



## Ginseng Disrupts the Metabolism of Cerebrovascular Treatment Drug Clopidogrel

Qing HUANG, Yanlong HU, Jianxin LIU, Jun YANG, Ziming HOU,  
Sen WANG, Gang WANG & Hongbing ZHANG \*

Department of Neurosurgery, Beijing Luhe Hospital,  
Capital Medical University, 101149, Beijing, China

**SUMMARY.** Clopidogrel is a clinical drug used to treat cerebrovascular diseases, and ginsenosides are the active ingredients to show efficient therapeutic role towards cerebrovascular diseases. The present study aims to determine potential drug-drug interaction between ginsenosides and clopidogrel. *In vitro* incubation mixture was used to investigate the inhibition of ginsenosides on the metabolism of clopidogrel catalyzed by human liver microsomes (HLMs). HLMs-catalyzed hydrolysis of 2-(2'-Benzoyl-3'-methoxyphenyl) benzothiazole (BMBT) was used to phenotype the activity of CES1; 100  $\mu$ M of ginsenosides were used to initially screen the inhibition on the hydrolysis of clopidogrel, and 15, 25.4, 50.4, 63.3, 43.2, and 71% activity of clopidogrel hydrolysis was inhibited. Given the most significant inhibition of ginsenoside Rg3 on the activity of clopidogrel hydrolysis, the inhibition of ginsenoside Rg3 on the activity of CES1 was furtherly investigated using BMBT as the probe substrate. Ginsenoside Rg3 significantly inhibited the activity of CES1. The present study broad our understanding of the inhibition of herbal components towards the activity of CES1. Additionally, CES1 inhibition-based ginsenosides-clopidogrel interaction was demonstrated.

**RESUMEN.** El clopidogrel es un fármaco clínico utilizado para tratar enfermedades cerebrovasculares y los ginsenosidos son ingredientes activos que muestran una función terapéutica eficaz en las enfermedades cerebrovasculares. El presente estudio tiene como objetivo determinar el potencial de interacción fármaco-fármaco entre ginsenosidos y clopidogrel. Se utilizó una mezcla de incubación *in vitro* para investigar la inhibición de ginsenosidos en el metabolismo de clopidogrel catalizada por microsomas de hígado humano (HLMs). La hidrólisis de 2-(2'-benzoil-3'-metoxifenil) benzotiazol (BMBT) catalizada por HLMs se utilizó para caracterizar la actividad de CES1; se utilizó una concentración 100  $\mu$ M de ginsenosidos para detectar inicialmente la inhibición de la hidrólisis de clopidogrel y la hidrólisis se inhibió un 15%, 25,4%, 50,4%, 63,3%, 43,2% y 71%. Dada la inhibición más significativa del ginsenosido Rg3 sobre la actividad de hidrólisis de clopidogrel, la capacidad de inhibición del ginsenosido Rg3 sobre la actividad de CES1 se investigó usando posteriormente BMBT como sustrato. El ginsenosido Rg3 inhibió significativamente la actividad de CES1. El presente estudio amplió nuestra comprensión de la inhibición de los componentes a base de hierbas para la actividad de CES1. Además, se demostró la interacción clopidogrel-ginsenosidos basada en la inhibición de CES1.

**KEY WORDS:** CES1, clopidogrel, drug-drug interaction, ginsenosides.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: jinsheng666789@163.com