



Species Difference for Herb-Drug Interaction between *Fructus psoralea* and Cardiovascular Drug Clopidogrel

Xiu-Hua ZHU*

VIP ward, Central Hospital of Zhumadian City,
463000, China

SUMMARY. Human carboxyl esterase 1 (CES1) catalyzes most of administered clopidogrel which is a drug clinically used to treat ischemic heart disease and stroke. Inhibition of CES1-catalyzed hydrolysis reaction of clopidogrel will significantly increase the therapeutic role of clopidogrel. The present study aims to determine the inhibition of *Fructus psoralea*'s ingredients on the activity of clopidogrel hydrolysis, trying answer whether herb *Fructus psoralea* can increase the efficiency of clopidogrel. The *in vitro* system is consisted of 50 mM PBS buffer (pH = 7.4), 25 μ M of clopidogrel, and 25 μ g/mL of liver microsomes from human, mice and rat; 100 μ M of neobavaisoflavone, corylifolinin, coryfolin, psoralidin, corylin, and bavachinin inhibited human liver microsomes (HLMs)-catalyzed hydrolysis of clopidogrel by 57.3, 46.8, 79.5, 70.3, 75, and 67.8%, respectively. For mice liver microsomes (MLMs), the activity of clopidogrel hydrolysis was inhibited by 47.4, 46.8, 13.6, 81, 74.8, and 67.1% by neobavaisoflavone, corylifolinin, coryfolin, psoralidin, corylin and bavachinin, respectively; 100 μ M of neobavaisoflavone, corylifolinin, coryfolin, psoralidin, corylin and bavachinin inhibited rat liver microsomes (RLMs)-catalyzed hydrolysis of clopidogrel by 47.4, 46.8, 85.3, 41.4, 40.4, and 43.5%, respectively. In conclusion, herb-drug interaction was evaluated between *Fructus psoralea* and clopidogrel, and the results showed that *Fructus psoralea* can inhibit CES1-catalyzed hydrolysis metabolism of clopidogrel, indicating the new therapeutic utilization to increase the therapeutic potential of clopidogrel. Through comparing the inhibition potential of *Fructus psoralea*'s ingredients on the hydrolysis of clopidogrel in mice liver microsomes and rat liver microsomes, we found that rat is more suitable animal model for investigating *Fructus psoralea*-clopidogrel interaction.

RESUMEN. La carboxilesterasa humana 1 (CES1) cataliza la mayoría del clopidogrel administrado, un fármaco utilizado clínicamente para tratar la enfermedad isquémica cardíaca y el derrame cerebral. La inhibición de la reacción de hidrólisis de clopidogrel catalizada por CES1 aumenta significativamente la acción terapéutica del clopidogrel. El presente estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de los ingredientes de *Fructus psoralea* en la actividad de hidrólisis de clopidogrel, tratando de determinar si *Fructus psoralea* puede aumentar la eficacia de clopidogrel. El sistema *in vitro* está constituido de tampón de PBS 50 mM (pH = 7,4), 25 μ M de clopidogrel y 25 μ g/mL de microsomas hepáticos humanos, de ratones y ratas; 100 μ M de neobavaisoflavona, corylifolinina, coryfolina, psoralidina, corylina y bavachinina inhiben la hidrólisis de clopidogrel catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs) en un 57,3%, 46,8%, 79,5%, 70,3%, 75% y 67,8%, respectivamente. Para los microsomas hepáticos de ratones (MLMs), la actividad de hidrólisis de clopidogrel fue inhibida en un 47,4%, 46,8%, 13,6%, 81%, 74,8% y 67,1% por neobavaisoflavona, corylifolinina, coryfolina, psoralidina, corylina y bavachinina, respectivamente; 100 μ M de neobavaisoflavona, corylifolinina, coryfolina, psoralidina, corylina y bavachinina inhiben la hidrólisis de clopidogrel catalizada por microsomas de hígado de rata (RLMs) en un 47,4%, 46,8%, 85,3%, 41,4%, 40,4% y 43,5%, respectivamente. En conclusión, se evaluó la interacción hierbas-fármaco entre *Fructus psoralea* y clopidogrel y los resultados mostraron que *Fructus psoralea* puede inhibir el metabolismo de hidrólisis de clopidogrel catalizado por CES1, que indica una nueva utilización para aumentar el potencial terapéutico de clopidogrel. A través de la comparación de la inhibición potencial de los ingredientes de *Fructus psoralea* en la hidrólisis de clopidogrel en microsomas de hígado de ratones y los microsomas de hígado de rata, se encontró que la rata es un modelo animal más adecuado para la investigación de la interacción *Fructus psoralea*-clopidogrel.

KEY WORDS: clopidogrel, *Fructus psoralea*, herb-drug interaction, human carboxyl esterase 1 (CES1).

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