

## 研究报告

## 视觉诱发电位波形的自动判别分析及其临床应用

余敏忠 吴德正

(中山医科大学中山眼科学中心, 卫生部眼科学实验室, 广州 510060)

**摘要** 计算诱发电位波形第一至第六次谐波的幅度和相位, 把这 12 个参数作为判别分析的自变量. 用 32 只正常眼、31 只弱视眼和 30 只球后视神经炎患眼的诱发电位波形数据建立判别分析系统, 再用另外 32 只正常眼、35 只弱视眼和 30 只球后视神经炎患眼的诱发电位波形数据检验该判别分析系统的判别效果.

**关键词** 视觉诱发电位, 判别分析, 傅里叶变换, 弱视, 球后视神经炎

**学科分类号** R770.4

视觉诱发电位 (visual evoked potential, VEP) 是一种客观的视功能检查, 已经被广泛应用于临床. 它通过测量视觉系统对视觉刺激的反应, 了解视觉系统的功能. 因此, 视觉诱发电位波形包含大量的有关视觉系统特征的信息<sup>[1~4]</sup>. 瞬态图型视觉诱发电位是由较低刺激频率诱发的反应, 与稳态图型视觉诱发电位 (由较高刺激频率诱发的反应) 相比, 它的波形较复杂, 能显示出较多成分特征<sup>[5]</sup>, 其潜伏期对许多视神经系统疾病敏感而且较稳定. 目前, 在临床上测量的瞬态图型视觉诱发电位参数一般包括  $N_1$ 、 $P_1$  和  $N_2$  成分的潜伏期和振幅 (即时域的分析), 并无定量测量波形的其他特征. 这种时域测量法有一些不够完善之处: 第一, 需要人工判断  $N_1$ 、 $P_1$  和  $N_2$  波峰的位置, 对于一些很不规则的波形, 难以确定诱发电位波峰的位置. 第二, 常常不能只用时域测量法相互区分几种疾病的异常诱发电位波形. 第三, 有些异常眼的诱发电位波形异常, 但潜伏期和振幅在正常范围. 本研究在频域分析瞬态图型视觉诱发电位, 提取多个谐波成分, 用这些波形的特征值对正常、弱视和球后视神经炎的 VEP 作判别分析和分类, 该分析

利用了波形的大部份信息, 整个分析过程由电脑自动完成.

## 1 对 象

建立判别系统的测试组: 正常眼组: 32 只正常眼 (其中男性 16 只, 女性 16 只), 年龄范围 6 至 31 岁, 平均 12.8 岁. 正常眼的标准为裸眼视力 1.0 及以上. 弱视眼组: 31 只屈光参差性弱视眼 (其中男性 17 只, 女性 14 只), 年龄范围 6 至 32 岁, 平均 11.2 岁, 矫正视力范围从 0.4 到 0.8. 球后视神经炎患眼组: 30 只球后视神经炎患眼 (其中男性 18 只, 女性 12 只), 年龄范围 9 至 33 岁, 平均 12.8 岁, 矫正视力范围从 0.2 到 0.8. 以上各组均经临床确诊, 且屈光介质正常, 眼底检查正常.

检验判别系统的测试组: 正常眼组: 另取 32 只正常眼 (其中男性 20 只, 女性 12 只), 年龄范围 5 至 30 岁, 平均 10.9 岁. 弱视眼组: 另取 35 只屈光参差性弱视眼 (其中男性 18 只, 女性 17 只), 年龄范围 4 至 30 岁, 平均 11.4 岁, 矫正视力范围从 0.5 到 0.8. 球

后视神经炎患眼组: 另取 30 只球后视神经炎患眼 (其中男性 16 只, 女性 14 只), 年龄范围 10 至 31 岁, 平均 12.3 岁, 矫正视力范围从 0.3 到 0.8. 其他标准同建立判别系统的测试组.

## 2 方 法

### 2.1 刺激

用 IKEGAMT PM 173T 监视器显示刺激图形. 刺激野宽度为 34.5 cm (19.6 度), 高度为 26.2 cm (14.9 度). 刺激图形是黑白棋盘方格, 平均亮度 68 cd/m<sup>2</sup>, 对比度 80%, 翻转速率 2 次/s.

### 2.2 记录

电极材料为银-氯化银. 记录电极置于枕骨粗隆上 2 cm ( $O_z$ ), 参考电极置于前额正中 ( $F_z$ ), 地电极置于一侧耳垂. 用 Neuropack II 电生理仪 (MEB 5100 型) 记录 VEP, 通频带为 0.5~100 Hz, 叠加次数为 128, VEP 信号长度为 200 ms. 叠加结束后的 VEP 波形信号通过 PC IEEE 488 卡 (GPIB-PC2) 传送到 PC 机作进一步分析.

### 2.3 分析

**2.3.1 视觉诱发电位波形的谐波:** 一个任意的离散信号  $X(n)$  ( $n=1, 2, \dots, N$ ) 可以用下式表示:

$$X(n) = A_0 + \sum_{k=1}^{N/2} A_k \sin(2\pi nk/N + \theta_k)$$

在上式中  $A_k$  代表  $k$  次谐波的幅度,  $\theta_k$  代表  $k$  次谐波的相位.

视觉诱发电位波形可表示成上述形式, 通过离散傅里叶变换后可得式中的谐波参数. 当作离散傅里叶变换的视觉诱发电位波形的时间长度为  $T$  ( $N$  个数据点) 时, 视觉诱发电位波形可表示成  $N/2$  个谐波分量与基波之和. 一次谐波分量 (基波) 表示视觉诱发电位波形的最低频率成分, 其频率为  $1/T$ ; 二次谐波分量表示视觉诱发电位波形的频率为  $2/T$  的频率成分;  $n$  次谐波分量表示视觉诱发电位波形的频率为  $n/T$  的频率成分; 余此类推. 这样, ( $N/2$ ) 次谐波分量表示视觉诱发电位波

形的最高频率成分, 其频率为  $(N/2)/T$ . 因为视觉诱发电位频谱的低频成分较强, 高频成分较弱, 能量集中在少数低频成分上, 所以可用一部分低次谐波与基波之和近似表示视觉诱发电位波形, 以便在后面的判别分析中减少变量数目, 简化分析.

**2.3.2 视觉诱发电位波形的判别分析:** 假如一个信号的特征可用 2 个参数近似表示, 用数学的语言来说, 其特征可用平面 (2 维) 上一个点的位置来表示. 如果一组信号具有类似的特征, 它们在平面上对应的点的位置就比较靠近. 几组具有不同特征的信号在平面上就会形成对应的不同位置的几个点集. 若有两 (几) 组点集在 2 个坐标轴上的投影均分别有很大程度的重叠, 分别用 1 个参数均不能判别出两 (几) 组点集, 而用判别分析的方法则可以根据点集在平面上的位置判别出两 (几) 组点集, 以及判别两 (几) 组点集中的一点属于那一点集. 这直观地说明了 2 个参数联合分析比 2 个参数分别单独分析效果更好. 同样, 使用更多的参数联合分析也可提高分析效果. 有关判别分析的原理见 2.3.3.

在实际使用中, 如果两 (几) 组不同病种的受检者 VEP 波形具有两两不同的特征, 用一批这些已确诊的不同病种的受检者 VEP 波形参数建立判别函数组 (计算判别函数的系数). 如果用于建立判别函数组的波形有几类, 该判别函数组就包含几个判别函数, 每个判别函数对应于上述波形类型之一, 其函数值在所属一组函数值中的相对大小与波形被判别为该类的可能性 (概率) 相关. 建立判别函数组以后, 该判别函数组就可用于把新的未归类的 VEP 波形判别归类. 使用时计算一个待判别的 VEP 波形的谐波参数, 然后代入已建立的判别函数组, 计算判别函数组中全部判别函数的值, 找出全部判别函数值中的最大值, 如果那个判别函数值相对较大, 就判断该波形属于该判别函数对应的类型. 上述过程全部由计算机自动完成. 需要注意的是, 本方法只能在用于建立判别函数组的波形类型范围中, 选

择一个可能性相对高的类型作为待判别波形的类型.

2.3.3 判别分析的原理: 判别分析的是以个体归属某类的概率最大为标准<sup>[6]</sup> (Bayes 准则). 设有某个体来自  $G$  个不同总体之一. 用  $L(h|g)$  表示把实属总体  $g$  类的个体错分入总体  $h$  类的“错分损失”, 相应的错分概率记为  $P(h|g)$ , 则把实属总体  $g$  类的个体错分入他类的“错分平均损失”为

$$\sum_h P(h|g)L(h|g),$$

$$\begin{cases} Y(T_1) = C_0(T_1) + C_1(T_1)X_1 + C_2(T_1)X_2 + \dots + C_m(T_1)X_m \\ Y(T_2) = C_0(T_2) + C_1(T_2)X_1 + C_2(T_2)X_2 + \dots + C_m(T_2)X_m \\ \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \dots \\ Y(T_G) = C_0(T_G) + C_1(T_G)X_1 + C_2(T_G)X_2 + \dots + C_m(T_G)X_m \end{cases}$$

其中  $X_j$  为各指标,  $C_j(T_g)$  为判别系数,  $C_0(T_g) = \ln p_g$ , ( $j = 1, 2, \dots, m$ ;  $g = 1, 2, \dots, G$ ).

对于任一观察对象甲, 只要把实际测得的各指标  $X_j$  值 ( $j = 1, 2, \dots, m$ ) 代入上述判别函数组, 即可求得各类的  $Y$  值 (即  $Y(T_1)$ 、 $Y(T_2)$ 、 $\dots$ 、 $Y(T_G)$ ). 当最大者为  $Y(T_f)$ , 则判断该样本属于  $T_f$  类.

判别系数  $C_0$ 、 $C_1$ 、 $\dots$ 、 $C_m$  的计算方法如下<sup>[7]</sup>:

第一, 计算各类各指标的均值及离均差平方和与积和.

均值为

$$\begin{matrix} \bar{X}_1(T_1) & \bar{X}_2(T_1) & \dots & \bar{X}_m(T_1) \\ \bar{X}_1(T_2) & \bar{X}_2(T_2) & \dots & \bar{X}_m(T_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \bar{X}_1(T_G) & \bar{X}_2(T_G) & \dots & \bar{X}_m(T_G) \end{matrix}$$

$T_1$  类指标  $T_f$ ,  $T_h$  的离均差积和为

$$\sum_{k=1}^{n_1} [X_{kf}(T_1) - \bar{X}_f(T_1)] \cdot [X_{kh}(T_1) - \bar{X}_h(T_1)],$$

其他各类指标  $T_f$ ,  $T_h$  的离均差积和的计算与上式类似.

第二, 计算类内离差阵

$$(h = 1, 2, \dots, G; h \neq g).$$

各类互相错分的总平均损失为

$$p_g [\sum P(h|g)L(h|g)],$$

$$(h = 1, 2, \dots, G; h \neq g; g = 1, 2, \dots, G),$$

式中  $p_g$  为个体来自总体  $g$  类的可能性 (即先验概率).

设各类总体都服从多元正态分布, 并且各类总体的协方差矩阵相同, 错分损失  $L(h|g) = 1 (g \neq h)$ , 则  $G$  类中各类的判别函数为

$$W = \begin{pmatrix} w_{11} & w_{12} & \dots & w_{1m} \\ w_{21} & w_{22} & \dots & w_{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ w_{m1} & w_{m2} & \dots & w_{mm} \end{pmatrix}$$

其中  $w_{fk} = \sum_{k=1}^{n_1} [X_{kf}(T_1) - \bar{X}_f(T_1)] [X_{kh}(T_1) - \bar{X}_h(T_1)] + \sum_{k=1}^{n_2} [X_{kf}(T_2) - \bar{X}_f(T_2)] [X_{kh}(T_2) - \bar{X}_h(T_2)] + \dots + \sum_{k=1}^{n_G} [X_{kf}(T_G) - \bar{X}_f(T_G)] [X_{kh}(T_G) - \bar{X}_h(T_G)]$

第三, 求  $W$  之逆阵

$$W^{-1} = \begin{pmatrix} w^{11} & w^{12} & \dots & w^{1m} \\ w^{21} & w^{22} & \dots & w^{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ w^{m1} & w^{m2} & \dots & w^{mm} \end{pmatrix}$$

第四, 求判别系数

$$C_h(T_1) = (n - G) \sum_{j=1}^m w^{hj} \bar{X}_j(T_1)$$

$$(h = 1, 2, \dots, m)$$

$$C_0(T_1) = - \frac{1}{2} \sum_{j=1}^m C_j(T_1) \bar{X}_j(T_1)$$

式中  $n$  为总例数,  $G$  为需区分的类别数, 其余  $T_2$  类、 $T_3$  类、 $\dots$ 、 $T_G$  类的  $C_h$  和  $C_0$  值的求法同上.

### 3 结 果

被分析的 VEP 信号长度为 200 ms, 数据点数为 128. 通过计算用于建立判别系统的 32 只正常眼、31 只弱视眼和 30 只球后视神经炎患眼视觉诱发电位波形的功率谱, 观察到所有上述 93 只受检眼 VEP 波形 95% 的功率集中

在前 6 个谐波 (即 5~ 30 Hz) 上. 为了简化后面的计算分析, 只计算前 6 个谐波的幅度和相位. 通过单因素完全随机设计的方差分析, 观察到分别在 VEP 第 1~ 5 次谐波的振幅正常眼、弱视眼和球后视神经炎患眼之间差异有显著性 (表 1), 其中第 1~ 5 次谐波的振幅正常眼与弱视眼、正常眼与球后视神经炎患眼之间

表 1 建立判别系统的正常眼、弱视和球后视神经炎患眼视觉诱发电位的谐波振幅

谐波	正常 (1)		弱视 (2)		球后视神经炎(3)		F	D. F.	P	有显著性差异
	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差				
	μV									
1	4.9	0.5	4.4	0.6	1.8	0.8	13.2	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3 2 与 3
2	3.8	0.5	3.5	0.7	1.3	0.6	15.9	92	< 0.0001	1 与 3 2 与 3
3	2.3	1.2	1.8	0.8	0.82	0.34	16.7	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3 2 与 3
4	1.7	0.74	0.76	0.56	0.56	0.26	58.6	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3
5	0.86	0.49	0.56	0.50	0.38	0.13	14.8	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3 2 与 3
6	0.47	0.31	0.46	0.22	0.36	0.12	1.74	92	0.1812	无

表 2 建立判别系统的正常眼、弱视和球后视神经炎患眼视觉诱发电位的谐波相位

谐波	正常 (1)		弱视 (2)		球后视神经炎(3)		F	D. F.	P	有显著性差异
	平均值	标准差	平均值	标准差	平均值	标准差				
	度									
1	- 213	45	- 298	54	- 270	44	15.5	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3
2	- 100	42	- 145	43	- 176	57	15.1	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3 2 与 3
3	- 268	33	- 194	45	- 150	59	9.49	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3
4	- 89	32	- 156	58	- 195	84	16.5	92	< 0.0001	1 与 2 1 与 3 2 与 3
5	- 248	37	- 219	60	- 230	77	0.848	92	0.8479	无
6	- 127	40	- 209	63	- 206	64	5.07	92	0.0082	1 与 2 1 与 3

差异有显著性; 第 1~3 和 5 次谐波的振幅弱视眼和球后视神经炎患眼之间差异有显著性. 通过圆形分布的  $F$  检验, 观察到分别在 VEP 第 1、2、3、4 和 6 次谐波的相位正常眼、弱视眼和球后视神经炎患眼之间差异有显著性 (表 2), 其中第 1、2、3、4 和 6 次谐波的相位正常眼与弱视眼、正常眼与球后视神经炎患眼之间差异有显著性; 第 2 和 4 次谐波的相位弱视眼与球后视神经炎患眼之间差异有显著性.

用此项实验的数据可建立下列判别函数组:

$$\begin{aligned}
 Y_1 = & -31.113 + 0.140A_1 - 0.0548\theta_1 \\
 & - 0.899A_2 - 0.0861\theta_2 \\
 & + 1.594A_3 - 0.0223\theta_3 \\
 & + 9.443A_4 - 0.0409\theta_4 \\
 & + 1.453A_5 - 0.0350\theta_5 \\
 & + 1.420A_6 - 0.0199\theta_6 \\
 Y_2 = & -38.241 + 0.531A_1 - 0.077\theta_1 \\
 & + 0.726A_2 - 0.102\theta_2 \\
 & + 1.148A_3 - 0.016\theta_3 \\
 & + 0.118A_4 - 0.040\theta_4 \\
 & + 2.448A_5 - 0.044\theta_5 \\
 & + 4.661A_6 - 0.030\theta_6 \\
 Y_3 = & -35.319 + 0.189A_1 - 0.072\theta_1 \\
 & - 0.296A_2 - 0.107\theta_2 \\
 & + 1.128A_3 - 0.014\theta_3 \\
 & + 2.898A_4 - 0.051\theta_4 \\
 & + 1.483A_5 - 0.043\theta_5 \\
 & + 5.176A_6 - 0.027\theta_6
 \end{aligned}$$

其中  $A_i$  为  $i$  次谐波的振幅 (微伏),  $\theta_i$  为  $i$  次谐波的相位 (度) ( $-360^\circ < \theta_i < 0^\circ$ ;  $i=1, 2, \dots, 6$ ), 式中的系数是根据上述变量的量纲 (单位) 得到的, 并且使最后结果  $Y_j$  成为无量纲 (单位) 的数值,  $j=1, 2, 3$  分别对应于第一类 (正常眼组), 第二类 (弱视眼组) 和第三类 (球后视神经炎患眼组). 当  $Y_j$  为三个  $Y$  值的最大值时, 波形被判别为第  $j$  类.

举例: 对于一个弱视眼的 P-VEP 波形, 其  $P_1$  波波峰较平, 不容易准确地确定其位置.

通过傅里叶变换, 可得该 VEP 的频域参数 (表 3). 把表 3 的数据代入所建立的判别函数组, 得到

$$\begin{cases} Y_1 = 19.2 \\ Y_2 = 31.5 \\ Y_3 = 29.7 \end{cases}$$

因为  $Y_2$  相对最大, 该 VEP 波形被判别为属于弱视组.

表 3 一例弱视眼的 VEP 谐波参数

谐波	振幅/ $\mu$ V	相位/度
1	3.4	-299
2	4.1	-110
3	2.3	-298
4	0.81	-90
5	0.51	-99
6	0.92	-325

用检验判别系统的 32 只正常眼、35 只屈光参差性弱视眼和 30 只球后视神经炎患眼的参数分别代入上述判别函数组, 其判别结果为: 32 只经临床检验为正常的受检眼, 其中 30 只的 VEP 波形被判别为正常组, 一致率为 93.8%; 35 只经临床检验为弱视的受检眼, 其中 34 只的 VEP 波形被判别为弱视组, 一致率为 97%; 30 只经临床检验为球后视神经炎患眼的受检眼, 其中 28 只的 VEP 波形被判别为球后视神经炎患眼组, 一致率为 93%.

## 4 讨 论

### 4.1 VEP 波形谐波分析

VEP 波形谐波分析是为波形判别分析提供波形的特征值. 因为作谐波分析时, 任意信号分解为一系列不同频率、相位和振幅的正弦波之和, 这些正弦波在信号长度  $T$  内的周期数为  $n$  ( $n=1, 2, \dots, N/2$ ;  $N$  为信号长度  $T$  内的总采样点数), 周期数为  $n$  的正弦波参数即为第  $n$  次谐波的参数, 当在被分析的信号长度  $T$  内只有一个周期 VEP 波形时, 信号长度  $T$  的选择在一定范围内有任意性, 这时谐波参数除受 VEP 信号源的性质影响外, 还与所选取分析的 VEP 信号长度  $T$  有关.

### 4.2 VEP 波形判别分析的优越性

本判别分析方法比常规在时域分析 VEP 三个波峰的潜伏期和振幅有下列优越性: 第一, 对一些不规则波形, 较难准确判断波峰的位置, 而本方法能利用波形整体的信息, 自动进行判别分类, 无需人工判别 (譬如, 本结果中表 3 的弱视眼数据). 第二, 对于波形属不同类型的 VEP, 有时用潜伏期和振幅参数均不能分辨其类型, 本判别方法也能判别其类型. 第三, 根据判别分析的理论, 如果在三类以上不同视觉系统状况 (如眼病类型或亚类型) 的受检者中记录到的 VEP 波形特征互不相同, 在积累这些类型 VEP 波形资料并用其建立判别函数组后, 同样可用本判别分析方法把 VEP 波形归类, 这点需要进一步用数据验证.

### 参 考 文 献

- 1 Yamazaki H. Pattern visual evoked cortical potential waveforms and spatial frequency characteristics in children. *Doc Ophthalmol*, 1988, **70** (1): 59~ 65
- 2 Previc F H. The neurophysiological significance of the N1 and P1 components of the visual evoked potential. *Clin Vision Sci*, 1988, **3** (3): 195~ 202
- 3 Maier J, Dagnelie G, Spekreijse H, *et al*. Principal components analysis for source localization of VEPs in man. *Vision Res*, 1987, **27** (2): 165~ 177
- 4 Breceelj J, Struel M, Hawlina M. Central fiber contribution to W-shaped visual evoked potentials in patients with optic neuritis. *Doc Ophthalmol*, 1990, **75** (2): 155~ 163
- 5 Sokol S. Visually evoked potentials: Theory, techniques and clinical applications. *Surv Ophthalmol*, 1976, **21** (1): 18 ~ 39
- 6 杨树勤, 郭祖超, 丁道芳, 等 (Yang S Q, Guo Z C, Ding D F, *et al*). 中国医学百科全书医学统计学. 上

海: 上海科学技术出版社, 1985, 184~ 185

- 7 郭祖超, 尹金焕, 史秉璋, 等 (Guo Z C, Yin J H, Shi B Z, *et al*). 医用数理统计方法. 北京: 人民卫生出版社. 1988, 437~ 474

**Automatic Discriminatory Analysis of Waveforms of Visual Evoked Potential and Its Clinical Application.** YU Mir-Zhong, WU De-Zheng (National Ophthalmological Laboratories, Ministry of Public Health, Zhongshan Ophthalmic Centre, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510060, China).

**Abstract** The amplitudes and the phases of first to sixth harmonics of P-VEP waveforms were calculated, thus 12 parameters of the P-VEP waveform were obtained for the discriminatory analysis. The P-VEP waveforms of thirty-two normal eyes, thirty-one amblyopic eyes and thirty eyes with retrobulbar neuritis (RBN) were used to establish the discriminatory system. In the test of the discriminatory system, thirty of the thirty-two normal P-VEP waveforms were classified into normal group, thirty-four of the thirty-five amblyopic P-VEP waveforms were classified into amblyopic group, and twenty-eight of thirty RBN P-VEP waveforms were classified into RBN group.

**Key words** visual evoked potentials, discriminatory analysis, Fourier transform, amblyopia, retrobulbar neuritis

# 肝靶向配体半乳糖基白蛋白和多聚谷氨酸

李崇辉 温守明<sup>1)</sup> 池木根 孙曼霁  
(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

**摘要** 化学合成两类去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 的人工配体——半乳糖基白蛋白 (Gal<sub>n</sub>HSA) 和半乳糖基多聚-L-谷氨酸 (Gal<sub>n</sub>PLGA), 并以 <sup>125</sup>I 标记的去唾液酸胎球蛋白 (ASF) 为标准配体, 测定

<sup>1)</sup>空军总医院临床药理科, 北京 100036. 收稿日期: 1997-07-23, 修回日期: 1998-01-16