

## Diabetes Treatment Herbal Ingredients Ginsenosides Showed Strong Inhibition towards Intestinal Carboxylesterase 2 (CES2)

Reng WEI <sup>1</sup> #, Ruiyu LI <sup>2</sup> #, Yingmin JIA <sup>3</sup> #, Xin WANG <sup>4</sup> \*, Li YUE <sup>5</sup>, Meng LI <sup>6</sup>, & Jing-Xia DU <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Xingtai Medical College, Xingtai, 054000, Hebei, China

<sup>2</sup> The Second Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai, 054000, Hebei Province, China

<sup>3</sup> PLA Army General Hospital, Beijing, 100700, China

<sup>4</sup> Nursing College of Zhengzhou University, 450001, China

<sup>5</sup> Department of Psychology, Chengde Medical College, Chengde, 067000, China

<sup>6</sup> Health Team, Hotan Detachment of the Xinjiang Armed Police Corps, Hotan, 848011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

**SUMMARY.** Diabetes mellitus (DM) severely threatens the health of humans, and ginseng is an important herb used to treat diabetes. Ginsenosides are important ingredients isolated from ginseng, and have been reported to exert therapeutic role towards diabetes. This study aims to determine the inhibition of ginsenosides on the activity of CES2. *In vitro* human intestine microsomes (HIMs)-catalyzed hydrolysis metabolism of fluorescein diacetate (FD) was utilized as the probe reaction to evaluate the inhibition of ginsenosides on the activity of CES2. All these ginsenosides showed concentration-dependent inhibition towards CES2, and IC<sub>50</sub> values were calculated to be 20.8, 9.8, 8.7, and 2.7 μM for the inhibition of ginsenoside F2, Ppt, panaxadiol, and Ppd towards CES2. The inhibition kinetic type was furtherly determined, and the results from Lineweaver-Burk plot and Dixon plot showed that ginsenosides Ppd and Ppt showed non-competitive inhibition towards CES2, but ginsenosides panaxadiol and F2 exerted mixed inhibition type towards CES2. Furthermore, the inhibition kinetic parameters (K<sub>i</sub>) were calculated, and the values were 1.5, 8.9, 5.5, and 6.3 μM for ginsenosides Ppd, Ppt, Panaxadiol, and F2, respectively. In conclusion, the inhibition potential, type, and kinetic parameters of ginsenosides towards CES2 were determined in this study, indicating the potential drug-drug interaction (DDI) between ginsenosides and drugs mainly undergoing CES2-catalyzed hydrolysis.

**RESUMEN.** La diabetes mellitus (DM) amenaza seriamente la salud de los humanos y el ginseng es una hierba importante que se usa para tratarla. Los ginsenósidos son ingredientes importantes aislados del ginseng y se ha informado que ejercen un papel terapéutico en la diabetes. Este estudio tiene como objetivo determinar la inhibición de ginsenósidos en la actividad de CES2. La hidrólisis de diacetato de fluoresceína (FD) catalizada por microsomas de intestino humano (HIM) *in vitro* se utilizó como reacción sonda para evaluar la inhibición de ginsenósidos en la actividad de CES2. Todos estos ginsenósidos mostraron una inhibición dependiente de la concentración hacia CES2, y los valores de IC<sub>50</sub> se calcularon como 20.8, 9.8, 8.7 y 2.7 μM para la inhibición del ginsenósido F2, Ppt, panaxadiol y Ppd hacia CES2. El tipo cinético de inhibición se determinó adicionalmente, y los resultados del gráfico Lineweaver-Burk y el gráfico Dixon mostraron que los ginsenósidos Ppd y Ppt mostraron una inhibición no competitiva hacia CES2, pero los ginsenósidos panaxadiol y F2 ejercieron un tipo de inhibición mixta hacia CES2. Además, se calcularon los parámetros cinéticos de inhibición (K<sub>i</sub>), y los valores fueron 1.5, 8.9, 5.5 y 6.3 μM para los ginsenósidos Ppd, Ppt, Panaxadiol y F2, respectivamente. En conclusión, el potencial de inhibición, tipo y parámetros cinéticos de ginsenósidos hacia CES2 se determinaron en este estudio, lo que indica la posible interacción fármaco-fármaco (IDD) entre ginsenósidos y fármacos que se someten principalmente a la hidrólisis catalizada por CES2.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus (DM), carboxylesterase 2 (CES 2), drug-drug interaction, ginsenosides.

# These authors equally contributed to this paper.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: superone1976@163.com