

芍药苷对胶原诱导型关节炎大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响

易剑峰¹, 汤响林²

(1. 宜春学院美容医学院药物与化妆品教研室, 江西 宜春 336000; 2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所药理毒理研究室, 北京 100850)

摘要: **目的** 探讨芍药苷治疗胶原诱导型关节炎(CIA)是否与调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴有关。**方法** Wistar 大鼠右足趾皮下注射牛Ⅱ型胶原(CⅡ)和弗氏完全佐剂制备 CIA 大鼠模型, 7 d 后大鼠背部和尾根部皮下注射 CⅡ 加强免疫 1 次。初次免疫后第 14 天 ig 给予地塞米松 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或芍药苷 25, 50 和 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天 1 次, 连续 28 d。初次免疫后第 14, 21, 28, 35 和 42 天观察 CIA 大鼠的足爪肿胀度和关节炎指数的变化。给药结束后第 2 天大鼠摘眼球取血, 放射免疫法检测血浆促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质酮(CS)含量; 制备血清, 用 ELISA 法检测白细胞介素 4(IL-4)、干扰素 γ (IFN- γ)、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和抗 CⅡ 抗体含量。**结果** 与正常对照组相比, 模型对照组大鼠关节红肿, 关节炎指数升高($P < 0.01$), 血中 CRH、CS、抗 CⅡ 抗体、IFN- γ 、IL-1 β 和 TNF- α 水平明显升高($P < 0.01$), IL-4 水平下降($P < 0.01$), ACTH 无明显改变。ig 给予芍药苷 50 和 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可抑制 CIA 大鼠关节肿胀, 降低关节炎指数($P < 0.05$), 在第 42 天关节炎指数由模型对照组的 6.4 ± 0.7 降至 5.6 ± 0.5 和 5.4 ± 0.7 ($P < 0.05$); 使模型对照组血清 IFN- γ 由 $(21.3 \pm 2.5) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 16.6 ± 1.3 和 $(16.1 \pm 1.9) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), IL-1 β 由 $(37.3 \pm 4.2) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 32.1 ± 2.9 和 $(31.2 \pm 4.1) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), TNF- α 由 $(53.9 \pm 7.9) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 39.4 ± 6.8 和 $(31.3 \pm 6.1) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), 抗 CⅡ 抗体由 $(2.13 \pm 0.32) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 1.35 ± 0.58 和 $(1.10 \pm 0.42) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), IL-4 由 $(26.6 \pm 3.0) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 升至 41.9 ± 3.1 和 $(49.1 \pm 4.2) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$); 能使血浆 CRH 的水平由模型对照组的 $(2.3 \pm 0.5) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高至 4.9 ± 1.0 和 $(5.3 \pm 1.1) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), CS 由 $(33 \pm 10) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高至 47 ± 9 和 $(51 \pm 13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), ACTH 水平亦有明显升高($P < 0.01$)。**结论** 芍药苷治疗 CIA 可能与调节 PHA 轴有关。

关键词: 芍药苷; 胶原Ⅱ型; 关节炎; 下丘脑-垂体系系统

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)04-0668-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.04.011

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的发病机制十分复杂。研究已经证实, 下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴与 RA 的病理过程密切相关。白芍总苷是临床治疗 RA 的常用药物, 但其作用机制并不是特别清楚。据报道, 白芍总苷能通过调节 HPA 轴而调节免疫功能^[1], 并且与激素联用治疗幼年特发性关节炎可以减少激素的用量^[2], 提示调节 HPA 轴功能可能是白芍总苷的作用机制。芍药苷是白芍总苷治疗 RA 的主要药效成分, 占其总量的 90% 以上。

因此本研究观察芍药苷对胶原诱导型关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠足爪肿胀、细胞因子和 HPA 轴功能的影响, 探讨芍药苷治疗 CIA 是否与调节 HPA 轴有关。

1 材料与方法

1.1 动物、药物、主要试剂和仪器

健康 Wistar 大鼠, 雄性, 清洁级, 体质量 140 ~ 180 g, 由南昌大学实验动物中心提供, 动物许可证号为 SCXK(赣)-2010-0002。芍药苷购自中国生物制品鉴定所, 纯度 $\geq 98\%$; 地塞米松(dexamethasone, DXM)片购自广东三才石岐制药有限公司; 实验时均以 5% 羧甲基纤维素钠配制成所需浓度。牛Ⅱ型胶原(bovine collagen type II, CⅡ)和弗氏完全佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)购自美

基金项目: 国家自然科学基金(81060355)

作者简介: 易剑峰(1974 -), 男, 硕士, 副教授, 主要从事中药药理学研究。

通讯作者: 易剑峰, E-mail: rainbowyjf@126.com, Tel: (0795)3201300

国 Sigma 公司;促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)和皮质酮(corticosterone, CS)放射免疫分析试剂盒购自天津九鼎医学生物工程有限公司;促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)放射免疫分析测定试剂盒购自北京北方生物技术研究所;白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4),干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ), IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ELISA 检测试剂盒购自南京建成生物工程有限公司;抗 C II ELISA 检测试剂盒由 Sigma 公司提供。Wallac 1450 MicroBeta TriLux 液体闪烁仪为美国 Perkin Elmer 公司产品;Multiskan MK3 型酶标仪为芬兰 Thembo Fisher Labsystems 公司产品。

1.2 CIA 大鼠模型的制备和给药

Wistar 大鼠 90 只,随机分为正常对照组(10 只)和 CIA 模型组(80 只)。将溶解于 0.01 mol·L⁻¹ 醋酸的 C II (含 C II 2 g·L⁻¹)加入等体积的 CFA 中,在低温条件下使两者充分乳化,制备成终浓度为 1 g·L⁻¹ 的 C II, 4℃ 冰箱保存备用。CIA 模型组每只大鼠右足趾皮内注射 C II 100 μ g, 7 d 后于大鼠背部和尾根部皮下注射相同剂量的 C II 加强免疫 1 次。正常对照组在同一部位注射等体积生理盐水。初次免疫后第 14 天对 CIA 模型进行筛选,采用关节评分法计算关节炎指数(arthritis index, AI),具体标准按 5 级评分法评价。0 分:无红肿;1 分:趾关节红肿;2 分:趾关节和足趾肿胀;3 分:趾关节以下的足爪肿胀;4 分:包括踝关节在内的全部足爪肿胀。根据未注射胶原的 3 个关节的病变程度累计积分,1 只大鼠 AI 最高为 12 分。AI > 2 被认为 CIA 诱导成功。将制备成功的 CIA 模型大鼠 50 只随机分为 5 组,即模型对照组、模型 + 芍药苷 25, 50 和 100 mg·kg⁻¹ 及模型 + DXM 2 mg·kg⁻¹ 治疗组,每组 10 只。给药组大鼠于初次免疫后第 14 ~ 42 天 ig 给予芍药苷或 DXM,模型对照组和正常对照组给予同

容量的 5% 羧甲基纤维素钠,每天 1 次,连续 28 d。

1.3 关节炎指数测定

初次免疫后第 14, 21, 28, 35 和 42 天观察各组大鼠足爪肿胀情况并按 1.2 方法计算 AI。

1.4 血清 IL-4, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α 和抗 C II 抗体水平的测定

末次给药后第 2 天大鼠摘眼球取血并制备血清,采用 ELISA 法检测,操作按试剂盒说明进行。

1.5 血浆 CS, CRH 和 ACTH 水平的测定

末次给药后第 2 天大鼠摘眼球取血并制备血浆,放射免疫法检测,具体操作按试剂盒说明进行。

1.6 统计学分析

实验结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 SPSS16.0 统计软件进行单因素方差分析,两两比较采用 *q* 检验。*P* < 0.05 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 芍药苷对 CIA 大鼠足爪肿胀的影响

初次免疫后第 14 天,模型大鼠未注射胶原的 3 个足趾关节红肿,部分大鼠足趾肿胀,第 21 天时大部分大鼠足趾肿胀,第 28 天时肿胀明显加重,并于第 35 天达到高峰;与同时点正常对照组相比,初次免疫后第 14, 21, 28, 35 和 42 天各组大鼠 AI 明显升高 (*P* < 0.01)。与模型对照组比较,初次免疫后第 42 天芍药苷 50 和 100 mg·kg⁻¹ 组及 DXM 2 mg·kg⁻¹ 治疗组 AI 明显降低 (*P* < 0.05, *P* < 0.01),芍药苷 25 mg·kg⁻¹ 治疗组与模型对照组比较无明显变化(表 1)。

2.2 芍药苷对 CIA 大鼠血清 IL-4, IFN- γ , IL-1 β , TNF- α 和抗 C II 抗体水平的影响

表 2 结果所示,与正常对照组比较,模型对照组血清 IFN- γ , IL-1 β , TNF- α 和抗 C II 抗体水平明显升高 (*P* < 0.01), IL-4 降低 (*P* < 0.01);与模型对照

Tab. 1 Effect of paeoniflorin on arthritis index (AI) of collagen-induced arthritis (CIA) rats

Group	AI					
	14	21	28	35	42(d)	
Normal control	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Model	3.0 ± 0.2**	3.9 ± 0.5**	5.7 ± 0.9**	6.5 ± 0.7**	6.4 ± 0.7**	
Paeoniflorin	25	3.0 ± 0.4	4.0 ± 0.7	5.5 ± 1.4	6.4 ± 1.6	6.2 ± 0.8
	50	2.9 ± 0.1	3.7 ± 0.5	5.1 ± 0.5	5.8 ± 0.6	5.6 ± 0.5 [#]
	100	3.1 ± 0.3	3.8 ± 0.6	5.2 ± 0.8	5.6 ± 0.7	5.4 ± 0.7 [#]
DXM 2	3.2 ± 0.4	3.7 ± 0.5	4.5 ± 0.3 [#]	5.2 ± 0.4 [#]	5.2 ± 0.6 ^{##}	

Collagen II was used to induce CIA rat model. CIA rats were ig given dexamethasone (DXM) 2 mg·kg⁻¹ or paeoniflorin 25, 50 and 100 mg·kg⁻¹ after 14 d primary immunization, once a day, for 28 d. AI was measured on the 14th, 21st, 28th, 35th and 42nd days after CIA model was prepared. $\bar{x} \pm s$, *n* = 10. ** *P* < 0.01, compared with normal control group. [#] *P* < 0.05, ^{##} *P* < 0.01, compared with CIA model group.

Tab. 2 Effect of paeoniflorin on concentrations of interleukin-4 (IL-4), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 β and anti-C II antibody in serum of CIA rats

Group	Anti-C II /ng·L ⁻¹	IL-4/ng·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-1 β /ng·L ⁻¹	IFN- γ /ng·L ⁻¹
Normal control	0.19 ± 0.09	60.6 ± 3.1	7.1 ± 2.0	24.9 ± 2.9	14.5 ± 1.7
Model	2.13 ± 0.32 **	26.6 ± 3.0 **	53.9 ± 7.9 **	37.3 ± 4.2 **	21.3 ± 2.5 **
Paeoniflorin 25	1.64 ± 0.50 [#]	35.8 ± 4.3 [#]	45.7 ± 7.4 [#]	34.8 ± 3.2	19.5 ± 1.9
50	1.35 ± 0.58 [#]	41.9 ± 3.1 [#]	39.4 ± 6.8 [#]	32.1 ± 2.9 [#]	16.6 ± 1.3 [#]
100	1.10 ± 0.42 [#]	49.1 ± 4.2 [#]	31.3 ± 6.1 [#]	31.2 ± 4.1 [#]	16.1 ± 1.9 [#]
DXM 2	1.11 ± 0.22 [#]	39.0 ± 4.8 [#]	18.7 ± 3.2 [#]	26.9 ± 3.4 [#]	14.3 ± 3.3 [#]

See Tab. 1 for the treatments. On the 42nd day after primary immunization the levels of IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , IL-4 and anti-C II antibody in serum were detected with ELISA. $\bar{x} \pm s$, $n=10$. ** $P < 0.01$, compared with normal control group; [#] $P < 0.01$, compared with model group.

组比较, 芍药苷 50 和 100 mg·kg⁻¹ 组及 DXM 2 mg·kg⁻¹ 组除 IL-4 明显升高外其他各项指标均显著下降 ($P < 0.01$); 芍药苷 25 mg·kg⁻¹ 组 TNF- α 和抗 C II 抗体水平明显降低 ($P < 0.01$), IL-4 升高 ($P < 0.01$), IFN- γ 和 IL-1 β 无明显变化。

2.3 芍药苷对 CIA 大鼠血浆 CRH, ACTH 和 CS 水平的影响

表 3 结果所示, 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠血浆 CRH 和 CS 水平明显降低 ($P < 0.01$), 而 ACTH 则无明显变化; 与模型对照组相比, 芍药苷 50 和 100 mg·kg⁻¹ 组血浆 CRH, ACTH 和 CS 水平显著升高 ($P < 0.01$), 芍药苷 25 mg·kg⁻¹ 组 CRH 和 ACTH 亦有升高 ($P < 0.05$), 而 CS 无明显变化。

Tab. 3 Effect of paeoniflorin on concentrations of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone (CS) in plasma of CIA rats

Group	CRH/ μ g·L ⁻¹	ACTH/ng·L ⁻¹	CS/ μ g·L ⁻¹
Normal control	7.6 ± 0.9	8.8 ± 1.5	62 ± 6
Model	2.3 ± 0.5 **	11.1 ± 1.5	33 ± 10 **
Paeoniflorin 25	3.1 ± 0.7 [#]	13.7 ± 2.1 [#]	38 ± 11
50	4.9 ± 1.0 [#]	17.0 ± 3.2 [#]	47 ± 9 [#]
100	5.3 ± 1.1 [#]	18.2 ± 4.0 [#]	51 ± 13 [#]

See Tab. 1 and Tab. 2 for the treatments. The concentrations of CRH, ACTH and CS in plasma were detected with radioimmunoassay. $\bar{x} \pm s$, $n=10$. ** $P < 0.01$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$, compared with model group.

3 讨论

CIA 动物模型具有与临床 RA 相类似的病理特点, 是研究 RA 的理想动物模型。HPA 轴的调控是将相关应激信息反映到下丘脑室旁核的中间小细胞性神经元聚集, 它们能够合成 CRH, 然后这些促分

泌素通过门脉血液释放到垂体前叶, 导致垂体前叶释放 ACTH, ACTH 再激活肾上腺皮质细胞合成释放糖皮质激素。正常情况下, IFN- γ , IL-1 和 TNF- α 等炎症因子可刺激下丘脑分泌 CRH, CRH 促进垂体分泌 ACTH, 使肾上腺皮质激素分泌增加, 抑制炎症和免疫反应。本研究结果显示, CIA 大鼠外周血 IFN- γ , IL-1 β 和 TNF- α 等炎症因子水平明显升高, 而 CRH 和糖皮质激素水平却降低, 表明在炎症因子的刺激下 HPA 轴并不能产生兴奋, 这意味着 CIA 大鼠 HPA 轴功能受到了抑制。RA 患者 HPA 轴功能失调和相关细胞因子分泌紊乱, 是滑膜炎产生和持续存在的重要因素^[3-4]。下丘脑、垂体和肾上腺任一水平功能缺陷均可引起 HPA 轴抑制。本研究结果表明, CIA 模型大鼠血浆 CS 和 CRH 降低, 而芍药苷能升高其分泌水平, 提示 CIA 大鼠下丘脑和肾上腺功能可能存在缺陷, 而芍药苷则有助于这些功能的恢复; ACTH 水平与正常大鼠比较无明显变化, 根据这一实验结果不能确定垂体功能是否受到损伤; 芍药苷治疗组 ACTH 水平升高则可能是由于芍药苷部分恢复了下丘脑分泌 CRH 的水平, 相应促进了垂体对 ACTH 的分泌, 最终导致 CS (糖皮质激素) 水平的升高。

糖皮质激素是 HPA 的功能物质, 可从基因水平影响 mRNA 表达以抑制细胞因子如 IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF, IFN- γ 和 GM-CSF 等的产生^[5], 能诱导包括淋巴细胞在内的细胞凋亡^[6], 调节淋巴细胞循环, 抑制免疫应答。研究表明, 糖皮质激素还可以影响 Th1 和 Th2 的分化, 刺激 Th2 细胞的活性, 同时抑制 Th1 细胞活性, 促进 Th1 细胞向 Th2 细胞活性偏移^[7]。Th1 和 Th2 通过细胞因子产生相互拮抗作用, 调整免疫应答。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ , IL-2 和 TNF- α , 诱导巨噬细胞分泌促炎症因子 TNF- α , IL-1 和 IL-6, 主要参与细胞免疫; Th2 细胞主要分泌抗炎因子 IL-4 和 IL-10, 参与体液免疫, 并能抑制巨

噬细胞的活化和促炎症因子的产生。RA 是以 Th1 细胞活性占优势为特征的。本研究结果表明,芍药苷和 DXM 均可降低模型大鼠血清 IFN- γ 水平,升高 IL-4,使 Th1 细胞活动性占优势的病理特征向 Th2 偏移,并降低 IL-1 β , TNF- α 和抗 C II 抗体等炎症相关因子的表达,缓解关节炎症。

鉴于糖皮质激素具有强大抗炎效果和良好的免疫调节作用,除此之外,糖皮质激素还是一种慢作用药物,能延缓 RA 的病程进展^[8],因此,自 20 世纪以来,糖皮质激素被认为是治疗 RA 的“灵丹妙药”。但是,长期大量使用糖皮质激素可能出现如骨质疏松、骨坏死、激素性精神症状、激素性肌病和胰腺炎等不良反应。为在利用糖皮质激素良好药效的同时减少其不良反应,临床常用小剂量的糖皮质激素配伍其他抗类风湿药物治疗 RA,并取得了较好的疗效,但也存在一定的争议^[9-10]。本研究结果表明,芍药苷能改善 CIA 模型大鼠 HPA 轴功能,增加糖皮质激素的分泌水平,在抗炎和调节炎症相关因子方面产生与糖皮质激素相似的效果。作为天然抗类风湿药物的芍药苷具有毒性小的特点,本研究有助于阐明芍药苷治疗 RA 的作用机制,还提示可以考虑使用白芍总苷或者芍药苷辅助或部分代替糖皮质激素治疗 RA,以减少药物的不良反应。

参考文献:

[1] Zhou H, Zhang AP, Chen MZ, Xu SY, Wang GL. The modulatory effects of TGP on hypothalamo-pituitary-adrenal axis and immune function in stress rats[J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 1994, 10(6):429-432.

- [2] Zang YS. Observation on curative effects of total glucosides of Paeony for juvenile idiopathic arthritis[J]. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2005, 9(2):97-98.
- [3] Boss B, Neeck G. Correlation of IL-6 with the classical humoral disease activity parameters ESR and CRP and with serum cortisol, reflecting the activity of the HPA axis in active rheumatoid arthritis[J]. *Z Rheumatol*, 2000, 59(Suppl 2):II, 62-64.
- [4] Wellby ML, Kennedy JA, Pile K, True BS, Barreau P. Serum interleukin-6 and thyroid hormones in rheumatoid arthritis[J]. *Metabolism*, 2001, 50(4):463-467.
- [5] Espey MG, Basile AS. Glutamate augments retrovirus-induced immunodeficiency through chronic stimulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *J Immunol*, 1999, 162(8):4998-5002.
- [6] Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease[J]. *J Endocrinol*, 2001, 169(3):429-435.
- [7] Fukuzuka K, Edwards CK 3rd, Clare-Salzler M, Copeland EM 3rd, Moldawer LL, Mozingo DW. Glucocorticoid-induced, caspase-dependent organ apoptosis early after burn injury[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 278(4):R1005-R1018.
- [8] Bijlsma JW, Hoes JN, Van Everdingen AA, Verstappen SM, Jacobs JW. Are glucocorticoids DMARDs? [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1069:268-274.
- [9] Montecucco C, Todoerti M, Sakellariou G, Scirè CA, Caporali R. Low-dose oral prednisone improves clinical and ultrasonographic remission rates in early rheumatoid arthritis: results of a 12-month open-label randomised study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3):R112.
- [10] Desai SP, Solomon DH. The use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis - no "rational" approach yet [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(3):127.

Effect of paeoniflorin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis of rats with collagen-induced arthritis

YI Jian-feng¹, TANG Xiang-lin²

(1. Drug and Cosmetic Department, Cosmetology Medical College, Yichun University, Yichun 336000, China; 2. Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: OBJECTIVE To study whether paeoniflorin's effectiveness in treating rheumatoid arthritis is associated with regulating hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in rats with collagen-induced arthritis (CIA). **METHODS** CIA was induced in Wistar rats by an intradermal injection of bovine type II collagen (C II) emulsified with complete adjuvant. Seven days later, the rats were repetitively immunized by this emulsion. From the 14th day after primary immunization, the CIA rats were intragastrically administered paeoniflorin 25, 50 and 100 mg·kg⁻¹ or dexamethasone 2 mg·kg⁻¹, once a day, for 28 consecutive days. On the 14th, 21st, 28th, 35th and 42nd days after primary immunization, the toe and ankle swelling and the arthritis index (AI) of each rat were observed. After administration, the rat blood was

taken by removing the eyeball. The concentration of corticotropin-releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone (CS) in plasma was measured by radioimmunoassay. The level of interleukin-4 (IL-4), interferon- γ (IFN- γ), IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α) and anti-C II antibody in serum was determined by ELISA. **RESULTS** Compared with normal control rats, the level of IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , CRH, CS and anti-C II antibody in the peripheral blood and AI of CIA rats increased while IL-4 decreased ($P < 0.01$), and ACTH had no significant change. Paeoniflorin was able to inhibit the toe and ankle swelling and reduce AI of CIA rats. In paeoniflorin 50 and 100 mg·kg⁻¹ groups, AI on the 42nd day was reduced from 6.4 ± 0.7 in model group to 5.6 ± 0.5 and 5.4 ± 0.7 respectively ($P < 0.05$), the level of IFN- γ in serum was reduced from (21.3 ± 2.5) ng·L⁻¹ to 16.6 ± 1.3 and (16.1 ± 1.9) ng·L⁻¹ ($P < 0.01$), IL-1 β from (37.3 ± 4.2) ng·L⁻¹ to 32.1 ± 2.9 and (31.2 ± 4.1) ng·L⁻¹ ($P < 0.01$), TNF- α from (53.9 ± 7.9) ng·L⁻¹ to 39.4 ± 6.8 and (31.3 ± 6.1) ng·L⁻¹ ($P < 0.01$), and anti-C II antibody from (2.13 ± 0.32) ng·L⁻¹ to 1.35 ± 0.58 and (1.10 ± 0.42) ng·L⁻¹ ($P < 0.01$), while the level of IL-4 was increased from (26.6 ± 3.0) ng·L⁻¹ to 41.9 ± 3.1 and (49.1 ± 4.2) ng·L⁻¹ ($P < 0.01$). The content of CRH in plasma was increased from (2.3 ± 0.5) μ g·L⁻¹ in model group to (4.9 ± 1.0) μ g·L⁻¹ for paeoniflorin 50 mg·kg⁻¹ and (5.3 ± 1.1) μ g·L⁻¹ for paeoniflorin 100 mg·kg⁻¹ ($P < 0.01$), CS was increased from (33 ± 10) μ g·L⁻¹ to 47 ± 9 and (51 ± 13) μ g·L⁻¹ ($P < 0.01$), and ACTH was also elevated ($P < 0.01$). **CONCLUSION** The treatment of CIA with paeoniflorin may be related to its regulation of the HPA axis.

Key words: paeoniflorin; collagen type II; arthritis; hypothalamic-hypophyseal system

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (81060355)

Corresponding author: Yi Jian-feng, E-mail: rainbowyjf@126.com, Tel: (0795)3201300

(收稿日期: 2013-03-01 接受日期: 2013-05-29)

(本文编辑: 齐春会)

文献类型标志符号含义及统计表的书写原则

1. 文献类型标志如下:普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;汇编包括多著者或个人著者的论文集,也可标注为 M。

电子文献载体类型标志如下:磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。

2. 统计表内不应空格,若使用符号表示“未测”或“未做”,可用“…”或“ND”表示;如果表示“未测到”或数值小于有效数字,可用“-”或“0.0”“0.00”(据有效数字位数而定)。