基于心率变异性近似熵分析的冠心病慢性稳定性心绞痛虚实证候的混沌特征研究

郭小玉 李方洁

摘要 **目的** 通过观察全天每小时心率变异性近似熵指标的变化,分析冠心病慢性稳定性心绞痛(chronic stable angina pectoris,CSAP)患者虚实证候的混沌程度及其昼夜动态变化特征。**方法** 2009 年 11 月—2011 年 6 月共纳入 187 例 CSAP 患者,依据中医证候辨证标准分为实证(36 例)、虚证(42 例)及虚实夹杂证(109 例)。采用美国 DMS 动态心电图记录仪采集患者全天 24 h 的心电信号,分为 24 个连续的每小时时间段,分别计算每个小时的近似熵指标,分析不同中医证候患者近似熵水平的昼夜变化趋势。以同期医院体检,且体检报告正常的 30 名健康人作为对照。**结果** 与健康组比较,CSAP 各证型组患者全天每个小时的近似熵值降低($F=7.847$, $P<0.01$);实证、虚实夹杂证及虚证组间差异虽无统计学意义($F=1.585$, $P=0.208$),但表现为实证 > 虚实夹杂证 > 虚证的趋势。从晨 8:00 至次日 7:00, 4 组曲线的变化趋势均表现出随时间推移近似熵水平发生改变的特征($F=2.655$, $P<0.01$),且 CSAP 实证、虚证及虚实夹杂证患者昼夜变化趋势一致($F=1.011$, $P=0.457$),均异于健康组($F=1.583$, $P=0.003$),健康组曲线形态表现为“双峰一谷”型,即日间 10:00—14:00、夜间 22:00—02:00 各有一高峰。实证、虚证及虚实夹杂证组患者的曲线均呈反勺型,即仅有夜间的高峰,日间 8:00—19:00 表现为变化相对平稳的一段曲线。与健康组比较,CSAP 患者日峰消失,日间近似熵明显降低($F=10.315$, $P<0.01$)。**结论** 相对于健康人,CSAP 患者近似熵水平下降,即混沌程度降低,心血管系统对外界环境变化的适应性减弱,白天较夜间表现更明显。CSAP 实证、虚实夹杂证和虚证之间的混沌程度呈依次逐渐降低的趋势。

关键词 慢性稳定性心绞痛; 虚实证候; 心率变异性; 近似熵; 动态变化趋势

Chaotic Features on Excess/Deficiency Syndrome of Chronic Stable Angina Pectoris Based on Analyzing Approximate Entropy of Heart Rate Variability

GUO Xiao-yu and LI Fang-jie *Department of Cardiac Function Examination, Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100102)*

ABSTRACT **Objective** To analyze the chaotic degree of excess/deficiency syndrome (ES/DS) in chronic stable angina pectoris (CSAP) patients by observing 24-h dynamic changes of approximate entropy index of heart rate variability per hour, and to observe dynamic changing features. **Methods** From November 2009 to June 2011, a total of 187 CSAP patients were assigned to ES (36 cases), DS (42 cases), intermingled syndrome of deficiency and excess (109 cases, abbreviated as intermingled ES/DS) according to TCM syndrome differentiation standards. 24 h dynamic electrocardiograms were collected using USA DMS dynamic ECG, which was then divided into 24 continuous period by hour. The approximate entropy algorithm (by hour) was respectively calculated. The approximate entropy diurnal variation trend was analyzed in patients with different TCM syndromes. These results were controlled with 30 healthy subjects who had normal physical examinations at the same hospital. **Results** The approximate entropy mean value of each hour throughout the day was lower, as compared with the healthy group ($F=7.847$, $P<0.01$). Although no statistical difference existed among ES, DS, intermingled ES/DS ($F=1.585$, $P=0.208$), the approximate entropy mean value showed the tendency of ES > intermingled ES/DS > ES. From

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No.7112148)

作者单位:中国中医科学院望京医院心功能科(北京 100102)
通讯作者:李方洁,Tel:010-84739035, E-mail:guoxiaoyu66656@163.com

DOI:10.7661/CJIM.2017.03.0297

中国中西医结合杂志

8:00 a.m. to 7:00 a.m. on the next day, the variation tendency of four-group curves all showed that the approximate entropy level changed as time went by (F =2.655, P <0.01). Besides, the approximate entropy diurnal variation of ES, DS, intermingled ES/DS showed a similar trend (F =1.011, P =0.457), but different from the healthy group (F = 1.583, P = 0.003). The curve in the healthy group showed "two peaks and one valley" type [one peak from 10:00 to 14:00, and the other peak from 22:00 to 02:00]. The curve for ES, DS, intermingled ES/DS showed an inverted dipper type [only a peak at night, and a relatively stable curve from 8:00 to 19:00]. Compared with the normal group, the day peak disappeared in CSAP patients, and the daytime approximate entropy was significantly reduced (F =10.315, P <0.01). Conclusions　Compared with the healthy group, the approximate entropy of CSAP patients decreased, which means the chaotic degree reduced. The adaptability of the cardiovascular system to external environment changes was weakened, which was more obviously seen at daytime than at night. The chaotic degree showed gradually decreasing trend (ES > DS > intermingled DS/ES).

KEYWORDS　chronic stable angina pectoris; excess/ deficiency syndrome; heart rate variability; approximate entropy; dynamic variation tendency

证候是中医学对人体病理生理机能状态的一种描述,而自主神经是影响机体状态的重要因素。证候与自主神经功能状态之间可能存在某种对应关系,或可能不同证候即是自主神经功能不同状态的反映。因此,对自主神经功能状态的评价或探索证候客观化的方法之一。而心率变异性(heart rate variability, HRV)是公认的定量评价自主神经功能状态的无创指标,心血管系统又具有非线性特征,利用 HRV 的非线性分析方法或能更恰当地描述不同证候的特征。因此,本研究基于 HRV 的近似熵指标,分析慢性稳定性心绞痛(chronic stable angina pectoris, CSAP)虚实证候的混沌特征及昼夜变化趋势。

资料与方法

1　诊断标准　CSAP 西医诊断标准参照 2007 年中华医学会心血管病分会制定的《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》[1]。中医辨证分型参照 1995 年国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》[2]、1990 年中国中西医结合学会心血管学会《冠心病中医辨证标准》[3]及周仲瑛主编的《中医内科学》[4]"胸痹虚实辨证要点"虚实证候分类标准,其中胸痹的实证包含气滞、痰浊、血瘀、寒凝,虚证包含气虚、血虚、阴虚、阳虚。

2　纳入与排除标准　纳入标准:(1)年龄 40 ~ 85 岁;(2)符合 CSAP 诊断标准;(3)且满足以下条件之一者:(1)冠状动脉造影证实冠脉主支狭窄≥50%;(2)有明确的陈旧性心肌梗死病史;(3)平板运动负荷试验结果阳性;(4)在排除左束支阻滞、预激传导、心室起搏和药物影响的前提下,静态心电图 ST 段压低≥1 mm。排除标准:合并糖尿病、严重心肺疾病、造血系统原发性疾病、精神疾病等患者。

3　一般资料　187 例均为 2009 年 11 月—2011 年 6 月中国中医科学院望京医院门诊及住院且行动态心电图检查的 CSAP 患者。按照加拿大心血管病学会心绞痛分级标准,Ⅰ级 118 例,Ⅱ级 69 例。以同期望京医院体检,且其体检报告正常的 30 名健康人作为对照。采用中医症状及四诊信息问卷表采集 CSAP 患者的辨证信息,依据中医胸痹虚实证候分类标准,由两名副高级职称以上的中医师分别进行虚实辨证,辨证相同者确认入组,两人辨证不同者再找第三者重新确认。根据中医辨证分型将 CSAP 患者分为实证组、虚证组和虚实夹杂证组,其中实证 36 例(19.25%),虚证 42 例(22.46%),虚实夹杂证 109 例(58.29%),3 组患者性别及年龄比较(表 1),差异无统计学意义(P >0.05)。

表 1　217 例研究对象的性别及年龄比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别[例(%)]	
			男	女
CSAP				
实证	36	58.39 ±11.49	23(63.89)	13(36.11)
虚实夹杂证	109	59.30 ±11.75	53(48.62)	56(51.38)
虚证	42	61.29 ±11.90	26(61.90)	16(38.10)
健康	30	51.93 ±8.91	14(46.67)	16(53.33)

4　近似熵指标提取方法　采用美国迪姆软件(北京)有限公司 DMS300 动态心电图记录仪记录每位入选患者日常状态下的 24 h 连续心电信号,输入动态心电分析仪,经自动分析,人工再进一步剔除伪差之后,把全天 24 h 数据按时间分成 24 个连续的每小时时间段。依照近似熵的算法,分别计算每个小时的近似熵指标。

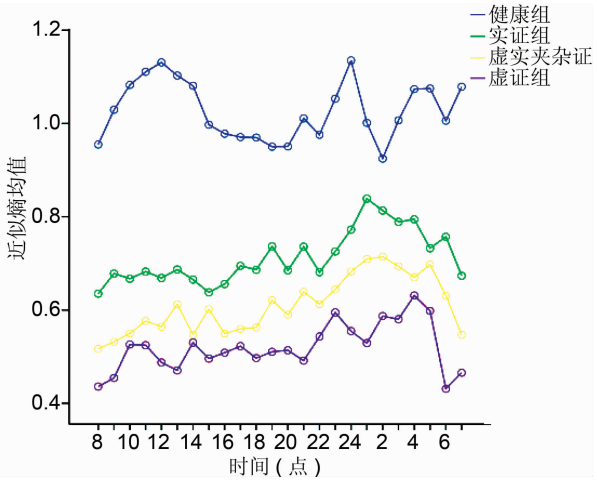
5　统计学方法　采用 Excel 数据库录入证候分

类信息及 24 h 每小时的近似熵值。采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料采用频数及构成比描述；各组间性别分布均衡性分析采用 χ^2 检验；各组间年龄基线的一致性状况采用方差分析。采用重复测量设计的方差分析对 CSAP 虚实证候全天每小时近似熵指标昼夜动态变化趋势进行统计分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

1　各组 24 小时近似熵水平比较（图 1）　各组曲线分布位置：健康组曲线位于最上方，其下为实证组，其次为虚实夹杂证，虚证组曲线位于最下方，4 条曲线均无相交。4 条曲线的分布位置即近似熵 24 小时动态变化均值比较，差异有统计学意义（$F=7.847$，$P<0.01$）。CSAP 三证型患者均低于健康组；而实证、虚实夹杂证及虚证各证型组间差异虽无统计学意义（$F=1.585$，$P=0.208$），但表现为实证 > 虚实夹杂证 > 虚证的趋势。

2　各组近似熵值昼夜动态变化趋势（图 1，表 2）　各组曲线分布形态：从早晨 8:00 至次日 7:00，4 条曲线均表现出随时间推移近似熵水平发生改变的特征（$F=2.655$，$P<0.01$）。健康人群与 CSAP 各证型患者曲线的分布趋势比较，差异有统计学意义（$F=1.583$，$P=0.003$），而 CSAP 3 个证型患者动态变化趋势差异无统计学意义（$F=1.011$，$P=0.457$）。健康组曲线的形态表现为“双峰一谷”型，即日间 10:00—14:00 间



注：模型中出现的协变量在年龄 =58.52 处进行评估

图 1　各组近似熵指标 24 h 动态变化趋势图

表 2　各组近似熵水平 24 h 中每小时动态变化趋势比较　（$\bar{x} \pm s$）

时段	CSAP（187 例）			健康组（30 例）
	实证	虚实夹杂证	虚证	
1:00	0.859 9 ±0.696 2	0.667 6 ±0.588 1	0.507 1 ±0.468 1	1.018 0 ±0.259 9
2:00	0.780 5 ±0.662 9	0.685 0 ±0.604 5	0.557 1 ±0.517 1	0.945 5 ±0.284 5
3:00	0.768 3 ±0.626 9	0.672 8 ±0.596 7	0.534 9 ±0.521 8	1.034 2 ±0.293 7
4:00	0.765 9 ±0.615 9	0.640 9 ±0.557 9	0.589 0 ±0.589 5	1.088 0 ±0.316 3
5:00	0.719 0 ±0.599 0	0.677 7 ±0.586 1	0.539 8 ±0.525 5	1.108 2 ±0.303 4
6:00	0.726 8 ±0.599 4	0.612 7 ±0.532 4	0.421 4 ±0.410 9	1.028 3 ±0.270 4
7:00	0.667 0 ±0.582 3	0.538 9 ±0.490 0	0.452 3 ±0.418 5	1.075 8 ±0.310 8
8:00	0.633 4 ±0.526 1	0.505 3 ±0.445 2	0.416 0 ±0.398 0	0.964 4 ±0.284 7
9:00	0.609 8 ±0.530 3	0.546 8 ±0.480 9	0.437 7 ±0.368 3	1.032 9 ±0.299 3
10:00	0.639 2 ±0.555 9	0.559 2 ±0.494 5	0.499 9 ±0.454 2	1.078 1 ±0.271 7
11:00	0.665 2 ±0.557 4	0.582 7 ±0.523 1	0.495 8 ±0.474 3	1.125 2 ±0.259 0
12:00	0.656 6 ±0.548 6	0.543 8 ±0.475 0	0.456 4 ±0.435 3	1.151 5 ±0.250 4
13:00	0.639 1 ±0.548 3	0.601 0 ±0.531 0	0.458 3 ±0.431 4	1.109 8 ±0.296 8
14:00	0.623 1 ±0.529 6	0.547 8 ±0.494 7	0.490 2 ±0.478 3	1.103 3 ±0.340 3
15:00	0.645 2 ±0.542 1	0.587 2 ±0.530 9	0.468 0 ±0.454 4	1.023 6 ±0.325 1
16:00	0.645 6 ±0.517 1	0.548 7 ±0.500 4	0.472 6 ±0.456 4	0.987 8 ±0.277 7
17:00	0.665 3 ±0.530 9	0.558 5 ±0.511 1	0.520 2 ±0.488 8	0.973 3 ±0.270 1
18:00	0.683 9 ±0.565 2	0.546 9 ±0.492 6	0.468 5 ±0.464 9	0.970 3 ±0.287 9
19:00	0.689 2 ±0.580 3	0.602 4 ±0.520 9	0.492 2 ±0.505 0	0.956 8 ±0.275 5
20:00	0.674 1 ±0.585 2	0.576 6 ±0.515 0	0.486 5 ±0.485 6	0.950 2 ±0.262 5
21:00	0.726 1 ±0.591 5	0.610 1 ±0.538 2	0.472 9 ±0.443 2	1.020 9 ±0.314 9
22:00	0.692 1 ±0.561 2	0.581 1 ±0.550 6	0.530 8 ±0.515 7	0.981 6 ±0.353 5
23:00	0.714 9 ±0.612 1	0.622 5 ±0.571 7	0.553 1 ±0.582 4	1.072 9 ±0.320 5
24:00	0.756 8 ±0.625 8	0.659 2 ±0.588 7	0.553 7 ±0.522 4	1.135 2 ±0.298 5
24 小时均值	0.680 3 ±0.071 5	0.607 1 ±0.039 3	0.485 6 ±0.067 4	1.014 0 ±0.087 4

中国中西医结合杂志

有一高峰，夜间 22:00—2:00 间有一高峰。而实证、虚证及虚实夹杂证患者的曲线均呈反勺型，即仅有夜间的高峰，日间（8:00—19:00）表现为变化相对平稳的一段曲线。与健康组比较，CSAP 患者日峰消失，日间的近似熵明显降低（$F=10.315$，$P<0.01$）。

讨　论

HRV 是指逐次心跳周期差异的变化情况。HRV 信号蕴含了有关心血管调节的大量信息，对这些信息的提取和分析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[5]。近似熵是描述心率变异性混沌程度的非线性参数之一。近似熵反映数据在结构上的复杂性，其值大小可反映系统复杂性的高低，近似熵值越大，提示系统越趋近于随机状态，包含的频率成分越丰富，具有较强的适应性；近似熵值越小，则系统越趋近于周期性，信号包含的频谱越窄，系统的适应能力越低。相较于 HRV 时域分析，近似熵除具有较强的抗干扰能力外，还包含时间信息，因而是较为可靠的分析 HRV 信号的非线性指标。

近年也有许多关于近似熵指标应用于临床的研究，如曾超等[6]研究了疼痛暴露对新生儿自主神经系统的影响，指出疼痛暴露过程中，近似熵指标下降，表明疼痛暴露导致自主神经对心率的调控方式更接近周期性，同时反映出心脏起搏点的调节能力和适应能力受到削弱。周芳等[7]研究观察全身麻醉过程中，麻醉前、诱导插管、术中及刚苏醒 4 个时间点的近似熵值变化，结果显示，麻醉前近似熵值均大于诱导插管、术中、刚苏醒时，且诱导插管时的近似熵大于术中近似熵；刚苏醒的近似熵也大于术中的近似熵，提示近似熵分析法能描述围手术期心脏自主神经功能状态的变化。杨阳等[8]研究观察 243 例冠心病患者不同证候的近似熵指标，结果显示，无论 24 小时全天值、清醒状态值，还是睡眠状态值，近似熵指标均表现为实证组大于虚实夹杂证组的均值，虚实夹杂证组大于虚证组。

以上研究是观察对不同疾病或状态下单个时刻或选择不连续的几个时刻的近似熵参数的差异，然而单纯从某个时刻或挑选的不连续的某几个时刻的近似熵均值的差异来区分疾病或状态并不完全准确。而本研究基于 HRV 近似熵指标，分析 CSAP 患者实证、虚实夹杂证、虚证及健康人 24 h 中每小时近似熵值的动态变化趋势图。结果显示，4 组均表现出随时间的推移近似熵水平发生改变的特征，但全天每个小时的近似熵水平均表现为健康组大于实证组、虚实夹杂证组和虚证组；而实证、虚实夹杂证及虚证组之间的差异虽无统计学意义，却表现为实证 > 虚实夹杂证 > 虚证的趋势。实证、虚证及虚实夹杂证患者的昼夜变化趋势一致，但异于健康组，健康组曲线的形态表现为“双峰一谷”型，即日间 10:00—14:00 之间有一高峰，夜间 22:00—2:00 间有一高峰。不同的是，实证、虚证及虚实夹杂证患者的曲线均呈反勺型，即仅有夜间的高峰，日间（8:00—19:00）表现为上下波动幅度较小、变化相对平稳的一段曲线。与健康组比较，CSAP 患者日峰消失，日间的近似熵值明显降低，这与符一飞等[9]报道冠心病患者与健康人相比在白天，尤其在 6:00—12:00 间，近似熵指标的降低更明显结果相一致。本研究结果提示：不论健康人，还是 CSAP 患者，其近似熵水平均呈随时间推移发生改变的特征。相较于健康人，CSAP 实证、虚实夹杂证和虚证组患者近似熵值逐渐降低，且日间下降更明显，表明 CSAP 不同证候心血管系统的复杂性降低，且日间比夜间降低更明显。而复杂性的降低意味着随机性降低和规律性的增加，即混沌程度的降低。即相对于健康人，实证、虚实夹杂证和虚证组的混沌程度均降低，且昼夜动态变化趋势不同，日间降低更明显，CSAP 患者心血管系统功能的病变在白天比夜间表现得更加明显，这与日间交感神经兴奋，心脏负荷增大，自主神经调节功能降低有关；而实证、虚实夹杂证和虚证 3 组比较，实证组系统更趋近于随机状态，HRV 信号包含的频率成分更丰富，表明实证患者心血管系统对外界环境的变化具有较强的适应性；而虚证组系统更趋近于周期性，HRV 信号包含的频谱相对更窄，提示虚证患者心血管系统对外界环境变化的适应能力相对更弱；虚实夹杂证患者心血管系统对外界环境变化的适应能力则位于实证与虚证患者之间。这与中医学虚实辨证及虚实转化的理论一致。《素问·通评虚实论》曰“邪气盛则实，精气夺则虚。”实证指邪气入内、正气未衰；虚证指正气已衰，邪气不足。实证多见于疾病初期，虚证常见于疾病后期。相对于实证，虚证的正气已经衰弱，临床表现一派虚象，因此对外界环境变化的适应能力相对更弱。也就是说，随着疾病的发展，正邪抗争，实证逐渐转为虚证，人体正气逐渐衰弱，机体对外界环境的适应能力逐渐减弱，对外界突发刺激的应急反应能力也逐渐降低。

综上所述，相对于健康人，冠心病 CSAP 患者的近似熵水平下降，即混沌程度降低，心血管系统对外界环境变化的适应性减弱，白天较夜间表现更明显。CSAP 实证、虚实夹杂证和虚证之间的混沌程度呈依

次逐渐降低的趋势。这与中医学虚实辨证及虚实转化的理论一致。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病分会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007,35(3): 195 -197.

[2] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准—中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:29.

[3] 中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志,1991,11(5): 257.

[4] 周仲瑛主编. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2003:145.

[5] 卢金婧, 迟鑫姝,易松. 基于复杂度的心率变异性分析研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 19(15): 2957 -2959.

[6] 曾超, 蒋奇云,陈朝阳,等. 心率变异性分析在新生儿疼痛检测中的应用[J]. 物理学报, 2014, 63(20): 383 -391.

[7] 周芳, 申岱,刘家鹏,等. 心率变异性近似熵分析法与脑电双频谱指数间的相关性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2010, 16(2): 178 -180.

[8] 杨阳, 李方洁,李霞,等. 冠心病虚实证候的非线性混沌特征[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(11): 740 -742.

[9] 符一飞, 白净,李方洁,等. 一种基于近似熵特征分类的冠心病诊断方法[J]. 北京生物医学工程, 2008, 27(2): 142 -145.

(收稿:2016 -04 -08 修回:2016 -11 -01)

欢迎订阅 2017 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2014 年连续 12 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(Medline)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich′s PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003 -5370,国内统一刊号:CN 11 -2787/R,国内邮发代号:2 -52, 国外代号:M640。国内外公开发行,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码: 100091;电话: 010 -62886827, 62876547,62876548;传真: 010 -62874291;E-mail:cjim@cjim.cn; 网址: http://www.cjim.cn。

中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志 中国中西医结合杂志