

人体健康状态系统辨识研究

徐学敏^{1, 2} 朱贻盛¹ 俞梦荪³ 陶祖莱⁴ 孔繁亮⁵ 张建国⁶ 程琦¹ 朱勤生⁵
 张爱丽¹ 童善保² 孟旭东⁷

(¹上海交通大学 生物医学工程系, ²Med-X 研究院, ³航空医学研究所, ⁴中科院力学所, ⁵中科院半导体所, ⁶中科院技术物理所, ⁷南京邮电大学)

摘要: 21 世纪, 随着中国人口老龄化的到来, 各种非传染性慢性疾病(NCD)、老年性疾病的问题和医疗费用的恶性膨胀将引发严重社会问题和医疗危机。解决当前全球医疗危机的唯一出路将医学的首要目标设定为“预防疾病和损伤, 维持和促进健康”(WHO 的 GOM 小组, 1996.11)。预防疾病应着重检测从正常生理向病理生理的渐变过程。然而, 这一过程中身心状态的变化规律则一直处在目前医学研究视线之外。而在人体从正常生理向病理生理某些生理特征参数必然发生变异。我们的研究发现通过对动态体表温度变化模式、血清内多蛋白表达规律, 应激条件下的心电变化模式的分析可以大大提高疾病的诊断准确率。因此进一步综合利用多个生理参数的动态、长期变化规律, 特别是对其变化模式进行识别, 据此建立起与健康状态的关联关系, 将有助于解决人类健康状态辨识的根本问题。

关键词: 生物医学工程;健康状态;多参数;模式识别

State Recognition of Human Health

Lisa X. Xu^{1,2}, ZHU Yisheng¹, YU Mengsun³, TAO Zulai⁴, KONG Fanliang⁵
 ZHANG Jianguo⁶, CHEN Qi¹, ZHU Qingshen⁵, ZHANG Aili¹, TONG
 Shanbao² MENG Xudong⁷

(¹Department of Biomedical Engineering, ²Med-X Research Institute, Shanghai Jiaotong University, ³Institute of Aviation Medicine, ⁴Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, ⁵Institute of Semiconductors, Chinese Academy of Sciences, ⁶Institute of Technical Physics, Chinese Academy of Sciences, ⁷Nanjing University of Posts and Telecommunications)

Abstract: With the growing old age population in China, non-infectious chronic diseases (NCD), senile diseases and the massive medical expenses will lead to serious social problems and medical crisis. A possible solution for the current global health crisis is setting the primary object of Medicine to be "the prevention of diseases and injuries, the maintenance and promotion of health" (WHO group of the GOM, 1996.11). The object focuses on the process from physiology to pathology. However, this dynamic process hasn't been paid much attention in medical research. From the aspect of system medicine, when a system shifts from one state to another, there shall be changes with the relevant parameters, e.g. the

作者简介: 徐学敏, 女, “长江学者奖励计划”特聘教授, 教育部系统生物医学重点实验室主任, 上海交大 Med-X 研究院院长, 教育部生物医学工程指导委员会主任委员, 中国生物医学工程学会常务理事。

physiological parameters for human system. Our research found that the accuracy of disease diagnosis could be greatly improved through the analysis of the dynamic changes of surface temperatures, the expression of multiple proteins in human serum and the ECG signal under certain stress. Studies of the health state recognition of the dynamic change of physiological parameters, the its correlation with the health states will eventually help to solve the fundamental medical problems found that the disease diagnosis accuracy can be greatly improved through the analysis of pattern recognition of the dynamic changes of surface temperature, the expression of multiple proteins in human serum, the ECG signal under certain stress. Further study of the health state recognition based on pattern analysis of the various dynamic physiological parameters change, and thus establishing a correlation between the status and the pattern will finally help to solve the fundamental problems of human health risk.

Keyword: health status, multiple parameters, pattern recognition, disease

多年来, 主流西方医学的研究一直基于局部的病理变化进行诊断和治疗。基于这种思想, 尽管各国在发展生物医药方面投入巨资, 但各类慢性非传染性疾病的发生率越来越高。各国政府和机构都已经认识到医学应该从“重诊治”向“重预防”的方向发展, 研究者们也提出了预防(Preventive)、预测(Predictable)、个性化医疗(Personal)、参与(participatory)的4P模式。美国的两个十年健康管理计划的研究结果发现第一个10年心脏病发病率下降37.6%、脑血管发病率下降43.5%; 而第二个10年高血压下降55%, 脑卒中下降75%, 糖尿病下降50%。该结果证实了从疾病发生的早期进行干预可以有效地预防疾病的发生。我国在健康管理方面已经有一些基础。某些医疗机构或体检中心(如爱康健康公司)开始了相关探索, 其主要设计是通过首次健康检查, 发现人群的健康问题, 再结合其职业特点设计一种健康的生活方式。近年来, 在国务院城市社区卫生工作领导小组的领导下, 社区卫生服务机构覆盖面明显扩大, 队伍建设和服务能力得到加强, 并对创新机制进行了有益探索。比较美国的健康维持组织和我国的健康管理公司的组织设计, 可以发现, 大家都有一个共同的目标: 即预防为先, 从人群的亚健康和高危状态抓起, 防止其向疾病状态转化。

事实上, 生命体是开放式的、多层次的非线性复杂系统。健康可以定义为生命系统与外界环境相互作用所达到的动态平衡状态, 疾病则是这一系统在经历了一系列的不平衡变化后发生的质的突变, 而这种突变可以是任何疾病中的一种或几种。如果能够通过基本生理信息的采集和处理, 辨识人类健康状态的异常动态变化, 则不仅将为人类对自身系统的认识, 及早发现疾病具有重要意义。

在人体从健康状态向疾病发展的动态渐变过程中, 某些生理特征参数必然发生变异。已有研究发现皮肤表面血流的动态变化规律就和多种疾病相关, 如糖尿病、动脉硬化症、肾脏病、心脏病、白指症和先天性Raynaud病等[1-3]。Hamilos, D.L.等人通过微型生物遥测胶囊研究了慢性疲劳综合症病人体内核心温度的生理节律[4]。而人体的舒张压(DBP), 收缩压(SBP)、脉搏(BP)以及心电图波形特征对冠心病(CHD)具有非常强的预测性[5-7], 中风也被证明与心电的形态变异, 血压的异常, 脑电信号的时频特性等密切相关[8-12]。这些研究证实了疾病与人体生理基本参数的动态变化规律密切相关, 有可能根据其一组基本生理参数的动态变化规律初筛出高危人群, 在身体发生疾病的突变之前进行早期预防和干预。

利用人体的多个参数进行状态表征, 可以对人体是否患有乳腺癌的状态进行识别[13-14]。我们分别采集了8例乳腺导管癌已转移病人、8例乳腺导管癌无转移病人以及8例良性乳腺病患者的血清(年龄均在40-50岁), 并利用1D LC-MS的方法得到了血清蛋白质组的数据, 一共鉴定出4208个差异蛋白。将所鉴定出的4208多个蛋白的表达值作为参数, 采用主成分分析(PCA)的方法, 获得可表征样品状态的主要成分, 如图1所示的为24样品的三个主成分空间图, 图中每个点即为不同的样品, 它在空间图的位置, 可以表征其基本状态。从该图为数不多的数据仍然可以看出, 三组数据(恶性转移组、恶性非转移组、良性组在该图中处于不同的空间, 基本可以很好的分开。从该图中我们还可以看出良性组与恶性转移组有部分重叠, 说明随着疾病的发展, 应激蛋白组群表达减弱, 整体特征不明显, 因此。不难推断, 采用类似的方法, 将人体基本生理参数, 进行分析, 用以表征系统的状态, 根据其随时间的变化规律, 应该能够获得与健康状态的

关联关系。

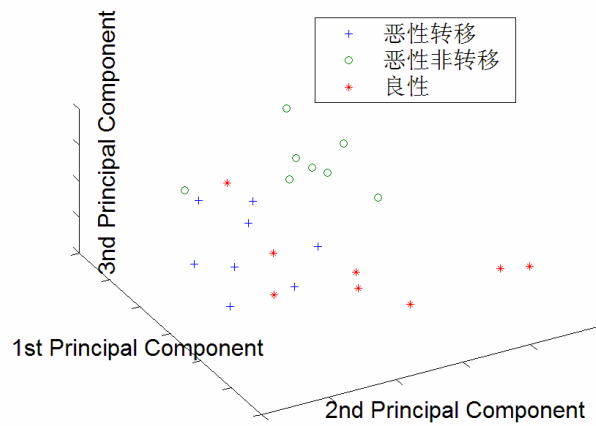


图 1. 乳腺癌、转移乳腺癌和良性乳腺病血清蛋白谱的三维 PCA 主成分图谱

同样以乳腺癌为例，由于肿瘤细胞旺盛的新陈代谢能力，肿瘤内丰富的血管以及较大的血液灌注率，乳腺肿瘤皮肤表面的温度比正常组织部位的温度要高 $2-3^{\circ}\text{C}$ [15]，乳腺癌的这一特点被常常用在临床诊断上，也即通常所说的红外热成像上[16,17]。然而由于测量的精度，以及深部肿瘤的温度变化很难在表面体现出来，该方法仍然在诊断不准确上仍然存在着一定的问题。而我们通过对肿瘤内部传热机理的研究发现，通过在一定的应激条件下体表温度的动态变化规律分析，则可以大大提高乳腺癌甄别的准确性 [18]，如图 2 所示。此外通过实验研究，我们还发现在不同的温度条件下，乳腺癌细胞的新陈代谢率也有着显著的差异[19]，这样的结果预示着不同的环境条件下，体表温度的动态变化规律也必不相同。因此，通过甄别体表温度的动态变化模式，特别是在不同环境条件下健康人与乳腺癌患者皮肤表面温度的变化规律，与人体处于何种状态（是否患有乳腺癌）之间也存在着重要的关联关系。

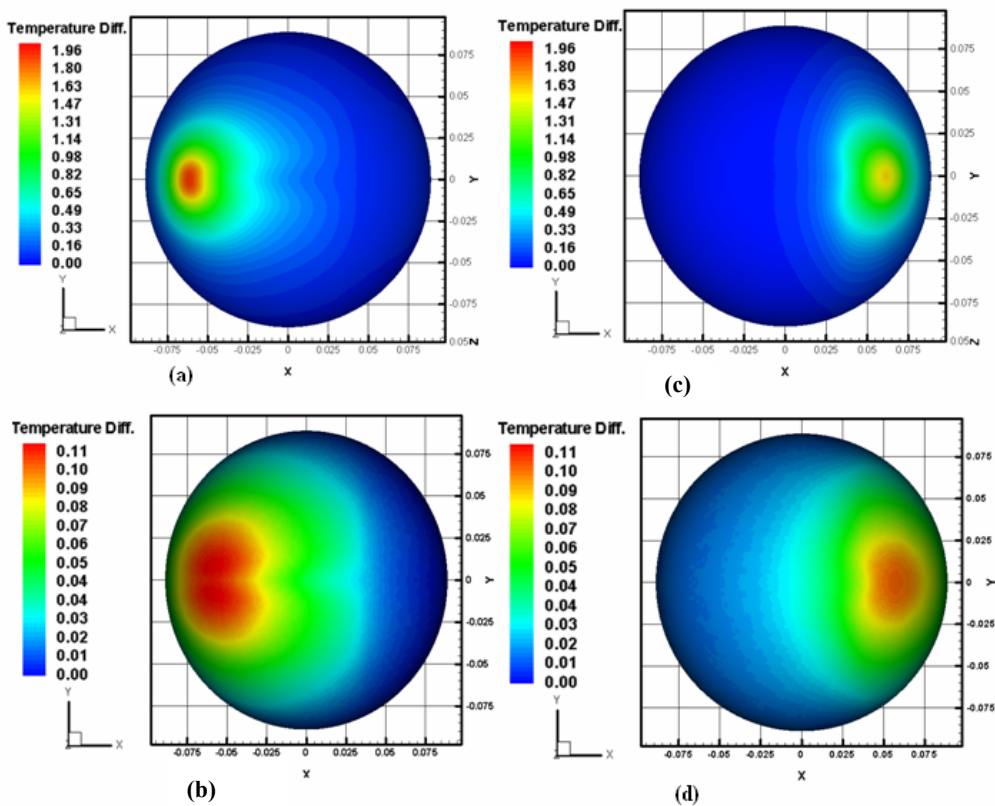


图 2. 不同环境条件下乳腺皮肤表面温度差异在不同深度肿瘤内部的分布规律

(a) 2cm 深肿瘤，迎风; (b) 5cm 深肿瘤，迎风; (c) 2cm 深肿瘤，背风; (d) 5cm 深肿瘤，背风[18].

时间压力下的计算机工作通常会造造成心理压力，引起交感神经的兴奋、副交感神经的抑制和心血管内皮功能障碍等，使得心率和血压快速增加，从而可能诱发多种心血管疾病，如心律失常、心肌缺血和心脏猝死等。我们在前人的工作基础上，设计了一个实验来模拟现实工作中的时间压力，研究不同程度的时间压力对心脏自主神经系统造成的影响。通过测量得到的 ECG 信号，我们用传统的频谱分析和去趋势波动性分析(DFA)方法，分别得到了不同程度时间压力下 HRV 信号的频谱特征参数（如 LF_{nu} ， HF_{nu} 和 LF/HF ）和长程相关性的变化。结果分析表明，不同程度时间压力阶段的频谱特征参数之间没有显著性差异，而用 DFA 方法得到的大尺度因子(α_2)能够很好地区分不同程度时间压力下心脏自主神经系统张力的变化(见图 3)。这是因为相对于传统的频谱特征参数，用 DFA 方法得到的参数不易受呼吸变化、姿势改变和肢体活动等因素的影响。我们认为 α_2 可以作为评价不同程度时间压力对心脏自主神经系统影响程度的指标。

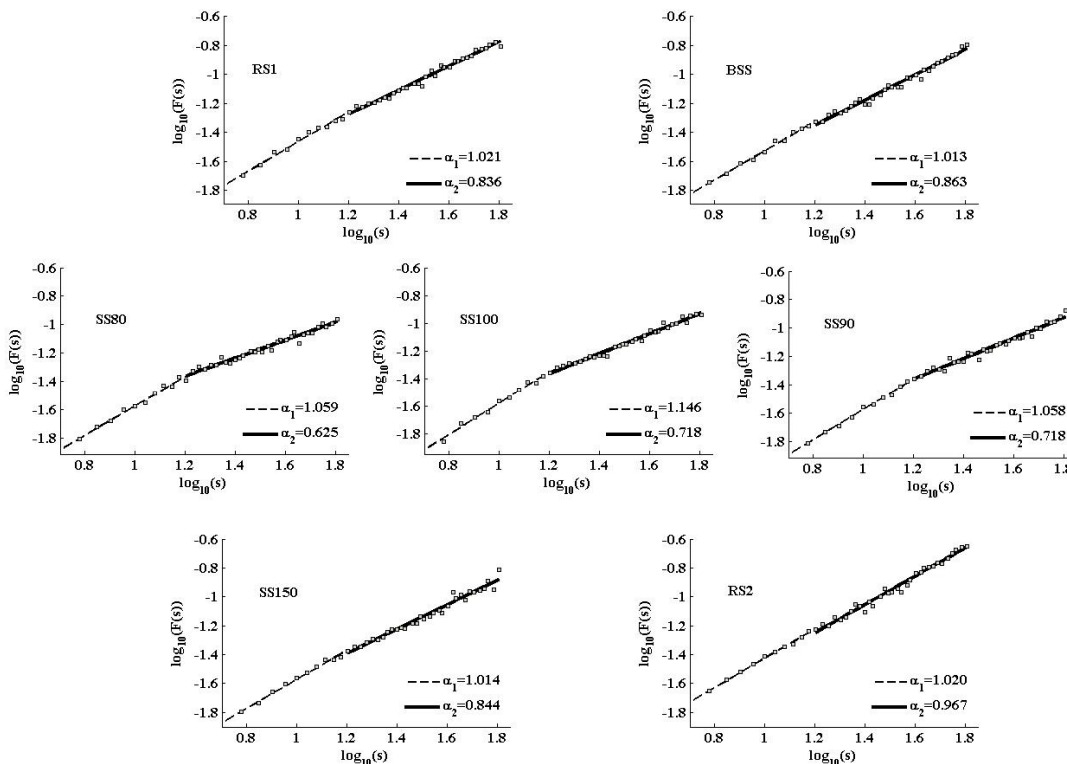


图 3: 不同程度的时间压力对 HRV 信号长程相关性的影响

BSS 为基准阶段（无压力阶段），SS80，SS100，SS90 和 SS150 为程度不同的压力阶段，RS1 和 RS2 为两个休息阶段。每个阶段持续 8 分钟，每两个阶段间休息 3 分钟。用 DFA 方法计算每个阶段的小尺度因子 (α_1) 和大尺度因子 (α_2)，结果发现各阶段的小尺度因子间无显著差异，而大尺度因子在 SS80 阶段相对于 BSS 阶段显著减小，在 RS2 阶段又得到恢复。

总之，人体的众多生理信息长期被应用于疾病诊断上，而其动态变化规律的分析与研究则为更好的进行疾病的诊断提供了参照依据，进一步综合利用多个生理参数的动态、长期变化规律，特别是对其变化模式进行识别，据此建立起与健康状态的关联关系，将有助于解决人类健康状态辨识的根本问题。

参考文献

- [1] Cracowski, J.L., et al. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans[J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(9): 503-8.
- [2] Salvat-Melis, M., et al. Digital thermal hyperaemia impairment does not relate to skin fibrosis or macrovascular disease in systemic sclerosis[J]. Rheumatology (Oxford), 2006, 45(12): 1490-6.

- [3] Stewart, J., et al. Noninvasive interrogation of microvasculature for signs of endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287(6): H2687-96.
- [4] Hamilos, D.L., et al. Circadian rhythm of core body temperature in subjects with chronic fatigue syndrome[J]. *Clin Physiol*, 2001, 21(2): 184-95.
- [5] Franklin, S.S., et al. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? The Framingham Heart Study[J]. *Am Heart Assoc*, 1999:354-360.
- [6] Franklin, S.S., et al. Does the Relation of Blood Pressure to Coronary Heart Disease Risk Change With Aging? The Framingham Heart Study. *Am Heart Assoc*, 2001:1245-1249.
- [7] 贾大林, 齐国先. 冠心病的心电图学[M]. 辽宁科技出版社 :2003.
- [8] Collins, R., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context[J]. *Lancet*, 1990, 335(8693):827-38.
- [9] Juhasz, C., A. Kamondi, and I. Szirmai. Spectral EEG analysis following hemispheric stroke: evidences of transhemispheric diaschisis[J]. *Acta Neurol Scand*, 1997, 96(6):397-400.
- [10] MacMahon, S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias[J]. *Lancet*, 1990, 335(8692):765-74.
- [11] Myers, M.G., et al. Cardiac sequelae of acute stroke[J]. *Am Heart Assoc*, 1982, 13(6):838-42.
- [12] Nuwer, M.R.. Evaluation of stroke using EEG frequency analysis and topographic mapping[J]. *AAN Enterprises*, 1987, 37(7): 1153-1159.
- [13] Black, M. H., M. Giai, et al. Serum total and free prostate-specific antigen for breast cancer diagnosis in women[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(2):467-73.
- [14] Carlsson, A., C. Wingren, et al. Serum proteome profiling of metastatic breast cancer using recombinant antibody microarrays[J]. *Eur J Cancer*, 2008,44(3):472-80.
- [15] M. Gautherie. Thermopathology of breast cancer: Measurement and analysis of in vivo temperature and blood flow[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1980, 335:383-415.
- [16] R. Lawson. Implications of surface temperatures in the diagnosis of breast cancer[J]. *Can Med Assoc J*, 75(4): 309-311.
- [17] Y. R. Parisky, K. A. Skinner, and R. Cothren. Computerized thermal breast imaging revisited: An adjunct tool to mammography[J]. *Proc 20th IEEE EMBS*, 1998, 20(2):919-921.
- [18] L. Hu, A. Gupta, J. P. Gore, and L. X. Xu. Effect of forced convection on the skin thermal expression of breast cancer[J]. *ASME J Biomech Eng*, 2004, 126(2):204-11.
- [19] D. M. Sabados, L. X. Xu, and J. P. Gore. Study of cell metabolic activities using fluorescence microscopy. *Proceedings of the 2003 ASME summer Heat Transfer Conference, Nevada, Las Vegas, USA, 2003.*