

## Safety Problem of Gynecological Disease Treatment Herb Danshen

Minglian YU<sup>1#</sup>, Shusheng XING<sup>2#</sup>, Limin ZHAO<sup>1</sup> & Qing CAO<sup>3,\*,\*</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy Department, Army General Hospital of PLA, Beijing 100700, China

<sup>2</sup> Department of Anesthesiology, 261th Hospital of PLA, Beijing 10094, China

<sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, The 180th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Hua-Yuan Road No.180, Quanzhou City, Fujian Province, 362000, China

**SUMMARY.** Gynecological diseases severely threaten the health of humans, and many efficient ingredients isolated from Herb Danshen (*Salvia miltiorrhiza*) exert potential to treat gynecological diseases, including salvianolic acid C. The present study aims to determine the safety of danshen through investigating the inhibition of salvianolic acid C on the activity of important phase II drug-metabolizing enzyme UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4. *In vitro* human liver microsomes (HLMs)-catalyzed glucuronidation of trifluoperazine (TFP) was used as the probe reaction of UGT1A4 to evaluate the inhibition of salvianolic acid C on the activity of UGT1A4. Salvianolic acid C 100  $\mu\text{M}$  was initially used to screen the inhibition of salvianolic acid C towards the activity of UGT1A4, and the results showed the significant inhibition of salvianolic acid C on the activity of UGT1A4 ( $p < 0.05$ ). Furthermore, the concentration-dependent inhibition of salvianolic acid C on the activity of UGT1A4 was determined, and 0.5, 1, 5, 10, 20, 40, 60, 80, and 100  $\mu\text{M}$  of salvianolic acid C inhibited the activity of UGT1A4 by 4.9, 3.7, 2.2, 10.0, 27.1, 60.3, 75.9, 85.9, and 89.0%, respectively. The intersection point was located in the horizontal axis in the Lineweaver-Burk plot, showing the competitive inhibition of salvianolic acid C on the activity of UGT1A4. Through the nonlinear fitting, the inhibition kinetic parameter ( $K_i$ ) was calculated to be 15  $\mu\text{M}$ . In conclusion, salvianolic acid C showed strong inhibition on the activity of UGT1A4, indicating the potential drug-drug interaction between salvianolic acid C and clinical drugs mainly undergoing UGT1A4-catalyzed metabolic elimination.

**RESUMEN.** Las enfermedades ginecológicas amenazan seriamente la salud de los seres humanos, y muchos ingredientes aislados de la hierba Danshen (*Salvia miltiorrhiza*), incluyendo el ácido salvianólico C, son potencialmente útiles para tratar enfermedades ginecológicas. El presente estudio tiene como objetivo determinar la seguridad del danshen través de la investigación de la inhibición del ácido C salvianólico sobre la actividad de importantes enzimas metabolizadoras de fármacos de fase II como la UDP-glucuronosyltransferasa (UGT) 1A4. La glucuronidación catalizada de trifluoperazina (TFP) en microsomas de hígado humano (HLMs) *in vitro* se utilizó como sonda de la reacción de UGT1A4 para evaluar la inhibición del ácido salvianólico C sobre la actividad de UGT1A4. Inicialmente se utilizó ácido salvianólico C 100  $\mu\text{M}$  para detectar la inhibición sobre la actividad de UGT1A4 y los resultados mostraron la inhibición significativa de ácido salvianólico C en la actividad de UGT1A4 ( $p < 0,05$ ). Además, se determinó la inhibición dependiente de la concentración de ácido salvianólico C sobre la actividad de UGT1A4, comprobándose que 0,5, 1, 5, 10, 20, 40, 60, 80, y 100  $\mu\text{M}$  de ácido salvianólico C inhibieron la actividad de UGT1A4 en un 4,9%, 3,7%, 2,2%, 10,0%, 27,1%, 60,3%, 75,9%, 85,9% y 89,0%, respectivamente. El punto de intersección se encuentra en el eje horizontal de la gráfica de Lineweaver-Burk, que demuestra la inhibición competitiva del ácido salvianólico C sobre la actividad de UGT1A4. A través del ajuste no lineal, el parámetro cinético de inhibición ( $K_i$ ) se calculó en 15  $\mu\text{M}$ . En conclusión, el ácido salvianólico C mostró una fuerte inhibición de la actividad de UGT1A4, lo que indica el potencial de interacciones farmacológicas entre el ácido salvianólico C y fármacos clínicos sometidos principalmente a la eliminación metabólica catalizada por UGT1A4.

**KEY WORDS:** danshen, gynecological diseases, safety, salvianolic acid C.

# These three authors equally contributed to this work.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: caoq180@sina.com