



## Safety Evaluation for Utilization of 6-shogaol in the Ascites of Patients with Liver Cancer

Ling LIN<sup>1</sup> #, Gang LI<sup>2</sup> #, Hai-Feng YU<sup>3</sup> & Xin ZHAO<sup>4</sup> \*

<sup>1</sup> Intensive Care Unit; <sup>2</sup> Department of Oncology, <sup>3</sup> Department of Liver Diseases,  
Yantai Infectious Disease Hospital, No. 62, Huanshan Road, Yantai, Shandong, China.

<sup>4</sup> Department of Clinical Laboratory, Yantai Yuhuangding Hospital,  
No. 20, Yuhuangding Road, Zhifu District, Yantai, Shandong, China.

**SUMMARY.** Limited therapeutic methods exist for the ascites of patients with liver cancer, and development of new drugs from herbs is very important and necessary. 6-shogaol, the major component isolated from ginger, is drawing more and more attention due to its multiple biochemical and pharmacological activities, such as anti-inflammation, analgesic, antipyretic, antioxidant, and anticancer properties. 6-shogaol exerts therapeutic potential towards the ascites of patients with liver cancer. The present study aims to determine the influence of 6-shogaol towards the metabolism of two important clinical drugs irinotecan and propofol. 6-shogaol did not affect the activity of human carboxylesterase 2-catalyzed hydrolysis of irinotecan and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-catalyzed glucuronidation of SN-38 which is the active metabolite of irinotecan. 6-shogaol exerted strong inhibition towards the glucuronidation of propofol. Non-competitive inhibition of 6-shogaol towards propofol glucuronidation was demonstrated with the inhibition kinetic parameter (Ki) to be 3.5  $\mu\text{M}$ . *In silico* docking of 6-shogaol towards the activity cavity of UGT1A9 was employed to explain the inhibition of 6-shogaol towards propofol glucuronidation. All these results were helpful for the development of 6-shogaol as the drug to treat ascites of patients with liver cancer.

**RESUMEN.** Dado que existen limitados métodos terapéuticos para el tratamiento de la ascitis de pacientes con cáncer de hígado, el desarrollo de nuevos fármacos a partir de hierbas resulta importante y necesario. El 6-shogaol, principal componente aislado de jengibre, está atrayendo cada vez más atención debido a sus múltiples actividades bioquímicas y farmacológicas como antiinflamatorio, analgésico, antipirético, antioxidante y por sus propiedades contra el cáncer. El 6-shogaol posee potencial acción terapéutica en las ascitis de pacientes con cáncer de hígado. El presente estudio tiene como objetivo determinar la influencia de 6-shogaol en el metabolismo de dos fármacos clínicos importantes como el irinotecán y el propofol. Pudo comprobarse que 6-shogaol no afectó a la actividad de hidrólisis de la carboxilesterasa humana 2-catalizada de irinotecan ni la glucuronidación de la UDP-glucuronosiltransferasa catalizada-1A1 (UGT) de SN-38, que es el metabolito activo del irinotecan. El 6-shogaol ejerció una fuerte inhibición sobre la glucuronidación de propofol. La inhibición no competitiva de 6-shogaol sobre la glucuronidación de propofol se demostró porque el parámetro cinético inhibición (Ki) es 3.5  $\mu\text{M}$ . El acoplamiento *in silico* de 6-shogaol hacia la cavidad de la actividad UGT1A9 fue empleado para explicar la inhibición de la 6-shogaol hacia la glucuronidación de propofol. Todos estos resultados fueron útiles para el desarrollo de 6-shogaol como fármaco para tratar la ascitis de pacientes con cáncer de hígado.

**KEY WORDS:** adverse effects, ascites, herbs, irinotecan, liver cancer, propofol, 6-shogaol.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zx8002@126.com

# These two authors equally contributed to this work.