

## 研究论文

# 儿童青少年肺通气功能预测的后向传播神经网络方法

陈鑫<sup>1</sup>, 张正国<sup>1</sup>, 冯遼<sup>2,\*</sup>, 陈莉<sup>2</sup>, 韩少梅<sup>3</sup>, 朱广瑾<sup>2</sup>

中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院 <sup>1</sup>生物医学工程系; <sup>2</sup>生理学和病理生理学系; <sup>3</sup>流行病学和统计学系, 北京 100005

**摘要:** 本文旨在研究儿童青少年肺通气功能预测的后向传播神经网络(backpropagation neural network, BPNN)方法, 以期得到更准确的肺通气功能预计值。样本数据包括内蒙古自治区10~18岁汉族健康儿童青少年999人(男性500人, 女性499人), 测量身高和体重, 使用肺功能仪检测肺通气功能。利用BPNN和多元逐步回归, 对用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、用力呼气一秒量(forced expiratory volume in one second, FEV1)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、用力呼出25%肺活量时呼气流量(forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity, FEF25%)、用力呼出50%肺活量时呼气流量(forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity, FEF50%)、最大呼气中段流量(maximal mid-expiratory flow, MMEF)、用力呼出75%肺活量时呼气流量(forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity, FEF75%), 分性别建立BPNN预测模型和预计方程式, 并利用均方差异(mean squared difference, MSD)和相关系数(R)评价BPNN、基于本工作所建立的线性回归方程(LR方程)、香港Ip等报道的Ip方程和国外较常用的Zapletal方程的预测准确程度。结果显示: 无论性别, 由BPNN所得各指标的预计值与实测值的MSD均小于其它各个预计方程式, 且其预计值与实测值的R均大于其它各个预计方程式; 由LR方程所得各个指标的预计值与实测值的MSD均小于Ip方程和Zapletal方程, 且其R均大于Ip方程和Zapletal方程。FEF50%、MMEF、FEF75%等3个指标的变异系数(coefficient of variance, CV)均大于其它肺通气功能指标, 而这3个指标由BPNN所得预计值和实测值的R较LR方程所得R的增幅 $\Delta R(\%)$ 也相应大于其它指标。综上所述, 进行肺通气功能预测的BPNN方法要优于传统的多元线性回归方法。肺通气指标的CV越大时, BPNN较传统回归方法的预测优势也越明显。

**关键词:** 用力呼气流量; 用力肺活量; 人工神经网络; 儿童; 青少年

**中图分类号:** R332

## Prediction of ventilatory function in children and adolescents using backpropagation neural networks

CHEN Xin<sup>1</sup>, ZHANG Zheng-Guo<sup>1</sup>, FENG Kui<sup>2,\*</sup>, CHEN Li<sup>2</sup>, HAN Shao-Mei<sup>3</sup>, ZHU Guang-Jin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical Engineering; <sup>2</sup>Department of Physiology and Pathophysiology; <sup>3</sup>Department of Epidemiology and Statistics, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100005, China

**Abstract:** The aim of this study is to develop backpropagation neural networks (BPNN) for better prediction of ventilatory function in children and adolescents. Nine hundred and ninety-nine healthy children and adolescents (500 males and 499 females) aged 10-18 years, all of the Han Nationality, were selected from Inner Mongolia Autonomous Region, and their heights, weights, and ventilatory functions were measured respectively by means of physical examination and spirometric test. Using the approaches of BPNN and stepwise multiple regression, the prediction models and equations for forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), peak expiratory flow (PEF), forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity (FEF25%), forced expiratory flow

Received 2011-01-18 Accepted 2011-03-23

This work was supported by National Key Technology Research and Development Program (No. 2008BAI52B02) and Key Basic Research Program (No. 2006FY110300) of Ministry of Science and Technology of China.

\*Corresponding author. Tel: +86-10-65296464; Fax: +86-10-65296476; E-mail: fengkui@sina.com

at 50% of forced vital capacity (FEF50%), maximal mid-expiratory flow (MMEF) and forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity (FEF75%) were established. Through analyzing mean squared difference (MSD) and correlation coefficient (R) of the ventilatory function indexes, the present study compared the results of BPNN, linear regression equation based on this work (LR's equation), prediction equations based on the studies of Ip *et al.* (Ip's equation) and Zapletal *et al.* (Zapletal's equation). The results showed, regardless of sex, the BPNN prediction models appeared to have smaller MSD and higher R values, compared with those from the other prediction equations; and the LR's equation also had smaller MSD and higher R values compared with those from Ip's and Zapletal's equations. The coefficients of variance (CV) for FEF50%, MMEF and FEF75% were higher than those of the other ventilatory function parameters, and their increasing percentages of R values ( $\Delta R$ , relative to R values by LR's equation) derived by BPNN were correspondingly higher than those of the other indexes. In sum, BPNN approach for ventilatory function prediction outperforms the traditional regression methods. When CV of a certain ventilatory function parameter is higher, the superiority of BPNN would be more significant compared with traditional regression methods.

**Key words:** forced expiratory flow rates; forced vital capacity; artificial neural networks; child; adolescent

对于儿童青少年肺生长发育的监测、各种相关疾病的诊断及疗效的评价等,一般都需检测肺通气功能,实测值占正常预计值百分比是评价肺通气功能的基本指标。当肺通气功能的预计值不够精确时,有可能导致对检测结果的误判<sup>[1-3]</sup>。目前,使用多元回归分析建立预计方程式是进行肺通气功能预测的主要方法,但是这一方法很难进行高效的函数逼近。例如,儿童青少年存在肺通气功能突增期<sup>[4]</sup>,使用线性方程来预测肺通气功能,很难较好地体现出肺通气功能与其影响因子间的非线性关系,从而导致预测精度难以进一步提高。

人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是模拟人脑及其信息处理功能而建立的一个理论化的数学模型,由大量处理单元通过适当的方式互连构成,是一种规模化的非线性自适应系统,其重要优势就是能对非线性系统进行自动化逼近。在多种 ANN 中,后向传播神经网络 (backpropagation neural network, BPNN) 以其简洁、实用和高度的非线性映射能力成为目前最流行的网络模型之一。本质上, BPNN 是利用误差反向传播算法的多层前馈型神经网络 (multilayer feedforward neural network, MFNN)。在 ANN 的实际应用中,大量的模型采用 BPNN 或它的变化形式, BPNN 已成为 ANN 最经典的一种应用<sup>[5-7]</sup>。

目前有关利用 ANN 进行肺通气功能预测的研究报道较少,而且此类研究的对象基本为成年人群<sup>[8,9]</sup>,尚未有研究对象为儿童青少年的报道。本文利用本课题组承担的科技部基础性工作专项“人体生理常数数据库扩大人群调查”中内蒙古自治区的人群资料,探讨 BPNN 在预测儿童青少年肺通气指标方面

的应用,并与其它较常用预测方法相比较,以期提供更加科学、精确的肺通气功能预测方法。

## 1 材料和方法

**1.1 肺通气功能检测对象** 以 2009 年 7 月至 2010 年 6 月在内蒙古自治区调查现场进行的人体生理常数调查资料为基础,选取已通过问卷调查、体检、肺通气功能检查的 10~18 岁健康汉族儿童青少年受试者 999 人,其中男性 500 人,女性 499 人。此调查工作经中国医学科学院基础医学研究所伦理委员会批准,并取得了受试者和受试者监护人的知情同意。

### 1.2 肺通气功能检测方法

**1.2.1 人群筛选调查** 采用整群抽样方法,从内蒙古自治区的城市和农村 [分别为呼和浩特市 (省会城市)、乌兰察布市集宁区 (地级城市)、巴彦淖尔市五原县 (农村)、锡林郭勒盟西乌珠穆沁旗 (蒙族农牧民聚居区)] 各选取 2 个点,对 9 岁以上 (不包括 9 岁) 人群进行检测,样本量为 15 000 名。受试者首先填写调查问卷,内容主要包括体质特征、健康状况 (慢性病史等)、生活习惯 (吸烟史、饮酒史、饮食情况等) 等内容。随后进行体格和生理功能检查,包括身高、体重、三围、心率、血压、心电图、肺功能、心功能、血常规、血液生化等项目。

**1.2.2 肺通气功能受试者入选标准** 本项目抽样过程考虑了城乡、职业、性别及年龄的差别。受试者入选标准为: (1) 身体发育正常; (2) 无心、肺、肝、肾等脏器的器质性疾病、无各类慢性疾病; (3) 近期无感冒、发热等急性疾病; (4) 血液检验指标正常。合格者进行肺通气功能检测。为减少混杂因素,去

除有吸烟史者。

**1.2.3 项目质控** 为保证调查数据的可靠性和准确性，数据质控小组当天在现场对每天的调查问卷均进行数据审查(完整率98%)，使用EpiData 3.0软件对调查表数据进行双录入和核对。所有用仪器测量的数据均由仪器直接转出，数据准确性100%。

**1.2.4 肺通气功能检查** 应用德国Jaeger公司ScopeRotary便携式肺通气功能仪(型号为Master Screen Rotary, 软件版本为Lab5.10)进行肺通气功能检查。测定取坐位，受试者处于安静状态下。肺通气功能测量指标包括用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、用力呼气一秒量(forced expiratory volume in one second, FEV1)、一秒率(FEV1/FVC)、最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)、用力呼出25%肺活量时呼气流量(forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity, FEF25%)、用力呼出50%肺活量时呼气流量(forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity, FEF50%)、用力呼出75%肺活量时呼气流量(forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity, FEF75%)、最大呼气中段流量(maximal mid-expiratory flow, MMEF)。

**1.2.5 肺通气功能检查质控** 测试人员固定、仪器固定、方法固定。肺通气功能仪每天使用前用标准容积定标筒标准化，并做室温、湿度、海拔、气压校正。操作者对受试者培训并示范；参照美国胸科协会要求，流速容量曲线无差异，时间容量曲线示呼气相出现平台<sup>[10,11]</sup>。受试者须连续3次或多次测试，直到合格为止，取测试值中最佳值作为最终结果。

**1.3 统计学处理** 计量资料数据以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示。使用SPSS 16.0和Microsoft excel 2010分别进行统计分析和相关计算。组间比较采用独立样本 $t$ 检验。肺通气指标实测值的变异系数(coefficient of variance, CV)按公式 $\text{CV} = S_d/\mu$ 计算，其中 $S_d$ 表示标准误， $\mu$ 表示均值。利用多元线性回归方法建立肺通气指标的预计方程式：分别以FVC等7个肺通气指标作为方程式的因变量，以年龄(A)、身高(H)、体重(W)作为方程式的自变量，采用多元逐步回归方法，建立多元线性回归方程式。以方程式中复相关系数(R)值最大而相应的标准误最小者为最佳预计方程式。 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

**1.4 建立基于BPNN的肺通气功能预测模型及其示例** ANN的基本组成单元是单个的人工神经元

(以下简称“神经元”)，这些神经元如同人的神经细胞一样互相关联。每个神经元中的权值和偏置值都是可调整的参数，可被看做是神经元之间的连接。两个或更多的神经元可以组合成一层，一个典型的网络可包括一层或者多层，多层网络中的各层扮演着不同的角色，其中给出网络输出的层叫做输出层，所有其它的层叫做隐含层。BPNN利用输入数据计算出一个输出值，然后与实际输出值比较，把两者之间的差异作为误差反馈回神经网络，通过不断调整权值和偏置值，最后达到理想的标准<sup>[6]</sup>。实质上，BPNN实现了一个从输入到输出的映射功能。研究已表明，对于一个两层网络，只要其隐含层神经元数目足够多，同时在其隐含层中使用S形传输函数，在输出层中使用线性传输函数，它具有实现任何复杂非线性映射的功能<sup>[5]</sup>。

本文采用BPNN对肺通气指标进行预测，软件为MATLAB 7.11.0(R2010b)。

BPNN在进行训练前，需将其样本数据集分为独立的三部分：训练集、验证集和测试集。其中训练集用来估计模型和更新网络参数，验证集用来确定网络结构，而测试集不对网络的训练结果产生影响，可用来检验不同网络模型的性能。本工作训练集占总样本的70%，验证集和测试集各占15%，三部分都是从样本中随机抽取<sup>[6]</sup>。

将样本集划分完毕后开始训练网络。所谓训练就是修改ANN的权值和偏置值的方法和过程(也称这种过程是学习)。不同ANN的区别主要体现在网络结构的不同和网络训练算法或学习规则的不同。网络训练算法可分为三类：有监督学习、无监督学习和增强(或分级)学习。其中，在有监督学习当中，学习规则由一组描述网络行为的实例集合(训练集)给出：

$$\{p_1, t_1\}, \{p_2, t_2\} \dots \{p_Q, t_Q\}$$

其中， $p$ 为网络输入，在本工作中为以身高、体重、年龄为输入元素的三维数组， $t$ 为相应的目标输出，在本工作中为某一个肺通气指标的实测值， $Q$ 为样本量的大小。当输入作用到网络时，网络将输出与目标相比较，然后按学习规则调整网络的权值和偏置值，从而使网络的实际输出越来越接近于目标输出<sup>[5]</sup>。

本工作采用基于Levenberg-Marquardt后向传播算法(简称LM-BP算法)的MATLAB神经网络工具箱函数实现对网络的训练。LM-BP算法学习速度

很快,但比其它算法需要更多的存储空间,对于中等规模的网络来说,是比较常用的一种训练算法<sup>[7]</sup>。

神经网络的设计流程分为7步:(1)数据输入;(2)生成网络;(3)配置网络;(4)初始化网络的权值和偏置值;(5)训练网络;(6)验证网络;(7)使用网络,即进行肺通气功能指标的预测<sup>[6]</sup>。

示例:以不同年龄、体重及身高的男、女性儿童青少年为例,应用本神经网络预测模型进行示例计算。

**1.5 对肺通气功能预测方法的评价** 为了对不同的肺通气功能预计方法进行效果评价,将对不同预计方法所得预计值和实测值的均方差异(mean squared difference, MSD)和R进行比较,以R值最大而相应的MSD最小者为最佳预计方法。参与比较的预计方法有:基于后向传播算法建立的BPNN预测模型;使用本工作人群建立的多元线性回归方程式(LR方程);选择年龄范围与本论文检测对象接近的两组预计方程式,即香港Ip等报道的Ip方程<sup>[12]</sup>和国外较常用的Zapletal方程<sup>[13]</sup>(Jaeger公司肺功能仪默认配置的儿童青少年预计方程式即为此组方程)。

对于不同肺通气功能预测方法的效果评价,使用MSD进行比较,MSD的计算公式如下:

$$MSD = \frac{\sum_{i=1}^N D_i^2}{N}$$

其中,D指差异,差异(%)=(预计值-实测值)/预计值×100%<sup>[14]</sup>,N为样本的数量。

## 2 结果

### 2.1 受试儿童青少年体质和肺通气功能的一般情况

表1为受试儿童青少年体质特征和肺通气功能的一般情况。从表1中可见,不同性别间年龄差异无统计学意义,男性身高和体重均高于女性( $P < 0.05$ )。男性肺通气指标FVC和FEV1大于女性,而FEV1/FVC小于女性( $P < 0.05$ )。男性PEF和FEF25%均大于女性( $P < 0.05$ )。不同性别间FEF50%和MMEF的差异无统计学意义,男性FEF75%小于女性( $P < 0.05$ )。表2为肺通气指标实测值的变异系数。从表2中可见,不同性别间FEF50%、MMEF和FEF75%的变异系数均明显大于其它指标。

### 2.2 肺通气指标的BPNN预测模型

分别以肺通气功能的7个指标为因变量,以年

龄、身高、体重为自变量,分性别进行BPNN的训练,最终得到14个BPNN预计模型,其网络结构具体如下:以身高、体重、年龄为输入变量,样本输出为某一个肺通气指标。在网络结构上,从输入到输出,有1个隐含层,隐含层包含30~100个神经元,还有1个输出层,输出层包含1个神经元。其中,隐含层的传递函数设置为双曲正切S型函数,输出层的传递函数设置为线性函数。如图1所示,BPNN是基于LM-BP算法的肺通气指标预测模型的网络结构。

表1. 受试人群的体质和肺通气功能一般情况

Table 1. Anthropometric and respiratory parameters of the study participants

	Male (n = 500)	Female (n = 499)
Age (years)	13.61 ± 2.05	13.83 ± 2.11
Height (cm)	158.59 ± 11.48 <sup>#</sup>	155.26 ± 7.63
Weight (kg)	48.75 ± 12.19 <sup>#</sup>	47.24 ± 9.22
FVC (L)	3.46 ± 0.89 <sup>#</sup>	3.00 ± 0.58
FEV1 (L)	3.18 ± 0.82 <sup>#</sup>	2.86 ± 0.55
FEV1/FVC (%)	92.17 ± 5.87 <sup>#</sup>	95.29 ± 4.76
PEF (L/s)	6.97 ± 1.80 <sup>#</sup>	6.38 ± 1.30
FEF25% (L/s)	6.10 ± 1.56 <sup>#</sup>	5.86 ± 1.19
FEF50% (L/s)	4.21 ± 1.25	4.25 ± 1.03
MMEF (L/s)	3.74 ± 1.14	3.82 ± 0.94
FEF75% (L/s)	2.14 ± 0.80 <sup>#</sup>	2.28 ± 0.71

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity. <sup>#</sup> $P < 0.05$  vs Female.

表2. 肺通气指标的变异系数

Table 2. CV of measured values of ventilatory function

	Male (%)	Female (%)
FVC	25.86	19.44
FEV1	25.70	19.20
PEF	25.82	20.30
FEF25%	25.56	20.36
FEF50%	30.11	24.31
MMEF	30.50	24.70
FEF75%	37.16	31.08

CV: coefficient of variance; FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity.

### 2.3 肺通气指标线性回归(LR)方程

以肺通气功能的各指标为因变量，以年龄、身高、体重为自变量，分性别进行多元逐步回归，得到的回归方程式见表3和表4。结果显示：无论性别，受试者肺通气功能的各指标与年龄和身高呈正相关，除MMEF和FEF75%外，肺通气功能各指标与体重呈正相关。

### 2.4 各种肺通气功能预测方法的结果比较

表5和表6利用评价指标MSD，比较了肺通气指标的实测值与各组预计方法(BPNN、LR方程、Ip方程和Zapletal方程)所得预计值的平均差异。

从表中可见，无论性别，对于肺通气指标FVC、FEV1、PEF、FEF25%、FEF50%、MMEF、FEF75%，BPNN所得预计值与实测值的MSD均较其它方法小。同时，LR方程所得的预计值和实测值的MSD又较Ip方程和Zapletal方程小。

表7和表8，利用指标R比较了肺通气指标实测值与各组预计方法(BPNN、LR方程、Ip方程、Zapletal方程)所得预计值的R大小。从表中可见，无论性别，对于肺通气指标FVC、FEV1、PEF、FEF25%、FEF50%、MMEF、FEF75%，BPNN所得预计值与实测值的R均较其它方法更大。同时，

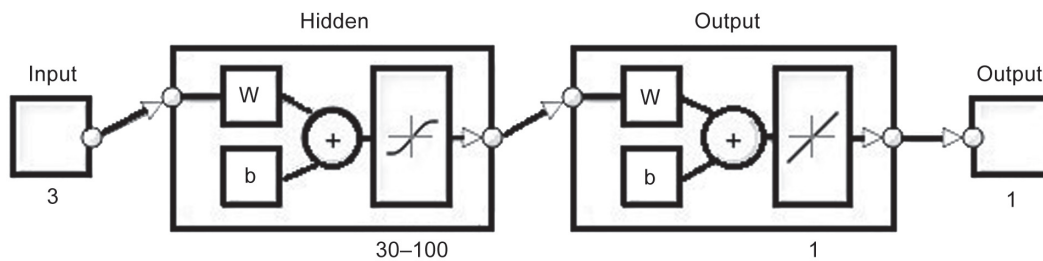


图 1. 用于肺通气功能预测的神经网络结构图

Fig. 1. The diagram of neural network for the prediction of ventilatory function. In this network diagram, the input contains three variables i.e. age, height and weight; The output contains one variable indicating the ventilatory function, like FVC, FEV1, PEF etc; The hidden layer contains 30-100 neurons with the weight matrix W and the bias b; The output layer contains one neuron.

表 3. 10~18岁男性儿童青少年肺通气功能多元回归预计方程式

Table 3. Predictive equations for ventilatory function of the males aged 10-18 years by linear regression

	Equation	R	S <sub>d</sub>
FVC (L)	-5.002 + 4.109 × H + 0.021 × W + 0.069 × A	0.894	0.40137
FEV1 (L)	-4.811 + 3.927 × H + 0.015 × W + 0.074 × A	0.897	0.36192
PEF (L/s)	-7.362 + 5.823 × H + 0.033 × W + 0.257 × A	0.807	1.06618
FEF25% (L/s)	-4.778 + 4.188 × H + 0.032 × W + 0.195 × A	0.742	1.04910
FEF50% (L/s)	-4.883 + 4.216 × H + 0.016 × W + 0.120 × A	0.671	0.94181
MMEF (L/s)	-5.985 + 5.188 × H + 0.110 × A	0.688	0.82888
FEF75% (L/s)	-4.252 + 3.386 × H + 0.075 × A	0.651	0.60625

H: height (m); W: weight (kg); A: age (year). R: correlation coefficient; S<sub>d</sub>: standard error.

表 4. 10~18岁女性儿童青少年肺通气功能多元回归预计方程式

Table 4. Predictive equations for ventilatory function of the females aged 10-18 years by linear regression

	Equation	R	S <sub>d</sub>
FVC (L)	-2.779 + 2.635 × H + 0.026 × W + 0.032 × A	0.783	0.36413
FEV1 (L)	-3.205 + 2.981 × H + 0.020 × W + 0.037 × A	0.786	0.34001
PEF (L/s)	-4.247 + 4.515 × H + 0.035 × W + 0.142 × A	0.648	0.98894
FEF25% (L/s)	-3.071 + 3.699 × H + 0.031 × W + 0.126 × A	0.604	0.95332
FEF50% (L/s)	-3.375 + 3.590 × H + 0.018 × W + 0.087 × A	0.526	0.88103
MMEF (L/s)	-5.056 + 4.893 × H + 0.092 × A	0.545	0.79209
FEF75% (L/s)	-3.743 + 3.435 × H + 0.050 × A	0.473	0.62482

H: height (m); W: weight (kg); A: age (year). R: correlation coefficient; S<sub>d</sub>: standard error.

表 5. 由不同预计方法所得男性儿童青少年肺通气指标预计值与实测值的均方差异(MSD)比较

Table 5. Comparison of mean squared differences (MSD) between predicted and observed values of ventilatory function of male children and adolescents derived from different predicting methods

	FVC		FEV1		PEF		FEF25%		FEF50%		MMEF		FEF75%	
	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank
BPNN	0.0104	1	0.0114	1	0.0168	1	0.0260	1	0.0440	1	0.0406	1	0.0547	1
LR	0.0133	2	0.0132	2	0.0221	2	0.0275	2	0.0478	2	0.0457	2	0.0745	2
Ip	0.0201	4	0.0232	4	-	-	-	-	0.0553	3	-	-	-	-
Zapletal	0.0149	3	0.0143	3	0.0533	3	0.0611	3	0.0751	4	0.0683	3	0.1058	3

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity; Rank, MSD rank in ascending order; BPNN: backpropagation neural network; LR: linear regression; Ip: Ip's equation; Zapletal: Zapletal's equation. Note: Ip's equation set didn't include equations of PEF, FEF25%, MMEF and FEF75%.

表 6. 由不同预计方法所得女性儿童青少年肺通气指标预计值与实测值的均方差异(MSD)比较

Table 6. Comparison of mean squared differences (MSD) between predicted and observed values of ventilatory function of female children and adolescents derived from different predicting methods

	FVC		FEV1		PEF		FEF25%		FEF50%		MMEF		FEF75%	
	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank	MSD	Rank
BPNN	0.0108	1	0.0101	1	0.0187	1	0.0234	1	0.0365	1	0.0415	1	0.0713	1
LR	0.0141	2	0.0130	2	0.0234	2	0.0260	2	0.0428	2	0.0430	2	0.0744	2
Ip	0.0242	3	0.0292	3	-	-	-	-	0.0618	3	-	-	-	-
Zapletal	0.0343	4	0.0376	4	0.0411	3	0.0638	3	0.0984	4	0.1011	3	0.1707	3

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity; Rank, MSD rank in ascending order; BPNN: backpropagation neural network; LR: linear regression; Ip: Ip's equation; Zapletal: Zapletal's equation. Note: Ip's equation set didn't include equations of PEF, FEF25%, MMEF and FEF75%.

表 7. 由不同预计方法所得男性儿童青少年肺通气指标预计值与实测值的相关系数(R)比较

Table 7. Comparison of correlation coefficient (R) between predicted and observed values of ventilatory function of male children and adolescents derived from different predicting methods

	FVC		FEV1		PEF		FEF25%		FEF50%		MMEF		FEF75%	
	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank
BPNN	0.9209	1	0.9353	1	0.8581	1	0.8019	1	0.7511	1	0.7729	1	0.7479	1
LR	0.8941	2	0.8969	2	0.8074	2	0.7420	2	0.6706	2	0.6882	2	0.6510	2
Ip	0.8742	3	0.8817	3	-	-	-	-	0.6557	3	-	-	-	-
Zapletal	0.8742	3	0.8816	4	0.7767	3	0.7101	3	0.6553	4	0.6804	3	0.6429	3

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity; Rank, R rank in descending order; BPNN: backpropagation neural network; LR: linear regression; Ip: Ip's equation; Zapletal: Zapletal's equation. Note: Ip's equation set didn't include equations of PEF, FEF25%, MMEF and FEF75%.

LR 方程所得预计值和实测值的 R 又较 Ip 方程和 Zapletal 方程更大。

表 9 比较了各个肺通气指标 BPNN 预计值和实测值的 R 较 LR 方程预计值和实测值的 R 增幅

$\Delta R(\%)$ 。从表中可见, 无论性别, FEF50%、MMEF 和 FEF75% 的  $\Delta R$  均较其它指标更大。

## 2.5 示例

示例 1: 利用本工作所建立的 BPNN 预测模型,

表 8.由不同预计方法所得女性儿童青少年肺通气指标预计值与实测值的相关系数(R)比较

Table 8. Comparison of correlation coefficient (R) between predicted and observed values of ventilatory function of female children and adolescents derived from different predicting methods

	FVC		FEV1		PEF		FEF25%		FEF50%		MMEF		FEF75%	
	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank	R	Rank
BPNN	0.8396	1	0.8393	1	0.7231	1	0.6660	1	0.6063	1	0.6339	1	0.5792	1
LR	0.7834	2	0.7863	2	0.6484	2	0.6043	2	0.5264	2	0.5446	2	0.4735	2
IP	0.7091	3	0.7298	4	-	-	-	-	0.4778	4	-	-	-	-
Zapletal	0.7091	3	0.7301	3	0.5746	3	0.5314	3	0.4784	3	0.5122	3	0.4541	3

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity; Rank, R rank in descending order; BPNN: backpropagation neural network; LR: linear regression; Ip: Ip's equation; Zapletal: Zapletal's equation. Note: Ip's equation set didn't include equations of PEF, FEF25%, MMEF and FEF75%.

表 9. BPNN较线性回归方程(LR)肺通气指标预计值和实测值相关系数(R)的增幅(ΔR)

Table 9. Increasing percentage of correlation coefficient (ΔR) between the predicted and observed ones derived by BPNN compared with that derived by LR's prediction equation

	Male	Female
ΔR <sub>FVC</sub> (%)	3.00	7.17
ΔR <sub>FEV1</sub> (%)	4.28	6.74
ΔR <sub>PEF</sub> (%)	6.28	11.52
ΔR <sub>FEF25%</sub> (%)	8.07	10.21
ΔR <sub>FEF50%</sub> (%)	12.00	15.18
ΔR <sub>MMEF</sub> (%)	12.31	16.40
ΔR <sub>FEF75%</sub> (%)	14.88	22.32

求年龄 10 岁、身高 136 cm、体重 31 kg 男性儿童之肺通气指标的预计值，结果见表 10。

示例 2：利用本工作所建立的 BPNN 预测模型，求年龄 16 岁、身高 175 cm、体重 61 kg 女性青少年之肺通气指标的预计值，结果见表 11。

### 3 讨论

应用 ANN 进行肺通气功能预测，对样本数据质量有一定要求。本工作研究对象集中在 10~18 岁的健康汉族儿童青少年，排除了吸烟人群，样本量较大，同时严格按照美国胸科学会标准采样，使得

表 10. 年龄10岁、身高136 cm、体重31 kg男性少年之肺通气指标的测量值和预计值

Table 10. Measured and predicted values of ventilatory function indexes from a 10 years old boy (height: 136 cm, weight: 31 kg)

	FVC (L)	FEV1 (L)	PEF (L/s)	FEF25% (L/s)	FEF50% (L/s)	MMEF (L/s)	FEF75% (L/s)
Predicted value	2.38	2.04	4.10	3.93	2.56	1.99	1.30
Measured value	2.43	2.04	3.89	3.70	2.30	2.03	1.07

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity.

表 11. 年龄16岁、身高175 cm、体重61 kg女性少年之肺通气指标的测量值和预计值

Table 11. Measured value and predicted values of ventilatory function indexes from a 16 years old girl (height: 175 cm, weight: 61 kg)

	FVC (L)	FEV1 (L)	PEF (L/s)	FEF25% (L/s)	FEF50% (L/s)	MMEF (L/s)	FEF75% (L/s)
Predicted value	4.21	3.84	7.54	6.45	4.44	4.15	2.56
Measured value	4.17	3.87	7.65	6.55	4.67	4.34	2.61

FVC: forced vital capacity; FEV1: forced expiratory volume in one second; PEF: peak expiratory flow; FEF25%: forced expiratory flow at 25% of forced vital capacity; FEF50%: forced expiratory flow at 50% of forced vital capacity; MMEF: maximal mid-expiratory flow; FEF75%: forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity.

数据具备相对较好的集中趋势和一定代表性。因此，本工作数据质量基本符合 ANN 的应用需要。

以往国内有关儿童青少年肺通气功能预计值的

研究，往往以差异的均值范围的大小来评价不同的肺通气功能预测方法的准确程度<sup>[14-16]</sup>。与其相比，本工作采用 MSD 和 R 作为预测性能评价指标显得

更直观：当一种方法所得预计值与实测值的 MSD 小于其它预计方法时，我们可以认为其预计值与实测值的平均差异更小，说明其预计值的精度更高；当一种方法所得预计值与实测值的 R 更大时，我们认为其预计值与实测值的相关程度更高，同样说明其预计值的准确性更高。在 MATLAB 的神经网络工具箱中，BPNN 默认的性能评价函数即为 MSD，并且采用 R 比较预计值与实测值的匹配程度<sup>[6]</sup>。同时，在国外相关工作中，MSD 和 R 也被用来评价不同预计方法的准确程度<sup>[8,17]</sup>。

本研究所建立的 BPNN 预计模型，较传统的预计方程式相对复杂，需要在 MATLAB 软件上运行，但鉴于当前计算机工具和科学计算类软件的普及，其实现和使用并不困难。

本工作利用内蒙古自治区汉族儿童青少年的肺通气功能数据，建立了基于 BPNN 的预测模型和基于多元线性回归的预计方程式，同时将神经网络和本工作所建立的线性回归方程以及其它常用预计方程式的结果进行了比较。以往基于 ANN 的肺通气功能预测研究中，其研究对象主要是成年人，研究指标主要是反映整体肺通气功能状况的 FVC 和 FEV1。本工作首次针对儿童青少年进行基于 ANN 的肺通气功能预测研究，并将所研究的肺通气功能指标扩展到反映大气道功能的 PEF 和 FEF25%，反映小气道功能的 FEF50%、MMEF 和 FEF75%<sup>[18,19]</sup>。从实验结果可以发现，基于本工作人群建立的回归方程式，其预计值比香港 Ip 等报道的 Ip 方程和国外较常用的 Zapletal 方程的预计值更精确，BPNN 的预计值又比所有回归方程式的预计值更精确。同时，对于变异系数较大的小气道指标 FEF50%、MMEF 和 FEF75%<sup>[18,19]</sup>，无论性别，其由 BPNN 所得预计值和实测值的 R 较 LR 方程的增幅  $\Delta R$  均比其它指标更大。

从实验结果可以看到，基于本工作所建立的预计方程式 LR 方程，无论性别，其所得各个肺通气功能指标预计值和实测值的 MSD 均小于 Ip 方程和 Zapletal 方程的结果，而 R 大于 Ip 方程和 Zapletal 方程的结果。这一结果证明了 LR 方程相比 Ip 方程和 Zapletal 方程的预计效果更好，这可能与用其它方程式预计本工作受试者的肺通气功能会受到受试者身体素质、营养状况、种族、测定环境、测定仪器等因素的影响有关<sup>[20,21]</sup>。通过本研究的结果还显示，较之使用同一人群建立的线性预计方程式，由

BPNN 所得的肺通气功能预计值与实测值更加匹配，说明 BPNN 的预计效果更佳。对于变异系数较大的小气道指标 FEF50%、MMEF 和 FEF75%，由 BPNN 所得预计值和实测值的 R 较 LR 方程的预计值和实测值的 R 的增幅  $\Delta R$  比其它指标更大，这说明对于变异性较大的指标，ANN 较传统预计方程式在预测方面的优势更明显。这些现象可能与 BPNN 具有极强的非线性映射能力有关，而这也正是传统的统计回归方法所缺乏的<sup>[7,22]</sup>。

按照美国胸科学会的要求，利用预计方程式对肺通气指标进行预测时，年龄、身高等影响因素的数值范围不能任意外延，选用预计方程式时，应注意其适用条件，如年龄范围、身高范围等<sup>[20]</sup>。与此类似，采用不同数据集训练的 BPNN 也不能混用。以往的基于神经网络的肺通气功能预测研究中，其研究对象都是成年人，尚未检索到研究对象为儿童青少年的报道。根据本工作样本数据的特点，这里所建立的 BPNN 主要适用于对内蒙古自治区部分地区 10~18 岁汉族儿童青少年的肺通气功能预测，对于男性，其身高范围是 129~184 cm，体重范围是 28~92 kg；对于女性，其身高范围是 131~175 cm，体重范围是 28~83 kg。

本工作结果显示，相比于传统的预计方程式，BPNN 对肺通气功能的预计结果更准确。但是，从预计值和实测值的 R 可判断，其预测的准确性仍有相当的提升空间，尤其是小气道指标相对更明显。已有大量研究表明，与肺通气功能相关的影响因素非常复杂，仅利用年龄、身高、体重对肺通气功能进行预测并不全面，随着研究的深入，发现以下因素对肺功能也很重要：遗传因素<sup>[23-25]</sup>、饮食因素<sup>[26-29]</sup>、腰围、腰臀比<sup>[30,31]</sup>、身体成分<sup>[32]</sup>、血糖、血脂<sup>[33]</sup>、体育活动<sup>[34,35]</sup>、社会经济地位<sup>[36]</sup>、受教育水平(文化程度)<sup>[37]</sup>、地理因素<sup>[22]</sup>、饮酒<sup>[38,39]</sup>和种族<sup>[40]</sup>。这些因素都可能影响肺通气功能的实测结果，因此，在今后的研究中，可加强相关信息的收集，通过增加影响因素来进一步提高预测精度。这时，相对于传统的预计方法，神经网络将进一步体现出其较强的鲁棒性和容错性，使其能从众多影响因子中排除噪声干扰，恢复出相对完整的肺通气功能信息<sup>[41]</sup>。

除此以外，BPNN 本身尚存在以下不足：(1) 我们要解决的问题本质上是求解复杂非线性函数的全局极值，而 BP 算法是一种局部搜索的优化算法，



比较容易陷入局部极值<sup>[5]</sup>。遗传算法 (genetic algorithm, GA) 是基于生物进化原理的全局优化搜索算法, 它采用种群的方式组织搜索, 可以在全局解空间的多个区域内寻求最优解。在以后的工作中, 如果需要进一步地提高预测精度, 同时又不考虑模型的复杂程度和运算速度, 可以将 GA 和 BP 网络相结合, 从而在一定程度上克服局部极值问题<sup>[42]</sup>。(2) 在建立肺通气功能预测模型的过程中, 像隐含层数、隐节点数、隐节点的函数特性等网络结构问题直接影响神经网络的预测性能。比如, 当隐含层神经元的数目太少, 会造成函数逼近不够充分, 即“欠拟合”; 数目太多, 又会造成网络学习了过多的样本细节而忽略样本内含的规律, 即“过拟合”<sup>[5]</sup>。目前缺乏一种统一而完整的理论指导对网络结构的选择, 使得网络训练的重现性相对较差, 对其结构的优化仍需进一步深入研究<sup>[43]</sup>。

综上所述, 本工作结果初步表明, 对于儿童青少年肺通气功能预测, 较之传统的预计方程式, BPNN 的预计效果更好。随着个人计算机性能的快速发展以及科学计算类软件的不成熟, ANN 在肺通气功能预测领域必将得到更充分的应用。

\* \* \*

**致谢:** 感谢中国科学院自动化研究所侯增广研究员针对人工神经网络应用有关问题给予的提示和建议; 感谢首都儿科研究所硕士研究生刘军廷和北京协和医院张麟医师协助查找了关键的参考文献。

### 参考文献

- 1 ACCP. Statement on spirometry. A report of the section on respiratory pathophysiology. *Chest* 1983; 3: 547-550.
- 2 Crapo RO. The role of reference values in interpreting lung function tests. *Eur Respir J* 2004; 24: 341-342.
- 3 Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-968.
- 4 Wang DY (王丹阳), Feng K, Chen L, Zu SY, Han SM, Zhu GJ. Relation between fat mass, fat free mass and ventilatory function in children and adolescents. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2010; 62(5): 455-464 (Chinese, English abstract).
- 5 Hagan MT, Demuth HB, Beale MH. *Neural Network Design*. Boston MA: PWS publishing, 1997, 2.1-12.45.
- 6 The Math Works, Inc. *MATLAB: Neural Networks Toolbox-User's Guide*. Natick MA, 2010.
- 7 Pu C (蒲春), Sun ZS, Zhao SM. Comparison of BP algorithms in Matlab NN Toolbox. *Comput Simul (计算机仿真)* 2006; 23(5): 142-144 (Chinese, English abstract).
- 8 Botsis T, Halkiotis S. Neural networks for the prediction of spirometric reference values. *Med Inform* 2003; 28: 299-309.
- 9 Manoharan SC, Ramakrishnan S. Prediction of forced expiratory volume in pulmonary function test using radial basis neural networks and k-means clustering. *J Med Syst* 2009; 33: 347-351.
- 10 American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285-1298.
- 11 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-1136.
- 12 Ip MS, Karlberg EM, Karlberg JP, Luk KD, Leong JC. Lung function reference values in Chinese children and adolescents in Hong Kong I. Spirometric values and comparison with other populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 424-429.
- 13 Zapletal A, Paul T, Samánek M. Normal values of static pulmonary volumes and ventilation in children and adolescents. *Cesk Pediatr* 1976; 31(10): 532-539.
- 14 Zheng JP (郑劲平), Li MR, AN JY, Luo DF, Liu MF. Reference values and predicted equations of lung function in southern Chinese children. *Chin J Pediatr (中华儿科杂志)* 2002; 40(2): 103-106 (Chinese, English abstract).
- 15 Zhang QL (张清玲), Zheng JP, Yuan BT, He H, Wang J, An JY, Zhang M, Luo DF, Chen GL. Feasibility and predicted equations of spirometry in Shenzhen preschool children. *Chin J Pediatr (中华儿科杂志)* 2005; 43(11): 843-848 (Chinese, English abstract).
- 16 Feng K (冯逵), Chen L, Han SM, Zhu GJ. Lung function reference values and prediction equations in children and adolescents of the Han nationality in Heilongjiang province. *Basic Clin Med (基础医学与临床)* 2010; 30(5): 480-486 (Chinese, English abstract).
- 17 García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-86 yrs. *Eur Respir J* 2004; 24: 397-405.
- 18 Feng K (冯逵), Chen L, Zu SY, Han SM, Zhu GJ. Fat mass and fat free mass on ventilatory function in adults. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2010; 62(2): 122-128 (Chinese, English abstract).
- 19 Zheng JP (郑劲平). *Textbook of Pulmonary Function Testing*. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Press,

- 2007, 66–68 (Chinese).
- 20 American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(5): 1202–1218.
  - 21 Wang DY (王丹阳), Feng K, Chen L, Zu SY, Han SM, Zhu GJ. The relationship between body fat percentage, waist-hip ratio and pulmonary ventilatory function among the adult females in Heilongjiang, in 2008. *Chin J Prev Med (中华预防医学杂志)* 2010; 44(8): 706–710 (Chinese, English abstract).
  - 22 He JW (何进伟), Ge M, Cao LX, Wang X, Yan YC, Cui ZY, Wang ZK. Geographic distribution of reference value of diffusion capacity for carbon monoxide of lung based on artificial neural networks. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci) (中山大学学报医学科学版)* 2009; 30(3): 348–351 (Chinese, English abstract).
  - 23 Schilling RS, Letai AD, Hui SL, Beck GJ, Schoenberg JB, Bouhuys A. Lung function, respiratory disease, and smoking in families. *Am J Epidemiol* 1977; 106(4): 274–283.
  - 24 Coultas DB, Hanis CL, Howard CA, Skipper BJ, Samet JM. Heritability of ventilatory function in smoking and non-smoking New Mexico Hispanics. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 770–775.
  - 25 Palmer LJ, Knuiman MW, Divitini ML, Burton PR, James AL, Bartholomew HC, Ryan G, Musk AW. Familial aggregation and heritability of adult lung function: results from the Busselton Health Study. *Eur Respir J* 2001; 17(4): 696–702.
  - 26 Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Zhao Y, Hiramatsu T, Tanikawa Y, Nishimura K, Taniguchi H. Do vegetables and fruits reduce the risk of chronic obstructive pulmonary disease? A case-control study in Japan. *Prev Med* 2009; 49(2–3): 184–189.
  - 27 Schwartz J, Weiss ST. Relationship between dietary vitamin C intake and pulmonary function in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Am J Clin Nutr* 1994; 59(1): 110–114.
  - 28 Schwartz J, Weiss ST. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition Survey (NHANES I). *Eur Respir J* 1994; 7(10): 1821–1824.
  - 29 Jiang R, Paik DC, Hankinson JL, Barr RG. Cured meat consumption, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease among United States adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(8): 798–804.
  - 30 Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 35–39.
  - 31 Canoy D, Luben R, Welch A, Bingham S, Wareham N, Day N, Khaw KT. Abdominal obesity and respiratory function in men and women in the EPIC-Norfolk Study, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1140–1149.
  - 32 Maiolo C, Mohamed EI, Carbonelli MG. Body composition and respiratory function. *Acta Diabetol* 2003; 40 Suppl 1: S32–S38.
  - 33 Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jégo B, Leynaert B, Guize L, Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(6): 509–516.
  - 34 Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Langhammer A. Association between level of physical activity and lung function among Norwegian men and women: the HUNT study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(12): 1399–1405.
  - 35 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(5): 458–463.
  - 36 Hegewald MJ, Crapo RO. Socioeconomic status and lung function. *Chest* 2007; 132(5): 1608–1614.
  - 37 Burchfiel CM, Marcus EB, Sharp DS, Enright PL, Rodriguez BL, Masaki KH, Hwang LJ, Curb JD. Characteristics associated with rapid decline in forced expiratory volume. *Ann Epidemiol* 1996; 6(3): 217–227.
  - 38 Lange P, Groth S, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G, Schnohr P. Pulmonary function is influenced by heavy alcohol consumption. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137(5): 1119–1123.
  - 39 Sisson JH, Stoner JA, Romberger DJ, Spurzem JR, Wyatt TA, Owens-Ream J, Mannino DM. Alcohol intake is associated with altered pulmonary function. *Alcohol* 2005; 36(1): 19–30.
  - 40 Young RC Jr, Ford JG. Standards for assessment of lung function and respiratory health in minority populations: some challenges linger into the new millennium. *J Health Care Poor Underserved* 2001; 12(2): 152–161.
  - 41 Lee CC, Chung PC, Tsai JR, Chang CI. Robust radial basis function neural networks. *IEEE Trans Syst Man Cybern, Part B, Cybern* 1999; 29: 674–685.
  - 42 Sakae Y, Hiroyasu T, Miki M, Okamoto Y. New conformational search method using genetic algorithm and knot theory for proteins. *Pac Symp Biocomput* 2011; 217–228.
  - 43 Paliwal M, Kumar UA. Neural networks and statistical techniques: A review of applications. *Expert Systems with Applications* 2009; 36: 2–17.