

慢性阻塞性肺疾病患者 6 个月内急性加重 风险预测模型的构建与验证

—— 一项基于前期研究数据的二次分析

王明航¹ 蔡坤坤¹ 施丁莉¹ 毕丽婵¹ 李建生²

¹河南中医药大学第一附属医院呼吸科, 郑州 450000; ²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 基于深度学习和反向传播算法神经网络(BP神经网络),构建慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)风险预测模型,并验证其效能。方法 基于团队前期临床研究的1326例慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的相关数据,记录并分析在稳定期、随访6个月时的急性加重情况及其风险因素。结合前期临床研究数据和专家问卷调查结果,将多因素 Logistic 回归筛选优化后的 AECOPD 独立风险因素[性别、体质量指数(BMI)分级、急性加重次数、急性加重持续时间和第1秒用力呼气容积(FEV1)],使用Python 3.6 编程语言和Tensorflow 1.12 深度学习框架搭建 BP 神经网络。采用随机抽样法,将患者按照 4:1 的比例随机抽取生成训练组和测试组,其中训练组 1061 条样本数据,测试组 265 条样本数据;训练组用于建立神经网络预测模型,测试组用于回代检验。在使用训练组数据构建神经网络模型时,将训练组按照 4:1 的比例随机分为训练集和验证集,训练集 849 条训练样本,验证集 212 条验证样本。通过调整神经网络参数及模型结构,同时结合受试者工作特征曲线下面积(AUC),筛选出最优神经网络模型,并将测试组样本数据代入模型加以验证。结果 收集团队前期临床研究中优化筛选出的 5 个 AECOPD 独立风险因素(性别、BMI 分级、急性加重次数、急性加重持续时间和 FEV1),基于深度学习和 BP 神经网络构建 AECOPD 风险预测模型。经过 10 000 次训练, AECOPD 风险预测模型在训练组验证集的准确率为 83.09%,且在训练次数达到 8 000 次时准确率基本趋于稳定,预测能力达到上限。将训练 10 000 次的 AECOPD 风险预测模型对验证集数据进行风险预测,受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析显示 AUC 为 0.803;使用该模型对测试组的数据进行风险预测时准确率为 81.69%。结论 基于深度学习和 BP 神经网络建立的 AECOPD 风险预测模型对于 COPD 患者 6 个月内急性加重具有中等水平的预测效能,能够对 AECOPD 的发生风险进行评估,辅助临床制定精准治疗方案。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 神经网络; 风险预测模型

基金项目: 国家自然科学基金(81873278); 河南省中医药科学研究专项(2018JDZX113, 2019JDZX2003); 河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020001, STG-ZYXKY-2020002)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR 2100042013

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210929-01414

Construction and verification of the risk prediction model for acute exacerbation within 6 months in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis based on previous research data

Wang Minghang¹, Cai Kunkun¹, Shi Dingli¹, Bi Lichan¹, Li Jiansheng²

¹Department of Respiratory Diseases, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China; ²Respiratory 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 construct the risk prediction model of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and verify its effectiveness based on deep learning and back propagation algorithm neural network (BP neural network). **Methods** Based on the relevant data of 1326 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the team's previous clinical study, the acute exacerbation, and its risk factors during the stable period and 6 months of follow-up were recorded and analyzed. Combined with previous clinical research data and expert questionnaire results, the independent risk factors of AECOPD after screening and optimization by multivariate Logistic regression including gender, body mass index (BMI) classification, number of acute exacerbation, duration of acute exacerbation and forced expiratory volume in one second (FEV1) were used to build the BP neural network by Python 3.6 programming language and Tensorflow 1.12 deep learning framework. The patients were randomly selected according to the ratio of 4:1 to generate the training group and the test group, of which, the training group had

1 061 sample data while the test group had 265 pieces of sample data. The training group was used to establish the prediction model of neural network, and the test group was used for back-substitution test. When using the training group data to construct the neural network model, the training group was randomly divided into training set and verification set according to the ratio of 4 : 1. There were 849 training samples in the training set and 212 verification samples in the verification set. The optimal model was screened by adjusting the parameters of the neural network and combining the area under the receiver operator characteristic curve (AUC), and the sample data of the test group was substituted into the model for verification. **Results** The independent risk factors including gender, BMI classification, number of acute exacerbation, duration of acute exacerbation and FEV1 were collected from the team's previous clinical research, and the AECOPD risk prediction model was constructed based on deep learning and BP neural network. After 10 000 training sessions, the accuracy of the AECOPD risk prediction model in the validation set of the training group was 83.09%. When the number of training times reached 8 000, the accuracy basically tended to be stable and the prediction ability reached the upper limit. The AECOPD risk prediction model trained for 10 000 times was used to predict the risk of the validation set data, and the receiver operator characteristic curve (ROC curve) analysis showed that the AUC was 0.803. When using this model to predict the risk of the data of the test group, the accuracy rate was 81.69%. **Conclusion** The risk prediction model based on deep learning and BP neural network has a medium level of prediction efficiency for acute exacerbation within 6 months in COPD patients, which can evaluate the risk of AECOPD and assist the clinic in making accurate treatment decisions.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Neural network; Risk prediction model

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81873278); Henan Provincial Special Project for Scientific Research of Traditional Chinese Medicine (2018JDZX113, 2019JDZX2003); Henan Provincial Characteristic Backbone Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine (STG-ZYXKY-2020001, STG-ZYXKY-2020002)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR 2100042013
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210929-01414

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是严重危害人类身心健康的常见呼吸系统慢性病和多发病^[1]。慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是造成患者就诊、住院、致残致死,以及疾病进展、疾病负担沉重的主要原因,可以导致患者的健康状况受损^[2]、生活质量下降^[3]及并发症增多^[4]等,从而增加患者的死亡风险^[5]。导致 AECOPD 发生的风险因素较多,包括既往急性加重、临床症状、运动耐力、肺功能、生物学指标等^[6-9],但目前关于 AECOPD 风险预测模型的研究较少,合理筛选风险因素,构建 AECOPD 风险预测模型,对于预测并减少 AECOPD 的发生、指导临床诊疗决策具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 临床数据来源:本研究为对本课题组前期临床研究数据的二次分析。研究数据来源于团队前期结项的 4 项多中心随机对照试验的数据整合,通过对 1 326 例 COPD 稳定期患者进行中医药干预研究,确证了中医治疗方案能够减少 AECOPD 的发生,分别记录患者在稳定期、随访 6 个月时的急性加重情况及其风险因素。

1.2 伦理学:本课题已经通过河南中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(审批号:2015HL-056),

同时在中国临床试验注册中心进行了注册(注册号:ChiCTR 2100042013)。

1.3 AECOPD 独立风险因素的筛选和优化:本课题组前期研究基于整合后的临床研究数据,采用频数分布、*t* 检验、Spearman 相关及 Logistic 回归法初步筛选出 AECOPD 风险因素,包括疾病情况、生物学指标、生存质量、临床症状等^[10];同时基于专家问卷调查结果^[11],采用 Logistic 回归分析方法,进一步优化初筛的 AECOPD 风险因素,优化后的 AECOPD 独立风险因素则包括性别、体质量指数(body mass index, BMI)分级、急性加重次数、急性加重持续时间和第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)^[12]。

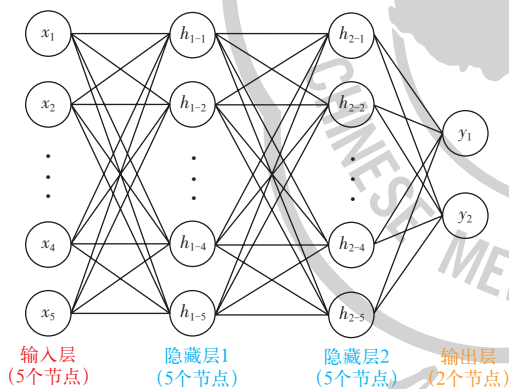
1.4 风险预测模型的建立与验证:以优化后的 5 个 AECOPD 独立风险因素为进入模型的输入变量,输出层 2 个神经元(输出[1, 0]表示急性加重,[0, 1]表示无急性加重)。采用随机抽样法,按照 4 : 1 的比例对所有病例进行随机抽取,分别生成测试组和训练组,训练组含有样本数据 1 061 条,测试组含有样本数据 265 条。前者用来搭建反向传播算法神经网络(back propagation neuron network, BP 神经网络)预测模型,后者用于回代检验。

应用训练组数据建立 BP 神经网络模型时,按照 4 : 1 的比例随机分为训练集和验证集,其中训练

集 849 条训练样本,验证集 212 条验证样本。绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线),并通过 ROC 曲线下面积(area the under ROC curve, AUC)进行最优模型的筛选,将测试组样本数据代入模型加以验证。使用 Python 3.6 编程语言、Tensorflow 1.12 深度学习框架搭建 BP 神经网络,绘制回归模型的 ROC 曲线,并记录 AUC,以评估模型的预测能力。

2 结果

2.1 风险预测模型的建立:将优化筛选出来的 5 个 AECOPD 独立风险因素作为 BP 神经网络的输入变量;通过不断实验观察不同参数的神经网络在验证集上的表现,最终得出了神经网络结构为含有 2 个隐藏层的 5-5-5-2 全连接网络(图 1),激活函数为 ReLU 函数,12 正则化参数为 0.002,学习率为 0.01,衰减率为 0.9,衰减速度为 1 000。应用 softmax 函数进行回归处理后,计算交叉熵,并作为神经网络的损失函数。

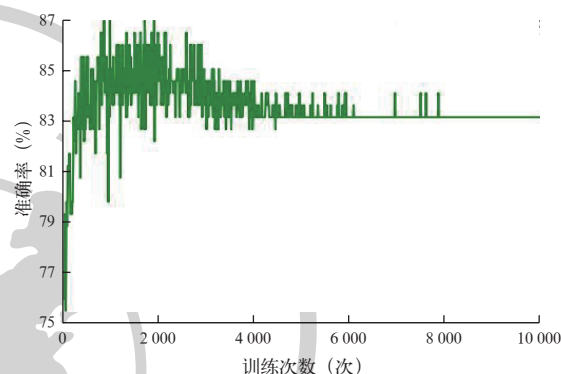


注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病; x 表示输入向量,下标值表示第 n 个向量; h 表示隐藏层,下标值表示第 n 个隐藏层的第 n 个计算节点; y 表示神经网络输出

图 1 基于反向传播算法神经网络构建的 COPD 患者 6 个月内急性加重风险预测模型结构示意图

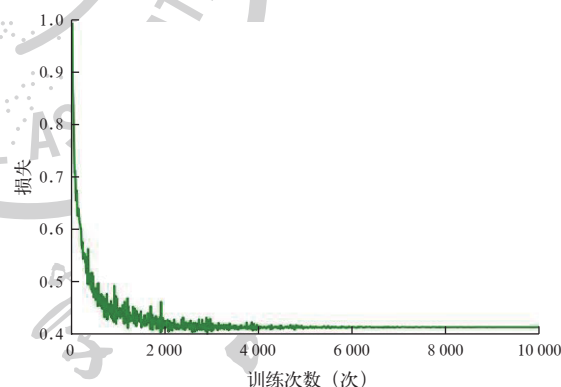
采用数学公式表示神经网络模型为: $y = f_3 \{ w_3 \times g_2 [f_2 | w_2 \times g_1 \langle f_1 (w_1 x + b_1) \rangle + b_2 |] + b_3 \}$ 。式中, y 表示神经网络输出, $f(w_1 x + b_1)$ 表示仿射变换, g 表示激活函数 (g_1 表示隐藏层 1 的激活函数, g_2 表示隐藏层 2 的激活函数); x 表示输入向量,如一条样本中包含 5 个特征,则输入的 x 是含有 5 个元素的向量; w 表示 2 个网络层之间的权重,用矩阵显示, b 为偏置向量; w_1 、 b_1 为输入层与第 1 个隐藏层的权重系数和偏置向量, w_2 、 b_2 为第 1 个隐藏层与第 2 个隐藏层间的权重系数和偏置向量, w_3 、 b_3 为第 2 个隐藏层与输出层间的权重系数和偏置向量。

2.2 AECOPD 风险预测模型结果分析:通过调整 BP 神经网络的参数及模型结构,最终筛选出最优神经网络模型。经过 10 000 次训练,模型在训练组验证集的准确率为 83.09%;图 2 显示,在训练次数达到 8 000 次时准确率基本趋于稳定;图 3 显示,模型训练过程中验证集损失(即预测值与真实值的差值)随训练次数增加而逐渐减少至趋于稳定。以上结果提示随着训练次数增加,模型的均方误差越来越小,预测能力越来越好;但达到一定训练次数后,模型的预测能力和误差并未继续提升,模型能力达到上限。



注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病

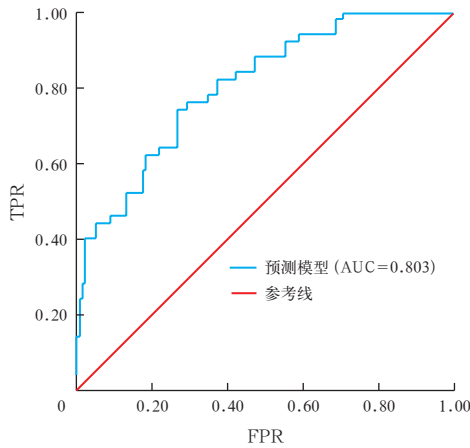
图 2 COPD 患者 6 个月内急性加重风险预测模型在验证集的准确率与训练次数的关系



注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病; 损失为预测值与真实值的差值

图 3 COPD 患者 6 个月内急性加重风险预测模型在验证集的损失与训练次数的关系

将训练 10 000 次后的模型对验证集数据进行风险预测并排序,根据预测结果排序逐一将样本作为正例进行预测,计算出真正例率(true positive rate, TPR)和假正例率(false positive rate, FPR);以 FPR 为横轴、TPR 为纵轴绘制 ROC 曲线,结果显示(图 4),AUC 达到 0.803。使用该模型对测试组的 265 条验证数据进行预测时准确率达到 81.69%。因此,该模型在预测 COPD 患者 6 个月内是否急性加重方面有一定的实用价值。



注: COPD 为慢性阻塞性肺疾病, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, TPR 为真正例率, FPR 为假正例率, AUC 为 ROC 曲线下面积

图 4 COPD 患者 6 个月内急性加重风险预测模型在验证集的 ROC 曲线

3 讨论

AECOPD 为患者呼吸症状急性恶化, 往往导致患者需要额外的治疗^[13], 每年发生约 0.5~3.5 次急性加重^[4], 是导致患者生活质量下降、加速肺功能下降^[8, 14]和疾病进展^[15]、影响预后的主要因素^[16]。目前我国关于 AECOPD 的预测研究相对较少, 研究者的关注点主要集中在患者的病死率等方面。因此, 减少急性加重的发生是 COPD 防治的关键环节, 准确评估病情有助于识别潜在急性加重患者, 积极预防 AECOPD 的发生, 对于临床诊疗、节约医疗费用等具有重要意义。

3.1 AECOPD 的独立危险因素

3.1.1 性别: 研究显示, 与男性相比, 当暴露在相同的烟雾环境时, 女性对烟草的反应会更加敏感^[17-18], 女性 COPD 患者的小气道病变更加严重^[19]。同时性别与 COPD 的不同表型具有相关性^[20], 男性患者吸烟和合并症比例更高^[21], 可能是性别成为急性加重独立风险因素的重要原因。

3.1.2 BMI: 由于营养不良和活动受限, COPD 患者常合并较低的 BMI、骨骼肌功能障碍等肺外效应^[22]。较低的 BMI 可以导致和加重 COPD 等呼吸系统疾病的发生^[23]。Marino 等^[24]对 63 例 COPD 患者进行了 6 个月的随访评估, 结果显示, 6 min 步行距离可以预测 COPD 患者的急性加重风险, 并与 BMI 和去脂体质量有一定相关性。

3.1.3 急性加重次数和持续时间: AECOPD 的反复发生是疾病进展的重要原因, 也是导致 AECOPD 再发的重要预测因子。AECOPD 常表现为时间聚集性, COPD 患者在经历过一次急性加重后, 短时间内再

次加重的可能性明显增加^[8, 25]。Bernabeu-Mora 等^[26]通过 102 例 AECOPD 患者未来 90 d 发生 AECOPD 的风险预测研究发现, 既往 1 年内因发生 AECOPD 住院次数 ≥ 2 次患者的再入院率是 < 2 次患者的 2.394 倍。2014 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014, GOLD 2014) 首次提出评估 COPD 患者急性加重风险的重要内容包肺功能和既往急性加重病史; GOLD 2017 再次强调, 既往急性加重事件是频繁 AECOPD 再发的最好的预测指标。

3.1.4 肺功能 FEV1: 肺功能是影响 AECOPD 的重要风险因素, 随着肺功能的下降, 急性加重的次数会逐渐增加, 提示肺功能与 AECOPD 具有相关性^[27]。GOLD 指南指出, 肺功能同样是评估 COPD 患者未来急性加重风险的重要内容之一。Hurst 等^[8]通过研究发现, COPD 患者急性加重的再次发生与前 1 年急性加重次数、FEV1、圣·乔治呼吸问卷 (St George respiratory questionnaire, SGRQ) 评分等因素密切相关, 肺功能越差, 气流受限程度越重, 其急性加重风险就越高。

3.2 风险预测模型的构建方法及其应用: 神经网络是基于大脑神经系统研究建立的数学模型, 具有自组织、自适应和容错能力等特点, 通过学习算法得到神经网络解决指定问题所需参数, 使输入数据通过映射得到预期的输出数据。BP 神经网络是一种单向传播多层的前馈网络^[28], 神经元则是其基本处理单元, 一般由输入层、隐藏层、输出层构成, 基本算法包含信息的前向传播和误差的反向传播两个过程^[29]。

本研究中基于本课题组前期临床研究数据和专家问卷调查结果, 将优化筛选出的 AECOPD 独立风险因素, 基于深度学习和 BP 神经网络方法, 建立了 AECOPD 风险预测模型, 并评估了模型的判别效果, 国内外尚鲜见同类的研究报道。Donach 等^[30]通过 102 例卵巢癌“高风险”女性血清肿瘤标志物, 构建了神经网络以筛选高危人群, 提示神经网络方法能达到更高的敏感度, 且不会降低特异度。李建新等^[31]回顾分析了 218 例肺癌患者的胸部 CT 特点, 结合筛选出的 6 个因素, 建立了神经网络和 Logistic 回归两种方法的肺癌病理诊断模型, 证实前者诊断准确性高于后者。

本研究中优化后的 AECOPD 独立风险因素包括性别、BMI 分级、急性加重次数、急性加重持续时间

和FEV1,并基于上述风险因素建立了AECOPD风险预测模型;同时利用AUC对所建模型进行评价,结果显示,预测模型AUC为0.803 ($0.70 < AUC \leq 0.90$)表示预测价值中等^[32],模型在验证集上的准确率达83.09%,在测试集上的准确率为81.69%;模型的预测效果均为中等水平,提示对AECOPD风险预测具有一定的指导意义。

由于本研究是基于前期临床研究数据进行的二次分析,未纳入生物学指标(炎症因子、嗜酸粒细胞等)因素,未来将开展前瞻性临床研究,进一步优化风险因素,探索建模方法,建立敏感度和特异度均高的AECOPD风险预测模型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Wang C, Xu JY, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China pulmonary health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706–1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- GLOBE Study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis [J]. *Thorax*, 2003, 58 (7): 589–593. DOI: 10.1136/thorax.58.7.589.
- 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.
- 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.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2005, 60 (11): 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
- Hogea SP, Tudorache E, Fildan AP, et al. Risk factors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14 (3): 183–197. DOI: 10.1111/crj.13129.
- 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.
- 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.
- Decramer M, Celli B, Kesten S, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9696): 1171–1178. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61298-8.
- 王明航, 陈学昂, 李晓俊, 等. 基于临床研究数据的慢性阻塞性肺疾病急性加重风险因素的筛选 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (10): 4839–4846. DOI: CNKI:SUN:BXYY.0.2019-10-105.
- 王明航, 李晓俊, 陈学昂, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重风险预警体系专家调查 [J]. *中医杂志*, 2018, 59 (20): 1735–1741. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.20.006.
- 王明航, 蔡坤坤, 施丁莉, 等. 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 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33 (1): 64–68. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200720-00534.
- 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.
- Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 653–661. DOI: 10.2147/COPD.S34186.
- Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192 (8): 943–950. DOI: 10.1164/rccm.201412-22690C.
- Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations [J]. *Clin Chest Med*, 2014, 35 (1): 157–163. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.11.001.
- Foreman MG, Zhang LN, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (4): 414–420. DOI: 10.1164/rccm.201011-19280C.
- 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.
- Tam A, Churg 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.201503-04870C.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182 (5): 598–604. DOI: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
- de Torres JP, Casanova C, Hernández C, et al. Gender and COPD in patients attending a pulmonary clinic [J]. *Chest*, 2005, 128 (4): 2012–2016. DOI: 10.1378/chest.128.4.2012.
- 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.201209-16650C.
- Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, et al. Body mass index, respiratory conditions, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respir Med*, 2015, 109 (7): 851–859. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.05.006.
- Marino DM, Marrara KT, Arcuri JF, et al. Determination of exacerbation predictors in patients with COPD in physical therapy: a longitudinal study [J]. *Braz J Phys Ther*, 2014, 18 (2): 127–136. DOI: 10.1590/s1413-35552012005000146.
- 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.200807-10670C.
- Bernabeu-Mora R, García-Guillamón G, Valera-Novella E, et al. Frailty is a predictive factor of readmission within 90 days of hospitalization for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal study [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2017, 11 (10): 383–392. DOI: 10.1177/1753465817726314.
- 王琦. 影响慢性阻塞性肺疾病急性加重相关因素临床研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2014.
- 倪玉霏, 吴昊, 韩芳芳, 等. 粗糙BP网络在葡萄病害分类中的应用 [J]. *计算机工程与应用*, 2012, 48 (29): 239–242, 248.
- Hua X, Zhang G, Yang JW, et al. Theory study and application of the BP-ANN method for power grid short-term load forecasting [J]. *ZTE Communications*, 2015, 13 (3): 2–5. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5188.2015.03.001.
- Donach M, Yu YH, Artioli G, et al. Combined use of biomarkers for detection of ovarian cancer in high-risk women [J]. *Tumour Biol*, 2010, 31 (3): 209–215. DOI: 10.1007/s13277-010-0032-x.
- 李建新, 石张镇, 郭贺, 等. logistic多元回归和人工神经网络在肺CT判断肺癌病理分型中的应用 [J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17 (10): 1800–1803. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2013.10.017.
- Fañjul-Hevia A, González-Manteiga W. A comparative study of methods for testing the equality of two or more ROC curves [J]. *Computational Statistics*, 2018, 33 (1): 357–377. DOI: 10.1007/s00180-017-0783-6.

(收稿日期: 2021-09-29)