

## ◁综述▷

## CT 定量分析及人工智能对 COPD 急性加重的研究进展

林晓青<sup>1</sup>, 夏 艺<sup>2</sup>, 范 丽<sup>2</sup>

(1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 海军军医大学第二附属医院放射诊断科, 上海 200003)

**[摘要]** COPD 急性加重(AECOPD)的疾病进展存在显著异质性,影像学早期评估有助于干预疾病进展,降低死亡率。胸部 CT 定量分析结合人工智能(AI)可以识别和定量局部肺结构和功能异常,这些成像指标对 AECOPD 有一定的预测作用,同时能评价疗效。未来胸部 CT 定量分析将向着更精确的测量方法和更低的辐射剂量方向发展,结合 AI 技术将极大地提升影像诊断的效率和质量。本文从肺气肿、气道病变、肺血管重塑、影像表型等方面对 AECOPD 进行文献综述回顾总结,旨在提高对 AECOPD 的影像学认识及诊疗水平。

**[关键词]** 肺疾病,慢性阻塞性;体层摄影术,螺旋计算机

**[中图分类号]** R563;R814.42

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1008-1062(2024)01-0061-04

DOI:10.12117/jccmi.2024.01.013

**Research progress of quantitative CT and artificial intelligence on acute exacerbation of COPD**LIN Xiao-qing<sup>1</sup>, XIA Yi<sup>2</sup>, FAN Li<sup>2</sup>

(1. College of Health Sciences and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;

2. Department of Radiology, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

**Abstract:** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) has significant heterogeneity in disease progression. Early imaging assessment can timely intervene in disease progression and reduce mortality. Quantitative analysis of chest CT combined with artificial intelligence(AI) can identify and measure focal pulmonary structural and functional abnormalities. These imaging indicators may have a predictive effect on AECOPD and evaluate therapeutic response. In the future, QCT will develop in the direction of more accurate measurement methods and lower radiation dose, and combining AI technology will greatly improve the efficiency and quality of imaging diagnosis. In this paper, we reviewed the literature about AECOPD in terms of emphysema, airway disease, pulmonary vascular remodeling, imaging phenotype to improve the imaging understanding, diagnosis and treatment level of AECOPD.

**Key words:** Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Tomography, Spiral Computed

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)急性加重(Acute exacerbation of COPD, AECOPD)是指 COPD 患者病情的急性恶化。AECOPD 是患者健康状况和预后的不良因素,它会导致肺功能加速降低,并显著增加住院率和死亡率<sup>[1]</sup>。每年至少有 22%~40%的 COPD 患者经历一次中重度急性加重,有 9%~16%的 COPD 患者经历两次及以上的急性加重<sup>[2]</sup>。患者每年发生急性加重的频率相对稳定,但 COPD 严重程度相似的患者之间的急性加重发生率之间存在较大差异<sup>[3]</sup>。AECOPD 的频率和严重程度是影响 COPD 结局的主要因素,尤其是在急性加重发生的 30 天内, AECOPD 会增加患者后续患心血管疾病的风险<sup>[4]</sup>。胸部 CT 定量分析可以定性和定量地评估肺实质的异常情况,识别 COPD 加重期的主要病理改变,包括肺气肿、气道壁增厚和血管管径缩小<sup>[5]</sup>,是最适合评估 COPD 与气流阻塞相关病理改变的影像学方法。同时,基于人工智能(Artificial intelligence,

AI)的算法作为近年来的热点研究,未来可能在帮助医生诊断和评估 AECOPD 方面发挥重要作用。本文旨在对多层螺旋 CT 定量指标及 AI 预测 AECOPD 的应用进展予以综述。

**1 胸部 CT 定量分析的优势**

胸部 CT 定量分析是一种基于软件定量测定肺实质密度和气道结构的成像技术,其通过直接观察和定量解剖结构能够反映肺部疾病的病理生理过程<sup>[6]</sup>。胸部 CT 定量分析可以提供肺部疾病的重要指标或表型测量,行多层螺旋 CT 扫描之后,手动或使用图像后处理自动分割左右肺并对于分割结果逐层审核后,进行胸部 CT 定量分析,输出肺组织密度、肺气肿体积及占比等的定量测量,判定有无肺气肿及其严重程度和分布情况;对气道和肺血管的定量评价,需在吸气相上分割提取气管支气管束,至少达到支气管树 6 级水平,然后评价气道定量参数。单气相的图像,可进行全肺肺密度的定量

**[收稿日期]** 2023-06-29; **[修回日期]** 2023-07-28

**[作者简介]** 林晓青(1998-),女,福建莆田人,初级技师。E-mail: Dlinxiaqing@163.com

**[通信作者]** 范丽,海军军医大学第二附属医院放射诊断科,200003。E-mail: fanli0930@163.com

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82171926, 81930049);科技部重点研发计划(2022YFC2010002, 2022YFC2010000);

上海市科技创新行动计划(21DZ2202600),国家卫生健康委能力建设和继续教育中心放射影像数据库建设项目(YXFC2022JJSJ002);上海市青年医学人才培养资助计划(沪卫人事[2020]087号)。

评价,肺叶水平的定量分析视各单位后处理软件的具体配置而定;双气相的图像,可进行空气滞留的定量评价,参数反应图分析视各单位后处理软件的具体配置而定。CT 定量分析测量得出的各项指标与其他临床及实验室指标相结合,可增加对肺部疾病的理解和诊断,并有效指导临床治疗方案<sup>[7-8]</sup>。

## 2 CT 定量分析在 AECOPD 中的应用

### 2.1 对肺气肿的评估

肺气肿是肺实质破坏的过程,其特征是终末细支气管远端(呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡)的气隙永久性扩大<sup>[9]</sup>。在 CT 定量分析中,肺气肿的诊断标准为:深吸气相肺密度低于-950 HU 阈值或深吸气相肺密度在直方图第 15 百分位数以下的相对低衰减面积或体积(LAA%或 LAV%)<sup>[10]</sup>。

胸部 CT 定量分析对肺气肿的评估可以很好地预测 COPD 的不同阶段,对患者死亡率也可以起到一定的预测作用<sup>[11]</sup>。CT 定量分析中的肺气肿指数和肺气肿程度的视觉评估与 FEV1 和 FEV1/FVC 显著相关<sup>[12]</sup>。魏霞等<sup>[13]</sup>研究表明 LAA% 是肺气肿破坏的整体指标,LAA% 的值越高,肺气肿严重程度更高,肺实质破坏越重。胡瑞雪等<sup>[14]</sup>研究表明导致急性加重的因素中,气道重塑不如肺气肿病变的影响大,可见肺气肿的严重程度和 COPD 患者病程的联系可能比其他因素更密切。

AECOPD 的频率和严重程度与肺气肿严重程度有关。Jairam 等<sup>[15]</sup>研究表明无肺气肿和严重肺气肿的 COPD 患者相比,5 年内严重肺气肿的患者住院或因 COPD 死亡的概率分别为 4%和 15%。Koo 等<sup>[16]</sup>研究结果表明,在 35%及以上程度肺气肿的 COPD 患者中,肺气肿程度的增加与急性加重的频率相关。经历零到一次急性恶化的患者和两次及以上的患者相比,肺气肿百分比的绝对差异很小,但当存在大量肺气肿和气管壁增厚时,它们与恶化频率之间存在明显的关联。Takayanagi 等<sup>[17]</sup>研究表明 COPD 患者气道疾病和肺血管参数的变化与肺气肿加重的进展不成比例。

### 2.2 对气道病变的评估

AECOPD 是以患者呼吸道症状恶化为特征的急性事件,其气道的主要病理变化包括气道壁增厚和管腔狭窄<sup>[18]</sup>。在 CT 定量分析中,COPD 患者的支气管壁参数与组织学变化显著相关,与肺功能检查时的肺通气参数之间也存在相关性。目前使用的支气管壁测量参数有:支气管壁面积(WA)、壁厚(WT)、WA 百分比(定义为 WA/总支气管面积×100)和 Pi10(描述为内腔周长为 10 mm 的气道的 WA 平方根)。然而,目前尚未对表征个体的最佳参数阈值达成共识<sup>[19]</sup>。

胡瑞雪等<sup>[14]</sup>研究表明支气管壁厚度每增加 1 mm,COPD 患者每年的急性加重率增加 1.84 倍,但研究也指出仅在轻度肺气肿时,支气管壁厚度的影响才会体现出来。Cheng 等<sup>[19]</sup>研究报告表明非增强胸部 CT 显示 61.5%的 AECOPD 患者有支气管的累及。Dransfield 等<sup>[20]</sup>研究表明急性加重会导致 FEV1 明显下降,对 GOLD 1 级的影响最大,每次急性加重会导致 FEV1 每年 23 mL 的下降,每次重度急性加重 FEV1 每年下降 87 mL。Leong 等<sup>[21]</sup>研究表明 WA%和 WT/D 的值越大,气道狭窄和气道重塑的情况更严重,并且患者发生急性加重的频率更大,严重程度更高。无气道增厚和严重气道增厚的 COPD 患者相比,5 年内严重气道增厚的患者住院或因 COPD

死亡的概率分别为 5%和 17%。稳定期 COPD 和 AECOPD 患者在呼气时,中心气道塌陷的患病率几乎相同(分别为 35%和 39%);同时,吸烟者中中心气道塌陷与更频繁的急性加重相关。

### 2.3 对肺血管重塑的评估

肺血管重塑是 COPD 发病率和死亡率的独立预测因素之一,其主要特征是远端肺小血管体积减少,而近端血管体积增加<sup>[11]</sup>。Coste 等<sup>[22]</sup>表明 COPD 也是由肺血管疾病介导的,烟草烟雾的毒性可以直接改变人类的血管。肺小血管的横截面积的百分比(%CSA)测量值能够整体量化血管面积。Yoshimura 等<sup>[23]</sup>研究显示%CSA<5 与肺动脉压及其严重程度显著相关,%CSA<5 与气流受限呈正相关,与肺气肿程度呈负相关。较小的%CSA<5 与重度 AECOPD 的发生率之间存在相关性,%CSA<5 较小的患者重度 AECOPD 的发生率显著高于%CSA<5 较大的患者。Golpe 等<sup>[24]</sup>研究表明急性加重期间炎症反应增加的反复发作可能与加速动脉粥样硬化有关。同时,COPD 患者肺血流减少会导致肺灌注减少和肺功能下降,使疾病恶化,甚至发展成肺动脉高压<sup>[25]</sup>。Kogo 等<sup>[26]</sup>表明肺动脉高压作为 COPD 的并发症之一,其特征是肺动脉扩大,肺动脉直径与升主动脉直径之比升高,而肺动脉直径与升主动脉直径之比也是 COPD 稳定期和急性加重期的预测因素。

### 2.4 在影像表型的应用

COPD 的表型是指描述不同 COPD 个体间差异的组合物疾病属性,它们与具有临床意义的结局(症状、加重、治疗应答、疾病进展率或死亡)相关。Subramanian 等<sup>[27]</sup>研究表明使用标准化 CT 定量分析可以描绘出以肺气肿为主和以气道疾病为主的表型组。而同时存在肺气肿和气道壁增厚被定义为混合表型。Lim 等<sup>[28]</sup>研究表明具有气道肺气肿混合表型的 COPD 患者与其他基于 CT 表型的患者相比,更容易发生频繁的急性加重和住院。Van Tho 等<sup>[29]</sup>研究表明混合型 COPD 患者的住院次数是 CT 正常型患者的 2.9 倍,是气道为主型患者的 3.6 倍,是肺气肿为主型患者的 2.0 倍。Loh 等<sup>[30]</sup>将患者分为气道为主型、肺气肿为主型、轻度气道肺气肿混合型和重度气道肺气肿混合型,研究表明重度气道肺气肿混合型比轻度气道肺气肿混合性型具有更高的死亡风险。然而,使用 CT 来量化和分类肺气肿和气道疾病的严重程度也存在一些问题,不一致的扫描和图像重建参数以及患者扫描时呼吸配合程度,都可能对应用 CT 定量分析图像分类产生一定的限制<sup>[31]</sup>。

### 2.5 AI 对 AECOPD 的预测

AI 是指通过计算机程序来表现人类智能的技术,能够利用算法解析大量可靠的数据,自动学习数据中的隐藏信息,对真实世界中未知的事件做出预测。机器学习是 AI 的一个分支,近年来机器学习方法越来越多地用于 COPD 表型的识别以及急性加重和死亡风险的预测<sup>[32]</sup>。深度学习能够使用海量的图像数据学习集来识别患病组织和健康组织之间的细微差异<sup>[33-34]</sup>。影像组学是对 AI 的应用,首先对图像进行标准化处理,然后对感兴趣区域进行手动、半自动或自动分割,再用方差选择法、相关系数法或 LASSO 回归等方法进行特征选择,最后利用逻辑回归、随机森林、深度学习等机器学习算法来构建临床因素模型、影像模型和联合模型对疾病进行预测分析,揭示临床实践中无法用肉眼识别的疾病特征,从而

提高诊断预测的准确性<sup>[35]</sup>。

De Ramón Fernández 等<sup>[36]</sup>研究表明年龄、性别、BMI、吸烟史和肺活量测试值是最常用于 COPD 模型训练的变量, 但将 CT 扫描分析提取的肺部特征一同作为预测因子, 会得到更精准的结果。他们开发的基于神经网络和决策树算法的机器学习模型, 提供了 80% 以上的准确度、精密度、灵敏度、特异性和 AUC 结果, 该结果支持使用 AI 帮助 COPD 的诊断、分类和控制。Singla 等<sup>[37]</sup>训练的深度学习模型提供了一种识别肺气肿视觉评分的客观方法, 该方法比使用 LAA 特征等参数的 CT 量化测量更准确。和 2D 的深度学习方法不同, 该方法适用于整个 3D 吸气扫描。训练的深度学习模型不仅能够预测肺功能障碍, 还成功预测了 COPD 患者的死亡率和急性加重的频率。Lanclus 等<sup>[38]</sup>利用 CT 后处理技术功能性呼吸成像, 结合机器学习算法建立的双特征功能性呼吸成像模型, 与基于肺功能检查<sup>[39]</sup>或患者报告结局<sup>[40]</sup>的预测模型相比, 在预测 AECOPD 上具有更高的准确性和特异性。Westcott 等<sup>[41]</sup>将 CT 纹理特征分析与机器学习相结合, 生成与 MRI 通气图相关的肺通气异质性图。超极化氦 (3He) 和氙 (129 Xe) MRI 仅限于专业研究中心, 尚未用于多中心队列 COPD 研究和临床试验。该机器学习模型将使这一重要的肺功能信息更广泛地可用, 预测通气图能够预测 COPD 急性恶化以及生活质量和运动能力的纵向变化。

### 3 小结

AECOPD 对患者的健康状况和生活质量有恶劣的影响, 越来越成为 COPD 患者和整个社会的主要负担。胸部 CT 定量分析在 AECOPD 评价和预测等方面均具有较大的潜力, 结合 AI 技术将更有助于 AECOPD 的筛查、诊断、分类和评估。但是, AI 也有局限性, 良好的模型取决于机器训练的数据, 受制于数据集的大小, 并且算法必须通过前瞻性试验来验证。未来研究中, 还需进行跨中心的大范围数据收集来提高 AI 技术的可靠性和准确性, 进一步帮助对图像的分析; 在 CT 定量分析方面, 具备能量 CT 的单位可以开展 COPD 功能影像学检查研究, 为 AECOPD 诊疗提供更多参考信息和循证医学依据; 同时, 低剂量 CT 的扫描方案还需不断优化, 使 COPD 常规筛查成为可能。总之, 随着治疗越来越趋于更加个体化, 我们可以通过胸部 CT 定量分析和 AI 得到患者肺部疾病的重要指标或表型测量, 了解发生急性加重的肺部改变, 推动量化治疗, 管理合并症, 同时也为新预防策略的开发打开新思路。

#### [参考文献]

[1] Xu J, Wang X, Li Z, et al. AECOPD research in the past ten years: a bibliographic analysis based on Web of Science [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(10): 10401-10413.  
 [2] Mathioudakis AG, Janssens W, Sivapalan P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: in search of diagnostic biomarkers and treatable traits [J]. Thorax, 2020, 75(6): 520-527.  
 [3] Wu CT, Li GH, Huang CT, et al. Acute Exacerbation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prediction System Using

Wearable Device Data, Machine Learning, and Deep Learning: Development and Cohort Study [J]. JMIR Mhealth Uhealth, 2021, 9(5): e22591.  
 [4] Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(1): 51-57.  
 [5] Hoffman EA. Origins of and lessons from quantitative functional X-ray computed tomography of the lung [J]. Br J Radiol 2022, 95 (1132): 20211364.  
 [6] 王雷, 赵凡惠, 李建龙, 等. 基于 CT 双气相扫描对 COPD 患者肺容积定量研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(9): 617-620.  
 [7] Barros MC, Hochegger B, Altmayer S, et al. The Normal Lung Index From Quantitative Computed Tomography for the Evaluation of Obstructive and Restrictive Lung Disease [J]. J Thorac Imaging, 2022, 37(4): 246-252.  
 [8] Silva M, Milanese G, Seletti V, et al. Pulmonary quantitative CT imaging in focal and diffuse disease: current research and clinical applications [J]. Br J Radiol, 2018, 91(1083): 20170644.  
 [9] Durawa A, Dziadziuszko K, Jelitto-Gorska M, et al. Emphysema—The review of radiological presentation and its clinical impact in the LDCT screening era [J]. Clin Imaging, 2020, 64: 85-91.  
 [10] Benlala I, Laurent F, Dournes G. Structural and functional changes in COPD: What we have learned from imaging [J]. Respirology, 2021, 26(8): 731-741.  
 [11] Huang X, Yin W, Shen M, et al. Contributions of Emphysema and Functional Small Airway Disease on Intrapulmonary Vascular Volume in COPD [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 1951-1961.  
 [12] Menon AA, Putman RK, Sanders JL, et al. Interstitial Lung Abnormalities, Emphysema, and Spirometry in Smokers [J]. Chest, 2022, 161(4): 999-1010.  
 [13] 魏霞, 于楠, 米九运, 等. 轻度二氧化碳潴留慢性阻塞性肺疾病肺功能和 CT 的特征 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2020, 13(1): 23-27.  
 [14] 胡瑞雪, 戴钢, 梅晓冬. CT 影像学评估对慢阻肺急性加重频繁住院的预测能力探讨 [J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(5): 654-657.  
 [15] Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JW, et al. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality [J]. Thorax, 2015, 70(8): 725-731.  
 [16] Koo MC, Tan WC, Hogg JC, et al. Quantitative computed tomography and visual emphysema scores: association with lung function decline [J]. ERJ Open Res, 2023, 9(2): 00523-2022.  
 [17] Takayanagi S, Kawata N, Tada Y, et al. Longitudinal changes in structural abnormalities using MDCT in COPD: do the CT measurements of airway wall thickness and small pulmonary vessels change in parallel with emphysematous progression? [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 551-560.  
 [18] Polosukhin VV, Gutor SS, Du RH, et al. Small airway determinants of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 2021, 76(11): 1079-1088.  
 [19] Cheng T, Wan H, Cheng Q, et al. Computed tomography manifestation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A pilot study [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(2): 519-529.

- [20] Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, et al. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(3): 324–330.
- [21] Leong P, Tran A, Rangaswamy J, et al. Expiratory central airway collapse in stable COPD and during exacerbations[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 163.
- [22] Coste F, Dournes G, Dromer C, et al. CT evaluation of small pulmonary vessels area in patients with COPD with severe pulmonary hypertension[J]. *Thorax*, 2016, 71(9): 830–837.
- [23] Yoshimura K, Suzuki Y, Uto T, et al. Morphological changes in small pulmonary vessels are associated with severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1435–1445.
- [24] Golpe R, Mateos-Colino A, González-Juanatey C, et al. Subclinical Carotid Atherosclerosis in COPD Cases and Control Smokers: Analysis in Relation with COPD Exacerbations and Exacerbation-like Episodes[J]. *Lung*, 2017, 195(2): 185–191.
- [25] Wang Z, Chen X, Liu K, et al. Small pulmonary vascular alteration and acute exacerbations of COPD: quantitative computed tomography analysis [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 1965–1971.
- [26] Kogo M, Otsuka K, Morimoto T, et al. Pulmonary artery enlargement predicts poor outcome during acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease [J]. *Respirology*, 2019, 24(8): 777–782.
- [27] Subramanian DR, Gupta S, Burggraf D, et al. Emphysema- and airway-dominant COPD phenotypes defined by standardised quantitative computed tomography [J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(1): 92–103.
- [28] Lim JU, Kim EK, Lim SY, et al. Mixed Phenotype of Emphysema and Airway Wall Thickening Is Associated with Frequent Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14: 3035–3042.
- [29] Van Tho N, Ogawa E, Trang le TH, et al. A mixed phenotype of airway wall thickening and emphysema is associated with dyspnea and hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(7): 988–996.
- [30] Loh LC, Ong CK, Koo HJ, et al. A novel CT-emphysema index/FEV (1) approach of phenotyping COPD to predict mortality [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2543–2550.
- [31] Sheikh K, Coxson HO, Parraga G. This is what COPD looks like[J]. *Respirology*, 2016, 21(2): 224–236.
- [32] Feng Y, Wang Y, Zeng C, et al. Artificial Intelligence and Machine Learning in Chronic Airway Diseases: Focus on Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(13): 2871–2889.
- [33] Kaplan A, Cao H, Fitzgerald JM, et al. Artificial Intelligence/Machine Learning in Respiratory Medicine and Potential Role in Asthma and COPD Diagnosis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(6): 2255–2261.
- [34] Furlow B. Deep learning poised to revolutionise diagnostic imaging[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(10): 779.
- [35] Amudala Puchakayala PR, Sthanam VL, Nakhmani A, et al. Radiomics for Improved Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low-Dose and Standard-Dose Chest CT Scans[J]. *Radiology*, 2023, 307(5): e222998.
- [36] De Ramón Fernández A, Ruiz Fernández D, Gilart Iglesias V, et al. Analyzing the use of artificial intelligence for the management of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) [J]. *Int J Med Inform*, 2021, 158: 104640.
- [37] Singla S, Gong M, Riley C, et al. Improving clinical disease subtyping and future events prediction through a chest CT-based deep learning approach[J]. *Med Phys*, 2021, 48(3): 1168–1181.
- [38] Lanclus M, Clukers J, Van Holsbeke C, et al. Machine Learning Algorithms Utilizing Functional Respiratory Imaging May Predict COPD Exacerbations[J]. *Acad Radiol*, 2019, 26(9): 1191–1199.
- [39] Hoogendoorn M, Feenstra TL, Boland M, et al. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: comparing results of five large data sources[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3183–3194.
- [40] Strassmann A, Frei A, Haile SR, et al. Commonly Used Patient-Reported Outcomes Do Not Improve Prediction of COPD Exacerbations: A Multicenter 4 Year Prospective Cohort Study[J]. *Chest*, 2017, 152(6): 1179–1187.
- [41] Westcott A, Capaldi DPI, McCormack DG, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Thoracic CT Texture Analysis and Machine Learning to Predict Pulmonary Ventilation[J]. *Radiology*, 2019, 293(3): 676–684.