DOI:10.16016/j.2097-0927.202206131

大鼠脑缺血后早期心脑耦合变化规律及预后观察

胡童宜[1,2],戴晨曦[1],王建杰[1],李静茹[1],何 密[1],李永勤[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)生物医学工程与影像医学系[1];401331 重庆,重庆医药高等专科学校基础部[2]

[摘要] **目的** 基于大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion,MCAO)模型研究脑缺血后早期心脑耦合指标的变化规律及其与预后的关系。**方法** 将20只7~8周龄健康雄性SD大鼠[体质量(290±25)g]随机分为2组($n=10$):脑缺血实验组(MCAO组)和假手术组(Sham组)。两组大鼠同步采集基线和术后0~4 h的Ⅱ导联心电图(electrocardiography,ECG)和双通道脑电图(electroencephalogram,EEG),每24 h进行神经功能缺损评分(neurological deficit score,NDS)并记录生存时间。心电信号提取心率变异性(heart rate variability,HRV)指标:RR间期序列(RR Interval,RRI)、低频成分(low frequency,LF)、高频成分(high frequency,HF)、低高频比值(LF/HF);脑电信号提取δ、θ、α、β波功率谱指标。基于上述指标构建心脑网络,采用转移熵算法量化不同网络节点之间的耦合强度并应用于生存预后,比较曲线下面积(area under curve,AUC)。**结果** 心脑之间存在双向作用且在缺血后双向耦合均增大,其中HRV LF成分与脑电δ波功率谱之间存在明显增强的耦合作用。转移熵指标(AUC=0.717,$P=0.010$)在预后性能上优于HRV指标(AUC=0.571,$P=0.404$)和EEG功率谱指标(AUC=0.583,$P=0.329$)。**结论** 脑缺血后心脑之间低频耦合增强,心脑耦合指标提高了预后性能。

[关键词] 心脑耦合;转移熵;预后

[中图法分类号] R331.38;R541;R743.31 [文献标志码] A

Changes and prognosis of coupling between heart and brain in ischemic stroke rats

HU Tongyi[1,2], DAI Chenxi[1], WANG Jianjie[1], LI Jingru[1], HE Mi[1], LI Yongqin[1] [1]Faculty of Biomedical Engineering and Imaging Medicine, Army Medical University(Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [2]Department of Basic Medicine, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing, 401331, China

[**Abstract**] **Objective** To study the changes of heart-brain coupling indexes after cerebral ischemia in a rat model of middle cerebral artery occlusion (MCAO) and the relationship with prognosis in the early stage. **Methods** Twenty male SD rats(7~8 weeks old, body weight 290±25 g) were randomly divided into 2 groups ($n=10$): the cerebral ischemia group (MCAO group) and the control group (Sham group). Lead Ⅱ electrocardiography (ECG) and dual-channel electroencephalogram (EEG) were recorded at the baseline and 0~4 h after the surgery. Neurofunctional recovery was evaluated by neurological deficit score(NDS) *via* a series of behavior tests every 24 h and survival time was recorded. The heart rate variability (HRV) indicators were extracted by the collected ECG signals, including RR interval (RRI), low frequency (LF), high frequency (HF) and LF/HF ratio. The power spectrum of δ, θ, α and β waves were calculated from EEG signal. The heart-brain network was constructed based on the indicators mentioned, and the transfer entropy algorithm was used to quantify the coupling strength applied to the prognosis for survival which was analyzed

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31771070);重庆医药高等专科学校科研项目(ygz2018109)

[通信作者] 李永勤,E-mail:leeoken@gmail.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

and compared by the area under curve (AUC) among nodes of different networks. **Results** There was a bidirectional interaction between the brain and the heart, and the strength of two-way coupling increased after ischemia. There was obviously increased coupling between HRV LF and EEG δ wave. Transfer entropy (AUC=0.717, P=0.010) was superior to the HRV (AUC=0.571, P=0.404) and EEG power spectrum (AUC=0.583, P=0.329) in prognostication. **Conclusion** The low-frequency coupling between heart and brain enhanced after cerebral ischemia, and the coupling index of heart and brain can improve the prognostic performance.

[**Key words**] coupling between heart and brain; transfer entropy; prognosis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (31771070) and the Research Project of Chongqing Medical and Pharmaceutical College(ygz2018109). Corresponding author: LI Yongqin, E-mail: leeoken@gmail.com

根据1990-2017年中国国民死因排名报告,脑卒中居我国国民死亡原因的首位,比癌症致死的概率还要高[1]。急性缺血性脑卒中是脑卒中最常见的一种类型,占所有脑卒中患者的60%~80%[2]。研究表明,脑卒中缺血后会导致心功能紊乱[3],对于没有心脏病史的脑卒中患者也常出现心肌损伤、缺血性心电改变和心律失常等症状,增加了脑卒中患者的死亡率[4-5]。已有研究表明神经系统和心血管系统之间存在着复杂的相互作用。大脑皮层通过自主神经系统的交感和副交感神经分支控制和调节心脏的活动。大脑缺血可能造成自主神经系统失调,进而引起心肌缺血和心律失常等症状[4-5]。尽管药物仍是治疗心肌缺血和心律失常的主要手段,研究大脑中枢神经系统和心血管系统之间的耦合规律可能为针对自主神经通路的神经调节治疗提供信息[6]。

近年来,脑卒中后心脑耦合研究主要聚焦在以下3个层面,一是解剖层面上心脑轴的神经组成及传导通路;二是细胞层面上心肌细胞损伤;三是分子层面上神经体液调节机制等。这些研究使我们对心脏和大脑间的相互作用有了全面的认识[3-6]。虽然对心脑耦合的研究已经达到了分子水平,但尚未从电生理角度探讨脑缺血造成的心脑耦合的改变,也缺乏简单、可靠的方法和指标用于评估和量化心脑之间的耦合作用。大脑中动脉是临床上缺血性脑卒中的多发部位[7],因此,本研究选用大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型构建大鼠脑缺血状态,采集大鼠急性缺血后的心电和脑电信号,利用转移熵(transfer entropy, TE)算法进行心脑耦合强度的量化和方向性分析,从电生理的角度探索大脑缺血后大脑和心血管系统之间耦合变化规律并将其用于生存预后。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 选用20只7~8周龄健康雄性SD大鼠,体质量为(290±25)g,由陆军军医大学实验动物中心提供。本研究得到陆军军医大学实验动物福利伦理审查委员会的批准(AMUWEC2019484)。

1.1.2 主要试剂与仪器 研究中使用的主要试剂:戊巴比妥钠(重新配制浓度为0.01 g/mL,德国默克集团)和2, 3, 5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染液(浓度0.5%,武汉赛维尔生物科技有限公司)。主要仪器:DATAQ信号采集系统(美国DATAQ Instruments公司)、脑电放大器(北京祥云计算机技术公司)、多参数生理监护仪(美国Spacelabs公司)、动物呼吸机(上海奥尔科特生物科技有限公司)、体温计(北京鸿鸥成运科技有限公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组与处理 所有动物除自由饮水外禁食一夜。麻醉开始时腹腔注射戊巴比妥钠(45 mg/kg),每隔1小时或需要维持麻醉时额外给予剂量10 mg/kg。麻醉后采用呼吸机机械通入空气。将3个皮下电极针插入四肢测量Ⅱ导联心电图(electrocardiography, ECG)。同时,将4根皮下电极针分别插入左右额骨与顶骨区域,记录双通道脑电图信号(electroencephalogram, EEG)(C3-P3, C4-P4,根据国际10-20脑电极安置系统)。

20只SD大鼠随机分为两组(n=10):假手术(Sham)组和脑缺血实验(MCAO)组。MCAO组大鼠参照LONGAE等[8]介绍的大脑中动脉血管内栓线阻断法制作MCAO模型。通过颈中线切口(约20 mm)暴露右侧颈动脉区域,将右侧颈总动脉和右侧颈外动脉与周围组织分离并结扎。尼龙栓线从颈外动脉插

入,向颅内上方轻推栓线,到右颈内动脉分岔点 17~20 mm 处,扎紧栓线,从而永久阻塞大脑中动脉的起源。Sham 组动物颈部同样暴露但不插入线栓。在手术过程中,通过加热灯将大鼠的核心温度维持在 37 ℃。术后动物维持在正常温度(36.5~37.5 ℃)下接受 4 h 的重症监护。术后 4 h 缝合伤口,将动物放回笼子单独饲养并观察 72 h。

1.2.2 实验数据采集 在实验过程中,由 DATAQ 信号采集系统同步记录术前基线和术后 4 h 的 ECG、EEG。心电和脑电的采样频率均为 1 000 Hz。

实验后每 24 h 进行一次神经功能缺损评分(neurological deficit score,NDS),通过一系列行为学测试评价大鼠脑缺血后的神经功能恢复。NDS 采用 5 分制[8]:0 分示无神经功能缺损;1 分示轻度局灶性神经功能缺损(未能充分伸展左前爪);2 分示中度局灶性神经功能缺损(向左转);3 分示严重局灶性神经功能缺损(向左跌倒);4 分示老鼠不能自发行走,意识水平也较低。

记录大鼠生存时间。术后 72 h 对存活的动物使用戊巴比妥钠实施安乐死,取出大脑,在-20 ℃冷冻 15 min 后切片,TTC 染色观察大脑梗死灶。

1.2.3 心电、脑电信号处理 对采集的大鼠 ECG 和 EEG 信号处理总体流程如图 1 所示,对心电信号进行 R 波识别后得到 RR 间期序列(RR interval,RRI),并计算心率变异性(heart rate variability,HRV)指标:低频成分(low frequency,LF)、高频成分(high frequency,HF)和低频高频比值(LF/HF);对左侧脑电(left EEG)和右侧脑电(right EEG)通过 Welch 法得到 δ、θ、α、β 波及总谱功率指标,将大脑与心脏之间的相互作用扩展到网络的视角:HRV 指标和脑电功率谱指标的变化代表了每个网络节点的活动,通过转移熵有向量化网络节点之间的耦合强度。

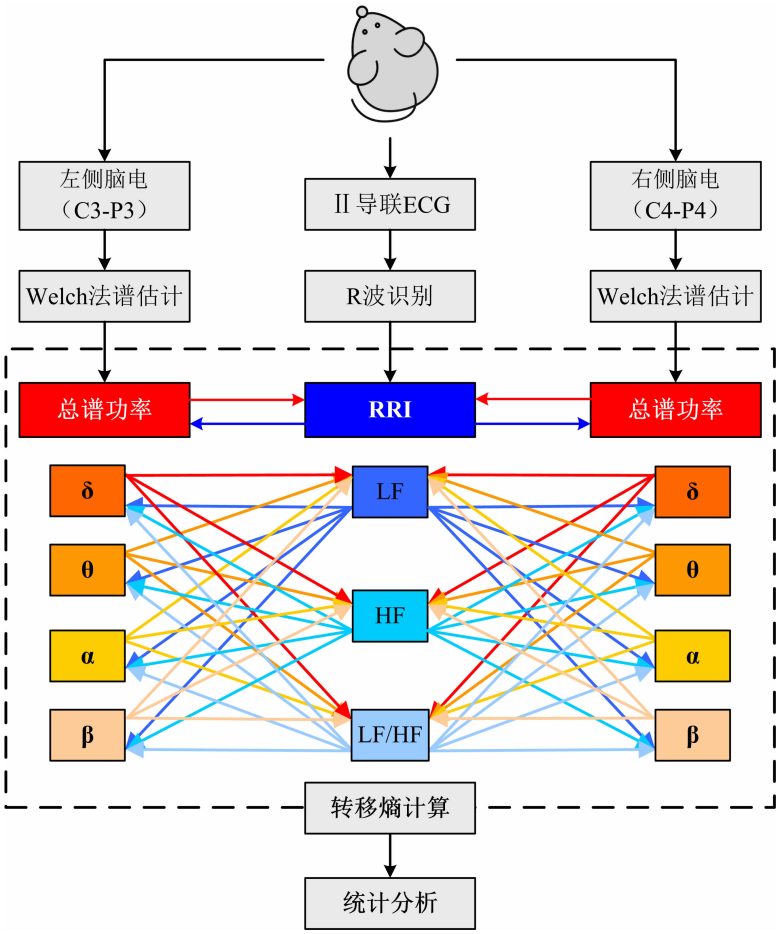


图 1 缺血大鼠 ECG 和 EEG 信号处理流程

1.2.4 心电信号指标提取 对采集的心电信号,分别在术前基线(baseline,BL)、手术结束时刻(0 h)及术后1、2、3、4 h截取20 min信号片段。对各个时间点的心电信号片段首先进行噪声滤除,再采用小波变换极大值法检测心电R波,每个心电节拍进行人工复检并修正错误,得到RRI序列,对RRI序列进行插值后计算HRV指标。HRV是心脏搏动间隔的变化,常用于评估自主神经系统的交感和副交感神经活动的变化。LF受交感神经和副交感神经共同调节,HF被认为反映副交感神经活动,LF/HF则反映交感-副交感神经平衡。因此,自主神经功能障碍和不稳定的交感-副交感神经平衡可导致HRV指标的改变。

对插值后的RRI序列进行通过傅里叶变换得到LF、HF、LF/HF。对人类心电进行HRV频谱分析时,通常低频范围定义为0.04~0.15 Hz,高频范围定义为0.15~0.5 Hz。在KUWAHARA[9]的研究中发现大鼠HF峰值出现在1.0 ~ 2.0 Hz之间[(1.37±0.1)Hz],低频峰值出现在0.6 Hz以下。因此,KUWAHARA将大鼠HRV频谱范围定义为:极低频成分VLF为0.000 3~0.04 Hz;低频成分LF为0.04~1 Hz;高频成分HF为1~3 Hz。本研究中根据KUWAHARA划分的频谱范围对HRV频谱指标进行计算。

1.2.5 脑电信号指标提取 对采集的左右脑电信号,分别在术前BL、手术结束时刻(0 h)及术后1、2、3、4 h截取20 min信号,使用Welch平均周期图方法定量分析了左脑(C3-P3)和右脑(C4-P4)脑电指标:归一化的δ功率(0.5~4 Hz)、θ功率(4~8 Hz)、α功率(8~13 Hz)和β功率(13~30 Hz)。

1.2.6 心脑耦合指标提取 对术前BL、手术结束时刻(0 h)及术后1、2、3、4 h截取的20 min ECG和双通道EEG(C3-P3, C4-P4)进行方向性耦合分析。利用Welch方法以加窗方式计算左通道(C3-P3)和右通道(C4-P4) EEG的功率谱密度,窗口长度为4 s,重叠长度为3 s。通过对δ、θ、α和β波对应的频率区间进行积分,得到总谱功率:(left EEG total, right EEG total)和4个子频带的谱功率(left EEG δ, right EEG δ)、(left EEG θ, right EEG θ)、(left EEG α, right EEG α)和(left EEG β, right EEG β)。对于心电信号,与脑电图信号相似,得到平均RRI序列(mRRI)及其对应的HRV指标(LF、HF、LF/HF)。利用3次样条插值将14个特征时间序列(left EEG_total, right EEG_total,left EEG_δ, right EEG_δ, left EEG_θ,right EEG_θ, left EEG_α, right EEG_α, left EEG_β, right EEG_β, mRRI, LF,HF,LF/HF)重采样到1 Hz。每个时间序列以0均值和单位标准差归一化,使所有14个同步特性序列在计算转移熵之前具有相同的频率(1 Hz)。

转移熵(transfer entropy,TE)提供大脑和心脏这两个生理系统相互作用的强度和方向的信息。大脑系统由10个时间序列节点(left EEG_total, right EEG_total,left EEG_δ, right EEG_δ, left EEG_θ,right EEG_θ, left EEG_α, right EEG_α, left EEG_β, right EEG_β)组成,心脏系统由4个时间序列节点(mRRI, LF, HF, LF/HF)组成。分别从大鼠和心脏系统中选取一个时间序列节点计算转移熵。用$TE_{脑\to心}$表示大脑向心脏传递的信息量,比如$TE_{left\ EEG_\delta\to LF}$;用$TE_{心\to脑}$表示心脏向大脑传递的信息量,比如$TE_{LF\to left\ EEG_\delta}$。为了获得更可靠的心脑交互信息,研究使用1 200 s(20 min)的分析长度,而不是YANG等[10]报告的300 s。

要对上述系统进行耦合分析,首先必须确定最大延迟参数μ(表示信息传递的最大时间尺度)。鉴于心脏自主神经系统的响应时间<2.5 s[11],在这项研究中采用$\mu=5$ s,即算法将在0~5 s的时间窗内搜索两个系统之间信息传递的最大值。研究将X表示为大脑系统中的时间序列之一,Y表示为心脏系统的时间序列之一。此外,研究将$X^-=[X_t,X_{t-1},\cdots,X_{t-\mu+1}]$和$Y^-=[Y_t,Y_{t-1},\cdots,Y_{t-\mu+1}]$表示为时间序列X和Y的整个过去的矢量变量,则X到未来时间点$Y_{t+\tau}$的转移熵定义如下:

$$TE_{X\to Y}(\tau)=\iiint p(X^-,Y_{t+\tau},Y^-)\ln\frac{p(X^-,Y_{t+\tau},Y^-)\,p(\cdot,\cdot,Y^-)}{p(X^-,\cdot,Y^-)p(\cdot,Y_{t+\tau},Y^-)}dX^-dY_{t+\tau}dY^-$$

其中$p(a)$是与变量a相关的概率密度函数,则$\iiint\cdot dxdydz$为三重积分,以上过程可使用文献[12]中的方法求解。$Y_{t+\tau}$表示时间序列Y的未来时间点$t+\tau$,τ的最大值为60。研究计算了时间平均转移熵($\overline{TE}_{X\to Y}$)评估从X到Y的总体方向性水平;将每一只动物所有的$TE_{X\to Y}(\tau)$值相加,再用以下公式除以未来的总时间长度,得到从大脑X到心脏$Y_{t+\tau}$的转移熵:

$$\overline{TE}_{X\to Y}=\frac{1}{60}\sum_{\tau=1}^{60}TE_{X\to Y}(\tau)$$

同样也可以得到从心脏Y到大脑$X_{t+\tau}$的转移转移熵。

1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,各组数值以$\bar{x}\pm s$记录。数据的正态性采用Kolmogorov-Smirnov检验。正态分布变量采用单因素方差分析或重复测量的

双因素方差分析和多重比较检验(Bonferroni 检验)。对非正态分布的 NDS 评分采用非参数分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 分析和 log-rank 检验。生存预后采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)分析和二元 Logistic 回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

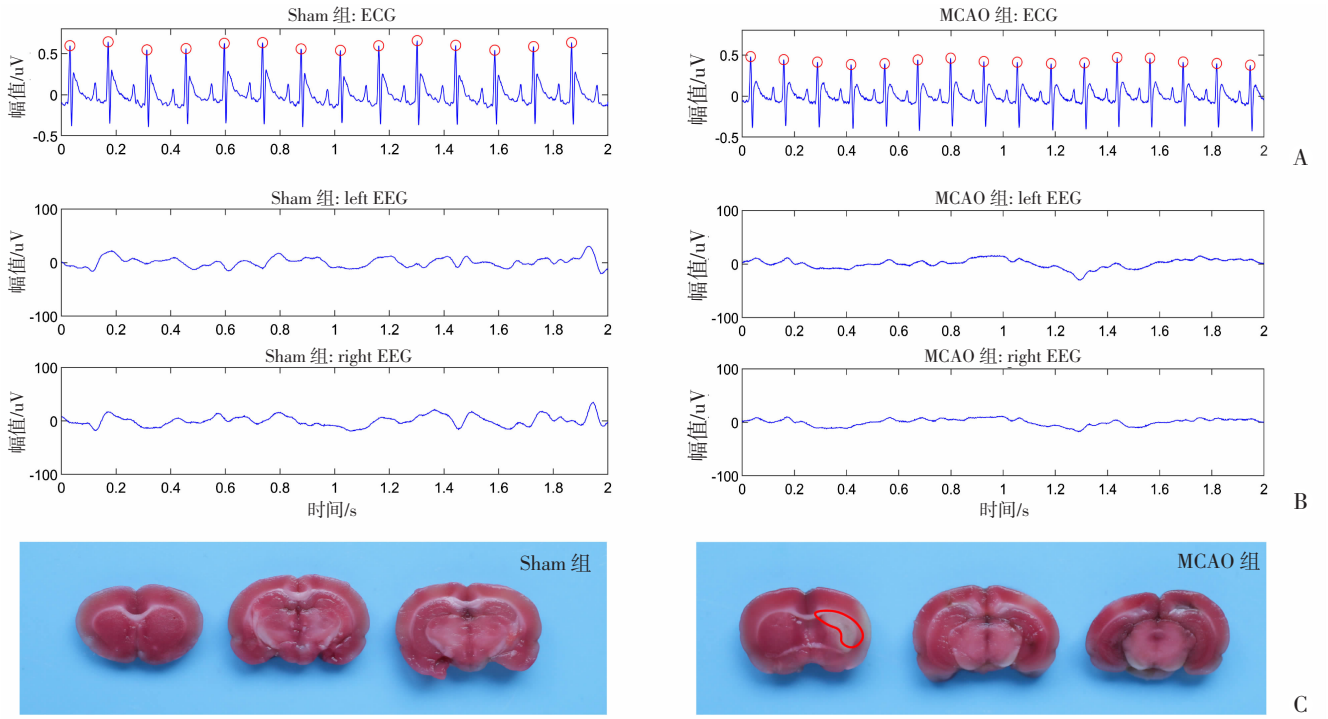
2　结果

2.1　动物实验结果

与 Sham 组比较,MCAO 组大鼠在缺血后 ECG 变化不明显(图 2A),EEG 波形减缓(图 2B),大鼠脑组织 TTC 染色后存在明显的白色梗死区域(图 2C)。MCAO 组大鼠缺血后的 NDS 评分(图 3A)和生存率(图 3B)随时间逐渐下降,显著低于 Sham 组($P<0.05$)。

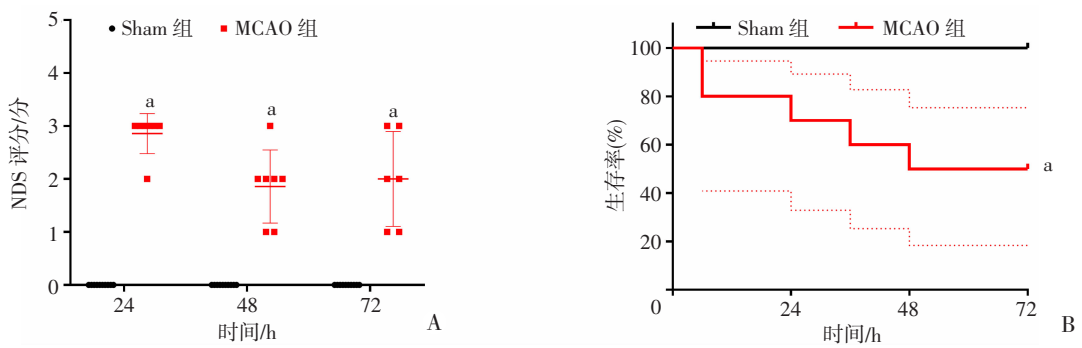
2.2　心电指标变化

MCAO 组大鼠的 mRRI 和 LF 成分随着缺血时间增加而逐渐降低,在术后 1、2、3、4 h 时间点与 Sham 组显著差异($P<0.05$,图 4A、B)。MCAO 组大鼠 HRV 的 HF 成分在手术结束时明显降低,但未达到显著差异水平,随后 1~4 h 恢复正常(图 4C)。MCAO 组大鼠的 LF/HF 比值在术后 1 小时内有所下降,然后逐渐恢复正常。各时间点两组的 LF/HF 比较均差异无统计学意义(图 4D)。



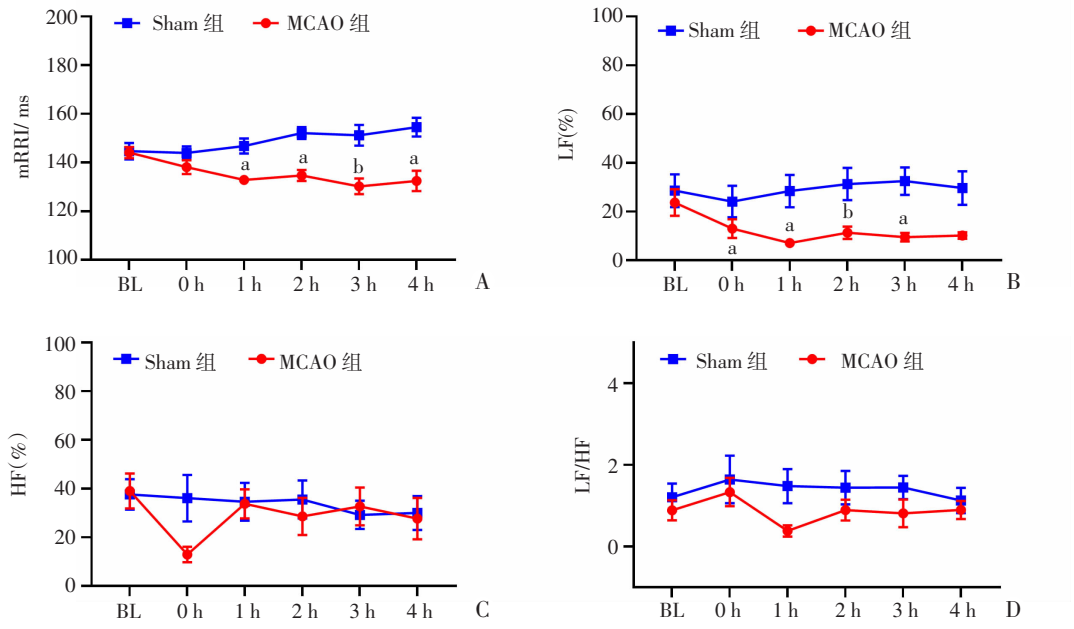
红色实线:示大脑白色梗死区域

图 2　两组大鼠缺血后心电(A)、脑电(B)和脑组织 TTC 染色大体观察结果(C)



a: $P<0.05$, 与 Sham 组比较

图 3　两组大鼠缺血 72 h 内的 NDS 评分(A)和生存曲线(B)　($n=10, \bar{x}\pm s$)



A:平均 RR 间期;B:低频成分;C:高频成分;D: 低频高频比值 a: $P<0.01$,b: $P<0.001$,与 Sham 组比较

图 4 两组大鼠缺血前后 ECG 指标变化 ($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

2.3 脑电指标变化

左脑为非缺血侧,在缺血后左侧脑电中的 δ 波功率谱有所增加,但仅在 3、4 h 与 Sham 组有显著差异(图 5A),其他频段成分 θ、α、β 波功率谱与 Sham 组比较有所减少(图 5B~D),α 波在缺血后 2、3、4 h 与 Sham 组达到显著差异(图 5C)。图 5E~H 显示缺血前及术后 4 小时右半球脑电功率谱变化趋势。右脑为中动脉闭塞缺血侧,在缺血后右侧脑电 δ 波成分显著增加(图 5E,$P<0.01$),其他频率成分 θ、α、β 波明显减少(图 5F~H,$P<0.05$)。

2.4 心脑耦合指标变化

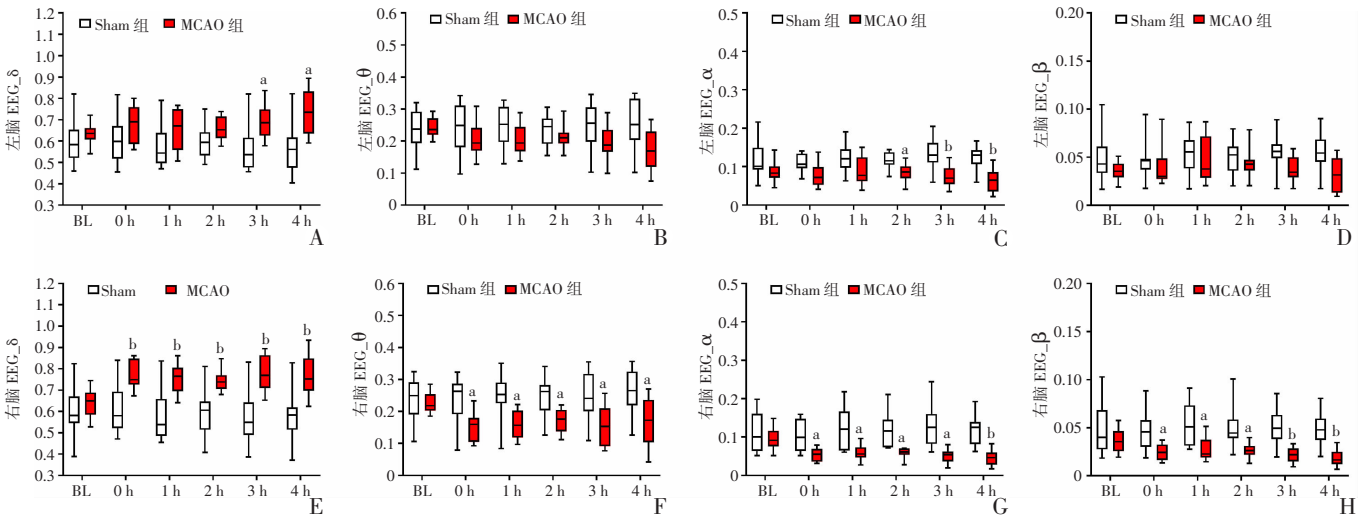
如图 6 所示,转移熵矩阵的每个矩阵元素表示驱动节点到目标节点的信息传递强度:在心→脑方向上(图 6A),驱动节点分别为 mRRI、LF、HF 和 LF/HF,目标节点分别为 δ、θ、α、β 波功率谱和总谱功率(total);反之,在脑→心方向上,驱动节点为 δ、θ、α、β 波功率谱和总谱功率(total),而目标节点为 mRRI、LF、HF 和 LF/HF(图 6B)。从图中可以看出,大鼠缺血后不管是心→脑还是脑→心方向的转移熵都较 BL 时增大。心→脑方向上,δ 波作为接收心脏信息的主要节点,脑→心方向上,LF 作为接收大脑信息的主要节点。δ 波功率谱和 LF 之间的耦合变化如图 7 所示。不管是心→脑方向上还是脑→心方向上,在缺血 1 h 后各时间点的转移熵均显著高于 Sham 组(图 7,$P<0.05$)。

2.5 生存预后分析

将 MCAO 组 0~4 h 各时间点的数据纳入预后分析,分为生存组($n=30$)和死亡组($n=20$)。

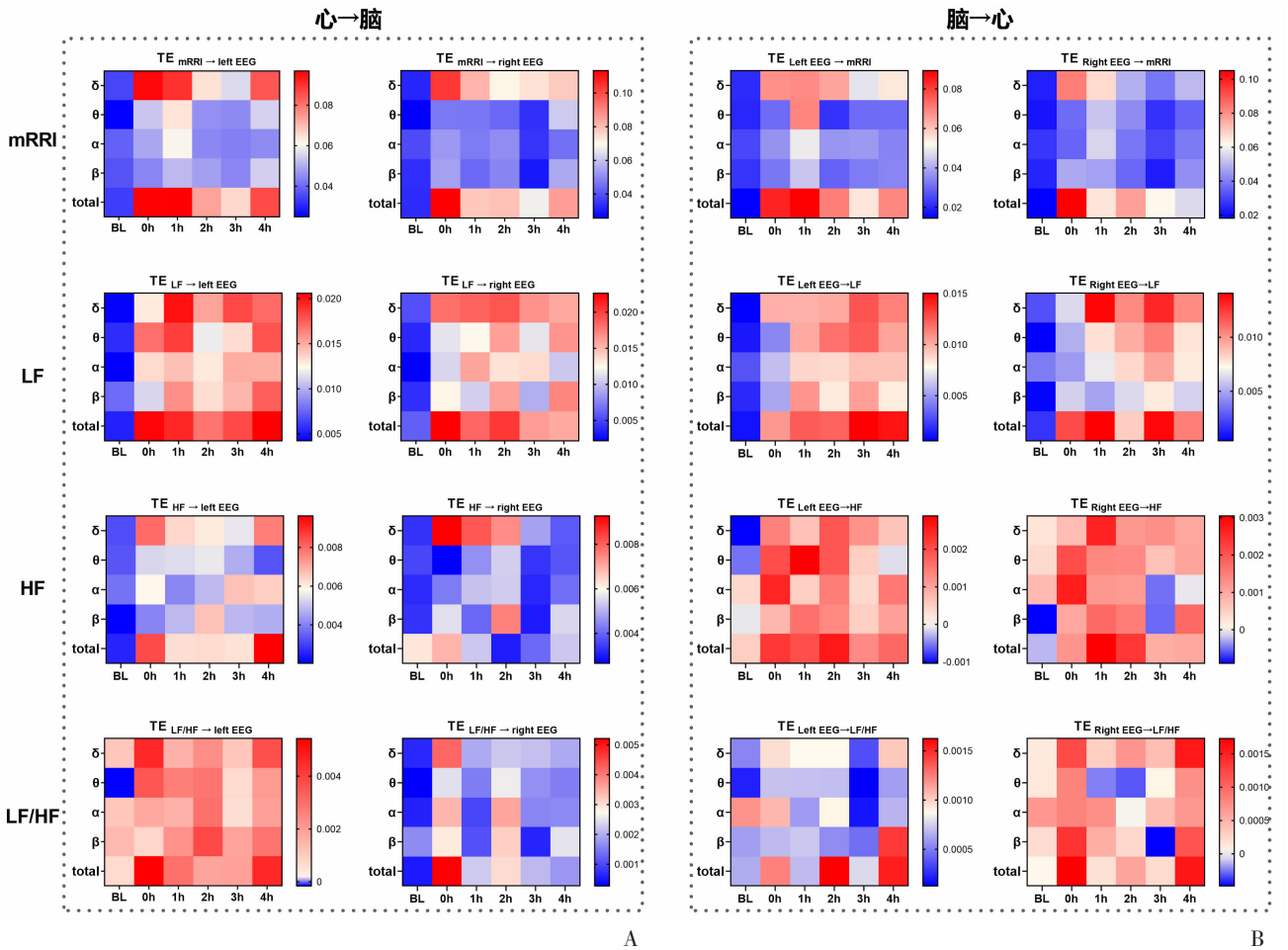
2.5.1 单个指标用于生存预后分析 各个 HRV 指标、EEG 指标、心→脑和脑→心的转移熵指标用于大鼠缺血后的 72 h 生存预后,通过 ROC 曲线分析选取每类指标中预后性能最佳的两个指标列于表 1 中,预后性能最佳选取的原则是受试者特征曲线下面积(area under curve,AUC)最大。从表中可以看出,预后性能最佳的两个指标是 $TE_{left\ EEG_\beta\rightarrow mRRI}$(AUC=0.717,$P=0.010$)和 $TE_{mRRI\rightarrow left\ EEG_\alpha}$(AUC=0.703,$P=0.016$),结果表明转移熵指标的预后性能优于 HRV 和 EEG 指标。

2.5.2 组合指标用于生存预后 将各类参数进行组合,应用二元 Logistic 回归模型进行 72 h 生存预后分析,预后结果如表 2 所示。结果表明采用组合指标预后性能有了提升,其中 TE 组合指标的预测性能仍然优于 HRV 和 EEG 组合指标。



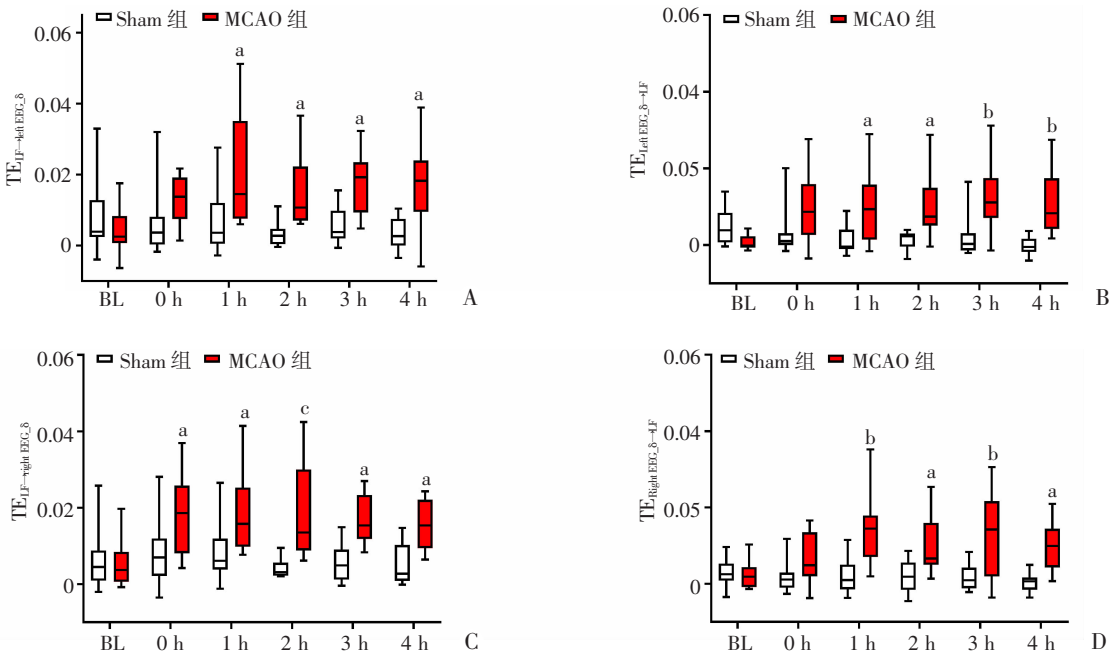
A:左脑 EEG δ 波功率谱; B: 左脑 EEG θ 波功率谱; C: 左脑 EEG α 波功率谱; D: 左脑 EEG β 波功率谱; E: 右脑 EEG δ 波功率谱;F: 右脑 EEG θ 波功率谱;G: 右脑 EEG α 波功率谱;H: 右脑 EEG β 波功率谱　a: $P<0.05$,b: $P<0.01$,与 Sham 组比较

图 5　缺血前后左右脑电功率谱变化



色条: 示两个节点之间转移熵值大小　A: 心→脑方向上节点之间的转移熵; B:脑→心方向上节点之间的转移熵

图 6　MCAO 组缺血大鼠的转移熵矩阵



A：LF→左侧脑电 δ 波转移熵；B：左侧脑电 δ 波→LF 转移熵；C：LF→右侧脑电 δ 波转移熵；D：右侧脑电 δ 波→LF 转移熵
a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，c：$P<0.001$，与 Sham 组比较

图 7　大鼠缺血前后 LF 与 δ 波功率谱之间的转移熵

表 1　单个指标用于生存预后的 ROC 分析结果

指标类型	指标	AUC	*P*	95%*CI*
HRV	LF	0.571	0.404	0.403~0.738
	mRRI	0.540	0.640	0.374~0.705
EEG	右侧 EEG_α	0.583	0.329	0.412~0.753
	右侧 EEG_θ	0.552	0.542	0.378~0.726
$TE_{心→脑}$	$TE_{mRRI→left\ EEG_\alpha}$	0.703	0.016	0.549~0.858
	$TE_{mRRI→left\ EEG_\beta}$	0.614	0.179	0.454~0.773
$TE_{脑→心}$	$TE_{left\ EEG_\beta→mRRI}$	0.717	0.010	0.574~0.860
	$TE_{right\ EEG_\beta→mRRI}$	0.598	0.246	0.433~0.763

表 2　组合指标用于生存预后的 ROC 分析结果

组合模型	指标	AUC	*P*	95%*CI*
HRV 指标组合	LF、HF、LF/HF	0.748	0.003	0.605~0.891
EEG 功率谱指标组合	左侧 EEG_δ、θ、α、β	0.869	0.000	0.763~0.975
	右侧 EEG_δ、θ、α、β			
TE 指标组合	$TE_{mRRI→left\ EEG_\alpha}$、$TE_{mRRI→left\ EEG_\beta}$	0.940	0.000	0.880~0.999
	$TE_{left\ EEG_\beta→mRRI}$、$TE_{right\ EEG_\beta→mRRI}$			

3　讨论

现有对脑卒中后脑电和心电活动的研究大多集中于单独应用脑电信号分析评估大脑神经功能恢复，或者单独应用心电信号评估自主神经系统障碍，后用于神经功能或生存预后。在这些研究中，将大脑和心脏作为独立分析的对象，鲜少考虑大脑与心脏之间的耦合关系和定向通信。本研究首次运用 MCAO 大鼠模型探索缺血后早期心脑耦合关系的变化规律及其与预后的关系。主要研究结果如下：①大脑和心脏之间存在双向耦合，大脑缺血后心→脑和脑→心的转移熵均增大；②缺血后脑电 δ 波与 HRV LF 成分耦合作用明显；③生存预后上心脑耦合指标优于 HRV 和 EEG 指标。

人类机体由多个相互作用的子系统组成,一个子系统的故障可能引发其他系统的故障[13-14],如脑缺血可能导致心血管功能紊乱。本研究观察到大脑中动脉堵塞后脑电低频成分δ波显著增加,高频成分(θ、α、β)减少,频率成分的变化说明脑部发生缺血。而RRI逐渐下降,缺血1 h后大鼠心率变异性的LF成分显著减少,心率上升,对应着交感神经张力增强,表明自主神经系统功能的恶化。这些结果表明,大脑皮层的活动与心血管自主神经系统的调控间存在着相互作用。本研究发现大脑和心脏之间存在双向耦合,大脑缺血后心→脑和脑→心的转移熵均增大。该结果与TIAN等[15]研究一致,该研究采用相干性指标发现前脑缺血诱发心脏骤停时脑-心连接增加。目前,这种增强的脑-心耦合的详细生理机制尚不清楚。TIAN等[16]的另一项研究使用肾上腺素阻滞剂阻断大脑和心脏之间的功能连接显著延长了大鼠窒息后心脏和大脑的电活动时间,验证了自主神经系统的破坏和心脏死亡风险相关。

研究发现脑电δ波与HRV的LF成分交互的作用明显,提示心脑之间存在低频耦合。在癫痫中也发现类似的耦合,PIPER等[17]采用HRV和EEG的时变相干分析作为中枢自主网络与癫痫网络之间耦合的指标,发现δ活动和HRV-LF之间的相关耦合。SCHIECKE等[18]采用收敛交叉映射方法量化计算颞叶癫痫EEG分量和HRV之间的相互关系,揭示了HRV和δ之间的定向交互作用。此结果表明低频信号介导了大脑皮层-自主神经-心血管系统之间的信息交互。

本研究通过分析HRV指标与EEG功率谱之间的转移熵值,明确了大脑和心脏之间存在δ和LF低频耦合,但没有识别出心脑交互的响应时间。主要原因在于,研究采用的是传统FFT频谱分析方法分析某个时间段内的平均频谱,反应自主神经系统调控心脏活动的平均效应,而没有反映HRV的瞬时特性,在下一步研究中将考虑用时频分析方法得到频率随时间变化的耦合关系。此外,本研究是基于实验动物心电和脑电信号,后续研究中将考虑使用临床患者的心电和脑电信号进行研究验证。

综上所述,本研究通过MCAO模型初步探索了急性脑缺血后心脑之间的耦合变化。在缺血早期心脑耦合增强,脑电δ波与HRV LF成分交互作用明显。预后分析表明转移熵指标比HRV或EEG指标的预后性能更佳。心电和脑电之间的转移熵指标或许可以作为临床上评价心脑间相互作用强弱的辅助手段。

参考文献:

[1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, *et al*. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30427-1.

[2] SACCOR L, KASNER S E, BRODERICK J P, *et al*. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(7): 2064-2089. DOI: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.

[3] MÉLOUX A, BÉJOT Y, ROCHETTE L, *et al*. Brain-heart interactions during ischemic processes: clinical and experimental evidences[J]. Stroke, 2020, 51(2): 679-686. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027732

[4] SPOSATOL A, HILZ M J, ASPBERG S, *et al*. Post-stroke cardiovascular complications and neurogenic cardiac injury: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(23): 2768-2785. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.009.

[5] CHEN Z L, VENKAT P, SEYFRIED D, *et al*. Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke[J]. Circ Res, 2017, 121(4): 451-468. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311170.

[6] TAHSILI FAHADAN P, GEOCADINR G. Heart-brain axis: effects of neurologic injury on cardiovascular function[J]. Circ Res, 2017, 120(3): 559-572. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308446.

[7] HEISSW D. Malignant MCA infarction: pathophysiology and imaging for early diagnosis and management decisions[J]. Cerebrovasc Dis, 2016, 41(1/2): 1-7. DOI: 10.1159/000441627.

[8] LONGAE Z, WEINSTEIN P R, CARLSON S, *et al*. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91. DOI: 10.1161/01.str.20.1.84.

[9] KUWAHARA M. Power spectral analysis of heart rate variability as a new method for assessing autonomic activity in the rat[J]. J Electrocardiol, 1994, 27(4): 333-337. DOI: 10.1016/S0022-0736(05)80272-9.

[10] YANG J, PAN Y, WANG T T, *et al*. Sleep-dependent directional interactions of the central nervous system-cardio-respiratory network[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2021, 68(2): 639-649. DOI: 10.1109/TBME.2020.3009950.

[11] BERGERR D, SAUL J P, COHEN R J. Transfer function analysis of autonomic regulation. Canine atrial rate response [J]. Am J Physiol, 1989, 256(1 pt 2): H142-H152. DOI: 10.1152/ajpheart.1989.256.1.h142.

[12] SCHREIBER T. Measuring information transfer[J]. Phys Rev Lett, 2000, 85(2): 461-464. DOI: 10.1103/PhysRevLett.85.461.

[13] BASHAN A, BARTSCH R P, KANTELHARDT J W, *et al*. Network physiology reveals relations between network topology and physiological function[J]. Nat Commun, 2012, 3: 702. DOI: 10.1038/ncomms1705.

[14] BARTSCHR P, LIU K K L, BASHAN A, *et al*. Network physiology: how organ systems dynamically interact[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142143. DOI: 10.1371/journal.pone.0142143.

[15] TIAN F Y, LIU T C, XU G, *et al*. Surge of corticocardiac coupling in SHRSP rats exposed to forebrain cerebral ischemia[J]. J Neurophysiol, 2019, 121(3): 842-852. DOI: 10.1152/jn.00533.2018.

[16] TIAN F Y, LIU T C, XU G, *et al*. Adrenergic blockade bidirectionally and asymmetrically alters functional brain-heart communication and prolongs electrical activities of the brain and heart during asphyxic cardiac arrest[J]. Front Physiol, 2018, 9: 99. DOI: 10.3389/fphys.2018.00099.

[17] PIPER D, SCHIECKE K, PESTER B, *et al*. Time-variant coherence between heart rate variability and EEG activity in epileptic patients: an advanced coupling analysis between physiological networks[J]. New J Phys, 2014, 16(11): 115012. DOI: 10.1088/1367-2630/16/11/115012.

[18] SCHIECKE K, PESTER B, PIPER D, *et al*. Nonlinear directed interactions between HRV and EEG activity in children with TLE[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2016, 63(12): 2497-2504. DOI: 10.1109/TBME.2016.2579021.

(**收稿**:2022-06-22;**修回**:2022-11-21)

(编辑 栾 嘉)