图呈彗星状。造成这种形状的原因是<sup>[46]</sup>: 心动周期缩短多与交感神经兴奋性增加有关, 使高频或瞬时变异性减小, 因而其心动周期点相对地被集中到  $45^\circ$  对角线下部的中央; 当心动周期延长时多伴随交感神经兴奋性下降, 相对迷走神经张力提高, 使心动周期瞬时变异性增大, 因而心动周期点会比较分散地分布在对角线上部的周围。以上两种情况的汇集, 造成了上宽下尖的彗星状。分布于  $45^\circ$  角直线附近较密集的点, 表示相邻的 RR 间期大致相等, 沿该直线方向上的长度代表 24h 心率的总体变异度, 垂直于该直线方向上的稀疏散点, 表示相邻 R-R 间距差异大, 即窦性心律不齐明显, 代表 HRV 的瞬时改变。如果出现鱼雷状、短棒状, 甚至不规则状等, 都说明心脏失去自主神经对它的正常调控。

对于散点图的定量分析，目前有三种方法。

1) 测量散点图长轴的长度和尾部的宽度，指标有 VAI、VLI。具体步骤为：

① 计算出时间段内 RR 间期的均值  $\overline{RR}$ ，最小值  $RR_{\min}$ ，最大值  $RR_{\max}$  以及均方差  $\sigma$ ；

②  $\tan(a_1) = (\overline{RR} - \sigma - RR_{\min}) / (\overline{RR} - RR_{\min})$

$$\tan(a_2) = (\overline{RR} + \sigma - RR_{\min}) / (\overline{RR} - RR_{\min}) \quad (5-1)$$

③ L1 的直线方程为：  $y_1 = \tan(a_1) \times (x - RR_{\min}) + RR_{\min}$

$$L2 \text{ 的直线方程为: } y_2 = \tan(a_2) \times (x - RR_{\min}) + RR_{\min} \quad (5-2)$$

④ 散点图矢量角度指数 VAI:

$$VAI = a_2 - a_1 \quad (5-3)$$

⑤ 散点图矢量长度指数 VLI:

$$VLI = \sqrt{2} \times (0.9 \times RR_{\max} - 1.1 \times RR_{\min}) \quad (5-4)$$

图 5.2 为这种方法的示意图：

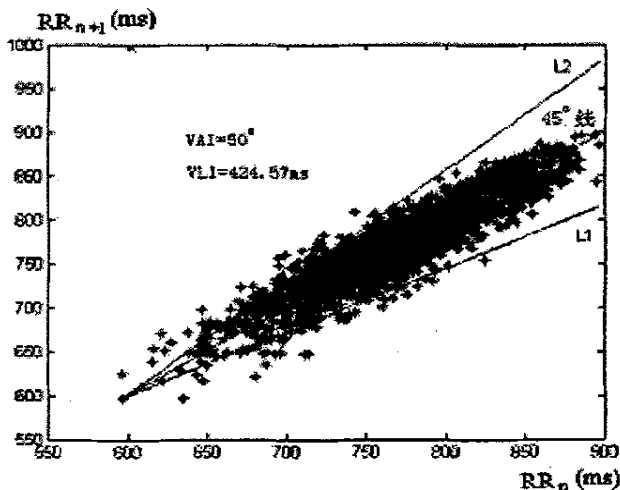


图 5.2 RR 间期散点图量化示意图

Figure 5.2 Sketch of RR intervals plot quantification

2) 测量心率或心动间期围绕其平均值的变异度或离散度，观察指标有平均心率、平均 RR 间期、RR 间期标准差及其变异系数、RR 间期极差及其变异系数。具

体步骤如下:

- ① 计算瞬时心率, 沿散点图 45°线刻记心率标度作为心率标尺;

$$\text{瞬时心率(bmp)} = \frac{60}{\text{RR间期(s)}} \quad (5-5)$$

- ② 将心率标尺的任一垂线作为心率均等线, 心率标尺与其垂线的交点为该垂线的心率值;
- ③ 以 60~100bpm 为正常心率范围建立心动过缓与心动过速界线。心率标尺左上三角为心率减速区, 标志心率负性调节因素优势, 即迷走神经占优势; 右下三角为心率加速区, 标志心率正性调节因素优势, 即交感神经占优势;
- ④ 过心率减速区内的任一偶联点, 向横坐标引垂线与心率标尺相交, 交点至偶联点的距离为该偶联点后、前 RR 间期的增量(+ΔRR); 过心率加速区内的任一偶联点, 向纵坐标引垂线与心率标尺相交, 交点至偶联点的距离为该偶联点后、前 RR 间期的减量(-ΔRR);
- ⑤ 任一偶联点至心率标尺的垂直距离(+D 与 -D)与 ΔRR 有如下关系:

$$\begin{aligned} +D &= (1/2)^{1/2} (+\Delta RR) \\ -D &= (1/2)^{1/2} (-\Delta RR) \end{aligned} \quad (5-6)$$

数学上可以论证所有 +D 与 -D 绝对值之和与所选时间内短时程变异度统计指标或频谱分析的高频成分等效。

- ⑥ 偶联点覆盖心率标尺的长度 L 为前、后 RR 间期平均心率的波动范围, 与所选时间内长时程变异度统计指标或频谱分析的低频成分等效。

图 5.3 为这种方法的示意图:

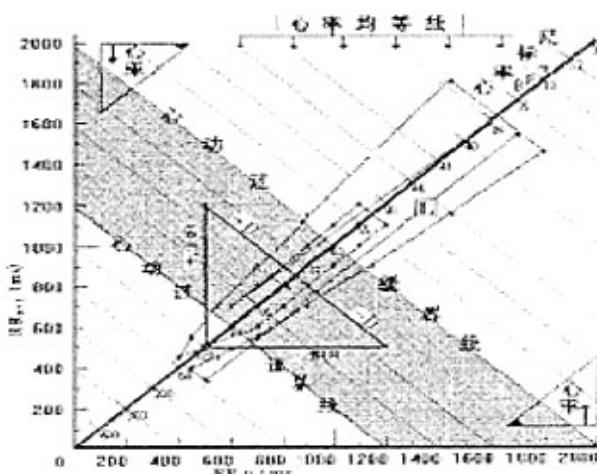


图 5.3 RR 间期散点图量化示意图

Figure 5.3 Sketch of RR intervals plot quantification

3) “椭圆填充法”<sup>[47]</sup>, 指标有: SD1、SD2、SD1/SD2 以及 SD1—SD2 椭圆面积。

如图 5.4 所示进行坐标变换:

令  $\theta = \pi/4$  rad

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} RR_n \\ RR_{n+1} \end{bmatrix} \quad (5-7)$$

即  $X_2$  方向为散点图的  $45^\circ$  角平分线方向,  $X_1$  方向为  $X_2$  的垂直方向。

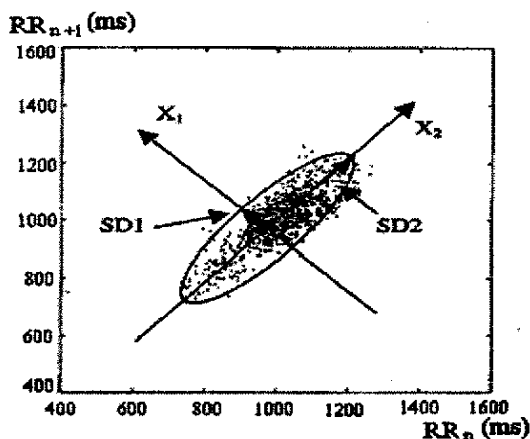


图 5.4 散点图椭圆填充法示意图

Fig. 5.4 Sketch of RR intervals plot detailing the ellipse fitting process

分别用  $SD1^2$ 、 $SD2^2$  表示  $x_1$ 、 $x_2$  的标准差, 间接反映散点图的宽度和长度。

$$\begin{aligned} SD1^2 &= Var(x_1) = Var\left(\frac{1}{\sqrt{2}} RR_n - \frac{1}{\sqrt{2}} RR_{n+1}\right) = \frac{1}{2} Var(RR_n - RR_{n+1}) \\ &= \frac{1}{2} SDSD^2 \end{aligned} \quad (5-8)$$

其中 SDSD 为相邻 RR 间期差值的标准差。

另外, RR 间期的自相关函数定义为:

$$r_{RR}(m) = E[RR_n RR_{n+m}] \quad (5-9)$$

RR 间期的自协方差函数可定义为:

$$\phi_{RR}(m) = E[(RR_n - \overline{RR})(RR_{n+m} - \overline{RR})] \quad (5-10)$$

由此可得:

$$SDNN^2 = \phi_{RR}(0), \quad SDSD^2 = 2[\phi_{RR}(0) - \phi_{RR}(1)] \quad (5-11)$$



SDNN 为正常窦性 RR 间期标准差。

故:

$$SD1^2 = \phi_{RR}(0) - \phi_{RR}(1) \quad (5-12)$$

$$SD2^2 = \phi_{RR}(0) + \phi_{RR}(1) \quad (5-13)$$

$$SD2^2 = 2SDNN^2 - \frac{1}{2}SDSD^2 \quad (5-14)$$

由于“椭圆填充法”的指标与时域指标具有内在联系, 计算简单且生理意义明确, 故本文选择这种方法对药物试验数据进行分析。

### 5.2.2 I 类试验数据 RR 间期散点图的分析与比较

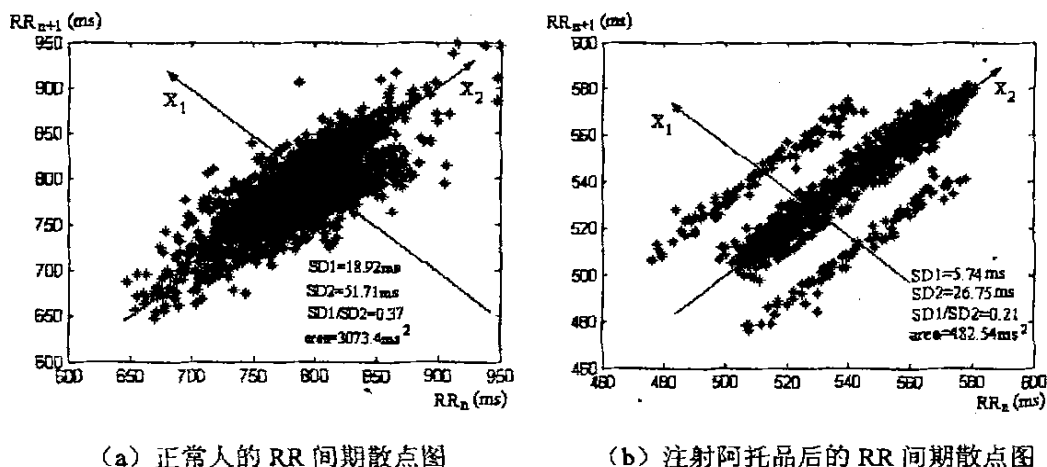


图 5.5 阿托品试验散点图比较

Fig. 5.5 Comparison of RR intervals plot before and after Atropine injected

(a) before Atropine injected (b) after Atropine injected

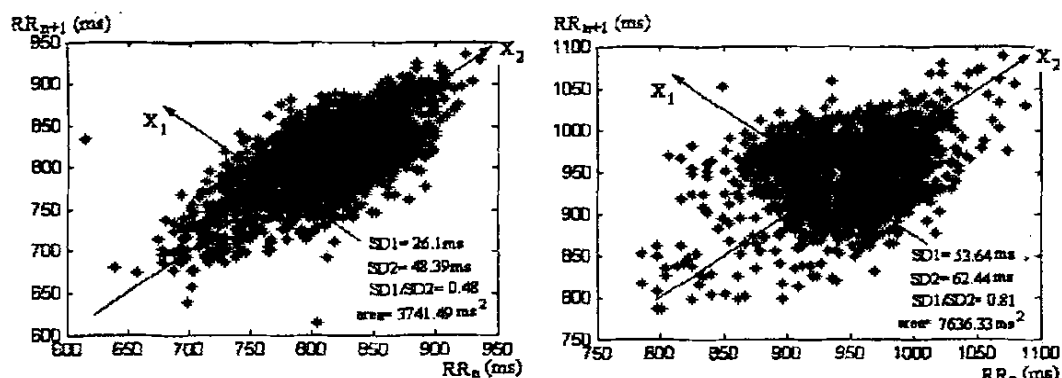
正常人的 RR 间期散点图呈慧星状, 注射阿托品后的 RR 间期散点图中心部分呈细棒状, 但边缘有较多散点分布。

表 5.1 使用阿托品前后散点图各指标统计

Table 5.1 Statistical results of Poincare Plot indexes before and after Atropine injected

	SD1(ms)	SD2(ms)	SD1/SD2	area(ms <sup>2</sup> )
用药前	17.6 ± 2.12	61.30 ± 8.30	0.29 ± 0.07	3373.84 ± 458.45
用药后	5.59 ± 0.19	33.38 ± 10.28	0.18 ± 0.05	587.23 ± 187.64

使用阿托品后心率加快, RR 间期缩短, 心率变异性降低, 对应散点图各指标均显著减小。



(a) 正常人的 RR 间期散点图

(b) 注射倍他乐克后的 RR 间期散点图

图 5.6 倍他乐克试验散点图比较

Fig.5.6 Comparison of RR intervals plot before and after Betaloc injected

(a) before Betaloc injected (b) after Betaloc injected

正常人的 RR 间期散点图呈慧星状, 注射倍他乐克后的 RR 间期散点图呈不规则状。

表 5.2 使用阿托品前后散点图各指标统计

Table 5.2 Statistical results of RR intervals plot indexes before and after Betaloc injected

	SD1(ms)	SD2(ms)	SD1/SD2	area(ms <sup>2</sup> )
用药前	23.65 ± 3.86	49.73 ± 7.62	0.48 ± 0.05	3741.49 ± 1060.19
用药后	44.18 ± 8.63	54.08 ± 7.33	0.81 ± 0.05	7636.33 ± 2562.87

使用倍他乐克后心率减慢, RR 间期延长, 心率变异性增强, 对应散点图各指标均增大。

## 5.3 相关维数 (fractal correlation dimension)

### 5.3.1 相关维数的定义

混沌运动的时间历程是一个非周期的或被认为是周期无穷大的、貌似随机的运动曲线, 而实际上它可能存在着某种潜在的次序, 并能由相对较小的自由度来衡量。分数维就是用来描述混沌自由度信息的参数, 是测量混沌动力学吸引子的

一种方法,其定义是:

用边长为 $\varepsilon$ 的 $m$ 维立方体填充 $m$ 维空间,设 $N(\varepsilon)$ 是所需的最小数目,那么其 Hausdorff 维数为:

$$D = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\ln N(\varepsilon)}{\ln 1/\varepsilon} \quad (5-15)$$

容易验证,点为零维,直线为一维,平面为二维。混沌系统的 Hausdorff 维数是分数。

按定义求解 Hausdorff 维数所要求的数据量较大(>10000),收敛速度相当慢,计算量大,当 $D > 2$ 时应用起来相当困难,更重要的是无法从试验数据中提取维数值,并不实用。

1983 年 Grassberger 和 Procaccia 提出了一种易于实现的 G-P 算法<sup>[48]</sup>来计算另一种分数维,即相关维数(fractal correlation dimension),其点相关的计算方法可用于短数据,故适于临床 HRV 分析。其主要思想是:根据嵌入理论对一维时间序列进行相空间重构,选取不同的尺度 $\varepsilon$ 分别计算相关积分 $C_m(\varepsilon)$ ,然后用最小二乘法对 $\ln C_m(\varepsilon)$ 与 $\ln \varepsilon$ 进行线性拟合,则所得直线的斜率即为信号的相关维数。数学表达式为:

$$d_m = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{\partial \ln C_m(\varepsilon)}{\partial \ln \varepsilon} \quad (5-16)$$

$$C_m(\varepsilon) = \frac{2}{L(L-1)} \sum_{i=1}^{N_m} \sum_{j=i+1}^{N_m} \Theta(\varepsilon - \|X_i - X_j\|) \quad (5-17)$$

式中 $L$ 为重构后相空间的相点数; $X_i, X_j$ 为相空间中的两个相点; $\|\cdot\|$ 表示求两相点间的欧氏距离; $\varepsilon$ 为一给定正值,称为临界距离,凡是距离小于 $\varepsilon$ 的相点称为关联的; $\Theta(a)$ 是 Heaviside 阶跃函数,当 $a \leq 0$ 时为 0,  $a > 0$ 时为 1。

### 5.3.2 相空间重构

由 Takens 重构定理<sup>[49]</sup>可知,一个动力系统在演化过程中其各个变量之间存在内在的联系,系统中任一变量的演化是由与系统其他变量相互作用的结果所决定的,在任一变量的演化过程中隐含了系统的演化信息。为了能够从一维时间序列中得到动力系统相空间的几何结构,Packard 等人采用时间延迟技术重构相空间(嵌入空间)。

设一维时间序列为 $\{x_k, k = 1, 2, \dots, N\}$ ,通过延时构造出一个 $m$ 维的向量空间 $R^m$ ,其元素记作:

$$X_i = [x_i, x_{i+\tau}, \dots, x_{i+(m-1)\tau}]^T \quad (5-18)$$

其中:  $i=1,2,\dots,L$        $L=N-(m-1)\tau$ ;

$\tau$ ——延迟时间;  $m$ ——嵌入维数;  $\tau_w=(m-1)\tau$ ——时间窗;

$N$ ——原始时间序列点数;  $L$ ——重构后相空间相点数。

Takens 还证明<sup>[50]</sup>, 如果原动力系统的吸引子是  $d$  维的, 则当  $m \geq 2d+1$  时, 重构空间满足以下性质: 1) 嵌入映射可能会使轨迹变形, 但映射轨迹与原轨迹是拓扑等价的; 2) 嵌入映射是一个光滑的一一映射, 它不改变轨迹上点的次序, 保留了原来的方向; 3) 若原轨迹是闭合的, 则经过映射在嵌入空间中仍是闭合的; 4) 保留了原空间不动点的稳定特性。因此, 重构的相空间可以将原动力系统的许多特性保留下来, 如吸引子维数等。

Takens 定理仅要求  $m$  要足够大, 对  $N$  和  $\tau$  没有特殊的要求。但 Takens 定理认为数据是不受噪声影响且是无限长的, 而这一要求实际上是做不到的。同时由于重构之前并不能很好地得到  $d$  的大小, 因此在解决实际问题时通常还要运用一些具体的方法来确定  $m$  和  $\tau$ <sup>[51]</sup>。

使用该方法对 RR 间期序列进行分析时, 有一点需注意, 即 RR 间期序列必须在时间上等间隔采样。因为延时坐标映射的理论基础是将时间序列看作从系统的流到相量空间上的映射, 而流上的点是等间距采样的。非等间隔的 RR 间期序列不可能成为这些状态点在实数域上的像。

### 5.3.3 $m$ 、 $\tau$ 的选取

由单变量的时间序列重构相空间时, 为了保证该相空间能包含原状态空间吸引子的特征, 嵌入维数应该取得足够大。Takens 在 1980 年证明了嵌入维数大小的嵌入定理:

$$m \geq 2d+1 \quad (5-19)$$

其中:  $m$ ——嵌入相空间维数;

$d$ ——原状态空间吸引子所处空间的维数

该定理表明, 嵌入空间的维数至少是吸引子维数的两倍, 这时重构的相空间和原系统的状态空间拓扑等价。但是由于在一般情况下缺乏原动力系统的先验知识, 选择  $m$  则具有随意性。通常的做法是使重构相空间维数由小到大变化, 计算每一个重构相空间的系统特征量, 如果特征量达到饱和, 则饱和时的重构相空间维数就是所求的维数。一般情况下, 确定性系统都会收敛到低维的相空间, 关联维数将不再随嵌入维数的增加而发生明显的改变, 因此可以取关联维数作为系统特征量, 逐渐增大嵌入维数, 观察关联维数是否达到饱和。该方法称为系统特征量饱和法。

为了对 30 分钟 HRV 时间序列进行重构, 作系统分数维  $d$  随嵌入为数  $m$  变化的曲线, 其中八条曲线对应八个不同的延迟时间。从图中可以看出  $m > 12$  时,  $d$  变化不明显。

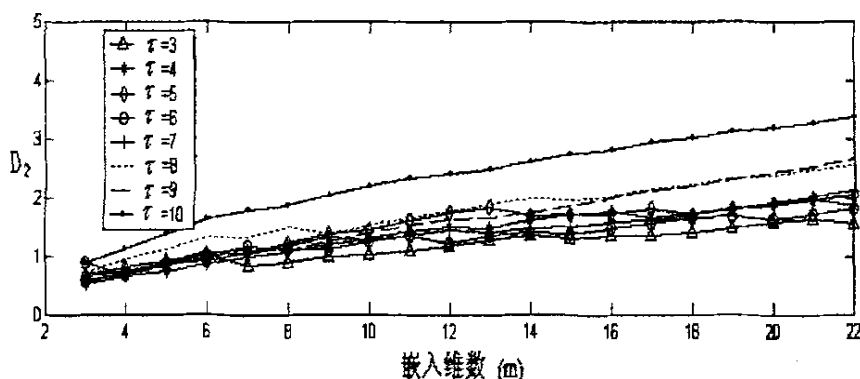


图 5.7 相关维数随嵌入维数变化的曲线

Fig.5.7 Curve of correlation dimensions changing with the embedding dimension

延时时间  $\tau$  是相空间重构过程中的一个重要参数, 如果选择过大, 时间序列的任意两个相邻延迟坐标点将毫不相关, 不能反映整个系统的特性; 而如果选择过小, 时间序列的任意两个相邻延迟坐标点又非常接近, 将会导致数据的冗余。自相关函数能够提供信号自身与它的延时之间由冗余到不相关的度量。

同样作系统相关维数随延时时间变化的曲线, 见图 5.8。由图可以看出  $\tau = 4 \sim 6$ , 曲线波动较小。

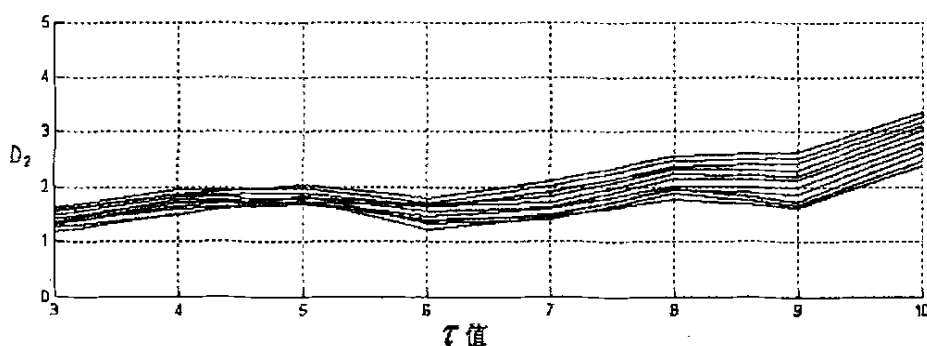


图 5.8 相关维数随延迟时间变化的曲线

Fig. 5.8 Curve of correlation dimensions changing with the delay times

也有文献<sup>[52-53]</sup>提出心率的振荡周期大都分布在 3s 到呼吸周期之间,  $\tau$  对应的‘时间一般为 3s。正常人的心动周期大概为 0.7~0.8s, 故  $\tau$  可取 4。

### 5.3.4 I 类试验 HRV 信号相关维数的分析与比较

选取  $m=13$ ,  $\tau=4$  进行相空间重构并计算药物试验 HRV 信号的相关维数, 其结果见表 5.3。

表 5.3 用药前后相关维数统计

Table 5.3 Statistical results of correlation dimensions before and after injecting medicine

药物名称	阿托品	药物名称	倍他乐克
用药前 $D_2$	$1.416 \pm 0.164$	用药前 $D_2$	$1.905 \pm 0.563$
用药后 $D_2$	$0.687 \pm 0.086$	用药后 $D_2$	$0.118 \pm 0.092$

从统计结果可以看出, 无论使用采用阿托品还是倍他乐克, 用药后的相关维数均显著减小 ( $p < 0.01$ )。其原因是心血管药物影响交感或迷走神经, 均导致心脏的自我调控能力下降, 心脏系统的复杂性降低。

混沌系统有较高的复杂性, 心脏系统作为一个混沌系统受到各种复杂的生理因素的共同调节。在调节过程中, 系统中各振子的作用强度都处于均衡状态, 这种均衡是一种动态平衡, 它保证生物系统的非线性性质, 而这种非线性的重要意义在于自我调节及对抗外界干扰的能力。当系统内的某个因素增强或减弱而造成平衡被打破时, 机体往往表现为病理状, 其输出信号的复杂程度将下降, Goldberger 称之为去复杂化<sup>[54]</sup>。

## 5.4 Lyapunov 指数

### 5.4.1 Lyapunov 指数定义

许多物理系统 (包含心脏) 的活动可以用微分方程加以描述, 但人们至今未找到其中的大部分方程。微分方程的解在相空间形成轨道。在非混沌系统中, 相邻轨道是收敛的或以低于指数形式的速率发散的; 而在混沌系统中, 相邻轨迹却是指数发散的。Lyapunov 指数就是用来衡量轨道的收敛率或发散率的, 它在混沌的研究中起着重要的作用。

Lyapunov 指数的一般定义是: 在  $n$  维相空间中取一个无穷小的  $n$  维球体, 以这个球面的各点为初值, 让这个球体沿通过它的轨道运动。由于形变, 这个球体随时间的推移演变为一个椭球。那么第  $i$  个 Lyapunov 指数  $\lambda_i$  为  $n$  维椭球的第  $i$  个主轴长度  $p_i(t)$  的指数增长率:

$$\lambda_i = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \ln[p_i(t) / p_i(0)] \quad (5-20)$$

对于  $n$  维相空间有  $n$  个 Lyapunov 指数构成 Lyapunov 指数谱, 通常令  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \dots \geq \lambda_n$ ,  $\lambda_1$  称为最大 Lyapunov 指数。

Lyapunov 指数有正有负，正的 Lyapunov 指数表示对应方向上的轨道发散，反之收敛。如果所有的 Lyapunov 指数均为负值，则系统将趋于静止；如果有的为零有的为负，系统将作周期或准周期运动；如果存在正的 Lyapunov 指数而运动又是往复的，系统作混沌运动，且 Lyapunov 指数越大，系统的混沌程度越大。因此  $\lambda_1$  是描述混沌的一个重要指标。

#### 5.4.2 $\lambda_1$ 的计算

目前计算  $\lambda_1$  的方法主要有两种：一种是分析法 (analytic approach)，一种是轨道跟踪法 (trajectory tracing method，又称为 Wolf 法)<sup>[55]</sup>。前者是用一个函数（如局部多项式或神经网络等）来建立系统模型，然后估计系统的雅可比矩阵，进而求取  $\lambda_1$ ；后者是直接从  $\lambda_1$  的定义出发跟踪系统的两条轨道，获取  $\lambda_1$ 。由于轨道跟踪法不像分析法那样易受系统拓扑结构的影响，因而受到许多学者的高度重视，得到了较大的发展。本文采用了一种改进算法，特点是计算量小、所需的存储空间小、收敛速度快。该算法步骤如下<sup>[56-57]</sup>：

1) 由均匀重采样的 HRV 信号重构动力学系统的相空间，方法如同求相关维数时的相空间重构。

2) 寻找轨道上各点的与之距离最近的相邻点。设  $X_{ip}$  是与  $X_i$  最近的相邻点，即满足：

$$d_i(0) = \|X_{ip} - X_i\| = \min_j \|X_j - X_i\| \quad (5-21)$$

$\|\cdot\|$  表示求两相点间的欧氏距离。这里需要对两点的时间间隔作出规定：

$$K_1 \cdot \tau_w < |j - i| < K_2 \cdot \tau_w, \quad K_1, K_2 \text{ 为小于 1 的正常数} \quad (5-22)$$

$K_1 \cdot \tau_w < |j - i|$  可以确保  $X_i$  和  $X_{ip}$  不在同一轨道上；而  $|j - i| < K_2 \cdot \tau_w$  可以保证计算一次  $\lambda_1$  所需的点数最少。通过上述条件的限制，可以排除大量的非相邻点，这样可以节省大量的计算时间，并且减小计算时所需的存储空间。

并且可将每一对参考点和它最相邻点间的距离考虑为两个相邻轨道的初始距离，用  $d_i(0)$  表示。

3) 在扩散的最大方向上计算  $\lambda_1(i)$

假设第  $i$  对参考点和它最相邻点间的距离以最大 Lyapunov 指数  $\lambda_1(i)$  的速率不断发散：

$$d_i(\Delta t) = d_i(0)e^{\lambda_1(i)\Delta t} \quad (5-23)$$

其中： $d_i(\Delta t) = \|X_{ip+h} - X_{i+h}\|$

$\Delta t = h \cdot \tau$ ， $h$  为整数， $\tau$  为时间延时

可用下式计算  $\lambda_1(i)$  :

$$\lambda_1(i) = \max_h \left\{ \frac{1}{h \cdot \tau} \ln \frac{\|X_{ip+h} - X_{i+h}\|}{\|X_{ip} - X_i\|} \right\} \quad (5-24)$$

$$1 \leq h \leq \partial \cdot \tau_\omega, \quad 0 < \partial < 1$$

4) 计算  $\lambda_1$

$\lambda_1$  为相邻轨道距离发散的平均速率, 因此有:

$$\lambda_1 = \frac{1}{L-1} \sum_{i=1}^{L-1} \lambda_1(i) \quad (5-25)$$

### 5.4.3 I 类试验 HRV 信号最大 Lyapunov 指数的分析和比较

选取  $m=13$ ,  $\tau=4$  进行相空间重构并计算药物试验 HRV 信号的  $\lambda_1$ , 其结果见表 5.4。

表 5.4 用药前后  $\lambda_1$  统计

Table 5.4 Statistical results of  $\lambda_1$  before and after injecting medicine

药物名称	阿托品	药物名称	倍他乐克
用药前 $\lambda_1$	$0.53 \pm 0.14$	用药前 $\lambda_1$	$0.62 \pm 0.14$
用药后 $\lambda_1$	$1.42 \pm 0.27$	用药后 $\lambda_1$	$0.58 \pm 0.03$

从统计结果可以看出, 使用阿托品后  $\lambda_1$  显著增大 ( $p < 0.01$ ), 使用倍他乐克后  $\lambda_1$  略有减小, 但变化不是很明显。

在非线性动力学中, Lyapunov 指数是反映非线性系统动力学稳定性的参数。使用阿托品切断迷走神经, Lyapunov 指数增大, HRV 稳定性减小。倍他乐克具有抑制交感的作用, Lyapunov 指数有减小的趋势, 变化不明显的原因可能是受注射的药物剂量比较小, 交感并未完全被阻断。

从上述结果初步显示: 最大 Lyapunov 指数的大小与自主神经对心脏的抑制和兴奋作用有关。心率变异的最大 Lyapunov 指数增大代表交感神经兴奋性起主导作用, 而减小则代表迷走神经的活性起主导作用。



## 6 心率变异时频分析方法

一般对于生物医学信号特征分析通常有时域和频域两种方法：时域方法是对时域的波形特征参数进行识别，如最大幅值、特定位置处的电压值、波形的持续时间等，但这只考虑了时间特性而忽略了频率特性；频域分析是在假定生物医学信号具有平稳特性或分段平稳的前提下通过 Fourier 变换得到组成信号不同频率分量的频率信息（功率谱）。但是，Fourier 变换是一种整体变换，是在整体上将信号分解为不同的频率分量，作为频域表示的功率谱并不能告诉我们其中某种频率分量出现在什么时候及其变化情况。而现在的研究表明生物信号是具有时变特性的非平稳信号，故频域方法也存在不足。上述两种方法都不能充分反映生物医学信号中所携带的全部信息特征。近年来提出的时频分析方法是针对频谱随时间变化的不确定性信号和非平稳随机信号发展起来的，它既能反映信号的频率内容，也能反映该频率内容随时间变化的规律。它将一维时域信号  $x(t)$  或频域信号  $X(\omega)$  映射为时间频率平面上的二维信号，即用时间和频率的联合分布来表示信号。时频平面能够描述出各个时刻的谱成分。

时频分析的思想始于 20 世纪四十年代。1946 年，D.Gabor 提出 Gabor 变换，为此后在时间和频率联合域内分析信号打下了理论基础。为了更好地理解语音信号，R.K.Potter 等在 1947 年首次提出了一种适用的时频分析方法——短时傅里叶变换，并将其绝对值的平方称为“声音频谱图”，即后来所称的“谱图”。1948 年，J.Ville 将 E.P.Wigner 在 1932 年提出的 Wigner 分布引入信号处理领域，得到一种重要的时频分布——Wigner-Ville 分布。经过半个多世纪的发展，各种新型的时频分析方法纷纷出现，推动了该学科的发展。

随着对心率变异的生理和病理意义进行深入和广泛地研究，人们发现心率受诸多因素的影响，HRV 信号表现出较强的随机性和非平稳性，是时变信号。因此将时频分析方法应用于心率变异性的分析是一种趋势<sup>[58-60]</sup>。

### 6.1 时频分析的基本原理

纵观各种时频分析方法，目前常用的有两大类：线性时频表示和 Cohen 类双线性时频分布<sup>[61]</sup>。

线性时频表示是指如果一个信号是一些频率成分的线性组合，那么它的时频表示则是每个独立成分的时频表示的线性组合。常用方法有短时傅里叶变换（Short Time Fourier Transform, STFT）和小波变换（Wavelet Transform, WT）。

尽管线性时频表示具有所希望的一些重要性质，但当我们时频表示理解为

时间-频率能量分布时, 时频表示的二次型却是一种直观而合理的假设, 因为能量本身就是二次型信号表示。“能量化”的时频表示  $\rho_x(t, \omega)$  将瞬时功率  $p_x(t) = |x(t)|^2$  和谱能量密度  $P_x(\omega) = |X(\omega)|^2$  两个概念结合起来:

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \rho_x(t, \omega) dt = |X(\omega)|^2 \quad (6-1)$$

$$\int_{-\infty}^{+\infty} \rho_x(t, \omega) d\omega = |x(t)|^2 \quad (6-2)$$

也就是说一维能量密度  $p_x(t)$  和  $P_x(\omega)$  可以表示为时频二维函数  $\rho_x(t, \omega)$  的“边缘密度”, 这一性质被称为“边缘性质” (marginal properties)。

而信号的能量可以表示为:

$$E_x = \int_{-\infty}^{+\infty} |x(t)|^2 dt = \int_{-\infty}^{+\infty} |X(\omega)|^2 d\omega = \int_{-\infty}^{+\infty} \int_{-\infty}^{+\infty} \rho_x(t, \omega) dt d\omega \quad (6-3)$$

当然  $\rho_x(t, \omega)$  并不能解释为时-频面上每一点的“时频能量密度”, 因为受“不确定性原理”的限制。

结合时移不变性 (6-4) 和频移不变性 (6-5) 可得到 Cohen 类双线性时频分布。

$$y(t) = x(t - t_0) \Rightarrow C_y(t, \omega) = C_x(t - t_0, \omega) \quad (6-4)$$

$$y(t) = x(t)e^{j\omega_0 t} \Rightarrow C_y(t, \omega) = C_x(t, \omega - \omega_0) \quad (6-5)$$

本文主要研究 Cohen 类双线性时频分布。

## 6.2 Cohen 类双线性时频表示简介

大多常见的双线性时频表示都能由 Cohen 提出的广义时频表示所描述<sup>[62-63]</sup>, 其定义为:

$$C_x(t, \omega; \Phi) = \frac{1}{2\pi} \int \int \int e^{j(\xi\mu - t\xi - \tau\omega)} \Phi(\xi, \tau) x(\mu + \frac{\tau}{2}) x^*(\mu - \frac{\tau}{2}) d\mu d\tau d\xi \quad (6-6)$$

$x(\mu)$  是时间信号,  $x^*(\mu)$  是它的共轭。 $\Phi(\xi, \tau)$  称为分布的核函数, 给定不同的  $\Phi(\xi, \tau)$ , 可得到不同的分布。

### 6.2.1 维格纳分布 (Wigner Distribution, WD)

当取  $\Phi(\xi, \tau) = 1$  时, 便是运用较为普遍的 WD, 定义为:

$$W_x(t, \omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t + \frac{\tau}{2}) x^*(t - \frac{\tau}{2}) e^{-j\omega\tau} d\tau \quad (6-7)$$

或

$$W_x(t, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} X(\omega + \frac{\xi}{2}) X^*(\omega - \frac{\xi}{2}) e^{-j\omega\xi} d\xi \quad (6-8)$$

WD 满足许多期望的数学性质, 但是有一个突出的缺点, 当信号具有多个频率成

分时, 由于 WD 内在的双线性结构, 将产生交叉项。即当  $x(t) = x_1(t) + x_2(t)$ , 可得相应的 WD:

$$W_{x_1+x_2}(t, \omega) = W_{x_1}(t, \omega) + W_{x_2}(t, \omega) + 2\Re\{W_{x_1, x_2}(t, \omega)\} \quad (6-9)$$

$W_{x_1}(t, \omega)$ 、 $W_{x_2}(t, \omega)$  称为自项,  $W_{x_1, x_2}(t, \omega)$  称为互项或交叉项或干扰项。信号的分量越多, 干扰项就越复杂, 甚至覆盖自项, 从而不易对 WD 图像作出直观的解释。

减小交叉项的方法有以下几种:

1) 用  $x(t)$  对应的解析信号  $z(t)$  计算 WD, 即维格纳-维尔分布 (Wigner-Ville Distribution, WVD)。  $z(t)$  只含有  $x(t)$  的正频率成分, 可有效地减小交叉项; 并且采用解析信号可降低对抽样频率的要求。

2) 对 WVD 进行加窗处理, 即采用伪维格纳-维尔分布 (PWVD)

$$PW_z(t, \omega) = \int_{-\Delta/2}^{+\Delta/2} h(\tau) z(t + \frac{\tau}{2}) z^*(t - \frac{\tau}{2}) e^{-j\omega\tau} d\tau \quad (6-10)$$

其中  $\Delta$  是信号存在的有限长度,  $h(\tau)$  是长度为  $\Delta$  的窗函数,  $\tau \in [-\Delta/2, +\Delta/2]$ 。为了降低旁瓣,  $h(\tau)$  可选用非矩形窗。

3) 选用适当的核函数  $\Phi(\xi, \tau)$ , 构成其他类型的时频分布, 如 Born-Jordan 分布 (BJD)、Butterworth 分布 (BUD)、指数分布等等。

### 6.2.2 指数分布

为了抑制交叉项, Choi 和 Williams 提出了一个指数核<sup>[64]</sup>, 即

$$\Phi(\xi, \tau) = e^{-(\xi\tau)^2/\sigma} \quad (6-11)$$

其相应的时频分布称为 Choi-Williams 分布 (CWD) 或指数分布 (Exponential Distribution, ED):

$$ED_x(t, \omega) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \sqrt{\frac{\sigma}{4\pi\tau^2}} e^{\frac{-\sigma(\mu-\tau)^2}{4\tau^2}} x(\mu + \frac{\tau}{2}) x^*(\mu - \frac{\tau}{2}) e^{-j\omega\tau} d\mu d\tau \quad (6-12)$$

其中  $\sigma$  ( $\sigma > 0$ ) 是一个尺度因子。Choi 和 Williams 通过仿真实验证明, 若  $\sigma$  越大, 则 ED 分布中的自项越集中, 幅值也较大, 但同时交叉项也大幅增加。因此为获得高的自项分辨率,  $\sigma$  应该取得较大; 另一方面, 为了压缩交叉项,  $\sigma$  应取得较小。对每一种特殊应用,  $\sigma$  的大小应该综合考虑。Choi 和 Williams 确定了  $\sigma$  的选择范围为 0.1~10。当  $\sigma \rightarrow \infty$  时, 又变为 WD, 此时有最好的分辨率, 但交叉项也很大。

ED 满足一下性质:

- 1) 时移和频移不变性;
- 2) 因为  $\Phi^*(\xi, \tau) = \Phi(-\xi, -\tau)$ , 故 ED 是实值分布;
- 3) 因为对所有的  $\tau$  有  $\Phi(\xi, 0) = 1$ , 对所有的  $\xi$  有  $\Phi(0, \tau) = 1$ ,

故 ED 满足时间和频率边缘性质;

$$4) \text{ 因为对所有的 } \tau \text{ 有 } \Phi(0, \tau) = 1, \quad \frac{d}{d\xi} \Phi(\xi, \tau)|_{\xi=0} = 0,$$

$$\text{对所有的 } \xi \text{ 有 } \Phi(\xi, 0) = 1, \quad \frac{d}{d\tau} \Phi(\xi, \tau)|_{\tau=0} = 0.$$

故在每个频率上 ED 的时间矩等于群延时; 每个时刻 ED 频率矩等于瞬时频率。

为了使计算机能够实时进行时频分析, 必须考虑离散信号的加窗指数分布 (Running Window Exponential Distribution, RWED)。设信号的采样频率  $f_s = 1/T_s$ , 令  $t = nT_s$ ,  $\mu = pT_s$ ,  $\frac{\tau}{2} = mT_s$ , 即  $\tau = 2mT_s$ ,  $n$ 、 $m$ 、 $p$  是分别对应连续变量  $t$ 、 $\tau$  和  $\mu$  的离散变量, 为了简单计算且不失一般性, 归一化  $f_s = T_s = 1$ 。

$W_N(m)$  和  $W_M(p)$  为两个对称滑动窗函数, 当  $|m| > N/2$  ( $N$  为偶数),  $W_N(m) = 0$ ; 当  $|p| > M/2$  ( $M$  为偶数),  $W_M(p) = 0$ 。代入 (6-12) 式得 RWED 形式:

$$DTED_x(n, \omega) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} W_N(m) e^{-j2m\omega} \left[ \sum_{p=-\infty}^{\infty} W_M(p) \frac{1}{\sqrt{4\pi m^2 / \sigma}} e^{-\frac{p^2 \sigma}{16m^2}} x(n+p+m) x^*(n+p-m) \right] \quad (6-13)$$

由  $DTED_x(n, \omega) = DTED_x(n, \omega + \pi)$  可知,  $DTED_x(n, \omega)$  是以  $\pi$  为周期的周期函数。根据 Nyquist 采样定理, 为了保证  $DTED_x(n, \omega)$  在频域不发生混叠, 要求采样频率应大于 2 倍的 Nyquist 采样频率, 即  $f_s \geq 4f_c$  ( $f_s$  为采样频率,  $f_c$  为频谱最高频率); 或者对原信号进行大于 2 倍的内插。另外一个直接的解决方法是采用解析信号。由解析信号的性质知, 将  $x(t)$  构成自己的解析信号  $z(t)$ ,  $z(t)$  只包含  $x(t)$  的正频率成分, 相应  $z(t)$  的带宽只有  $x(t)$  的一半。这样既可以减轻由正、负频率分量所引起的交叉项干扰, 又可以保持原来的采样率  $f_s \geq 2f_c$ 。

进一步将频率离散化, 令  $\omega = 2\pi f = 2\pi k f_s / N$ , 则有:

$$DTED_x(n, k) = \sum_{m=-\infty}^{\infty} W_N(m) e^{-j4\pi m k / N} \left[ \sum_{p=-\infty}^{\infty} W_M(p) \frac{\sqrt{\sigma/\pi}}{2m} e^{-\frac{p^2 \sigma}{16m^2}} z(n+p+m) z^*(n+p-m) \right] \quad (6-14)$$

### 6.3 指数分布的仿真实验及参数确定

下面通过仿真实验来分析指数分布的特点以及各参数对指数分布的影响。

1) 设  $x = x_0 + r$ ,  $x_0$  为多频率成分合成信号:

$$x_0(t) = 10 \sin(2\pi f_1 t) + 10 \cos(2\pi f_2 t) - 10 \sin(2\pi f_3 t)$$

其中  $f_1 = 0.02\text{Hz}$ 、 $f_2 = 0.1\text{Hz}$ 、 $f_3 = 0.25\text{Hz}$ 。 $r$  为均值为零，方差为 1 的随机白噪信号。以  $1.2\text{Hz}$  的采样频率对  $x(t)$  采样取 512 个点。并且令  $x'(100) = x(100) + 50$ ， $x'(200) = x(200) - 50$ 。所得到的数据序列及频谱见图 6.1(a)、(b)：

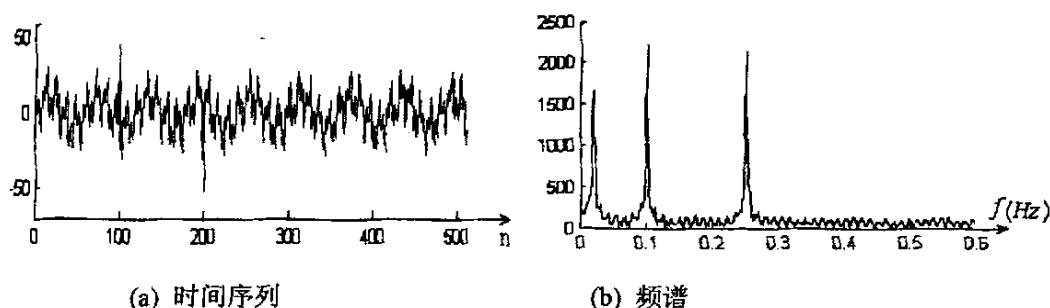
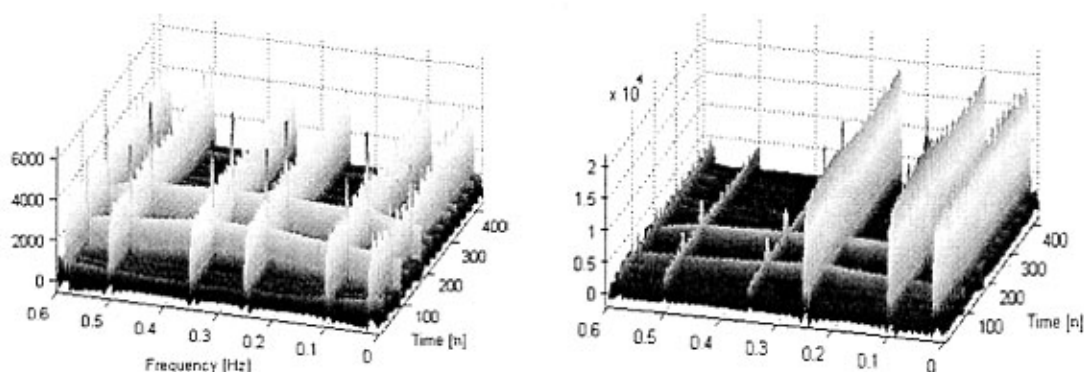


图 6.1 合成信号及其频谱

Fig 6.1 (a) signals in time (b) signals in frequency

由图 6.2 可以看出， $x(n)$  的指数分布有较明显的干扰项，所分析的原始信号只含有  $0.02\text{Hz}$ 、 $0.1\text{Hz}$  和  $0.25\text{Hz}$  三个有用频率成分，但其指数分布在  $0.3\text{Hz}$ 、 $0.5\text{Hz}$  和  $0.6\text{Hz}$  也有较大的时频密度 (a 图)；若对  $x(n)$  的解析信号  $z(n)$  求指数分布，干扰项得到有效地抑制，从而突出了有用信号，并且同时能够看出  $n=100$ 、 $n=200$  时刻由于信号幅值的突然变化对时频分布所造成的影响 (b 图)；进而增大尺度因子  $\sigma$ ，自项的幅值增大，但同时干扰项也同时增大 (c 图)。通过对其它数据的分析发现，随着  $\sigma$  地进一步增大，自项幅值增大的程度很有限，但干扰项会变得很明显。



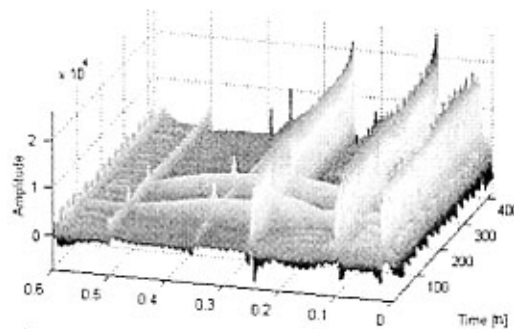
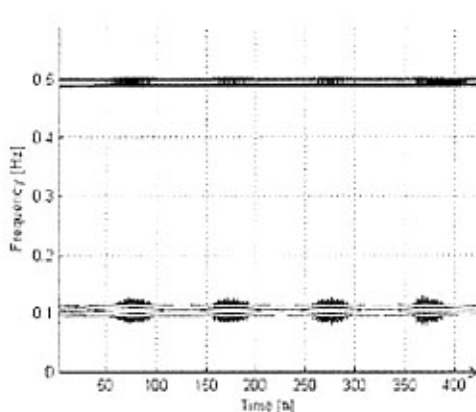
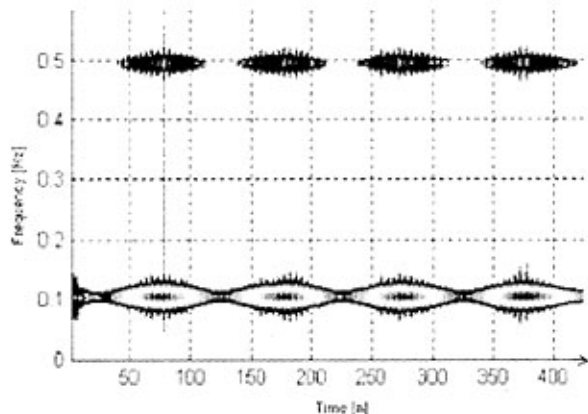

 (c)  $z(n)$  的指数分布,  $\sigma = 10$ 

图 6.2 合成信号的各种指数分布

 fig 6.2 (a) ED of  $x(n)$  with  $\sigma = 1$ ; (b) ED of  $z(n)$  with  $\sigma = 1$ ;  
 (c) ED of  $z(n)$  with  $\sigma = 10$ .

2) 设  $x = x_1 + r$ ,  $x_1(t) = 10\sin(2\pi f_1 t) + 10\cos(2\pi f_2 t)$ ,  $f_1 = 0.1\text{Hz}$ 、 $f_2 = 0.11\text{Hz}$

图 6.3 讨论时频分布与时间窗长度  $M$  和频率窗长度  $N$  的关系, 设  $N_0$  为抽样信号的长度。a 图对应的  $M$  和  $N$  均为  $N_0/2$ , 能区分出  $f_1$  和  $f_2$ ; 当  $M$  减小时, 时频分布的时间分辨率提高, 但靠得较近的两个频率发生了混叠, 不能够区分 (b 图); 当  $N$  减小时, 时频分布的频率分辨率有所提高, 但时间分辨率降低 (c 图)。通过对多个数据的分析发现, 改变时间窗长度  $M$  对时频分布的影响比频率窗长度  $N$  的影响明显。对具体数据进行分析时应注意对  $M$  的选取。


 (a)  $M=N_0/2$ ,  $N=N_0/2$ 

 (b)  $M=N_0/6$ ,  $N=N_0/2$

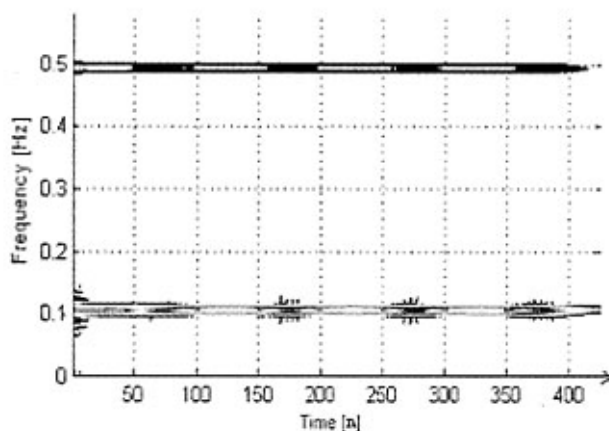
(c)  $M=N_0/2$ ,  $N=N_0/10$ 图 6.3  $z(n)$  的指数分布,  $\sigma=1$ 

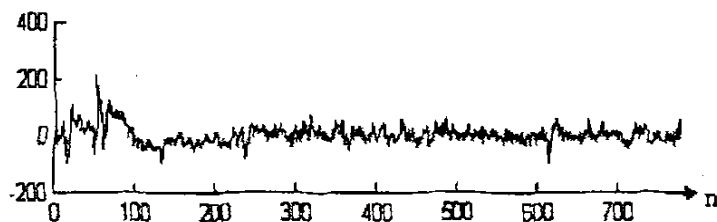
Fig 6.3 ED of  $z(n)$  (a)  $M=N_0/2$ ,  $N=N_0/2$ ; (b)  $M=N_0/6$ ,  $N=N_0/2$ ;

(c)  $M=N_0/2$ ,  $N=N_0/10$ ;

## 6.4 临床 HRV 信号的指数分布

对采样时间为 10 分钟, 采样频率为 512Hz 的 HRV 信号进行时频分析。考虑 HRV 信号的特点以及各参数的影响, 采用解析信号求解, 取  $\sigma=1$ ,  $M=N_0/4$ ,  $N=N_0/4$ 。

图 6.4 是对一正常人 HRV 信号的分析。a 图为 HRV 时间序列, 在 1~100 范围内心率有明显的波动, 其后比较平稳。这一点 b 图中也有显示。利用时频分布的频率边缘特性, 可以得到信号的功率谱密度, 见 c 图。为了便于与 AR 模型得到的功率谱密度即 d 图对比, 两个图采用归一化处理。可以看出各频段出现谱峰的位置大致相同。



(a) HRV 时间序列

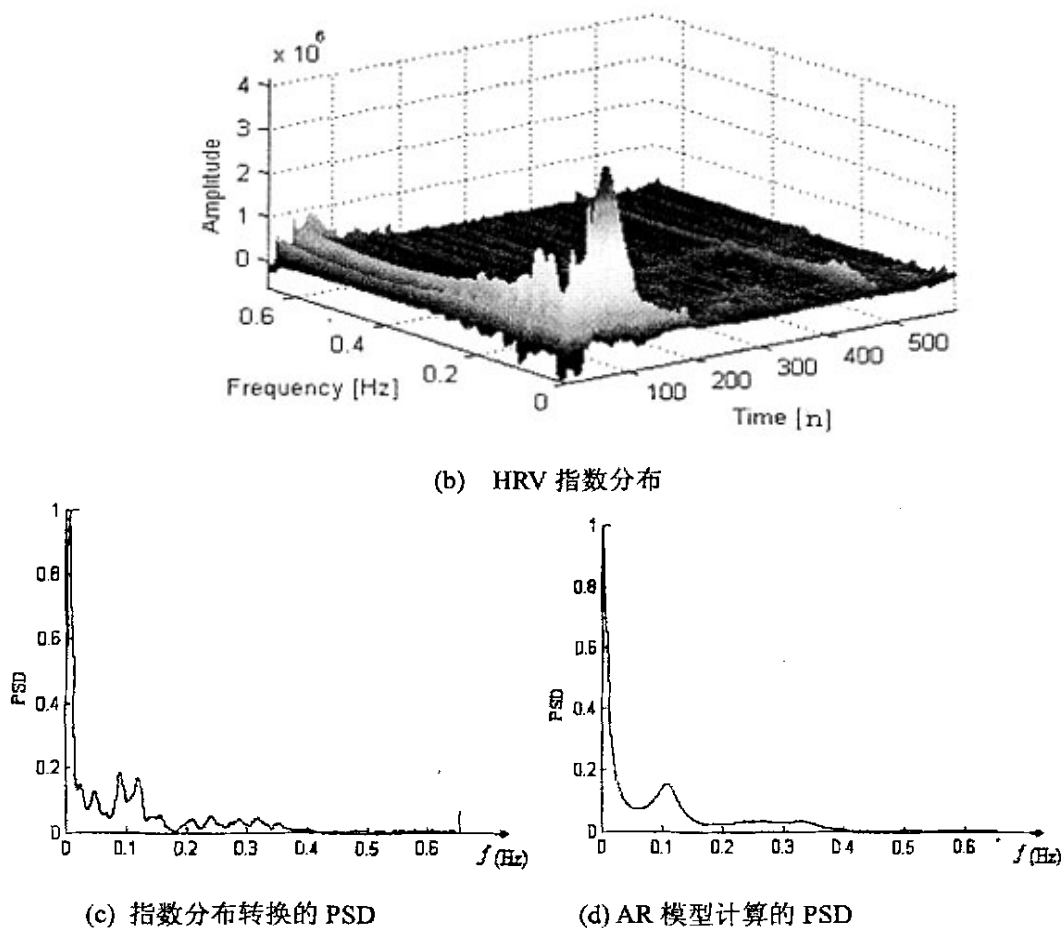


图 6.4 HRV 指数分布举例

Fig 6.4 (a) HRV signals in time; (b) ED of HRV signals; (c) PSD by means of ED and frequency marginal properties; (d) PSD by means of AR model

对 PSD 分段面积积分可得到 VLF、LF、HF 段的功率，计算各频段功率在总功率中所占的比例统计见表 6.1

表 6.1 各频段功率统计

Table 6.1 Statistical results of HRV power

频段 \ 方法	时频分布转换	AR 模型
VLF	45.52%	46.42%
LF	34.21%	33.37%
HF	20.27%	20.21%

可见两种不同的分析方法所得到的分析结果是一致的。



采用时频分析方法,可以在时间、频率、能量所构成的三维图形上观察信号,将时域分析和频域分析有机地结合起来,克服了二者的缺点。借助计算机可以任意调整三维图形的角度使某一细节显示得更为清晰,同时也可以采用等高线、彩色编码强度图等表现方式,揭示更多新现象,引发我们对生物医学信号特征的新思考。

时频分析方法的选择依赖于被分析信号的性质。本文所选用的滑动窗指数分布,能够有效地提取 HRV 信号的时、频特征,抑制交叉项的影响。通过改变时间窗和频率窗的长度,可以选择合适的时间和频率分辨率。但是指数分布不满足有限时间支持性和有限频率支持性;此外不能保证  $ED_x(t, \omega)$  总为正值,不能有效地解释  $ED$  的能量分布性质。因此对它还需作进一步的研究和改进。

## 7 结论与展望

### 7.1 研究工作的结论

心率变异是指人体心脏搏动周期存在的微小变异,通常情况下是指逐次心跳间 R 波间期的微小涨落。近年来研究表明,脑的高级神经活动、中枢神经系统的自发性节律活动、呼吸以及压力、化学感受器导入心血管发射活动等因素对心脏自主神经系统进行调制导致了 HRV 的产生。换言之,HRV 信号蕴涵了有关心血管系统神经及体液调节的大量信息,通过检测患者心率的数据,可以得到许多有关自主神经系统平衡状态的信息。HRV 的提出和研究是现代医学史上一项有意义的突破和成就。尤其是对于一些心血管疾病及其它相关疾病的早期诊断、治疗及预后评估,HRV 分析所表现出的与潜在的临床价值是令人瞩目的。通过近年来的研究,应用心率变异性来无创、定量地分析自主神经的功能状态已获公认。

然而,在 HRV 分析中还存在许多问题,要使 HRV 分析成为一项常规临床检查方法,还需对不同病理状态下 HRV 改变的病理、生理机制进行更深层的探索,确定各种方法测定的 HRV 正常值,对各种方法进行比较研究。

本论文的研究工作包含心率变异的时域分析法、频域分析法、非线性分析法和时频分析法的算法研究及相关参数的选取;进行了两类临床试验:一类是与重庆医科大学附属第一医院合作的药物试验,另一类是与重庆医科大学附属第二医院和重庆市第三人民医院合作的正常人、高血压患者、冠心病患者、高血压并发冠心病患者的 HRV 对比试验。选择以上方法对这两类数据进行分析,得到了如下一些有益的结论:

- 1) 由于心率变异性受很多因素的影响,特异性很强,因此需严格控制心电采集的内、外环境;此外对 HRV 信号的预处理也是相当重要的。本文讨论了对心电信号的滤波、R 点标定、剔除异位心率、RR 间期的均匀重采样。相比直接对非等间隔采样的 RR 间期进行分析,等间隔采样后得到的各频域指标统计特性有较大提高,方差减小,相关性增强。

- 2) 传统的时域分析法、频域分析法是实时 HRV 临床分析比较适用的两种方法,其特点是算法简单,计算速度快,并且具有健全完善的理论支持。

- 3) HRV 的机理研究中,重点是有关交感和迷走神经对 HRV 的影响。以往的研究大多数只讨论了 VLF、LF、HF 三段,普遍认为 HF 反映心脏迷走神经活性,LF 同时受迷走和交感神经的控制。为了深入研究各频段与自主神经状态的内在关系,我们设计了对比药物试验,采用较高的采样频率(1000Hz),进行长时间采样(30 分钟),并且尝试分析 ULF 段的生理意义。结果表明:静脉注射阿托品后,

HF 在总功率谱中相对值由 26.55% 减少到 4.32% ( $p < 0.05$ ), ULF 相对值由增加由 18.48% 到 80.27% ( $p < 0.05$ )。随时间延长, 各频段能量逐渐恢复。注射倍他乐克后, HF 由 34.45% 增加到 50.03% ( $p < 0.05$ ), ULF 由 11.79% 减少到 4.45% ( $p < 0.05$ )。结论是 HF 反映迷走神经活性, ULF 可以较好地反映纯交感神经的作用, VLF 和 LF 反映迷走和交感的共同作用。

4) 对 27 例正常人、55 例高血压患者、24 例冠心病患者以及 7 例高血压并发冠心病患者的 HRV 进行分析可以看出, 当自主神经功能受损时, HRV 时域、频域各指标大多数都有显著变化, 说明 HRV 分析对心血管疾病的诊断具有重要的临床意义。本文统计了相关指标, 可作为参考值。但由于样本数量少, 可能对计算结果产生一定影响。

5) 本文讨论了 HRV 序列的非线性分析方法, 包括对散点图的定性描述和定量计算、相关维数和最大 Lyapunov 指数的计算, 对计算过程中的各种参数的选择做了对比分析, 编写了分析程序, 并对药物试验的数据进行了分析。结果表明: a. 散点图能够非常直观地反映出心率变异性正常与否, 适用于临床分析; b. 当自主神经的平衡状态被破坏时, 心脏系统的复杂度降低, 表现为相关维数降低。计算相关维数涉及到求两相点间的欧氏距离, 当数据量较大时, 耗时就比较长。本文利用对称性对算法进行了改进, 运算工作量减少了许多, 但相对于实时临床分析的要求还是不够的; c. 最大 Lyapunov 指数的大小与自主神经对心脏的抑制和兴奋作用有关, 增大代表交感神经兴奋性起主导作用, 而减小则代表迷走神经的抑制性起主导作用。

6) 本文选用滑动离散指数分布对 HRV 序列进行时频分析, 讨论各个参数对分布的影响。滑动离散指数分布能够有效地提取 HRV 信号的时、频特征, 抑制交叉项的影响。通过改变时间窗和频率窗的长度, 可以选择合适的时间和频率分辨率。利用指数分布的频率边缘特性, 可以转化为功率谱, 与采用 AR 模型计算出的结果一致。

## 7.2 后续工作展望

通过对本课题的研究以及参与临床试验, 我感觉到由于 HRV 分析方法的不确定、不统一, 缺乏参考标准, 同时缺乏各种方法结果一致性的比较, HRV 分析的临床应用相对于其潜在的前景而言, 还相去甚远。对于 HRV 的研究势必还要继续深入下去, 在以后的研究工作中有几点设想:

1) 心率变异的敏感性和特异性很高, 对不同的人、或同一个人在不同时间段的 HRV 信号进行频域分析都有可能存在较大的差异。其主要原因是影响心率变异性的因素很多, 那么各种因素的影响力的大小和规律就值得研究, 尝试对原始

RR 间期序列重新建模，然后再分析。

2) AR 模型的阶数确定还需进一步研究。

3) 非线性分析方法在 HRV 分析领域已取得一定进展，但距离临床的应用还有较大的距离。主要要做的是改进算法，减小计算工作量，满足实时分析和短数据分析的要求；选择适合于 HRV 分析的指标并统计参考标准。

4) 时频分析目前只限于通过时频谱图直观地显示 HRV 的变化，没有具体的指标，下一步研究着重于时频分布中特征量的提取。

## 致 谢

在近三年的研究生学习和生活期间，一直得到导师杨浩副教授的悉心指导和关怀。导师正直的为人、宽广的胸怀、丰富的学识、严谨的治学态度对我产生深远的影响，使我受益匪浅。特别是在课题的研究过程中，从开始阶段的选题、确定研究方向和内容到后来的研究方法的指导等，杨老师都花费了大量的心血，使我各方面都有了很大进步。在此，谨向杨老师表达我最崇高的敬意和最衷心的感谢！

我在课题的研究过程中得到了何为教授悉心而具体的关心和指导。何老师为我们创造了良好的学习和科研环境，并以其在学术上的独到见解引导我们开辟新的研究领域。在此向何老师表示深深的感谢。

本课题涉及临床研究，离不开医院医护工作者的大力支持，并且他们的临床医学指导给予我极大的帮助，加深了我对所做课题更深入的理解；此外我的论文工作还得到了卢山、朱家富和郭巧惠等同学的帮助和支持，在此向他们表示衷心的感谢。

最后向所有关心、支持和帮助过我的老师、同学和朋友们致以诚挚的谢意！

肖冬萍

二〇〇四年九月

## 参考文献

- [1] Hon EH, Lee ST, Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations [J], Am J Obstet Gynecol, 1965, 87-814.
- [2] Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al, Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction[J], Med J Aust, 1978, 2:52.
- [3] 肖守中, 方向林, 孙小波, 三个因素对心率变异性影响的观察, 北京生物医学工程, 2002, 21(4), 276-278.
- [4] <http://www.windrug.com> (大众医学网)
- [5] Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use, European Heart Journal, Vol.17, March 1996, 354-381.
- [6] 中国心血管病杂志编委会心率变异性对策专题组, 心率变异性检测临床应用的建议, 中华心血管病杂志, 1998, 26 (4): 252-255.
- [7] 陆英北, 张增芳, 麦兵, 心率变异性研究中自主神经系统的小波变换分析方法, 医疗卫生装备, 2000, 1: 15-17.
- [8] Michael L. Hilton, Wavelet and Wavelet Packet Compression of Electrocardiograms, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 1997, 44 (5) : 394-402.
- [9] Babloyantz A, Destexhe A, Is the normal heart a periodic oscillator? Biol Cybern, 1988, 58:203.
- [10] Goldberger Al, Fractal and chaos in medicine, Annual international conference of the IEEE EMBS, 1990, 12 (1): 32.
- [11] Goldberger Al, Fractal mechanisms in the electrophysiology of the heart, IEEE Eng Med Biol. 1992, 11 (6): 46-52.
- [12] 廖旺才, 杨福生, 胡广书, 心率变异性非线性信息处理的现状与展望, 国外医学生物医学工程分册, 1995, 18 (6): 311-316.
- [13] Kleiger RE. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, 1987, 59 (4): 256-262.
- [14] 沈文锦, 心率变异性检测及其临床应用[J], 心功能杂志, 1995, 7 (3): 166-170.
- [15] 胡桃红, 宋有城, 朱俊等, 慢性充血性心力衰竭患者心率变异性分析[J], 临床心电学杂志, 1996, 5 (1): 4-8.
- [16] 夏玲, 李增高, 高血压与心率变异分析, 国外医学内科学分册, 2002, 29 (11): 472-474.
- [17] 郑爱民, 高血压病人心率变异性研究, 护理研究, 2003, 17 (5): 526-527.

- [18] 杜刚, 周红, 韩永霞等, 糖尿病患者心率变异性分析[J], 心功能杂志, 1998, 10(1): 33-34.
- [19] 夏斌赞, 涂利娟, 彭道地, 一例心脏移植患者心率变异性演变[J], 中华心血管病杂志, 1997, 25 (6): 473-475.
- [20] 全国心率变异性分析多中心研究协作组, 心率变异性正常值及其重复性的多中心研究, 中国心律失常学杂志, 2000, 4 (3): 165-170.
- [21] K.Umetani, C.L.Duda, D.H.Singer, Aging effects on cycle length dependence of heart rate variability, Biomedical Engineering Conference, 1996, Proceedings of the 1996 Fifteenth Southern, 29-31 March 1996, 361-364.
- [22] 陈安, 何小平等, 心血管药物对心率变异性的影响, 医学综述, 2000, 6 (10): 458-459.
- [23] 谢正祥, 牛永红, 殷跃辉等, 阿托品的心脏自主神经系统效应, 中国药房, 2002, 13 (5): 265-266.
- [24] 张建强, 陈立强, 席海林等, 倍他乐克、心痛定治疗冠心病的心率变异分析, 心血管康复医学杂志, 2001, 11 (1): 46-48.
- [25] QU Baoge, Wang Shucheng, Zhang Mingzhi, et al, Effect of several cardiovascular drugs on heart rate variability, Mod Diagn Treat, January 1997: 31-32.
- [26] 于伟琦, 张新中等, 新编心电图学, 学苑出版社, 1998 年第二版.
- [27] 肖咏梅, 陈杭, 心电自动分析技术, 生物医学工程杂志, 2000, 17 (3): 339-342.
- [28] 胡光书, 数字信号处理—理论、算法与实现, 清华大学出版社, 1997.
- [29] 唐渝, 赵干清, 简单整系数递归数字滤波器及其在生物医学中的应用 (一) (二), 中国医疗器械杂志, 1989, 13 (2) (4) .
- [30] N.V.Thakor, D.Moreau, Design and analysis of quantised coefficient digital filters: application to biomedical signal processing with microprocessors, Medical & Biological Engineering & Computing, January 1987: 18-24.
- [31] R.Wariar, C.Eswaran, Integer coefficient bandpass filter for the simultaneous removal of baseline wander, 50 and 100 Hz interference from the ECG, Medical & Biological Engineering & Computing, May 1991: 332-336.
- [32] 邱庆军, 蒋景英, 虞启琰, QRS 波检测方法的回顾与新进展, 中国医疗器械杂志, 1999, 23 (6): 344-347.
- [33] J. Mateo, P.Laguna, Improved interpolation of unevenly sampled heart rate signals, Computers in Cardiology, Volume: 24, 1997: 137-140.
- [34] 李凌, 王志中, 蔡立羽, 心率变异信号的非均匀抽样问题研究, 北京生物医学工程, 2001, 20 (1): 47-50.
- [35] 刘峰, 郑崇勋, 伍晓宇, 心率变异非线性动力学分析的状态空间重构方法, 北京生物

- 医学工程, 1999, 18(3): 137-141.
- [36] 杨大地, 涂光裕, 数值分析, 重庆大学出版社, 1998.
- [37] Critchley L A H, Critchley J A J H, Tam Y H. Effects of selective parasympathetic blockade with atropine on power spectral analysis of heart rate variability during subarachnoid block Engineering in Medicine and Biology Society, 1998, Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE, 29 Oct.-1 Nov. 1998: 357-359.
- [38] Sandrone G, Mortarà A, Torzillo D, et al. Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction [J], Am J Cardiol, 1994, 74:340.
- [39] 杨汉东, 陆再英, 倍他乐克、洛汀新对心肌梗死后自主神经调控的影响, 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2001, 15 (6): 415-417.
- [40] 刁平然, 刁克, 应用心率功率谱分析冠心病与冠心病伴糖尿病病人心率变异性改变, 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1 (2): 94-95.
- [41] 赵力, 孙磊, 胡申江, 冠心病患者的心率变异性分析, 浙江医学, 2001, 11: 645—646.
- [42] Zwiener U, Hoyer D, Baver R, et al. Deterministic chaotic and periodic properties of heart rate and arterial pressure fluctuations and their mediation in piglets, Cardiovascular Research, 1996, 31: 455.
- [43] Musha T, et al, 1/f Fluctuation in the spontaneous spike discharge intervals of a giant snail neuron. IEEE Trans Biomed Eng 1983, 30 (3): 194-197.
- [44] Anan T, Sunagawa K, Araki H, et al, Arrhythmia analysis by successive RR plotting, J Electrocardiol, 1990, 23: 243.
- [45] Kamen PW, Krum H, Tonkin AM, The effect of autonomic perturbations on heart rate variability in normal subjects: Quantitative analysis of the Poincare plot, Circulation, 1995, 92: I-144A.
- [46] 杨雪琴, 李炜, 李铀等, 心率变异作为植物神经功能检测方法的探讨, 北京生物医学工程. 1996, 15 (2): 65-70.
- [47] M. Brennan, M. Palaniswami, P. Kamen, Do existing measures of Poincare plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? IEEE transactions on biomedical engineering, 2001, 48 (11): 1342-1346.
- [48] Grassberger P, Procaccia I, Characterization of Strange Attractors, Phys Rev Lett, 1983, 50: 345.
- [49] Takens F, Dynamical system and turbulence, Lecture Notes in Mathematics, vol.898, (Springer, New York, 1981).
- [50] Takens F, Detecting strange attractors in turbulence, Lecture Notes in Mathematics, 980, 898: 366.



- [51] 朱家富, 高频脑电信号的提取及其非线性动力学方法的研究, 重庆大学电气工程学院  
硕士论文.
- [52] Daniel T K, et.al, Techniques for Analyzing Complexity in Heart Rate and Beat-to-Beat  
Blood Pressure Signals, Proc. Comput. Cardiol., IEEE Comput. Soc. Press, 1991, 243-246.
- [53] 秦明新, 关玉杰, 英克, 正常青、老年人心率关联维数研究, 中国生物医学工程学报,  
1998, 17 (1): 78-81.
- [54] Goldberger AL, Rigney DR, West BJ, Chaos and fractals in human physiology, Sci Am.  
1990, 262: 42.
- [55] Alan Wolf, Jack B.Swift, Harry L.Swinney, et al, Determining Lyapunov exponents from  
a time series, Physica 16D, 1985, 285-317.
- [56] 杨绍清, 章新华, 赵长安, 一种最大李雅普诺夫指数估计的稳健算法, 物理学报, 2000,  
49 (4): 636-640.
- [57] 谢国明, 刘向国, 心率变异性信号的非线性参数的快速计算, 数理医学杂志, 2002,  
15 (3): 209-211.
- [58] Anna M. Bianchi, Luca Mainardi, Ettore Petrucci, et al, Time-variant power spectrum  
analysis for the detection of transient episodes in HRV signal, IEEE Trans. on biomedical  
engineering, 40 (2), February 1983, 136-143.
- [59] J.Vila, F poloclos, J presedo, et al, Time-Frequency Analysis of Heart-rate Variability,  
Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE, 16 (5), Sept.-Oct.1997: 119-126.
- [60] Laurence Keselbrener and Solange Akselrod, Selective discrete Fourier transform algorithm  
for time-frequency analysis: method and application on simulated and cardiovascular signals,  
IEEE transactions on biomedical engineering, 43 (8), August 1996: 789-802.
- [61] Cohen J, Time-frequency distribution-review, Proc IEEE, 1989, 77: 941.
- [62] F Hlawatsch and G F Boudreaux-Bartels, Linear and quadratic time-frequency signal  
representations, IEEE SP magazine, April 1992: 21-67.
- [63] 张贤达, 现代信号处理, 清华大学出版社, 1995: 442-484.
- [64] Hyung-ill Choi and William J. Williams, Improved Time-Frequency Representation of  
Multicomponent Signals Using Exponential Kernels, IEEE Trans. Acoust, Speech, Signal  
Processing, 37 (6), JUNE 1989: 862-871.

## 附录 作者在攻读硕士学位期间发表的论文目录

- [1] 肖冬萍, 杨浩, 指数分布在心率变异临床分析中的应用, 重庆大学学报, 2004, 27(5), 90-93.
- [2] 肖冬萍, 杨浩, 徐征, 何为, 心电图 ST 段检测与分析方法研究, 电工理论与新技术 2004 年研讨会论文集, 2004, 5, 290-294.
- [3] 徐征, 肖冬萍, 何为, 杨浩, 医用多参数监护仪的研制, 电工理论与新技术 2004 年研讨会论文集, 2004, 5, 321-324.

# 独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得重庆大学或其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名：肖冬萍 签字日期：2004年12月2日

## 学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解重庆大学有关保留、使用学位论文的规定，有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权重庆大学可以将学位论文的全部或部分内 容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

保密（☐），在\_\_\_\_年解密后适用本授权书。

本学位论文属于

不保密（☒）。

（请只在上述一个括号内打“√”）

学位论文作者签名：肖冬萍

导师签名：熊浩

签字日期：2004年12月2日

签字日期：2004年12月2日