

DOI:10.19651/j.cnki.emt.2209827

基于机器学习和心率变异性的经皮耳迷走神经电刺激疼痛阈值预测

耿读艳¹ 张易¹ 付志刚² 杨凯¹ 王超¹ 安红霞¹

(1.河北工业大学电气工程学院 天津 300130; 2.中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院体检中心 天津 300142)

摘要: 经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)作为新兴的精神和心血管疾病的治疗方法,其刺激强度设置需要将刺激电流调整至疼痛阈值后再降低其幅值。该设置方式不仅缺乏一致性,且影响治疗效果和舒适度。本文提出了一种结合心率变异性(HRV)特征和机器学习回归模型的新方法,实现了 taVNS 疼痛阈值的预测。基于实验采集的数据,系统的比较了将 HRV 特征作为各种机器学习模型输入的预测精度。结果表明,HRV 特征与极端随机树的组合性能最优,使用遗传算法去除冗余特征能够有效改善模型预测性能,均方根误差在 1.18 到 1.56 之间,均方差在 0.77 到 0.96 之间。该方法可用于不同个体的 taVNS 刺激强度的预测,对受试者在 taVNS 期间的治疗效果有积极作用。

关键词: 经皮耳迷走神经电刺激;疼痛阈值;心率变异性;机器学习

中图分类号: TP181;R318 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 310.61

Prediction of pain threshold for transcutaneous auricular nerve electrical stimulation based on machine learning and heart rate variability

Geng Duyan¹ Zhang Yi¹ Fu Zhigang² Yang Kai¹ Wang Chao¹ An Hongxia¹

(1. College of Electrical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;

2. Physical Examination Center of the 983rd Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Logistic Support Force, Tianjin 300142, China)

Abstract: Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) is an emerging treatment method for psychiatric and cardiovascular diseases, and its stimulation intensity setting needs to adjust the stimulation current to the pain threshold and then reduce its amplitude. This approach not only lacks uniformity, but it also has an impact on treatment efficacy and comfort. To estimate taVNS pain thresholds, this research provides a novel technique that combines HRV characteristics and machine learning regression models. Based on the experimentally collected data, the prediction accuracy of HRV characteristics as input to various machine learning models was systematically compared. The results show that the combination of HRV characteristics and extra trees regression has the best performance, and the use of genetic algorithm to remove redundant features can effectively improve the model prediction performance. The root-mean-square error ranges from 1.18 to 1.56, while the mean-square error ranges from 0.77 to 0.96. This method can be utilized to predict taVNS stimulation intensity and has a positive effect on the treatment effect of subjects during taVNS.

Keywords: transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; pain threshold; heart rate variability; machine learning

0 引言

经皮耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)是利用电脉冲刺激迷走神经的耳部分支,通过耳传入迷走神经(auricular afferent vagus nerve, aVN)将施加的刺激连接到脑干来调节自主神

经系统和中枢神经系统的治疗方法,广泛应用于神经、精神和心血管疾病等领域。在刺激强度的选择上,由于 taVNS 刺激时的弥漫性导致在刺激过程中,需要相对较大的电流强度来绕过耳部皮肤屏障来保持 aVN 处于阈值上刺激^[1]。进而为了达到治疗目的,需要同时满足阈值上刺激和主观舒适度两个条件。当刺激强度略低于疼痛阈值时可充分保

证 aVN 的激活^[2]。在目前 taVNS 的应用中,按经验选择刺激强度的方式无法保证充分激活 aVN,逐步增加刺激强度后回调的方式在调整过程中产生较大的电流容易引起人体的不良反应。因而,预测疼痛阈值对确定 taVNS 刺激强度有重要意义。

疼痛的组成非常复杂,受到多种个体差异变量的影响,包括年龄、性别、种族、遗传和社会心理因素^[3]。个人的疼痛敏感性又受到情绪状态、精神疾病和情感调节策略等多种因素的影响^[4]。通过神经成像技术可以看出参与疼痛调节的主要大脑区域也参与了调节自主神经系统的活动,而自主神经系统又在决定疼痛体验的最佳适应性方面起着重要作用^[5]。神经解剖学的研究也证明了疼痛系统与自主神经系统之间密切相关^[6]。心率变异性(heart rate variability, HRV)的测量和分析已经公认成为解释自主神经系统活动机制的方法。因此,HRV 可以作为反映疼痛与神经系统变化的桥梁,具有客观真实性和主观不可操控性等优势。先前的研究表明,HRV 可以预测实验引起的疼痛感知^[7],HRV 的高频指标能够独立预测手术后患者的疼痛等级^[8]。可见 HRV 与疼痛存在确切的联系。随着人工智能技术的不断发展,许多研究员结合机器学习和生理信号应用于医疗领域^[9-12]。机器学习所建立的模型可分为两种:分类模型与回归模型。其中分类模型能够将疼痛的等级进行分类。采用支持向量机构建的分类模型,Kong 等^[13]将皮肤电活动作为模型输入,将疼痛分为了 5 个刺激等级。由于分类模型的输出结果只能给出疼痛的等级,无法给出具体的数值,这在进一步提高疼痛强度分辨率上有一定的局限性。Pouromran 等^[14]结合多种生理信号和不同机器学习回归模型,得到的最佳模型能够准确预测连续的疼痛强度(平均绝对误差为 0.92)。而结合多种生理信号的方式增加了模型构建的复杂性和训练的时间,不利于快速获得疼痛阈值。

基于上述背景,本文提出了一种基于静息状态 HRV 预测 taVNS 疼痛阈值的方法。首先,利用从基线心电信号中提取的 HRV 时域、频域和非线性特征来构建不同的机器学习回归模型,并采用不同的指标比较模型的性能,筛选出最佳的回归模型。其次采用遗传算法提取最优特征子集来提高模型的准确性。最后将预测值与实际值进行比较,结果表明该方法能够较好实现 taVNS 疼痛阈值的预测。

1 数据采集和疼痛诱发实验

1.1 实验对象和数据采集

本研究共招募了 6 名受试者(6 名男性,编号 1~6),年龄在 24~26 岁(标准差(SD)=0.98)。所有受试者均健康,无面部或耳部疼痛,近期无外耳伤,无金属植入物,没有任何疾病史,神经或精神病例障碍,没有慢性疼痛史。实验期间,所有受试者被要求不吸烟、不饮酒、不摄取咖啡因且不服用任何影响自主神经系统的药物。实验开始前,所

有受试者都被充分告知了实验过程和风险。

所有信号均采集于温度为 25 °C~27 °C、安静的实验室中。本实验采用单导联采集 ECG,即 3 个电极分别位于受试者左臂、右臂和左腿上。在开始记录前,让受试者休息 2 min,以稳定心率。记录每位受试者 5 min ECG 信号,采样率为 256 Hz。将采集的 ECG 信号,通过去噪^[15]和 R 峰检测程序^[16]生成 RR 间隔序列。

1.2 实验仪器和实验过程

使用经皮耳迷走神经刺激仪(tVNS device, Parasym Ltd, UK)刺激受试者左耳耳屏。该解剖区域已被证明分布着 ABVN^[17]。在刺激过程中,刺激仪产生频率 25 Hz,脉冲宽度 0.25 ms 的矩形脉冲电流。以电流强度(mA)作为疼痛阈值的客观指标。为了得到准确的疼痛阈值,电流强度每 2 s 增加 1 mA。受试者被要求告诉实验人员什么时候感受到刺痛。当受试者感受到疼痛时,电流幅值下降为疼痛时电流强度的 50%,重复刺激过程 4 次。选择受试者第 4 次感受到疼痛时的电流幅值为疼痛阈值。研究证明迷走神经刺激能够影响疼痛感知^[18]。为了消除疼痛适应性和刺激残留影响,每次刺激间隔 30 min,同一天内完成 10 次刺激。在相同条件下,对每位受试者连续 7 天进行数据收集。

2 研究方法

2.1 心率变异性指标

通过 HRV analysis 软件计算 HRV 特征,包括时域、频域和非线性特征共计 41 个,如表 1 所示。

HRV 的时域分析直接基于 NN 间隔或从心电信号中提取瞬时心率。然后运用统计或几何方法计算时域特征。统计方法通过对直接 NN 间隔测量值进行平均值、标准偏差或平方根等运算,从而获得平均心率(HR)、偏度(Skewness)、峰度(Kurtosis)、所有 NN 间期持续时间的标准差(SDNN)、一段时间序列中相邻 RR 间期差值的均方根(RMSSD)和相邻 RR 间期相差大于 20、30 和 50 ms 的百分比(pNN20, pNN30, pNN50)特征。几何特征包括 HRV 三角指数(HRV triangle index, HRVti)、RR 间期直方图的近似三角形底边宽度(TINN)。

利用功率谱密度计算频域特征。提取多个频段的功率,包括总功率(Ptot)、极低频(VLF)、低频(LF)、高频(HF),以及低频、高频归一化指标(LFnu、HFnu)和低频与高频比(LF/HF)。

采用非线性动力学方法对 HRV 进行分析,能够刻画 RR 间期微小涨落的动态过程。非线性分析可以在各种不同的复杂性水平上进行。采用 Poincaré 图(SD1、SD2、SD1/SD2)、去趋势波动分析(DFA, a1、a2、H)、符号动力学(SD, 0V、1V、2LV、2UV)、Hurst 指数、Higuchi 指数和 Katz 指数方法计算非线性特征。经验模态分解(EMD)将 RR 区间分解为有限数量的振动模态,并确定它们的瞬时

表 1 全部 HRV 特征集

| 特征域 | 特征数 | 缩写标记 |
|-----|-----|---|
| 时域 | 10 | HR、pNN20、pNN30、pNN50、SDNN、RMSSD、HRVti、TINN、Skewness、Kurtosis |
| 频域 | 7 | Ptot、VLF、LF、LFnu、HF、HFnu、LF/HF |
| 非线性 | 24 | SD1、SD2、SD1/SD2、EMD (pLF1, pLF2, pHF1, pHF2, IMAI1, IMAI2)、DFA(α_1 , α_2 , H)、H(KATZ)、H(Higuchi)、H(Hurst)、ApEn、SampEn、SE、CE、CCE、SD(0V, 1V, 2LV, 2UV) |

频率,得到与指定模式相关的低频和高频功率(pLF1、pLF2、pHF1 和 pHF2),以及低频和高频指数的比值(IMAI1 和 IMAI2)。通过熵分析得到了香农熵(Shanon entropy, SE)、条件熵(conditional entropy, CE)、修正条件熵(corrected CE, CCE)、归一化修正条件熵(normalized CCE, NCCE)、样本熵(sample entropy, SampEn)和近似熵(approximate entropy, ApEn)。

2.2 机器学习回归算法和评价指标

本文使用了 3 种回归算法进行疼痛阈值预测,分别为支持向量回归算法(support vector regression, SVR)^[19]、AdaBoost 算法^[20]、极端随机树回归算法(extra trees regression, ETR)^[21]。SVR 利用核函数将输入向量转换为高维特征空间,然后在该特征空间中解决线性回归问题,能够减少模型复杂性和训练集数据误差。在本项研究中,选择径向基函数作为核心构建 SVR 模型。本文基于 CART 决策树构建 AdaBoost 模型,能够在保证计算深度的情况下,缩短计算时间和提高计算精度,通过网格搜索寻找 AdaBoost 最佳评估器数量、最佳深度和学习速率。ETR 作为随机森林算法的拓展,有不易发生过拟合,计算效率高的优点。对 ETR 模型进行超参数优化进一步提升预测性能。ETR 的最佳评估器数量和最小样本叶片数,如图 1 所示。

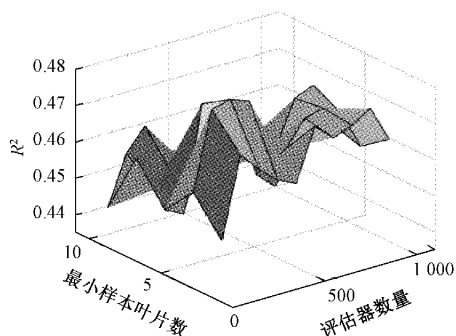


图 1 ETR 模型超参数组合网格搜索寻优结果

本文采用留一法对行进算法的性能进行评估。对于 7 天的数据,随机选取 6 天的数据作为训练集,其余数据作为测试集。重复 7 次来测试模型的性能。使用四种统计指标评价模型,分别是均方根误差(RMSE)、均方差(MAE)、决定系数(R^2)和组内相关系数(ICC)等,计算公式如下。

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^n (y - \hat{y})^2} \quad (1)$$

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n |y - \hat{y}| \quad (2)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N (\hat{y} - y)^2}{\sum_{i=1}^N (\bar{y} - y)^2} \quad (3)$$

式中: y 、 \hat{y} 和 \bar{y} 分别为实际值、模型预测值和样本平均值, N 为样本个数。RMSE 用来衡量预测值同实际值之间的偏差,MAE 可以反映预测值与实际值之间的误差,数值越小越好,而决定系数 R^2 可以反映回归模型的拟合程度,数值越接近 1 越好。组内相关系数(ICC)可以比较预测值与实际值之间一致性和可靠性的程度。

2.3 特征选择

特征选择的目的是在不改变原始特征的情况下选择一个最优特征子集,提高模型性能,理解特征对模型的意义。在本项研究中,采用遗传算法(genetic algorithm, GA)得到各模型 HRV 特征子集。

遗传算法是一种通过实现自然选择、染色体交叉和突变来模仿进化的搜索和优化算法。遗传算法通过交叉和变异等遗传操作在每一代选择更合适的染色体。随机初始化遗传算法中的 N 个染色体。每个染色体用固定长度的二进制串表示。染色体中的值为 1 或 0 分别表示选择或删除的相应特征。为了提高回归模型拟合效果,直接采用决定系数 R^2 作为评估染色体的适应度函数。根据适合度评估,通过选择过程创建一个群体,群体中有两个个体用于杂交,确保更合适的个体具有更高的存活概率。本次研究采用了锦标赛选择策略,从而提升整个特征筛选过程的精度和计算速度。使用均匀交叉和位反转突变完成变异过程,使其兼具全局和局部的均衡搜索能力。交叉率和变异率分别设置为 0.5 和 0.03。此外,群体规模和最大世代数分别设置为 100 和 20。

3 结果和分析

从 HRV 中提取时域、频域和非线性特征,用于疼痛阈值预测。这 41 个特征被输入到各种机器学习模型中,如 Adaboost 回归模型、支持向量回归模型、极端随机树回归模型。表 2 显示了 RMSE 和 MAE 在 3 种回归模型上的比较。结果证明了极端随机树回归模型的 RMSE 和 MAE 相对较小。

表 2 不同机器学习算法的性能比较

| 编号 | 机器学习算法 | | | | | |
|----|--------|------|----------|------|------|------|
| | SVR | | Adaboost | | ETR | |
| | RMSE | MAE | RMSE | MAE | RMSE | MAE |
| 1 | 2.04 | 1.64 | 1.64 | 1.16 | 1.63 | 1.19 |
| 2 | 1.83 | 1.34 | 1.90 | 1.46 | 1.68 | 1.23 |
| 3 | 2.86 | 2.42 | 2.05 | 1.70 | 1.92 | 1.59 |
| 4 | 2.31 | 1.64 | 2.35 | 1.74 | 2.00 | 1.39 |
| 5 | 1.88 | 1.45 | 1.91 | 1.40 | 1.71 | 1.30 |
| 6 | 1.83 | 1.31 | 1.70 | 1.20 | 1.68 | 1.19 |

以往的一些研究表明,当冗余特征作为模型输入导致模型的预测误差增大。采用遗传算法筛选获得与疼痛阈值最相关的特征子集,提升预测的准确性。

表 3 给出了每个模型的最优特征子集。可以看出,这些特征子集之间没有明显的相似性。特征子集基本由 HF 和与 HF 高度相关的 RMSSD 和 SD1 以及其他非线性特征组成。先前的研究已经证明代表迷走神经活动的 RMSSD 和 HF 与疼痛预测显著相关^[8]。证明了心率变异

性的非线性特征是疼痛阈值的重要预测因子。

表 3 遗传算法的最优特征子集

| 编号 | 特征 |
|----|-------------------------------------|
| 1 | Ptot, pLF1, CCE, NCCE, 1V |
| 2 | pNN50, SE, NCCE, 2LV |
| 3 | RMSSD, SD1, H(Hurst) |
| 4 | Skewness, SD1, IMAI2, H(Hurst), 2LV |
| 5 | VLF, H(DFA), AppEn, SE, CCE |
| 6 | HR, HF, Kurtosis, pNN30, pHF1 |

表 4 为采用遗传算法前后 ETR 模型预测性能的变化。可以看出,ETR 模型在 RMSE、MAE 和 R² 等指标的显著变化。结果表明,在优化特征集后,ICC 均大于 0.7,表现出中等以上的可靠性。通过 Bland-Altman 图,显示疼痛阈值预测值与实际值的均值与误差。如图 2 所示,误差为 -0.02,接近于 0。从图中可以明显看出,最大观测数在一致的范围内,说明预测方法与实际测量是一致的。

表 4 遗传算法特征筛选前后 ETR 模型预测结果

| 编号 | 全部 HRV 特征 | | | | 最优特征子集 | | | |
|----|-----------|------|----------------|-----------------|--------|------|----------------|-----------------|
| | RMSE | MAE | R ² | ICC & 95% CI | RMSE | MAE | R ² | ICC & 95% CI |
| 1 | 1.61 | 1.18 | 0.45 | 0.73(0.60~0.81) | 1.39 | 0.96 | 0.68 | 0.82(0.72~0.88) |
| 2 | 1.68 | 1.23 | 0.22 | 0.38(0.16~0.57) | 1.34 | 0.94 | 0.55 | 0.76(0.64~0.84) |
| 3 | 1.92 | 1.58 | 0.15 | 0.70(0.56~0.81) | 1.24 | 0.92 | 0.70 | 0.89(0.84~0.94) |
| 4 | 1.97 | 1.38 | 0.35 | 0.54(0.35~0.69) | 1.56 | 0.92 | 0.62 | 0.77(0.66~0.85) |
| 5 | 1.71 | 1.27 | 0.14 | 0.31(0.09~0.51) | 1.18 | 0.77 | 0.66 | 0.73(0.60~0.82) |
| 6 | 1.65 | 1.16 | 0.37 | 0.52(0.33~0.67) | 1.40 | 0.93 | 0.59 | 0.70(0.56~0.81) |

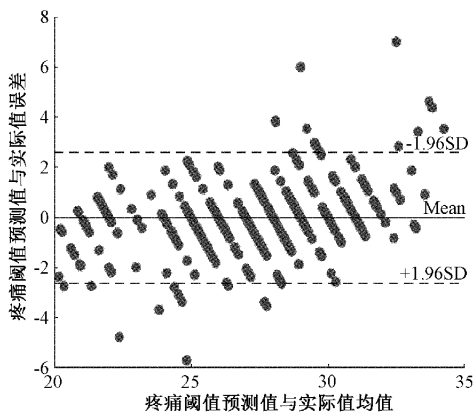


图 2 疼痛阈值预测的 Bland-Altman 图

这些结果表明,本文所提出的疼痛阈值预测方法准确性良好可适用于不同个体的 taVNS 刺激强度的预测。使受试者在 taVNS 开始前无需再经过刺激阈值的调试过程,从而避免了疼痛带来的不良效果。

4 结 论

本文提出了一种结合心率变异性(HRV)特征和机器学习回归模型预测 taVNS 疼痛阈值的新方法,该方法设计简单,检测准确,稳定性强,并可以有效优化 taVNS 刺激强度寻找过程。刺激强度在实现 taVNS 治疗中占有十分重要的位置,它的正确预测可以减轻疼痛带来的不适感和不利影响,提高治疗效果。

在本文的研究针对不同的个体建立不同的数学模型。虽然在一定程度上会提高准确性,但是无法跨个体预测。其次,由于年龄和刺激周期的不同,本项研究并没有评估这种方法的长期有效性,以及未来模型训练或校准的必要性和频率。未来的研究将解决上述问题,如何在保证准确性的基础上实现跨个体预测,以及在更长的治疗周期中保证该方法的可行性。

参 考 文 献

[1] KANIUSAS E, KAMPUSCH S, TITTEMEYER M,

- et al. Current directions in the auricular vagus nerve stimulation I-A physiological perspective [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 854.
- [2] YUAN H, SILBERSTEIN S D. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part II[J]. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2016, 56(2): 259-266.
- [3] MOGIL J S. Sources of individual differences in pain[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2021, 44: 1-25.
- [4] GANDHI W, ROSENEK N R, HARRISON R, et al. Functional connectivity of the amygdala is linked to individual differences in emotional pain facilitation[J]. *Pain*, 2020, 161(2): 300-307.
- [5] LEE I S, NECKA E A, ATLAS L Y. Distinguishing pain from nociception, salience, and arousal: How autonomic nervous system activity can improve neuroimaging tests of specificity [J]. *Neuroimage*, 2020, 204: 116254.
- [6] SANVICTORES T, TADI P. Neuroanatomy, Autonomic nervous system visceral afferent fibers and pain [M]. *StatPearls. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing*, 2022.
- [7] TRACY L M, KOENIG J, GEORGIOU-KARISTIANIS N, et al. Heart rate variability is associated with thermal heat pain threshold in males, but not females[J]. *Int J Psychophysiol*, 2018, 131: 37-43.
- [8] CATON L, BOLZON M, BOSCHIERO D, et al. Pre-surgical heart-rate variability strongly predicts less post-operative pain in patients with epilepsy [J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2021, 145: 110421.
- [9] 刘承裕. 基于特征融合的脑部图像多级分类[J]. *国外电子测量技术*, 2020, 39(11):6.
- [10] 石欣,范智瑞,张杰毅,等. 基于 LMS-随机森林的肌电信号下肢动作快速分类 [J]. *仪器仪表学报*, 2020,(6):7.
- [11] 刘志鹏,李修寒,冯锐等. 基于多特征选择的膝关节骨关节炎 SVM 分级研究[J]. *电子测量技术*, 2021, 44(5):6.
- [12] 周帆,赵莉娜,李钰雯,等. 房颤智能检测中的心电特征选择和机器学习[J]. *电子测量与仪器学报*, 2021, 35(3):10.
- [13] KONG Y S, POSADA-QUINTERO H F, CHON K H. Sensitive physiological indices of pain based on differential characteristics of electrodermal activity [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2021, 68(10): 3122-3130.
- [14] POUROMRAN F, RADHAKRISHNAN S, KAMARTHI S. Exploration of physiological sensors, features, and machine learning models for pain intensity estimation [J]. *Plos one*, 2021, 16(7): e0254108.
- [15] 耿读艳,赵宁,庞耕,等. 改进 EWT 算法的心电信号去噪研究[J]. *电子测量技术*, 2021, 44(23):30-35.
- [16] 曹鸯婷,陈俊丽. 改进型阈值提取心电信号的 R 峰值[J]. *电子测量技术*, 2015,(12):4.
- [17] YAKUNINA N, KIM S S, NAM E C. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2017, 20(3): 290-300.
- [18] LAQUA R, LEUTZOW B, WENDT M, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain—A crossover placebo-controlled investigation [J]. *Autonomic Neuroscience*, 2014, 185: 120-122.
- [19] CHERKASSKY V. The nature of statistical learning theory[J]. *IEEE Transactions on Neural Networks*, 1997, 8(6): 1564.
- [20] FREUND Y, SCHAPIRE R E. A decision-theoretic generalization of on-line learning and an application to boosting [J]. *J Comput Syst Sci*, 1997, 55 (1): 119-139.
- [21] GEURTS P, ERNST D, WEHENKEL L. Extremely randomized trees [J]. *Machine Learning*, 2006, 63(1): 3-42.

作者简介

耿读艳,博士,教授,硕士生导师,主要研究方向为生物电磁技术。

E-mail:dygeng@hebut.edu.cn

张易,硕士研究生,主要研究方向为生物电磁技术。

E-mail:2474432399@qq.com