



한국인에서 콘 플레이트 점도계를 사용한 전혈 점도의 참고구간 설정

Establishing Reference Intervals of Whole Blood Viscosity in a Korean Population Using a Cone-Plate Viscometer

박미경¹ · 김한아² · 문희원² · 허미나² · 윤여민²

Mikyung Park, M.D.¹, Hanah Kim, M.D.², Hee-Won Moon, M.D.², Mina Hur, M.D.², Yeo-Min Yun, M.D.²

영남대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 건국대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실²

Department of Laboratory Medicine¹, Yeoungnam University College of Medicine, Daegu; Department of Laboratory Medicine², Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Whole blood viscosity (WBV) is emerging as a biomarker to predict cardio-cerebrovascular and peripheral vascular diseases. This study aimed to establish reference intervals (RIs) of WBV using a cone-plate viscometer, in a Korean population.

Methods: From September to October 2017, the WBV levels of 286 healthy individuals (160 men and 126 women) were assayed using a ZL6000P blood viscosity analyzer (Beijing ZONCI Technology Development Co., China). The RIs of WBV were defined at 5 and 300 s⁻¹ using a nonparametric percentile method, according to the CLSI EP28-A3 guideline.

Results: At 5 s⁻¹, the median WBV (interquartile range, IQR) was 9.34 (8.54-10.29) millipascal-second (mPa-s) in the total population, 10.12 (9.33-10.54) mPa-s in men, and 8.53 (7.95-9.08) mPa-s in women. At 300 s⁻¹, the median WBV (IQR) was 3.72 (3.45-4.00) mPa-s in the total population, 3.94 (3.74-4.10) mPa-s in men, and 3.42 (3.23-3.62) mPa-s in women. The WBV levels at 5 and 300 s⁻¹ were significantly higher in men than in women ($P < 0.001$). The 97.5th percentile upper reference limit (URL) for WBV at 5 s⁻¹ was 11.32 mPa-s in the total population, 12.08 mPa-s in men, and 10.38 mPa-s in women. The 97.5th percentile URL for WBV at 300 s⁻¹ was 4.47 mPa-s in the total population, 4.83 mPa-s in men, and 4.22 mPa-s in women.

Conclusions: This is the first study on the RIs of WBV using a cone-plate viscometer (ZL6000P blood viscosity analyzer) in Korea. We suggest that gender-specific RIs should be used for the Korean population.

Key Words: Reference interval, Whole blood viscosity, Cone-plate viscometer, Korean, ZL6000P blood viscosity analyzer.

서 론

혈액은 비뉴턴성 유체로서 심장의 수축기와 이완기에 따라 혈류 속도와 끈끈한 정도가 달라지는 특징을 가지고 있다[1]. 혈액 점도

는 혈류에 대한 혈관벽의 내적 저항으로 혈액의 진한 정도와 끈끈한 정도를 나타낸다[1]. 혈액 점도에 가장 큰 영향을 주는 인자로는 헤마토크릿, 주로 혈장 피브리노겐, 글로불린 및 지단백에 의해 결정되는 혈장 점도, 적혈구 변형(red blood cell deformation) 및 적혈구 응집으로 알려져 있고, 흡연 또한 혈액 점도의 증가와 관련성이 있다고 알려져 있다[1-3]. 이전의 연구들에서 혈액 점도의 증가는 심혈관계 및 신경계 질환의 예측과 예후, 포도당 불내성 및 대사증후군과 관련된 것으로 보고되었다[3-8]. 점도를 측정하는 방법으로는 크게 회전식 점도계와 모세관 점도계가 있다. 수 십년 간 혈액 점도를 측정하는 기준 방법으로 회전식 점도계가 사용되어 왔고, 회전식 점도계로는 대표적으로 coaxial cylinder 점도계 Contraves LS-30 (Contraves AG, Zurich, Switzerland)와 콘 플레이트(cone-plate) 점도계 Brookfield 점도계(Middleboro, MA, USA)가 알려져 있다[4, 9]. 회전식 점도계는 수동화된 세척과정, 복잡한 측정과정 및 측정 가능한 전단율의 한계로 임상에서 널리 사용되

Corresponding author: Yeo-Min Yun, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-5485-8331>

Department of Laboratory Medicine, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
Tel: +82-2-2030-5582, Fax: +82-2-2030-5587, E-mail: ymyun@kuh.ac.kr

Received: December 1, 2020

Revision received: January 25, 2021

Accepted: February 15, 2021

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2021, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

지 못했다[4, 9]. Contraves LS-30는 5 s^{-1} 이하의 전단율에서, Brookfield 점도계는 50 s^{-1} 이상의 전단율에서 혈액 점도를 정확히 잴 수 있다고 알려져 있다[4, 9]. 모세관 점도계로 스캐닝 모세관 튜브 점도계(scanning capillary tube viscometer)가 임상에서 사용되고 있고, 전단율 5 s^{-1} 이하와 300 s^{-1} 에서 각각 이완기 혈액 점도 및 수축기 혈액 점도의 참고구간을 제공하고 있다[1, 6, 10].

최근에 회전식 점도계의 단점을 보완한 콘 플레이트 점도계 ZL6000P 점도 측정기(Beijing ZONCI Technology Development Co., Beijing, China)와 ZL6000i 점도 측정기(Beijing ZONCI Technology Development Co.)가 개발되어 식약처 허가를 받은 후 임상에서 사용되고 있다. 두 혈액 점도 측정기 모두 속도 감쇠 방법(speed attenuation method)을 이용하여 혈액 점도를 한번에 측정하고, 세척 과정이 자동화되어 한번에 많은 검체를 처리할 수 있으며, 혈액과 혈장의 점도를 동시에 측정할 수 있다. ZL6000P 점도 측정기는 ZL6000i 점도 측정기에 혈장 점도를 Harkness 방법으로 측정할 수 있는 모세관이 추가된 장비이다[11].

혈액 점도 참고구간에 대한 연구로는 미국과 덴마크에서 각각 Contraves LS-30와 Wells-Brookfield 점도계를 이용한 전단율별 참고구간이 보고된 바 있고[12, 13], 국내에서는 한국인 성인을 대상으로 스캐닝 모세관 튜브 점도계, 미세유체역학 점도계(microfluidic viscometer), ZL6000i 점도 측정기 등을 이용한 혈액 점도 참고구간이 보고되었다[14-16]. 하지만, 현재까지 한국인 성인에서 ZL6000P 점도 측정기를 이용한 혈액 점도 참고구간은 보고된 바 없다. 따라서, 본 연구에서는 콘 플레이트 점도계인 ZL6000P 점도 측정기를 이용하여 CLSI EP28-A3c [17]에 따라 한국의 건강한 성인에서 혈액 점도의 참고구간을 설정하고, 성별과 흡연여부에 따른 차이를 분석하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 대상

본 연구는 건국대학교병원 기관윤리심의위원회의 승인을 받은 후, 2017년 9월부터 10월까지, 건국대학교병원의 건강증진센터를 방문한 성인을 대상으로 하였다. 참고구간 설정을 위한 참고인 대상자는 기존 보고[14]를 참고하여 다음과 같은 기준에 따라 선정하였다.

- (1) 고혈압, 심혈관질환, 당뇨, 뇌졸중, 다발골수종 및 만성 신질환을 포함한 과거 병력이 없을 것
- (2) 항혈소판제 또는 항응고제와 같은 현재 복용하는 약물이 없을 것
- (3) B형간염표면항원 음성, 항C형간염 항체 음성, 인간면역결핍 바이러스 항체 음성 및 매독 검사 음성

(4) 다음의 일반혈액검사 항목에서 검사실에서 설정한 참고구간 이내 일 것

백혈구 $4-10 \times 10^9/\text{L}$, 혈색소 $13-16.5\text{ g/dL}$ (남성)/ $12-16\text{ g/dL}$ (여성), 헤마토크릿 $39-49\%$ (남성)/ $36-48\%$ (여성), 혈소판 $150-400 \times 10^9/\text{L}$, 적혈구침강속도 $\leq 15\text{ mm/h}$ (남성)/ $\leq 20\text{ mm/h}$ (여성)

(5) 당화혈색소(Hemoglobin A1c, HbA1c) $< 6.5\%$

(6) 다음의 일반화학검사 항목에서 검사실에서 설정한 참고구간 이내 일 것

공복혈당 $< 126\text{ mg/dL}$, 단백질 $6.7-8.3\text{ g/dL}$, 알부민 $3.8-5.3\text{ g/dL}$, 글로불린 $1.3-4.7\text{ g/dL}$

(7) Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 방법으로 측정된 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR) [19]

$> 90\text{ mL/min/1.73 m}^2$ (40세 미만), $> 60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ (40세 이상)

상기 선정 기준에 따라 남성 187명, 여성 133명이 연구 대상자로 선정되었으나, 각 전단율별 혈액 점도 분포 분석에서 남성 27명, 여성 9명이 이상치 탐색 기준(Dixon's Q test for outlier identification)을 벗어나는 소견을 보여 참고인에서 제외되었다[17, 18]. 최종 대상자 수는 286명(남성 160명, 여성 126명)으로 대상의 연령 범위는 18세에서 70세였다. 최종 대상자 중에서 흡연자는 모두 48명으로 모두 남성이었다.

2. 검체

EDTA 진공시험관에 채혈한 총 대상자의 잔여 혈액 검체에서 ZL6000P 점도 측정기를 사용하여 혈액 점도를 측정하였다. 혈액 잔여 검체에서 혈액 점도 측정 시, 채혈 후 실온에 보관된 지 6시간 이내에 1회 측정하였다[16].

3. 혈액 점도 측정 방법

제조사의 설명에 따르면, ZL6000P 점도 측정기의 속도 감쇠 방법을 이용하여 혈액 점도를 한번에 측정한다[20-22]. 콘과 플레이트 사이에 혈액 검체를 넣어 검사 시작 시, 콘이 먼저 가속하여 일정한 속도에 도달하게 되면, 콘의 회전 토크(torque)는 감소하고 시스템 저항 토크(C_s)와 혈액의 점성으로 인한 혈액 저항 토크(C)에 의해 콘이 정지하게 되며 장비에서 콘이 정지할 때 걸리는 시간을 측정하게 된다[20, 21]. 혈액의 저항 토크(C)는 시스템 저항 토크(C_s), 콘의 회전을 유지하기 위한 관성 모멘트(J), 콘의 각속도($\frac{\Delta\omega(\omega_1-\omega_2)}{\Delta t(t_1-t_2)}$)에 의해 다음과 같이 정의된다[22].

$$C = k \frac{J\Delta\omega - C_s}{\omega}$$

ZL6000P 점도 측정기의 혈액 점도(η)는 콘의 상수(k), 콘의 회전 각속도(ω), 콘의 회전 시 받는 혈액의 저항 토크(C)에 의해 다음과 같이 정의된다[22].

$$\eta = k \frac{C}{\omega}$$

이 중, 콘의 상수(k), 콘의 회전을 유지하기 위한 관성 모멘트(J), 시스템 저항 토크(C_s)의 값들은 보정(calibration)을 통해 결정할 수 있다[22].

본 연구에서는 사용된 콘의 각도와 반지름은 각각 3도와 0.8 cm 였다. 콘의 속도는 전단율이 3 s^{-1} 일 때 1.5 revolutions per minute (RPM)이었고, 200 s^{-1} 일 때 100 RPM이었다. ZL6000P 점도 측정기는 전단율 1 s^{-1} 부터 300 s^{-1} 까지는 혈액 점도를 측정하고, 전단율 301 s^{-1} 부터 $1,000 \text{ s}^{-1}$ 까지의 혈액 점도의 계산값을 제공한다[20]. 또한 각 전단율에서 측정가능한 혈액 점도의 범위는 0-70 millipascal-second (mPa.s)이다[20]. 본 연구에서는 전단율 1 s^{-1} , 2 s^{-1} , 3 s^{-1} , 10 s^{-1} , 30 s^{-1} , 50 s^{-1} , 100 s^{-1} , 150 s^{-1} , 200 s^{-1} , 300 s^{-1} 의 혈액 점도의 측정값과 $1,000 \text{ s}^{-1}$ 에서 혈액 점도의 계산값을 얻었다[21]. 측정 시 ZL6000P 점도 측정기에서 검체를 $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 로 자동 항온하여 측정하였다[21].

4. 성능 평가 및 참고구간 설정

혈액 점도의 참고구간 설정을 위하여 ZL6000P 점도 측정기의

성능을 평가하였다. 정밀도(precision)를 평가하기 위하여 CLSI EP15-A3에 따라 한 가지 농도의 정도관리물질을 사용하여, 전단율 5 s^{-1} 와 300 s^{-1} 에서 5일에 걸쳐 하루에 한번 측정하였다[23]. 정밀도 평가에 사용된 정도관리물질은 silica가 3 g/L로 포함된 정제수인 ZLB non-Newtonian Fluid Control (Beijing ZONCI Technology Development Co.)이 사용되었다. 추가적으로 환자의 잔여 혈액 검체를 사용하여 저농도와 고농도의 2가지 농도에서 2일간 하루에 2회씩 1회당 4번 측정하였다. 그 결과로 반복정밀도(repeatability)와 검사실내 비정밀도(within-laboratory imprecision) 변이계수(coefficient of variation, CV%)를 계산하였다[23].

잔효(carry-over)를 측정하기 위해 환자의 잔여 혈액 검체를 이용하여 고농도1 (H1), 고농도2 (H2), 고농도3 (H3), 고농도4 (H4), 저농도1 (L1), 저농도2 (L2), 저농도3 (L3) 및 저농도4 (L4) 순으로 CLSI EP07에 따라 검사하였다[24]. 검체 간 잔효(%)는 $\{(H3+H2)/2 - (L3+L4)/2\} \times 100$ 의 공식을 사용하여 계산하였다. 잔효의 판정기준은 2% 이내로 하였다[25].

혈액 점도의 참고구간을 CLSI EP28-A3c에 따라 설정하였다[17]. 전단율 5 s^{-1} 와 300 s^{-1} 에서 각각 이완기 점도 및 수축기 점도의 참고구간을 설정하였다. 뿐만 아니라 1 s^{-1} , 2 s^{-1} , 3 s^{-1} , 5 s^{-1} , 10 s^{-1} , 30 s^{-1} , 50 s^{-1} , 100 s^{-1} , 150 s^{-1} , 200 s^{-1} , $1,000 \text{ s}^{-1}$ 에서의 혈액 점도의 참고구간을 설정하였다. 참고구간을 설정한 각 전단율에서 Dixon-Reed 기

Table 1. Basic characteristics of total reference population*

	Total (N=286)	M (N=160)	F (N=126)	P ^b
Age (yr)	44.00 (38.00-49.00)	45.00 (37.00-50.50)	43.00 (38.00-48.00)	0.244
Smoker/nonsmoker, N (%)	48/238 (16.78/83.21)	48/112 (30.00/70.00)	0/126 (0.00/100.00)	<0.001 [†]
Obesity, N (%)	63 (22.0)	51 (31.9)	12 (9.5)	<0.001 [§]
Dyslipidemia, N (%)	58 (20.3)	31 (19.4)	27 (21.4)	0.025 [§]
WBC ($\times 10^9$ /L)	5.51 (4.80-6.43)	5.69 (5.0-6.56)	5.37 (4.70-6.33)	0.019
Hb (g/dL)	14.70 (13.50-15.60)	15.50 (14.90-15.90)	13.40 (13.00-13.90)	<0.001
Hct (%)	43.00 (40.00-46.00)	46.00 (44.00-47.00)	40.00 (39.00-42.00)	<0.001
PLT ($\times 10^9$ /L)	256.50 (22.00-294.00)	246.00 (217.50-286.00)	269.50 (226.00-302.00)	0.005
ESR (mm/hr)	5.00 (2.00-9.00)	4.00 (2.00-7.00)	7.50 (3.00-12.00)	<0.001
HbA1c (%)	5.50 (5.30-5.70)	5.50 (5.30-5.70)	5.40 (5.30-5.60)	0.018
FBS (mg/dL)	91.0 (86.1-94.8)	92.3 (87.6-96.9)	89.5 (84.8-93.2)	0.004
Protein (g/dL)	7.39 (7.13-7.61)	7.38 (7.17-7.59)	7.40 (7.07-7.64)	0.685
Albumin (g/dL)	4.35 (4.22-4.48)	4.38 (4.26-4.51)	4.33 (4.17-4.46)	0.006
Globulin (g/dL)	3.03 (2.85-3.21)	3.00 (2.84-3.18)	3.06 (2.85-3.22)	0.122
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	85.00 (77.00-93.00)	82.00 (75.50-90.00)	88.00 (80.00-97.00)	<0.001

Data are presented as number (percent) and median (IQR). *The total healthy reference population was enrolled using the following criteria: 1) no past and current history of HTN, CVD, DM, stroke, multiple myeloma, and CKD; 2) no current medication such as antiplatelet or anticoagulant drugs; 3) all negative for HBs Ag, anti-HCV Ab, anti-HIV Ab, and VDRL; 4) all values within RIs of WBC ($4-10 \times 10^9$ /L), Hb (13-16.5 g/dL [M], 12-16 g/dL [F]), Hct (39-49% [M], 36-48% [F]), PLT ($150-400 \times 10^9$ /L), ESR ($\leq 15 \text{ mm/h}$ [M], $\leq 20 \text{ mm/h}$ [F]), HbA1c < 6.5%, FBS < 126 mg/dL, protein (6.7-8.3 g/dL), albumin (3.8-5.3 g/dL), globulin (1.3-4.7 g/dL), and eGFR $\geq 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ [19]. [†]P-value was calculated using the Mann-Whitney test between males and females except for smoker/non-smoker. [‡]P-value was calculated using Fisher's exact test between males and females. [§]P-value was calculated using chi-squared test between males and females.

Abbreviations: M, males; F, females; IQR, interquartile range; WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; PLT, platelet; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HbA1c, hemoglobin A1c; FBS, fasting blood glucose; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IQR, interquartile range; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen, anti-HCV Ab, anti-hepatitis C antibody; anti-HIV Ab, anti-human immunodeficiency virus antibody; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory.

준에 따라 혈액 점도의 결과값에서 이상치를 제거한 후, 비모수적 방법을 사용하여 2.5 퍼센타일에서 97.5 퍼센타일(중앙 95%)을 참고구간으로 설정하였다[17, 18]. Shapiro-Wilk test를 이용하여 정상 분포 여부를 검사하였고, 남녀 군 및 흡연군과 비흡연군 사이에서의 혈액 점도의 중앙값을 비교하기 위해, Mann-Whitney test를 사용하였고, $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 통계 처리를 위해 MedCalc Software version 19.5.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium)와 Analyse-it (Analyse-it Software Ltd., Leeds, UK)을 이용하였다.

결 과

본 연구 참고집단의 특성은 Table 1과 같다. 총 286명의 대상자 중 남성은 160명(55.9%) 여성은 126명(44.1%)이었다. 총 대상자 중

Table 2. Precision results of WBV of QC material and WB using a ZL6000P blood viscosity analyzer

Shear rate (s ⁻¹)	Material	Mean viscosity (mPa·s)	Repeatability (% CV)	Within-laboratory (% CV)
5	QC*	7.7	3.8	6.5
	WB-low [†]	9.0	4.6	4.6
	WB-high [†]	12.7	2.2	2.2
300	QC*	2.5	3.9	3.9
	WB-low [†]	3.5	4.7	4.7
	WB-high [†]	4.9	2.7	2.7

*Precision was tested for five days with one run (five replicates/run) per day ($n = 5 \times 5 = 25$) using one level of QC material according to CLSI EP15-A3 [23]. [†]Precision was tested for two days with two runs (four replicates/run) per day ($n = 2 \times 2 \times 4 = 16$) using two levels of WB.

Abbreviations: WBV, whole blood viscosity; QC, quality control; WB, whole blood; mPa·s, millipascal-second.

흡연자는 48명(16.8%)으로 모두 남성이었다. 연령 중앙값(사분범위)은 총 대상자 44.0세(38.0-49.0)였고, 남녀간 유의한 차이는 없었다($P = 0.244$). 남성이 여성보다 비만과 고지혈증이 유의하게 많았고, 백혈구, 혈색소, 헤마토크릿, 당화혈색소, 공복혈당, 알부민이 여성보다 모두 유의하게 높았다($P < 0.05$). 흡연자의 백혈구와 혈색소는 비흡연자보다 유의하게 높았다($P < 0.05$).

정도관리물질과 환자 잔여 혈액에서의 전단율 5 s⁻¹와 300 s⁻¹에서의 반복정밀도와 검사실 내 비정밀도는 각각 7% 이내, 5% 이내였다(Table 2). 잔효는 전단율 5 s⁻¹와 300 s⁻¹에서 2% 이내였다.

전단율 5 s⁻¹와 300 s⁻¹를 포함한 모든 전단율에서 남성의 혈액 점도의 중앙값이 여성보다 유의하게 높았다(Mann-Whitney test, $P < 0.001$) (Table 3, Table 4).

전단율 5 s⁻¹에서의 혈액 점도 참고구간은 총 대상자 7.37-11.32 mPa·s, 남성 8.23-12.08 mPa·s, 여성 7.18-10.38 mPa·s였다(Table 3, Fig. 1). 전단율 300 s⁻¹에서의 혈액 점도 참고구간은 총 대상자 3.09-4.47 mPa·s, 남성 3.34-4.83 mPa·s, 여성 3.01-4.22 mPa·s였다. 각 성별에 따른 혈액 점도 참고구간의 97.5 퍼센타일 값을 초과한 대상자는 전단율 5 s⁻¹에서 남성 4명과 여성 3명이었고, 전단율 300 s⁻¹에서 남성 3명과 여성 3명이었다. 이 중 의무기록 상 비만 판정을 받은 대상자는 전단율 5 s⁻¹와 300 s⁻¹에서 각각 1명(남성), 2명(남성1명, 여성 1명)이었다. 의무기록상 고지혈증 판정을 받은 대상자는 전단율 5 s⁻¹와 300 s⁻¹에서 각각 3명(남성 1명, 여성 2명), 1명(여성)이었다. 그리고 고지혈증 판정을 받지 않은 8명의 혈중 지질 수치가 높았다(총콜레스테롤 ≥ 240 mg/dL, 저밀도지단백콜레스테롤 ≥ 160 mg/dL 또는 중성지방 ≥ 200 mg/dL) [26].

본 연구의 남성의 혈액 점도 참고구간의 상한치와 하한치는 제 조사의 참고구간의 값에 비해 전단율 5 s⁻¹ 이하에서 모두 높았고,

Table 3. RIs of WBV in total population, males, and females, determined using a ZL6000P blood viscosity analyzer*

Shear rate (s ⁻¹)	Total (N=286)		M (N=160)		F (N=126)		P [†]
	Median (IQR) (mPa·s)	RI (mPa·s)	Median (IQR) (mPa·s)	RI (mPa·s)	Median (IQR) (mPa·s)	RI (mPa·s)	
1	21.71 (19.78-24.02)	16.02-28.16	23.51 (21.45-25.02)	17.99-28.49	19.98 (18.04-21.41)	15.56-25.02	<0.001
2	14.53 (13.33-16.06)	11.4-18.25	15.76 (14.43-16.60)	12.49-18.92	13.36 (12.29-14.17)	10.63-16.47	<0.001
3	11.79 (10.80-13.00)	9.11-14.56	12.79 (11.74-13.42)	10.31-15.39	10.81 (9.98-11.51)	8.85-13.23	<0.001
5	9.34 (8.54-10.29)	7.37-11.32	10.12 (9.33-10.54)	8.23-12.08	8.53 (7.95-9.08)	7.18-10.38	<0.001
10	7.18 (6.61-7.84)	5.76-8.78	7.74 (7.21-8.02)	5.34-9.05	6.59 (6.16-6.96)	5.68-7.98	<0.001
30	5.26 (4.83-5.68)	4.33-6.39	5.61 (5.34-5.82)	4.66-6.63	4.82 (4.56-5.09)	4.27-5.82	<0.001
50	4.72 (4.36-5.09)	3.89-5.70	5.02 (4.76-5.21)	4.19-6.01	4.33 (4.10-4.56)	3.87-5.24	<0.001
100	4.20 (3.90-4.54)	3.49-5.13	4.47 (4.24-4.63)	3.75-5.43	3.88 (3.66-4.07)	3.43-4.69	<0.001
150	3.99 (3.68-4.30)	3.32-4.87	4.24 (4.02-4.40)	3.56-5.17	3.67 (3.47-3.87)	3.24-4.49	<0.001
200	3.86 (3.58-4.16)	3.21-4.73	4.10 (3.88-4.25)	3.46-5.01	3.56 (3.37-3.76)	3.13-4.37	<0.001
300	3.72 (3.45-4.00)	3.09-4.47	3.94 (3.74-4.10)	3.34-4.83	3.42 (3.23-3.62)	3.01-4.22	<0.001
1,000	3.44 (3.18-3.69)	2.83-4.23	3.64 (3.45-3.78)	3.09-4.48	3.17 (2.98-3.36)	2.76-3.91	<0.001

*RIs were calculated using a nonparametric method (95%, double-sided) according to CLSI guideline EP28-A3c [17]. [†]P-value was calculated using the Mann-Whitney test to compare median WBV values of males and females.

Abbreviations: RIs, reference intervals; WBV, whole blood viscosity; M, males; F, females; IQR, interquartile range; mPa·s, millipascal-second.

Table 4. Comparison of RIs of WBV from previous studies and present study

Shear rate (s^{-1})	Cone-plate viscometer (mPa·s)							
	Manufacturer [20]*		ZL6000i [16] [†]			ZL6000P (Present study) [†]		
	M	F	T (N=287)	M (N=162)	F (N=125)	T (N=286)	M (N=160)	F (N=126)
1	17.76-24.47	13.82-20.13	N/A	16.554-36.248	12.168-37.303	16.02-28.16	17.99-28.49	15.56-25.02
2	12.24-16.78	9.77-14.06	N/A	N/A	N/A	11.4-18.25	12.49-18.92	10.63-16.47
3	10.12-13.83	8.20-11.72	N/A	N/A	N/A	9.11-14.56	10.31-15.39	8.85-13.23
5	8.20-11.16	6.77-9.59	N/A	7.561-12.847	6.058-13.172	7.37-11.32	8.23-12.08	7.18-10.38
10	6.47-8.77	5.46-7.66	N/A	N/A	N/A	5.76-8.78	5.34-9.05	5.68-7.98
30	4.91-6.62	4.27-5.91	N/A	4.311-6.369	3.582-5.915	4.33-6.39	4.66-6.63	4.27-5.82
50	4.48-6.02	3.94-5.42	N/A	N/A	N/A	3.89-5.70	4.19-6.01	3.87-5.24
100	4.06-5.44	3.61-4.94	N/A	N/A	N/A	3.49-5.13	3.75-5.43	3.43-4.69
150	3.88-5.19	3.47-4.74	N/A	N/A	N/A	3.32-4.87	3.56-5.17	3.24-4.49
200	3.78-5.05	3.39-4.62	N/A	3.261-4.643	2.816-3.960	3.21-4.73	3.46-5.01	3.13-4.37
300	3.65-4.88	3.30-4.48	N/A	N/A	N/A	3.09-4.47	3.34-4.83	3.01-4.22
1,000	3.41-4.55	3.11-4.21	N/A	N/A	N/A	2.83-4.23	3.09-4.48	2.76-3.91

*The information on reference population is not unknown. [†]RIs were calculated using a nonparametric method (95%, double-sided) according to CLSI EP28-A3c [17].
Abbreviations: RI, reference interval; WBV, whole blood viscosity; mPa·s, millipascal-second; T, total population; M, males, F, females; N/A, not available.

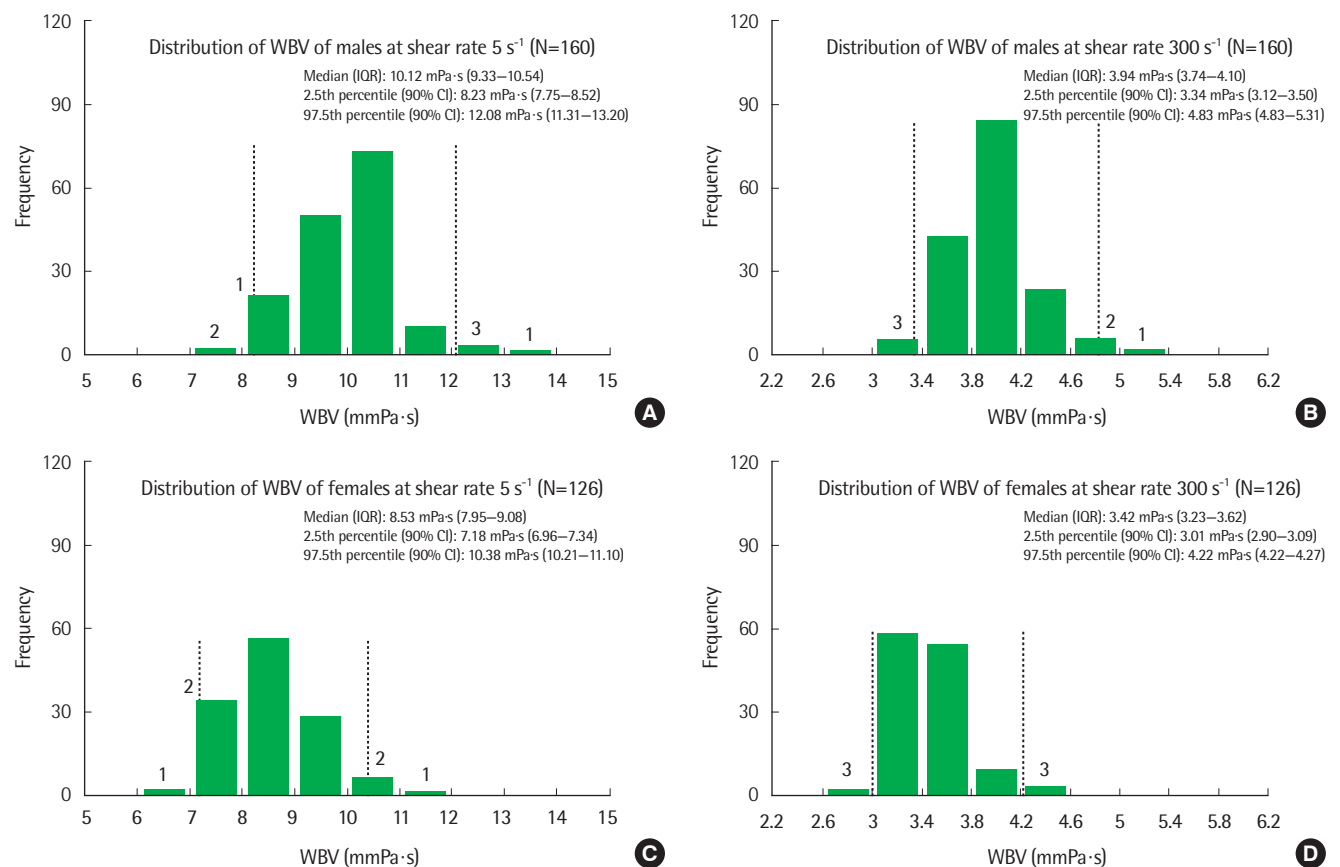


Fig. 1. Distribution curves of WBV of males and females at shear rates 5 s⁻¹ and 300 s⁻¹. The thick dotted vertical lines indicate the 2.5th and 97.5th percentile reference limits. Each number above the black bar indicates the number of males (or females) out of the 2.5th and 97.5th percentile reference limits. (A) Distribution of WBV of males at shear rate 5 s⁻¹. (B) Distribution of WBV of males at shear rate 300 s⁻¹. (C) Distribution of WBV of females at shear rate 5 s⁻¹. (D) Distribution of WBV in females at shear rate 300 s⁻¹.

Abbreviations: WBV, whole blood viscosity; IQR, interquartile range; mPa·s, millipascal-second; CI, confidence interval.

Table 5. Distribution of WBV in non-smokers and smokers in males, determined using a ZL6000P blood viscosity analyzer

Shear rate (s ⁻¹)	Smoker (N=48)		Non-smoker (N=112)		P
	Median (IQR) (mPa·s)	RI (mPa·s)	Median (IQR) (mPa·s)	RI (mPa·s)	
1	23.81 (21.71-25.00)	17.58-33.49	23.29 (21.45-25.02)	18.65-28.73	0.697
2	15.89 (14.67-16.60)	11.92-21.43	15.68 (14.39-16.60)	12.57-18.71	0.659
3	12.89 (11.92-13.51)	9.76-16.95	12.68 (11.69-13.39)	10.33-15.07	0.517
5	10.25 (9.49-10.58)	7.77-12.98	10.08 (9.31-10.53)	8.31-11.81	0.494
10	7.80 (7.44-8.01)	5.99-9.53	7.69 (7.13-8.02)	6.51-8.99	0.454
30	5.64 (5.49-5.83)	4.43-6.81	5.56 (5.26-5.81)	4.87-6.64	0.318
50	5.06 (4.94-5.24)	3.98-6.11	4.99 (4.72-5.21)	4.36-6.03	0.222
100	4.53 (4.38-4.66)	3.57-5.47	4.44 (4.20-4.63)	3.87-5.43	0.246
150	4.30 (4.14-4.41)	3.39-5.20	4.22 (3.98-4.39)	3.66-5.17	0.284
200	4.16 (4.00-4.26)	3.29-5.04	4.08 (3.85-4.25)	3.54-5.02	0.223
300	4.00 (3.86-4.11)	3.17-4.85	3.92 (3.70-4.09)	3.40-4.84	0.239
1,000	3.68 (3.53-3.79)	2.94-4.49	3.63 (3.42-3.77)	3.13-4.49	0.249

Abbreviations: RIs, reference intervals; WBV, whole blood viscosity; IQR, interquartile range; mPa·s, millipascal-second.

Table 6. RIs of WBV in the total population and population without smokers, obesity, and dyslipidemia, determined using a ZL6000P blood viscosity analyzer

Shear rate (s ⁻¹)	Total (mPa·s)		Without smokers, obesity, and dyslipidemia (mPa·s)				P*
	Median (IQR)	RI (N=286)	Median (IQR)	RI (N=161)	RI (M, N=70)	RI (F, N=91)	
1	21.71 (19.78-24.02)	16.02-28.16	21.31 (19.18-23.40)	15.86-27.06	18.42-27.99	15.69-25.16	0.229
2	14.53 (13.33-16.06)	11.40-18.25	14.20 (12.93-15.61)	10.88-17.81	12.67-18.37	10.80-16.29	0.175
3	11.79 (10.80-3.00)	9.11-14.56	11.45 (10.57-12.65)	8.95-14.32	10.39-14.78	8.93-13.03	0.133
5	9.34 (8.54-10.29)	7.37-11.32	9.11 (8.41-10.00)	7.18-11.24	8.33-11.59	7.23-10.23	0.102
10	7.18 (6.61-7.84)	5.76-8.78	7.03 (6.47-7.68)	5.75-8.63	6.46-8.80	5.71-7.84	0.066
30	5.26 (4.83-5.68)	4.33-6.39	5.11 (4.73-5.60)	4.33-6.26	4.74-6.43	4.32-5.71	0.045
50	4.72 (4.36-5.09)	3.89-5.70	4.57 (4.24-4.99)	3.89-5.68	4.24-5.78	3.88-5.18	0.034
100	4.20 (3.90-4.54)	3.49-5.13	4.09 (3.77-4.45)	3.46-5.07	3.74-5.51	3.43-4.67	0.031
150	3.99 (3.68-4.30)	3.32-4.87	3.88 (3.59-4.22)	3.27-4.80	3.55-5.28	3.25-4.44	0.033
200	3.86 (3.58-4.16)	3.21-4.73	3.76 (3.47-4.08)	3.17-4.64	3.44-5.14	3.14-4.30	0.028
300	3.72 (3.45-4.00)	3.09-4.47	3.62 (3.34-3.92)	3.04-4.45	3.31-4.98	3.01-4.15	0.025
1,000	3.44 (3.18-3.69)	2.83-4.23	3.33 (3.07-3.63)	2.80-4.08	3.06-4.65	2.76-3.84	0.023

RIs were calculated using a nonparametric method (95%, double-sided) according to CLSI EP28-A3c [17].

*P-value was estimated using the Mann-Whitney test between total population (N=286) and population without smokers, obesity, and dyslipidemia (N=161).

Abbreviations: RIs, reference intervals; WBV, whole blood viscosity; mPa·s, millipascal-second; IQR, interquartile range; M, males; F, females.

전단율 10 s⁻¹ 이상에서는 전반적으로 낮았다(Table 4). 그리고 ZL6000i 점도 측정기에서 보고된 참고구간의 값에 비해 하한치가 모두 높았고, 상한치는 전반적으로 낮았다. 본 연구의 여성의 혈액 점도 참고구간의 상한치와 하한치는 제조사의 참고구간의 값에 비해 전단율 10 s⁻¹ 이하에서 모두 높았고, 전단율 30 s⁻¹ 이상에서 전반적으로 낮았다. 그리고 ZL6000i 점도 측정기에서 보고된 참고구간의 값에 비해 하한치가 모두 높았고, 상한치는 모두 낮았다.

흡연자와 비흡연자의 혈액 점도의 중앙값(사분범위)은 전단율 5 s⁻¹와 300 s⁻¹ 모두에서 유의한 차이가 없었다(Table 5).

총 대상자 286명과 흡연자, 비만, 고지혈증을 모두 제외한 161명의 혈액 점도의 중앙값(사분범위)은 전단율 5 s⁻¹에서 유의한 차이가 없었으나, 전단율 300 s⁻¹에서 유의한 차이가 있었다(Table 6).

흡연자, 비만, 고지혈증을 모두 제외한 남성 70명과 여성 91명에서의 각 혈액 점도의 참고구간의 상한치는 총 남성 및 여성보다 낮은 경향성을 보였다.

고 찰

본 연구는 콘 플레이트 ZL6000P 점도 측정기를 이용하여 한국인 성인에서 혈액 점도의 참고구간을 설정한 첫 번째 연구이다. 성능 평가에서 재현성이 기존의 연구와 유사하게 7% 이내로 보고되었다[16]. 기존 연구[14-16]와 달리, 본 연구에서는 한 가지 농도의 정도관리물질을 5일간 약식으로 평가하였다[23]. 잔효는 2% 이내로 문제가 없음을 확인하였다[25].

본 연구에서 각 전단율에서 혈액 점도의 중앙값이 여성보다 남성에서 유의하게 높았는데, 이는 기존의 연구결과와 유사하였다[12-16]. Rosenson 등[12]은 Contraves LS40 점도계를 사용하여 미국의 비흡연자인 건강한 성인 126명(남성 71명, 여성 55명)에서 전단율 1 s^{-1} , 50 s^{-1} , 100 s^{-1} 에서의 혈액 점도 평균값을 보고하였고, 각 전단율에서 남성의 혈액 점도 평균값이 여성보다 모두 유의하게 높았다($P<0.05$). Ditzel과 Kampmann은 Well-Brookfield cone-plate 점도계를 사용하여 덴마크의 15세에서 80세 사이의 건강한 성인 90명(남성 45명, 여성 45명)에서 전단율 5.75 s^{-1} , 11.5 s^{-1} , 23 s^{-1} , 46 s^{-1} , 115 s^{-1} , 230 s^{-1} 에서의 혈액 점도의 평균값을 보고하였고, 각 전단율에서 남성의 혈액 점도 평균값이 여성보다 모두 유의하게 높았다($P<0.05$) [13]. 그리고 스캐닝 모세관 튜브 점도계 및 ZL6000P 혈액 점도 측정기에서 측정한 각 전단율에서의 남성의 혈액 점도 중앙값이 여성보다 모두 유의하게 높았다($P<0.001$) [14, 16]. 그리고 미세유체역학 혈액 점도계에서 측정한 각 전단율에서의 남성의 혈액 점도 중앙값이 여성보다 다소 높았다[15]. 남성의 평균 혈액 점도가 여성보다 높은 이유는 헤마토크릿의 차이로 인한 것으로 보고되었다[14]. 미국 참고집단에서 Contraves LS-30의 혈액 점도 참고구간은 $1\text{ s}^{-1}/100\text{ s}^{-1}$ 에서 총 대상자 $5.46\pm 0.84\text{ mPa}\cdot\text{s}/3.26\pm 0.43\text{ mPa}\cdot\text{s}$, 남성 $5.75\pm 0.74\text{ mPa}\cdot\text{s}/3.39\pm 0.34\text{ mPa}\cdot\text{s}$, 여성 $4.92\pm 0.67\text{ mPa}\cdot\text{s}/2.93\pm 0.43\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 였다[12]. 덴마크의 참고 집단에서 Wells-Brookfield 점도계의 혈액 점도 참고구간은 전단율 $5.75\text{ s}^{-1}/230\text{ s}^{-1}$ 에서 남성 $11.83\pm 2.43\text{ cP}/4.53\pm 0.46\text{ cP}$, 여성 $10.61\pm 2.09\text{ cP}/4.22\pm 0.41\text{ cP}$ 였다[13].

본 연구에서 각 전단율에서 성별에 따른 z 값이 z^* 값보다 크게 나와, 집단 분할(partitioning)의 조건을 만족하였다[17]. 또한 각 전단율별 혈액 점도 참고구간이 성별에 따라 유의한 차이를 보여, 임상 진료에서 성별에 따라 각각 설정한 혈액 점도 참고구간 사용이 필요할 것으로 생각하였다.

본 연구의 혈액 점도의 참고구간은 ZL6000i 점도 측정기에 비해 상한치는 낮고 하한치는 높은 경향성을 보였고[16], 스캐닝 모세관 튜브 점도계와 미세유체역학 점도계에 비해서는 참고구간의 상·하한치가 모두 낮은 경향성을 보였다[14, 15]. 본 연구에서 설정한 참고구간과 기존에 보고된 참고구간 간에 차이를 보이는 주요 원인으로서는 참고구간 설정을 위한 참고집단의 특성 및 혈액 점도 측정 원리의 차이에 의한 것으로 추정하였다. ZL6000i 점도 측정기를 이용한 혈액 점도 참고구간의 경우 참고집단의 60세 이상 고령자 비율(28.3%)이 높은 반면, 본 연구 참고구간 설정을 위한 참고집단의 경우 60세 이상 고령자 비율(3.8%)이 낮고, 혈액점도 이상을 초래할 수 있는 혈중 단백질 농도 이상자(단백질, 알부민, 글로불린 참고범위를 벗어난 경우) 제외 기준을 적용하여 혈액점도 이상 가능성이 높은 대상자가 참고인 선정에서 제외되어 ZL6000i 점도 측정

기로 설정한 참고구간에 비하여 좁은 범위의 참고구간을 보인 것으로 생각하였다. 또한 Jung 등[14]이 227개의 혈액 검체를 사용하여 스캐닝 모세관 튜브 점도계와 Brookfield 회전식 점도계의 혈액 점도 측정결과를 비교한 연구에서 두 기기 혈액 점도 측정값(전단율 300 s^{-1}) 간에 평균 0.127 millipoise ($0.0127\text{ mPa}\cdot\text{s}$)의 차이가 있음을 보고하였다. 따라서, 향후 ZL6000P 점도 측정기와 기존 혈액 점도 검사기에 대한 상관성 평가 및 측정 원리 차이에 따른 혈액 점도 측정값 차이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각하였다.

본 연구에서 전단율 5 s^{-1} 와 300 s^{-1} 의 참고구간의 각 상한치를 벗어난 대상자 중 3명이 고지혈증이었고, 고지혈증 판정을 받지 않은 8명의 혈중 지질 수치가 높았다. Wells-Brookfield DV-III로 측정된 전단율 225 s^{-1} 에서의 혈액 점도와 고밀도지단백콜레스테롤과 저밀도지단백콜레스테롤 간의 상관 분석 시 상관계수(R)는 각각 -0.092 ($P=0.000$), 0.265 ($P=0.000$)로 보고되었다[27]. 그리고 고밀도지단백콜레스테롤이 130 mg/dL 을 초과하거나 중성지방이 150 mg/dL 을 초과한 군이 정상군보다 평균 혈액 점도가 유의하게 높았다($4.51\pm 0.54\text{ cP}$ vs. $4.35\pm 0.55\text{ cP}$, $P=0.013$) [27].

본 연구에서 흡연자군이 비흡연자군에 비하여 각 전단율에서 혈액 점도 중앙값의 높은 경향성을 보였으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다. Galea와 Davidson은 흡연자 20명 비흡연자 20명에서 Contraves LS 30 점도계로 측정한 평균 혈액 점도가 전단율 0.1 s^{-1} , 1 s^{-1} , 10 s^{-1} , 100 s^{-1} 에서 각각 $45.5\pm 10.6\text{ mPa}\cdot\text{s}/36.4\pm 3.8\text{ mPa}\cdot\text{s}$, $18.8\pm 3.7\text{ mPa}\cdot\text{s}/16.2\pm 3.5\text{ mPa}\cdot\text{s}$, $8.3\pm 1.7\text{ mPa}\cdot\text{s}/7.1\pm 1.6\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 및 $4.9\pm 0.9\text{ mPa}\cdot\text{s}/4.3\pm 0.9\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 로 흡연자가 비흡연자에 비하여 높은 혈액 점도를 보이는 것으로 보고하였다($P<0.05$) [28]. 따라서 본 연구의 경우 충분한 수의 흡연자 검체가 연구 대상에 포함되지 못한 한계로 인하여 통계적 유의성을 보이지 않은 것으로 생각하였다.

낮은 유속의 미세순환을 반영하는 이완기 점도는 5 s^{-1} 이하의 저전단율에서 측정되고, 큰 혈관의 높은 유속을 반영하는 수축기 점도는 수축기 혈압과 유사하며 300 s^{-1} 의 고전단율에서 측정된다 [1]. Lowe 등은 심근경색을 포함한 허혈성 심질환 환자에서의 평균 혈액 점도를 전단율 300 s^{-1} 에서 $3.70\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 로 보고하였다[3]. Song 등[6]은 뇌소혈관의 뇌졸중 환자들의 전단율 1 s^{-1} 에서의 혈액 점도가 $274.7\pm 70.9\text{ millipoise}$ (mP)로 다른 뇌졸중 환자들보다 유의하게 높은 것으로 보고하였다. 추후 질환에 따라 어느 전단율에서의 혈액 점도가 유의미한지 평가할 필요가 있다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 우선 참고구간 설정을 위한 참고집단에 흡연(16.8%), 비만(22.0%), 고지혈증(20.3%) 대상자가 포함되었는데, 상기 대상자의 경우 혈액 점도가 높은 경향성이 있어 설정한 참고구간에 대한 영향을 배제할 수 없다. 본 연구의 참고집

단에서 흡연, 비만, 고지혈증을 제외한 161명(남성 70명, 여성 91명)에서 혈액 점도 참고구간은 총 대상자 286명의 혈액 점도 참고구간에 비해 낮은 경향성을 보였다. 다만, 제조사에서 제공하는 참고구간의 경우 참고인 선정 기준에 대한 정보가 없고, 기존의 ZL6000i를 이용한 참고구간의 경우에도 참고인 선정기준에 흡연자와 고지혈증 제외기준이 포함되지 않아 향후 혈액 점도 참고구간 설정을 위한 참고인 선정기준에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각하였다. 또한 흡연자군과 비흡연자군 간 혈액 점도 차이를 확인할 수 있는 충분한 수의 흡연자를 포함하지 못하여 향후 추가 연구가 필요할 것으로 사료되었다. 다음으로는 ZL6000P 점도 측정기에 대한 정밀도 평가를 CLSI EP15-A3에 따라 5일간 시행하여 충분한 기간에 대한 평가를 시행하지 못하였다. 다만, 정밀도 평가에 제조사에서 제공하는 한 가지 점도관리물질(전단율 5 s^{-1} 과 300 s^{-1} 에서 혈액 점도 7.7과 $2.5\text{ mPa}\cdot\text{s}$) 외에 낮은 혈액 점도와 높은 혈액 점도의 환자 검체에 대한 평가를 추가 시행하여 참고구간 상한치와 하한치 부근 점도에서의 정밀도를 평가하였다.

결론적으로, ZL6000P 점도 측정기를 사용한 한국의 건강인 참고집단에서 혈액 점도의 성별에 따른 참고구간에 차이가 있었으나, 흡연 여부에 따른 차이는 없었다. 따라서 성별 특이적인 참고범위를 사용하는 것이 권장된다.

요 약

혈액 점도는 심뇌혈관 질환과 말초 혈관 질환의 예측의 새로운 표지자이다. 이 연구의 목표는 콘플레이트 점도계를 사용하여 한국인의 혈액 점도의 참고 범위를 설정하는 것이다. 2017년 9월부터 10월까지 총 286명의 건강인(남성 160명, 여성 126명)에서 ZL6000P 점도 측정기(Beijing ZONCI Technology Development Co., China)를 사용하여 혈액 점도를 측정하였다. CLSI EP28-A3c 가이드라인에 따라 비모수적 퍼센타일 방법을 사용하여 전단율 5 s^{-1} 과 300 s^{-1} 에서 혈액 점도의 참고 범위를 설정하였다. 전단율 5 s^{-1} 에서의 혈액 점도의 중앙값(사분범위)은 총 대상자에서 $9.34\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (남성에서 $10.12\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (9.33-10.54) 및 여성에서 $8.53\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (7.95-9.08)이었다. 전단율 300 s^{-1} 에서의 혈액 점도의 중앙값(사분범위)은 총 대상자에서 $3.72\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (3.45-4.00), 남성에서 $3.94\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (3.74-4.10) 및 여성에서 $3.42\text{ mPa}\cdot\text{s}$ (3.23-3.62)이었다. 전단율 5 s^{-1} 와 300 s^{-1} 에서의 남성의 혈액 점도의 중앙값(사분범위)이 여성보다 유의하게 높았다($P<0.001$). 전단율 5 s^{-1} 에서의 혈액 점도의 97.5 퍼센타일 상한치는 총 대상자에서 $11.32\text{ mPa}\cdot\text{s}$, 남성에서 $12.08\text{ mPa}\cdot\text{s}$, 여성에서 $10.38\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 였다. 전단율 300 s^{-1} 에서의 혈액 점도의 97.5 퍼센타일 상한치는 총 대상자에서 $4.47\text{ mPa}\cdot\text{s}$, 남성에서 $4.83\text{ mPa}\cdot\text{s}$, 여성에서 $4.22\text{ mPa}\cdot\text{s}$ 였다. 이 연구는 한국인

에서 콘플레이트 점도계인 ZL6000P 점도 측정기를 사용하여 혈액 점도의 참고구간을 설정한 첫 번째 연구이다. 성별에 따른 혈액 점도의 참고구간을 사용할 것을 제안한다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

이 연구는 Beijing ZONCI Technology Development Co., Ltd.의 연구비 지원을 받아 수행하였습니다.

REFERENCES

1. Cho YI and Cho DJ. Hemorheology and microvascular disorders. *Korean Circ J* 2011;41:287-95.
2. Galea G and Davidson RJ. Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. *J Clin Pathol* 1985;38:978-84.
3. Lowe GD, Lee AJ, Rumley A, Price JF, Fowkes FG. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997;96:168-73.
4. Kim H, Cho Y, Lee DH, Park CM, Moon HW, Hur M, et al. Analytical performance evaluation of the scanning capillary tube viscometer for measurement of whole blood viscosity. *Clin Biochem* 2013;46:139-42.
5. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Balci KG, Aydin S, Ediboglu E, Bayraktar MF, et al. The association between whole blood viscosity and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Korean Circ J* 2016;46:784-90.
6. Song SH, Kim JH, Lee JH, Yun YM, Choi DH, Kim HY. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurol* 2017;17:20.
7. Marini MA, Fiorentino TV, Andreozzi F, Mannino GC, Perticone M, Sciacqua A, et al. Elevated 1-h post-challenge plasma glucose levels in subjects with normal glucose tolerance or impaired glucose tolerance are associated with whole blood viscosity. *Acta Diabetol* 2017;54:775-84.
8. Zhang G, Zhang T, Sun X, Tang F, Lin H, Liu Y, et al. Whole blood viscosity is an independent early predictor for metabolic syndrome and its components in men: A prospective cohort study in Northern Chinese population. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020 Jan 6. doi: 10.3233/

- CH-15120. [Epub ahead of print]
9. Cho YI, Yoo JY, et al. Bio-fluid mechanics. 1st ed. Seoul: YAS Media, 2006:226-46.
10. Park JH, Kim JY, Baik JS, Park JH, Nam HS, Han SW. Prior antithrombotic use is significantly associated with decreased blood viscosity within 24 hours of symptom onset in patients with acute ischemic stroke. *J Neurocrit Care* 2019;12:85-91.
11. Cooke BM and Stuart J. Automated measurement of plasma viscosity by capillary viscometer. *J Clin Pathol* 1988;41:1213-6.
12. Rosenson RS, McCormick A, Uretz EF. Distribution of blood viscosity values and biochemical correlates in healthy adults. *Clin Chem* 1996;42:1189-95.
13. Ditzel J and Kampmann J. Whole-blood viscosity, hematocrit and plasma protein in normal subjects at different ages. *Acta Physiol Scand* 1971;81:264-8.
14. Jung JM, Lee DH, Kim KT, Choi MS, Cho YG, Lee HS, et al. Reference intervals for whole blood viscosity using the analytical performance-evaluated scanning capillary tube viscometer. *Clin Biochem* 2014;47:489-93.
15. Kwon YJ, Lee JH, Moon J, Kim HR, Choi HJ, Kim SH, et al. Analytical performance and reference interval of a microfluidic viscometer, Viscore-300 for the measurement of whole blood viscosity. *Lab Med On-line* 2018;8:1-6.
16. Lee JY, Oh SH, Kim HR. Performance evaluation of the ZL6000i cone-plate rotational viscometer. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;75:143-9.
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in clinical laboratory; Approved guideline-Third edition. CLSI document EP28-A3C. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
18. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem* 1971;17:275-84.
19. Levey AS, Goresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145: 247-54.
20. Ślęzak M. Mathematical models for calculating the value of dynamic viscosity of a liquid. *Archives of Metallurgy and Materials* 2015;60:581-9.
21. Beijing ZONCI Technology Development Co. ZL6000 Series User Manuals_international ver. 4. Beijing, China: Beijing ZONCI Technology Development Co. 2018.
22. Zhu L, Xu H, Niu S, Zhang D. (Beijing Succeeder Technology Inc., China). Conical plate type velocity attenuation blood viscosity measuring apparatus. China Patent CN 201000452Y. January 2, 2008. <https://patentimages.storage.googleapis.com/02/5a/3e/eaf73c3bd03ab5/CN201000452Y.pdf> (Last accessed on May. 2021).
23. Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of precision and estimation of bias; Approved guideline - Third edition. CLSI document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
24. Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry, 3rd Edition. CLSI document EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2018.
25. Broughton PM. Carry-over in automatic analysers. *J Automat Chem* 1984;6:94-5.
26. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
27. Irace C, Carallo C, Scavelli F, Esposito T, De Franceschi MS, Tripolino C, et al. Influence of blood lipids on plasma and blood viscosity. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014;57:267-74.
28. Galea G and Davidson RJ. Haematological and haemorheological changes associated with cigarette smoking. *J Clin Pathol* 1985;38:978-84.
29. Malenica M, Prnjavorac B, Bego T, Dujic T, Semiz S, Skrbo S, et al. Effect of cigarette smoking on haematological parameters in healthy population. *Med Arch* 2017;71:132-6.