

人工智能对使用呋塞米的住院患者发生急性肾损伤及死亡风险的个性化预测价值

崔连顺^{1,2,3} 徐翎钰¹ 李天阳¹ 管陈¹ 杨成宇¹ 张凝馨¹ 宋卓¹ 徐岩¹

(1 青岛大学附属医院肾病科,山东 青岛 266003; 2 青岛大学第一临床医学院; 3 东营市人民医院肾内科)

[摘要] 目的 基于机器学习分析使用呋塞米的住院患者与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生及死亡风险的相关性,并构建风险预测模型。方法 本研究纳入 2017 年 10 月—2020 年 10 月我院使用呋塞米的住院患者 18 998 例。利用轻量梯度提升机(LightGBM)等 8 种机器学习算法,建立呋塞米相关性 AKI 以及死亡风险的评估模型。使用受试者工作特征(ROC)曲线、决策曲线分析(DCA)等方法评价模型的区分度、校准度及临床实用性。使用 SHAP 摘要图对曲线下面积(AUC)最高的预测模型进行特征重要性分析,使用 SHAP 力图与 SHAP 决策图解释患者 AKI 发生及死亡概率预测的个体化决策过程。结果 在 8 种机器学习模型中,LightGBM 模型预测 AKI 发生与死亡风险的 AUC 为 0.814 和 0.949,ROC 及 DCA 曲线等表明该模型在校准度和临床应用等方面性能良好。SHAP 摘要图提示使用呋塞米后患者血肌酐、血清胱抑素 C、尿微量白蛋白/肌酐比值、联合使用肾上腺素及联合使用肝素是影响 AKI 发生的 5 个最主要因素;使用呋塞米后的 24 h 尿蛋白定量、血浆凝血酶原时间国际标准化比值、血浆血小板计数、联合应用肾上腺素及住院期间发生 AKI 是导致患者死亡的 5 个最主要因素。结论 通过机器学习算法建立了使用呋塞米的住院患者发生 AKI 以及死亡风险的评估模型,该模型可以有效预测患者 AKI 发生及死亡风险的影响因素。

[关键词] 呋塞米;急性肾损伤;死亡;人工智能;机器学习;危险性评估;预测

[中图分类号] R983.1;R319

[文献标志码] A

PERSONALIZED PREDICTIVE VALUE OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE FOR ACUTE KIDNEY INJURY AND MORTALITY RISK IN HOSPITALIZED PATIENTS RECEIVING FUROSEMIDE CUI Lianshun, XU Lingyu, LI Tianyang, GUAN Chen, YANG Chengyu, ZHANG Ningxin, SONG Zhuo, XU Yan (Department of Nephology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the association between the use of furosemide in hospitalized patients and the risk of acute kidney injury (AKI) and death based on machine learning and to construct a predictive model. **Methods** The study included 18 998 hospitalized patients who had used furosemide in our hospital from October 2017 to October 2020. The predictive model for evaluating furosemide-associated AKI and mortality risks was established using eight machine learning algorithms including Light Gradient Boosting Machine (LightGBM). The receiver operating characteristic (ROC) curve and decision curve analysis (DCA) were used to assess the discrimination, calibration, and clinical utility of the model. Feature importance analysis of the predictive model with the highest area under the curve (AUC) was conducted using SHAP summary plots, while SHAP force and decision plots were used to explain the individualized decision-making process for predicting AKI and mortality. **Results** Among the eight machine learning models, the LightGBM model exhibited an AUC of 0.814 for predicting AKI and 0.949 for predicting mortality risk, and the ROC and DCA curves confirmed its strong performance in terms of calibration and clinical application. SHAP summary plots revealed that after using furosemide, crucial factors affecting the occurrence of AKI included serum creatinine, serum cystatin C, urine microalbumin/creatinine ratio, and the concurrent use of adrenaline and heparin; meanwhile, the most significant factors leading to mortality in patients using furosemide encompassed 24-hour urinary protein quantification, plasma prothrombin time and international normalized ratio, plasma platelet count, the concurrent use of adrenaline, and the development of AKI during hospitalization. **Conclusion** A predictive model has been established to assess the risk of AKI occurrence and mortality in hospitalized patients using furosemide by employing machine learning algorithms. This model effectively identifies the influencing factors in predicting the risk of AKI and mortality in these patients.

[KEY WORDS] Furosemide; Acute kidney injury; Death; Artificial intelligence; Machine learning; Risk assessment; Forecasting

[收稿日期] 2023-09-09; **[修订日期]** 2023-10-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970582);泰山学者工程专项经费资助项目(tstp20230665)

[通讯作者] 徐岩,Email:xuyan@qdu.edu.cn

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见的临床综合征,以患者短时间内血肌酐(SCr)突然升高、尿量减少为特征,常伴有多种并发症^[1-2]。

住院患者 AKI 的患病率为 10%~15%，其中危重患者达 30%~60%，病死率高达 50%^[3-4]。而通过扩容增加肾脏血流灌注是改善患者 AKI 的主要手段^[5]。呋塞米是治疗充血性心力衰竭和水肿最常用的利尿药之一，AKI 患者体内的水电解质紊乱难以纠正，通常会使用大剂量呋塞米增加尿量，逆转肾损伤^[6-7]。目前呋塞米与 AKI 之间的关系仍未完全阐明，研究发现预防性使用呋塞米反而会导致 AKI 发生。早期识别使用呋塞米后发生 AKI 的风险因素并评估预后，对于指导呋塞米的临床用药具有重要意义。

机器学习(ML)是人工智能(AI)领域的重要分支，对大样本及高维数据分析极具优势，经常被用于疾病预测、预后分析等医疗工作。本研究基于多种 ML 算法构建使用呋塞米的住院患者继发 AKI 及死亡风险的预测模型，并对最优模型预测效能进行全面评估。通过多种 SHAP 图在总人群及患者个体层面对概率决策过程进行解析，以实现对该患者的个体化预测。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心回顾性研究，选取 2017 年 10 月—2020 年 10 月我院使用呋塞米的住院患者共计 18 998 例。患者纳入标准为：①住院期间使用呋塞米(以入院为起始时间，至末次 SCr 检测时间为止使用过呋塞米，平均剂量 >40 mg/d^[8])且病历资料完整者；②使用呋塞米后 SCr 检测 ≥ 2 次者。患者排除标准：①年龄 <18 岁者；②入院诊断为 AKI，或在入院第 1 天 SCr 改变 ≥ 26.5 $\mu\text{mol/L}$ 者；③两次 SCr 检测间隔时间 >7 d 者；④患有终末期肾病、进行血液透析或肾脏移植者；⑤住院时间 <24 h 者。

根据文献数据及临床经验^[9-10]，将包括人口信息学特征(如年龄、性别、吸烟史、饮酒史、体质量指数)、实验室指标(如血常规、肝肾功能等)、合并症(如糖尿病、高血压、冠心病等)、合并用药(如肾毒性抗生素、非甾体类抗炎药、质子泵抑制剂、降压药、调脂药等)等 200 余个临床指标纳入本研究的资料收集范围，通过正则表达式提取住院电子病历中患者的上述信息，并基于 2012 年全球肾病改善(KDIGO)标准^[11]对所有患者进行 AKI 诊断及分期。

1.2 模型的选择、构建与解析

将纳入的病例以 76.5 : 8.5 : 15.0 的比例随机分为训练集、验证集与测试集。训练集与验证集用

于建立与优化模型，使用 10 折交叉验证与网格搜索确定模型最优参数并防止过度拟合，测试集用于测试模型预测效能。使用轻量梯度提升机(LightGBM)、梯度提升机(GBM)、朴素贝叶斯(NB)分类器、随机森林(RF)、K 最近邻(KNN)、支持向量机(SVM)和逻辑回归(LR)等多种 ML 模型，预测使用呋塞米的住院患者发生 AKI 及死亡风险，并通过比较曲线下面积(AUC)、精确率、召回率、准确度、F1 分数、Brier 分数和马修斯相关系数选择最优模型用于后续分析。由于 ML 模型的“黑匣子”效应，其中的运算过程往往难以展现，使预测结果的可信度受到质疑。本研究使用 SHAP 条形图、摘要图、力图及决策图在总人群及患者个体层面对最优预测模型中的特征进行可视化分析。

1.3 统计学分析

使用 Python 语言(3.9.13)以及 Visual Studio Code(1.81.1)集成开发环境进行数据分析。分类变量以例(率)表示，比较采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算 AUC，通过决策曲线分析(DCA)、精确率、召回率、F1 分数、Brier 分数和马修斯相关系数等指标评价模型效能。

2 结果

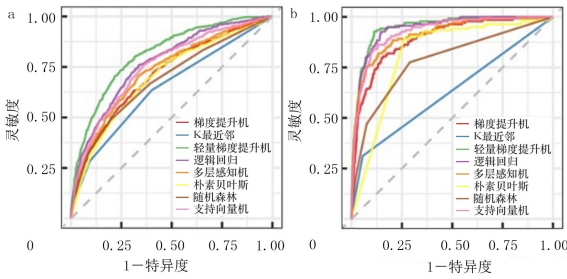
2.1 发生与未发生 AKI 的使用呋塞米患者病死率比较

本研究纳入患者 18 998 例，其中发生 AKI 患者 4 803 例，非 AKI 患者 14 195 例，AKI 发生率为 25.28%，AKI 的 1、2、3 期发生率分别为 22.58%、2.01%、0.70%。全部患者中，AKI 死亡患者共 502 例(病死率 10.5%)，非 AKI 死亡患者共 306 例(病死率 2.2%)，两者差异有显著性($\chi^2 = 606.542, P < 0.05$)。

2.2 使用呋塞米患者 AKI 发生及死亡风险预测模型的评估

排除患者缺失值 $\geq 15\%$ ^[12]的临床指标后，最终有 175 个指标纳入构建的预测模型。基于网格搜索确定模型超参数，并通过输出 AUC 值等确定最优模型。ROC 曲线显示，训练集及验证集的 8 种 ML 模型中 LightGBM 模型区分度最好(图 1)，LightGBM 模型预测 AKI 发生风险的 AUC、精确率、召回率、准确度、F1 分数、Brier 分数和马修斯相关系数分别为 0.814、0.677、0.358、0.800、0.468、0.139 和 0.387，LightGBM 模型预测死亡风险的 AUC、精确

率、召回率、准确度、F1 分数、Brier 分数和马修斯相关系数则分别为 0.949、0.720、0.261、0.959、0.383、0.031 和 0.418。对 LightGBM 模型测试集数据进行进一步分析显示,AKI 发生及死亡风险预测的 AUC 分别为 0.803(95%CI=0.793~0.813)以及 0.921(95%CI=0.917~0.926),结合 ROC 及 DCA 曲线分析,该模型预测 AKI 发生与死亡风险均具有较好的校准度和临床实用性(图 2)。



a: 患者 AKI 发生风险的 ROC 曲线, b: 患者死亡风险的 ROC 曲线

图 1 多种 ML 模型预测使用呋塞米的住院患者 AKI 发生及死亡风险的 ROC 曲线

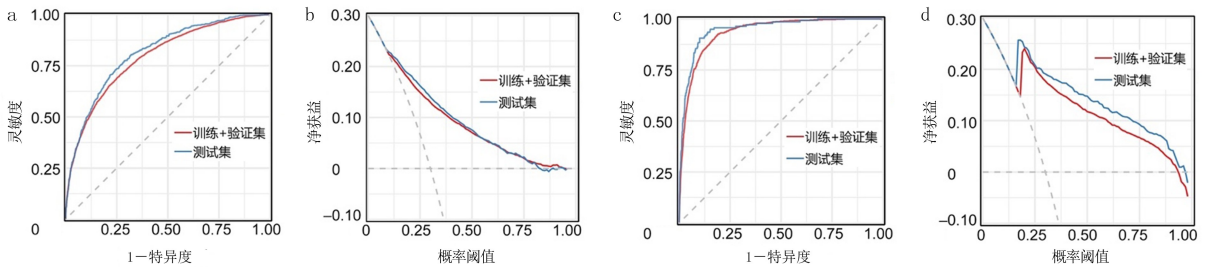
2.3 LightGBM 预测模型的可视化分析

为明确使用呋塞米的住院患者 AKI 发生与死亡风险的关键指标,我们使用 SHAP 法对预测模型中的指标进行了重要性排序及可视化分析。SHAP

条形图及摘要图显示,使用呋塞米后患者的血肌酐、血清胱抑素 C、尿微量白蛋白/肌酐比值、联合使用肾上腺素及联合使用肝素是影响 AKI 发生的 5 个最主要因素(图 3a、b);使用呋塞米后的 24 h 尿蛋白定量、血浆凝血酶原时间国际标准化比值、血浆血小板计数、联合应用肾上腺素及住院期间发生 AKI 是导致使用呋塞米患者死亡的 5 个最主要因素(图 3c、d)。在 SHAP 力图中,箭头的长度对应于特征的相关 SHAP 值,箭头越长表示特征值的重要性越大(图 4);在 SHAP 决策图中线的上下轨迹反映了相应特征对模型输出的影响(图 5)。SHAP 力图与决策图显示了具有相似 AKI 发生或死亡概率的使用呋塞米的住院患者具体的决策过程。

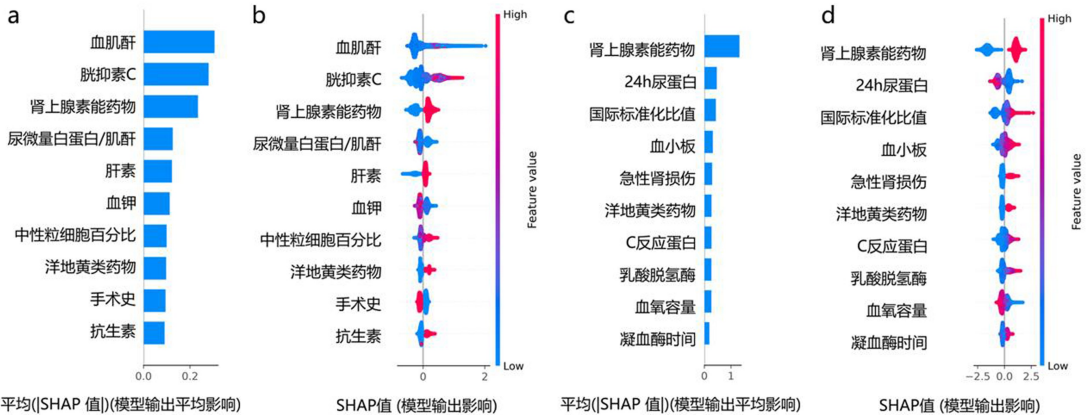
3 讨论

AKI 是一种以短时间患者 SCr 突然升高及尿量减少为特征的临床常见的综合征,目前呋塞米的使用与 AKI 发生的关联存在争议^[13-14,11]。既往研究表明呋塞米在成年患者的 AKI 预防和治疗方面无明显临床优势,呋塞米治疗可能会延长住院时间,对 ICU 住院患者不利^[15-16]。有研究显示,呋塞米的平均使用剂量高于 40 mg/d 即可能显著增加患者



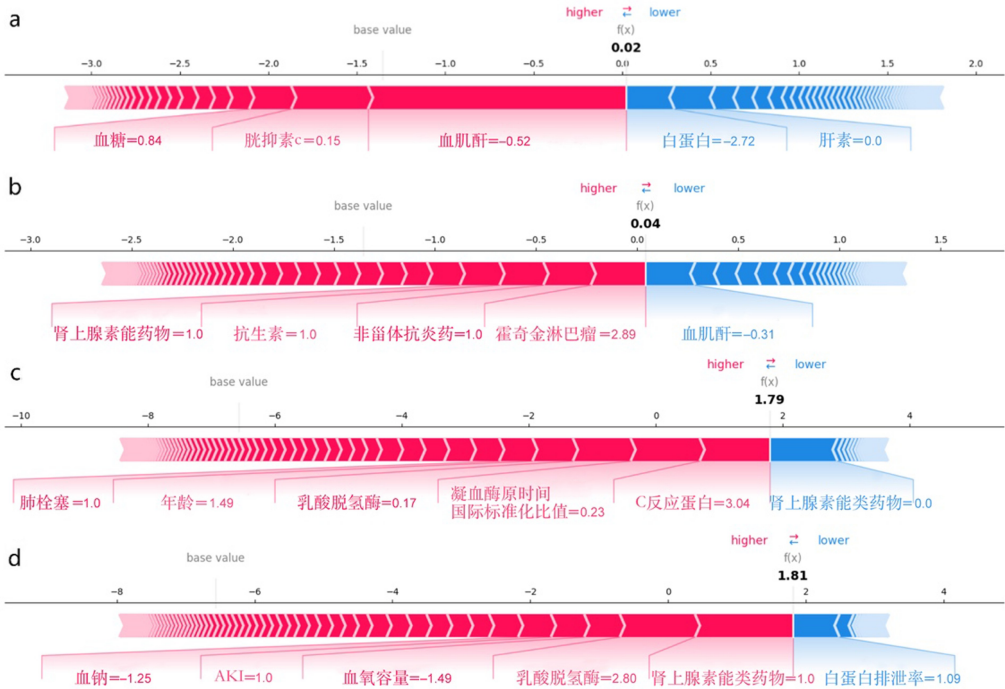
a: 患者 AKI 发生风险的 ROC 曲线, b: 患者 AKI 发生风险的 DCA 曲线, c: 患者死亡风险的 ROC 曲线, d: 患者死亡风险的 DCA 曲线

图 2 LightGBM 模型预测使用呋塞米的住院患者 AKI 发生及死亡风险的 ROC 及 DCA 曲线



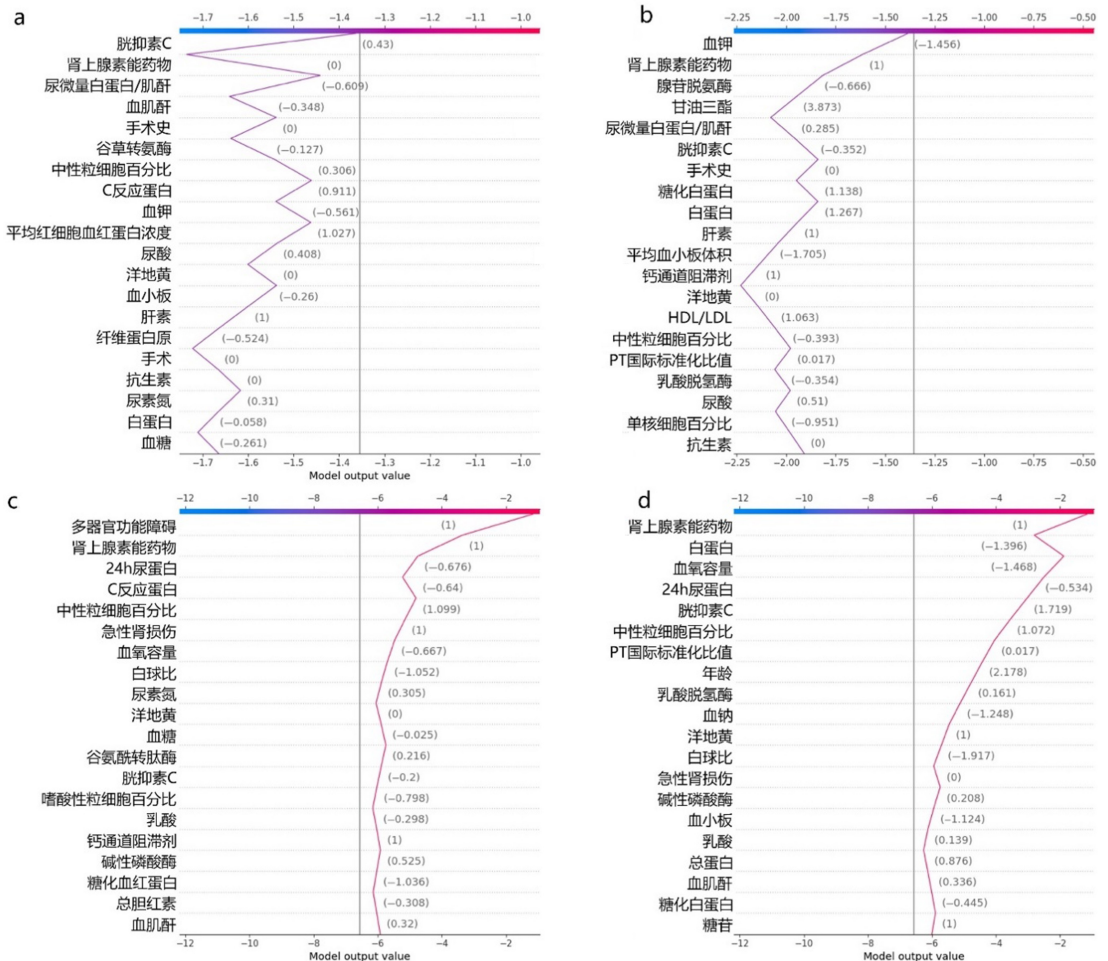
a: 模型预测患者 AKI 发生风险的 SHAP 条形图, b: 模型预测患者 AKI 发生风险的 SHAP 摘要图, c: 模型预测患者死亡风险的 SHAP 条形图, d: 模型预测患者死亡风险的 SHAP 摘要图

图 3 LightGBM 模型预测使用呋塞米的住院患者 AKI 发生及死亡风险的 SHAP 图



a, b: AKI 风险相似的 2 例患者 LightGBM 预测模型的 SHAP 力图, c, d: 死亡风险相似的 2 例患者 LightGBM 预测模型的 SHAP 力图

图 4 LightGBM 模型预测使用呋塞米的住院患者 AKI 发生及死亡风险的 SHAP 力图



a, b: AKI 风险相似的 2 例患者 LightGBM 预测模型的 SHAP 决策图, c, d: 死亡风险相似的 2 例患者 LightGBM 预测模型的 SHAP 决策图

图 5 LightGBM 模型预测使用呋塞米的住院患者 AKI 发生及死亡风险的 SHAP 决策图

发生 AKI 风险^[8]。我们的前期研究也发现,住院患者 AKI 的发生与呋塞米的使用密切相关^[17]。本研究 中呋塞米相关 AKI 总体发病率高达 25.28%,与前期 HO 等^[18]报道的 21.62%的结果相近,如此高的发生率可能与呋塞米的长期、大剂量使用有关^[8]。此外本研究发现,使用呋塞米的 AKI 患者病死率显著高于未发生 AKI 患者,因此呋塞米相关 AKI 患者带来的死亡风险不应被忽视。

为精准预测使用呋塞米的住院患者发生 AKI 的风险因素,本研究使用 LightGBM 等 8 种机器学习方法,对 18 998 例使用呋塞米的住院患者进行 AKI 发生及预后分析,并获得了影响 AKI 发生和全因死亡的主要因素,提示在呋塞米使用时密切关注患者肾功能,有助于早期识别使用呋塞米后易发生 AKI 及预后不良的患者。ML 预测模型是指利用机器学习的方法对现有数据进行分析 and 建模,从而预测某指标未来趋势及结果,该方法在医学领域已得到广泛应用^[19]。LightGBM 模型在平衡相对简单的模型结构、变量选择以及对结果进行通俗解释方面具有创新性,其通过使用非线性交互作用模型,可以灵活预测涵盖大量患者、多种诊断和合并症的结果^[20]。通过 ML 的方法,本研究构建了使用呋塞米的住院患者 AKI 发生及死亡风险因素的预测模型,其中 LightGBM 模型在 AKI 诊断及死亡风险的预测方面均表现出优越的性能,预测概率高达 0.814 和 0.949,结合 ROC 及 DCA 决策曲线评估,该模型具备良好的预测能力和临床适用性。

对结果缺少解释是目前常规使用的风险预测模型(如 LR 模型等)普遍存在的不足之处,也是此类模型难以进行临床推广的重要原因之一。本研究使用 SHAP 值对预测 AKI 诊断及死亡风险的主要指标进行可视化分析,并将其进行重要性排序,发现使用呋塞米后的血肌酐、血清胱抑素 C、尿微量白蛋白/肌酐比值、联合使用肾上腺素及联合使用肝素是影响 AKI 发生的 5 个最重要因素;而使用呋塞米后 24 h 尿蛋白定量、血浆凝血酶原时间国际标准化比值、血浆血小板计数、联合应用肾上腺素及住院期间发生 AKI 是导致使用呋塞米患者死亡的 5 个最重要因素。最新研究显示,血清胱抑素 C 是评估肾小球滤过率的理想指标^[21]。本研究结果亦提示,血清胱抑素 C 对于使用呋塞米患者的 AKI 发生风险预测贡献度仅次于 SCr。已有研究证实,急性主动脉夹层患者的凝血功能障碍的存在与 AKI 发生风险增加相关,凝血功能障碍的严重程度则与 AKI 发生

率呈正相关^[22]。本研究中,凝血相关指标同样是使用呋塞米患者 AKI 发生及全因死亡风险的主要预测指标,这可能与肾脏血流丰富,对血流动力学变化敏感有关,该结论也提示临床使用呋塞米患者应关注凝血功能与肾功能之间关系。

本研究存在一定不足之处。首先,这是一项单中心研究。其次,AKI 是一种非常复杂且难以预测的疾病,尽管我们收集了患者近乎所有指标,并使用了合理的统计方法来消除偏差,但仍可能存在被忽略的导致 AKI 发生的潜在因素。另外,本研究未区分 AKI 的病因及使用呋塞米的原因,并纳入了液体潴留的患者,因此使结果产生的偏差需要进一步的研究来纠正。

本研究为呋塞米的临床应用提供了必要证据,提示在呋塞米使用时应密切关注患者肾功能的 变化,此有助于早期识别使用呋塞米后易发生 AKI 患者及预后不良患者。未来可以进一步搭建在线预测网站进行呋塞米使用患者的实时 AKI 发生与死亡风险的预测,实现该模型的临床转化与推广应用。

伦理批准和知情同意:本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL25838)。所有试验过程均遵照《涉及人的生物医学研究国际伦理准则》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

作者声明:崔连顺、徐翎钰、李天阳、管陈、徐岩参与了研究设计;崔连顺、徐翎钰、管陈、杨成宇、张凝馨、宋卓、徐岩参与了论文的写作以及修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在相关利益冲突。

[参考文献]

- [1] KELLUM J A, PROWLE J R. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(4):217-230.
- [2] SINGBARTL K, KELLUM J A. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes[J]. *Kidney Int*, 2012,81(9):819-825.
- [3] LAMEIRE N H, BAGGA A, CRUZ D, et al. Acute kidney injury: An increasing global concern[J]. *Lancet*, 2013, 382(9887):170-179.
- [4] HOSTE E A J, KELLUM J A, SELBY N M, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018,14(10):607-625.
- [5] PICKKERS P, OSTERMANN M, JOANNIDIS M, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury[J]. *Intensive Care Med*, 2017,43(9):1198-1209.
- [6] MCCOY I E, CHERTOW G M, CHANG T I. Patterns of diuretic use in the intensive care unit[J]. *PLoS One*, 2019,14(5):e0217911.

- [7] MATSUE Y, DAMMAN K, VOORS A A, et al. Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017,69(25):3042-3051.
- [8] GUAN C, LI C Y, XU L Y, et al. Hospitalized patients received furosemide undergoing acute kidney injury: The risk and prediction tool[J]. *Eur J Med Res*, 2023,28(1):312.
- [9] RAINA R, SETHI S K, AGRAWAL G, et al. Use of furosemide in preterm neonates with acute kidney injury is associated with increased mortality: Results from the TINKER registry [J]. *Pediatr Nephrol*, 2023. Doi:10.1007/s00467-023-06086-7.
- [10] HUANG H Q, HU C W, FU Y N, et al. The effects of early-phase furosemide use on the progression of oliguric acute kidney injury across different central venous pressure: A retrospective analysis[J]. *Shock*, 2023,59(1):49-57.
- [11] KELLUM J A, LAMEIRE N, AKI GUIDELINE WORK GROUP K D I G O. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1)[J]. *Crit Care*, 2013,17(1):204.
- [12] LI C Y, XU L Y, GUAN C, et al. Malnutrition screening and acute kidney injury in hospitalised patients: A retrospective study over a 5-year period from China[J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(3):337-346.
- [13] DEO R C. Machine learning in medicine[J]. *Circulation*, 2015, 132(20):1920-1930.
- [14] DONG J Z, FENG T, THAPA-CHHETRY B, et al. Machine learning model for early prediction of acute kidney injury (AKI) in pediatric critical care[J]. *Crit Care*, 2021,25(1):288.
- [15] MARIANO F, MELLA A, VINCENTI M, et al. Furosemide as a functional marker of acute kidney injury in ICU patients: A new role for an old drug[J]. *J Nephrol*, 2019,32(6):883-893.
- [16] LIBÓRIO A B, BARBOSA M L, SÁ V B, et al. Impact of loop diuretics on critically ill patients with a positive fluid balance[J]. *Anaesthesia*, 2020,75(Suppl 1):e134-e142.
- [17] PEIXOTO A J. Update in nephrology and hypertension: Evidence published in 2015[J]. *Ann Intern Med*, 2016,164(9):W42.
- [18] HO K M, SHERIDAN D J. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure[J]. *BMJ*, 2006,333(7565):420.
- [19] ZHOU L P, LI Y Q, GAO Q, et al. Loop diuretics are associated with increased risk of hospital-acquired acute kidney injury in adult patients: A retrospective study[J]. *J Clin Med*, 2022,11(13):3665.
- [20] SCOTT J, JONES T, REDANIEL M T, et al. Estimating the risk of acute kidney injury associated with use of diuretics and renin angiotensin aldosterone system inhibitors: A population based cohort study using the clinical practice research datalink [J]. *BMC Nephrol*, 2019,20(1):481.
- [21] XU X, NIE S, XU H, et al. Detecting Neonatal AKI by Serum Cystatin C[J]. *J Am Soc Nephrol*. 2023, 34(7):1253-1263.
- [22] JIANG S Y, LI Y H, LI C L, et al. The association of coagulation indicators with in-hospital acute kidney injury and malignant events of patients with acute aortic dissection: A retrospective cohort study[J]. *J Thorac Dis*, 2023,15(2):658-667.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 474 页)

- [13] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015,67(10):2557-2568.
- [14] 唐海倩,殷建美,晏蔚田,等. 730 例难治性痛风患者中医证候和临床特征分析[J]. *云南中医学院学报*, 2021,44(3):39-43, 51.
- [15] 痛风的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94) [S]. *辽宁中医药大学学报*, 2017,19(3):224.
- [16] 黄柳绿,许聪聪,唐皎,等. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中国药业*, 2022,31(18):111-116.
- [17] 石威,李磊,赵锐恒,等. 桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎有效性与安全性的 Meta 分析[J]. *药物评价研究*, 2022,45(10):2095-2104.
- [18] 王倩. 别嘌醇联合痛风定胶囊对痛风患者炎症因子、肝肾功能及痛风相关指标的影响分析[J]. *中国现代药物应用*, 2019, 13(12):134-135.
- [19] 杨晓凌,刘欢,陈亮,等. 防己黄芪汤与非布司他对脾虚湿阻型痛风性关节炎的疗效[J]. *中国继续医学教育*, 2018,10(25):142-144.
- [20] 陈文婷,邱联群,陈凤丽,等. 加味桂枝附子汤对痛风性关节炎血脂水平影响的临床研究[J]. *中医药导报*, 2016,22(21):76-78.
- [21] 于帅. 穿虎通痹合剂治疗痛风性关节炎的临床研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2015.
- [22] 段华,邓少清. 苯溴马隆与痛风定胶囊联合治疗痛风性关节炎的临床效果分析[J]. *中国医药科学*, 2020,10(5):75-77,127.
- [23] 李卉. 泄浊祛瘀健脾益肾法治疗痛风反复发作的临床观察 [D]. 成都:成都中医药大学, 2009.
- [24] 刘忠良. 中西医结合治疗痛风 65 例[J]. *河南中医*, 2009,29(9):907-908.
- [25] 尹新华. 中西医结合治疗痛风性关节炎 73 例疗效观察[J]. *新疆中医药*, 2007,25(1):36-37.
- [26] 郭笑. 苍龙化浊饮联合非布司他治疗脾虚湿阻型痛风性关节炎缓解期的疗效观察[D]. 唐山:华北理工大学, 2021.
- [27] 沙湖,梁翼,余文景,等. 双合汤加减联合非布司他治疗慢性痛风石性关节炎临床观察[J]. *四川中医*, 2019,37(5):129-132.
- [28] 胡萍. 清热利湿中药联合非布司他治疗慢性痛风的临床疗效观察[J]. *Infection International (Electronic Edition)*, 2018,7(3):154-155.
- [29] 王玺雯,王颜刚. 穿虎祛痛合剂联合小剂量糖皮质激素治疗难治性痛风效果(附 1 例报告)[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2023, 59(1):143-146. (本文编辑 范睿心 耿波 厉建强)