

# 血浆激肽释放酶-激肽系统活化在大鼠佐剂性关节炎中的作用

朱洁<sup>1,2</sup>, 王迪<sup>2</sup>, 陈镜宇<sup>2</sup>, 吴华勋<sup>2</sup>, 魏伟<sup>2</sup>

**摘要** 目的 观察佐剂性关节炎(AA)大鼠血浆激肽释放酶-激肽系统(KKS)的活化情况,并探讨PKSI-527对大鼠关节炎及全身炎症的影响。方法 采用弗氏完全佐剂建立AA大鼠模型,并通过测量足爪肿胀以及炎症反应评分的方法进行半定量评价。ELISA法检测血浆中KKS相关指标血浆前激肽释放酶(PK)、高分子量激肽原(HK)及缓激肽(BK)的水平,实时荧光定量PCR检测外周血BK受体B1R、B2R mRNA的表达情况。使用PKSI-527腹腔内注射,观察抑制剂对AA大鼠KKS活化以及关节肿胀和全身炎症的改变情况。结果 AA大鼠表现继发性足爪肿胀、关节和全身的炎症反应,与正常大鼠比较,其血浆内BK、HK显著升高( $P < 0.05$ ),PK未见明显升高;同时外周血B1R、B2R mRNA表达水平亦较正常大鼠出现上调,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。注射PKSI-527可显著降低AA大鼠血浆BK、HK、PK以及B1R、B2R mRNA的水平,与溶剂组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。PKSI-527注射后关节肿胀较溶剂组大鼠明显减轻,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),关节炎指数以及全身评分也有下降趋势。结论 KKS在AA大鼠体内处于活化状态,使用KKS抑制剂PKSI-527能够明显改善AA大鼠的关节炎和全身的炎症程度。

**关键词** 佐剂性关节炎; 血浆激肽释放酶-激肽系统; 大鼠  
中图分类号 R 967

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)03-0269-06

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性对称性多关节滑膜炎为主的系统性自身免疫性疾病,是造成人群丧失劳动力和致残的主要疾病之一。RA发病机制尚不明确,与细胞免疫调节紊乱、细胞因子分泌异常等炎性过程密切相关<sup>[1-2]</sup>。激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)是体内一个重要的内源性多酶系统,与多种生理和病理过程均有联系<sup>[3]</sup>。血浆KKS由3个血浆蛋白组成,即血浆前激肽释放酶(prekallikrein,

PK)、高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HK)和凝血因子XII,PK被激活后转变为激肽释放酶(kallikrein, KK),活化的血浆KK又可把HK裂解,释放出KKS的重要相应分子—缓激肽(bradykinin, BK)<sup>[4]</sup>。BK通过特异性的BK受体发挥作用,已知BK受体包括1型(bradykinin receptor 1, B1R)和2型(bradykinin receptor 2, B2R)。近年来研究<sup>[5]</sup>表明,这一组受体在组织损伤后的炎症反应等方面发挥重要作用,被认为是抗炎免疫药理学重要的药物新靶点。该研究拟采用佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)大鼠模型<sup>[6]</sup>,通过检测KKS在AA大鼠体内的活化情况,并使用KKS系统抑制剂PKSI-527后观察KKS相关指标以及关节和全身炎症的变化情况,初步探讨AA大鼠体内KKS系统活化与关节炎炎症关系,为RA发病机制研究提供科学依据。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 46只清洁级SD大鼠,雄性,140~160 g,由安徽省实验动物中心提供,饲养于安徽医科大学实验动物中心,环境温度为20℃,相对湿度为62%,每笼5只,给予标准消毒大鼠饲料,笼架上放置消毒自来水供动物自由饮用。有关实验动物操作均经过安徽医科大学实验动物伦理委员会通过。

**1.2 主要试剂和仪器** 卡介苗(北京生物制品所);血浆激肽释放酶抑制剂PKSI-527(美国Santa Cruz公司)(货号:sc-222181);TRIzol试剂(美国Invitrogen公司);PCR引物及探针由上海TianGen公司合成;ELISA试剂盒(BK、PK、HK)(英国Abcam公司);逆转录试剂盒RevertAid™ First strand cDNA Synthesis Kit(德国Fermentas公司);Universal 320/320R型低温离心机(德国Hettich公司);FTC-2000A荧光定量PCR仪及分析软件(加拿大Funglyn Biotech公司);Elx-800型酶标仪(美国Bio-Tek仪器公司);KS-4B型足趾容积测量仪(济南益延科技发展有限公司)。

**1.3 大鼠AA模型的制备及药物处理** SD大鼠经适应性饲养1周后用于实验。模型制备方法为本所常规开展的方法<sup>[6]</sup>。具体步骤如下:将卡介苗80℃

2015-01-16 接收

基金项目:国家自然科学基金重点项目(编号:81330081)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学第一附属医院眼科,合肥 230022

<sup>2</sup>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,合肥 230032

作者简介:朱洁,女,主治医师,博士研究生;

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

水浴灭活 1 h,与高压灭菌的石蜡充分研磨、混匀,制成 10 mg/ml 弗氏完全佐剂,大鼠经随机分组后,各组动物分别于第 0 天于右后足爪皮内注射 0.1 ml 弗氏完全佐剂使其致炎,正常组于同样部位注射等量的生理盐水。当 AA 大鼠需要 PKSI-527 干预时,PKSI-527 采用 Hank's 平衡溶液溶解,分别于第 12 天、第 15 天和第 18 天腹腔注射,注射剂量为 300 mg/(kg·d),正常组则腹腔注射同等体积的 Hank's 平衡溶液。

**1.4 大鼠 AA 模型的评价** 在注射后 24 h 内密切关注(每 4~6 h 观察 1 次)大鼠足部改变及活动、摄食水等一般表现并进行记录;然后每 3 d 监测 1 次体重,同时观察关节炎程度,进行全身表现评分,测量左后足容积,具体方法见下述。

**1.4.1 足爪肿胀度测定** 使用足容积测量仪在致炎前分别测量每只大鼠左后足(继发侧)容积。自炎症出现后,每 3 d 测量 1 次左后足容积,计算继发侧足爪肿胀度:足爪肿胀度(ml) = 注射后足爪体积(ml) - 注射前足爪体积(ml)。

**1.4.2 关节炎指数** 从大鼠关节炎出现后,每 3 d 观察每组大鼠的继发病变,对左后足爪、左前足爪和右前足爪进行关节炎指数评分。并用尼康 D3100 相机采集大鼠肿胀关节的图像。每只足爪的关节炎指数评分标准如下:0 分:正常;1 分:踝关节出现红斑和轻微肿胀;2 分:踝关节到跖关节或掌关节出现红斑和轻微肿胀;3 分:踝关节到跖趾关节或掌关节出现红斑和中度肿胀;4 分:踝关节到趾关节出现红斑和重度肿胀。每只大鼠最多 12 分。

**1.4.3 全身表现及评分** 从大鼠关节炎出现后,每 3 d 进行 1 次全身表现评分。评分标准如下:耳:0 = 无结节和发红症状,1 = 一只耳朵结节和发红症状,2 = 两只耳朵结节和发红症状;鼻:0 = 无结缔组织肿胀,1 = 明显结缔组织肿胀;尾:0 = 无结节,1 = 有结节;前足爪:0 = 无肿胀,1 = 一个前足爪肿胀,2 = 两个前足爪肿胀;后足爪:0 = 无肿胀,1 = 一个后足爪肿胀,2 = 两个后足爪肿胀。每只大鼠最多评 8 分。

**1.5 血浆 BK、PK、HK 检测** 各组大鼠经腹主动脉取血,使用 10% EDTA 抗凝管,血样采集后,同时以 10 μl/ml 加入抑肽酶,防止激肽系统蛋白降解,静置充分凝固后,4 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,血浆 BK、PK、HK 检测采用 ELISA 法,根据底物显示颜色的深浅与样品浓度之间存在的相关关系,使用酶标仪在 450 nm 波长下检测样品吸光度(opti-

cal density, OD) 值,根据标准曲线计算各组样品浓度。

**1.6 实时荧光定量 PCR 检测全血 B1R、B2R mRNA 表达** 于造模后第 24 天,麻醉处死各组大鼠取全血,提取总 RNA,逆转成 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR 检测 B1R、B2R mRNA 表达水平。B1R 上游引物:5'-CCACATTCCTTCTACGCTCTG-3',下游引物:5'-TCAACTCCACCATCCTTGC-3'; B2R 上游引物:5'-CTGTCTGGAAGTGGCTATG-3',下游引物:5'-AGGTCCCGTTATGAGCAGAC-3'。经反复条件摸索,融解曲线分析显示 B1R、B2R 及 β-actin 基因 PCR 扩增产物的融解曲线峰值分别为 84.0、84.0、84.5 °C。以 β-actin 为内参。根据公式,从而获得目的基因的相对拷贝数,将目的基因与内参基因 β-actin 的比值用于统计分析。

**1.7 统计学处理** 数据录入及分析均采用 SPSS 16.0 软件进行分析,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间的比较采用两独立样本 *t* 检验的方法,多组间比较采用方差分析。炎症评分数据采用非参数秩和检验,以箱式图表示,采用 SPSS 16.0 软件的作图功能进行作图。

## 2 结果

**2.1 AA 大鼠的表现** SD 大鼠在接受弗氏完全佐剂一次性注射后,首先表现为注射部位和被注射足爪的肿胀、发红等炎症表现。观察发现,注射弗氏完全佐剂后大鼠右后足爪开始肿胀,20 h 后肿胀达到高峰,持续 3 d 左右肿胀程度逐渐减轻。但在随后的观察中,一般在第 9 天以后又再度出现严重肿胀,同时伴发其他足爪和关节的肿胀、发红。此外,接受弗氏完全佐剂注射的大鼠毛发光泽度降低、精神萎靡、多发性关节肿胀导致其活动障碍,部分大鼠搔抓肿胀足爪以致破溃。正常组大鼠一般状态、活动均无较大改变,关节亦未出现肿胀。见图 1。AA 大鼠不仅表现为关节的病变,全身其他部位也同样出现继发性炎症反应。在对侧足爪、前爪、鼻部、耳部以及尾根部也出现了不同程度的继发性炎症表现。见图 2。

### 2.2 足爪肿胀度和炎症评分

**2.2.1 足爪肿胀度** 大鼠在注射弗氏完全佐剂后,每 3 d 测量 1 次对侧(左后)足爪容积并计算足爪肿胀度。在注射后第 9 天,对侧足爪开始出现肿胀,程度持续加重,直至第 24 天处死动物时,肿胀度仍然较高,而正常组的足爪容积在整个实验期间无异常



图1 AA大鼠足爪肿胀情况

A: 正常大鼠; B: 第0天, 右后足爪注射佐剂后肿胀; C: 第9天, 右后足爪肿胀 左后足爪也出现肿胀; D: 第24天, 右后足爪肿胀明显伴破溃 左后足爪肿胀

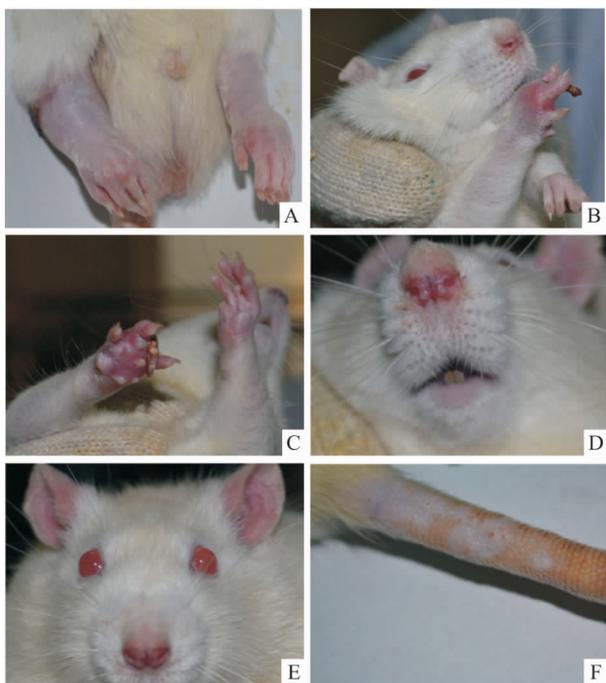


图2 AA大鼠全身继发性炎症病变表现

A: 注射足爪和对侧足爪出现的红肿改变; B、C: 前爪出现继发性红肿改变; D: 鼻结节; E: 耳部发红改变; F: 尾结节

变化。第12天开始, 与同一天正常大鼠比较, AA大鼠足爪肿胀度差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图3。

**2.2.2 关节炎指数** 注射足爪以外的足爪出现炎症改变是AA大鼠的特点, 为了评估继发性关节炎的严重程度, 本实验采用了半定量评分的方法分别对另外3个足爪的炎症进行评判, 并计算关节炎指数。从足爪肿胀度的结果我们得出第18天以后对

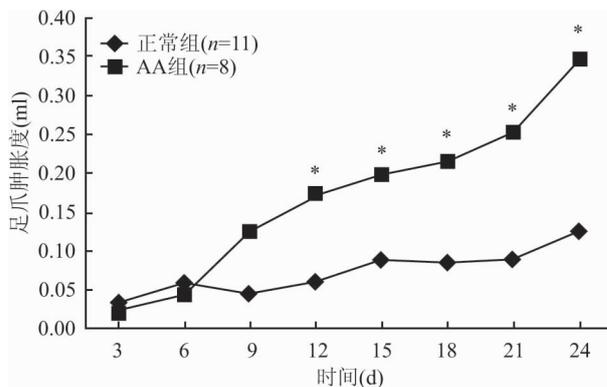


图3 AA大鼠的对侧足爪肿胀度变化曲线与正常组比较: \*  $P < 0.05$

侧足爪的肿胀度明显增加。故从第18天起, 每3d对其余3个足爪的继发性关节炎情况及全身炎症情况进行评分。关节炎指数的结果如图4所示。注射后第18、21、24天的关节炎指数高于注射当天(第0天), 经非参数秩和检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。提示大鼠发生了继发性关节炎性改变, 且从箱式图可以看出, AA大鼠关节炎指数随着时间的延长呈逐渐增加趋势。

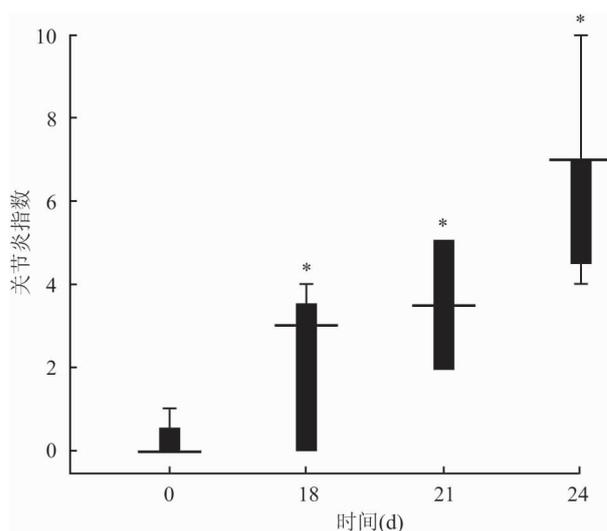


图4 AA大鼠非注射足爪的继发性关节炎指数箱式图 ( $n = 8$ ) 与第0天比较(非参数秩和检验): \*  $P < 0.05$

**2.2.3 全身表现及评分** 根据“全身表现评分标准”对继发部位的炎症进行评分, 结果如图5所示。提示注射后第18、21、24天的全身表现评分高于注射当天(第0天), 经非参数秩和检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。而且箱式图显示, 随着时间的延长, AA大鼠全身表现评分呈逐渐增加趋势。

**2.3 AA大鼠体内KKS的活化情况** 为了解KKS

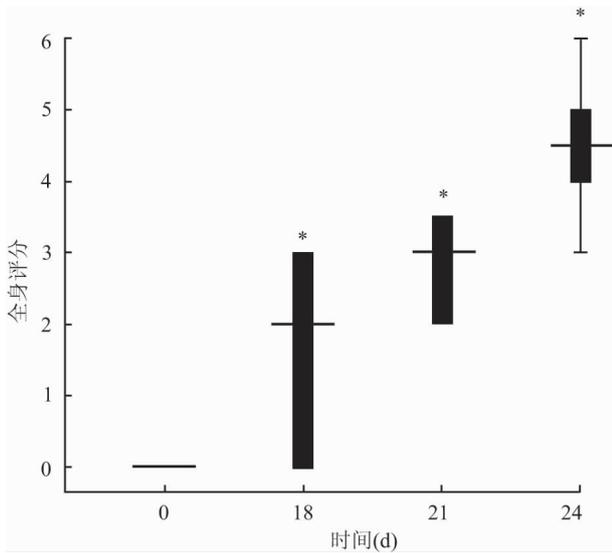


图5 AA大鼠全身表现评分箱式图(n=8)与第0天比较(非参数秩和检验): \* P<0.05

的活化情况 在注射后第24天,麻醉处死大鼠取血浆 检测血浆中BK、PK、HK含量。与正常组比较, AA大鼠BK和HK浓度明显升高,差异有统计学意义(P<0.05)。但PK在AA大鼠未见明显升高,差异无统计学意义。提示AA大鼠血浆中存在KKS的活化。为进一步证实KKS活化,本实验将AA大鼠随机分为两组,分别于造模成功后的第12、15、18天腹腔内注射PKSI-527或溶剂,同样在第24天处死动物,取血浆检测BK、PK及HK的含量。注射PKSI-527可显著降低AA大鼠血浆BK及HK的水平,与溶剂组比较差异有统计学意义(P<0.05)。同时PK的水平在腹腔注射PKSI-527组也出现了明显下降,与溶剂组比较差异有统计学意义(P<0.05)。说明激肽释放酶抑制剂可有效抑制血浆中KKS的活化。见表1。

表1 各组大鼠血浆BK、HK、PK水平(x±s)

组别	n	BK(pg/ml)	HK(ng/ml)	PK(pg/ml)
正常	8	724.33±153.71	5.48±0.32	8.41±1.07
AA	11	994.20±111.09*	6.20±0.11*	13.18±4.97
AA+溶剂	8	924.75±59.98*	6.03±0.40	12.73±2.80
AA+PKSI-527	8	746.31±77.69 <sup>△</sup>	5.34±0.33 <sup>△</sup>	7.63±1.72 <sup>△</sup>

与正常组比较: \* P<0.05; 与AA+溶剂组比较: <sup>△</sup>P<0.05

**2.4 AA大鼠外周血中B1R、B2R mRNA表达情况** 取大鼠全血,提取总RNA,逆转成cDNA后采用实时荧光定量PCR检测B1R、B2R mRNA表达水平;将测出的CT值用公式计算出相对含量再进行统计,AA大鼠外周血中B1R mRNA、B2R mRNA表

达水平与正常组相比明显升高,差异有统计学意义(P<0.05);AA大鼠经腹腔注射PKSI-527或溶剂(第12、15、18天)后,第24天外周血中B1R、B2R mRNA表达水平出现明显下调,与注射溶剂组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见图6。

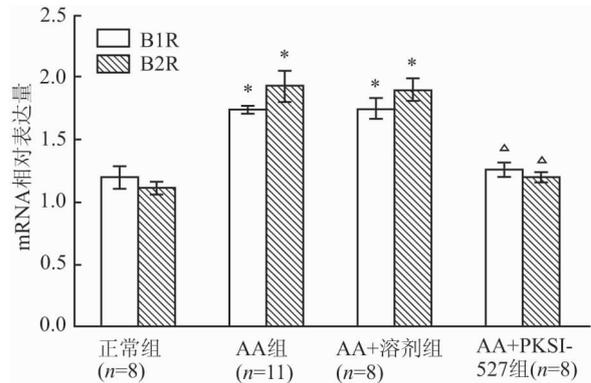


图6 实时荧光定量PCR检测外周血中B1R和B2R mRNA表达情况(x±s)

与正常组比较: \* P<0.05; 与AA+溶剂组比较: <sup>△</sup>P<0.05

**2.5 KKS抑制剂对AA大鼠足爪肿胀的影响** 抑制剂组的关节肿胀轻于溶剂组,足爪肿胀度比较分析表明,抑制剂组第21天和第24天的左后足爪肿胀度较溶剂组有所减少,第21天的足爪肿胀度两组比较,差异无统计学意义(P=0.283),而第24天的关节肿胀度比较,两组差异有统计学意义(P=0.032)。见图7。

**2.6 KKS抑制剂对AA大鼠关节和全身炎症评分的影响** 采用半定量评分的方法分别对注射足爪以外的3个足爪的炎症进行评判,并计算关节炎指数。经PKSI-527处理后的AA大鼠关节炎指数在第21天和第24天均较溶剂组有所下降,但经非参数秩和检验,差异无统计学意义。注射PKSI-527后,第21天和第24天大鼠的全身表现评分均较溶剂组有明显下降,经非参数秩和检验,两组差异有统计学意义(P<0.05)。结果表明PKSI-527对大鼠AA有一定抑制作用。见图8。

### 3 讨论

目前RA的发病机制尚不明确,临床上无特异性的治疗方法,为此,国内研究者进行了大量的动物实验,并建立了几种比较成熟可靠的RA整体动物病理模型来研究RA的发病机制。上世纪50年代细菌学家Fruend创立的AA模型是免疫性关节炎动物模型的基本方法。随着对RA和AA的深入研

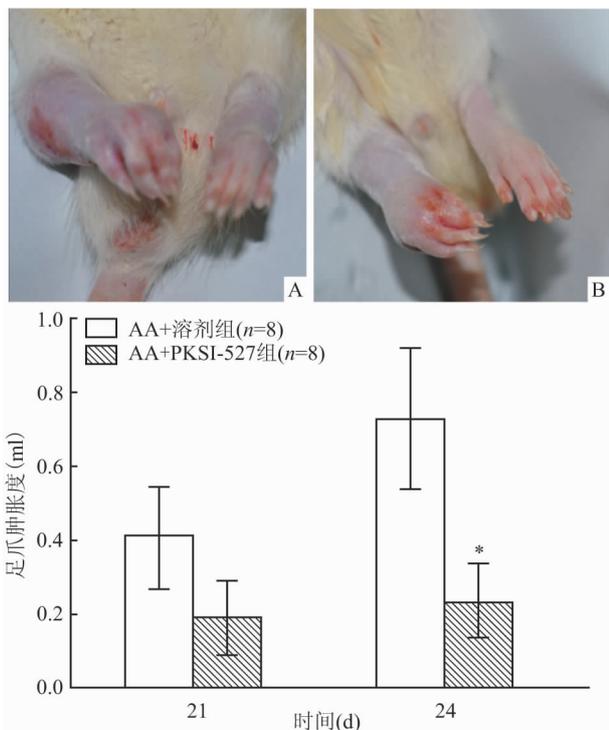


图7 PKSI-527对AA大鼠足爪肿胀的影响( $\bar{x} \pm s$ )

A: AA + 溶剂组; B: AA + PKSI-527 组; 与同一天 AA + 溶剂组比较: \*  $P < 0.05$

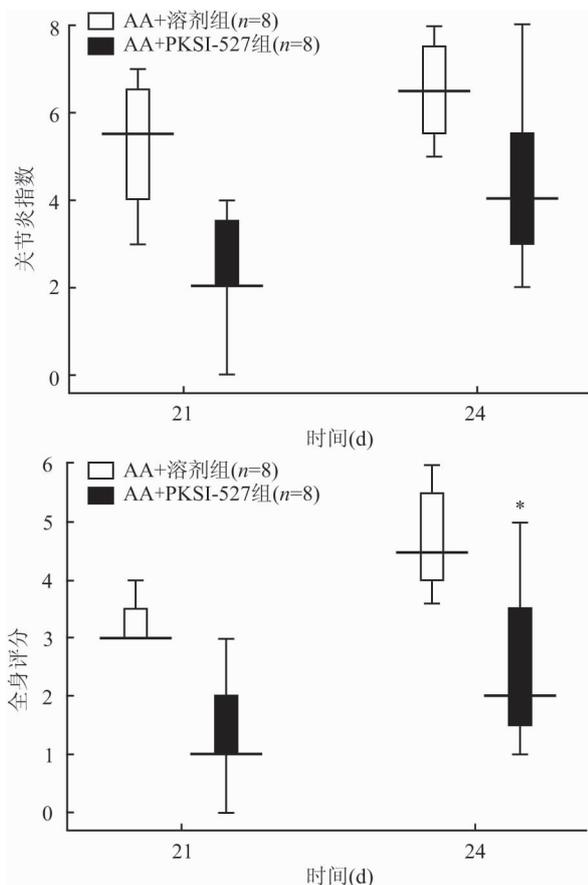


图8 PKSI-527对AA大鼠关节及全身炎症评分的影响

与同一时间点的AA + 溶剂组比较(非参数秩和检验): \*  $P < 0.05$

究,发现两者有相似之处,且AA的造模方法简单,成功率较高,是目前比较常用的RA实验动物模型<sup>[7]</sup>。本研究采用弗氏完全佐剂诱导SD大鼠,成功的建立了AA大鼠模型。

KKS是体内一个重要的内源性酶系统。BK是KKS的终末效应物质,是生理状态下的主要存在形式,BK的生物学效应广泛,可介导大多数的生理学作用并发挥对内毒素、促炎细胞因子、组织损伤、炎症、缺氧等的效应<sup>[8]</sup>。本研究提示AA大鼠血浆中BK、HK的水平都有所升高,激肽释放酶抑制剂可以显著减少血浆中BK、PK及HK的水平,这些结果表明AA大鼠体内存在一定程度的KKS活化现象。RA患者存在明显的KKS活化,如有研究<sup>[9]</sup>显示RA患者的血浆和滑膜液中缓激肽水平上升,滑膜液中激肽释放酶活性增高,血液中B1R和B2R表达上调。本研究从动物实验的角度验证了KKS活化在关节炎中的活化。

BK主要是与其受体B1R和(或)B2R结合发挥其生理学效应,前者为诱导型表达,后者为构成型表达<sup>[10]</sup>。B1R介导的生物学效应不像B2R那么快,它可被诱导的特点使得其更多地病理状态下发挥作用,包括慢性炎症、疼痛、高血压、创伤和肿瘤增殖<sup>[10-13]</sup>。因此有学者认为通过研发特异性的B1R拮抗剂可能对于控制慢性炎症和肿瘤有所帮助<sup>[14]</sup>。而KKS这一体内很早就被发现的系统也因其潜在的靶点而引起了人们的广泛关注。本研究中AA大鼠外周血B1R和B2R表达增高,PKSI-527不仅有效抑制了KKS的活化,下调了BK受体的表达水平,而且减轻了AA大鼠的关节炎性改变及全身改变,提示BK及其受体B1R、B2R可能在AA大鼠的病理改变效应中发挥重要的作用,导致关节及其他组织的损伤。

综上所述,本实验采用弗氏完全佐剂成功建立了AA大鼠模型,证实了KKS在AA大鼠体内处于活化状态,而使用KKS抑制剂PKSI-527能够明显改善AA大鼠的关节炎程度。研究结果为进一步靶向KKS治疗RA提供了理论依据。

参考文献

[1] Scott D L, Wolfe F, Huizinga T W. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet 2010, 376(9746): 1094-108.  
 [2] McInnes I B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. N Engl J Med 2011, 365(23): 2205-19.  
 [3] Hillmeister P, Persson P B. The Kallikrein-Kinin system [J]. Acta Physiol (Oxf), 2012, 206(4): 215-9.

- [4] Björkqvist J, Jämsä A, Renné T. Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme [J]. *Thromb Haemost* 2013, 110(3): 399 – 407.
- [5] Leeb-Lundberg L M, Marceau F, Müller-Esterl W, et al. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences [J]. *Pharmacol Rev* 2005, 57(1): 27 – 77.
- [6] 李培培, 解国雄, 宋珊珊, 等. 大鼠佐剂性关节炎模型表现特征及评价指标 [J]. *中国免疫学杂志* 2012, 28(5): 453 – 7.
- [7] Bevaart L, Vervoordeltonk M J, Tak P P. Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis? [J]. *Arthritis Rheum* 2010, 62(8): 2192 – 205.
- [8] Kaplan A P. Bradykinin-mediated diseases [J]. *Chem Immunol Allergy* 2014, 100: 140 – 7.
- [9] Cassim B, Shaw O M, Mazur M, et al. Kallikreins, kininogens and kinin receptors on circulating and synovial fluid neutrophils: role in kinin generation in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology* (Oxford), 2009, 48(5): 490 – 6.
- [10] Sharma J N. Basic and clinical aspects of bradykinin receptor antagonists [J]. *Prog Drug Res* 2014, 69: 1 – 14.
- [11] Huang H, Player M R. Bradykinin B1 receptor antagonists as potential therapeutic agents for pain [J]. *J Med Chem* 2010, 53(15): 5383 – 99.
- [12] Molina L, Matus C E, Astroza A, et al. Stimulation of the bradykinin B(1) receptor induces the proliferation of estrogen-sensitive breast cancer cells and activates the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Breast Cancer Res Treat* 2009, 118(3): 499 – 510.
- [13] Yu H S, Lin T H, Tang C H. Bradykinin enhances cell migration in human prostate cancer cells through B2 receptor/PKCdelta/c-Src dependent signaling pathway [J]. *Prostate* 2013, 73(1): 89 – 100.
- [14] Bozó É, Éles J, Keserü G M. Bradykinin B1 receptor antagonists: a patent update 2009 – 2012 [J]. *Expert Opin Ther Pat* 2012, 22(12): 1443 – 52.

## Plasmic kallikrein-kinin system activation in adjuvant arthritis rats

Zhu Jie<sup>1,2</sup>, Wang Di<sup>2</sup>, Chen Jingyu<sup>2</sup>, et al

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

<sup>2</sup>Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University Key Laboratory of Anti-inflammatory and Immune Medicine of China Education Ministry, Hefei 230032)

**Abstract Objective** To detect activation of plasmic kallikrein-kinin system (KKS) in adjuvant arthritis (AA) rats and observe the effects on paw edema as well as systemic inflammation of kallikrein inhibitor PKSI-527. **Methods** SD rats were injected with Freund's complete adjuvant to establish AA rats model, semiquantitative scores were used to estimate the paws and systemic inflammation. Levels of plasimic prekallikrein (PK), high molecular weight kininogen (HK) and bradykinin (BK) were detected by ELISA, expressions of BK receptor B1R, B2R mRNA in blood were detected by real-time quantitative PCR. The activation of KKS and inflammatory scores were also evaluated in AA rat treated with PKSI-527. **Results** After injection with Freund's complete adjuvant, SD rats developed secondary inflammation in multi-sites, including non-injected paws. Levels of BK and HK in AA rats were elevated compared with normal rats ( $P < 0.05$ ), but not PK ( $P > 0.05$ ). After injection with PKSI-527 in AA rats, there was obvious decrease of BK, HK as well as PK in AA rats (compared to vehicle group,  $P < 0.05$ ). B1R and B2R mRNA expression which assayed by real-time PCR showed that over-expression of B1R and B2R in AA rats, intraperitoneal injection with PKSI-527 could down-regulate B1R and B2R mRNA expression. After injection with PKSI-527, the edema of paw was relieved, when compared the mean volume of contralateral paw edema on day 24 with vehicle rats ( $P < 0.05$ ). PKSI-527 could decrease inflammatory score in AA rats, but without statistical significance ( $P > 0.05$ ). Systemic inflammatory scores were decreased in AA rats after treated with PKSI-527 (compared to vehicle group,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Plasmic kallikrein kinin system (KKS) is activated in AA rats, and kallikrein inhibitor PKSI-527 can obviously relieve the inflammation of AA rats.

**Key words** adjuvant arthritis; plasmic kallikrein-kinin system; rats