

Effects of Hispidulin on the Activity of Human Liver Cytochrome P450 Enzymes

Tinghai XIANG¹, Huaiyong XU¹, Wenyan YAN² & Dekun SONG^{1,*}

¹ Department of Neurology, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, China

² Department of General Surgery, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, China

SUMMARY. Hispidulin is a flavonoid compound with a variety of pharmacological properties, and however, whether hispidulin affects the activity of human liver cytochrome P450 (CYP) enzymes remains unclear. In this study, the inhibitory effects of hispidulin on the eight human liver CYP isoforms (i.e., 1A2, 3A4, 2A6, 2E1, 2D6, 2C9, 2C19, and 2C8) were investigated *in vitro* using human liver microsomes (HLMs). The results showed that hispidulin inhibited the activity of CYP3A4 and 2E1, with IC_{50} values of 13.96 and 20.67 μM , respectively, but that other CYP isoforms were not affected. Enzyme kinetic studies showed that hispidulin was not only a non-competitive inhibitor of CYP3A4, but also a competitive inhibitor of CYP2E1, with K_i values of 7.77 and 11.75 μM , respectively. In addition, hispidulin is a time-dependent inhibitor for CYP2E1 with K_{inact}/K_I value of 0.026/2.22 $\mu\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$. The *in vitro* studies of hispidulin with CYP isoforms indicate that hispidulin has the potential to cause pharmacokinetic drug interactions with other co-administered drugs metabolized by CYP3A4 and 2E1. Further clinical studies are also needed to evaluate the significance of this interaction.

RESUMEN. La hispidulina es un compuesto flavonoide con una variedad de propiedades farmacológicas; sin embargo, aún no está claro si la hispidulina afecta la actividad de las enzimas del citocromo P450 (CYP) del hígado humano. En este estudio, los efectos inhibidores de la hispidulina en las ocho isoformas del CYP del hígado humano (es decir, 1A2, 3A4, 2A6, 2E1, 2D6, 2C9, 2C19 y 2C8) se investigaron *in vitro* utilizando microsomas de hígado humano (HLM). Los resultados mostraron que la hispidulina inhibía la actividad de CYP3A4 y 2E1, con valores IC_{50} de 13.96 y 20.67 μM , respectivamente, pero que otras isoformas de CYP no fueron afectadas. Los estudios cinéticos con enzimas mostraron que la hispidulina no sólo era un inhibidor no competitivo del CYP3A4, sino también un inhibidor competitivo del CYP2E1, con valores de K_i de 7.77 y 11.75 μM , respectivamente. Además, la hispidulina es un inhibidor dependiente del tiempo para CYP2E1 con un valor de K_{inact}/K_I de 0.026/2.22 $\mu\text{M}^{-1}\text{min}^{-1}$. Los estudios *in vitro* de hispidulina con isoformas de CYP indican que la hispidulina tiene el potencial de causar interacciones farmacocinéticas con medicamentos co-administrados que son metabolizados por CYP3A4 y 2E1. Se necesitan estudios clínicos adicionales para evaluar la importancia de esta interacción.

KEY WORDS: CYP3A4, CYP2E1, herb-drug interaction, hispidulin.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: kai8709ye@163.com