



Metabolism-Based Evaluation of Adverse Effects of Triptolide as Anti-Lung Cancer Drug

Hua YANG¹ #, Tingshu JIANG² # & Lifeng SUN¹ *

¹ Respiratory Department, Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xingfu Road No. 39, Zhifu District, Yantai City, Shandong Province, China.

² Respiratory Department, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University; Yuhuangding East Road No. 20, Zhifu District, Yantai City, Shandong Province, China

SUMMARY. Triptolide is an efficient anti-lung cancer drug candidate, and its toxicity strongly limits its R&D as clinical drug. The present study aims to evaluate the toxicity mechanism of triptolide and potential drug-drug interaction. Targeted metabolomics method was used to elucidate triptolide-induced toxicity mechanism, and *in vitro* incubation system was used to determine the inhibition of triptolide towards the metabolism of propofol and zidovudine. Targeted metabolomics were firstly used to investigate triptolide-induced metabolic alteration of fatty acids. Compared with control group, the level of C18, C20, and C24 activated fatty acids significantly increased in triptolide-treated group. Triptolide did not change the metabolism of amino acids, indicated by no significant difference of amino acids components between control group and triptolide-treated group. mRNA analysis showed that triptolide significantly inhibited the expression of Acox-1 ($p < 0.05$) and Acaa1a ($p < 0.001$). Triptolide did not affect human liver microsomes (HLMs)-catalyzed metabolism of propofol and zidovudine. In conclusion, the present study demonstrated the toxicity mechanism of triptolide mainly through inhibiting the metabolism of fatty acids. No drug-drug interaction risk existed for the utilization of triptolide.

RESUMEN. El triptólido es un eficaz medicamento contra el cáncer de pulmón, pero su toxicidad limita fuertemente su aplicación como droga clínica. El presente estudio tiene como objetivo evaluar el mecanismo de toxicidad de triptólido y su potencial de interacción farmacológica. El método de metabolómica dirigida se utilizó para dilucidar el mecanismo de toxicidad inducida y el sistema de incubación *in vitro* se utilizó para determinar la inhibición de la triptólido hacia el metabolismo de propofol y zidovudina. La metabolómica dirigida se utilizó en primer lugar para investigar la alteración metabólica de los ácidos grasos inducida por triptólido. En comparación con el grupo control, el nivel de ácidos grasos activados C18, C20 y C24 aumentó significativamente en el grupo tratado con triptólido. Triptólido no cambió el metabolismo de aminoácidos, indicada por una diferencia significativa de los aminoácidos entre el grupo control y el grupo tratado con triptólido. El análisis de mRNA mostró que triptólido inhibió significativamente la expresión de Acox-1 ($p < 0,05$) y Acaa1a ($p < 0,001$). Triptólido no afectó metabolismo de propofol y zidovudina en microsomas hepáticos humanos. En conclusión, el presente estudio demostró el mecanismo de toxicidad de triptólido principalmente a través de la inhibición del metabolismo de ácidos grasos. No existe riesgo de interacción entre drogas para la utilización de triptólido.

KEY WORDS: cancer, drug-drug interaction, toxicity, triptolide.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jiangshandong123@163.com

These two authors equally contributed to this work.