



## Metabolomics To Elucidate the Therapy and Adverse Effect of Aspirin Towards Rheumatic Fever in Children

Rong-Rong ZHANG<sup>1\*</sup>, & Jian-Dong ZUO<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Huai'an First People's Hospital, Nanjing Medical University, 6 Beijing Road West, Huai'an, Jiangsu 223300, P.R. China.

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical College and Huai'an Second People's Hospital, 62 Huaihai Road South, Huai'an, 223002 P.R. China.

**SUMMARY.** Rheumatic fever is a serious illness following strep throat resulted from a certain type of streptococcal bacteria, and aspirin is an efficient drug to treat rheumatic fever. The present study aims to therapeutic role and adverse effect of aspirin towards rheumatic fever. The metabolomics profile of blood biosamples was compared between healthy volunteers and patients with rheumatic fever. *In vitro* determination of aspirin's inhibition towards UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) was determined using human liver microsomes (HLMs)-catalyzed 4-methylumbelliferone (4-MU) glucuronidation as the probe reaction. Untargeted metabolomics analysis were firstly used to find the key metabolites to separate the healthy volunteers group and patients group, and three ions were detected to play major contribution. Through the comparison with the standard, the metabolites were valine, isoleucine, and leucine. The level of valine, isoleucine, and leucine significantly increased in patients in comparison with the healthy volunteers. The treatment of aspirin significantly prevented the elevation of these three amino acids in the patients, indicating the therapeutic function of aspirin towards rheumatic fever. Aspirin exerted no effect towards the activity of UGTs. In conclusion, metabolomics method was used to elucidate the therapy and adverse effect of aspirin towards rheumatic fever in children, guiding the clinical application of aspirin.

**RESUMEN.** La fiebre reumática es una enfermedad grave que usualmente ocurre después de una faringitis estreptocócica y la aspirina es un fármaco eficaz para tratarla. El presente estudio tiene como objetivo determinar el papel terapéutico y los efectos adversos de la aspirina para el tratamiento de la fiebre reumática. El perfil metabolómico de muestras de sangre se comparó entre voluntarios sanos y pacientes con fiebre reumática. La determinación *in vitro* de la inhibición de la aspirina sobre la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) se determinó utilizando como sonda la reacción de glucuronidación de la 4-metilumbeliferona (4-MU) catalizada por microsomas hepáticos humanos. El análisis metabolómico no focalizado fue usado inicialmente para determinar los metabolitos clave que permitieran separar el grupo de voluntarios sanos del grupo de los pacientes y se detectó que tres aminoácidos juegan una contribución importante. A través de la comparación con el estándar, los metabolitos fueron valina, isoleucina, y leucina. El nivel de valina, isoleucina y leucina aumentó significativamente en los pacientes en comparación con los voluntarios sanos. El tratamiento de la aspirina previno de manera significativa la elevación de estos tres aminoácidos en los pacientes, lo que indica la función terapéutica de la aspirina en la fiebre reumática. La aspirina no ejerce ningún efecto sobre la actividad de UGT. En conclusión, se utilizó el método metabolómico para dilucidar la terapia y los efectos adversos de la aspirina en la fiebre reumática en niños, guiando la aplicación clínica de la aspirina.

**KEY WORDS:** aspirin, metabolomics, rheumatic fever, UDP-glucuronosyltransferases (UGTs).

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: qianchen123456w@163.com