

Evaluation of Compound Kushen Injection on the Five CYP Isozymes in Rats using a Cocktail Method

Xiaojun SHI ¹, Dedong ZHU ¹, Ling LI ¹, Zhe WANG ¹,
Gang YUAN ¹, Denggao YUAN ¹ & Bo ZHU ² *

¹ Live Oncology, HwaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo, China

² Pharmacy Department, HwaMei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo, China

SUMMARY. The aim of this study was to assess the influence of Compound Kushen Injection (CKI) on the activities of the drug-metabolizing enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 in rats. The activities of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 were measured using specific probe drugs. After pretreatment for 1 week with CKI or physiological saline (control group), probe drugs phenacetin (5.0 mg/kg; CYP1A2 activity), tolbutamide (1.0 mg/kg; CYP2C9 activity), omeprazole (10 mg/kg; CYP2C19 activity), metoprolol (20 mg/kg; CYP2D6 activity) and midazolam (10 mg/kg; CYP3A4 activity) were given to rats by oral administration. The blood was then collected at different time points for ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) analysis. The data showed that CKI exhibited an inhibitory effect on CYP2D6 and CYP3A4 by increasing $t_{1/2}$, C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$, and decreasing CL/F compared with those of the control group. However, no significant changes in CYP1A2, CYP2C9 and CYP2C19 activities were observed. In conclusion, the results indicate that CKI could inhibit CYP2D6 and CYP3A4, which may affect the disposition of medicines primarily dependent on these pathways. Our work may be the basis of related drug interactions in the clinic.

RESUMEN. El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del Compuesto Inyección Kushen (CKI) en las actividades de las enzimas metabolizadoras de fármacos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 en ratas. Las actividades de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 se midieron utilizando fármacos de sonda específicos. Después del pretratamiento durante 1 semana con CKI o solución salina fisiológica (grupo control), los fármacos sonda fenacetina (5,0 mg/kg; actividad CYP1A2), tolbutamida (1,0 mg/kg; actividad CYP2C9), omeprazol (10 mg/kg; actividad CYP2C19), El metoprolol (20 mg/kg; actividad CYP2D6) y el midazolam (10 mg/kg; actividad CYP3A4) se administraron a ratas mediante administración oral. La sangre se recolectó en diferentes puntos de tiempo para el análisis de espectrometría de masas tándem (UPLC-MS/MS) mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento. Los datos mostraron que CKI exhibió un efecto inhibitorio sobre CYP2D6 y CYP3A4 al aumentar $t_{1/2}$, C_{max} y $AUC_{(0-\infty)}$, y disminuir la CL/F en comparación con los del grupo control. Sin embargo, no se observaron cambios significativos en las actividades de CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19. En conclusión, los resultados indican que el CKI podría inhibir el CYP2D6 y el CYP3A4, lo que puede afectar la disposición de los medicamentos que dependen principalmente de estas vías. Nuestro trabajo puede ser la base de las interacciones farmacológicas relacionadas en la clínica.

KEY WORDS: Compound Kushen, cocktail, CYP, plasma.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: 15768860@qq.com