

文章编号:1004-9037(2013)05-0529-10

生物医学信号时间属性及其分析研究的进展

宁新宝

(南京大学电子科学与工程学院生物医学电子工程研究所,南京,210093)

摘要:与宇宙随着时间膨胀和大自然随着时间演化一样,表征生命体征的生物医学信号同样有很强的时效性,它随着时间不断地在变化着。因此,常用具有时间概念的时间序列信号来描述与分析。很久以来,借助各种传感器和电子测量仪器获取各种类型的生理时间序列信号,对其进行传统的方法分析与处理,同时认为生理系统为平稳的线性系统,进行时域、频域、时频变换分析以及统计学处理。人体(或高级动物)的生理系统是自然界中最复杂的系统。在对人体生物医学信号进行非线性动力学分析时,对时间属性的研究即是对时间复杂度参数(如熵值等)的研究。熵在增大,所有活体系都在耗散,现在研究的是远离平衡、非线性耗散系统中,时间上不可逆的动态演化。显然,在人们熟知的“生物钟”周期中,机体的生理状态每时每刻都不同,不同周期里的状态也各不相同,则通过非线性动力学分析表征生命体征的复杂度参数也各不相同。生物医学信号时间序列的非线性分析除了混沌分析、幂律分析、多重分形、熵分析等方法外,近期有学者对时间序列进行时间不可逆性分析,以期进一步揭示生命活动的非线性动力学系统本质。自然变更、生物进化、社会发展等都是无序的、不可逆的过程,研究其不可逆性正在引起空间、时间和动力学概念上的巨大变化。因此,序列的时间不可逆性分析提供了一种分析非线性动力学系统的新思路。

关键词:生物医学信号时间序列;线性分析;非线性动力学分析;不可逆分析;复杂度

中图分类号:TP391;R318.04

文献标志码:A

Time Property and Its Research Progress on Biomedical Signal Time Series

Ning Xinbao

(Institute for Biomedical Electronic Engineering, School of Electronic Science and Engineering,
Nanjing University, Nanjing, 210093, China)

Abstract: As the cosmic expansion and natural evolution over time, the biomedical signal that represents vital signs also has a strong timeliness, while it is changing itself over time. Therefore, time series with implied time concept are usually used to describe and analyze them. Various physiological time series signals are obtained with sensors and electronic measuring instruments for a long time. Then the physiological systems are considered as stationary linear systems and they are analyzed and processed by traditional methods, such as the time domain analysis, the frequency domain analysis, the time-frequency transform analysis and the statistical analysis. Human beings or advanced animals are the most complex physiological systems in nature. It has been proved for more than half a century that scientists cannot reveal the motion law of the material world only by linear approximation and the corresponding analysis method as a result of their nonlinear nature. Nonlinear methods should be applied to explore the nonlinear phenomenon during the vital movement. When applying nonlinear dynamic methods into biomedical signals, their time complexity parameters can be studied equally, i. e. entropy. As the entropy increases, all living systems are in dissipation. The issue under study is the irreversible dynamic time evolution in nonlinear dissipation systems that is far from equilibrium.

基金项目:国家自然科学基金(60501003,60701002,61271079)资助项目。

收稿日期:2013-07-05;**修订日期:**2013-08-02

Obviously, in the well-known bioclock period, the physiological statuses in an organism vary in every moment and every period, thus resulting in the fact that complexity parameters which represent vital signs and are characterized by nonlinear dynamic analysis are different from each other. In addition to chaos, power law, multifractals and entropy analysis as the nonlinear analysis methods in biomedical time series signals, newly-proposed time irreversibility has been adopted to further reveal the nonlinear dynamic nature in vital movements. Apparently, disordered and irreversible processes exist in natural changes, biological evolution and social development, whose irreversibility research causes great changes in the concepts of space, time and dynamics. In conclusion, the time irreversibility method on time series provides us a new idea for analyzing nonlinear dynamic systems.

Key words: biomedical signal time series; linear analysis; nonlinear dynamic analysis; irreversibility analysis; complexity

引 言

地球上一切生命都遵循一定的时空规律运动着,生命本身就是一个高度的非线性过程。多种生命物种经过亿万年的演变与进化,由于各物种有差异度,适应生存环境的调控能力有不同,能适应的就生存至今,不能适应的就被淘汰而灭种。整个人体可以看成在一个在时间空间自我组织的复杂单元,因此,当今的人类在搏击大自然的生存斗争中,一般都能适应四季、朔望对机体气血运动的影响,习性完全与自然融合在一起。从人的一生依稀可见时间的进化性、对称性和退化性的缩影^[1]。在一个受精卵发育成人的过程中,体内组织逐渐从简单向繁多精密发展。人的心脏在妊娠开始后 22 天左右就开始了第一次跳动,并开始为胚胎供血,从此小生命就形成。那时候就开始同母体一起运生于宇宙时空中,适应千变万化的环境影响,直至胎儿分娩时,有了第一次呼吸,则一个具有高度复杂结构的非线性系统——幼小的生命体(新生宝宝)就诞生了。该新生宝宝脱离了母体,在宇宙空间中通过喂养,自然长大成人,与自然界同呼吸共命运地生活和工作。因此,人类生命体的演化全过程与胎儿生命形成 10 个月的过程都经历了复杂的时空变化,所以机体的运行节律同“时间”紧密相关。一般新生儿从母体脱离到成年(约 20~35 岁),人体器官逐步向功能完善发展。从成年到 40 岁左右,人体各器官的功能基本保持不变。此后,人体各器官的功能逐渐衰老。从而近年具有很强时间性的时间生物学、时间治疗学、时间诊断学、时间医药学、时间工效学、时间生物医学工程学等学说相继形

成^[2]。

表征生命体征的生物医学信号同样有很强的时间属性,目前常用具有时间概念的时间序列信号描述与分析之,即将生物医学信号变换成时间序列进行分析。尤其在对生物医学信号进行非线性动力学分析时,对时间属性的研究即是对时间复杂度参数(如熵值等)的研究。显然,机体在人们熟知的“生物钟”周期中,其生理状态每时每刻都不同,不同周期也各不相同,因此通过非线性分析表征生命体征的复杂度参数也各不相同。

生物医学信号时间序列的分析有线性分析和非线性分析^[3],非线性分析除了混沌分析、幂律分析、多重分形、熵分析等分析方法外,近期有学者对时间序列进行时间不可逆性分析,以期进一步揭示生命活动的非线性动力学系统本质。

1 生理活动及其信号的时间属性

受时空规律运动影响的人类机体,在组织、结构和功能上极端复杂,反映其生命活动现象的生物电、生物磁、生物声、生物光等生物物理信息,以及在人体肌体中如呼吸、体温、血压、脉搏等许多生理活动的信息,若要将其引导出来并获取之,必须通过一定的装置变非电量的变化为电量变化,即转变成电信号,然后经过放大,加以显示或记录^[4]。

某些生理过程本身就伴随着电变化,如心脏的由于情绪激动而产生的心电,神经和肌肉组织的兴奋产生的动作电位(脑电、肌电)等,只要用一对电极就可以将其离子电流变化引导出,转变为电子电流变化。对于其他“非电”的生物信息及生理活动,要用被称为传感器(Transducer)的装置将其引导出来。传感器就是将一种能量形式转化为另一种

能量形式的敏感装置。例如有一种测量血压的压力传感器,是将压力变化转换成一层薄膜的位移变化,再将膜的位移变化转换成电量;传声器是可将生物声转换成电量的传感器;超导量子干涉仪(或SQUID梯度仪)是可将微弱的人体磁信号提取出来转换成电信号的传感器。在体表将心电、脑电等引导出来的电极,广义地看也可称其为传感器,因为它可将离子电流变化转换成可测量的电子电流变化^[4]。

生命体活动大小(或强度)随时间的变化而变化,因此由置于机体上的生物医学传感器转换成的微弱电信号经过放大即可显示或纪录其随时间的变化,由此描画出的图线即为生物医学信号波形。生物医学信号波形代表了生命活动现象变化的大小,不同的波形对应不同的生命体征参数。表征生命体征的参数通常用与时间间隔直接相关的心率、脉搏、呼吸等参数,正常人在安静状态下,心率为60~100次/分钟、脉搏为70~80次/分钟。一般情况下,心率与脉搏是一致的,但在心房颤动、频发性早搏等心律失常时,脉搏会少于心率,称为短绌脉。成人的呼吸正常值为平静呼吸时12~20次/分钟,呼吸次数与脉搏次数的比例为1:4^[5]。心率常用RR间期(相邻两个R波顶点之间的时间间隔)换算而得,心率变异(Heart rate variability, HRV)信号为每相邻两个RR间期的差值(不均等),它是一个离散的时间序列,又称为RR间期序列^[6]。在现代分析中,习惯上将瞬时心率信号和RR间期信号统称为HRV。脉率与呼吸率同样有变异信号。将表征生命体征的信号波形大小变换成数字量值(A/D),也可以形成离散的时间序列。经A/D变换的生物医学信号数字量值必然与时空变化和自身机体生理状态(随时间变化)的非稳态变化密切相关。

人体的生理活动状态具有一定的规律性和周期性(非稳态),常称其为“生物钟”。人体内存在着一个23天为周期的体力盛衰期、28天为周期的情绪波动期以及33天为周期的人类智力波动期。这些就是人体的3个生物钟^[7]。

生物钟是生物体随时间(昼夜、四季等)做周期性变化的生理现象,它们由环境作用于生物种族,在亿万年的进化过程中逐步形成,受中枢神经制约。人的这3种生物钟是互相影响、密切关联的。生物钟的每个周期,首先由周期日开始,进入高潮期,高潮期结束,进入临界日,经过临界日,进入低潮期,低潮期结束,再由周期日开始,进行往复式的

循环。

人体生物节律理论认为,这些循环从人出生的时刻开始,就分别按各自的周期循环变化,首先进入高潮期,然后经过临界日变换为低潮期,按非稳态似周期性的规律持续不断地变化,一直到生命结束为止。当这些循环处于高潮期,人们的行为处于最佳状态,体力旺盛、情绪高昂、智力开阔;当循环处于低潮期,体力衰减、耐力下降、情绪低落、心神不宁、反应迟钝、智力抑制、工作效率低。特别是临界期,体内生理变化剧烈,各器官协调机能下降,容易发生错误行为,甚至导致疾病产生。

总之,生理活动及其信号有着很强的时间属性,它每时每刻在做不重复的变化。一个健康的生理系统是一种远离平衡态的、复杂度极高的耗散系统^[8]。

2 生物医学信号时间序列线性分析方法

对于一个生理学系统,由于其极端复杂,尽管人们已了解有关它的不少知识,但未知的东西还很多,我们甚至不知道它受多少个独立变量的控制,难以对其动力学行为建立有效的模型。很久以来,只能借助各种传感器和电子测量仪器来获取各种类型的生理时间序列信号,对其进行传统的方法分析与处理。传统的分析方法是假定所研究的系统可近似为线性系统,系统对线性的偏离当作微扰处理。习惯上将复杂的研究对象进行简化和抽象,建立起理想的线性模型。总之,传统分析方法认为生理系统为平稳的线性系统。由此,可采用计算机技术、先进的信号处理方法对生理系统获得的生理模拟信号进行时域、频域、时频变换分析以及统计学处理。

小波变换是新近发展起来的“时频变换”方法,是一种线性运算。它可将时频两域结合起来进行分析,对信号进行不同尺度的分解,形成信号的时间-频率-幅值的三维频谱图,有利于分析其问题的本质。例如高频心电图(High frequency electrocardiogram, HFECG)三维频谱图^[9],其形貌愈复杂,大小峰形成的坡度愈大(指向频率轴向延伸愈长),即HFECG的高频成分愈丰富,则说明心脏患有较重的疾病(见图1^[9])。为了定量描述之,从三维频谱中可定出多个三维波形的特征参数,实现HFECG信息多参数的定量分析,以较为准确地诊断心脏的正常与否及其疾病的轻重程度。

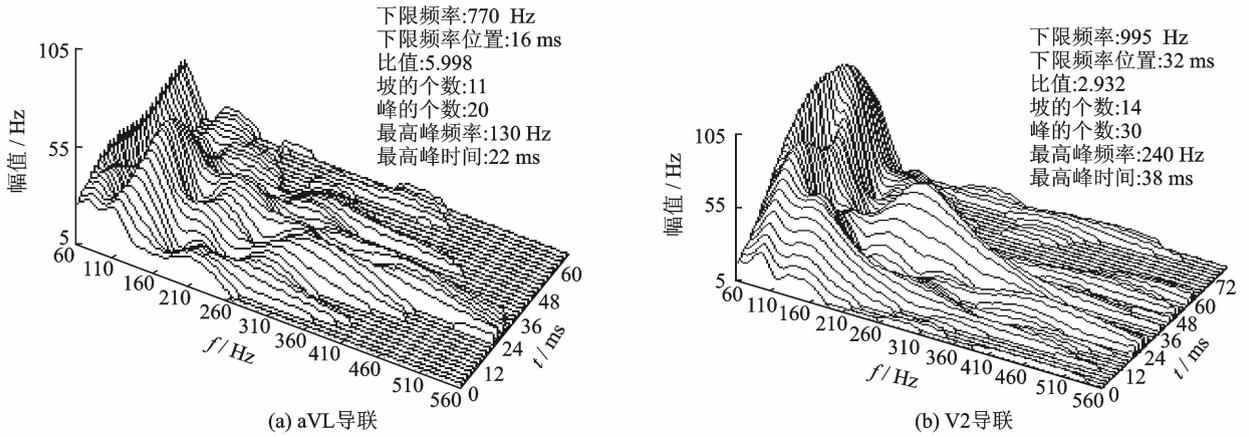


图 1 一位心脏病患者的 HFECG 三维频谱图^[9]

3 生物医学信号时间序列人工神经网络分析方法

人脑中的神经网络是一种高度并行的非线性信息处理系统,其并行性不仅体现在结构和信息储存上,而且体现在信息处理的运行过程中。由于人脑采用了信息存储与信息处理一体化的群体协同并行处理方式,信息的处理受原有存储信息的影响,处理后的信息又留记在神经元中成为记忆。这种信息处理存储的构建模式是广泛分布在大量神经元上同时进行的,因而呈现出来的整体信息处理能力不仅能快速完成各种极复杂的信息识别和处理任务,而且能产生高度复杂而奇妙的效果。

人工神经网络^[10]是借鉴生物神经网络发展起来的新型智能信息处理系统。由于其结构上“仿造”了人脑的生物神经系统,因而其功能上也具有了某种智能特点。人工神经网络分析法被广泛应用于自适应信号处理和非线性信号处理中,还可用于模式鉴别和数据压缩等。

人工神经网络虽然可视作非线性处理的方法,但无论从被研究的数据序列的物理含义还是从方法的具体分析过程方面来看,它与非线性系统中的分析法都有着本质上的不同。例如:通过小波变换对 HFECG 进行时-频分析得到了 7 个高频分量参量,经对这 7 个特征参数的统计分析发现,其中任何一个单独的特征参数都找不到一个确定的代表整体的临界值来区别病人和正常人的频谱,但这 7 个特征参数之间存在着一定的关联性。它们在一个由 7 个特征参数构成的七维空间中综合地影响并决定了 HFECG 高频三维频谱的性质。因此用

人工神经网络分析(见图 2^[11])可找到一个七维的曲面,这个曲面将空间分为两个部分:有病和健康。通过实践证明,该方法用于临床诊断,正确率大于 80%^[11]。对于该具体对象的分析,既属于模式识别,又属于非线性处理。

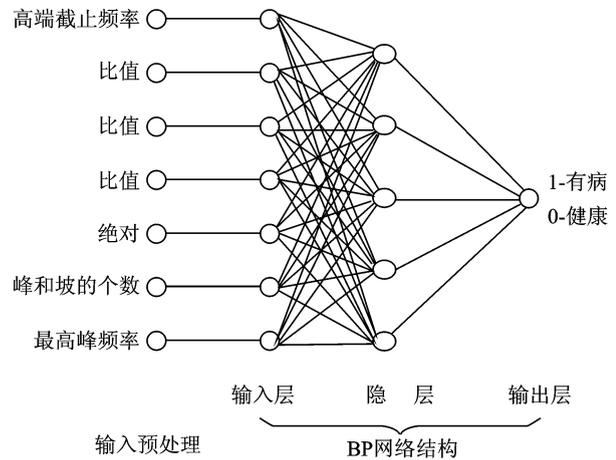


图 2 输入层为 7 个神经元的 BP 算法神经网络结构^[11]

4 生物医学信号时间序列非线性分析方法

如前所述,人体(或高级动物)的生理系统是自然界中最复杂的系统^[12]。半个世纪以来的实践证明,有生命物质世界的运动规律本质上是非线性的,要揭开其秘密,不能对其进行线性近似及相应的分析方法,否则不可能认识到生命活动过程中与非线性有关的现象。非线性系统的突出点是构成系统的各组成部分之间存在相互作用,系统的输出不正比于输入,叠加原理不成立^[3]。要研究和了解之,必须将其简化为一些子系统,如可分为神经系统(其中又分为各种感觉神经系统、运动神经系统、

植物神经系统等)、呼吸系统、循环系统、体液调节系统、各种内分泌系统和免疫系统等等。其中每一系统都具有很复杂的结构和内部的相互作用,无论从分子水平看还是从细胞水平和组织器官水平看都是如此,它们之中均存在着非线性现象,因此非常有必要进一步研究并探索新的方法。作为非线性特性分析新方法探索,这里仅限于循环系统,以此可触类旁通。

心脏是循环系统中的核心部分,它是由多个振子耦合而成的复杂震荡系统,它给循环系统运行提供动力(心脏的循环系统单从结构上看极其复杂,大小血管交叉纵横,密布于整个机体,人体的血管总长度超过 9.6×10^4 km,可绕地球两圈多^[13])。在正常情况下,窦房结的电振起着支配作用,所以通常健康人的心律是窦性心律。心脏搏动在体表形成的电信号变化称为心电图(Electrocardiogram, ECG)信号。除了在用关联维 D_2 ^[14]、多重分形特性参数对 ECG 和 EEG 进行非线性分析^[15,16]、短时(500 个 RR 间期数据点)HRV 非线性分析研究^[17]以及短时(1~2 s)HFECG 非线性参数^[18]的探索上均取得了满意的结果^[3]外,近期又有了一些新的研究进展。

4.1 非线性参数值的频率特性分析

作者最近研究发现,研究获得的非线性参数值与被分析信号数据的采样频率有关,有时获得的结果会相反,不符合物理学与生理学解释。以熵(Entropy)值为例,熵是一个表明系统混沌程度的状态量,也是离散随机事件的出现概率,熵在生态学中则是表示生物多样性的指标。从熵的定义中可以看出,病患者和健康者生理状态的熵值,前者应比后者低,因为病患者生理状态的多样性要低于健康者,即病患者生理活动能力低于健康人或者说病患者生理状态复杂度低于健康人。由此可以推论老年人生理状态的熵值要低于年轻人。但当数据的采样率高于或低于某个值,则在比较分析非线性参数值时出现与常理相反的现象。

对心电信号波形大小进行采样后获得的数据序列进行非线性分析,其参数值与采样频率有关^[19,15]。现对 3 组心电信号 HRV 的 RR 间期数据序列(其平均间期视作采样间隔,以此可变换成采样频率,对其进行重采样)进行基本尺度熵(Base-scale entropy, BE)参数的非线性分析^[20],研究其与重采样频率有何关联特性。

将采集获得的 HRV 数据的 RR 间期平均值

变换成采样频率,记作 F ,引入频率尺度因子 ν 。将该 RR 间期数据量除以 ν ($\nu=1,2,\dots,k$),即依次取 $1/k$ 数据,可视作其采样频率在变化(即重采样),每变化一次计算一次 BE 参数的值,这样可获得 BE 值随着频率尺度因子 ν 的改变而变化的关系曲线,如图 3 所示。

这里研究的 3 组数据来自 MIT-BIH 数据库(<http://www.physionet.org/physiobank/database>)中的 nsr, nsr2, chf 和 chf2,其中包括 46 例健康老年人(平均年龄 65.87 ± 3.97),26 例健康年轻人(平均年龄 34.67 ± 7.37),44 例充血性心力衰竭(Congestive heart failure, CHF)患者(平均年龄 55.59 ± 11.31)。计算 BE 值,根据前人经验选取的参数为 $m=4$,符号化尺度因子 $\alpha=0.1$,原始序列总长度 $N=20\ 000$,频率尺度 ν 从 1~20 变化。上述 3 类数据的平均值结果如图 3 所示。

从图 3 中可看到,在频率尺度因子 ν 大约为 3 以下时,健康年轻人的 BE 值低于健康老年人,健康老年人低于充血性心脏病病人。而当 ν 值增加至大约 5 以后,才出现符合物理学和生理学意义解释的 BE 熵值:健康年轻人 > 健康老年人 > 充血性心脏病病人。

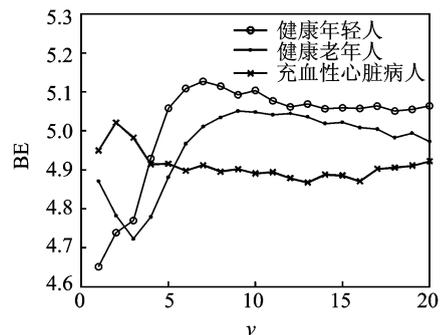


图 3 心跳间隔序列的非线性分析

4.2 心率变异性 Lorenz 差值散点图分析

Lorenz 散点图,也称为庞加莱散点图,是定性和定量研究混沌现象的经典方法之一,也是心电检测领域应用最多的混沌研究方法之一。用于 HRV 分析的标准 Lorenz 散点图以 RR 间期序列中的相邻两点为坐标用散点标记出逐拍心跳,大量的散点形成一个相对密集的散点区域,其不同形态反映了不同的 HRV 信息^[21]。在标准 Lorenz 散点图的基础上,衍生出另一类散点图,称为 Lorenz 差值散点图或修正的 Lorenz 散点图,其以 RR 间期的一阶差分序列的相邻两点为坐标,在二维平面中标记出散点。Lorenz 差值散点图可划分为 4 个象

限,分别为 I(+,+),II(-,+),III(-,-)和 IV(+,-),反映了连续 RR 间期的不同变化模^[22]。近期文献[23]对此提出了新的定量参数——区域分布熵,可用于综合描述 Lorenz 差值散点图的区域分布特性,并且可对散点图的 4 个象限分别进行计算。

如图 4 所示^[23]的 Lorenz 差值散点图,以原点为中心,作 N 个同心圆,其半径为

$$r_k = r_{\max} / N * k \quad 1 \leq k \leq N \quad (1)$$

式中: r_{\max} 为分析区域的最大半径; k, N 均为整数。这些同心圆将散点图区域划分为 N 个子区域。对于每个象限来说,相当于划分了 N 个扇环形子区域。统计落在每个子区域的散点数,并计算其占分析区域内总散点数的比例作为近似的分布概率 p_1, p_2, \dots, p_N 。最后由 Shannon 信息熵的定义计算散点图的区域分布熵

$$DE = - \sum_{i=1}^N p_i \log p_i \quad (2)$$

式中,当 $p_i = 1/N$ 时,DE 取得最大值 $\log(N)$ 。可以认为,DE 反映了心跳间隔一阶差分序列在散点图中的分布特性,DE 越大,表明散点在区域中的分布越均匀,DE 越小,则越趋向于特定的分布。

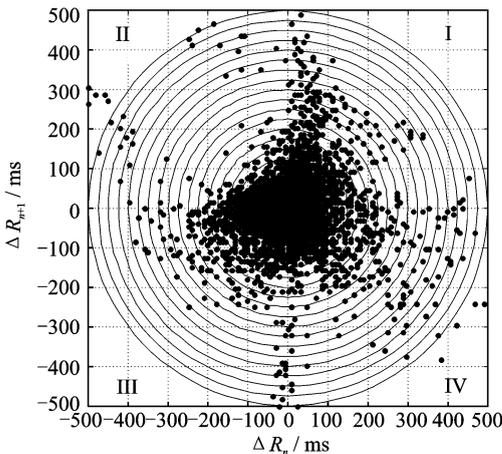


图 4 基于 Lorenz 差值散点图的区域分布熵计算示意图^[23]

研究的数据来自于 MIT-BIH Normal Sinus Rhythm Database(nsrdb), Normal Sinus Rhythm RR Interval Database(nsr2db), BIDMC Congestive Heart Failure Database(chfdb)和 Congestive Heart Failure RR Interval Database(chf2db)四个数据库。其中包括 26 例健康年轻人(平均年龄为 34.67 ± 7.37 岁),46 例健康老年人(平均年龄为 65.87 ± 3.97 岁),44 例 CHF 患者(平均年龄为 55.59 ± 11.31 岁)。对上述健康年轻人、健康老年

人及 CHF 患者 3 类数据分别绘制 Lorenz 差值散点图,并对各象限进行区域分布熵 DE 的分析计算。采用的数据长度为 $N=5\,000$,为便于比较,分析区域的最大半径 r_{\max} 取相同值。4 个象限的分布熵误差棒图如图 5 所示^[23]。

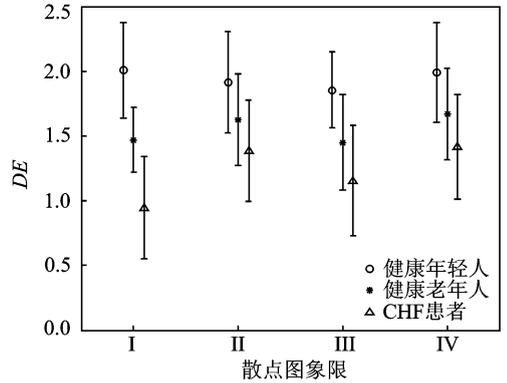


图 5 年轻人、老年人和 CHF 患者区域分布熵计算结果图^[23]

各象限区域分布熵的均值大小关系为:健康年轻人 > 健康老年人 > CHF 患者。健康年轻人的 DE 最大,表明其 RR 间期的一阶差分序列的分布更分散,HRV 数据在散点图中呈现更丰富的分布模式,由此才能对外界环境的各种变化作出尽可能精确的反应;“健康”老年人的 DE 均值明显下降,反映了随着年龄的增长,心脏自主神经调节功能逐渐下降,心率变异性降低;CHF 患者的 DE 均值最低,反映其 HRV 散点数据更集中于某些特定模式,调控复杂度降低,即自主神经对心脏调节能力明显减弱。对 3 类人群的区域分布熵分析结果差异最显著的是第 I 象限(t 检验结果 $p < 0.05$),分布在第 I 象限内的点代表 RR 间期的连续增长,反映了瞬时心率的减慢,与迷走神经兴奋相关联。在该区域内,CHF 患者、健康老年人和健康年轻人的区域分布熵所体现的差异最大,意味着迷走神经调控张力上存在较显著差异。这与目前被普遍接受的结论——CHF 患者迷走神经受损,导致心脏迷走神经张力明显下降相吻合。可以认为,第 I 象限的显著差异突出体现了老年人和 CHF 患者迷走神经功能减退或受损的状况。因此,该方法更好地凸显了散点图差异中的本质区别。此外,经实验验证,该方法对 HRV 数据长度的要求并不严格,在较短的数据长度下即可获得与长数据相类似的分析效果。因此,该方法可应用于 HRV 数据的短时分析,更易于被临床应用所接受,从而具有一定的实用潜力。

5 生物医学信号时间序列的时间不可逆性分析方法

至今,科学家已知道时间具有两重性:可逆性和不可逆性。可逆性时间源自牛顿力学(牛顿第二定律的表述方程经时间反演变化,即 $-t$ 替代 t 后保持不变),按照这种时间观,现在、过去、未来是无区别的,不存在时间之矢,如昼夜交替、四季更换都认为时间是一种基本上不断循环的现象。时间不可逆性是在19世纪中期开尔文(英国)等发现了热力学第二定律后科学家才逐渐明白的。热力学第二定律指出,自然界中的一切宏观自发过程都具有不可逆性,热量只能自发地从物体高温端流向低温端,物质是自动从高密度区域扩散到低密度区域,而不是相反。宇宙万物从一定的价值与结构开始,不可挽回地朝着混乱与荒废发展,不同时刻的价值与结构不相同。热力学第二定律确认了时间不是一个无关紧要的参数,而是一种与物理系统相联系的内部属性的概念,即揭示了一种“退化”的非可逆性时间^[24]。

自然变更、生物进化、社会发展等都经过了无序的、不可逆的过程,研究其不可逆性正在引起空间、时间和动力学概念上的巨大变化。追问人体生理功能和机理,了解生命现象的生理基础,研究分析表征生命体征生物医学信号序列的时间不可逆性,以期揭示“自我”更深层次不为人知的奥秘。

健康的生命体是一个远离平衡态的耗散系统,时时刻刻都与外界进行着能量、物质交换,因此,如果不辅以能量的逆向交换,即便是将时间逆转,生命活动的过程也是不可逆的。随着年龄的老化和疾病的出现,生物医学信号序列的时间不可逆性会降低甚至消失。这就是将时间不可逆分析引入到生物医学信号分析中的物理背景。

5.1 序列的时间不可逆性分析方法

统计学中,称一个时间序列是可逆的,当且仅当它被时间逆转后,其统计特性不发生改变^[25-29]。反之,若存在某统计量,在序列逆转前后其值不同,则说该序列是时间不可逆的。

严格地说,在使用某统计量来判定一个时间序列具有时间不可逆性时,该统计量在序列逆转前后的差值必须显著不同于0。也有一些统计量,其本身的计算过程中暗含了序列逆转前后的差异,因此,使用这些统计量来判定序列具有时间不可逆性的条件就相应地变更为其值显著不同于0。在时

间不可逆性的判定过程中,经常被使用的显著性检验方法为替代数据法^[27-29]。

替代数据法是目前判定时间序列是否具有不可逆性的常用方法^[30-32]。该方法在有关生理时间序列的研究中得到广泛应用,如心电信号、脑电信号等领域中的非线性研究^[33-38]。在应用替代数据法来检验原始序列是否具有时间不可逆性时,一般由替代数据生成算法、零假设和检验零假设三部分构成:

(1) 替代数据生成算法

以适当的方式把观测数据打乱(随机化),但又保持与原有数据相同的一些性质,称这样经过随机化处理得到的数据是原数据的替代数据(Surrogate data)。替代数据法的关键是构造可靠的替代数据。目前替代数据常用的构造方法主要有:打乱排列次序法和打乱相位法^[30,31]。

(2) 零假设(Null hypothesis)

假设原始序列是时间可逆序列,拒绝零假设意味着该时间序列不能用一个线性高斯随机过程的静态可逆变换来描述,那么它就是时间不可逆的。如果零假设成立,这时原数据和替代数据有着相同的一些性质,两者的时间不可逆性测度值应很接近,没有显著差异;如果零假设不成立,这时原数据和替代数据性质不同,两者的时间不可逆性测度值应有较大的差别。

(3) 检验零假设

为了提高拒绝零假设的置信度,一般要对一组原始数据产生多组替代数据。至于到底需要多少组替代数据,Schreiber等人^[30]认为,为了达到至少95%的置信度,对于单边检验,至少需要19组替代数据,而对于双边检验,则至少需要39组替代数据。分别计算原始时间序列的某时间不可逆性测度值 χ_{orig} 和所有的 n 组替代数据组的不可逆性测度值 χ_{surr} ,一般有如下两种方法来判断是否拒绝原假设:

①应用非参数检验方法^[27]来判断是否拒绝零假设。对于单边检验,如果 χ_{orig} 统计量大于 χ_{surr} 分布的95%分位数,可以拒绝原假设;而对于双边检验,如果 χ_{orig} 大于 χ_{surr} 分布的97.5%分位数或者小于 χ_{surr} 分布的2.5%分位数,可以拒绝原假设。拒绝原假设就表明原始数据与替代数据有明显差别,原时间序列以95%的置信水平为不可逆的时间序列;反之,则不能拒绝原假设,原序列没有被检测出具有时间不可逆性。

②在第二种检验方法中,双边检验需要建立如式(3)所示的判据,而单边检验则需根据情况建立如式(4)或式(5)所示的判据

$$z_{\text{score}} = |\chi_{\text{orig}} - \langle \chi_{\text{surr}} \rangle| / \sigma_{\text{surr}} \quad (3)$$

$$z_{\text{score}} = (\chi_{\text{orig}} - \langle \chi_{\text{surr}} \rangle) / \sigma_{\text{surr}} \quad (4)$$

$$z_{\text{score}} = -(\chi_{\text{orig}} - \langle \chi_{\text{surr}} \rangle) / \sigma_{\text{surr}} \quad (5)$$

式中: $\langle \chi_{\text{surr}} \rangle$ 代表多组替代数据某不可逆性指标的均值; σ_{surr} 为这些替代数据某不可逆性指标的标准差。Rombouts 等人^[39]指出,对于双边检验,若 $z_{\text{score}} \geq 1.96$,而对于单边检验,若 $z_{\text{score}} \geq 1.64$,则意味着可以在显著水平 $\alpha = 0.05$ 下拒绝原假设,表明 χ_{orig} 和其替代数据有显著差别,原序列以95%的置信度为时间不可逆序列;反之,则不能拒绝原假设,原序列没有被检测出具有时间不可逆性。

5.2 HRV 序列的时间不可逆性分析

依据上述不可逆性分析方法,2005年Costa等人在PRL上发表文章^[8],认为健康的生理系统是一种远离平衡态的耗散系统,时间不可逆性是这种系统的一个本质特征。Costa等人先分别计算了RR间期增量序列中大于0成分与小于0成分的多尺度香农熵值,然后以其差值作为序列的时间不可逆性指标,分析了健康年轻人、健康老年人、CHF患者及房颤(Atrial fibrillation, AF)患者的HRV,指出随着年龄的老化和疾病的出现,HRV的时间不可逆性降低甚至消失。2006年Guzik等人发现生理信号的RR间期散点图相对于45°主对角线是不对称的^[29],这一点暗示着心率增加的过程和心率减慢的过程有可能是不对称的。因此,他们定义算子,对从50个健康人的5min ECG记录中获得的RR间期散点图进行统计分析,结果表明:心率不可逆性明显存在于健康人的RR间期散点图中,主对角线上方的区域大于下方的区域,意味着在短程的HRV中,相比心率的增加,心率减慢更占主导地位。在其随后的实验中进一步证实了这一点^[40]。2007年Cammarota等人^[41]采用符号集 $\{-1, 0, 1\}$,对长时HRV的差分序列进行三元编码,考察符号序列中3个连续的-1出现的概率与3个连续的1出现的概率,若两者显著不同,则可认为原始的HRV是时间不可逆的。Cammarota在其实验中考察了来自19个健康人的24h Holter记录,结果表明:一般来说,健康的HRV序列是时间不可逆的^[41]。

近期基于多尺度思想,作者提出用(Pm%,

Gm%)平面分析法来直观地展示时间序列的不可逆性,称其为多尺度时间不可逆性(Multi-scale time irreversibility, MSTI)分析法^[42]。通过数值仿真,可以确认该方法在重构具有时间延迟特性的动力系统的不可逆性时会更可靠,而心脏动力系统就是这么一个带有多级延迟、多级反馈控制模式的系统;当将(Pm%, Gm%)平面法应用于健康人的HRV分析中时,替代数据检验的结果证明“健康人的RR间期序列普遍具有时间不可逆性”,这为“健康人的心率变异性是非线性的”这一论点提供了有力的证据。另外,基于高维相空间重构的思想,对HRV数据在相空间重构图中提出向多个二维平面投影,在每个投影平面上进行高维时间不可逆性分析,揭示出年龄的老化对健康人HRV的时间不可逆性的影响^[43]。

6 结束语

半个多世纪以来的实践证明,要揭开本质是非线性的有生命物质世界的运动规律的秘密,不能只对其进行线性近似及相应的分析方法,还必须用非线性动力学分析方法来分析,否则不可能认识到生命活动过程中与非线性有关的现象。时间不可逆性分析方法作为一种非线性检验方法,在HRV的非线性动力学分析中已经开始展示出其独特的一面。

参考文献:

- [1] 彼得·柯文尼,罗杰·海菲尔德. 时间之箭[M]. 江涛,向守平译. 长沙:湖南科学技术出版社,1995: 222-263.
Coveney P, Highfield R. Arrow of time[M]. Jiang Tao, Xiang Shouping Trans. Changsha: Hunan Science and Technology Publishing House, 1995: 222-263.
- [2] 王正荣. 时间生物学[J]. 生物医学工程学杂志, 1993,10:263-269.
Wang Zhengrong. Chronobiology[J]. J Biomed Eng, 1993, 10: 263-269.
- [3] Ning Xinbao, Bian Chunhua, Wang Jun, et al. Research progress in nonlinear analysis of heart electric activities[J]. Chinese Science Bulletin, 2006(51): 385-393.
- [4] 宁新宝. 生物医学电子学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1988.
Ning Xinbao. Biomedical electronics[M]. Changsha: Hunan Science and Technology Publishing House,

- 1988.
- [5] 蒋正尧. 人体生理学[M]. 北京:科学出版社,2005.
Jiang Zhengyao. Human physiology[M]. Beijing: Science Press, 2005.
- [6] 楚东雨,宁新宝. 心率变异性的自回归模型功率谱分析[J]. 数据采集与处理,2000,15(2):259-262.
Chu Dongyu, Ning Xinbao. PSD analysis of heart rate variability with AR model[J]. Journal of Data Acquisition and Processing, 2000,15(2): 259-262.
- [7] 洗励坚. 生物节律与时间医学[M]. 郑州:郑州大学出版社,2003.
Xian Lijian. Biological rhythm and time medicine [M]. Zhengzhou: Zhengzhou University Press, 2003.
- [8] Costa M, Goldberger A L, Peng C K. Broken asymmetry of the human heartbeat: Loss of time irreversibility in aging and disease[J]. Phys Rev Lett, 2005, 95: 198102.
- [9] 宁新宝,张道斌,阎文秦,等. 小波变换用于心电信号高频成分的分析[J]. 南京大学学报:自然科学版, 2002,38(1):7-13.
Ning Xinbao, Zhang Daobin, Yan Wenqin, et al. The analysis of wavelet transformation for high frequency components from electrocardiosignal[J]. Journal of Nanjing University: Natural Sciences, 2002, 38(1): 7-13.
- [10] 焦李成. 神经网络系统理论[M]. 西安:西安电子科技大学出版社,1990.
Jiao Licheng. Theory of neural network system[M]. Xi'an: Xi'an University of Electronic Science and Technology Press, 1990.
- [11] 宁新宝,黄晓林,徐寅林,等. 神经网络分析方法用于心脏病诊断的研究[J]. 生物医学工程学杂志,2004, 21(2):284-287.
Ning Xinbao, Huang Xiaolin, Xu Yinlin, et al. Research on the application of neural network to diagnosis of cardiopathy[J]. J Biomed Eng, 2004, 21(2): 284-287.
- [12] 刘秉正. 生命过程中的混沌[M]. 长春:东北师范大学出版社,1998.
Liu Bingzheng. Chaos in the process of life[M]. Changchun: Northeast Normal University Press, 1998.
- [13] 天天. 不可思议的研究成果(四)[J]. 青年科学,2006 (12):54.
Tian Tian. Incredible research results (IV) [J]. Youth Science, 2006(12):54.
- [14] Wang Zhenzhou, Ning Xinbao, Zhang Yu, et al. Nonlinear dynamic characteristics analysis of synchronous 12-lead ECG signals[J]. IEEE Engineering in Medicine and Biology,2000,19(5):110-115.
- [15] Wang Jun, Ning Xinbao, Ma Qianli, et al. Multiscale multifractality analysis of a 12-lead electrocardiogram [J]. Physical Review E,2005(71): 062902.
- [16] Wang Wei, Ning Xinbao. Interleaving distribution of multifractal strength of 16-channel EEG Signals[J]. Chinese Science Bulletin,2003,48(16):1700-1703.
- [17] Li Jin, Ning Xinbao. Dynamical complexity detection in short-term physiological series using base-scale entropy[J]. Physical Review E,2006(73):052902.
- [18] Ning Xinbao, Xu Yinlin, Wang Jun, et al. Approximate entropy analysis of short-term HFECG based on wave mode[J]. Physica A,2005(346):475-483.
- [19] Yang Xiaodong, He Aijun, Liu Peng, et al. Complexity and characteristic frequency studies in ECG signals of mice based on multiple scale factors[J]. Science China Life Sciences, 2001,54(6):544-552.
- [20] Li Jin, Ning Xinbao. The base-scale entropy analysis of short-term heart rate variability signal[J]. Chinese Science Bulletin, 2005,50(12):1269-1273.
- [21] Camm A J, Bigger J T, Cerutti S, et al. Heart rate variability—Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use [J]. Circulation, 1996, 93(5): 1043-1065.
- [22] Hanratty C G, Silke B, Riddell J G. Evaluation of the effect on heart rate variability of a beta(2)-adrenoceptor agonist and antagonist using non-linear scatterplot and sequence methods[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 1999, 47(2): 157-166.
- [23] 霍铨宇,庄建军,宁新宝,等. 基于 Poincare 差值散点图的心率变异性分析方法研究[J]. 物理学报, 2012, 61(19):190506.
Huo Chengyu, Zhuang Jianjun, Ning Xinbao, et al. Heart rate variability analysis based on modified poincare Plot [J]. Acta Phys Sin, 2012, 61(19): 190506.
- [24] 李文拯,郭佩铭. 科学未解之谜[M]. 长春:吉林文史出版社,2006.
Li Wenzheng, Guo Peiming. Unsolved mysteries of science [M]. Changchun: Jilin Literature Press, 2006.
- [25] Weiss G. Time-reversibility of linear stochastic processes[J]. J Appl Prob, 1975, 12: 831-836.
- [26] Diks C, Houwelingen J C van, Takens F, et al. Reversibility as a criterion for discriminating time series [J]. Phys Lett A, 1995, 201:221-228.
- [27] Porta A, Casali K R, Casali A G, et al. Temporal asymmetries of short-term heart period variability are linked to autonomic regulation [J]. Am J Physiol

- Regul Integr Comp Physiol, 2008, 295: 550-557.
- [28] Daw C S, Finney C E A, Kennel M B. Symbolic approach for measuring temporal "irreversibility"[J]. Phys Rev E, 2000, 62: 1912-1921.
- [29] Guzik P, Piskorski J, Krauzel T, et al. Heart rate asymmetry by Poincare plots of rRR intervals[J]. Biomed Tech, 2006, 51:272-275 .
- [30] Schreiber T, Schmitz A. Surrogate time series[J]. Phys D, 2000, 142:346-382.
- [31] Schreiber T, Schmitz A . Improved surrogate data for nonlinearity tests[J]. Phys Rev L, 1996, 77(4): 635-638.
- [32] Theiler J, Eubank S, Longtin A, et al. Testing for non-linearity in time series: The method of surrogate data[J]. Phys D, 1992, 58:77-94.
- [33] Guzzetti S, Signorini M G, Cogliati C, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients[J]. Cardiovascular Research, 1996, 31: 441-446.
- [34] Ocak H. Automatic detection of epileptic seizures in EEG using discrete wavelet transform and approximate entropy[J]. Expert Systems with Applications, 2009,36:2027-2036.
- [35] Faes L, Porta A, Nollo G. Surrogate data approaches to assess the significance of directed coherence: Application to EEG activity propagation[C] // 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS. [S. l.]:IEEE,2009: 6280-6283.
- [36] Li C, Ding G H, Wu G Q, et al. Band-phase-randomized surrogate data reveal high-frequency chaos in heart rate variability[C] // 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS. [S. l.]:IEEE, 2010: 2804-2806.
- [37] Faes L, Zhao H, Chon K H, et al. Time-varying surrogate data to assess nonlinearity in nonstationary time series: Application to heart rate variability[J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2009, 56(3):685-695.
- [38] 王立媛, 刘玉萍, 肖青, 等. 胎儿心率信号的替代数据分析[J]. 长春理工大学学报, 2007, 30(1):72-76. Wang Liyuan, Liu Yuping, Xiao Qing, et al. Analysis of fetal heart rate signal by method of surrogates data[J]. Journal of Changchun University of Science and Technology, 2007, 30(1):72-76.
- [39] Rombouts S A R B, Keunen R W M, Stam C J. Investigation of nonlinear structure in multichannel EEG[J]. Phys Lett A, 1995, 202:352-358.
- [40] Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincare plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults [J]. Physiol Meas, 2007, 28:287-300.
- [41] Cammarota C, Rogora E. Time reversal, symbolic series and irreversibility of human heartbeat[J]. Chaos, Solitons and Fractals, 2007, 32:1649-1654.
- [42] Hou Fengzhen, Zhuang Jianjun, Bian Chunhua, et al. Analysis of heartbeat asymmetry based on multi-scale time irreversibility test[J]. Physica A, 2010, 389: 754-760.
- [43] Hou Fengzhen, Ning Xinbao, Zhuang Jianjun, et al. High-dimensional time irreversibility analysis of human interbeat intervals[J]. Medical Engineering and Physics, 2011, 33:633-637.

作者简介:宁新宝(1941-),男,教授,博士生导师,研究方向:生物医学电子学,E-mail:xbning@nju.edu.cn。

