

## Ginkgolide-A Alleviates Adjuvant-induced Rheumatoid Arthritis in Rats by Targeting TLR4/Myd88/NF-Kb Signaling Pathway

Qian YIN, Yanling SUN, Haoyu ZHAO & Qian YIN \*

Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Panzhihua University,  
Panzhihua, Sichuan, 617000, China

**SUMMARY.** The present study investigated the effect of Ginkgolide-A (GA) on adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats and explored the underlying mechanism. The results demonstrated that rheumatoid arthritis induction caused a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in the body weight of the rats. However, treatment with GA significantly ( $p < 0.05$ ) prevented the rheumatoid arthritis mediated decrease in body weight. Arthritis score in rats increased significantly ( $p < 0.05$ ) from day-9 of CFA injection compared to the control group. The CFA-induced increase in arthritis score in rats was effectively alleviated by GA treatment. Treatment of the rats with GA significantly ( $p < 0.05$ ) reversed CFA-injection induced increase of hind paw volume. Induction of rheumatoid arthritis led to a significant ( $p < 0.05$ ) elevation in the production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 cytokines in rats. However, treatment of the rats with GA effectively reversed rheumatoid arthritis induced increase in the production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 cytokines. The rheumatoid arthritis induced increase in the level of IL-17A and IL-17F in rat serum was significantly ( $p < 0.05$ ) alleviated by GA-treatment. The expression of MMP-1 and MMP-3 proteins in rheumatoid arthritis rats showed a prominent decrease whereas expression of TIMP-1 protein increased on treatment with GA. In summary, the present study demonstrates that GA treatment reverses adjuvant arthritis induced damage in rats and improves the symptoms of pathogenesis. The GA-treatment targets production of interleukins, tumor necrosis factor and upregulates TIMP-1 expression in rheumatoid arthritis rat mode. Moreover, the expression of MMP-1 and MMP-3 proteins is downregulated by GA-treatment in rats through targeting the NF-kappa B signal pathway. Therefore, GA may be developed as an effective therapeutic agent for the treatment of rheumatoid arthritis.

**RESUMEN.** El presente estudio investigó el efecto de Ginkgolide-A (GA) sobre la artritis reumatoide inducida por adyuvante en ratas y exploró el mecanismo subyacente. Los resultados demostraron que la inducción de artritis reumatoide provocó una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en el peso corporal de las ratas. Sin embargo, el tratamiento con GA previno significativamente ( $p < 0,05$ ) la disminución del peso corporal mediada por la artritis reumatoide. La puntuación de artritis en ratas aumentó significativamente ( $p < 0,05$ ) desde el día 9 de la inyección de CFA en comparación con el grupo de control. El aumento inducido por CFA en la puntuación de la artritis en ratas se alivió de manera efectiva mediante el tratamiento con GA. El tratamiento de las ratas con GA revirtió significativamente ( $p < 0,05$ ) el aumento del volumen de la pata trasera inducido por la inyección de CFA. La inducción de la artritis reumatoide condujo a una elevación significativa ( $p < 0,05$ ) en la producción de citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 en ratas. Sin embargo, el tratamiento de las ratas con AG revirtió eficazmente el aumento inducido por la artritis reumatoide en la producción de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. El aumento inducido por la artritis reumatoide en el nivel de IL-17A e IL-17F en suero de rata se alivió significativamente ( $p < 0,05$ ) mediante el tratamiento con GA. La expresión de las proteínas MMP-1 y MMP-3 en ratas con artritis reumatoide mostró una disminución importante mientras que la expresión de la proteína TIMP-1 aumentó con el tratamiento con GA. En resumen, el presente estudio demuestra que el tratamiento con AG revierte el daño inducido por la artritis adyuvante en ratas y mejora los síntomas de la patogénesis. El tratamiento con GA se dirige a la producción de interleucinas, factor de necrosis tumoral y aumenta la expresión de TIMP-1 en el modo de rata con artritis reumatoide. Además, la expresión de las proteínas MMP-1 y MMP-3 se regula a la baja por el tratamiento con GA en ratas al dirigirse a la vía de señal NF-kappa B. Por lo tanto, GA puede desarrollarse como un agente terapéutico eficaz para el tratamiento de la artritis reumatoide.

**KEY WORDS:** bone damage, chemotherapy, inflammation, oxidative damage, rheumatoid arthritis.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: yinqian15881297971@163.com