

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 5/04 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780013499.8

[43] 公开日 2009年4月29日

[11] 公开号 CN 101420904A

[22] 申请日 2007.3.1

[21] 申请号 200780013499.8

[30] 优先权

[32] 2006.3.3 [33] US [31] 60/779,313

[86] 国际申请 PCT/US2007/063096 2007.3.1

[87] 国际公布 WO2007/103744 英 2007.9.13

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.14

[71] 申请人 心脏科学公司

地址 美国华盛顿

[72] 发明人 戴维·米尔顿·哈德利

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司
代理人 孟锐

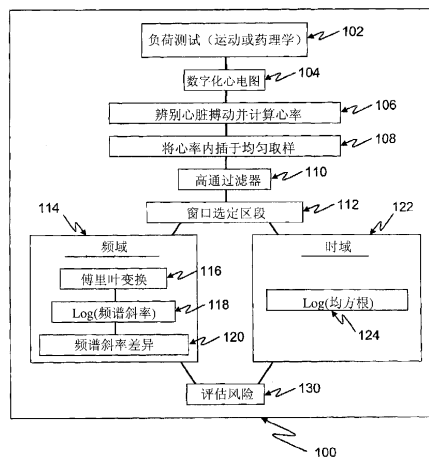
权利要求书6页 说明书9页 附图10页

[54] 发明名称

使用运动诱导的心率变异性指标量化心脏死亡风险的方法

[57] 摘要

本发明涉及用于评估特定患者中的心脏风险的方法和装置。根据本发明的方法的一个实施例包含提供特定患者的心率活动性，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口。所述方法进一步包括基于所述时间系列窗口中的所述心率变异性的频带的能量值确定频域值，及/或确定所述时间系列窗口的频带的总功率。所述方法进一步包括基于所述频率值及/或所述总功率评估心脏事件的风险。



- 1、一种基于心率变异性评估特定患者中的心脏风险的方法，其包含：
提供特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口；
基于所述时间系列窗口中所述心脏活动数据的选定频率范围内的频带的能量值和频谱斜率中的至少一者确定频域值；和
基于所述频域值评估心脏事件的风险。
- 2、如权利要求1所述的方法，其中提供心脏活动数据包含来自心率增加的运动时期和心率降低的恢复时期期间所获得的 ECG 波形的瞬时心率序列，提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列，并通过过滤及/或经由将多项式函数拟合至选定时间窗口内的心脏活动数据消解趋势来减少所述均匀样本系列以获得在期望频带中的搏动之间与心率变化相关联的心率变异性波形。
- 3、如权利要求2所述的方法，其中：
确定瞬时心率序列包含断定所述 ECG 波形的 R-R 间隔；且
减少所述均匀样本系列包含以下至少一者：通过高通滤波器处理所述均匀样本系列和通过减去所述心脏活动数据的拟合多项式函数来消解趋势以提供较短频率的心率变异性波形。
- 4、如权利要求2所述的方法，其中：
确定瞬时心率序列包含断定所述 ECG 波形的 R-R 间隔并将所述瞬时心率序列表示为搏动次数/分钟；
提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列包含在相邻搏动之间以均匀样本率内插；
且
减少所述均匀样本系列包含以下至少一者：通过高通滤波器处理所述均匀样本系列和通过减去所述心脏活动数据的拟合多项式函数来消解趋势以提供较短频率的心率变异性波形。
- 5、如权利要求2所述的方法，其中减少所述均匀样本系列包含自所述心率测试的所述运动时期的至少一部分至运动高峰期近似结束时正向过滤和自所述恢复时期的至少一部分至所述运动高峰期近似结束时反向过滤。
- 6、如权利要求2所述的方法，其中消解趋势包含在对所述时间系列窗口内插之前或之后将多项式函数拟合至所述心脏活动数据并减去自所述心脏活动数据得到的函数。
- 7、如权利要求2所述的方法，其进一步包含实施所述时间系列窗口至频谱的傅里叶变换以用于频域分析。
- 8、如权利要求1所述的方法，其中所述能量值包含所述时间系列窗口的低频平

均功率、中频平均功率及高频平均功率，且其中确定所述频域值包含(a)将直线拟合至所述低频平均功率、所述中频平均功率和所述高频平均功率，和(b)确定所述直线的斜率以获得频谱斜率，其中所述频域值包含所述频谱斜率。

9、如权利要求1所述的方法，其中所述能量值包含(a)将直线拟合至选定频率范围内的频谱功率，和(b)确定所述直线的斜率以获得频谱斜率，其中所述频域值包含所述频谱斜率。

10、如权利要求1所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含将所述确定频域值和与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考频域值范围相比较。

11、如权利要求1所述的方法，其中提供所述心脏活动数据包含：

辨别所述心率测试的运动高峰期和恢复中期；

通过断定所述运动高峰期和所述恢复中期的 ECG 波形的 R-R 间隔来确定所述运动高峰期和所述恢复中期的瞬时心率序列；

通过在相邻搏动之间以均匀样本率内插提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列；
和

通过将所述均匀样本系列自所述运动时期的至少一部分正向高通过滤且自所述恢复时期的至少一部分反向高通过滤来过滤所述均匀样本系列以提供在所述运动高峰期和所述恢复中期期间较短频率的心率变异性波形。

12、如权利要求11所述的方法，其中：

对于所述运动高峰期，所述能量值包含所述时间系列窗口的运动高峰低频平均功率、运动高峰中频平均功率和运动高峰高频平均功率，且其中确定所述频域值包含通过以下方式确定运动高峰频域值：(a)将运动高峰线拟合至所述运动高峰低频平均功率、所述运动高峰中频平均功率和所述运动高峰高频平均功率，和(b)确定所述运动高峰线的斜率以获得运动高峰频谱斜率，其中所述运动高峰频域值包含所述运动高峰频谱斜率；且

对于所述恢复中期，所述能量值进一步包含所述时间系列窗口的恢复中期低频平均功率、恢复中期中频平均功率和恢复中期高频平均功率，且其中所述方法进一步包含通过以下方式确定恢复中期频域值：(a)将恢复中期线拟合至所述恢复中期低频平均功率、所述恢复中期中频平均功率和所述恢复中期高频平均功率，和(b)确定所述恢复中期线的斜率以获得恢复中期频谱斜率，其中所述恢复中期频域值包含所述恢复中期频谱斜率。

13、如权利要求1所述的方法，其中：

对于所述运动高峰期，所述能量值包含所述时间系列窗口的运动高峰低频平均功率、运动高峰中频平均功率和运动高峰高频平均功率，且其中确定所述频域值包含通过以下方式确定运动高峰频域值：(a)将运动高峰线拟合至所述运动高峰低频平均功率、所述运动高峰中频平均功率和所述运动高峰高频平均功率，和(b)确定所述运动高峰线的斜率以获得运动高峰频谱斜率，其中所述运动高峰频域值包含所述运动高峰频

谱斜率；且

对于所述恢复中期，所述能量值进一步包含所述时间系列窗口的恢复中期低频平均功率、恢复中期中频平均功率和恢复中期高频平均功率，且其中所述方法进一步包含通过以下方式确定恢复中期频域值：(a)将恢复中期线拟合至所述恢复中期低频平均功率、所述恢复中期中频平均功率和所述恢复中期高频平均功率，和(b)确定所述恢复中期线的斜率以获得恢复中期频谱斜率，其中所述恢复中期频域值包含所述恢复中期频谱斜率，且所述方法进一步包含在运动中期和开始恢复期的选定频率范围内拟合直线，并将所述两个所确定斜率组合。

14、如权利要求 13 所述的方法，其中将所述两个所确定斜率组合包含对所述斜率求减。

15、如权利要求 13 所述的方法，其中将所述两个所确定斜率组合包含对所述斜率求平均。

16、如权利要求 13 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含以下至少一者：(a)将所述所确定运动高峰频域值与所述所确定恢复中期运动频率值之间的差和与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考运动高峰频域值和与已经历所述心脏事件的所述群体相关联的参考恢复中期频域值之间的差相比较，和(b)在选定频率范围内将直线拟合至 $\text{Log}(\text{功率})$ 对 $\text{Log}(\text{频率})$ ，确定负荷测试的不同时间窗口的频谱斜率估计值，并将所述频谱斜率估计值组合以提供良好的信噪比。

17、一种基于心率变异性评估特定患者中的心脏风险的方法，其包含：

提供特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口，所述时间系列窗口包括异位搏动；

确定所述时间系列窗口的频带的总功率；和

基于所述总功率评估心脏事件的风险。

18、如权利要求 17 所述的方法，其中：

提供心脏活动数据包含来自在心率增加的运动时期和心率降低的恢复时期期间所获得的 ECG 波形的瞬时心率序列，提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列，及经由以下方式减少所述均匀样本系列：过滤所述心脏活动数据及/或通过减去所述心率变异性数据的拟合多项式函数来消解趋势，以获得与在期望频带中的搏动之间与心率变化相关联的心率变异性波形；且

确定所述总功率包含实施(a)所述时间系列窗口至频谱的傅里叶变换以用于频域分析及/或(b)所述已过滤或已消解趋势的时间系列的均方根计算。

19、如权利要求 18 所述的方法，其中：

确定瞬时心率序列包含断定所述 ECG 波形的 R-R 间隔；

减少所述均匀样本系列包含以下至少一者：通过选定频带滤波器处理所述均匀样本系列和通过减去心率变异性数据的拟合多项式函数消解趋势以提供选定频率的心率变异性波形；和

将所述瞬时心率序列表示为搏动次数/分钟。

20、如权利要求 19 所述的方法，其中：

确定瞬时心率序列包含断定所述 ECG 波形的 R-R 间隔；

提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列包含在相邻搏动之间以均匀样本率内插；

且

减少所述均匀样本系列包含以下至少一者：通过选定频带过滤器处理所述均匀样本系列和通过减去心率变异性数据的拟合多项式函数消解趋势以提供选定频率的心率变异性波形。

21、如权利要求 17 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含将所述所确定总功率和与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考总功率范围相比较。

22、如权利要求 17 所述的方法，其中提供所述心脏活动数据包含：

辨别所述心率测试的运动高峰期和恢复中期；

通过断定所述运动高峰期和所述恢复中期的 ECG 波形的 R-R 间隔确定所述运动高峰期和所述恢复中期的瞬时心率序列；

通过在相邻搏动之间以均匀样本率内插提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列；

减少所述均匀样本系列包含通过选定频带过滤器自所述运动时期的至少一部分正向过滤所述均匀样本系列和自所述恢复时期的至少一部分反向过滤以提供在所述运动高峰期和所述恢复中期期间选定频带的心率变异性波形，及/或确定所述运动中期和开始恢复期的斜率平均值。

23、如权利要求 22 所述的方法，其中所述总功率包含所述选定频带内的频谱分量的功率的和。

24、如权利要求 17 所述的方法，其中确定总功率包含实施相应经过滤时间系列的均方根计算。

25、如权利要求 24 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含将运动高峰低频、运动高峰中频、运动高峰高频、恢复中期低频、恢复中期中频和恢复中期高频的相应总功率和与已经历所述心脏事件的群体相关联的相应参考总功率相比较。

26、一种基于心率变异性评估特定患者中的心脏风险的方法，其包含：

提供特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口；

基于所述时间系列窗口中所述心率变异性的频带能量值确定频域值；

确定所述时间系列窗口的频带总功率；和

基于所述频率值和所述总功率评估心脏事件的风险。

27、如权利要求 26 所述的方法，其中提供心脏活动数据包含来自在心率增加的运动时期和心率降低的恢复时期期间所获得的 ECG 波形的瞬时心率序列，提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列，及减少所述均匀样本系列以获得在期望频带中的搏动之间与心率变化相关联的心率变异性波形。

28、如权利要求 27 所述的方法，其中：

确定瞬时心率序列包含断定所述 ECG 波形的 R-R 间隔并将所述瞬时心率序列表示为搏动次数/分钟；

减少所述均匀样本系列包含通过针对选定频率提供所述心率变异性波形的选定频带过滤器处理所述均匀样本系列；

实施所述时间系列窗口至频谱的傅里叶变换以用于频域分析；和
使用均方根计算来计算所述时间系列窗口的总功率。

29、如权利要求 27 所述的方法，其中：

确定瞬时心率序列包含断定所述 ECG 波形的 R-R 间隔；

提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列包含在相邻搏动之间以均匀样本率内插；
且

减少所述均匀样本系列包含通过针对选定频率提供所述心率变异性波形的选定频带过滤器处理所述均匀样本系列。

30、如权利要求 27 所述的方法，其中减少所述均匀样本系列包含自所述心率测试的所述运动时期的至少一部分至运动高峰期近似结束时正向过滤和自所述心率测试的所述恢复时期的至少一部分至所述运动高峰期近似结束时反向过滤。

31、如权利要求 26 所述的方法，其中所述能量值包含所述时间系列窗口的低频平均功率、中频平均功率和高频平均功率，且其中确定所述频域值包含(a)将直线拟合至所述低频平均功率、所述中频平均功率和所述高频平均功率，和(b)确定所述直线的斜率以获得频谱斜率，其中所述频域值包含所述频谱斜率。

32、如权利要求 26 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含将所述所确定频域值和与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考频域值范围相比较。

33、如权利要求 26 所述的方法，其中提供所述心脏活动数据包含：

辨别所述心率测试的运动高峰期和恢复中期；

通过断定所述运动高峰期和所述恢复中期的 ECG 波形的 R-R 间隔确定所述运动高峰期和所述恢复中期的瞬时心率序列；

通过在相邻搏动之间以均匀样本率内插提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列；
和

通过选定频带过滤器自至少所述运动时期正向过滤且自所述恢复时期的至少一部分反向过滤来过滤所述均匀样本系列以减少所述均匀样本系列，以提供在所述运动高峰期和所述恢复中期期间选定频率的所述心率变异性波形。

34、如权利要求 33 所述的方法，其中所述总功率包含所述选定频带内的频谱分量的功率的和。

35、如权利要求 34 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含将以下各项进行比较：(a)所述所确定运动高峰频域值和所述所确定恢复运动中期频率值之间的差，和
(b)与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考运动高峰频域值范围和与已经历所述

心脏事件的所述群体相关联的参考恢复中期频域值范围之间的差。

36、如权利要求 26 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含将所述所确定总功率和与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考总功率范围相比较。

37、如权利要求 26 所述的方法，其中确定总功率包含实施相应时间系列窗口的均方根计算。

38、如权利要求 26 所述的方法，其中评估心脏事件的风险包含(a)将所述所确定频域值和与已经历所述心脏事件的群体相关联的参考频域值范围相比较，和(b)将所述所确定总功率和与已经历所述心脏事件的所述群体相关联的参考总功率范围相比较。

39、一种基于心率变异性评估特定患者中的心脏风险的装置，其包含：

至少一个经配置以获得来自特定患者的心脏信号的传感器；和

经配置以自所述传感器接收所述心脏信号的计算机，且所述计算机包括具有若干指令的计算机可运行媒体，所述指令使所述计算机(a)提供特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口，(b)确定所述时间系列窗口的频带总功率，和(c)基于所述总功率评估心脏事件的风险。

40、一种基于心率变异性评估特定患者中的心脏风险的装置，其包含：

至少一个经配置以获得来自特定患者的心脏信号的传感器；和

经配置以自所述传感器接收所述心脏信号的计算机，且所述计算机包括具有若干指令的计算机可运行媒体，所述指令使所述计算机(a)提供所述特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口，(b)基于所述时间系列窗口中所述心脏活动数据的选定频率范围内的频带能量值和频谱斜率中的至少一者确定频域值，和(c)基于所述频域值评估心脏事件的风险。

41、如权利要求 41 所述的装置，其中所述心脏活动数据包含来自在心率增加的运动时期和心率降低的恢复时期期间所获得的 ECG 波形的瞬时心率序列，且所述指令使得所述计算机提供所述瞬时心率序列的均匀样本系列，并通过过滤及/或经由将多项式函数拟合至在选定时间窗口内的所述心脏活动数据消解趋势来减少所述均匀样本系列以获得在期望频带中的搏动之间与所述心率变化相关联的心率变异性波形。

使用运动诱导的心率变异性指标量化心脏死亡风险的方法

相关申请交叉参考案

本申请案主张在 2006 年 3 月 3 日提出申请的美国临时专利申请案第 60/779,313 号的优先权，其以引用方式并入本文中。

技术领域

本发明是关于使用来自心脏负荷测试期间所实施心率测量的心率变异性频谱和暂时特征来评估因心血管原因而死亡风险的方法和装置。

背景技术

心脏猝死(SCD)是美国每年大约 300,000 - 400,000 例死亡的原因。尽管当应用于大群体基数时在美国成年群体中 SCD 的个体风险仅为约 0.1 - 0.2 %/年，但在大部分心血管相关死亡中 SCD 通常是心血管疾病存在的首要且唯一表现。与大面积心肌梗塞恢复相关的死亡实际上仅占每年总心血管相关死亡的少数。因此，提供处于 SCD 风险的患者早期检测的低成本筛选工具对于早期治疗和干预将极有价值。

然而，由于有许多潜在病理而非任何单一状况支持或触发导致 SCD 的事件，所以可能难以精确预测或评估 SCD 风险。在这些不同状况中，大多数数据表明，通过自主神经系统的交感神经和副交感神经（迷走神经）支调节心脏在维持稳定节奏方面极为重要。特别是，在各种实验性研究中迷走神经刺激似乎延缓室性心律失常的发展。

与 SCD 相关的一种约定标志是在不同条件下心率的变异性。例如，使用赫尔特记录(Holter record)的研究已展示低心率变异性(HRV)是 SCD 的标志。赫尔特研究主要跟踪平均每日过程中的个体，其中大多数反映低运动状态。

1993 年，van Ravenswaaji 等人的研究评论了四年前出版的心率变异性(HRV)论文并总结了用于计算 HRV 的各种时间和频域方法，时至今日所述方法仍保持大部分相同。此研究得出结论：HRV 是用于梗塞后和糖尿病患者预防 SCD 的重要监视工具。尽管 HRV 以具有比通过赫尔特监测所获得的其它变量高的死亡风险相关性而著称，但此研究亦推断 HRV 在大量筛选中具有相当低的阳性预测值（小于 20%）。但是，其它研究确立自 24 小时赫尔特记录所获得的降低 HRV 是慢性心力衰竭患者死亡的独立预报因子。

阿若拉(Arai)等人的另一研究分析了一群进行运动测试患者的 HRV 且发现低频带 [0.03 - 0.15 Hz]功率随运动增加有系统地降低且在运动后的恢复期间回弹。低频带

可由与压力感受器反射活动、温度调节和体内稳态维持有关的交感神经和副交感神经系统二者来调节。已发现，对运动测试的低频响应在患有严重的充血性心力衰竭的患者中减弱。相反，此研究发现高频带 [0.15 - 0.8 Hz]功率随运动而增加，通过恢复而降低且与呼吸（呼吸性窦性心律失常影响）高度相关。

许多 HRV 研究已根据自主神经系统的副交感神经（迷走神经）和交感神经支运作之间的平衡控制心率的假设来预测。例如，当心率增加时，其假定交感神经控制增加且迷走神经影响降低。另外，假定低和低频带分别与交感神经和迷走神经影响有关。基于这些假设，采用这两个频带的频谱比（表示此暗含平衡）的概念作为风险分层的潜在有用指标。由于比例的低预测值，维里尔(Verrier)等人在美国专利第 5,437,285 号中的教导是根据低频和高频分量的此比值结合用于评估心肌不稳定性的其它指标来预测。

尽管自主系统的两个分量之间的平衡的概念已被广泛接受，且假定通过 HRV 频谱比量化，但一些研究展示此一控制平衡的计算可能无用武之地。例如，艾克堡(Eckberg)的一个研究(1997)发现迷走神经对基线低频 RR-间隔波动的贡献极大，且不存在基线低频 RR-间隔频谱功率与交感神经-心脏神经交通定量相关的证据。此同一研究得出结论，交感神经迷走神经平衡的计算可模糊而非阐明人类生理学和病理生理学。

如卡纳克尔(Kannankeril)等人(2002)所论述，在运动期间或刚运动后 SCD 风险比静止时高大约 17 倍。卡纳克尔等人还发现，心率的迷走神经影响随运动而降低，且似乎很可能在运动后恢复时期迷走神经控制的不良返回可为从不稳定发展成致命性心律失常的极为重要的因素。

尽管以上所述用于测量心率变异性的方法已为熟悉该项技术者习知且也认识到可基本显露剧烈运动和恢复期间患者风险曲线，但业内没有从在运动和恢复期间所收集的心率数据基于 HRV 量化患者风险的有效方法。因此，基于 HRV 量化 SCD 风险的现有方法和装置不能提供用于大量筛选的精确低成本筛选工具。

发明内容

本发明是关于使用基于患者心率变异性的信息评估因心血管原因而死亡的风险的方法和装置。尽管在使用心率变异性工具来表征从赫尔特记录所获得的记录已取得大量进展，但在其中自主神经系统的作用最为明显的运动测试方面所做的工作很少。研究展示，迷走神经刺激对心脏有强抗心律失常作用，且相反心脏的不良迷走神经调节、尤其在运动后恢复时期期间是重要的患者风险因素。据估计，SCD 风险在运动期间比主导赫尔特记录的静止期高 17-20 倍，此表明心血管死亡风险的特征在运动测试期间得到良好显露。本发明的许多实例提供新的方法和装置，所述方法和装置用于(a)表征心率变异性的暂时和频谱特征、和(b)积分或者使用独特指标进行风险分层。

本发明基于心率变异性评估特定患者心脏风险的方法的一个实例包含提供特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口。所述时间系列窗口包括异位搏动。所述方法可进一步包括基于所述时间系列窗口中心率变异性选定频率范围内的频带相对能量值或频谱斜率确定频域值，和基于所述频域值评估心脏事件风险。

本发明评估心脏风险的方法的另一实例包含提供特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口，其中所述时间系列窗口包括异位搏动。所述方法进一步包括确定所述时间系列窗口的频带总功率，和基于所述总功率评估心脏事件风险。总功率可通过计算所述的时间系列窗口的均方根值来确定。在另一实施例中，总功率可通过实施时间系列窗口至频谱的傅里叶变换(Fourier transform)以用于频域分析且然后对选定频带内的频谱分量功率求和来确定。

本发明用于评估特定患者心脏风险的又一方法包含提供心率活动性，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口。所述方法进一步包括基于所述时间系列窗口中心率变异性选定频率范围内的频带的相对能量值或频谱斜率确定频域值，并确定所述时间系列窗口的频带总功率。所述方法进一步包括基于频率值和总功率评估心脏事件风险。

本发明装置可包括计算机及/或包含若干指令的计算机可运行媒体，所述指令使计算机接收特定患者的心脏活动数据，其包括在心率测试期间与心率变异性有关的时间系列窗口。所述时间系列窗口可包括异位搏动。所述计算机还确定(a)基于所述时间系列窗口中心率变异性选定频率范围内的频带的相对能量值或频谱斜率的频域值、及/或(b)所述时间系列窗口的频带总功率。在此装置中，所述计算机可运行媒体可进一步使所述计算机基于频率值及/或总功率评估心脏事件风险并输出所评估风险。

附图说明

图 1 是绘示根据本发明一个实施例从心率变异性分析确定心血管死亡风险的方法的流程图。

图 2 是绘示心电图(ECG)和对应于以下时期的参考点的曲线图：心房活动和恢复(P)；心室活动期 Q、R 和 S（形成 QRS 波群）；心室的恢复或复极化期 T；和在 R 期高峰之间所测量连续搏动之间的 R-R 时间间隔。

图 3 是绘示处理阶段的流程图：从在运动负荷测试过程中所确定的原始瞬时心率(A)开始，通过重新取样至均匀时间基准(B)，随后选定带通过滤或消解趋势(C)，获得用于心率变异性分析的最终时间系列(D)。

图 4A 和 4B 绘示在针对两个群体的运动测试过程中三个频带（低、中和高）的频谱趋势的两个实例：图 4A - 负荷测试 5 年后以后仍活着的患者；和图 4B - 负荷测试 5 年内因心血管原因死亡的患者。

图 5A 和 5B 绘示存活群组(图 5A)和 CV 死亡群组(图 5B)与运动高峰和恢复中期相关联的频谱斜率。图 5C 绘示两个实例频谱和在选定频带内确定频谱斜率的替代方法。

图 6 绘示存活和 CV 两个群组在整个运动测试中经处理心率时间系列的均方根(RMS)幅值(表示为搏动次数/分钟)。

图 7 绘示对于达科踏板分值(Duke Treadmill Score)和 HRV 斜率(MR-PE)指标具有异常值的患者的卡卜兰-迈尔(Kaplan-Meier)存活评估。

图 8 绘示对于达科踏板分值和 HRV RMS 指标皆具有异常值的患者的卡卜兰-迈尔存活评估。

图 9 绘示在 HRV 斜率(MR-PE)和 HRV RMS 指标二者中对于达科踏板分值皆具有异常值的患者的卡卜兰-迈尔存活评估。

具体实施方式

提供以下讨论以使熟悉该项技术者能够实践本发明。所揭示实施例的各种修改对于熟悉此项技术者显而易见，且本文的一般原理可应用于其它实施例和应用而不背离本发明由随附权利要求书所界定的精神和范畴。因此，本发明并非意欲限于所示实施例，而是欲赋予其与本文所揭示原理和特征一致的最广范畴。

A. 概述

图 1 是使用运动诱导的心率变异性指标量化心血管死亡风险的方法 100 的流程图。所述方法 100 包括包含使患者心率增加的阶段 102。此可通过运动和药理学两种方案实施。方法 100 延续至包含数字化并记录心电图(ECG)信号(代表跳动心脏的电信号)的阶段 104 和包含分析所述数字化 ECG 信号以辨别每次心脏搏动的阶段 106。心室去极化的时间记录为每次搏动并计算心率。所得心率时间系列是由无规律间隔的心率测量值(其对应于搏动间隔时间的无规律性)组成。阶段 108 包含将此无规律时间系列平滑地内插于均匀取样率中，且阶段 110 包含通过高通滤波或基于多项式的消解趋势来去除长时期(低频)分量。然后分析对应于运动测试不同时期的若干时间时期内的经高通滤波的心率时间系列。此可由阶段 112 支援，所述阶段从测试期间的不同时间(包括运动期和恢复期二者)选择经过滤轨迹区段。

方法 100 包括心率变异性的频域分析阶段 114 及/或时域分析阶段 122。频率分析阶段 114 包含实施轨迹窗口至频域的傅里叶变换(阶段 116)，通过将最小平方拟合至频谱功率的对数确定所得频谱的斜率(阶段 118)，和将来自运动测试不同时间窗口的频谱斜率组合(阶段 120)。阶段 122 中的时域分析包含计算轨迹窗口平方和的平均值的平方根的对数(均方根的对数 - Log RMS)。

心率变异性的时域(RMS)和频域估计二者必然具有不同手段和标准偏差。这些是心率变异性的独立指标且任一个皆可用于评估患者风险。然而，在风险的综合估计中

使用两个指标是有利的。阶段 130 包括基于一个或两个指标评估患者风险的方法。

B. 刺激心脏并测量心率

方法 100 的阶段 102 用于刺激心脏以较快速率搏动且在心脏负荷测试领域中已得知。可通过在踏车、测力计、或其它运动器件上运动或通过投与使心率升高的药物使心率升高至最大容量。心脏负荷测试通常使用 10 个放置于胸膛两端的电极实施以获得 ECG 波形独特方面的空间分辨率。然而，测量 ECG 电压的单一轨迹可用于确定每次搏动的时间。心脏搏动的时间分辨率很重要且在阶段 104 中 ECG 电压应以 500 或更多个样本/秒的诊断分辨率数字化。阶段 102 和 104 通常在心脏负荷测试的临床环境中实施。

图 2 绘示具有经辨别关键期的实例 ECG。正常心脏搏动于心脏上室（心房）中开始且记录此活动的初始 ECG 期称为 ECG 信号的 P-波部分。心房活动之后，血液流入心脏的下室（心室）且心肌活动将血液泵送至全身并产生 ECG 期 Q、R 和 S（通常称为 QRS 波群）。最后，心室肌肉在预期的下一个搏动中恢复（去极化），此产生 ECG 信号的 T-波部分。阶段 106 可包括确定相邻搏动间的时间间隔以辨别心脏搏动并计算心率。例如，相邻搏动间的时间间隔可通过测量 R 波峰之间的时间（R-R 间隔）来测量。R-R 间隔的更健全测量、尤其当 R 波峰不尖锐时可通过将来自平均或中值搏动的 QRS 波群与各自随后搏动交叉相关并标记具有最大相关性的时间来获得。阶段 106 可使用确定 R-R 间隔的任一途径实施。

对于所检测的每次搏动，用于 HRV 分析的瞬时心率（以搏动次数/分钟测量）是根据当前和后序搏动之间的 R-R 间隔通过简单等式 $HR = 60/(R-R)$ 来计算，其中 R-R 间隔以秒测量。图 3A 是阶段 106 输出的图解表示的实例，其展示负荷测试期间连续心率的典型曲线。在此实例中，心率在时间 0 时以约 90 次搏动/秒开始并在运动开始期间(SE)保持较低，在整个运动中间时期(ME)增加直至其在运动高峰(PE)升至超过 160 次搏动/秒的峰值，且然后当患者恢复时在开始恢复期间(SR)迅速下降直至其在恢复结束(ER)时返回至低范围。

C. 信号调整和窗口化

由于搏动在时间上无规律地出现，所以所得瞬时心率时间系列并非均匀取样。由于大多数信号处理技术当均匀取样时更有效，所以阶段 108 有用是因为其将所述心率数据内插于均匀取样系列上或变换成所述均匀取样系列。图 3B 是绘示阶段 108 处理的图解表示实例。竖条代表每次搏动 R 波的时间位置且各条的高度代表从一次搏动与其后序搏动之间的 R-R 间隔所计算的瞬时心率。在一个实例中，阶段 108 包括使用张力曲线下的三次样条将瞬时心率序列内插于均匀取样时间系列（由平滑曲线上的小圆圈表示）。尽管内插样本率并不关键，但其应高于对应于最高心率的尼奎斯特频率(Nyquist frequency)或高于所述数据中的最短 R-R 间隔。例如，预计 10 个样本/秒的取样率应足够且方便。用于 HRV 分析的时间系列可从所测量心率或从所测量 R-R 间隔来计算。当对 HRV 使用 R-R 间隔时，图 3B 中的竖条代表 R-R 间隔时间而非折返心

率指标。

传统 HRV 分析着重于正常搏动之间的 R-R 间隔，其中“正常”是所述系列中的主要搏动。在传统 HRV 分析中的无规律时间系列和任何随后内插系列及分析中不包括异位搏动和邻近 R-R 间隔。然而，异位可通过可持续长达约 10 秒的压力感受器机构引入心率反馈。因此，仅去除异位搏动的传统 HRV 分析在留下响应的同时去除了刺激。此可损害频谱分析的值。而且，一些去除异位的方法通过忽略间隔而有效地使随后搏动图形发生时间位移，此可破坏分段时期信息并以不可预测的方式改变频谱幅值信息。尽管获得没有异位的完美记录可能是最理想的，但根据本发明许多实例的方法包括异位搏动和随后搏动的暂时位置和响应的保真度。因此，此可避免排除这些数据产生的骤降。

阶段 110 补偿这些无规律情况以使得所述数据可包括异位搏动。在许多实例中，阶段 110 包括通过使用选定频带过滤器过滤选定时期内（例如，运动高峰(PE)和开始恢复(SR)）的心率时间系列来减少心率数据。经过滤的心率时间系列可包含极长的信号时期，其代表心率行进至在体育运动(PE)极限的峰值且当患者恢复时(SR)迅速返回至基线。心率间隔的较短频率是 HRV 分析主要关注的频率，且因此可使用高通滤波器来选择所述时间系列窗口的较短频率。可使用单极或多极无限或有限脉冲响应过滤器实施所述过滤。已发现，角频率为 0.015 Hz 的双极巴特沃斯(Butterworth)高通滤波器极为有效。

心率信号并不能反映平稳过程。运动高峰(PE)附近的时间系列对于 HRV 分析尤为重要，且将过滤器脉冲响应从运动期延伸至尖锐对比的恢复期的过滤器将扭曲恢复期的真实频率特性。由于幅值特征在频谱分析中很重要，且分段时期信息较不重要，因此将高通滤波器从时间系列开始至运动高峰(PE)正向应用且从记录结束至相同样本的高峰处反向应用是有用的。图 3D 是展示两个区段的图解表示实例，所述两个区段代表出于显示目的而连接的经过滤运动期和恢复期，但 HRV 分析不应延伸越过此不连续性。此程序可分离所述测试的运动期和恢复期的明显不稳定方面并保留心率数据中的暂时幅值信息。

阶段 112 包括设定经过滤心率时间系列的区段的窗口。所述经过滤时间系列的任何区段皆可用于阶段 112 的 HRV 分析。然而，HRV 信号改变的代表性特征可通过分析六个对应于以下时期的区段获得：运动的开始(SE)、中间(ME)和高峰(PE)、和恢复的开始(SR)、中间(MR)和结束(ER)，在图 3A 和 3D 中由框区域展示。框区域的窗口长度可视若干考虑因素来调节。对于频谱分析来说，期望选择为 2 的乘方的窗口长度（例如：512、1024 等）。由于所关注的最长时期为大约 25 秒（其相当于 0.04 Hz 的频率），所以将所述窗口延伸至长度为所关注最长时期的一倍或更多倍通常是有用的。相反，迷走神经变化的暂时分辨率会因窗口长度延伸而减小。在实践中，已证明 102.4 秒的窗口长度（相当于 1024 个样本）是有效的。

或者，在阶段 110 中减少心率数据的程序可包括通过将低阶多项式曲线拟合至选

定窗口区段内的心率数据并减去从所述心率数据所得的曲线来消解趋势。此通过使心率数据消解趋势的替代减少程序可使用原始心率搏动数据（阶段 106 的结果）、或阶段 108 的均匀内插数据。在实践中，已经发现二阶多项式能够极好的使 102.4 秒窗口长度内的负荷测试心率数据消解趋势，但在本发明额外实施例中可使用更高或更低阶的多项式来使其它窗口长度内的负荷测试心率数据消解趋势。

D. 频域分析（阶段 114）

将来自方法 112 的时间系列窗口乘以汉宁窗口(Hanning window)并使用熟悉信号处理技术者熟悉的标准方法实施傅里叶变换（方法 116）。以下阐述许多特定频带以提供有用频率的实例，但可使用其它频率。所述频域分析提供可用于评估 SCD 风险的频率值。本发明一个独特发现在于不同频谱中平均功率的频谱斜率是用于 CV 死亡风险分层的诊断依据。

尽管所得频谱可作为整体来分析，但已发现明显不同的物理过程与信号中截然不同的频带相关（参见范 van Ravenswaaji 等人，1993）。已发现高频频谱带 [0.4 - 1.0 Hz] 捕获呼吸诱导的 HRV。在低频端，已发现频谱带[0.04 - 0.15 Hz]是由与压力感受器反射活动、温度调节和体内稳态维持有关的交感神经和副交感神经系统二者来调节。剩余中间频带[0.15 - 0.4 Hz]提供低频带与高频带之间的过渡。各频带中的功率（以分贝 (db)表示）可通过将频谱的对数在各频带的界定频率范围内积分来计算，方法 118。

图 4A 展示来自 1,783 例患者的运动测试的六个分段时期窗口的三个频谱带的平均功率，所述患者是 1,959 例患者总群组在 5 年随访期后仍活着的患者。高频带展示至运动高峰的递增，此对应于呼吸诱导的窦性心律失常的增加，而其在恢复过程中衰减。相反，较长时期频带展示随运动进行 HRV 功率明显衰减，在运动高峰达到最小值且在恢复中明显回弹。对低频带恢复(SR)的初步分析（对应于前 102.4 秒恢复）是以 HRV 功率大于运动初始阶段(SE)所记录的功率为特征。中频带紧挨着低频带，但总响应稍微减弱。对此信号波形实施内插以呈现心率和心率变异性的迷走神经调节随运动进行减少、随后在恢复的早期阶段迷走神经控制快速返回的过程。

图 4B 展示类似曲线图，但是针对来自 1,959 例患者群组中 5 年时期后死于心血管(CV)原因的 55 例患者的平均功率。重要的是，应注意在图 4A 中这些患者相对于频谱的总频谱响应减弱。

活着的群体(图 4A)和那些死于 CV 原因的群体(图 4B)之间的频谱差可以许多方式量化。例如，在运动开始时，低频带相对于中或高频带展示明显增加。在 CV 群体中低和频带之间的间隔差异大为降低。在运动高峰时，此关系逆转，同时对于两个群体，高频带比较低频带包含更多能量，但再次在 CV 群体中减弱。恢复期是以低频带回弹和频带减退为特征，但对于 CV 群体而言再次减弱。当相对于所述运动测试中的不同点检查频谱时易于看出这些趋势。图 5 展示运动高峰和恢复中期频谱带的功率；针对每一时间间隔将直线的斜率拟合至所述频带内的三个点提供在整个测试中频谱变化的有效特征。已证明，运动高峰与其它时间之间的斜率差异提供风险分层的有

效指标。已发现在恢复和运动高峰之间存在预测最佳差异：斜率(MR)–斜率(PE)，方法 122。

重要的是，应注意斜率可通过各种方法计算。在图 5A 和 5B 中，斜率是通过将直线最小平方拟合至三个频谱带中的平均功率来计算。此对于 Log (功率)和 Log(频率)区间中的直线拟合很有效。相反，可将直线拟合至较宽频率范围（例如 0.04 -1.0 Hz）内的原始频谱。另一方法可包括在获得功率对数之前将来自两个时间间隔的频谱分开并将直线拟合至所得 log(频谱)。

图 5C 绘示频谱斜率心率变异性分析的替代程序，其通过将直线拟合至选定频率范围内的 Log (功率)对 Log(频率)来实施。来自所述负荷测试的不同时间窗口的频谱斜率估计值也可经组合以提高信噪比。在此替代程序的一个实例中，在运动中期与开始恢复的时间间隔及 0.04 - 0.4 Hz 频率范围内的频谱斜率估计值已证明可为 CV 死亡风险分层提供有效预测分值。由于异位趋向于将高频能量引入心率变异性频谱中，故将分析中所用最高频谱自 1 Hz 降至 0.4 Hz 趋向于降低与异位相关联的潜在噪声。

E. 时域分析（阶段 116）

在检查图 4A 和 4B 时，亦看出活着的群体中的总功率或位准比 CV 群体低。例如，活着的群体的低频带频谱值为约 1.85 而对于 CV 群体接近 2.1。对于为何频谱趋势的波形与功率（例如，总功率）的绝对位准有关并无先验或身体原因，且本发明的另一独特发现在于功率位准是用于 CV 死亡风险分层的诊断依据。任何时间窗口数据的频谱中所含的总(total 或 aggregate)功率可通过将功率在整个频谱上积分获得。相反，如帕赛伐尔(Parseval)在 1799 年所注释，频谱中所含的功率正好等于初始时间系列的平方和的平方根(RMS)，其是时间或频谱表示法中等效能量基本原则中的简单变量。各个已窗口化和已高通过滤或消解趋势系列的频谱功率的 RMS 计算是用以执行的低成本方法且已证明有效用于风险分层，方法 124。图 6 展示在用于所有六个运动测试窗口的研究群组中活着的和 CV 死亡患者的 RMS 值（以搏动次数/分钟为单位）。应注意，活着患者的 RMS 值系统地低于 CV 死亡患者；已发现运动高峰时的差异是影响预测的重要因素。

对于统计分析，作为高通过滤的必然结果时间系列窗口具有零平均值，且由于 RMS 分布的低侧上零的硬限制 RMS 值将不为正态分布。当频谱估计值使用分贝(log 频谱)时，使用 logRMS 进行分析在统计上很有用，其将此能量指标转换成更正态分布。

F. 风险评估

基于频谱斜率(HRV 斜率)的频率值和基于 RMS 计算的总功率可提供 HRV 估计值，其在以上所讨论且描绘于图 4A 和 4B 中的群组中均对 CV 死亡具有高预测性。对于此大群组这两个参数之间的相关系数相当低($r=0.2$)，此表明其彼此独立。为改良风险分层，将这些参数组合成单一统一指标很有用，方法 130。

使用 Cox 比例危险和卡卜兰-迈尔存活分析的风险评估方法已为医疗工业中熟悉预测统计分析的技术人员习知。方法 114 和 122 中所讨论的 HRV 斜率和总功率参数

已相对于现有达科踏板分值 (TMS) (其係目前业内基于“金”标准运动的风险分层预测指标) 进行评估。图 7 展示达科 TMS 和 HRV 斜率指标的正常和异常测量值的四种组合的存活分析。异常 HRV 斜率指标使患者的 CV 死亡风险增加至超过正常分值约 2.6 倍。异常达科 TMS 分值使患者风险增加至高于正常值约 3.9 倍。Cox 比例危险分析展示达科 TMS 指标是不同于 HRV 斜率的独立参数, 且当两个指标都异常时组合卡卜兰-迈尔危险比增高约 10.8 倍, 与基于目前金标准达科 TMS 的估计值相比风险明显增加。

图 8 展示运动高峰时 HRV 总功率的类似分析, 其再次与达科 TMS 组合用于比较。HRV 总功率指标与达科 TMS 和 HRV 斜率指标无关。HRV 总功率指标使患者的 CV 死亡风险增加至超过正常约 1.8 倍。在此组合中, 异常达科 TMS 分值使患者风险增加至比正常大约 3.6 倍。当两个指标都异常时组合卡卜兰-迈尔危险比例增高约 8.9 倍, 与仅基于任一参数的估计值相比风险明显增加。

最后, 两种 HRV 指标的组合连同达科 TMS 展示于图 9 中。HRV 斜率和总功率二者的异常分值使患者的 CV 死亡风险增加至比正常值高大约 3 倍, 与当仅达科 TMS 异常时风险增加约 3.2 倍相当。当 HRV 指标和达科 TMS 指标二者皆异常时, CV 死亡的风险增加至约 13.4 –与目前金标准达科 TMS 相比极剧增加。因此, 新的 HRV 指标是对所述达科 TMS 的补充且当一起使用时提供风险评估的明显改进。

依据前文所述, 将了解, 本文已出于图解阐释目的阐释了本发明的具体实施例, 但可作出各种修改而不背离本发明精神和范围。因此, 本发明不受除随附权利要求书外的任何限制。

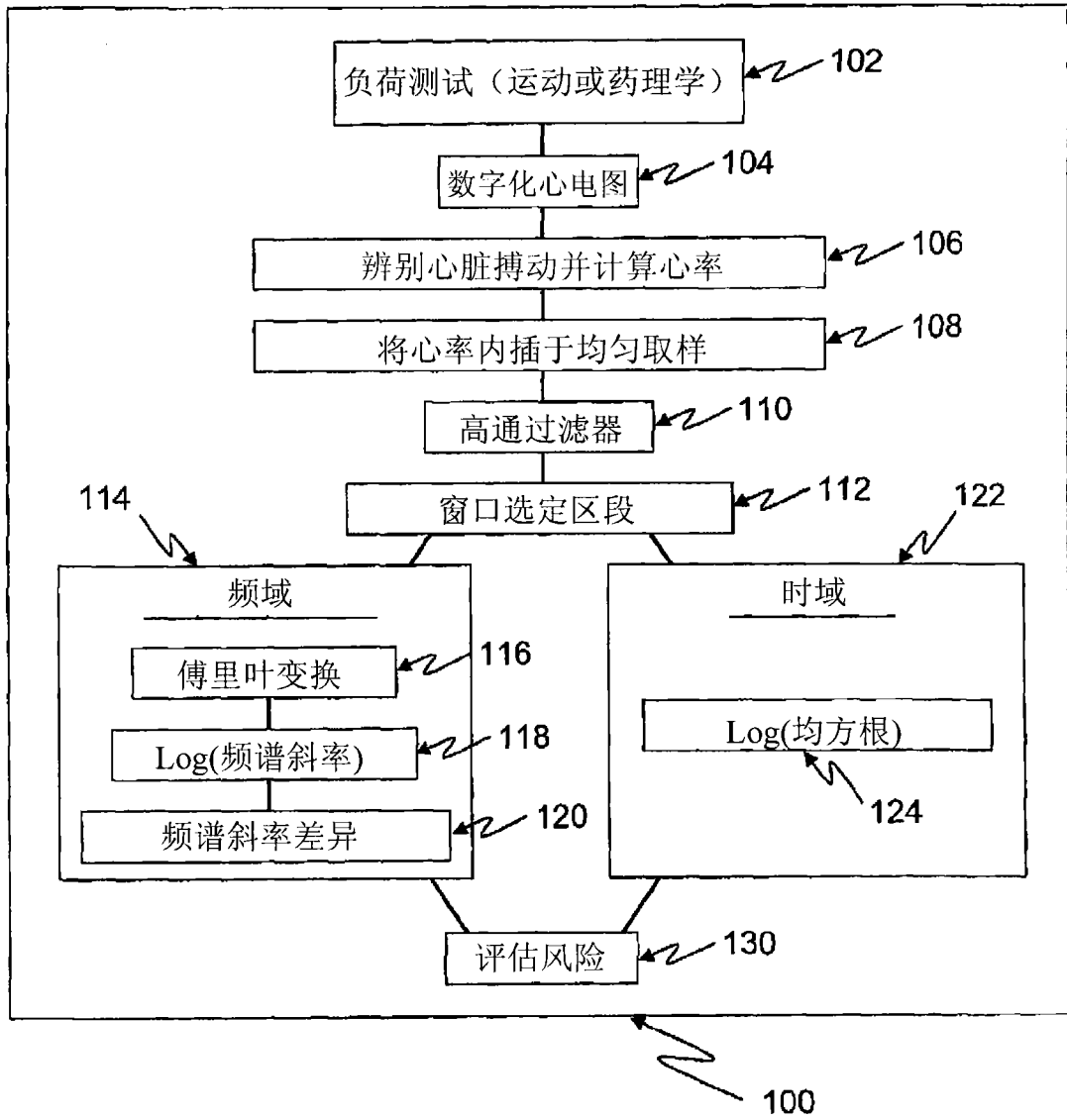


图 1

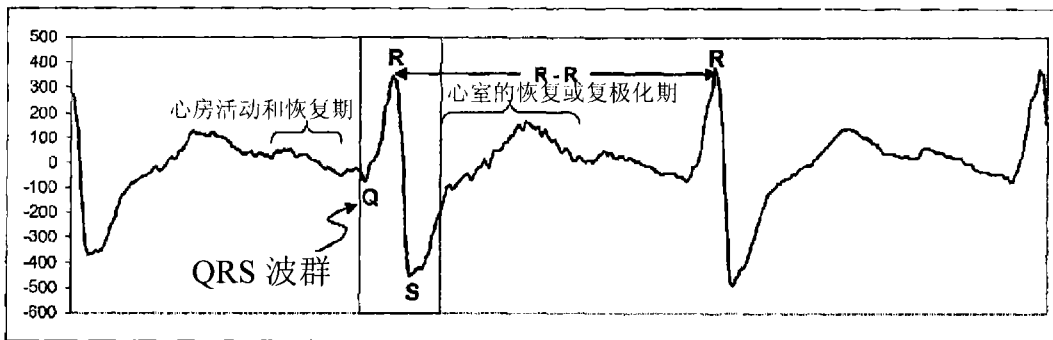


图 2

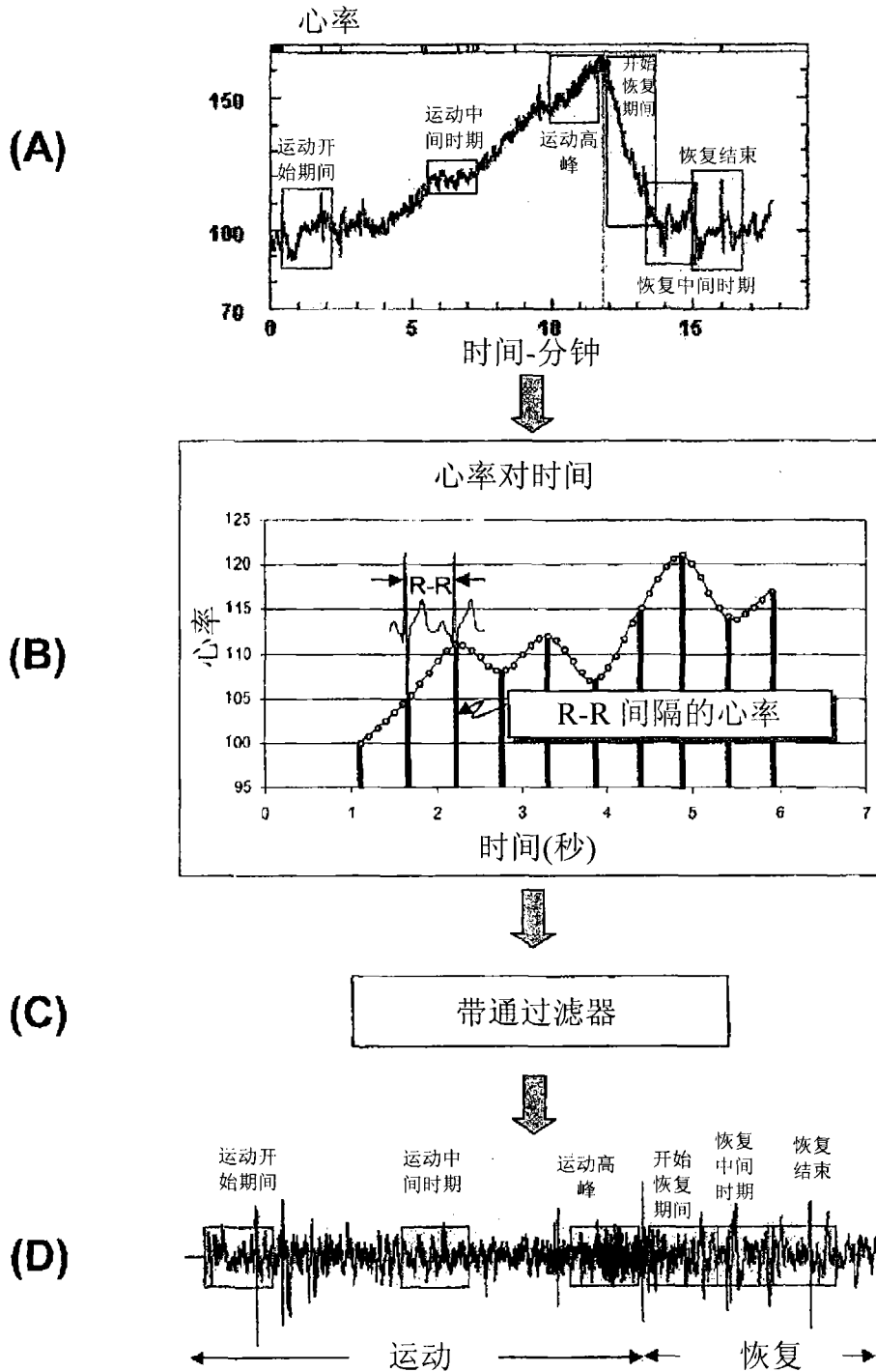
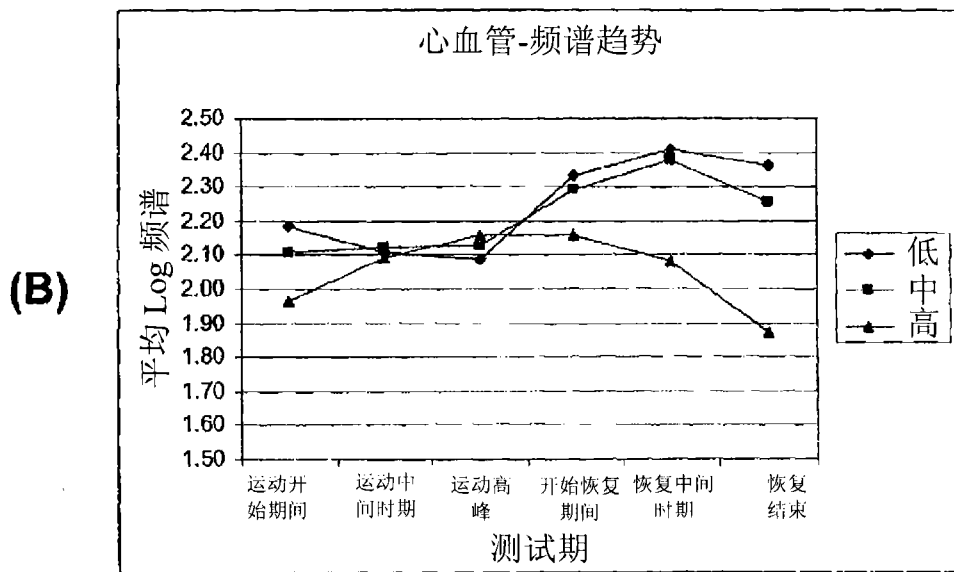
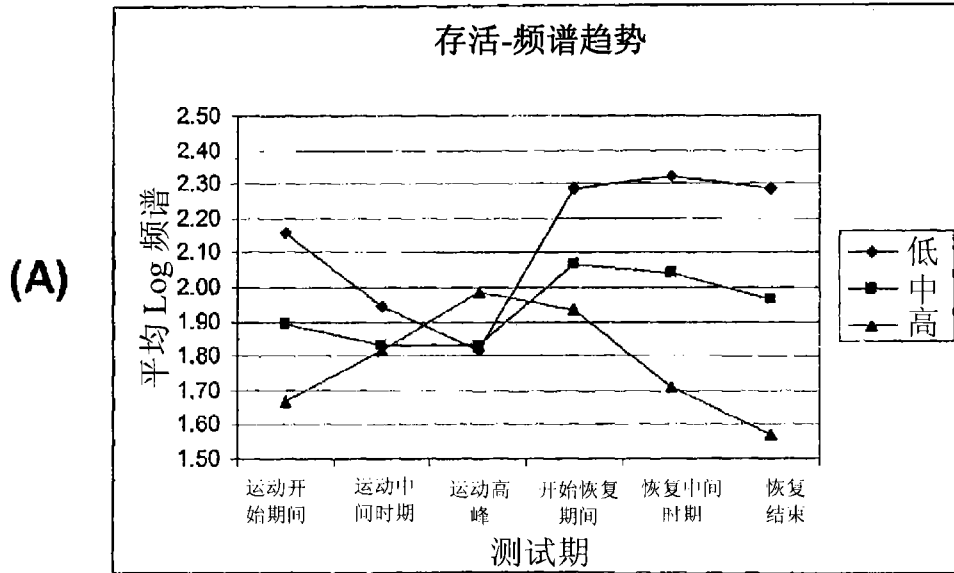


图 3



频谱带：
低: [0.04 - 0.15 Hz]; 中: [0.15 - 0.40 Hz]; 高: [0.40 - 1.0 Hz]

图 4

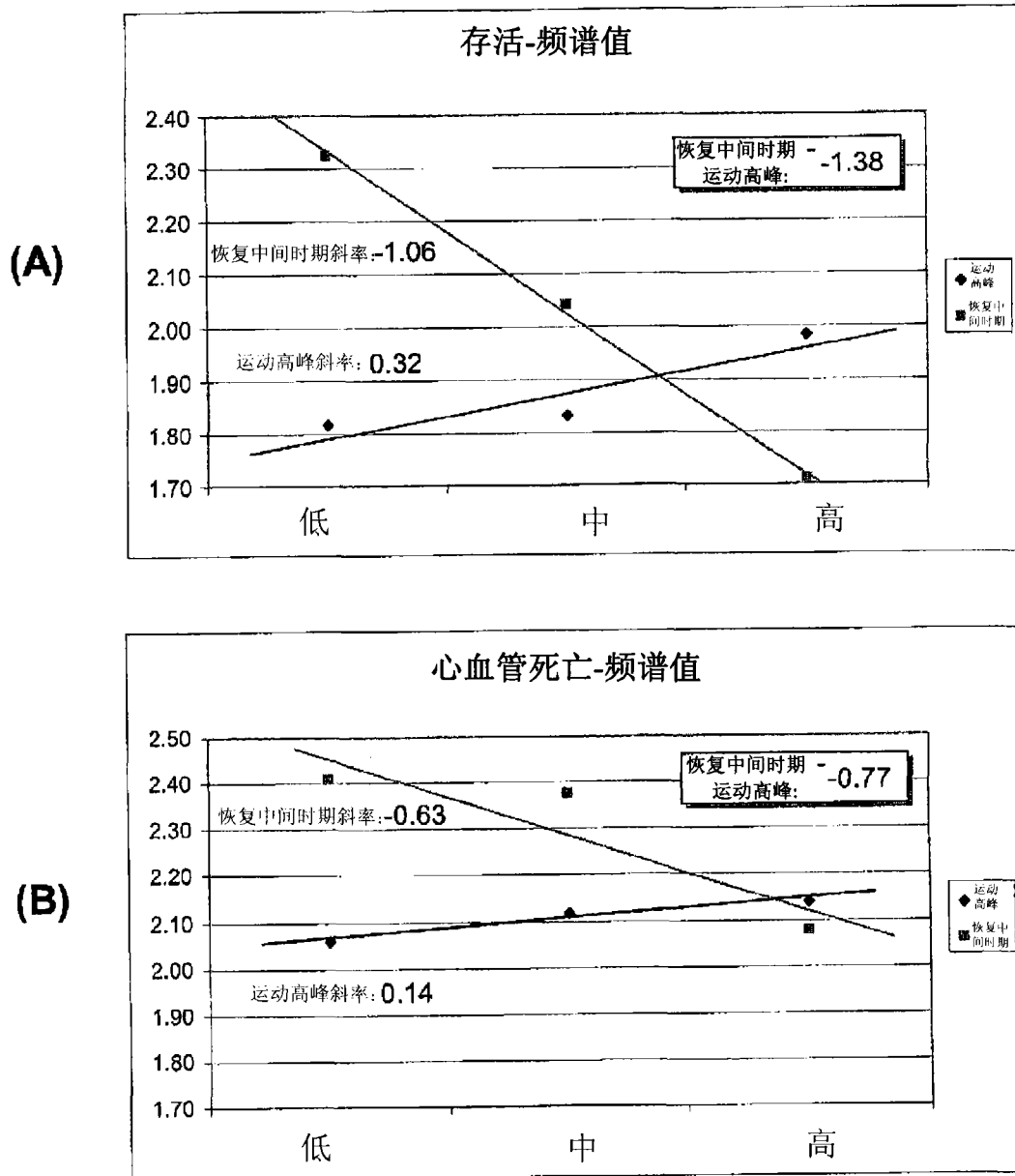


图 5

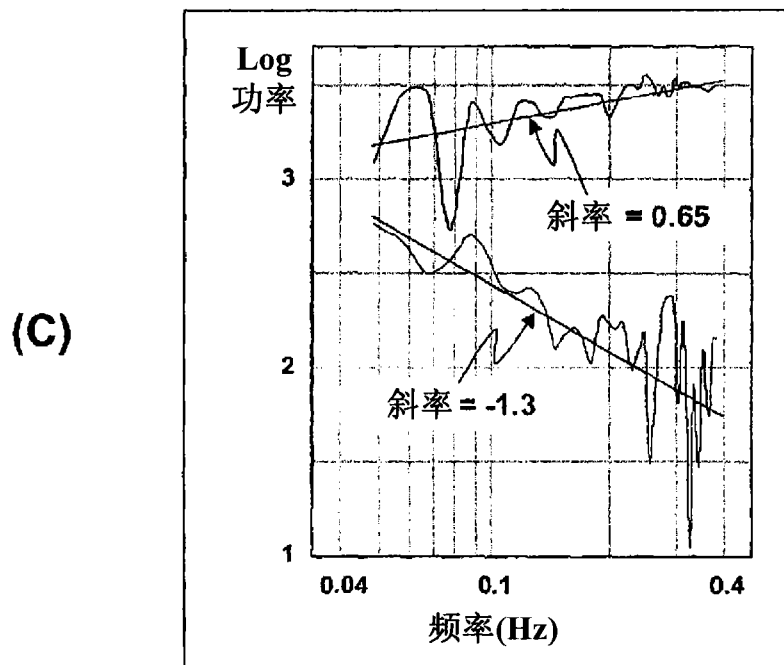


图 5

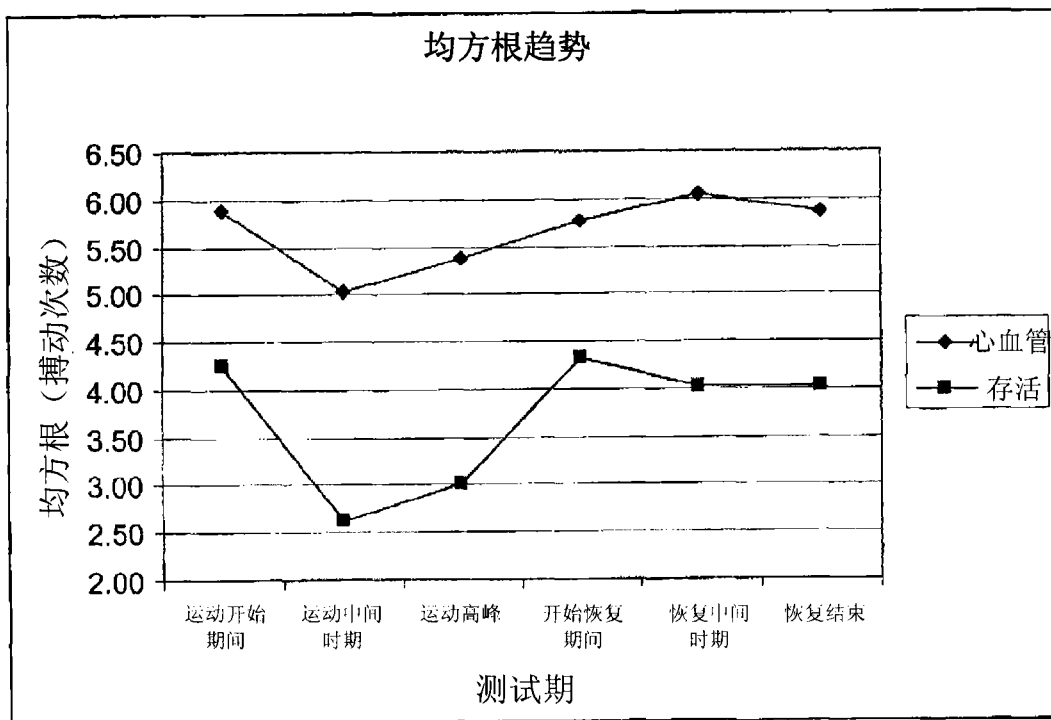


图 6

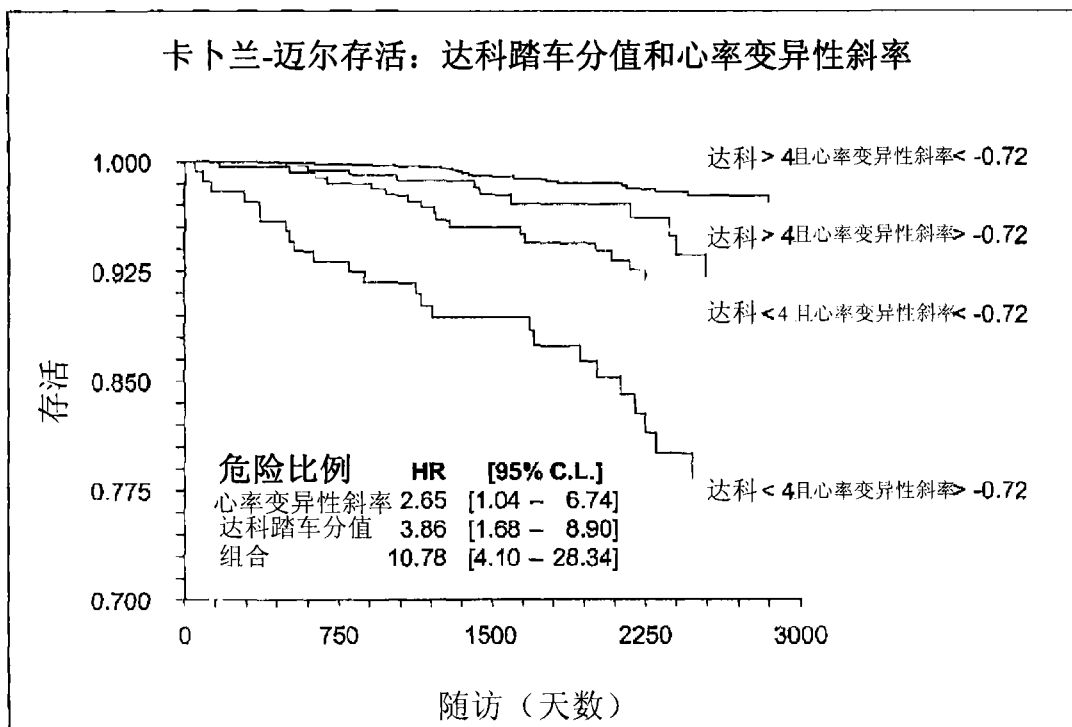


图 7

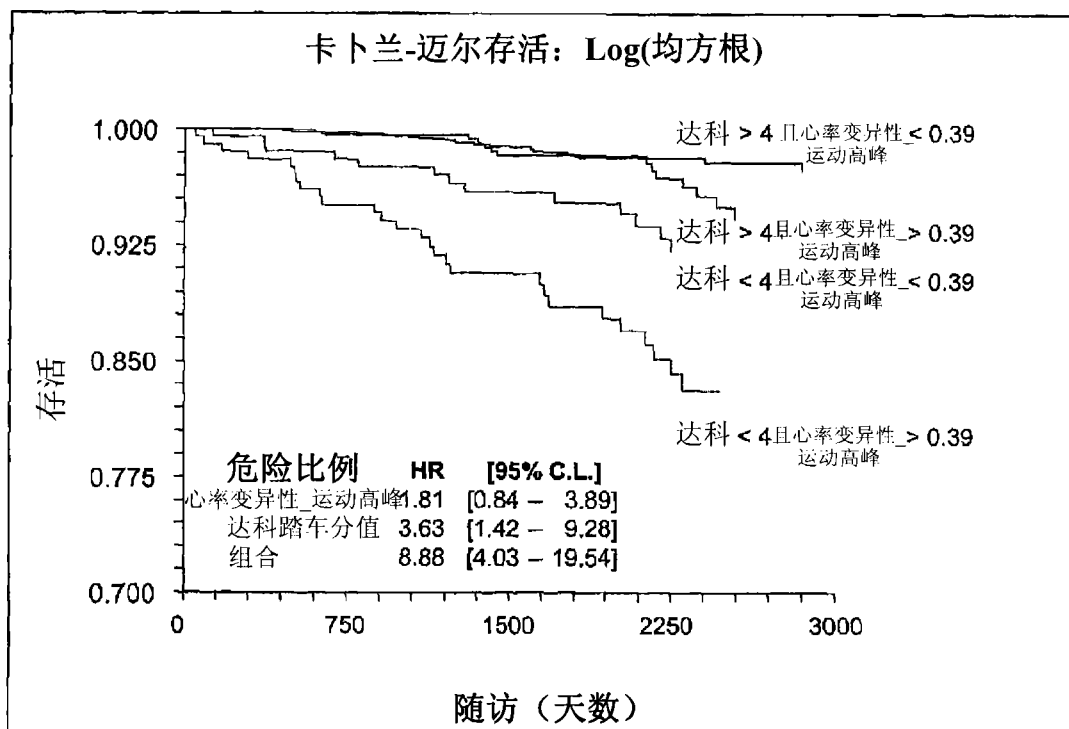


图 8

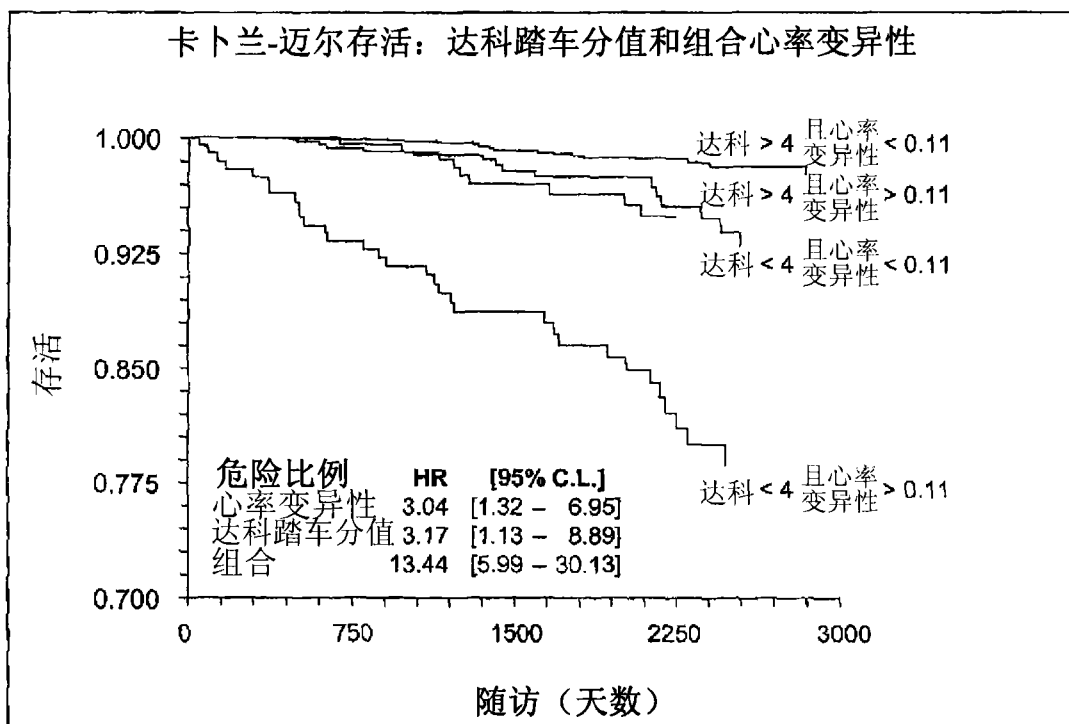


图 9