

色氨酸-2,3-双加氧酶 2 上调介导犬尿氨酸代谢在大鼠佐剂性关节炎中的作用研究

贾成艳, 韩 萍, 王越业, 许 媛, 许和鹏, 陈阿圆, 魏 伟, 常 艳

摘要 **目的** 探究色氨酸-2,3-双加氧酶 2(TDO2)表达及其介导的犬尿氨酸(Kyn)代谢在大鼠佐剂性关节炎(AA)不同炎症阶段(包括初期、高峰期、缓解期)变化特点。**方法** 建立大鼠 AA 模型,各炎症阶段处死 AA 大鼠,HE 染色观察关节滑膜和肝脏病理学变化;免疫组化法检测关节滑膜组织和肝脏组织中 TDO2 表达;高效液相色谱法检测血清和肝脏中色氨酸(Trp)、Kyn 水平。**结果** 与正常组比较,AA 大鼠显示出与 RA 类似的临床表现和病理学特征。高峰期和缓解期大鼠关节滑膜和肝脏组织 TDO2 表达升高($P < 0.05$)。各炎症阶段 AA 大鼠血清 Trp 水平降低,初期 Kyn 水平升高($P < 0.01$);高峰期大鼠肝脏组织中 Trp 水平降低、Kyn 水平升高,Kyn/Trp 比值升高($P < 0.01$)。**结论** TDO2 可能在 AA

高峰期发挥重要作用,介导 Kyn 代谢参与 RA 发生和发展。

关键词 类风湿关节炎;佐剂性关节炎;色氨酸-2,3-双加氧酶 2;犬尿氨酸;色氨酸

中图分类号 R 593.22;R 349.18

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)09-1374-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.09.006

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种系统性自身免疫病,临床表现主要为慢性滑膜炎和关节软骨、骨损伤^[1]。早在 20 世纪学者们就发现 RA 患者血清、尿液和关节滑液中色氨酸(tryptophan, Trp)-犬尿氨酸(kynurenine, Kyn)代谢产物水平升高^[2],RA 动物模型实验同样验证了类似的结果^[3],提示 Trp-Kyn 代谢可能参与 RA 发生发展和病理机制。

吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO)1、IDO2 和色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan-2,3-dioxygenase 2, TDO2)是 Kyn 途径的 3 个重要限速酶,但三者具有底物特异性和表达特异性。IDO1 广泛表达于各个组织和细胞,其在 RA 中的作用存在争议,既表现为抗炎作用^[4-5],也表现为促炎作用^[6]。IDO2 与 IDO1 具有高度同源性,近年来发现 IDO2 可促进自身抗体产生,参与自身免疫性关节炎发生发展^[7]。TDO2 主要表达于肝脏,在多种

2021-11-20 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81573443、81673444、81973332);安徽省自然科学基金(编号:2108085MH320);安徽省自然科学基金杰出青年基金(编号:170808J10);安徽省高校重点科研平台协同创新项目(编号:GXXT-2020-065)

作者单位:安徽医科大学临床药理研究所,抗炎免疫药物教育部重点实验室,抗炎免疫药物安徽省协同创新中心,安徽医科大学类风湿关节炎研究中心,合肥 230032

作者简介:贾成艳,女,硕士研究生;

常 艳,女,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail:yychang@ahmu.edu.cn;

魏 伟,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:wwei@ahmu.edu.cn

target genes were performed using network database GEPIA2. KEGG pathway enrichment analysis was performed by R language. The effects of ART on the proliferation and migration of HCC cells were verified by MTS assay and scratch test. The expression of FABP5 in HCC cells was verified by qPCR and Western blot. Western blot was used to verify the protein changes of PI3K/AKT pathway. **Results** A total of 282 potential target genes were screened by network pharmacology. Finally, three key target genes were screened out. The survival analysis of FABP5 in HCC was statistically significant ($P < 0.01$). Molecular docking showed that ART and FABP5 had the highest binding energy. Pathway enrichment analysis showed that FABP5 was mainly enriched in PI3K/AKT signaling pathway. Cell experiments verified that ART could inhibit the expression level of FABP5, that ART could regulate the PI3K/AKT pathway, and that ART could inhibit the proliferation and migration of HCC cells. **Conclusion** FABP5 may regulate the PI3K/AKT pathway by inhibiting FABP5 and thus affect HCC cell proliferation and migration, and FABP5 may serve as a new target gene for ART therapy of HCC.

Key words network pharmacology; artesunate; hepatocellular carcinoma; molecular docking; tumor cell proliferation and migration

肿瘤组织中表达较高,其在自身免疫病中研究较少。近年来研究发现 TDO2 可能是多发性硬化症等自身免疫病的潜在治疗靶点^[8]。然而 TDO2 介导的 Kyn 代谢途径在 RA 病程不同阶段的表达及活性尚不明确。该研究探讨佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠炎症不同阶段 Trp 和 Kyn 水平变化以及 TDO2 表达特点,为初步探索 TDO2 介导的 Kyn 代谢通路参与 RA 病理机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 6~8 周 SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体重(150±20)g,合格证号:SCXK(皖)2017-001,购于安徽医科大学实验动物中心。大鼠在 SPF 级实验室、湿度(50±10)%及温度(24±2)℃下饲养。本课题由安徽医科大学临床药理研究所动物研究伦理委员会批准,实验中相关方法均根据动物实验相关指南和法规进行。

1.1.2 试剂 卡介苗(bacillus calmette-cuerin, BCG)购于新华群硕实验用品销售部;L-Trp(WXBC4097V)购于美国 Sigma 公司;L-Kyn(BCBT1074)购于美国 Sigma 公司;TDO2(15880-I-AP)抗体购于美国 Proteintech 公司;DAB 显色试剂盒(ZLI-9018)购于北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.1.3 主要仪器 YLS-7A 足趾容积测量仪购于山东医学科学院;BX53 正置显微镜购于日本 Olympus 光学工业株式会社;Agilent1200 高效液相色谱仪购于美国 Agilent 公司。

1.2 方法

1.2.1 AA 大鼠模型建立 BCG(50 mg)置于 80℃水浴灭活 1 h,与 5 ml 无菌液体石蜡混匀,研磨充分并用注射器抽打至乳白色,制成完全弗氏佐剂(complete freund's adjuvant, CFA)。大鼠右后趾皮内注射 0.1 ml CFA 致炎,正常组注射生理盐水作为对照,造模当天认定为 d0。

1.2.2 AA 大鼠整体指标 ① 大鼠足爪肿胀度:造模前测量继发侧后足(左后足)容积,d14 起,每 3 d 测量一次。继发侧足爪肿胀度=致炎后足爪容积-致炎前足爪容积。② 关节肿胀数评分(每只大鼠最高 24 分):自 d14 起,每 3 d 记录关节肿胀数。每只足爪计 1 个踝关节(或腕关节)和 5 个指(趾)关节,每个关节肿胀记 1 分。③ 全身评分(每只大鼠最高 8 分):自 d14 起,每 3 d 进行全身表现评分。耳、鼻、尾出现红肿或结缔组织肿胀记 1 分;每只前

(后)足爪肿胀记 1 分。④ 体质量:自 d14 起,每 3 d 称量体质量并记录。

1.2.3 肝脏和关节滑膜病理学观察 大鼠处死后,分离肝脏和膝关节,置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h,膝关节使用 EDTA 脱钙液进行慢脱钙(肝脏无需脱钙),石蜡包埋,制作厚约 5 μm 的组织切片,经苏木精-伊红(HE)染色后,显微镜下观察。

1.2.4 免疫组化检测肝脏和关节滑膜 TDO2 表达 大鼠肝脏和滑膜组织切片常规处理,4℃过夜孵育 TDO2 抗体,次日室温孵育二抗 2 h, DAB 显色后苏木精复染,封片后显微镜下观察组织 TDO2 表达情况。将免疫组化染色强度分为以下 4 类:0 分,细胞无着色;1 分,细胞着色为淡黄色;2 分,细胞着色为棕色;3 分,细胞着色为深棕色。同时将阳性细胞百分比分值分为以下 5 类:0 分,无阳性细胞;1 分,阳性细胞≤20%;2 分,20% < 阳性细胞≤50%;3 分,50% < 阳性细胞≤75%;4 分,阳性细胞>75%。最终将染色强度分值与阳性细胞百分比分值相乘得出评分结果^[9]。

1.2.5 HPLC 检测血清和肝脏组织匀浆上清液 Trp、Kyn 含量

1.2.5.1 标准曲线建立 血清和肝脏组织匀浆上清液装入 500 分子量透析袋,在 Krebs-Ringer 磷酸盐缓冲液透析 2~3 d 并及时更换透析液,直至透析液澄清,透析出低于 500 分子量的小分子物质,得到不含 Trp(分子量 204.23)和 Kyn(分子量 208.21)的空白样品。向空白样品中加入 1 000 μmol/L Kyn 标准品,梯度稀释,使 Kyn 浓度分别为 20、10、5、2、1、0.5 μmol/L,同时加入 20 000 μmol/L Trp 标准品,梯度稀释,使 Trp 浓度分别为 1 000、500、250、100、50、25 μmol/L。样品加入等体积 5% 高氯酸沉淀蛋白,充分震荡后 14 000 r/min 高速离心 10 min,取 20 μl 上清液进样分析^[10]。由峰面积和标准品浓度计算得到标准曲线。

1.2.5.2 样品前处理 取血清和肝脏组织匀浆上清液 100 μl 并加入等体积 5% 高氯酸沉淀蛋白,充分震荡静置后 14 000 r/min 离心 10 min,取 20 μl 上清液进样分析^[10]。所得峰面积经标准曲线计算样品 Kyn、Trp 浓度。TDO2 为肝脏中 Trp 主要代谢酶,肝脏中 Kyn/Trp 比值可用于衡量 TDO2 活性^[11]。

1.2.5.3 色谱柱条件 色谱柱:Agilent TC-C₁₈(250 mm×5 mm, 5 μm);流动相为乙腈:醋酸钠(8:92);柱温:30℃;流速:1.0 ml/min;Trp 紫外检测波长:280 nm,出峰时间约 9 min;Kyn 紫外检测波

长:360 nm,出峰时间约6 min^[10]。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0版统计软件进行数据分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间数据比较采用 t 检验,多组数据之间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AA大鼠整体指标观察 CFA免疫后d15~18炎症初期,AA大鼠耳朵、鼻、尾巴、前爪及后足趾踝关节出现红肿,体质量开始减轻。d19~27为炎症高峰期,AA大鼠耳朵、鼻和尾部出现大面积红肿结节,继发侧踝关节(左后足趾)表现为持续性肿胀。d27之后为炎症缓解期,AA大鼠全身炎症逐渐减轻(图1)。

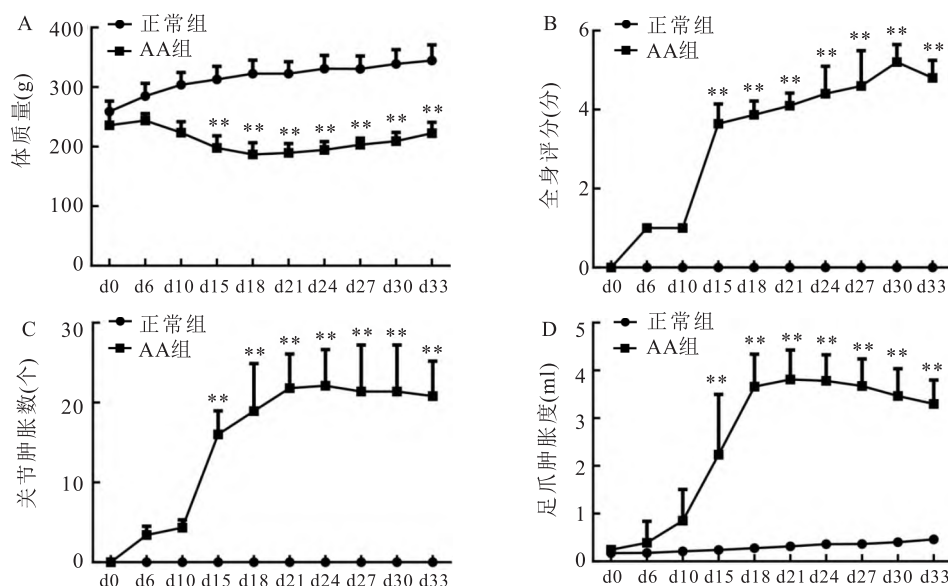


图1 AA大鼠整体指标变化

A:体质量;B:全身评分;C:关节肿胀数;D:足爪肿胀度;与正常组比较:** $P < 0.01$

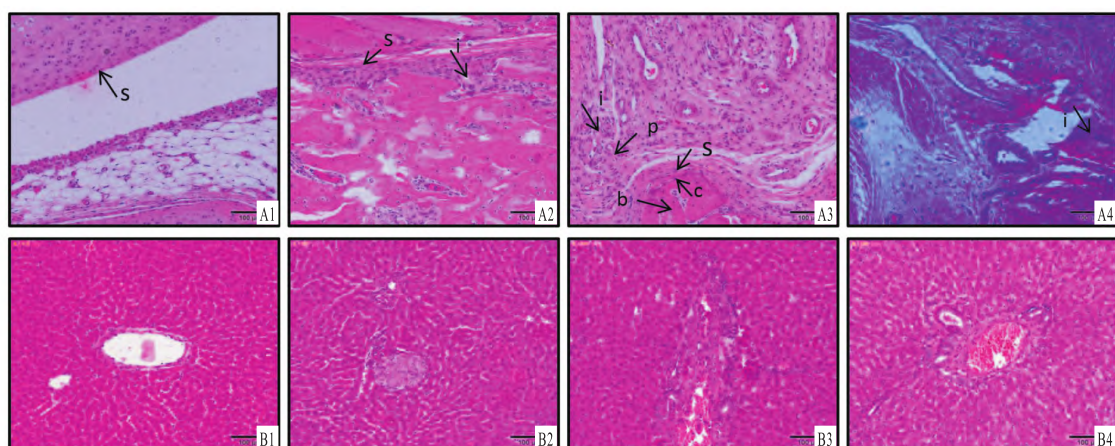


图2 不同炎症阶段AA大鼠关节滑膜和肝脏病理变化 HE×100

A1:正常大鼠关节滑膜;A2:AA(d18)关节滑膜;A3:AA(d27)关节滑膜;A4:AA(d33)关节滑膜;B1:正常大鼠肝脏;B2:AA(d18)肝脏;B3:AA(d27)肝脏;B4:AA(d33)肝脏;s:滑膜细胞;p:血管翳;i:炎性细胞;b:骨;c:软骨

2.2 AA大鼠炎症不同阶段关节滑膜和肝脏组织病理学变化 正常组大鼠关节结构完整且表面光滑,2~3层滑膜细胞覆盖于软骨外侧。AA大鼠炎症初期滑膜细胞增生,关节滑膜内有少量炎性细胞浸润;高峰期AA大鼠关节粘连,滑膜细胞增生为多层并伴有大量炎性细胞浸润,形成丰富的血管翳,关节软骨受到侵蚀;与高峰期比较,缓解期关节滑膜内炎性细胞浸润减少(图2A1~4)。

正常组大鼠肝细胞形态正常,肝小叶结构完整;AA大鼠炎症初期表现为肝索紊乱,胞质疏松,胆管周围存在少量淋巴细胞浸润;炎症高峰期肝细胞病理变化较明显,且胆管周围存在大量淋巴细胞浸润;炎症缓解期淋巴细胞浸润减少(图2B1~4)。

2.3 AA 大鼠炎症不同阶段关节滑膜和肝脏组织 TDO2 表达 免疫组化及其评分结果显示,正常组和初期 AA 大鼠滑膜和肝脏组织中 TDO2 表达较低。与正常组比较,高峰期($F = 16.418, P < 0.01$)和缓解期($F = 16.418, P < 0.05$)大鼠关节滑膜 TDO2 表达升高;高峰期($F = 27.686, P < 0.01$)和缓解期($F = 27.686, P < 0.05$)大鼠肝脏组织中 TDO2 表达升高(图3)。

2.4 AA 大鼠炎症不同阶段血清和肝脏组织匀浆上清液中 Trp 和 Kyn 水平变化 HPLC 检测血清(表1)和肝脏组织匀浆上清液(表2)中 Trp 和 Kyn 含量。与正常组比较,初期、高峰期和缓解期 AA 大鼠血清中 Trp 水平均降低($F = 91.397, P < 0.01$),且缓解期与初期、高峰期之间的差异有统计学意义

($F = 91.397, P < 0.05$);初期 AA 大鼠血清中 Kyn 水平升高($F = 26.577, P < 0.01$)。与正常组比较,初期 AA 大鼠血清中 Kyn/Trp 比值(即 TDO2 活性)升高($F = 50.227, P < 0.01$)(图4A)。

与正常组比较,高峰期($F = 13.661, P < 0.01$)和缓解期($F = 13.661, P < 0.05$)AA 大鼠肝脏组织 Trp 水平降低,且两者之间的差异有统计学意义($F = 13.661, P < 0.05$);初期、高峰期、缓解期 AA 大鼠肝脏组织 Kyn 水平升高($F = 2.766, P < 0.01$),高峰期、缓解期与初期比较,差异有统计学意义($F = 2.766, P < 0.05$)。与正常组比较,高峰期($F = 23.452, P < 0.01$)和缓解期($F = 23.452, P < 0.05$)AA 大鼠肝脏组织中 Kyn/Trp 比值(即 TDO2 活性)升高(图4B)。

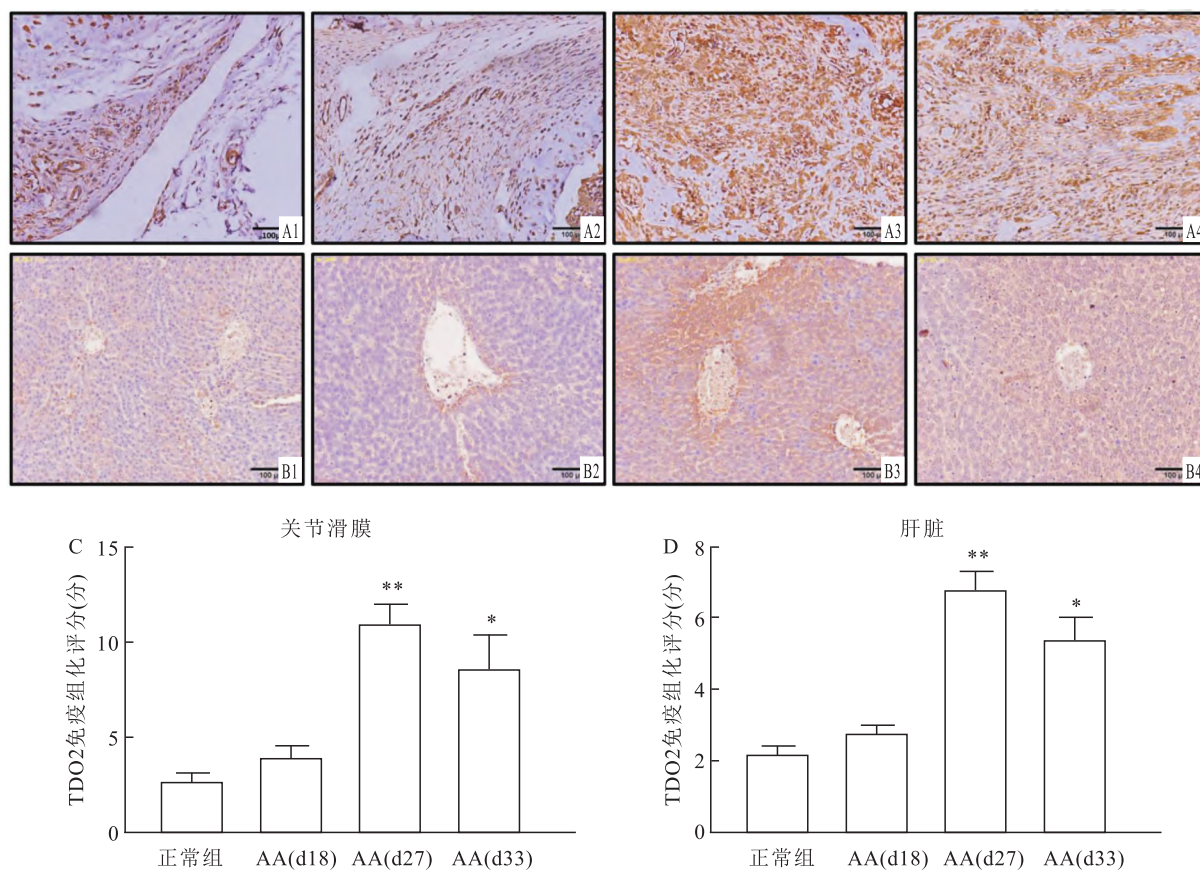


图3 不同炎症阶段 AA 大鼠关节滑膜和肝脏组织中 TDO2 表达变化 DAB × 100

A1: 正常大鼠关节滑膜; A2: AA(d18) 关节滑膜; A3: AA(d27) 关节滑膜; A4: AA(d33) 关节滑膜; B1: 正常大鼠肝脏; B2: AA(d18) 肝脏; B3: AA(d27) 肝脏; B4: AA(d33) 肝脏; C: 关节滑膜 TDO2 表达免疫组化评分; D: 肝脏 TDO2 表达免疫组化评分; 与正常组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表1 不同炎症阶段 AA 大鼠血清中 Trp 和 Kyn 含量($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s, n = 5$)

指标	正常组	AA(d18)	AA(d27)	AA(d33)
Trp	136.54 ± 2.95	86.60 ± 4.22**	91.39 ± 8.94**	99.29 ± 2.40*##§
Kyn	2.77 ± 0.12	5.55 ± 0.84**	3.25 ± 0.76	2.03 ± 0.65

与正常组比较: ** $P < 0.01$; 与 AA(d18) 比较: # $P < 0.05$; 与 AA(d27) 比较: § $P < 0.05$

表2 不同炎症阶段 AA 大鼠肝脏中 Trp 和 Kyn 含量 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$, $n=5$)

指标	正常组	AA(d18)	AA(d27)	AA(d33)
Trp	122.18 $\pm$ 13.01	106.42 $\pm$ 10.98	68.15 $\pm$ 13.92 ^{**}	101.02 $\pm$ 16.47 ^{**§}
Kyn	8.90 $\pm$ 1.52	23.54 $\pm$ 2.34 ^{**}	46.55 $\pm$ 7.08 ^{**#}	34.32 $\pm$ 4.86 ^{**#}

与正常组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 AA(d18) 比较: # $P < 0.05$; 与 AA(d27) 比较: § $P < 0.05$

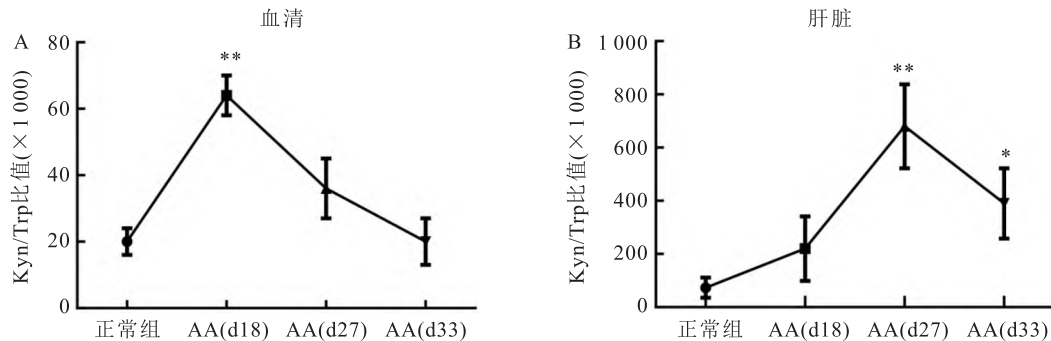


图4 不同炎症阶段 AA 大鼠血清和肝脏 Kyn/Trp 比值变化

A: 血清中 Kyn/Trp 比值; B: 肝脏中 Kyn/Trp 比值; 与正常组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

随着代谢组学的研究与发展,学者们提出细胞代谢异常可能介导了 RA 的发生和发展^[12]。RA 患者 Trp-Kyn 代谢异常活化,其 3 个重要限速酶可能是重要的治疗靶点。由于 IDO1、IDO2、TDO2 功能特异性,调控机制复杂,在不同细胞或疾病中作用机制可能存在差异或相互影响,而 TDO2 在 RA 中的作用未见报道,因此探究 TDO2 介导的 Kyn 代谢通路在 RA 不同炎症阶段变化和特点,初步阐明 TDO2 在 RA 病理机制中的作用尤为重要。

本研究建立了 AA 模型,模型大鼠足爪肿胀度、全身评分和足爪肿胀数等整体指标明显改变,膝关节滑膜组织异常增生、大量炎性细胞浸润,形成丰富的血管翳,与 RA 表现出相似的病理学变化,提示模型制备成功。超过一半的 RA 患者可能伴有肝酶升高、肝脏组织学异常,包括慢性炎性细胞浸润、肝细胞坏死等病理学变化^[13]。本研究发现 AA 大鼠肝脏出现异常病理学变化,主要表现为肝索紊乱,肝细胞胞质疏松,炎性细胞浸润,且从炎症早期即出现病理学变化,高峰期表现明显。因此,在疾病早期认识肝脏损害,并根据损害的性质采取适当的治疗,可能具有重要的临床意义。

本研究进行了 AA 模型不同炎症阶段(初期、高峰期、缓解期)TDO2 表达及其介导的 Kyn 代谢变化研究,结果显示,炎症高峰期和缓解期关节滑膜中 TDO2 表达异常升高($P < 0.05$),提示 TDO2 可能参与 AA 大鼠滑膜炎发生发展。同时发现 AA 大鼠

炎症高峰期和缓解期肝脏中 TDO2 表达增加($P < 0.05$),提示 TDO2 可能参与肝脏 Kyn 代谢及异常病理学变化。

HPLC 结果显示 AA 大鼠血清 Trp 水平降低($P < 0.01$),与文献报道一致^[5]。此外,本研究首次在 AA 大鼠模型中检测肝脏组织中 Trp-Kyn 代谢变化,结果显示,炎症高峰期 AA 大鼠肝脏组织中 Kyn/Trp 比值(即 TDO2 活性)升高($P < 0.01$),提示 TDO2 介导的 Kyn 代谢在炎症高峰期高度活化。肝脏中异常活化的 Trp-TDO2-Kyn 代谢如何影响关节滑膜炎呢?可能是 TDO2 表达和活性的增加,导致系统 Kyn 大量积累,Kyn 可作用于 FLS 表面芳香烃受体,激活的芳香烃受体可诱导 FLS 异常活化,促进 FLS 增殖、迁移以及分泌炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-6,参与关节滑膜炎和关节破坏^[14]。

综上所述,Kyn 代谢异常可能参与了 AA 发生发展,其重要限速酶 TDO2 在 AA 高峰期异常表达和活化,可能介导了 AA 大鼠的发生发展及异常病理学变化,为阐明 RA 新的病理机制和发现新的药物靶点提供重要依据。

参考文献

- [1] Serhal L, Lwin M N, Holroyd C, et al. Rheumatoid arthritis in the elderly: characteristics and treatment considerations [J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(6): 102528.
- [2] Igari T, Tsuchizawa M, Shimamura T. Alteration of tryptophan metabolism in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. Tohoku J Exp Med, 1987, 153(2): 79-86.

- [3] Kolodziej L. An exploratory study of the interplay between decreased concentration of tryptophan, accumulation of kynurenines, and inflammatory arthritis [J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(12): 983–7.
- [4] Criado G, Simelyte E, Inglis J J, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan catabolism regulates accumulation of Th1/Th17 cells in the joint in collagen-induced arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5): 1342–51.
- [5] Szántó S, Koreny T, Mikecz K, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan catabolism accelerates collagen-induced arthritis in mice [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(3): R50.
- [6] Pigott E, Mandik-Nayak L. Addition of an indoleamine 2,3,-dioxygenase inhibitor to B cell-depletion therapy blocks autoreactive B cell activation and recurrence of arthritis in K/BxN mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7): 2169–78.
- [7] Merlo L M F, Grabler S, Duhadaway J B, et al. et al. Therapeutic antibody targeting of indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO2) inhibits autoimmune arthritis [J]. *Clin Immunol*, 2017, 179: 8–16.
- [8] Lanz T V, Williams S K, Stojic A, et al. Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) deficiency is associated with subclinical neuroprotection in a mouse model of multiple sclerosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41271.
- [9] Varghese F, Bukhari A B, Malhotra R, et al. IHC Profiler; an open source plugin for the quantitative evaluation and automated scoring of immunohistochemistry images of human tissue samples [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e96801.
- [10] 韩萍, 赵英杰, 杨雪枝, 等. HPLC 同时测定关节炎大鼠血清色氨酸和犬尿氨酸[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(8): 1313–8.
- [11] Bartosiewicz J, Kaminski T, Pawlak K, et al. The activation of the kynurenine pathway in a rat model with renovascular hypertension [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(7): 750–61.
- [12] Weyand C M, Goronzy J J. Immunometabolism in early and late stages of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 291–301.
- [13] Gebreselassie A, Aduli F, Howell C D. Rheumatologic diseases and the liver [J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(2): 247–61.
- [14] Lahoti T S, John K, Hughes J M, et al. Aryl hydrocarbon receptor antagonism mitigates cytokine-mediated inflammatory signalling in primary human fibroblast-like synoviocytes [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(10): 1708–16.

Up-regulation of tryptophan-2,3-dioxygenase 2 mediates the role of kynurenine metabolism in adjuvant arthritis in rats

Jia Chengyan, Han Ping, Wang Yueye, Xu Yuan, Xu Hepeng, Chen Ayuan, Wei Wei, Chang Yan

(*Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University, Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine, Ministry of Education, Anhui Collaborative Innovation Center of Anti-Inflammatory and Immune Medicine, Rheumatoid Arthritis Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230032*)

Abstract Objective To explore the changes of tryptophan-2,3-dioxygenase 2 (TDO2) expression and its mediated kynurenine (Kyn) pathway in different inflammatory stages (initial period, peak period and remission period) of adjuvant arthritis in rats. **Methods** A rat model of AA was established. AA rats were sacrificed at different stages of inflammation. The pathological changes of joint synovium and liver were observed by HE staining; TDO2 expression in joint synovial tissue and liver tissue was detected by immunohistochemistry; High performance liquid chromatography was used to detect tryptophan (Trp) and Kyn levels in serum and liver. **Results** Compared with the normal group, AA rats showed similar clinical and pathological features to RA. The expression of TDO2 in rat joint synovium and liver tissue increased during the peak period and remission period ($P < 0.05$). Trp levels in serum of AA rats at each inflammation stage decreased, and Kyn levels increased in the initial stage ($P < 0.01$); Trp levels in the liver tissues of rats at the peak period decreased, Kyn levels increased, and Kyn/Trp ratio increased ($P < 0.01$). **Conclusion** TDO2 may play an important role in the peak period of AA, and mediate Kyn metabolism to participate in the occurrence and development of RA.

Key words rheumatoid arthritis; adjuvant arthritis; tryptophan-2,3-dioxygenase 2; kynurenine; tryptophan