

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.07.043

· 技术与方法 ·

基于奇异值第一主成分的睡眠脑电分期方法研究*

彭 振¹ 韦 明^{1△} 郭建平¹ 肖 蒙¹ 王迎雪²

(1 中国航天员科研训练中心 北京 100094; 2 北京理工大学信息与电子学院 北京 100081)

摘要 目的:脑电信号含多种噪声和伪迹,信噪比较低,特征提取前必须进行复杂的预处理,严重影响睡眠分期的速度。鉴于此,本文提出一种基于奇异值第一主成分的睡眠脑电分期方法,该方法抗噪性能较强,可省去预处理过程,减少计算量,提高睡眠分期的效率。**方法:**对未经过预处理的睡眠脑电进行奇异系统分析,研究奇异谱曲线,提取奇异值第一主成分,探索其随睡眠状态变化的规律。并通过支持向量机利用奇异值第一主成分对睡眠分期。**结果:**奇异值第一主成分不仅能表征脑电信号主体,而且可以抑制噪声、降低维数。随着睡眠的深入,奇异值第一主成分的值逐渐增大,但在REM期处于S1期和S2期之间。经MIT-BIH睡眠数据库中5例同导联位置的脑电数据测试(仅1导脑电数据),睡眠脑电分期的准确率达到86.4%。**结论:**在未对脑电信号进行预处理的情况下,提取的睡眠脑电的奇异值第一主成分能有效表征睡眠状态,是一种有效的睡眠分期依据。本文运用提出的方法仅采用1导脑电数据,就能得到较为满意的睡眠分期结果。该方法有较强的分类性能,且抗噪能力强,不需要对脑电作复杂的预处理,计算量小,方法简单,很大程度上提高了睡眠分期的效率。

关键词:脑电;睡眠分期;奇异值第一主成分;抗噪

中图分类号: R318, R319 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)07-1368-05

Study of Sleep EEG Staging Method Based on the First Principal Component of Singular Value*

PENG Zhen¹, WEI Ming^{1△}, GUO Jian-ping¹, XIAO Meng¹, WANG Ying-xue²

(1 China Astronaut Research and Training Center, Beijing, 100094, China;

2 School of Information and Electronics, Beijing Institute of Technology, Beijing, 100081, China)

ABSTRACT Objective: EEG signal contains a variety of noise and artifacts, it has low SNR. The complex pre-processing must be done before the feature extraction. It will seriously affect the speed of the sleep staging. In view of this, a sleep staging method based on the first principal component of singular value is proposed in this paper. This method is robust to noise. The need for pre-processing is eliminated to reduce the amount of computation and improve the efficiency of sleep staging. **Methods:** By singular value decomposition (SVD) on the EEG without pre-processing, study the singular spectrum curve. And extracting the first principal component of singular value on EEG to explore the rule with the change of sleep states. The SVM is used for sleep EEG stage determination. **Results:** The first principal component of singular value can not only characterize the sleep states, but also can restrain noise and reduce dimension. Along with the deepening of sleep, the first principal component of singular value gradually increases its value, but between S1 and S2 in REM. Be tested on the 5 cases EEG data with the same channel position in the MIT-BIH database (one channel data only), the accuracy that using the proposed scheme achieves 86.4%. **Conclusion:** In the case of no EEG pre-processing, the first principal component of the singular value of the sleep EEG can effectively characterize the sleep states. It is an effective basis for sleep staging. In this paper, only one channel EEG data is used, and the proposed scheme can get a satisfactory sleep staging result. This scheme can provide a strong classification performance, and it has the advantages of restrain noise, which requires no complex preprocessing on EEG. Therefore, small amount of calculation is needed. It is a simple method that can greatly improve the efficiency of sleep staging.

Key words: EEG; Sleep staging; The first principal component of singular value; Restrained noise

Chinese Library Classification(CLC): R318, R319 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)07-1368-05

* 基金项目:国家自然科学基金项目(31070914)

作者简介:彭振(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向:生物医学信息处理、模式识别,

E-mail: pengzhen1065@126.com

△通讯作者:韦明, E-mail: wei_chhg@sina.com

(收稿日期:2013-07-20 接受日期:2013-08-14)

前言

临床医生通常使用整晚的睡眠监测记录对患者进行睡眠状况分析或睡眠质量评价,睡眠结构分期是其中最重要的一个部分。目前国际上通用的睡眠结构分期方法是按照 R&K 规则^[1]分析脑电图(Electroencephalogram, EEG)和辅助功能信号肌电图和眼动电流图的时域和频域波形特点,将睡眠状态分为快速眼动睡眠期(rapid eye movement, REM)和非快速眼动睡眠期(non-rapid eye movement, NREM)。这二者主要由有无眼球阵发性快速运动及不同的脑电波特征来区分,其中 NREM 睡眠期又可进一步分为睡眠 S1、S2、S3、S4 期。该分期准则每次对长度为 20 秒或者 30 秒睡眠 EEG 数据标定其分期,并且多以人工判别分析作为主要判据。

EEG 包含大量生理信息,经过分析处理后,可对睡眠进行分期,进而评价睡眠质量^[2]。分期准确率高的 EEG 处理方法一直是人们研究的目标。特征提取与选择是睡眠 EEG 分期的关键环节^[3],而在采集 EEG 信号时,采集仪器和人体的其他生理信号都会对 EEG 信号产生干扰,导致分析处理 EEG 信号的难度增加。对 EEG 信号产生影响的干扰信号一般可以分为生理伪迹信号和非生理伪迹信号。生理伪迹信号主要包含眼电伪迹^[4]、肌电伪迹^[7-8]、心电伪迹以及呼吸、运动造成的伪迹^[9,10];非生理伪迹包括基线漂移、工频干扰等^[11]。它们对睡眠脑电信号的特征提取影响严重,因此一般在提取睡眠 EEG 特征之前,要对 EEG 进行复杂的消噪处理,即预处理^[12]。EEG 的预处理方法繁多,去噪效果也并不十分理想,并且由于整晚的睡眠 EEG 数据量巨大,加之针对某些伪迹的去噪算法较为复杂,使得预处理的计算量较大,速度较慢,影响睡眠分期的效率。

奇异值第一主成分的理论基础是奇异系统分析,奇异系统分析一种线性数据处理方法,由 Broomhead 和 King^[13]于 1986 年提出,通过对多维时间序列或者基于 Takens 嵌入理论的重构相空间进行奇异值分解,按能量大小排序来确定被分解量的重要性,较大特征值及其特征矢量包含了系统的大部分信息,较小特征值及其特征矢量代表系统中的噪声。将状态矢量变换到一组正交坐标系,消除各坐标间的线性依赖和人为的对称性,使信噪比得到很大的提高;通过计算观测相空间的特征值谱,还可区分出信号成分和噪声水平。由于奇异系统分析具有抑制噪声的效果,因此它适用于对低信噪比混沌信号进行相空间重构,进而对信号进行进一步分析,具有抗噪声干扰能力强、运算时间短、可靠性高、易于实现等优点^[14]。

本文提出了一种基于奇异值第一主成分的睡眠脑电分期方法。该方法在未进行预处理的前提下,将 EEG 进行相空间重构后获取奇异值第一主成分,分析其随睡眠状态变化的规律,并将它作为睡眠分期的依据,利用支持向量机对睡眠分期。该方法抗噪性能强,省去了 EEG 的预处理过程,计算量小,方法简单,在保证睡眠分期准确率的基础上,提高了睡眠分期的效率。

1 材料与方法

1.1 实验数据来源

本研究采用 MIT-BIH 睡眠脑电数据库进行分析和算法验

证。该睡眠监护实验在波士顿 Beth Israel 医疗睡眠实验室进行,被测试者在睡眠期间被监护并记录下多种生理信号。此数据库包含了 16 名男性夜晚睡眠 4~7 个小时的睡眠信息(在这个过程中,采用治疗干预来阻止或减少呼吸道阻碍),共计 18 条记录(其中 slp01a 和 slp01b、slp02a 和 slp02b 分别来自同一人)。受试者年龄为 32~56 岁,平均年龄 43 岁,体重为 89~152 kg,平均体重 119 kg。信号的采样率是 250 Hz。在这些数据相应的记事本文档中包含了心跳注释、睡眠分期等,每一份注释都是在 30 秒的记录数据后跟随的注释信息,其中睡眠分期是由经验丰富的医生根据 R&K 分期准则所进行的人工睡眠分期的结论,以此分期结果作为研究各睡眠期特征的参考标准。该数据库采集脑电数据时,记录了三种导联位置的脑电数据。本研究取 5 例整晚睡眠 EEG 数据进行分析,分别为 slp03、slp04、slp014、slp16、slp45。这 5 例睡眠 EEG 信号使用了同一导联位置:C3-O1,且相对来说睡眠周期较为完整。

1.2 算法概论

本文提取未经过预处理的睡眠 EEG 的奇异值第一主成分,并通过支持向量机对睡眠分期。选用的样本数据分为两部分,一部分为作为训练集,另一个部分作为测试集。首先直接对原始 EEG 数据进行奇异系统分析,提取奇异值第一主成分,然后用训练集特征训练支持向量机分类器,最后利用训练好的分类器对测试集特征分类。具体过程如图 1 所示。

EEG 的奇异值第一主成分就是奇异谱中的最大值^[15]。首先要将睡眠 EEG 信号进行重构,获得相空间轨迹。然后对相空间轨迹进行奇异值分解,获得相空间轨迹的奇异谱。最后求取奇异谱的最大值,即奇异值第一主成分,提取流程如图 1 中虚线框内所示。具体步骤如下:

(1) 相空间重构。通过时间延迟法将一维睡眠 EEG 信号转化成矩阵的形式。本文中,假设 EEG 信号是 N 点的一维信号 $s(t_0+i\tau)$, $i=1,2,\dots,N-1$,则经过相空间重构以后,其相空间轨迹为

$$S = \begin{bmatrix} s(t_0) & s(t_0+\tau) & \cdots & s(t_0+m\tau) \\ s(t_0+\tau) & s(t_0+2\tau) & \cdots & s(t_0+(m+1)\tau) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ s(t_0+(N-m)\tau) & s(t_0+(N-m+1)\tau) & \cdots & s(t_0+(N-1)\tau) \end{bmatrix} \quad (1)$$

是一个 $(N-m) \times m$ 的矩阵,其中 $s(t_0)$ 为状态矢量, m 是嵌入的维数, τ 为延滞时间。

(2) 奇异值分解。由于构造的矩阵中的各个坐标不一定是正交的,为了使各个坐标相互正交,构造协方差矩阵 R 。 $R=S^TS$, R 是一个 $m \times m$ 的方阵。由于 R 是一方阵,根据奇异值分解定理,存在正交矩阵,使得

$$R=U \Lambda U^T \quad (2)$$

其中, U 为特征值矩阵, Λ 为特征向量矩阵。则根据 3-17 可计算得到睡眠 EEG 的奇异谱 Λ 。

(3) 求取奇异谱的正平方根的最大值,即睡眠 EEG 的奇异值第一主成分。

2 结果

2.1 睡眠脑电的奇异谱

对一段 5 分钟的原始睡眠 EEG 数据进行奇异系统分析,嵌入维数取 $m=5$,迟滞时间取 $=1$,得到睡眠 EEG 的奇异谱。图 2 为奇异谱曲线图(奇异值由大到小排序,并做对数归一化处

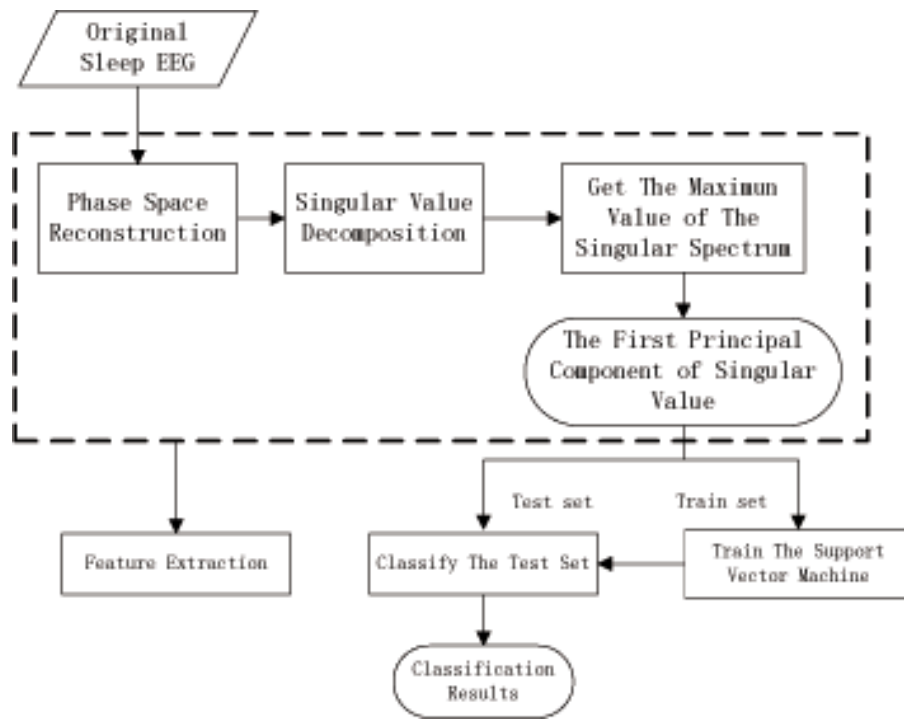


表 1 不同睡眠期奇异值第一主成分平均值

Table 1 Mean of the first principal component of the singular value during every sleep stage

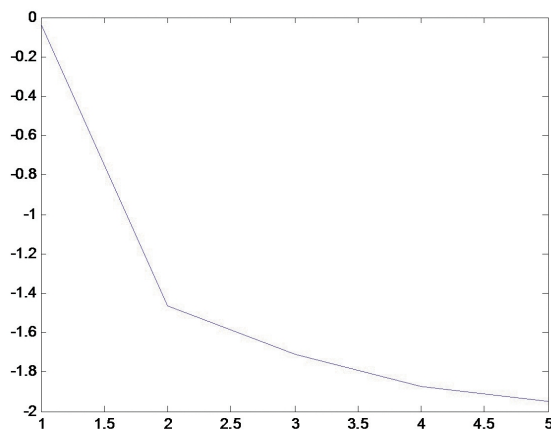


图 2 某段睡眠 EEG 的奇异谱曲线

Fig.2 Singular spectrum curve of sleep EEG

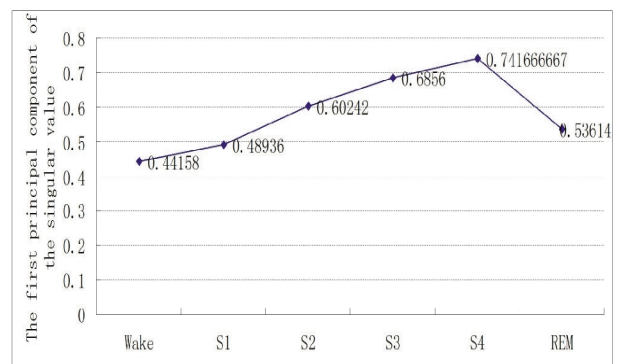


图 3 奇异值第一主成分平均值随睡眠变化曲线

Fig.3 Curve of the first principal component of the singular value with the changes of sleep

理)。从睡眠 EEG 的奇异谱曲线中,我们可以看到,即使经过对数归一化后,奇异谱的最大值与其他值大小相差也很大,且占奇异值大部分成分,而其他值的起伏较小。

2.2 奇异值第一主成分随睡眠变化的规律

为与专家分期相对应,对 5 例样本信号根据睡眠分期标注把数据分成 30s 为一段的数据段,计算不同睡眠状态下 EEG 的奇异值第一主成分,然后取平均,结果如表 1 所示(为了消除个体差异,对不同个体数据进行了归一化处理,NaN 代表该例

表 1 不同睡眠期奇异值第一主成分平均值

Table 1 Mean of the first principal component of the singular value during every sleep stage

Sample	Channel position	The first principal component of the singular value					
		Wake	S1	S2	S3	S4	REM
Slp03	C3-O1	0.3893	0.4403	0.5892	0.6431	NaN	0.5453
Slp04	C3-O1	0.4532	0.4903	0.6057	0.6576	NaN	0.5011
Slp14	C3-O1	0.4212	0.5003	0.5994	0.6637	0.6919	0.5578
Slp16	C3-O1	0.4631	0.5011	0.6138	0.7176	0.7544	0.5366
Slp45	C3-O1	0.4811	0.5148	0.604	0.746	0.7787	0.5399

表 2 基于奇异值第一主成分的睡眠分期结果

Table 2 Results of sleep EEG staging based on the first principal component of the singular value

Sleep structure category	Total	WAKE	S1	S2	S3	S4	REM
Number of train samples	2100	500	300	800	200	100	200
Number of test samples	1180	300	200	400	100	80	100
Number of correct samples	1020	265	185	333	76	77	84
Accuracy	86.4%	88.3%	92.5%	83.3%	76%	96.3%	84.0%

数据无此阶段睡眠)。奇异值第一主成分明显反映了睡眠状态间的差别。图 3 是对 5 例训练信号同一睡眠时期的奇异值主成分的平均值随睡眠变化的趋势图,由图可以看出,随着睡眠状态的变化,奇异值第一主成分呈现一定的规律:在 WAKE 期(觉醒)时最小,S4 期最大,并且从 WAKE 期到 S1、S2、S3、S4 期奇异值第一主成分的值依次增大,而 REM 期奇异值第一主成分的值介于 S1 期和 S2 期之间。

2.3 睡眠分期结果

提取特征之后,根据睡眠各期样本总数选取各期训练样本及测试样本。分类采用 1-a-1 多类分类方法^[6],以台湾大学林智仁等开发的 libsvm 作为研究平台,对于优化问题的求解,libsvm 采用 SMO 算法,并以径向基函数作为核函数^[17]。分类结果如表 2 所示,总体识别率达到了 86.4%,其中 S4 期分类正确率最高,达到了 96.3%,S3 期最低,仅为 76%。

3 讨论

近年来,通过 EEG 研究人类的睡眠成为人们探索的重点之一,也是医学的重要课题。睡眠分期则是睡眠质量分析及疾病观察的前提和基础。但是由于 EEG 信号中包含大量的噪声和伪迹,对 EEG 进行预处理是一个复杂且繁琐的环节。本文首先研究了未经过预处理的睡眠 EEG 的奇异谱曲线,在 EEG 的奇异值当中,较大值反映大脑神经电位的主体成分,其他值则代表着背景噪声大小。因此,选择较大值表征睡眠 EEG 的同时,也达到了抗噪、降维的目的^[18]。正是基于这一特点,在提取 EEG 信号特征时,并不需要进行复杂的预处理,就能作进一步分析处理。

奇异系统分析方法可以反映大脑神经电位的主体变化趋势。不同睡眠状态下 EEG 主成分含量和噪声水平不同,奇异值第一主成分随着睡眠的加深,逐渐增大,REM 期则处于 S1 期和 S2 期之间。这一变化规律可以从噪声水平的角度来解释。清醒时大脑从外界接受的信息量较大,神经细胞活动的随机性较强,因此噪声水平较高,主体成分不突出;睡眠时,神经系统并不是完全停止活动,但与清醒状态比较,大脑从外界接受的信息量必然要减少,神经细胞活动的有序性增加,脑电的类周期活动增强,因此噪声水平降低,主成分增加;REM 期虽然处于深睡,但大脑又恢复一定的思维活动,噪声水平介于 S1 期和 S2 期之间,因此第一主成分含量也介于 S1 期和 S2 期之间。

基于奇异值第一主成分的睡眠分期结果表明,睡眠脑电奇异值第一主成分可以很好的表征睡眠状态,能够较为准确地对睡眠过程分期。本研究中,总体睡眠分期准确率达 86.4%,略低于正确率分别为 87.7%和 87.1%的基于样本熵^[19]和模糊熵^[20]的睡眠分期方法。但该方法抗噪性强,在提取特征时,不需要对睡

眠脑电数据进行预处理,计算量大幅度减少,且特征提取的方法简单,得到的分期结果也较为满意。此外,该方法通过支持向量机分类,仅使用了 1 导脑电数据,由于在实际应用中,减少患者头部数据采集电极的数量会在很大程度上降低干扰睡眠的不利因素,对自然睡眠监测的准确性也会有很大提高,并且较少的数据量也会提高分期的速度。因此,该方法在保证分期准确率的同时,极大地提高了睡眠分期的效率。

目前,睡眠脑电分期研究一般只是针对离线脑电数据的处理,而在一些临床研究健康保障项目中需要进行实时的睡眠分期,例如航天员的实时睡眠监测等。分期速度过慢,效率过低的睡眠分期方法显然不适用于睡眠的实时分期,而本文提出的方法则克服了这一缺点。因此,本研究的结果,为睡眠的实时分期技术提供了一种新的方法。

参考文献(References)

- [1] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects[M]. Washington D C: Government Printing Office, Public Health Service, 1968: 3-7
- [2] 李延军,宏峰,严洪,等.在轨睡眠质量评价的研究进展[J].航天医学与医学工程,2012,25(6): 458-462
- [3] Li Yan-jun, Hong Feng, Yan Hong, et al. Research progress on sleep quality evaluation on-orbit[J]. Space Medicine & Medical Engineering, 2012, 25(6): 458-462
- [4] Estrada E, Nazeran H, Nava P, et al. EEG feature extraction for classification of sleep stages[C]. Proceedings of the 26th Annual International Conference. San Francisco, CA, USA: IEEE EMBS. 2004: 196-199
- [5] Romero S, Ma anas MA, Barbanoj MJ. A comparative study of automatic techniques for ocular artifacts reduction in spontaneous EEG signals based on clinical target variables: a simulation case[J]. Comput Biol Med, 2008, 38(3): 348-360
- [6] Kumar P, Arumuganathan R, Sivakumar K, et al. A wavelet based statistical method for de-noising of ocular artifacts in EEG signals[C]. International Journal of Computer Science and Network Security, 2008, 8(9): 87-91
- [7] Shao Shiyun, Shen Kaiquan, Ong Chongjin, et al. Automatic EEG artifact removal: a weighted support vector machine approach with error correction[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2009, 56(2): 336-344
- [8] Hallez H, De Vos M, Vanrumste B, et al. Removing muscle and eye artifacts using blind source separation techniques in ictal EEG source imaging[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(7): 1262-1272
- [9] Crespo-Garcia M, Atienza M, Cantero JL. Muscle artifact removal from human sleep EEG by using independent component analysis[J]. Ann Biomed Eng, 2008, 36(3): 467-475
- [10] Park H, Han J, Jeong D, et al. A study on the elimination of the ECG

- artifact in the polysomnographic EEG and EOG using AR model[C]. Proceedings of the 20th Annual International Conference. Hong Kong SAR, China: IEEE Engineering Medicine Biology Society, 1998: 1632-1635
- [10] Park H, Jeong D, Park K. Automated detection and elimination of periodic ECG artifacts in EEG using the energy interval histogram method[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2002, 49(12): 1526-1533
- [11] Gao J, Sultan H, Tung W, et al. Denoising nonlinear time series by adaptive filtering and wavelet shrinkage: a comparison [J]. IEEE Signal Processing Letters, 2010, 17(3): 237-240
- [12] 杜晓燕, 李颖杰, 朱怡盛, 等. 脑电信号伪迹去除的研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2008, 25(2): 464-471
Du Xiao-yan, Li Ying-jie, Zhu Yi-sheng, et al. Removal of artifacts from EEG signal[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2008, 25(2): 464-471
- [13] Broomhead DS, King GP. Extracting qualitative dynamics from experimental data[J]. Physica D, 1986, 20(8): 217-236
- [14] Albano A M, Muench J, et al. Singular value decomposition and the grassberger procaccia algorithm[J]. Physical Review A, 1988, 40(8): 3017-3026
- [15] 孟欣, 徐京华, 顾凡及. 癫痫病人脑电信号的奇异谱 [J]. 生物物理学报, 2001, 17(1): 86-90
Meng Xin, Xu Jing-hua, Gu Fan-ji. The singular spectrum of EEG from epileptic patients[J]. Acta Biophysica Sinica, 2001, 17(1): 86-90
- [16] Hsu.C.-W and Lin.C.-J. A comparison of methods for multi-class support vector machines[J]. IEEE Transactions on Neural Networks, 2002, 13(2): 415-425
- [17] 葛家怡, 周鹏, 赵欣, 等. 基于支持向量机的睡眠结构分期研究[J]. 计算机工程与应用, 2008, 44(8): 5-8
Ge Jia-yi, Zhou Peng, Zhao Xin, et al. Study of sleep architecture stage based on support vector machines [J]. Computer Engineering and Applications, 2008, 44(8): 5-8
- [18] 李亚安, 徐德民, 张效民. 舰船混沌信号的奇异系统分析研究[J]. 兵工学报, 2002, 23(1): 102-105
Li Ya-an, Xu De-min, Zhang Xiao-min. Chaotic signals of ships based on the singular system analysis [J]. Acta Armamentarii, 2002, 23(1): 102-105
- [19] 沈跃, 刘慧, 谢洪波, 等. 基于贝叶斯相关向量机的脑电睡眠分期[J]. 江苏大学学报, 2011, 32(3): 325-329
Shen Yue, Liu Hui, Xie Hong-bo, et al. Classification of EEG sleep stage based on bayesian relevance vector machine[J]. Journal of Jiangsu University, 2011, 32(3): 325-329
- [20] 刘慧, 谢洪波, 和卫星, 等. 基于模糊熵的脑电睡眠分期特征提取与分类[J]. 数据采集与处理, 2010, 25(4): 484-489
Liu Hui, Xie Hong-bo, He Wei-xing, et al. Characterization and classification of EEG sleep stage based on fuzzy entropy[J]. Journal of Data Acquisition & Processing, 2010, 25(4): 484-489

(上接第 1353 页)

- [17] Takizawa K, Takashima A, Kimura A, et al. A phase II clinical trial of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of undifferentiated type: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1009/1010[J]. Jpn J Clin Oncol, 2013, 43(1): 87-91
- [18] Kang KJ, Kim KM, Kim JJ, et al. Gastric extremely well-differentiated intestinal-type adenocarcinoma: a challenging lesion to achieve complete endoscopic resection[J]. Endoscopy, 2012, 44(10): 949-952
- [19] Uno K, Iijima K, Koike T, et al. Endoscopic submucosal dissection combined with endoscopic injection sclerotherapy for early gastric cancer on gastric fundal varices[J]. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech, 2012, 22(4): e226-229
- [20] Jeong JY, Oh YH, Yu YH, et al. Does submucosal fibrosis affect the results of endoscopic submucosal dissection of early gastric tumors [J]. Gastrointest Endosc, 2012, 76(1): 59-66
- [21] Li G, Zhang Y, Qian Y, Zhang H, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF- κ B/HIF-1 α pathway[J]. Mol Immunol, 2013, 53(3): 227-236
- [22] Mali AV, Wagh UV, Hegde MV, et al. In vitro anti-metastatic activity of enterolactone, a mammalian lignan derived from flax lignan, and down-regulation of matrix metalloproteinases in MCF-7 and MDA MB 231 cell lines[J]. Indian J Cancer, 2012, 49(1): 181-187
- [23] Mishra A, Srivastava A, Mittal T, et al. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(19-20): 1668-1674
- [24] Apostolidou E, Paraskeva E, Gourgoulis K, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 increase permeability of sheep pleura in vitro[J]. BMC Physiol, 2012, 12: 2