

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.010
文章编号: 1005-8982(2019)06-0043-05

高血浆黏度与肾功能进展的关系*

马艺菲¹, 卓琳², 刘丁阳¹, 王国威¹, 贡佳慧¹, 汪秀英³, 卓朗¹

(1. 徐州医科大学 卫生政策与健康管理中心, 江苏 徐州 221004; 2. 新乡医学院 基础医学院, 河南 新乡 453003; 3. 徐州市中心医院 肾脏内科, 江苏 徐州 221009)

摘要:目的 探讨高血浆黏度(PV)与肾功能进展的关系,为控制慢性病、提高人群生命质量提供依据。
方法 采用回顾性研究收集2005年1月—2012年12月徐州市中心医院重复健康体检者资料。将暴露于高PV者(暴露组214例)与未暴露于高PV者(非暴露组642例)按1:3配对,比较血肌酐(Scr)、血尿酸(UA)及肾小球滤过率(GFR)等指标。**结果** 两组入组时各指标均衡可比,经过7年随访观察,两组年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、血尿素氮(BUN)、高密度脂蛋白(HDL)、UA及血糖(GLU)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);暴露组Scr、总胆固醇(TC)、甘油三酯、PV较非暴露组高($P<0.05$),而GFR较非暴露组低($P<0.05$);暴露组肾功能进展患病率高于非暴露组($P<0.05$);TC中介效应为17.7%。**结论** 高PV很可能通过TC的介导,成为慢性肾脏病的危险因素。

关键词: 肾功能衰竭,慢性;血浆;回顾性研究;随访研究

中图分类号: R692.5

文献标识码: A

Relationship between high plasma viscosity and renal function progression*

Yi-fei Ma¹, Lin Zhuo², Ding-yang Liu¹, Guo-wei Wang¹, Jia-hui Gong¹, Xiu-ying Wang³, Lang Zhuo¹
(1. Health Policy and Health Management Research Center, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China; 3. Department of Nephrology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between high plasma viscosity and renal function progression and to provide evidence to control chronic diseases and improve the life quality of population. **Methods** The data of repeated healthy examinees in Xuzhou Central Hospital from January 2005 to December 2012 were collected. By using a retrospective study, the participants exposed to high plasma viscosity and those not exposed to high plasma viscosity were matched at 1:3. And indexes, such as serum creatinine, uric acid and glomerular filtration rate, were compared. **Results** The indexes of the two groups were balanced and comparable when they entered the group. After 7 years, there were no statistical differences between the two groups regarding age, height, weight, SBP, DBP, urea nitrogen, high density lipoprotein, uric acid and glucose ($P>0.05$). Compared with the non-exposed group, serum creatinine [(66.99±32.29) vs (55.46±15.97 mg/dL)], total cholesterol [(5.01±0.74) vs (4.87±0.72 mmol/L)], triglyceride [(1.80±1.79 mmol/L) vs (1.45±0.58 mmol/L)] and plasma viscosity [(1.60±0.07 mPa·s) vs (1.54±0.06 mPa·s)] in the exposure group were higher, but glomerular filtration rate [(131.05±49.06 ml/min·1.73 m²) vs (144.53±34.10 ml/min·1.73 m²)] were lower, significantly ($P<0.05$). The prevalence rate of renal function progression in the exposure group (5.83%) was higher than that in the non-exposed group (3.62%) ($P<0.05$). The mediating effect of total cholesterol was 17.7% ($P<0.05$). **Conclusions** High plasma viscosity is likely to be a risk factor for CKD mediated by total cholesterol.

收稿日期: 2018-10-12

*基金项目: 江苏省高校优秀青年教师和校长境外研修计划(No: 20180120)

[通信作者]卓朗, E-mail: episoft@163.com; Tel: 15094358701

Keywords: kidney failure, chronic; plasma; retrospective studies; follow-up studies

随着人口老龄化,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率呈上升趋势,ZHANG 等^[1]报道我国患病率达 10.8%,已成为一个重要的公共卫生问题^[2-4]。大量研究表明,高血浆黏度(plasma viscosity, PV)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)的危险因素^[5-7]。DM 是导致 CKD 的主要原因^[8-10]。因此,高 PV 很可能是 CKD 的危险因素,但相关研究甚少。本研究拟通过回顾性研究方法,观察高 PV 与 CKD 的关系,为 CKD 预防和治疗提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2005 年 1 月—2012 年 12 月徐州市中心医院健康体检中心体检者 856 例,将暴露于高 PV 者与未暴露于高 PV 者按 1 : 3 配对作为暴露组和非暴露组,分别为 214 和 642 例。纳入标准:7 年体检次数 ≥ 4 次。排除标准:考察指标资料不全。

1.2 方法

1.2.1 体格检查 体检者隔夜禁食 12 h,于次日清晨抽取空腹静脉血,留取中段尿液标本;身高、体重、血压(BP)由体检中心专业人员按照标准规程测量,其中血压使用随机零点血压计测量 3 次,取其平均值。

1.2.2 实验室检测 取静脉血 5 ml,使用分离胶促凝管采血,放置 30 min 待血液凝固,离心半径 8 cm,3 500 r/min 离心 10 min 后取血清。采用上海科华东菱公司酶法(肌氨酸氧化酶-PAP)测定血肌酐(serum creatinine, Scr),采用北京赛科希德科技发展有限公司 SA-6000 血流变测试仪测定 PV,采用日本日立公

司 H7600 自动生化分析仪测定血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(uric acid, UA)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、血糖(blood glucose, GLU)、甘油三酯(Trilaurin, TG)及总胆固醇(total cholesterol, TC)。

1.3 PV 的定义

高 PV 定义为 PV 值 ≥ 1.62 mPa.s^[11-12]。根据中国肾脏病饮食改良公式计算估计肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR): $GFR[ml/(min \cdot 1.73 m^2)] = 186 \times Scr^{-1.154} \times 年^{-0.203} \times 0.742$ (女性)^[13]。肾功能进展定义为年化 GFR 下降率 $\geq 5 ml/(min \cdot 1.73 m^2)$ ^[14]。

暴露组定义为 ≥ 2 次达到高 PV 条件的体检者;非暴露组定义为与暴露组个体按 1 : 3 匹配,性别相同、年龄相差 < 3 岁,工作性质相同,观察年数相同、Scr 相差 < 10 mg/dl 的未达到 PV 条件体检者。

1.4 统计学方法

数据分析采用 Stata 12.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组入组时各指标比较

两组年龄、身高、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、Scr、BUN、HDL、GFR、UA、GLU、TC 及 TG 比较,经 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组 PV 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组入组时各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	SBP/mmHg	DBP/mmHg	Scr/(mg/dl)	BUN/(μ mol/L)
非暴露组	642	47.84 \pm 11.73	161.39 \pm 6.77	63.91 \pm 10.86	125.82 \pm 17.52	78.97 \pm 12.29	55.24 \pm 11.08	4.61 \pm 1.23
暴露组	214	47.89 \pm 11.73	161.57 \pm 6.46	64.11 \pm 11.06	125.17 \pm 16.71	78.75 \pm 11.18	56.04 \pm 11.24	4.56 \pm 1.27
<i>t</i> 值		-0.059	-0.330	-0.237	0.479	0.236	-0.909	0.429
<i>P</i> 值		0.953	0.742	0.813	0.632	0.813	0.363	0.668

组别	<i>n</i>	HDL/(mmol/L)	GFR/[ml/(min \cdot 1.73 m ²)]	UA/(μ mol/L)	GLU/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	PV/(mPa.s)
非暴露组	642	1.80 \pm 0.31	148.03 \pm 49.48	250.06 \pm 68.27	5.34 \pm 1.03	4.91 \pm 0.75	1.37 \pm 0.94	1.54 \pm 0.05
暴露组	214	1.79 \pm 0.32	145.50 \pm 50.01	257.58 \pm 68.32	5.40 \pm 1.07	5.00 \pm 0.70	1.45 \pm 1.12	1.57 \pm 0.06
<i>t</i> 值		0.312	0.646	-1.395	-0.727	-1.561	-0.944	-8.427
<i>P</i> 值		0.755	0.518	0.163	0.467	0.119	0.345	0.000

2.2 两组出组时各指标比较

两组出组时年龄、身高、体重、SBP、DBP、BUN、HDL、UA 及 GLU 比较, 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而两组 Scr、GFR、TC、TG、PV 及肾功能进展率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 暴露组肾功能进展患病率较非暴露组高。见表 2。

2.3 中介效应检验

2.3.1 TC 中介效应检验 以 GFR 为因变量 Y , 是否

高 PV 为自变量 X , TC 为中介变量 M , 按照温忠麟等^[15]提出的检验中介效应程序进行中介效应分析。TC 为部分中介效应, 中介效应占总效应比例为 $0.068 \times (-0.122) / (-0.047) = 17.7\%$ 。见表 3。

2.3.2 TG 中介效应检验 由于依次检验中的第 3 步检验不显著 (即 Y 对 M 的回归系数不显著), 根据检验程序做 Sobel 检验统计量, TG(M) 中介效应不显著。见表 4。

表 2 两组出组时各指标比较

组别	n	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	身高 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	体重 / (kg, $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	Scr / (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	BUN / (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非暴露组	642	52.48 \pm 11.87	161.45 \pm 7.20	63.26 \pm 10.20	125.70 \pm 18.13	77.88 \pm 11.44	55.46 \pm 15.97	4.96 \pm 1.26	1.54 \pm 0.05
暴露组	214	52.53 \pm 11.87	161.79 \pm 6.93	63.25 \pm 10.58	125.57 \pm 18.06	78.79 \pm 11.52	66.99 \pm 32.29	4.90 \pm 1.39	1.54 \pm 0.05
t 值		-0.058	-0.607	0.018	0.085	-0.995	-6.877	0.556	0.000
P 值		0.954	0.544	0.986	0.932	0.320	0.000	0.579	1.000

组别	n	GFR/[ml/(min · 1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	UA / (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	GLU / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	PV / (mPa.s, $\bar{x} \pm s$)	肾功能进展率 / %
非暴露组	642	144.53 \pm 34.10	265.94 \pm 63.90	5.55 \pm 1.05	4.87 \pm 0.72	1.45 \pm 0.58	1.54 \pm 0.06	3.62
暴露组	214	131.05 \pm 49.06	271.66 \pm 72.16	5.64 \pm 1.14	5.01 \pm 0.74	1.80 \pm 1.79	1.60 \pm 0.07	5.83
t/χ^2 值		4.450	-1.096	-1.068	-2.493	-4.265	-12.088	8.696
P 值		0.000	0.274	0.286	0.013	0.000	0.000	0.003

表 3 TC 中介效应依次检验

标准化回归方程	回归系数检验			
	b	S_b	t 值	P 值
第 1 步 $Y = -0.047X$	-4.094	1.419	-2.890	0.004
第 2 步 $M = 0.068X$	0.120	0.029	4.140	0.000
第 3 步 $Y = -0.122M - 0.039X$	-5.960	0.793	-7.520	0.000
	-3.377	1.411	2.390	0.017

表 4 TG 中介效应依次检验

标准化回归方程	回归系数检验			
	b	S_b	t 值	P 值
第 1 步 $Y = -0.047X$	-4.094	1.419	2.890	0.004
第 2 步 $M = 0.083X$	-0.211	0.042	5.080	0.000
第 3 步 $Y = -0.021M - 0.045X$	-0.711	0.558	-1.270	0.202
	-3.944	1.423	-2.770	0.006

3 讨论

本文通过回顾性研究显示, 经过 7 年随访观察, 暴露于 PV 的人群出现肾功能进展。该结论符合本研究推测 (PV 是 CKD 的危险因素)。有关 PV 与 CKD 的关系, 国内外的讨论较少。

SUGIMORI 等^[16]研究 PV 与肾功能损害的关系后表明, 在原发性高血压中, 高 PV 是肾功能损害的危险因素。MCGINLEY 等^[17]观察 42 名研究对象后提出, 高 PV 是引发肾病综合征的诱因。曹一芹^[18]检测 50 例肾病综合征患者和 56 例正常对照组的 12 项血流变指标, 结果显示病例组 PV 增高。这些研究都采用病例对照研究, 揭示两者之间存在关联, 而本研究采用纵向回顾性方法, 因果推断能力强于病例对照。

高 PV 导致肾功能进展的机制可能主要有以下两个方面: 一是 PV 增高导致血液流动阻力增加, 各脏器供氧、供能及二氧化碳排泄效率均下降, 进而导致肾功能的损害^[19]; 二是血浆纤维蛋白原含量升高会使 PV 增高、机体处于高凝状态, 导致肾小球内微血栓形成, 损伤肾小球, 同时又激活纤溶系统, 造成纤维蛋白沉积在肾小球内, 进一步加重肾小球硬化^[20]。

本研究发现, 暴露在较小的 PV 差值下, 肾功能即可产生较大影响。由表 1 可知, 两组 PV 相差仅为 0.03 mPa.s, 原因是所用标本采自隔夜禁食 12 h 后的 PV。PV 昼夜变化较大且和运动、饮食密切相关^[21-22], 由静息状态下两组 PV 较小差异可推测出非静息状态下会有较大的差异。这种波动对组织、器官造成损伤可能像潮汐冲击堤岸一般, 体检观测时间正好是潮水退去的时候, 此时人体内环境趋于稳定, 降低 PV 与肾功能的关联, 即非静息状态下高 PV 可能形成冲击性损害。该潮汐冲击损害理论有待进一步证实。

本研究还发现, 暴露于高 PV, 7 年后 PV 继续增高。由表 2 可知, 暴露组出组时 PV 较入组时又增高 0.03 mPa.s, 这可能是由于 PV 增高导致 TC、TG 水平增高; 而血脂增高又会引起血管内皮损伤, 导致内皮脱落、组织因子释放、激活凝血系统, 使患者出现高凝状态, 进一步增高 PV^[23], 这是一个循环加剧的过程。同时中介效应检验提示, 高 PV 通过高胆固醇为中介产生肾脏功能损害, 因此重视对 PV 早期干预和控制十分必要。

综上所述, 高 PV 部分通过 TC 介导, 成为 CKD 的危险因素。因此, PV 这一指标具有一级预防意义,

提示健康人群应保持良好的生活行为习惯、控制 PV, 减少 CKD 等慢性病的发生。

参考文献:

- [1] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] OKPECHI I G, BELLO A K, AMEH O I, et al. Integration of care in management of CKD in resource-limited settings[J]. *Semin Nephrol*, 2017, 37(3): 260-272.
- [3] XIE Y, BOWE B, MOKDAD A H, et al. Analysis of the global burden of disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016[J]. *Kidney International*, 2018, 94(3): 567-581.
- [4] 汪秀英, 陈茂杰, 卓朗, 等. 徐州地区近四年健康体检者慢性肾脏病流行情况分析 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(7): 558-559.
- [5] TAMARIZ L J, YOUNG J H, PANKOW J S, et al. Blood viscosity and hematocrit as risk factors for type 2 diabetes mellitus: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(10): 1153-1160.
- [6] MACRURY S M, SMALL M, MACCUISH A C, et al. Association of hypertension with blood viscosity in diabetes[J]. *Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic Association*, 1988, 5(9): 830-834.
- [7] 沈文清, 邢艳芳, 黄丽, 等. 糖尿病肾病患者血流变与血小板参数的变化 [J]. *中国综合临床*, 2016, 32(7): 622-625.
- [8] CHRISTENSEN P K, LARSEN S, HORN T, et al. Causes of albuminuria in patients with type 2 diabetes without diabetic retinopathy[J]. *Kidney International*, 2000, 58(4): 1719-1731.
- [9] COLLINS A J, FOLEY R N, HERZOG C, et al. US renal data system 2010 annual data report[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(1): 526.
- [10] 许杰, 杨菊红, 单春艳, 等. 住院 2 型糖尿病患者合并慢性肾脏病的患病率及其危险因素分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(7): 597-600.
- [11] XU H, ARNLOV J, SANDHAGEN B, et al. Lipophilic index, kidney function, and kidney function decline[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(12): 1096-1103.
- [12] ARAS S, TEK I, VARLI M, et al. Plasma viscosity: is a biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013, 28(1): 62-68.
- [13] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(10): 589-595.
- [14] 赵慧, 王玉, 孟立强, 等. 中晚期老年慢性肾脏病患者血压控制与肾功能进展的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(3): 181-187.
- [15] 温忠麟, 张雷, 侯杰泰, 等. 中介效应检验程序及其应用 [J]. *心理学报*, 2004, 36(5): 614-620.

- [16] SUGIMORI H, TOMODA F, KOIKE T, et al. Increased blood viscosity is associated with reduced renal function and elevated urinary albumin excretion in essential hypertensives without chronic kidney disease[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(3): 247-251.
- [17] MCGINLEY E, LOWE G D, BOULTON-JONES M, et al. Blood viscosity and haemostasis in the nephrotic syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 1983, 49(3): 155-157.
- [18] 曾一芹. 肾病综合症患者的血流变分析 [J]. *中国血液流变学杂志*, 1999, 9(2): 103.
- [19] MAKSIMOV G V, LUNEVA O G, MAKSIMOVA N V, et al. Role of viscosity and permeability of the erythrocyte plasma membrane in changes in oxygen-binding properties of hemoglobin during diabetes mellitus[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2005, 140(5): 510-513.
- [20] 饶翠莲. 慢性肾功能衰竭患者血浆黏度, 纤维蛋白原, D-二聚体检测的临床意义 [J]. *广州医学院学报*, 2014, 42(2): 82-83.
- [21] ADACHI H, SAKURAI S, ANEHATA M, et al. Effect of long-term exercise training on blood viscosity during endurance exercise at an anaerobic threshold intensity[J]. *Jpn Circ J*, 2000, 64(11): 848-850.
- [22] 潘丹丹, 高建莉, 陈素红, 等. 高盐高脂酒饮复合因素模拟“饮食不节”对大鼠血液粘度的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(8): 1560-1564.
- [23] 张卫云, 孙朝晖, 张飞勇. 高脂血症对血液流变学血浆粘度影响的探讨 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2006, 16(2): 277-278.

(唐勇 编辑)