

## 异常凝血酶原和甲胎蛋白异质体比率联合检测在肝细胞癌中的辅助诊断价值

徐娟<sup>1</sup>, 郑绯<sup>2</sup>, 王红雁<sup>3</sup>, 余韶华<sup>4</sup>, 肖瑞峰<sup>4</sup>

(1. 中国人民解放军陆军总医院 药理科, 北京 100700; 2. 中国人民解放军第302医院 药剂科, 北京 100039; 3. 中国人民解放军32108部队医院 药剂科, 内蒙古 呼伦贝尔 021400; 4. 北京热景生物技术股份有限公司, 北京 102600)

**【摘要】目的:**探讨血清异常凝血酶原(des- $\gamma$ -carboxy prothrombin, DCP)联合甲胎蛋白异质体比率(AFP-L3%)检测在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的价值意义。**方法:**选取2017年6月至2018年1月中国人民解放军陆军总医院103例肝细胞癌患者(HCC组)、53例病毒性肝炎患者(肝炎组)、51例肝硬化患者(肝硬化组)及80例健康体检者为对照组(正常组),分别检测血清标本DCP和AFP-L3%水平。所有数据采用SPSS 16.0分析软件进行统计分析。**结果:**HCC组血清DCP、AFP和AFP-L3%水平显著高于肝炎组、肝硬化组及正常组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HCC组DCP和AFP-L3%的受试者工作特征曲线下面积分别为0.975和0.946。单项检测中DCP的灵敏度最高为94.17%, AFP-L3%特异度最高为91.85%。DCP和AFP-L3%联合检测敏感度为98.06%。**结论:**血清DCP和AFP-L3%联合检测可以提高HCC的诊断效果,在肝细胞癌研究中具有重要的意义。

**【关键词】**肝细胞癌; 甲胎蛋白; 甲胎蛋白异质体; 异常凝血酶原

**【中图分类号】**R446.1; R735.7

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1672-3384(2019)06-0076-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.06.016

### The value of serum DCP and AFP-L3 in the assisted diagnosis of hepatocellular carcinoma

XU Juan<sup>1</sup>, ZHENG Fei<sup>2</sup>, WANG Hong-yan<sup>3</sup>, YU Shao-hua<sup>4</sup>, XIAO Rui-feng<sup>4</sup>

(1. Department of Pharmacology, Army General Hospital of PLA, Beijing 100700, China; 2. Department of Pharmacy, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China; 3. Department of Pharmacy, 32108 Military Hospital of PLA, Inner Mongolia Hulunbeir 021400, China; 4. Beijing Rejing Biotechnology Co., Ltd, Beijing 102600, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the values of des- $\gamma$ -carboxy prothrombin and alpha fetoprotein variants (AFP-L3%) detection in the assisted diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods:** From June 2017 to Jan 2018, 103 cases of HCC patients presenting at Army General Hospital of PLA were selected as HCC group, 53 cases of viral hepatitis patients as hepatitis group, 51 cases of cirrhotic patients as cirrhosis group and 80 healthy people as control group. The levels of serum DCP and AFP-L3% were detected by chemiluminescence immunoassay analyzer and assay kits. All data were analyzed by SPSS 16.0 analysis software. **Results:** The serum levels of DCP, AFP and AFP-L3% in HCC group were higher than these in hepatitis group, cirrhosis group and control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve of DCP and AFP-L3% were 0.975 and 0.946 in HCC group, respectively. The sensitivity of DCP in individual inspection was the highest presenting as 94.17%. The specificity of AFP-L3% was the highest showing as 91.85%. The sensitivity of DCP and AFP-L3% combination was 98.06%. **Conclusion:** Combined detection of serum DCP and AFP-L3% has important significance in the assisted diagnosis of HCC.

**【Key words】** hepatocellular carcinoma; alpha fetoprotein; alpha fetoprotein variants; des- $\gamma$ -carboxy prothrombin

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全世界第五大癌症,占癌症死亡人数的第3位,是临床上最常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,其起病较为隐匿,且进展迅速。多数HCC患者在确诊时已发展至

中晚期,错失最佳治疗时间,因此早期确诊HCC对改善患者生活质量提高生存期至关重要。临床诊断HCC的方法主要有增强CT、MRI和超声造影等影像学检查及肝组织病理活检。目前应用最广泛的辅

【收稿日期】2018-10-12

【作者简介】徐娟,女,大学本科,主管药师;研究方向:临床药理学;Tel:13810628139;E-mail: keyymen@163.com

助诊断方法是肿瘤标志物甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)检测。但是相关研究发现,AFP对HCC诊断敏感性较低,约有30%~40% HCC患者AFP检测结果呈阴性或低浓度,不利于临床准确诊断,甚至可能造成误诊和漏诊而延误治疗<sup>[2-3]</sup>。因此,寻找更特异、敏感的血清肿瘤标志物对于HCC诊断显得尤为重要。

随着检验技术的不断发展进步,多种AFP补充检测血清标志物不断应用于临床。其中异常凝血酶原(des-γ-carboxy prothrombin, DCP)也称为维生素K缺乏或拮抗剂-II诱导的蛋白质(PIVKA-II),Liebman等<sup>[4]</sup>在1984年首次报道约90%的HCC患者血浆中DCP水平升高,提出该蛋白可以作为HCC辅助诊断的标志物。甲胎蛋白异质体(AFP-L3)比率也被提出可作为肝癌的肿瘤标志物,有报道称,血清中AFP-L3%的水平比AFP更能代表肝癌的恶性潜能<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨DCP和AFP-L3%单项及联合检测在HCC患者中的临床诊断价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

选取2017年6月至2018年1月中国人民解放军陆军总医院收治的HCC患者(HCC组);病毒性肝炎患者(肝炎组)和肝硬化患者(肝硬化组);同时随机选取同期体检健康者(正常组)。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊断规范(2011版)》、《肝硬化诊断和治疗指南》或《病毒性肝炎防治方案》诊断标准,且通过影像学和组织学病理检测确诊;②未接受任何肿瘤治疗。排除标准:①合并严重的免疫系统、内分泌系统或血液系统疾病者;②伴有其他器官或组织的肿瘤;③近3个月口服过华法林,维生素K,抗菌药物。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,经过本院伦理委员会同意,患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样及分组方法** 本研究采取便利抽样的方法,根据纳入标准和排除标准,将符合条件的患者纳入研究。分组方法:将诊断结果符合《原发性肝癌诊断规范(2011版)》且经影像学和组织学病理检查确诊的肝癌患者分为HCC组患者;诊断结果符合《病毒性肝炎防治方案》的患者分为肝炎组;将符合《肝硬化诊断和治疗指南》纳入标准的患者

分为肝硬化组,随机选取同期体检健康者将其纳入正常组。

**1.2.2 样本收集与研究方法** 用促凝管采集各组研究对象空腹外周静脉血3~5 mL,室温静置30 min后,在离心机中离心10 min(每分钟4000转),收集血清进行检测。如不能立即检测,则将患者血清收集于洁净离心管中置于-80℃冰箱保存待检。

检测所有研究对象DCP、AFP和AFP-L3%水平,采用磁微粒化学发光免疫分析法。检测仪器及配套试剂均购自北京热景生物技术股份有限公司。严格按照仪器和试剂说明书进行操作,每次检测均重新建立定标曲线,高低值质控品的测定值均在控制范围内。

### 1.3 统计分析

采用SPSS 16.0软件对研究数据进行统计分析,计量资料满足正态分布以均数与标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,均数的比较采用方差分析和 $t$ 检验;计数资料以率或例数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料不满足正态分布,以中位数(四分位间距) $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较采用 $H$ 检验,两两比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。Spearman相关分析分析DCP与AFP-L3%两指标间的相关性,灵敏度、特异度的比较采用 $\chi^2$ 检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)计算曲线下面积(area under curve, AUC)评价DCP和AFP-L3%早期诊断HCC的敏感性和特异性,曲线下面积比较采用 $Z$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。灵敏度(%) = 真阳性例数/筛检人数 $\times 100\%$ ;特异度(%) = 真阴性例数/筛检人数 $\times 100\%$ ;准确度(%) = (真阳性例数 + 真阴性例数)/筛检人数 $\times 100\%$ 。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

在本研究中收治的HCC患者103例,其中男性76例,女性27例,年龄中位数56岁(49~62岁);病毒性肝炎患者53例(肝炎组),男性33例,女性20例,年龄中位数50岁(37~58岁);肝硬化患者51例(肝硬化组),男性32例,女性19例,年龄中位数53岁(48~59岁);同时随机选取同期体检健康者80例(正常组)男性46例,女性34例,年龄中位数36岁(27~45岁)。4组研究对象性别、年龄等一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**2.2 各组患者血清 DCP、AFP 和 AFP-L3% 水平测定结果**  
由表1可知, HCC 组血清 DCP、AFP 和 AFP-L3% 水平均最高, 中位数分别为  $220.05 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $112.65 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $20.34\%$ , HCC 组与肝炎组、肝硬化组及正常组比较差异均具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 肝炎

组与肝硬化组的 DCP、AFP 和 AFP-L3% 与正常组比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。Spearman 相关性分析发现, 血清 DCP 与 AFP-L3% 水平之间具有一定的相关性,  $r = 0.691$ ,  $P < 0.01$ , 提示两者相关性较好, 均可作为血清学诊断标志物。

**表1** 各组患者血清 DCP、AFP 和 AFP-L3% 测定结果比较 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	DCP( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	AFP( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	AFP-L3% (%)
HCC 组( $n = 103$ )	220.05 (125.06 ~ 304.46) *	112.65 (41.49 ~ 332.06) *	20.34 (11.34 ~ 30.52) *
肝炎组( $n = 53$ )	27.10 (18.76 ~ 32.58)	73.26 (50.34 ~ 95.00)	6.65 (5.91 ~ 7.54)
肝硬化组( $n = 51$ )	27.19 (18.24 ~ 32.49)	59.63 (50.24 ~ 98.52)	8.36 (7.26 ~ 8.96)
正常组( $n = 80$ )	18.75 (13.96 ~ 27.02)	3.53 (1.94 ~ 4.42)	< 5.00
F 值	137.10	31.18	110.60
P 值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

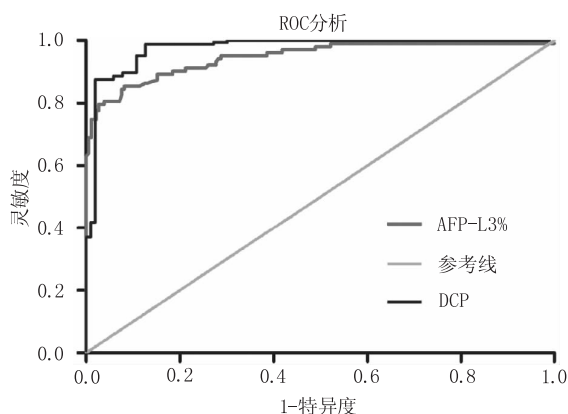
注: 与肝炎组、肝硬化组及正常组比较, \*  $P < 0.05$

## 2.3 ROC 曲线分析 DCP 和 AFP-L3% 对 HCC 的诊断价值

采用 ROC 曲线分析 DCP 和 AFP-L3% 单独鉴别诊断 HCC 和非肝癌的效果, 曲线下面积分别为 0.975 和 0.946, 在 HCC 和非肝癌组的检测效果明显 ( $P < 0.01$ )。对曲线下面积进行 Z 检验分析, 结果显示 DCP 和 AFP-L3% 都是鉴别诊断 HCC 的特异性指标, 两者之间无显著性差异 ( $F = 1.66$ ,  $P > 0.05$ )。通过 ROC 曲线分析将 DCP 和 AFP-L3% 鉴别诊断 HCC 的临界值分别设定为  $36.48 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  和  $9.23\%$ 。见表2和图1。

**表2** 血清 DCP 和 AFP-L3% 鉴别诊断 HCC 的 ROC 曲线分析

指标	曲线下面积(95% CI)	灵敏度	特异度	临界值
DCP	0.975 (0.957 ~ 0.994)	87.4%	98.9%	$36.48 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$
AFP-L3%	0.946 (0.918 ~ 0.975)	85.4%	91.8%	9.23%



**图1** 血清 DCP 和 AFP-L3% 鉴别诊断 HCC 的 ROC 曲线

**2.4 DCP 与 AFP-L3% 联合检测对 HCC 的诊断价值**  
从表3中可以看出与血清 DCP 单项检测具有较高的灵敏度 ( $94.17\%$ ), DCP 和 AFP-L3% 联合检测能明显提高 HCC 的诊断灵敏度 ( $98.06\%$ ) ( $\chi^2 = 10.962$ ,  $P < 0.01$ ); AFP-L3% 单项检测具有较高的特异度 ( $91.85\%$ ) ( $\chi^2 = 8.955$ ,  $P < 0.05$ ); 而血清 DCP、AFP-L3% 单项检测与 DCP 联合 AFP-L3% 检测各指标之间准确度比较差异均无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.374$ ,  $P > 0.05$ )。血清 DCP 单项检测与血清 AFP-L3% 单项检测各指标间灵敏度 ( $\chi^2 = 3.544$ ,  $P > 0.05$ ) 和特异度 ( $\chi^2 = 1.472$ ,  $P > 0.05$ ) 比较差异均无统计学意义。由此可知, DCP 与 AFP-L3% 联合检测能明显提高 HCC 的诊断效果。

**表3** 血清 DCP 和 AFP-L3% 联合检测对 HCC 的诊断价值 (%)

指标	灵敏度	特异度	准确度
DCP	94.17	88.04	90.24
AFP-L3%	86.41	91.85 *	89.90
DCP + AFP-L3%	98.06 *	81.52	87.46
$\chi^2$ 值	10.962	8.955	
P 值	< 0.01	< 0.05	

注: \*  $P < 0.05$  与单项 DCP 及 AFP-L3% 检测比较

## 3 讨论

一般在 HCC 发病的早期不易发现典型的临床症状, 所以多数 HCC 患者发现病症时大多已至晚期。因此, HCC 的早期诊断对患者的治疗及预后起着重

要的作用。目前临床中 AFP 定量检测结合影像学检查是早期发现肝癌的主要手段,但是一些其他的疾病例如属于肝癌高危人群的慢性肝炎、肝硬化患者,体内也会出现 AFP 异常升高<sup>[6]</sup>。除此之外,相关研究报道约 80% 的小肝癌患者血清 AFP 水平未发现升高<sup>[7]</sup>。在此次研究中,我们发现 HCC 组、肝炎组及肝硬化组患者 AFP 指标均显著高于正常组其他患者 ( $P < 0.05$ )。因此单一依靠 AFP 作为 HCC 筛选的标志物存在一定的局限性,寻找有助于肝癌早期诊断特异性高的血清标志物已成为各国学者研究的热点<sup>[8]</sup>。

AFP-L3 对于肝癌的预测已经是公认的一个有效血清学标志物,研究报道 AFP-L3% 检测能够在慢性乙肝患者及肝硬化等高危人群中发现直径  $< 2$  cm 的肝癌,AFP-L3% 比影像学可以提前 9 ~ 12 个月发现肝癌的存在<sup>[5,9-10]</sup>。Best 等<sup>[11]</sup> 研究发现,DCP、AFP 和 AFP-L3% 均在 HCC 检测中具有较高的特异性,特异性都高于 90%。在本研究中我们发现 AFP 水平在肝炎组患者及肝硬化患者中的分布没有显著性差异,而 AFP-L3% 在肝癌组与非肝癌组(肝炎组和肝硬化组)之间分布有显著性差异,说明以 AFP-L3% 水平为鉴别诊断指标时,能够明显区分肝癌与肝炎、肝硬化等良性肝病。甲胎蛋白 AFP 是一种单链糖蛋白,根据其与小扁豆凝集素(lens culinaris agglutinin, LCA)亲和力从低到高依次分为 AFP-L1、AFP-L2 和 AFP-L3。AFP-L1 主要见于良性肝病,AFP-L2 主要由卵黄囊产生并多见于孕妇,而 AFP-L3 主要来源于肝癌细胞。AFP-L3 是肝癌细胞分泌的一种糖蛋白,是诊断肝癌的重要指标和特异性最强的肿瘤标志物,国内常用于肝癌的普查、早期诊断、术后治疗监测和随访,且有助于鉴别肿瘤的来源。

DCP 又称维生素 K 缺乏或拮抗剂诱导蛋白,是凝血酶原的一种前体蛋白,由肝脏合成,依赖维生素 K 的凝血因子。DCP 的理化性质及生物学特性与凝血酶原大致相同,但不具备其生物学活性<sup>[12]</sup>。相关研究表明,HCC 患者血清 DCP 含量异常增高,其可能原因与肝癌细胞维生素 K 代谢异常、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶活性降低有关,从而导致 HCC 患者 DCP 合成增加<sup>[13-15]</sup>。本研究结果显示 HCC 组患者血清 DCP 含量均显著高于肝炎组、肝硬化组和正常组,

与 Matsubara 等<sup>[13]</sup> 及王文鼎等<sup>[16]</sup> 研究结果类似,由此说明血清 DCP 可以作为临床 HCC 血清学辅助诊断潜在标志物。另外 Song 等<sup>[17]</sup> 研究发现当 DCP 的 Cut-off 值为  $40 \text{ mAU} \cdot \text{mL}^{-1}$  时,灵敏度为 74.0%,当 Cut-off 值为  $100 \text{ mAU} \cdot \text{mL}^{-1}$  时灵敏度降为 62.0%。在本研究中,当 Cut-off 值定为  $36.48 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  时,此时 DCP 对 HCC 诊断的灵敏度为 87.4%,特异度为 98.9%。此外,本研究 spearman 相关性分析发现,血清 DCP 与 AFP-L3% 水平之间具有一定的相关性 ( $r = 0.691$ ,  $P < 0.01$ ),提示血清 DCP 和 AFP-L3% 含量变化趋势一致,两者联合检测可互为补充。Best 等<sup>[11]</sup> 研究发现 DCP 和 AFP-L3% 联合检测 HCC 时 ROC 曲线下面积为 0.7586。在本研究中,单一指标 AFP-L3% 检测 HCC 的 ROC 曲线下面积可达 0.946,两者的研究结果差异较大可能与研究对象及纳入标准不同有关。在本研究中 DCP 和 AFP-L3% 两者 ROC 曲线分析显示,血清 DCP 诊断 HCC 灵敏度、特异性及曲线下面积均高于血清 AFP-L3% 诊断 HCC 灵敏度、特异性及曲线下面积,但是经过 Z 检验分析结果显示,在本实验中 DCP 和 AFP-L3% 两者 ROC 曲线下面积无显著性差异,说明两者都可以作为 HCC 诊断的良好标志物。但是限于本研究收集的病例数较少,有关其临床诊断价值意义需要后续进行深入研究并加以论证。

此外,本研究初步探讨了 DCP 与 AFP-L3% 联合检测对 HCC 辅助诊断意义,血清 DCP 与 AFP-L3% 联合检测可以提高 HCC 诊断的灵敏度,而两者单项检测各指标间比较差异均无统计学意义,说明 DCP 与 AFP-L3% 联合检测能有效地提高 HCC 诊断的灵敏度,防止误诊及漏诊,提高 HCC 诊断效率。

综上所述,单项检测中 DCP 的灵敏度最高,AFP-L3% 的特异度最高,DCP 和 AFP-L3% 两者联合检测可以提高 HCC 诊断的灵敏度,弥补单项检测的不足。

#### 【参考文献】

- [1] Attwa M H, El-Etreby S A. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. World J Hepatol, 2015, 7(12): 1632.
- [2] Hu B, Tian X, Sun J, et al. Evaluation of individual and combined applications of serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular

- carcinoma; a meta-analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (12): 23559-23580.
- [3] Bertino G, Ardiri A, Malaguarnera M, et al. Hepatocellular carcinoma serum markers [J]. *Semin Oncol*, 2012, 39 (4): 410-433.
- [4] Liebman H A, Furie B C, Tong M J, et al. Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 1984, 310 (22): 1427-1431.
- [5] 上海市医学会分子诊断专科分会, 上海市临床检验中心, 上海东方肝胆外科医院, 等. 多学科甲胎蛋白异质体临床应用专家共识 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33 (9): 1436-1441.
- [6] Yu S J. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016 [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22 (1): 7.
- [7] Tsuchiya N, Sawada Y, Endo I, et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21 (37): 10573-10583.
- [8] Zhao Y J, Ju Q, Li G C. Tumor markers for hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1 (4): 593-598.
- [9] 何峰, 查勇, 王万俊, 等. 研究甲胎蛋白异质体 L3 在原发性肝癌诊断中的应用发展 [J]. *健康前沿*, 2018 (1): 184.
- [10] 鲁凤民. 肝细胞癌的血清学诊断: 挑战与希望同在 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33 (7): 1262-1265.
- [11] Best J, Bilgi H, Heider D, et al. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma [J]. *Z Gastroenterol*, 2016, 54 (12): 1296-1305.
- [12] 刘宓, 钟银雪, 王伟, 等. 血清异常凝血酶原在肝细胞癌诊断中的疗效分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27 (29): 90-93.
- [13] Matsubara M, Shiraha H, Kataoka J, et al. Des- $\gamma$ -carboxyl prothrombin is associated with tumor angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2012, 27 (10): 1602-1608.
- [14] Saito M, Seo Y, Yano Y, et al. A high value of serum des- $\gamma$ -carboxy prothrombin before hepatocellular carcinoma treatment can be associated with long-term liver dysfunction after treatment [J]. *J Gastroen*, 2012, 47 (10): 1134-1142.
- [15] Zhang Y S, Chu J H, Cui S X, et al. Des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP) as a potential autologous growth factor for the development of hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 34 (3): 903-915.
- [16] 王文鼎, 缪亚梅, 金梅, 等. 血清高尔基蛋白 73 与异常凝血酶原联合检测在肝癌诊断中的应用 [J]. *实用临床医学*, 2015, 16 (2): 5-8.
- [17] Song P, Feng X, Zhang K, et al. Perspectives on using des- $\gamma$ -carboxy prothrombin (DCP) as a serum biomarker: facilitating early detection of hepatocellular carcinoma in China [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2013, 2 (4): 227-231.

(本文编辑: 杨昕)

# (上接第 34 页)

- [6] Takazawa T, Miyasaka K, Sawa T, et al. Current status of sugammadex usage and the occurrence of sugammadex-induced anaphylaxis in Japan [J/OL]. *Circulation*, 2018, 33 (1): 122 [2019-05-10]. <https://www.apsf.org/article/current-status-of-sugammadex-usage-and-the-occurrence-of-sugammadex-induced-anaphylaxis-in-japan/>.
- [7] Wu X, Oerding H, Liu J, et al. Rocuronium blockade reversal with sugammadex vs. neostigmine: randomized study in Chinese and Caucasian subjects [J]. *BMC Anesthesiol*, 2014, 2 (14): 53-55.
- [8] Yu B W, Wang X R, Helbo-Hansen H S, et al. Sugammadex 4.0 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> reversal of deep rocuronium-induced neuromuscular blockade: a multicenter study in Chinese and Caucasian patients [J]. *J Anesth Clin Res*, 2014, 5: 5-8.
- [9] Neudecker J, Sauerland S, Neugebauer E, et al. The European Association for Endoscopic Surgery clinical practice guideline on the pneumoperitoneum for laparoscopic surgery [J]. *Surg Endosc*, 2002, 16 (7): 1121-1143.
- [10] Brintjes M H, van Helden E V, Braat A E, et al. Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Br J Anaesth*, 2017, 118 (6): 834-842.

(本文编辑: 杨昕)