

# 基于回归分析法建立慢性阻塞性肺疾病急性加重风险预测模型与验证

王明航<sup>1,2</sup> 蔡坤坤<sup>2</sup> 施丁莉<sup>2</sup> 屠新敏<sup>2</sup> 赵欢欢<sup>2</sup> 李素云<sup>1,2</sup> 李建生<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>河南中医药大学第一附属医院呼吸科, 郑州 450000; <sup>2</sup>河南中医药大学呼吸疾病诊疗与新药研发省部共建协同创新中心, 河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450046

通信作者: 李建生, Email: li\_js8@163.com

**【摘要】** **目的** 采用回归分析法建立慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)风险预测模型, 并进行验证。**方法** 回顾性分析前期 4 项已完成的多中心大样本随机对照试验中 1 326 例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者进入稳定期、随访 6 个月时的危险因素及急性加重情况。应用转换-随机数字生成器从 1 326 例病例中随机抽取约 80% 为模型组( $n=1\ 074$ ), 约 20% 为验证组( $n=252$ )。选取模型组数据, 采用 Logistic 回归分析法筛选 AECOPD 的独立危险因素, 并建立 AECOPD 风险预测模型; 将模型组与验证组数据分别代入模型, 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 对风险预测模型预测 AECOPD 的效能进行验证。**结果** 模型组与验证组患者在一般资料(性别、吸烟情况、合并症、文化程度等)、体重指数(BMI)分级、肺功能[1 秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)等]、疾病情况(近 1 年急性加重次数及持续时间、病程等)、生存质量量表[ COPD 评估量表(CAT)等]和临床症状(咳嗽、胸闷等)方面差异均无统计学意义, 说明两组数据有较好的同质性, 可以用验证组病例验证通过模型组数据建立的风险预测模型预测 AECOPD 的效能。Logistic 回归分析显示, 性别[优势比( $OR$ )=1.679, 95% 可信区间(95% $CI$ )为 1.221~2.308,  $P=0.001$ ]、BMI 分级( $OR=0.576$ , 95% $CI$  为 0.331~1.000,  $P=0.050$ )、FEV1( $OR=0.551$ , 95% $CI$  为 0.352~0.863,  $P=0.009$ )、急性加重次数( $OR=1.344$ , 95% $CI$  为 1.245~1.451,  $P=0.000$ )和急性加重持续时间( $OR=1.018$ , 95% $CI$  为 1.002~1.034,  $P=0.024$ )是 AECOPD 的独立危险因素; 根据回归分析结果构建 AECOPD 风险预测模型: 急性加重概率  $P=1/(1+e^{-x})$ ,  $x=-3.274+0.518 \times \text{性别}-0.552 \times \text{BMI 分级}+0.296 \times \text{急性加重次数}+0.018 \times \text{急性加重持续时间}-0.596 \times \text{FEV1}$ 。经 ROC 曲线分析验证, 模型组 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.740, 验证组 AUC 为 0.688; 模型的约登指数最大值为 0.371, 对应预测概率的最佳临界值为 0.197, 敏感度为 80.1%, 特异度为 57.0%。**结论** 基于回归分析法建立的 AECOPD 风险预测模型对 COPD 患者急性加重风险具有中等水平的预测效能, 可在一定程度上辅助临床诊疗决策。

**【关键词】** 风险预测模型; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; Logistic 回归分析; 受试者工作特征曲线

**基金项目:** 国家自然科学基金(81873278, 81473649); 河南省中医药科学研究专项(2018JDZX113, 2017ZY1012); 河南省特色学科中医学学科建设项目(STS-ZYX-2017001, STS-ZYX-2019027)

**临床试验注册:** 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100042013

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200720-00534

## Establishment and verification of risk prediction model of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease based on regression analysis

Wang Minghang<sup>1,2</sup>, Cai Kunkun<sup>2</sup>, Shi Dingli<sup>2</sup>, Tu Xinmin<sup>2</sup>, Zhao Huanhuan<sup>2</sup>, Li Suyun<sup>1,2</sup>, Li Jiansheng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; <sup>2</sup>Respiratory Disease Diagnosis and Treatment and New Drug Research and Development Provincial and Ministry Co-built Collaborative Innovation Center, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Diseases, Zhengzhou 450046, Henan, China

Corresponding author: Li Jiansheng, Email: li\_js8@163.com

**【Abstract】** **Objective** To establish a risk prediction model for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) using regression analysis and verify the model. **Methods** The risk factors and acute exacerbation of 1 326 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who entered the stable phase and followed up for 6 months in the four completed multi-center large-sample randomized controlled trials were retrospectively analyzed. Using the conversion-random number generator, about 80% of the 1 326 cases were randomly selected as the model group ( $n=1\ 074$ ), and about 20% were the verification group ( $n=252$ ). The data from the model group were selected, and Logistic regression analysis was used to screen independent risk factors for AECOPD, and an AECOPD risk prediction model was established; the model group and validation group data were substituted into the model, respectively, and the receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn to verify the effectiveness of the risk prediction model in predicting AECOPD. **Results** There were no statistically significant differences in general information (gender, smoking status, comorbidities, education level, etc.), body mass index (BMI) classification, lung function [forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), etc.], disease status (the number and

duration of acute exacerbation in the past year, duration of disease, etc.), quality of life scale [COPD assessment test (CAT), etc.] and clinical symptoms (cough, chest tightness, etc.) between the model group and the validation group. It showed that the two sets of data had good homogeneity, and the cases in the validation group could be used to verify the effectiveness of the risk prediction model established through the model group data to predict AECOPD. Logistic regression analysis showed that gender [odds ratio (OR) = 1.679, 95% confidence interval (95%CI) was 1.221–2.308,  $P = 0.001$ ], BMI classification (OR = 0.576, 95%CI was 0.331–1.000,  $P = 0.050$ ), FEV1 (OR = 0.551, 95%CI was 0.352–0.863,  $P = 0.009$ ), number of acute exacerbation (OR = 1.344, 95%CI was 1.245–1.451,  $P = 0.000$ ) and duration of acute exacerbation (OR = 1.018, 95%CI was 1.002–1.034,  $P = 0.024$ ) were independent risk factors for AECOPD. A risk prediction model for AECOPD was constructed based on the results of regression analysis: probability of acute exacerbation ( $P = 1/(1+e^{-x})$ ,  $x = -3.274 + 0.518 \times \text{gender} - 0.552 \times \text{BMI classification} + 0.296 \times \text{number of acute exacerbation} + 0.018 \times \text{duration of acute exacerbation} - 0.596 \times \text{FEV1}$ ). The ROC curve analysis verified that the area under ROC curve (AUC) of the model group was 0.740, the AUC of the verification group was 0.688; the maximum Youden index of the model was 0.371, the corresponding best cut-off value of prediction probability was 0.197, the sensitivity was 80.1%, and the specificity was 57.0%. **Conclusion** The AECOPD risk prediction model based on the regression analysis method had a moderate predictive power for the acute exacerbation risk of COPD patients, and could assist clinical diagnosis and treatment decision in a certain degree.

**【Key words】** Risk prediction model; Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Logistic regression analysis; Receiver operating characteristic curve

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81873278, 81473649); Henan Provincial Chinese Medicine Science Research Project of China (2018JDZX113, 2017ZY1012); Subject Construction Project of Traditional Chinese Medicine of Henan Province of China (STS-ZYX-2017001, STS-ZYX-2019027)

**Trial Registration:** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100042013

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200720-00534

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见病、多发病,其特征是持续气流受限,通常由暴露于有毒气体或颗粒引起的气道和(或)肺泡异常所致<sup>[1]</sup>。COPD 急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)为呼吸症状急性恶化,导致患者需要额外治疗<sup>[2]</sup>。COPD 患者每年约发生 0.5~3.5 次急性加重<sup>[3]</sup>,频繁发生的急性加重会加快患者疾病进展<sup>[4]</sup>,使患者肺功能恶化<sup>[5]</sup>、生活质量更差<sup>[6]</sup>等。导致 AECOPD 发生的影响因素较多,主要涉及疾病情况、肺功能、临床症状、生物学指标和生存质量等<sup>[7-10]</sup>。基于本研究团队前期的国家科技支撑计划项目(2006BAI04A13-2)、中医药行业科研专项(201107002)、河南省中原学者项目(132101510003)、河南省高校科技创新团队项目(15IRTSTHN021)分别开展了 COPD 稳定期患者的中西医结合治疗方案、早期辨证治疗方案、中医治疗方案推广应用、治疗方案比较效益研究内容,证实了中医治疗方案能够减少 AECOPD 的发生,改善临床症状和呼吸困难,提高运动耐力和生存质量;同时发现导致 COPD 反复急性加重的危险因素较多,但缺乏系统研究。因此,本研究旨在整合上述 4 个项目的临床研究数据进行回顾性分析,科学筛选危险因素,构建风险预警模型,为 AECOPD 风险预测、指导临床决策、减少 AECOPD 的发生提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源与风险预警指标的筛选:**本研究内容

来自国家自然科学基金项目(81473649),已经过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审批(审批号:2015HL-056),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR 2100042013)。采用回顾性研究设计方法,数据来源于 4 个多中心大样本随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究项目<sup>[11-12]</sup>(部分数据尚未发表),共计 1 326 例 COPD 患者,记录其进入稳定期、随访 6 个月时的危险因素及急性加重情况。4 个研究项目基于临床研究数据,采用频数分布、 $t$  检验、Spearman 相关分析及 Logistic 回归分析法进行数据分析,筛选出 AECOPD 风险预警指标,包括:一般资料(性别、吸烟情况、合并症、文化程度等),体重指数(body mass index, BMI)分级,肺功能[1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)等],疾病情况(近 1 年急性加重次数及持续时间、病程等),生存质量量表[COPD 评估量表(COPD assessment test, CAT)等],临床症状(咳嗽、胸闷等)。**1.2 风险预测模型的建立与验证:**优化 AECOPD 危险因素后,用 SPSS 23.0 软件转换-随机数字生成器从 1 326 例病例中抽取约 80% 为模型组( $n=1 074$ ),约 20% 为验证组( $n=252$ )。取模型组数据,用 Logistic 回归法筛选出 AECOPD 的独立危险因素,构建风险预测模型,将模型组和验证组数据代入模型,分析随访 6 个月时 AECOPD 发生的实测值和预测值,计算敏感度、特异度,使用受试者工作特征曲线(receiver

operator characteristic curve, ROC 曲线)及 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)判断模型评估能力;根据“约登指数最高”原则获得最佳临界值。**1.3 统计学分析:**应用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,模型组与验证组风险预警指标的比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数) [ $M(Q_L, Q_U)$ ]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用二元 Logistic 回归分析法建立 AECOPD 风险预测模型;绘制 ROC 曲线,记录 AUC 以评估模型的预测能力。显著性水准设为 0.05(双侧), $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 模型组与验证组风险预警指标对比(表 1):**经检验,两组在一般资料、BMI 分级、肺功能、疾病情况、生存质量量表、临床症状等方面差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),说明两组数据同质性较好,可以用验证组病例验证通过模型组数据建立的风险预测模型对 AECOPD 的预测效能。

**2.2 Logistic 回归分析法建立风险预测模型(表 2):**结合各因素 *P* 值和优势比(odds ratio, OR)得出,性别、BMI 分级、FEV1、急性加重次数和持续时间是 AECOPD 发生的独立危险因素(BMI 分级 *P* 值为临界值,结合临床经验视为危险因素),FVC、COPD 疗效满意度问卷(efficacy satisfaction questionnaire for COPD,

ESQ-COPD)工作生活能力和咳嗽是保护因素。根据回归分析结果建立 AECOPD 风险预测模型:急性加重概率  $P = 1 / (1 + e^{-x})$ ,  $x = -3.274 + 0.518 \times \text{性别} - 0.552 \times \text{BMI 分级} + 0.296 \times \text{急性加重次数} + 0.018 \times \text{急性加重持续时间} - 0.596 \times \text{FEV1}$ , *e* 为自然对数。

**表 2 AECOPD 危险因素的二元 Logistic 回归分析**

协变量	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
性别	0.518	0.162	10.167	0.001	1.679	1.221 ~ 2.308
BMI 分级	-0.552	0.282	3.839	0.050	0.576	0.331 ~ 1.000
FEV1	-0.596	0.229	6.792	0.009	0.551	0.352 ~ 0.863
FVC	0.556	0.122	20.895	0.000	1.744	1.374 ~ 2.214
急性加重次数	0.296	0.039	56.968	0.000	1.344	1.245 ~ 1.451
急性加重持续时间	0.018	0.008	5.082	0.024	1.018	1.002 ~ 1.034
ESQ-COPD 工作生活能力	0.094	0.034	7.799	0.005	1.099	1.029 ~ 1.174
咳嗽	-0.304	0.099	9.420	0.002	0.738	0.607 ~ 0.896
常量	-3.274	0.825	15.734	0.000	0.038	

注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, BMI 为体重指数, FEV1 为 1 秒用力呼气容积, FVC 为用力肺活量, ESQ-COPD 为慢性阻塞性肺疾病疗效满意度问卷, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间;空白代表无此项

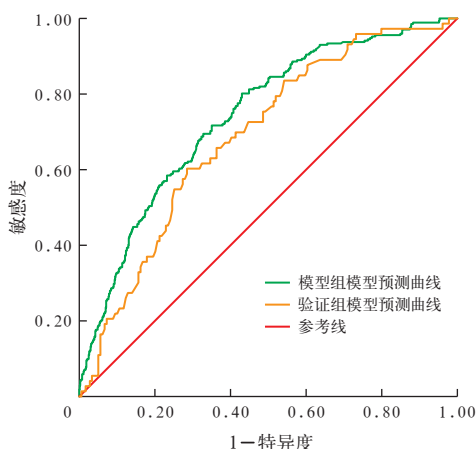
**2.3 风险预测模型的评价及验证(图 1;表 3):**将模型组和验证组数据分别代入上述模型中,以 6 个月是否发生急性加重为状态变量,预测概率为检验变量,绘制两组 ROC 曲线,模型组 AUC 为 0.740,验证组 AUC 为 0.688,提示该风险模型预测水平中等。模型约登指数最大值为 0.371,对应预测概率的最佳临界值为 0.197,敏感度为 80.1%,特异度为 57.0%。

**表 1 AECOPD 风险预测模型组与其验证组 COPD 患者各项 AECOPD 风险预测指标比较**

组别	例数 (例)	性别(例)		吸烟 (例)	合并症 (例)	BMI 分级(例)		文化程度(例)					肺功能分级(例)			
		男性	女性			消瘦	正常	小学及以下	初中	高中	大专	本科及以上	I 级	II 级	III 级	IV 级
模型组	1 074	752	322	615	207	71	1 003	458	282	179	104	51	53	376	517	128
验证组	252	174	78	140	57	24	228	98	72	41	23	18	15	82	124	31
$\chi^2$ 值		0.091	0.243	1.432	2.604				0.592					0.024		
<i>P</i> 值		0.762	0.622	0.231	0.107				0.442					0.876		
组别	例数 (例)	FEV1 (L, $\bar{x} \pm s$ )	FVC (L, $\bar{x} \pm s$ )	急性加重次数 [次, $M(Q_L, Q_U)$ ]	急性加重持续时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ ]	病程 (月, $\bar{x} \pm s$ )	6MWD (m, $\bar{x} \pm s$ )	mMRC (分, $\bar{x} \pm s$ )	CAT 总分 (分, $\bar{x} \pm s$ )							
模型组	1 074	1.36 ± 0.45	2.69 ± 0.86	2(1, 3)	8.55(0, 13.00)	161.32 ± 137.99	357.69 ± 89.46	1.74 ± 0.87	10.57 ± 4.01							
验证组	252	1.36 ± 0.44	2.70 ± 0.86	1(1, 3)	8.55(0, 14.00)	148.03 ± 122.21	368.81 ± 85.36	1.63 ± 0.89	11.03 ± 4.35							
<i>t</i> / <i>Z</i> 值		0.051	-0.162	-0.003	-1.808	1.515	-1.791	1.825	-1.618							
<i>P</i> 值		0.959	0.871	0.998	0.071	0.130	0.074	0.068	0.106							
组别	例数 (例)	COPD-PRO 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )		ESQ-COPD 评分(分, $\bar{x} \pm s$ )		临床症状评分(分, $\bar{x} \pm s$ )										
		临床症状	总分	临床症状	工作生活能力	总分	咳嗽	气短	胸闷	乏力						
模型组	1 074	38.09 ± 5.06	50.10 ± 5.50	14.38 ± 2.34	15.37 ± 2.51	54.59 ± 7.32	1.43 ± 0.76	1.35 ± 0.69	1.47 ± 0.74	1.16 ± 0.70						
验证组	252	38.08 ± 5.60	49.99 ± 6.12	14.38 ± 2.46	15.23 ± 2.29	54.43 ± 7.48	1.40 ± 0.84	1.30 ± 0.68	1.48 ± 0.81	1.12 ± 0.75						
<i>t</i> 值		0.022	0.276	0.015	0.793	0.299	0.458	1.027	-0.107	0.846						
<i>P</i> 值		0.983	0.783	0.988	0.428	0.765	0.647	0.304	0.915	0.398						

注:从前期 4 个多中心大样本随机对照试验研究项目的 1 326 例病例中随机抽取约 80% 为模型组( $n = 1 074$ ),约 20% 为验证组( $n = 252$ ); AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重, BMI 为体重指数, FEV1 为 1 秒用力呼气容积, FVC 为用力肺活量, 6MWD 为 6 min 步行距离, mMRC 为改良呼吸困难评分, CAT 为慢性阻塞性肺疾病(COPD)评估量表, COPD-PRO 为 COPD 患者报告结局量表, ESQ-COPD 为 COPD 疗效满意度问卷





注:从前期4个多中心大样本随机对照试验研究项目的1326例病例中随机抽取约80%为模型组( $n=1074$ ),约20%为验证组( $n=252$ );AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重,COPD为慢性阻塞性肺疾病,ROC曲线为受试者工作特征曲线

图1 AECOPD风险预测模型预测模型组与其验证组COPD患者发生急性加重的ROC曲线

表3 AECOPD风险预测模型对模型组与其验证组COPD患者发生急性加重的预测能力

组别	AUC	95%CI	P值	敏感度 (%)	特异度 (%)	正确率 (%)
模型组	0.740	0.707 ~ 0.773	0.000	19.9	94.5	75.6
验证组	0.688	0.619 ~ 0.757	0.000	0	100.0	71.0

注:AECOPD为慢性阻塞性肺疾病急性加重,COPD为慢性阻塞性肺疾病,AUC为受试者工作特征曲线下面积,95%CI为95%可信区间

### 3 讨论

AECOPD患者经恰当治疗后,症状多有明显缓解,但肺功能仍呈进行性下降,故减少AECOPD是COPD防治的关键环节,准确评估COPD病情有助于识别并预防AECOPD的发生,对提高患者生活质量、减轻经济负担、优化医疗资源分配具有重要意义。

#### 3.1 相关危险因素与AECOPD

**3.1.1 性别:**研究表明,女性较男性对烟草的反应更加敏感<sup>[13-14]</sup>;在相同吸烟环境暴露下,女性COPD患者的小气道病变较男性更加严重<sup>[15]</sup>。这可能是性别影响COPD患者发生急性加重的原因之一。

**3.1.2 BMI分级:**BMI下降、骨骼肌功能障碍等是COPD患者常见的合并症<sup>[16]</sup>。Oh等<sup>[17]</sup>证实,频繁急性加重的COPD患者与非急性加重者相比有较低的BMI、更严重的气流受限(FEV1和FEV1/FVC较低)。汪江等<sup>[18]</sup>研究发现,AECOPD组BMI显著低于稳定组,并证实BMI是AECOPD的危险因素之一。

**3.1.3 急性加重次数及持续时间:**Hurst等<sup>[10]</sup>认为,急性加重次数增加与前一年发生急性加重事件等有关,且前一年发生急性加重次数 $\geq 2$ 次者急性加

重的风险较未发生急性加重者高5.72倍。2017年COPD全球倡议指出,既往发生急性加重事件是频繁急性加重(每年 $\geq 2$ 次)最好的预测指标。研究者提出,AECOPD常呈时间聚集性,患者经历一次急性加重后,再次加重的可能性会增加<sup>[10,19]</sup>。

**3.1.4 肺功能:**2014年COPD全球倡议指出,COPD患者发生急性加重风险评估的方法包括肺功能和急性加重病史。AECOPD患者很难进行肺功能检查,FEV1 $< 1$ L常提示严重的急性加重<sup>[20]</sup>。Hurst等<sup>[10]</sup>认为,急性加重次数增加与FEV1等有关,与本研究中FEV1是AECOPD独立危险因素结论一致。本研究得出FVC是保护因素的结论,与国内外研究者认为肺功能越差发生急性加重风险越大的结论不一致,这可能是本研究纳入的部分AECOPD患者因咳嗽、胸闷等导致不能很好地配合肺功能检查所致。

**3.1.5 临床症状:**Burgel等<sup>[9]</sup>发现,有咳嗽、咳痰等症状的COPD患者更可能发生急性加重。Koo等<sup>[21]</sup>证实,慢性咳嗽与AECOPD的发生风险显著相关。本研究提示,有咳嗽症状的COPD患者发生急性加重的可能性是无咳嗽症状者的0.738倍,这与既往研究结果不一致<sup>[9-10,22]</sup>,可能是部分患者发生咳嗽后即进行干预,进而减少了急性加重的发生。

**3.1.6 ESQ-COPD工作生活能力:**刘青<sup>[23]</sup>研究发现,ESQ-COPD量表是一种简单有效的COPD测评工具,也同样能较好地应用于急性加重患者。本研究结果提示,ESQ-COPD工作生活能力评分在正常范围内的COPD患者发生急性加重的可能性是分值下降者的1.099倍。目前国内外关于ESQ-COPD评分在AECOPD患者评估中应用的研究较少,需要深入研究进一步对该结论进行验证。

**3.2 风险预测模型建立的意义及应用:**综合分析影响AECOPD发生的危险因素,建立敏感度高和特异度好的预测模型有利于重点关注到相关危险因素,对临床医师评判患者病情、合理制定COPD临床治疗方案和减少AECOPD的发生具有临床实践意义。Logistic回归分析方法目前已广泛应用于医学生物领域,如分析疾病影响因素、危险因素和预测某种疾病发生概率等<sup>[24]</sup>。影像学风险预测模型提高了对孤立性肺结节良恶性诊断的准确性及稳定性<sup>[25]</sup>;Nichols和Brown<sup>[26]</sup>用危险因素评分法建立了糖尿病发病风险模型,能较好地预测人群未来10年糖尿病发病风险;李蕾等<sup>[27]</sup>采用Logistic回归法筛选出类风湿关节炎危险因素,建立了早期诊断模型。本

研究基于 Logistic 回归分析方法构建的风险预测模型对 AECOPD 发生风险具有中等水平的预测效果,可在一定程度上对 COPD 患者发生急性加重的风险进行评估,以辅助临床医生作出更准确的决策。

本研究为回顾性数据分析,危险因素中未纳入生物学指标,限制了风险模型的预测效果。今后将开展前瞻性研究,进一步筛选生物学指标(如嗜酸粒细胞等),不断对模型进行优化,提高模型预测的敏感度和特异度,为临床诊疗决策提供更多帮助。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 陈亚红. 2018 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防全球策略解读 [J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9 (12): 15-22. DOI: 10.12037/YXQY.2017.12-05.  
Chen YH. Interpretation of global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2018 report [J/CD]. Chin J Front Med Sci (Electronic Version), 2017, 9 (12): 15-22. DOI: 10.12037/YXQY.2017.12-05.
- [2] 陈亚红. 2017 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防的全球策略解读 [J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9 (1): 37-47. DOI: 10.12037/YXQY.2017.01-06.  
Chen YH. Interpretation of global initiative for chronic obstructive lung disease global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2017 report [J/CD]. Chin J Front Med Sci (Electronic Version), 2017, 9 (1): 37-47. DOI: 10.12037/YXQY.2017.01-06.
- [3] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017 年更新版)[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37 (14): 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.  
Expert Group for Diagnosis and Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) (updated in 2017) [J]. Int J Respir, 2017, 37 (14): 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.
- [4] Hansel TT, Barnes PJ. New drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lancet, 2009, 374 (9691): 744-755. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61342-8.
- [5] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2002, 57 (10): 847-852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- [6] Llor C, Molina J, Naberan K, et al. Exacerbations worsen the quality of life of chronic obstructive pulmonary disease patients in primary healthcare [J]. Int J Clin Pract, 2008, 62 (4): 585-592. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01707.x.
- [7] Calverley PM, Tetzlaff K, Dusser D, et al. Determinants of exacerbation risk in patients with COPD in the TIOSPIR study [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 3391-3405. DOI: 10.2147/COPD.S145814.
- [8] Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177 (1): 19-26. DOI: 10.1164/rccm.200707-9730C.
- [9] Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects [J]. Chest, 2009, 135 (4): 975-982. DOI: 10.1378/chest.08-2062.
- [10] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (12): 1128-1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
- [11] Li SY, Li JS, Wang MH, et al. Effects of comprehensive therapy based on traditional Chinese medicine patterns in stable chronic obstructive pulmonary disease: a four-center, open-label, randomized, controlled study [J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 197. DOI: 10.1186/1472-6882-12-197.
- [12] Wang M, Li J, Li S, et al. Effect of traditional Chinese medicine on outcomes in patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial [J]. Trials, 2012, 13: 109. DOI: 10.1186/1745-6215-13-109.
- [13] Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (4): 414-420. DOI: 10.1164/rccm.201011-1928OC.
- [14] Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study [J]. Eur Respir J, 2010, 36 (5): 1034-1041. DOI: 10.1183/09031936.00165409.
- [15] Tam A, Chung A, Wright JL, et al. Sex differences in airway remodeling in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193 (8): 825-834. DOI: 10.1164/rccm.201503-0487OC.
- [16] Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187 (7): 728-735. DOI: 10.1164/rccm.201209-1665OC.
- [17] Oh YM, Sheen SS, Park JH, et al. Emphysematous phenotype is an independent predictor for frequent exacerbation of COPD [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2014, 18 (12): 1407-1414. DOI: 10.5588/ijtld.14.0205.
- [18] 汪江, 杨亚东, 余秋芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床特征及相关因素分析 [J]. 河北医药, 2017, 39 (2): 264-265, 268. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.02.031.  
Wang J, Yang YD, She QF, et al. Clinical characteristics and related factors of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Hebei Med J, 2017, 39 (2): 264-265, 268. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.02.031.
- [19] Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, et al. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179 (5): 369-374. DOI: 10.1164/rccm.200807-1067OC.
- [20] 钱瑜琳. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 48 例临床分析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11 (5): 649-650. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.032.  
Qian YL. Clinical analysis of 48 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lab Med Clinic, 2014, 11 (5): 649-650. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.032.
- [21] Koo HK, Park SW, Park JW, et al. Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2018, 13: 1793-1801. DOI: 10.2147/COPD.S153821.
- [22] Tashkin D, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT trial) [J]. Rev Port Pneumol, 2009, 15 (1): 137-140. DOI: 10.1016/S0873-2159(15)30121-5.
- [23] 刘青. COPD 患者疗效满意度问卷在 AECOPD 中的适用性评价 [D]. 郑州: 河南省中医药大学, 2013.  
Liu Q. Evaluation of the applicability of COPD patients satisfaction questionnaire in AECOPD [D]. Zhengzhou: Henan University of Chinese Medicine, 2013.
- [24] 李智伯, 高心晶, 王东浩, 等. 呼吸综合指数预测慢性阻塞性肺疾病急性加重机械通气患者脱机结果的多中心研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (6): 339-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.006.  
Li ZB, Gao XJ, Wang DH, et al. A multicenter study of respiratory multiple index in predicting weaning from mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (6): 339-342. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.006.
- [25] 程远. 孤立性肺结节 18F-FDG PET/CT 风险预测模型建立及模型效能对比验证 [D]. 青岛: 青岛大学, 2018.  
Cheng Y. Establishment and validation of 18F-FDG PET/CT risk prediction model for solitary pulmonary nodules [D]. Qingdao: Qingdao University, 2018.
- [26] Nichols GA, Brown JB. Validating the framingham offspring study equations for predicting incident diabetes mellitus [J]. Am J Manag Care, 2008, 14 (9): 574-580.
- [27] 李蕾, 王洪源, 赵金霞, 等. Logistic 回归分析在建立类风湿关节炎早期诊断模型中的应用 [J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5 (10): 2940-2945. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2011.10.076.  
Li L, Wang HY, Zhao JX, et al. The application of the Logistic regression analysis in the diagnosis of early rheumatoid arthritis [J/CD]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2011, 5 (10): 2940-2945. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2011.10.076.

(收稿日期: 2020-07-20)