



## Osthole Attenuates Adjuvant Arthritis in Rat Model via Inhibiting Proinflammatory Cytokine Secretion and Regulating Synovial Bcl-2 and Bax Expressions

Zhiqi ZHU<sup>1</sup>, Shunjie JIA<sup>2</sup>, Peng LI<sup>1</sup>, Zhibin YU<sup>1</sup> & Sheng YANG<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthopedics, Shenzhen Longgang District People's Hospital, Shenzhen 518172, China

<sup>2</sup> Department of Orthopedics, Taizhou Municipal Hospital, Medical College of Taizhou University, Taizhou 318000, China

**SUMMARY.** This study aimed to investigate the alleviation effects of osthole on adjuvant arthritis in rats and the related mechanisms. Forty-eight rats were randomly divided into control, model group, low-, medium- and high-dose osthole and leflunomide groups. The adjuvant arthritis model was established in later 5 groups. The low-, medium- and high-dose osthole groups were treated with 10, 20 and 40 mg/kg osthole, respectively. The leflunomide group was treated with 10 mg/kg leflunomide. The treatment was performed once per day, for 14 days. One day before treatment and after treatment, the paw swelling degree and arthritis index were evaluated. After treatment, the serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) levels were detected. The expression levels of B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) and B-cell lymphoma 2-associated X (Bax) proteins in synovial tissues were determined. Results showed that, after treatment, compared with model group, in middle- and high-dose osthole groups and leflunomide group the paw swelling degree, arthritis index and serum TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  levels were significantly decreased, respectively ( $p < 0.05$ ), the expression level of Bcl-2 protein in synovial tissue was significantly decreased ( $p < 0.05$ ), and the Bax protein level was significantly increased ( $p < 0.05$ ). In conclusion, osthole can alleviate the adjuvant arthritis in rats. The mechanism may be related to its inhibition of proinflammatory cytokine secretion and regulation of synovial apoptosis related gene expressions.

**RESUMEN.** Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos de alivio del osthole sobre la artritis adyuvante en ratas y los mecanismos relacionados. Se dividieron al azar cuarenta y ocho ratas en grupos de control, grupo modelo, dosis baja, media y alta de osthole y leflunomida. El modelo de artritis adyuvante se estableció en 5 grupos posteriores. Los grupos de osthole de dosis baja, media y alta se trataron con 10, 20 y 40 mg/kg de osthole, respectivamente. El grupo de leflunomida se trató con 10 mg/kg de leflunomida. El tratamiento se realizó una vez al día, durante 14 días. Un día antes del tratamiento y después del tratamiento, se evaluaron el grado de hinchazón de la pata y el índice de artritis. Después del tratamiento, se detectaron los niveles de factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) en suero. Se determinaron los niveles de expresión de las proteínas X (Bax) asociadas al linfoma 2 de células B (Bcl-2) y al linfoma 2 de células B en los tejidos sinoviales. Los resultados mostraron que, después del tratamiento, en comparación con el grupo modelo, en los grupos de osthole de dosis media y alta y en el grupo de leflunomida, el grado de hinchazón de la pata, el índice de artritis y los niveles séricos de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  disminuyeron significativamente, respectivamente ( $p < 0,05$ ), el nivel de expresión de la proteína Bcl-2 en el tejido sinovial disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) y el nivel de la proteína Bax aumentó significativamente ( $p < 0.05$ ). En conclusión, el osthole puede aliviar la artritis adyuvante en ratas. El mecanismo puede estar relacionado con su inhibición de la secreción de citocinas proinflamatorias y la regulación de las expresiones génicas relacionadas con la apoptosis.

**KEY WORDS:** adjuvant arthritis, Bax, Bcl-2, IL-1 $\beta$ , osthole, TNF- $\alpha$ .

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