

# 培哌普利对异丙肾上腺素致大鼠心肌肥厚中 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径的影响

鲁艳<sup>1</sup>, 王爱玲<sup>1</sup>, 陈森<sup>2</sup>, 郭增<sup>3</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 王春苗<sup>1</sup>, 郭晓琳<sup>1</sup>

**摘要** 目的 研究在异丙肾上腺素(ISO)致大鼠心肌肥厚模型中,培哌普利对大鼠心肌组织硫化氢/胱硫醚-γ-裂解酶(H<sub>2</sub>S/CSE)合成途径的影响。方法 40只大鼠随机均分为模型组、培哌普利+模型组、培哌普利对照组和空白对照组,采用皮下注射ISO制备心肌肥厚模型。检测大鼠心脏质量指数(HMI)和左心室质量指数(LVMI),心肌组织中H<sub>2</sub>S含量及其生成酶活性,心肌组织中CSE蛋白表达情况。结果 与空白对照组比较,模型组大鼠HMI、LVMI升高( $P < 0.01$ ),心肌肥厚明显,H<sub>2</sub>S含量及其生成酶活性减少( $P < 0.01$ ),CSE表达下降( $P < 0.05$ ),培哌普利对照组大鼠心肌H<sub>2</sub>S含量及其生成酶活性升高( $P < 0.01$ ),CSE表达增加( $P < 0.05$ )。与模型组比较,培哌普利+模型组大鼠HMI、LVMI下降( $P < 0.01$ ),心肌中H<sub>2</sub>S含量及其生成酶活性升高( $P < 0.01$ ),CSE表达增加( $P < 0.05$ )。与培哌普利对照组比较,培哌普利+模型组大鼠HMI、LVMI升高( $P < 0.01$ ),心肌中H<sub>2</sub>S含量及其生成酶活性下降( $P < 0.01$ ),CSE表达下降( $P < 0.05$ )。结论 培哌普利能够提高大鼠心肌中H<sub>2</sub>S含量及其生成酶活性,可能与其能够提高CSE表达,影响H<sub>2</sub>S/CSE合成途径相关,其中在治疗ISO所致大鼠心肌肥厚模型中作用更加明显。

**关键词** 心肌肥厚; 硫化氢; 培哌普利; 异丙肾上腺素

**中图分类号** R 542.2

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)05-0621-05

2015-01-13 接收

**基金项目** 安徽省自然科学基金(编号:11040606M155);安徽省教育厅高等教育振兴计划项目(编号:2013zdjy066);安徽省教育厅高等学校教学研究委托重大项目(编号:2012jyzd09w)

**作者单位**:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院心血管内科,合肥 230022

<sup>2</sup>蚌埠医学院第一附属医院老年病科,蚌埠 233004

<sup>3</sup>安徽医科大学附属省立第二医院重症监护室,合肥 230064

**作者简介**: 鲁艳,男,硕士研究生;

王爱玲,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: wal@ah.edu.cn

心肌肥厚是引起心血管疾病发生率和死亡率显著升高的独立危险因素,与高血压性心脏病、心律失常、心源性猝死等关系密切。血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)常用于治疗心肌肥厚相关疾病,与其具有明确的降血压、改善心室重构等作用有关<sup>[1]</sup>。ACEI可影响正常大鼠<sup>[2]</sup>及自发性高血压<sup>[3]</sup>或腹主动脉缩窄术<sup>[4]</sup>引起的大鼠心肌肥厚模型心肌组织中硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)的含量。H<sub>2</sub>S作为内源性气体信号分子,具有舒张血管降低血压、抑制血管平滑肌细胞增殖,改善心肌重构等生物学效应<sup>[5]</sup>,在哺乳动物心肌组织中H<sub>2</sub>S主要通过胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)<sup>[6]</sup>产生。心肌组织中H<sub>2</sub>S含量的改变与许多心血管疾病的发生和治疗过程关系密切<sup>[5]</sup>。该研究采用异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)制备大鼠心肌肥厚模型<sup>[7]</sup>,通过ACEI之一的培哌普利作用于模型,比较心肌组织中H<sub>2</sub>S含量及其合成酶活性和主要生成酶CSE表达等指标,探讨培哌普利在大鼠心肌肥厚模型中对H<sub>2</sub>S/CSE合成途径的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 雄性SD大鼠40只,清洁级,180±20g,购自安徽省实验动物中心,实验前常规适应性饲养1周,观察无异常者入组,实验中对动物的处置符合动物伦理学要求。

**1.1.2 主要药物和试剂** ISO购自上海禾丰制药有限公司,批号:20130725;培哌普利购自天津施维雅制药有限公司,批号:2004789;NaHS、磷酸吡哆醛、硝酸纤维膜(NC膜)购自美国Sigma公司;N,N-二甲基-对苯二胺盐酸盐购自上海生工生物有限公

el group were obviously higher than the normal control group ( $P < 0.01$ ), and the cAMP level in the model group was more than in the normal control group ( $P < 0.01$ ). The protein levels of PKA and p-CREB expressed in the model group were higher than the normal control group. **Conclusion** Paracetamol-induced hepatotoxicity may be involved with the cAMP-PKA signaling pathway.

**Key words** paracetamol; hepatotoxicity; adenosine receptors

司; BCA 蛋白定量试剂盒、SDS-PAGE 凝胶试剂盒购自上海碧云天生物有限公司; GAPDH、二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司; ECL 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; 抗 CSE 抗体购自美国 Pro-teintech 公司; 倒置显微镜型号为奥林巴斯 CKX41IX53, 由安徽省干细胞库提供。

## 1.2 方法

**1.2.1 制备大鼠心肌肥厚模型** 40 只大鼠随机均分为培哌普利对照组、空白对照组、模型组和培哌普利 + 模型组。根据文献<sup>[7]</sup>及预实验结果, 模型组及培哌普利 + 模型组予以背部多点皮下注射 2.5 mg/(kg · d) ISO, 余下两组予以等量生理盐水皮下注射。7 d 后, 培哌普利对照组、培哌普利 + 模型组予以 4 mg/(kg · d) 培哌普利灌胃治疗, 模型组及空白对照组以同等量生理盐水灌胃。共饲养 4 周, 末次给药后, 禁食水 12 h, 再观察各组指标。

**1.2.2 心肌肥厚指数测定** 大鼠称取体重 (body weight, BW), 按 3 ml/kg 腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后固定于鼠板上。大鼠胸部备皮, 打开胸腔分离心脏, 快速剪去周边组织, 预冷的生理盐水充分将心脏冲洗干净, 滤纸吸干后称取心脏质量 (heart mass, HM), 除去右心室 (保留室间隔), 称取左心室质量 (left ventricular mass, LVM), 计算心脏质量指数 (heart mass index, HMI) 和左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI)。HMI = HM/BW (mg/g), LVMI = LVM/BW (mg/g), 以 LVMI 反映心肌肥厚程度。

**1.2.3 心肌组织学检查** 将分离出的左心室沿长轴横切, 均分 3 部分, 上、下两部分立即置于液氮中, 统一收集后放入 -80 °C 冰箱保存, 待用; 取中间部分, 快速置于 4% 多聚甲醛固定, 用于常规包埋石蜡, 连续切片; 作 HE 染色, 镜下观察心肌组织形态学改变。

**1.2.4 心肌组织 H<sub>2</sub>S 含量检测** 用系列浓度的 NaHS 溶液绘制标准曲线。取部分上述大鼠左心室心肌组织, 洗净、吸干、精密称量质量, 用 1 mmol/L PBS 通过玻璃匀浆器制备 10% (W/V) 心肌组织匀浆, 4 °C、4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液。BCA 蛋白定量后取 0.1 ml 匀浆转移至试管中, 加入 0.5 ml 1% 醋酸锌, 迅速混匀后, 再依次加入 20 mmol/L N,N-二甲基 - 对苯二胺硫酸盐 (含 7.2 mol/L 盐酸) 0.5 ml、30 mmol/L 三氯化铁 (含 1.2 mol/L 盐酸) 0.4 ml, 静置 20 min, 充分显色后加入 10% 三氯乙酸 1 ml, 蒸馏水 2.5 ml, 6 000 r/min 离心 5 min, 取

上清液, 在 670 nm 处通过紫外分光光度仪读取吸光度, 根据已制作 NaHS 溶液制备的标准曲线计算心肌组织中 H<sub>2</sub>S 含量。

**1.2.5 心肌组织 CSE 酶活性检测** 取制备的 10% 心肌组织匀浆, 在 250 ml 锥形瓶中进行实验, 反应液 1 ml, 含磷酸钾缓冲液 (pH 7.4, 100 mmol/L)、L-半胱氨酸 (10 mmol/L)、5-磷酸吡哆醛 (2 mmol/L) 0.9 ml, 10% 组织匀浆 0.1 ml。中央室中加入 1% 醋酸锌 0.5 ml。折叠放入 2.0 cm × 2.5 cm 滤纸加大吸收面积, 锥形瓶在风口前用氮气充盈 30 s, 转移到 37 °C 恒温摇床中反应 90 min 后注入 50% 三氯乙酸 0.5 ml, 继续孵育 60 min 后终止反应。再在中央室液体加入 3.6 ml 蒸馏水, 20 mmol/L N,N-二甲基 - 对苯二胺硫酸盐 (含 7.2 mol/L 盐酸) 0.5 ml、30 mmol/L 三氯化铁 (含 1.2 mol/L 盐酸) 0.4 ml, 混匀, 室温静置 20 min。在波长 670 nm 处使用紫外分光光度仪读取吸光度, 根据已制作的 NaHS 标准曲线计算心肌组织中 H<sub>2</sub>S 生成率, 即得出组织中 CSE 活性。

**1.2.6 Western blot 法检测 CSE 表达** 将上述部分大鼠左心室心肌组织剪碎, 每 20 mg 加入 0.3 ml RIPA 裂解液 (含 1 mmol/L PMSF), 玻璃匀浆器制备组织匀浆, 4 °C、12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液; BCA 蛋白定量后加入上样缓冲液, 100 °C 水浴变性 10 min, 12% SDS-PAGE 电泳, 恒流 200 mA 2 h, 转至 NC 膜; 室温封闭 2 h, 加一抗 CSE (1 : 500) 或 GAPDH (1 : 800) 4 °C 过夜后, 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗 (1 : 15 000) 室温孵育 2 h, ECL 涂于 NC 膜上, 曝光并采集图像。Image J 软件分析蛋白条带, 以 GAPDH 的表达量作为参照。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠 HMI、LVMI 比较** 各组 HMI、LVMI 差异有统计学意义 ( $F = 16.31, 17.82$ )。与空白对照组比较, 模型组和培哌普利 + 模型组 HMI、LVMI 均升高 ( $P < 0.01$ ), 培哌普利对照组 HMI、LVMI 差异无统计学意义; 与模型组比较, 培哌普利 + 模型组 HMI、LVMI 降低 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

**2.2 镜下观察大鼠心肌形态学病理变化** 空白对照组和培哌普利对照组心肌细胞形态正常, 心肌纤维排列整齐; 模型组心肌细胞可见肥大, 心肌细胞间

质增宽,甚至部分心肌纤维出现断裂变性,及少量心肌细胞坏死;与模型组比较,培哌普利+模型组心肌肥厚明显改善。见图1。

表1 各组大鼠 HMI、LVMI 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	存活例数 (n)	HMI( mg/g)	LVMI( mg/g)
培哌普利对照	10	2.34 ± 0.15	1.95 ± 0.13
空白对照	10	2.37 ± 0.12	1.93 ± 0.12
模型	7	3.09 ± 0.09**	2.45 ± 0.12**
培哌普利+模型	8	2.78 ± 0.12***	2.19 ± 0.10***

与空白对照组比较: \*\*P < 0.01; 与模型组比较: \*\*\*P < 0.01

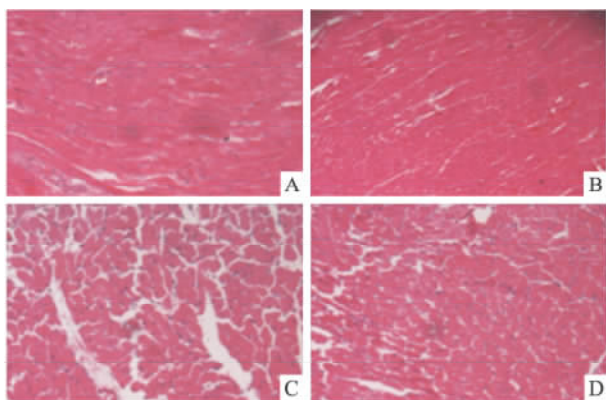


图1 各组大鼠心肌组织观察 HE × 400

A: 培哌普利对照组; B: 空白对照组; C: 模型组; D: 培哌普利+模型组

### 2.3 培哌普利对大鼠 H<sub>2</sub>S 及其生成酶活性的影响

各组 H<sub>2</sub>S、CSE 差异有统计学意义 (F = 51.42、202.17): 与空白对照组比较,模型组 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性明显下降 (P < 0.01),培哌普利对照组 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性明显上升 (P < 0.01); 与培哌普利+模型组比较,模型组 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性明显下降 (P < 0.05),培哌普利对照组 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性明显上升 (P < 0.05),见表2。

表2 各组心肌组织中内源性 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性( $\bar{x} \pm s$ )

组别	存活例数 (n)	H <sub>2</sub> S( μmol/g)	CSE
			[nmol/( min · mg )]
空白对照	10	21.5 ± 2.04	2.81 ± 0.15
培哌普利对照	10	24.5 ± 1.78***	3.21 ± 0.13***
模型	7	14.3 ± 1.57***	1.56 ± 0.17***
培哌普利+模型	8	17.8 ± 1.85	1.91 ± 0.18

与空白对照组比较: \*\*P < 0.01; 与培哌普利+模型组比较: #P < 0.05

2.4 培哌普利对 CSE 表达的影响 Western blot 法检测大鼠心肌 CSE 表达情况: 各组 CSE 相对表达量差异有统计学意义 (F = 255.67): 与空白对照组比较,模型组 CSE 表达下降 (P < 0.05) 培哌普利对照组 CSE 表达升高 (P < 0.05); 与培哌普利+模型

组比较,培哌普利对照组 CSE 表达升高 (P < 0.05),模型组 CSE 表达下降 (P < 0.05),该结果与上述心肌组织中 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性变化趋于一致。见图2。比较培哌普利+模型组与模型组中 CSE 的表达比值同培哌普利对照组与空白对照组比值表明,培哌普利对心肌肥厚大鼠中 CSE 表达高于正常大鼠 (P < 0.05)。

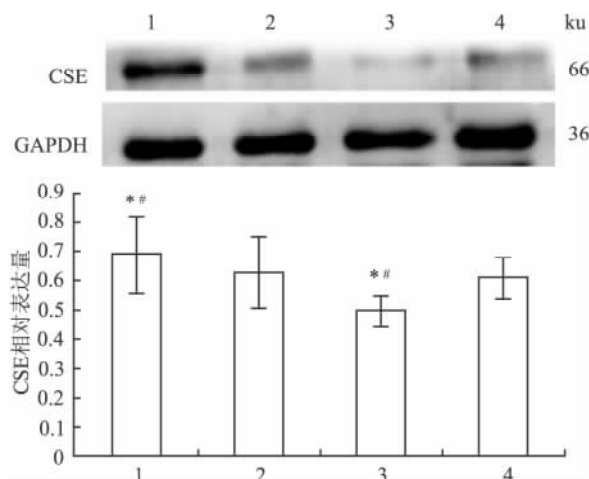


图2 Western blot 法检测各组心肌组织 CSE 表达

1: 培哌普利对照组; 2: 空白对照组; 3: 模型组; 4: 培哌普利+模型组; 与空白对照组比较: \*P < 0.05; 与培哌普利+模型组比较: #P < 0.05

### 3 讨论

皮下注射 β 受体激动剂 ISO 可诱导大鼠心肌肥厚,与其能够激活肾上腺素受体、增加心肌细胞合成代谢和钙离子超负荷相关<sup>[8]</sup>。本研究依此建立模型,并根据 HMI、LVMI 和病理学改变等确认大鼠心肌肥厚造模成功。H<sub>2</sub>S 作为一类重要气体信号分子,在哺乳动物体内主要通过胱硫醚-β-合成酶、CSE 和 3-巯基丙酮酸硫基转移酶合成代谢,其中心血管组织以 CSE<sup>[9]</sup> 为主。H<sub>2</sub>S 对心血管系统具有重要保护作用<sup>[10-11]</sup>,内源性 H<sub>2</sub>S 能够通过防止心肌细胞凋亡<sup>[12]</sup> 及相关金属蛋白酶减少心肌纤维化<sup>[5]</sup> 等途径改善大鼠心肌肥厚。在自发性高血压大鼠<sup>[3]</sup>、腹主动脉缩窄术<sup>[4]</sup> 等引起的心肌肥厚模型中,心肌组织 H<sub>2</sub>S 含量均下降,另有发现 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径在急性心肌缺血模型中也有重要作用<sup>[13]</sup>,提示 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径改变与心肌肥厚等心血管疾病发生关系密切。培哌普利作为 ACEI 主要通过肾素血管紧张素系统治疗心肌肥厚<sup>[14]</sup>,近来研究<sup>[15]</sup> 显示 ACEI 在治疗高血压大鼠存在 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径的改变。因此研究心肌肥厚模型中培哌普利对心肌组织

H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径的影响,在 ACEI 治疗心肌肥厚的机制和心肌肥厚相关疾病的发生等方面均有重要价值。

本研究显示在 ISO 引起大鼠心肌肥厚模型中,心肌组织中 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性下降,这与上述研究<sup>[3-4]</sup> 结果一致,CSE 表达下降,提示在心肌肥厚形成过程中,内源性 H<sub>2</sub>S 合成减少。在培哌普利+模型组中,CSE 表达升高,表明培哌普利在治疗心肌肥厚过程中,通过提高 CSE 表达影响 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径,进而提高大鼠心肌中 H<sub>2</sub>S 含量,使大鼠 HMI、LVMI 下降,心肌肥厚明显改善。另有研究<sup>[2]</sup> 显示雷米普利能够提高正常大鼠心肌中 H<sub>2</sub>S 含量,为比较培哌普利对正常和心肌肥厚模型大鼠心肌组织 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径的影响,本研究设置了培哌普利对照组。通过观察与正常和心肌肥厚模型大鼠心肌组织 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性和 CSE 表达变化,结果显示培哌普利对照组中 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性高于空白对照组,与相关研究<sup>[2]</sup> 结果一致,而 CSE 表达高于空白对照组,提示培哌普利在正常大鼠心肌中也能够通过提高 CSE 表达影响 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径。进一步比较 CSE 在培哌普利组与空白对照同培哌普利+模型组与模型组中表达,表明培哌普利对 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径的影响在 ISO 致大鼠心肌肥厚模型中高于正常大鼠。

综上所述,培哌普利能够影响大鼠心肌组织 H<sub>2</sub>S/CSE 合成途径,提高内源性 H<sub>2</sub>S 含量及其生成酶活性,改善大鼠心功能,与其能够提高 CSE 表达有关,并且培哌普利对 CSE 表达的影响,在 ISO 诱导大鼠心肌肥厚模型中强于正常大鼠。

### 参考文献

[1] Patel B M ,Agarwal S S ,Bhadada S V . Perindopril protects against streptozotocin-induced hyperglycemic myocardial damage/alterations[J]. *Hum Exp Toxicol* 2012 ,31( 11) :1132 -43.  
 [2] Wiliński J ,Somogyi E ,Góralaska M ,et al. Ramipril enhances the

endogenous hydrogen sulfide tissue concentration in mouse heart and brain[J]. *Folia Med Cracov* ,2008 ,49( 3 -4) :123 -30.  
 [3] Ding X ,Xu X ,Yan Y ,et al. Effects of renal sympathetic denervation and angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular hypertrophy: Comparison in spontaneously hypertensive rats [J]. *Herz* 2014: Epub ahead of print.  
 [4] Huang J D ,Wang D M ,Zheng J B ,et al. Hydrogen sulfide attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis induced by abdominal aortic coarctation in rats[J]. *Mol Med Rep* 2012 ,5( 4) :923 -8.  
 [5] Givvimani S ,Munjal C ,Gargoum R ,et al. Hydrogen sulfide mitigates transition from compensatory hypertrophy to heart failure [J]. *J Appl Physiol* 2011 ,110( 4) :1093 -100.  
 [6] d'Emmanuele di Villa Bianca R ,Sorrentino R ,Miron V , et al. Hydrogen sulfide and erectile function: a novel therapeutic target [J]. *Nat Rev Urol* ,2011 ,8( 5) :286 -9.  
 [7] Tang Y Q , Wang M H , Le X Y , et al. Antioxidant and cardioprotective effects of Danshensu ( 3-( 3, 4-dihydroxyphenyl ) -2-hydroxypropanoic acid from *Salvia miltiorrhiza*) on isoproterenol-induced myocardial hypertrophy in rats [J]. *Phytomedicine* ,2011 ,18( 12) :1024 -30.  
 [8] Ennis I L ,Escudero E M , Console G M , et al. Regression of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy by Na<sup>+</sup> /H<sup>+</sup> exchanger inhibition [J]. *Hypertension* 2003 ,41( 6) :1324 -9.  
 [9] Panza E ,De Cicco P ,Armogida C , et al. Role of the cystathionine  $\gamma$  lyase /hydrogen sulfide pathway in human melanoma progression [J]. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015 ,28( 1) :61 -72.  
 [10] Predmore B L ,Lefer D J ,Gojon G. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine [J]. *Antioxid Redox Signal* 2012 ,17( 1) :119 -40.  
 [11] Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed [J]. *Physiol Rev* ,2012 ,92( 2) :791 -896.  
 [12] Lu F , Xing J , Zhang X , et al. Exogenous hydrogen sulfide prevents cardiomyocyte apoptosis from cardiac hypertrophy induced by isoproterenol [J]. *Mol Cell Biochem* 2013 ,381( 1 -2) :41 -50.  
 [13] Geng B ,Chang L ,Pan C ,et al. Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ,318( 3) :756 -63.  
 [14] Patel V B ,Clarke N ,Wang Z ,et al. Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2014 ,66:167 -76.  
 [15] Bucci M ,Vellecco V ,Cantalupo A ,et al. Hydrogen sulfide accounts for the peripheral vascular effects of zofenopril independently of ACE inhibition [J]. *Cardiovasc Res* 2014 ,102( 1) :138 -47.

## Perindopril affects the H<sub>2</sub> S/CSE pathway in ISO-induced cardiac hypertrophy

Lu Yan<sup>1</sup> , Wang Ailing<sup>1</sup> , Chen Sen<sup>2</sup> , et al

(<sup>1</sup>Dept of Cardiology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022;

<sup>2</sup>Dept of Geriatrics ,The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College ,Bengbu 233004)

**Abstract Objective** To investigate how perindopril affects myocardial hydrogen sulfide /cystathionine- $\gamma$ -lyase

( 下转第 627 页)

- (9): 1541–50.
- [3] Galeandro L, Sieber-Ruckstuhl N S, Riond B, et al. Urinary corticoid concentrations measured by 5 different immunoassays and gas chromatography-mass spectrometry in healthy dogs and dogs with hypercortisolism at home and in the hospital [J]. *J Vet Intern Med*, 2014, 28(5): 1433–41.
- [4] 王金龙 叶伟成 邹红玲 等. CEA 电化学发光免疫分析法的建立 [J]. *标记免疫分析与临床* 2012, 19(2): 103–6.

## Detection results of different batches of CEA reagent by electrochemiluminescence: A bias analysis

Li Tao<sup>1</sup>, Liu Yating<sup>1</sup>, Yan Chuan<sup>1</sup>, et al

(Dept of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate the effect of different batches reagent of carcino-embryonic antigen by the electrochemiluminescence on the patients when internal quality control has obvious bias. **Methods** We measured samples from two batches of CEA clinical specimen, 66 from batch 171617 and 58 from batch 172356. All of these samples were re-measured by batch 172356, and then the bias of the two measures was analyzed. **Results** The detection results in different batches of reagent were of statistical significance ( $P = 0.012$ ). In result bias, there was a significant difference between the two groups ( $P < 0.001$ ). In the ratio of the positive and negative bias, there was also a significant difference between the two groups ( $P < 0.001$ ). There was no statistical significance ( $P = 0.828$ ) in different batches of reagent following the adjustment of patients' outcomes according to the bias of internal quality control. There was no statistical significance ( $P = 0.092$ ) either after the adjustment in different batches of reagent compared with that of the same batch of the reagent. The proportions of the positive and the negative bias were of no statistical significance ( $P = 0.774$ ) compared with those of the same batch of reagent. **Conclusion** The patients' outcomes would produce similar bias when the target value of CEA internal quality control detected by different batches of reagents has significant bias and this bias can be adjusted by an adjustment factor.

**Key words** electrochemiluminescence immunoassay; carcinoma embryonic antigen; bias

(上接第 624 页)

(H<sub>2</sub>S/CSE) pathway in the model of isoprenaline (ISO)-induced cardiac hypertrophy rats. **Methods** 40 rats were randomly divided into a disease control group, a disease treated with perindopril group, a perindopril control group and a normal control group. Cardiac hypertrophy model was established by a subcutaneous injection of ISO. Heart mass index (HMI), left ventricular mass index (LVMI), the contents of H<sub>2</sub>S, the activity of H<sub>2</sub>S synthesizing enzymes and the expression of CSE were calculated. **Results** Compared with the normal control group, HMI and LVMI increased ( $P < 0.01$ ), myocardial tissue thickened obviously, the contents of H<sub>2</sub>S and the activity of H<sub>2</sub>S synthesizing enzymes decreased ( $P < 0.01$ ) and the expression of CSE also decreased ( $P < 0.05$ ) in the disease control group. However, the contents of H<sub>2</sub>S and the activity of H<sub>2</sub>S synthesizing enzymes increased ( $P < 0.01$ ) and the expression of CSE increased ( $P < 0.05$ ) in the disease treated with perindopril group. Compared with the disease control group, HMI and LVMI decreased ( $P < 0.01$ ), the contents of H<sub>2</sub>S and the activity of H<sub>2</sub>S synthesizing enzymes increased ( $P < 0.01$ ) and the expression of CSE also increased ( $P < 0.05$ ) in the disease treated with perindopril group. Compared with the perindopril control group, HMI and LVMI increased ( $P < 0.01$ ), the contents of H<sub>2</sub>S and the activity of H<sub>2</sub>S synthesizing enzymes decreased ( $P < 0.01$ ) and the expression of CSE also decreased ( $P < 0.05$ ) in the disease treated with perindopril group. **Conclusion** Perindopril can improve the contents of H<sub>2</sub>S and the activity of H<sub>2</sub>S synthesizing enzymes in myocardial tissue. It may be related to influence H<sub>2</sub>S/CSE pathway via enhancing the expression of CSE which affects more in ISO-induced cardiac hypertrophy rats.

**Key words** cardiac hypertrophy; H<sub>2</sub>S; perindopril; isoprenaline