

· 论 著 ·

## MALDI-TOF MS 检测人乳头瘤病毒 18 种基因型的性能评价研究\*

王萌萌<sup>1,2</sup>, 熊丹<sup>1</sup>, 汤花梅<sup>1</sup>, 张水兰<sup>1</sup>, 阚丽娟<sup>1</sup>, 豆小文<sup>1</sup>, 李悦<sup>1</sup>, 宗曾艳<sup>1</sup>, 张秀明<sup>1△</sup>

1. 广东省深圳市罗湖区人民医院医学检验科, 广东深圳 518001; 2. 安徽理工大学医学院, 安徽淮南 232001

**摘要:**目的 采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)检测系统检测 18 种高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV), 建立 MALDI-TOF MS 检测系统的性能评价方案。方法 对 MALDI-TOF MS 检测系统进行性能评价, 验证其准确度、精密度、检测下限和抗交叉反应能力是否符合要求。初筛选取深圳市罗湖区人民医院的 347 份宫颈脱落细胞标本, 分别采用 MALDI-TOF MS、之江和 Cobas4800 3 种检测系统对 HR-HPV 进行检测, 比较检测结果的一致性。以 Cobas4800 为参考标准, 对 MALDI-TOF MS 和之江 HR-HPV 检测系统的灵敏度和特异度进行评价。结果 MALDI-TOF MS 检测系统与 Sanger 测序法检测结果的符合率为 100.00%, 结果完全一致; 18 种 HPV 型别检测下限为  $10^2 \sim 10^3$  copy/mL, 批内和批间精密度均为 100.00%。多种相近生殖道病原微生物之间均无交叉反应。MALDI-TOF MS、之江和 Cobas4800 检测系统 3 种检测方法总符合率为 92.51%, MALDI-TOF MS 与之江检测系统检测结果的一致性高达 96.83%。以 Cobas4800 检测系统为参考方法, MALDI-TOF MS 检测系统的灵敏度和特异度均高于之江检测系统。结论 MALDI-TOF MS 检测系统对 18 种 HR-HPV 检测性能良好, 可满足临床和科研中 HPV 核酸通量检测的需求。

**关键词:** 高危型人乳头瘤病毒; 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱; 性能验证

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.07.004 **中图分类号:** R-331

**文章编号:** 1673-4130(2021)07-0782-05 **文献标志码:** A

## Evaluation of the performance of MALDI-TOF MS in detecting 18 human papillomavirus genotypes\*

WANG Mengmeng<sup>1,2</sup>, XIONG Dan<sup>1</sup>, TANG Huamei<sup>1</sup>, ZHANG Shuilan<sup>1</sup>, KAN Lijuan<sup>1</sup>,  
DOU Xiaowen<sup>1</sup>, LI Yue<sup>1</sup>, ZONG Zengyan<sup>1</sup>, ZHANG Xiuming<sup>1△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518001, China; 2. Anhui University of Science and Technology School of Medicine, Huainan, Anhui 232001

**Abstract: Objective** To use a matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) detection system to detect 18 high-risk human papillomaviruses (HR-HPV), and to establish a performance evaluation program for the MALDI-TOF MS detection system. **Methods** The performance of the MALDI-TOF MS detection system was evaluated to verify whether its accuracy, precision, lower limit of determination and anti-cross-reaction ability meet the requirements. In the preliminary screening, 347 samples of cervical exfoliated cells were collected from Shenzhen Luohu People's Hospital, and MALDI-TOF MS, Zhijiang, and Cobas4800 were used to detect HR-HPV respectively, and the consistency of the test results were compared. Using Cobas4800 as a reference standard, the sensitivity and specificity of the MALDI-TOF MS and Zhijiang HR-HPV detection system were evaluated. **Results** The coincidence rate between the MALDI-TOF MS detection system and the Sanger sequencing method was 100.00%, and the results were completely consistent; the detection limit of 18 HPV types were  $10^2 - 10^3$  copy/mL, and the intra-assay and inter-assay precisions were both 100.00%. There were no cross-reaction among a variety of similar pathogenic microorganisms in the reproductive tract. The total coincidence rate of the three detection methods of MALDI-TOF MS, Zhijiang and Cobas4800 detection system was 92.51%, and the consistency of the detection results of MALDI-TOF MS and Zhijiang detection system was as high as 96.83%. Taking the Cobas4800 detection system as the reference method, the sensitivity and specificity of the MALDI-TOF MS detection system were

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772921); 深圳市基础研究自由探索项目(JCYJ20180306172209668)。

作者简介: 王萌萌, 女, 技师, 主要从事分子生物学相关研究。△ 通信作者, E-mail: zxm0760@163.com。

本文引用格式: 王萌萌, 熊丹, 汤花梅, 等. MALDI-TOF MS 检测人乳头瘤病毒 18 种基因型的性能评价研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 782-786.

higher than those of the Zhijiang detection system. **Conclusion** The MALDI-TOF MS detection system has good performance in detecting 18 kinds of HR-HPV, which can meet the needs of clinical and scientific research on the throughput of HPV nucleic acid.

**Key words:** high-risk human papillomavirus; matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry; performance verification

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)核酸检测系统是一种将 PCR 与 MALDI-TOF MS 检测系统相结合用于高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)分型诊断的新方法。该法由多重 PCR 反应、单碱基延伸和飞行时间质谱分析三步构成,可准确快速地实现多基因多位点检测<sup>[1]</sup>。本研究依据《人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》<sup>[2]</sup>、医学实验室检测系统性能评价的相关要求和参考文件,对 MALDI-TOF MS 检测系统检测 18 种 HR-HPV 核酸的准确度、检测下限和抗交叉反应能力进行评价,并将其检测结果与 Cobas4800 和之江 HR-HPV 2 种实时荧光定量 PCR(qPCR)检测系统进行一致性评价,以期为病原体核酸质谱检测性能验证提供重要参考依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 9—11 月在深圳市罗湖区人民医院进行宫颈癌筛查的患者的宫颈脱落细胞标本,初筛选取 347 份宫颈脱落细胞标本,其中罗氏保存液收集标本 180 份,之江保存液收集标本 167 份,标本保存在 -80 °C 冰箱。纳入标准:(1)剩余标本量 > 2 mL 的标本;(2)收集的阳性标本需涵盖 HPV16、18 型及其他 12 种罗氏检测型别。排除标准:影响检测结果的标本,如红细胞水平过高的标本。

**1.2 仪器与试剂** Cobas x480 全自动核酸提取仪、Cobas z480 qPCR 仪及其配套试剂盒均购自美国罗氏公司;Autrax 全自动核酸提取工作站及其配套试剂盒购自上海之江公司;Smart32 半自动核酸提取仪、Applied Biosystems Veriti 384 qPCR 扩增仪、Heraeus fresco 21 离心机均购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;DR MassArray MALDI-TOF MS 检测系统及 HPV 分型核酸检测试剂盒购自广州达瑞公司;SLAN-96S 全自动 qPCR 仪购自上海宏石公司;Eppendorf 移液枪购自德国 Eppendorf 公司;Vortex-Genie2 漩涡混合器购自美国 Scientific Industries 公司;Magen 磁珠血液快速提取试剂盒购自广州美基公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 DNA 提取及扩增** 所有标本检测和仪器操作均严格按照厂家说明书和相应仪器的标准作业程序进行。(1)MALDI-TOF MS 检测系统:采用 Magen 磁珠血液快速提取试剂盒和 Smart32 半自动核酸提取仪提取 HPV-DNA。核酸扩增使用 Applied Biosystems Veriti 384 qPCR 扩增仪,根据厂商试剂说明

书设置相应反应程序,采用 MALDI-TOF MS 检测系统对扩增好的产物进行 HPV 分型检测。(2)之江检测系统:采用上海之江核酸提取试剂和扩增试剂在 Autrax 全自动核酸提取工作站进行 HPV-DNA 提取和加样,SLAN-96S 全自动 qPCR 仪用于核酸扩增;(3)Cobas4800 检测系统:使用 Cobas4800 核酸提取和扩增试剂在 Cobas x480 全自动核酸提取仪进行 HPV-DNA 提取和加样,核酸扩增在 Cobas z480 qPCR 仪上进行。

**1.3.2 准确度评价** 采用 MALDI-TOF MS 检测系统对随机选取的 40 份宫颈脱落细胞标本的 18 种 HR-HPV 型别进行检测,将其检测结果与 Sanger 测序法结果进行比对,通过比较二者检测结果的一致性,分析 MALDI-TOF MS 检测结果的准确性。

**1.3.3 检测下限评价** 取 18 种 HPV 型别重组质粒(购自广州达瑞诊断公司),原浓度  $10^6$  copy/mL 进行 10 倍梯度稀释,最终得到  $10^5$ 、 $10^4$ 、 $10^3$ 、 $10^2$ 、 $10$  copy/mL,共 5 个浓度梯度,18 种型别每个梯度重复检测 10 次。评价每个梯度各个型别的检出情况。根据《人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》<sup>[2]</sup>关于检测下限的标准,10 次扩增结果检出的总阳性符合率为 100.00%,则符合标准。

**1.3.4 精密度评价** 依据《人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》<sup>[2]</sup>精密度评价标准,选取 HPV16、18 型 2 个型别的阳性参考品(每份参考品均稀释成  $10^4$ 、 $10^2$  copy/mL 2 个浓度梯度)和 1 份阴性参考品,分别代表强阳性、临界阳性和阴性标本进行质谱检测分析,每个型别每天检测 2 次,连续测定 5 d。评价 2 个 HPV 型别检测的批间精密度;各型别同一批次检测 10 次,评价 2 个型别检测的批内精密度。

**1.3.5 抗交叉反应能力评价** 将常见的 HPV 型别(如 HPV6、11、40、42、43、44、54、61、67、69、70、71、72、81 型和 CP8304、83 型)及种属相近或引起症状相似的其他病原体(如沙眼衣原体、解脲脲原体、单纯疱疹病毒 2 型、巨细胞病毒、梅毒螺旋体、淋球菌、白色念珠菌、阴道毛滴虫等)加入到 10 份 HPV 检测结果为阴性的标本内进行扩增,每个标本重复检测 3 次,评价外源性干扰物对质谱分析结果的影响。

**1.3.6 方法学比较** 根据各厂商说明书对初筛选取的 347 份宫颈脱落细胞标本进行检测,记录 3 种方法的检测结果,比较 3 种检测结果的一致性。以 Cobas4800

检测系统的结果为参考,判断 MALDI-TOF MS 和之江检测系统的灵敏度、特异度。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理分析。使用 Kappa 值比较 3 种检测方法的一致性[Kappa 值大小所代表的一致性强弱分为 6 个区段:一致性弱(<0.00),一致性微弱(0.00~0.20),一致性弱(>0.20~0.40),中度一致(>0.40~0.60),高度一致(>0.60~0.80)及一致性极强(>0.80~1.00)],95%CI 用于估算 Kappa 值的二项分布<sup>[2-3]</sup>;使用 McNemar 检验计算 P 值,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 3 种 HR-HPV 检测方法比较** 3 种方法中, MALDI-TOF MS 检测限最低,为 100 copy/mL,之江检测系统检测限最高,为 10 000 copy/mL。Cobas 4800 检测系统能够检测 14 种 HR-HPV 型别但仅能对 HPV16 型和 HPV18 型进行分型;之江检测系统能对 15 种 HR-HPV 进行分型测定;MALDI-TOF MS 检测系统可对 18 种 HR-HPV 进行分型测定。由于 3 种方法对 HR-HPV 的检测型别略有差异,以下仅对 14 种 HR-HPV(16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68 型)检测结果进行比较,且对 16 型和 18 型结果单独分析,其他 12 种型别进行合并分析。

**2.2 MALDI-TOF MS 准确度评价** MALDI-TOF MS 检测系统与 Sanger 测序法对 40 份宫颈脱落细胞标本的 18 种 HR-HPV 型别检测的准确度为 100.00%,检测结果完全一致,具体检测型别见表 1。

表 1 MALDI-TOF MS 准确度验证结果

检测型别(型)	MALDI-TOF MS 检测系统 (n)	Sanger 测序 (n)	符合率 (%)
HPV33	2	2	100.00
HPV45	3	3	100.00
HPV51	2	2	100.00
HPV52	5	5	100.00
HPV56	5	5	100.00
HPV58	3	3	100.00
HPV68	2	2	100.00
HPV16,31,52	1	1	100.00
HPV16,59	1	1	100.00
HPV18,31	1	1	100.00
HPV18,52	3	3	100.00
HPV16	5	5	100.00
HPV18	5	5	100.00
HPV16,18	2	2	100.00

**2.3 MALDI-TOF MS 检测下限评价** 使用 18 种 HR-HPV 重组质粒为模板,核酸质谱检测显示 1~2

个目标峰,代表特定 HPV 型别的扩增产物和未延伸引物,各个型别之间不产生交叉反应。18 种 HPV 型别中 HPV26、33、45 和 56 型在 10<sup>3</sup> copy/mL 的检出率为 100.00%(10/10),HPV16、18、31、35、39、51、52、53、58、59、66、68、73 和 82 型在 10<sup>2</sup> copy/mL 的检出率为 100.00%(10/10)。结果显示 18 种型别的 HPV 检测下限均在 10<sup>2</sup>~10<sup>3</sup> copy/mL。

**2.4 MALDI-TOF MS 精密度评价** HPV16 型和 HPV18 型 2 个型别在 10<sup>2</sup> copy/mL 和 10<sup>4</sup> copy/mL 的总检出率均为 100.00%(20/20),批内和批间精密度均为 100.00%(10/10);阴性参考品的检出率为 0.00%,重复性为 100.00%。表明该质谱检测系统性能稳定,满足 HPV 核酸的检测要求。

**2.5 MALDI-TOF MS 抗交叉反应能力评价** 10 份阴性标本加入干扰病原体扩增后, MALDI-TOF MS 检测结果仍为阴性,未出现特征峰,阴性符合率为 100.00%(10/10),表明该检测方法对非本试剂盒检测的病原体无交叉反应,具有良好的特异度。

**2.6 临床标本检测符合率** 采用 MALDI-TOF MS 检测系统对 347 份标本检测的阳性率为 62.54%(217/347),之江检测系统阳性率为 61.10%(212/347),Cobas4800 检测系统阳性率为 64.27%(223/347)。3 种方法检测的总符合率为 92.51%(321/347),其中有 306 份标本基因型检测完全一致(88.18%)。Cobas4800 和之江检测结果的符合率最低,为 92.22%(320/347),Cobas4800 与 MALDI-TOF MS 检测系统结果的符合率为 94.81%(329/347),之江和 MALDI-TOF MS 检测系统的符合率最高,为 96.83%(336/347)。3 种方法对 HPV16 型和 HPV18 型检测的总符合率为 98.56%和 97.12%,其中之江和 MALDI-TOF MS 检测系统对 HPV16、18 型的检测符合率高达 98.85%(Kappa = 0.965,95%CI 0.932~0.993)和 98.27%(Kappa = 0.917,95%CI 0.852~0.982)。见表 2。

**2.7 灵敏度和特异度评价** MALDI-TOF MS 检测系统的灵敏度为 94.62%,特异度为 95.16%,均高于之江检测系统(灵敏度为 91.48%,特异度为 93.55%)。

表 2 临床标本检测结果(n)

HR-HPV 检测结果	Cobas4800 检测系统	之江检测系统	MALDI-TOF MS 检测系统
真阳性	223	204	211
假阳性	0	8	6
真阴性	124	116	118
假阴性	0	19	12

**3 讨 论**

HR-HPV 的持续感染与宫颈上皮病变密切相关,及时筛查 HR-HPV 分型是预防宫颈癌的重要手段。HPV16 型与 HPV18 型不仅在世界范围内高发,

也是发生宫颈癌风险程度最高的 2 种型别。有研究表明,其他型的 HR-HPV 感染与地域分布密切相关,例如在亚洲地区,HPV52、58 型的感染率较高;而在南美等地区,HPV31 型更为流行;此外 HPV33、45 型是非洲地区的高发感染型别<sup>[3-5]</sup>,因此对 HR-HPV 进行基因分型检测和地区流行性调查,对 HR-HPV 感染的风险程度判断、疫苗研发有重要作用。本研究中 Cobas4800 检测系统虽可一次性检测 94 份标本,但只能区分 HPV16、18 型具体分型,不能区分其他高危型别;之江检测系统虽能对 15 种 HR-HPV 型别进行全部分型但只能单次检测 22 份标本。以二代基因测序为代表的高通量测序技术,因其检测成本高、周期长、质控难、操作复杂、可重复性不高等因素限制了其在临床上的大规模应用<sup>[6]</sup>。新兴的 MALDI-TOF MS 检测系统填补了中高通量 HPV-DNA 检测的空缺,又能实现准确、快速、经济的 HPV-DNA 多基因多位点检测<sup>[7]</sup>,本研究使用的 MALDI-TOF MS HR-HPV 检测系统可在 10 h 内实现单次检测 192 份标本,并对这些标本的 18 种 HR-HPV 准确分型。

对一个新的检测系统进行性能验证是保证检测质量的重要基础,本研究依据《人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则》和相关研究报道<sup>[8-10]</sup>对 MALDI-TOF MS 检测系统进行了准确度、精密性、检测下限和抗交叉反应能力的性能验证。研究结果显示 MALDI-TOF MS 检测系统对于 18 种 HR-HPV 检测的准确度为 100.00%,检测下限在  $10^2 \sim 10^3$  copy/mL,灵敏度较高。在抗交叉反应能力试验中,MALDI-TOF MS 检测系统对非本试剂盒检出范围内的常见 HPV 型别与种属相近或引起症状相似的其他病原体无交叉反应,表明该法特异度较高,可满足临床和科研对 HR-HPV 的分型检测需求。

本研究挑选了 347 份临床标本对 MALDI-TOF MS 检测系统和 2 种常用的 qPCR 检测系统进行了比较。3 种方法对 347 份临床标本检测的阳性率在 61.10%~64.27%,其中 Cobas4800 检测系统的阳性率最高(64.27%),之江检测系统阳性率最低(61.10%),可能与检测限的设置有关。本研究标本的阳性率偏高,主要原因在于本研究对 HPV 标本的结果进行了初步筛选,选择了一定比例的 HPV16、18 型阳性结果的标本。在已测标本符合率的评价中,3 种方法对于 HPV16 型检测符合率均高于 HPV18 型,并且结果显示 3 种 HPV 检测方法具有高度一致性,其中之江和 MALDI-TOF MS 检测系统对 HR-HPV 分型检测结果的符合率最高,Cobas4800 和之江检测系统的符合率最低。目前,由于缺乏真正的 HPV 检测金标准,评估新的 HPV 检测方法的研究通常基于与已建立的试验方法的比较及与疾病终点的

相关性评估<sup>[11-13]</sup>。Cobas4800 HPV 检测是新开发的 HPV 检测试剂盒分析性能评价的参考方法<sup>[13-16]</sup>,故本研究采用 Cobas4800 为参比方法,比较之江检测系统和 MALDI-TOF MS 检测系统这 2 种检测系统检测结果的灵敏度和特异度。结果显示 MALDI-TOF MS 检测系统的灵敏度和特异度均高于之江检测系统。BUSP 等<sup>[8]</sup>发现基于 MALDI-TOF MS 检测系统检测 18 种 HR-HPV 分型的检测方法具有更高的灵敏度和特异度,本研究结论与之相符,但其研究仅涉及 MALDI-TOF MS 检测系统的建立及对临床标本的分析性能评价,并未对 MALDI-TOF MS 检测系统进行性能验证。本研究不仅涉及 MALDI-TOF MS 检测系统对临床 HPV 标本检测的分析性能评价,且对 MALDI-TOF MS 检测系统进行了系统的性能验证。

本研究的不足之处在于仅对 MALDI-TOF MS 检测系统做了分析性能评价,未结合标本的病理学结果进行临床应用评价,且由于标本量的限制和方法普及程度无法使用 Digene Hybrid Capture 2 等已有的参考方法进行验证。今后拟扩大样本量并结合临床病理学检测结果对 MALDI-TOF MS 检测系统的临床应用和性能进行评价。本研究对 MALDI-TOF MS 检测系统进行了分析性能验证和方法的一致性评价,以期为基于 MALDI-TOF MS 检测系统开发病原体传染性体外诊断试剂盒的性能研究和临床应用评价提供参考依据

## 参考文献

- [1] 刘朝晖,崔凯,杨琳梅,等.飞行时间质谱多基因检测系统检测心血管药 11 个基因的性能验证研究[J].中华检验医学杂志,2020,43(1):51-57.
- [2] 国家食品药品监督管理总局,医疗器械技术审评中心.人乳头瘤病毒(HPV)核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则[EB/OL].(2015-02-09)[2015-02-12].<https://www.cmde.org.cn/CL0065/3354.html>.
- [3] CORNALL A M, POLJAK M, GARLAND S M, et al. HPV genotype-specific concordance between euroarray HPV, anyplex II HPV28 and linear array HPV genotyping test in australian cervical samples[J]. Papillomavirus Res, 2017, 4(1): 79-84.
- [4] MARCUCCILLI F, FARCHI F, MIRANDOLA W, et al. Performance evaluation of Anyplex™ II HPV28 detection kit in a routine diagnostic setting: comparison with the HPV sign® genotyping test[J]. J Virol Methods, 2015, 217(2): 8-13.
- [5] JAWOREK H, KOUDELAKOVA V, DRABEK J, et al. A head-to-head analytical comparison of cobas 4800 HPV, papillo check HPV screening, and LMNX genotyping kit HPV GP for detection of human papillomavirus

- DNA in cervical and cervicovaginal swabs[J]. *J Mol Diagn*, 2018, 20(6):849-858.
- [6] CUI M, CHAN N, LIU M, et al. Clinical performance of Roche Cobas4800 HPV test[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(6):2210-2211.
- [7] WAGNER S, ROBERSON D, BOLAND J, et al. Development of the TypeSeq assay for detection of 51 human papillomavirus genotypes by next-generation sequencing [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(5):1718-1794.
- [8] BASU P, CHANDNA P, BAMEZAI RN, et al. Massarray spectrometry is more sensitive than pretest HPV-proofer and consensus PCR for type-specific detection of high-risk oncogenic human papillomavirus genotypes in cervical cancer[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(10):3537-3544.
- [9] CAI X, GUAN Q, HUAN Y, et al. Development of high-throughput genotyping method of all 18 HR HPV based on the MALDI-TOF MS platform and compared with the Roche Cobas4800 HPV assay using clinical specimens [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):825.
- [10] CRICCA M, MARASCO E, ALESSANDRINI F, et al. High-throughput genotyping of high-risk human papillomavirus by MALDI-TOF mass spectrometry-based method[J]. *New Microbiol*, 2015, 38(2):211-223.
- [11] HEIDEMAN D A, HESSELINK A T, BERKHOF J, et al. Clinical validation of the Cobas4800 HPV test for cervical screening purposes [J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(11):3983-3985.
- [12] STOLER M H, WRIGHT T C, SHARMA A, et al. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the Athena HPV study[J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 135(3):468-475.
- [13] XUE P, GAO L L, YIN J, et al. A direct comparison of four high-risk human papillomavirus tests versus the cobas test: detecting CIN2<sup>+</sup> in low-resource settings [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(7):1342-1350.
- [14] ARBYN M, SNIJDERS P J, MEIJER C J, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(9):817-826.
- [15] JUN S Y, PARK E S, KIM J, et al. Comparison of the Cobas4800 HPV and HPV 9G DNA chip tests for detection of high-risk human papillomavirus in cervical specimens of women with consecutive positive HPV tests but negative pap smears [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0140336.
- [16] SAVILLE M, SULTANA F, MALLOY M J, et al. Clinical validation of the cobas HPV test on the cobas 6800 system for the purpose of cervical screening [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(2):1239-1248.

(收稿日期:2020-08-11 修回日期:2020-12-28)

(上接第 781 页)

- for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension(ESH) and european society of cardiology(ESC): ESH/ESC task force for the management of arterial hypertension [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(10):1925-1938.
- [8] KERNER W, BRUCKEL J. German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(7):384-386.
- [9] PASCUAL-FIGAL D A, JANUZZI J L. The biology of ST2: the international ST2 consensus panel [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(7):3-7.
- [10] LUMENG C N, SALTIEL A R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(6):2111-2117.
- [11] TALL A R, YVAN-CHARVET L. Cholesterol, inflammation and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2):104-116.
- [12] NORDING H M, SEIZER P, LANGER H F. Platelets in inflammation and atherogenesis [J]. *Front Immunol*, 2015, 6(1):98.
- [13] GALKINA E, LEY K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(1):165-197.
- [14] ZHANG Y Y, BAUERSACHS J, HARALD F L. Immune mechanism in heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11):1379-1389.
- [15] SHIRAZI L F, BISSETT J, ROMEO F, et al. Rrole of inflammation in heart failure [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(6):27.
- [16] FRANTZ S, NAHRENDORF M. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2):240-248.
- [17] ZHANG X, LI J, LUO S Y, et al. IgE contributes to atherosclerosis and obesity by affecting macrophage polarization, macrophage protein network, and foam cell formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3):597-610.
- [18] JAHNG J W, SONG E, SWEENEY G. Crosstalk between the heart and peripheral organs in heart failure [J]. *Exp Mol Med*, 2016, 48(3):e217.

(收稿日期:2020-08-23 修回日期:2020-12-20)