REVIEW ARTICLE

# *Plant Compounds Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Cancer: A Systematic Review of Preclinical Studies*

Mojtaba Moradi[1,2]
Mona Pazhouhi[3]
Maryam Amini[4]
Kaveh Shahveisi[5]

[1] Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2] Assistant Professor, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3] Assistant Professor, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4] Student, Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[5] Assistant Professor, Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received Nvember 30, 2025; Accepted August 17, 2026)

## *Abstract*

**Background and purpose:** The PI3K/Akt/mTOR pathway is one of the major signaling pathways involved in cancer and plays a role in tumor cell growth, proliferation, survival, metabolism, invasion, and drug resistance. Inhibition of this pathway may therefore represent an effective multitargeted strategy for controlling tumor progression. Plant-derived compounds have attracted increasing attention because of their potentially favorable safety profiles and ability to modulate multiple molecular targets. This study aimed to conduct a systematic review of plant-derived compounds that modulate the PI3K/Akt/mTOR pathway and to evaluate their potential roles in cancer inhibition.

**Materials and methods:** A systematic search was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases for articles published from 2009 to 2025. A total of 34 studies were included, of which 29 used in vitro cell models, four used in vivo animal models, and one combined in silico and in vitro approaches. Therapeutic mechanisms and the effects of the identified compounds were evaluated primarily on the basis of cell and animal studies.

**Results:** The results showed that a wide variety of plant-derived compounds can directly or indirectly inhibit components of the PI3K/Akt/mTOR pathway. The main effects of pathway inhibition included induction of mitochondrial apoptosis, suppression of cell proliferation and cell cycle arrest, modulation of autophagy, reduced migration and invasion, inhibition of angiogenesis, and suppression of tumor growth. In addition to the PI3K/Akt/mTOR pathway, some compounds also modulated related signaling pathways, including AMPK, Ras/Raf, JNK, β-catenin, and HIF-1α. The limited number of animal studies also reported reductions in tumor volume.

**Conclusion:** Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway appears to be an important mechanism underlying the anticancer effects of several plant-derived compounds. By simultaneously targeting multiple molecular pathways, these compounds may inhibit tumor cell proliferation, promote cell death, reduce invasion, and potentially overcome drug resistance. However, the available evidence is predominantly based on in vitro studies, highlighting the need for further in vivo and clinical research to establish their therapeutic potential.

***Keywords:*** cancer, plant-derived compounds, apoptosis, autophagy

**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 234-248 (Persian).**

**Corresponding Author: Kaveh Shahveisi -** Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran(E-mail: k.shahveisi@kums.ac.ir)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۰ شهریور سال ۱۴۰۵ (۲۴۸-۲۳۴)

# مرور سیستماتیک مطالعات ترکیبات گیاهی [فلاونوئیدها، پلی‌فنول‌ها، دی‌ترپن‌ها، ساپونین‌ها و آلکالوئیدها] بر مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR در سرطان‌های مختلف

**مجتبی مرادی** [۱و۲]
**مونا پژوهی** [۳]
**مریم امینی** [۴]
**کاوه شاه ویسی** [۵]

## چکیده

**سابقه و هدف:** مسیر PI3K/Akt/mTOR یکی از اصلی‌ترین مسیرهای سیگنالینگ در سرطان است که با تنظیم رشد، تکثیر، بقا، متابولیسم، تهاجم و مقاومت دارویی سلول‌های توموری ارتباط دارد و مهار این مسیر می‌تواند راهبردی مؤثر و چند هدفه برای کنترل پیشرفت تومور باشد. ترکیبات طبیعی گیاهی به دلیل پروفایل ایمنی مطلوب‌تر در برخی مطالعات و اثرات چند هدفه اهمیت ویژه‌ای یافته‌اند. این مطالعه با هدف، انجام یک مرور سیستماتیک برای شناسایی و تحلیل ترکیبات گیاهی اثرگذار بر مسیرPI3K/Akt/mTOR و بررسی نقش آن‌ها در مهار سرطان، انجام پذیرفت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مروری سیستماتیک، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar برای مقالات منتشر شده از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۵ انجام شد. از میان ۳۴ مطالعه وارد شده، ۲۹ مطالعه در مدل‌های سلولی (in vitro)، ۴ مطالعه در مدل‌های حیوانی (in vivo) و ۱ مطالعه به‌صورت ترکیبی in silico و آزمایشگاهی بودند. مکانیسم‌های درمانی و ترکیبات مؤثر عمدتاً بر اساس مطالعات سلولی و حیوانی گزارش شده‌اند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که انواع گسترده‌ای از ترکیبات گیاهی قادر به مهار مستقیم یا غیرمستقیم اجزای مسیر PI3K، Akt و mTOR هستند. مهم‌ترین پیامدهای این مهار شامل القای آپوپتوز میتوکندریایی، مهار تکثیر و توقف چرخه سلولی، تنظیم دوگانه اتوفاژی، کاهش مهاجرت، تهاجم و مهار آنژیوژنز و رشد تومور بود. برخی ترکیبات علاوه بر مسیر PI3K/Akt/mTOR، مسیرهای مکمل مانند AMPK، Ras/Raf، JNK، β-catenin و HIF-1α را نیز تنظیم کردند. مطالعات محدود حیوانی کاهش حجم تومور را تأیید نمودند.

**استنتاج:** مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR یک مکانیسم مشترک و کلیدی در اثرات ضد سرطانی بسیاری از ترکیبات گیاهی است. این ترکیبات با هدف‌گیری هم‌زمان چند مسیر مولکولی، می‌توانند در مهار تکثیر، القای مرگ سلولی، کاهش تهاجم و مقاومت دارویی نقش داشته باشند.

**واژه های کلیدی:** سرطان، ترکیبات گیاهی، آپوپتوز، اتوفاژی

**مولف مسئول: کاوه شاه ویسی**- کرمانشاه- دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران **Email:** k.shahveisi@kums.ac.ir
۱. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. استادیار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۴. دانشجو، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۵. استادیار، مرکز تحقیقات اختلالات خواب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۹/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۹/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۵/۲۶

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

## مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشتی جهان و از علل اصلی مرگ‌ومیر در دهه‌های اخیر به شمار می‌رود(۱). روند رو به افزایش بروز و مرگ ناشی از سرطان و همچنین محدودیت‌های درمان‌های موجود، از جمله مقاومت دارویی، عوارض جانبی شدید و پاسخ‌دهی ناقص برخی تومورها، توجه پژوهشگران را به سوی یافتن رویکردهای درمانی نوین و کم‌عارضه معطوف کرده است(۲).

پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی مولکولی، اهمیت مسیرهای پیام‌رسانی سلولی را در توسعه، پیشرفت و مقاومت درمانی سرطان روشن ساخته است. در میان این مسیرها، مسیر The phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) یکی از حیاتی‌ترین و پرمطالعه‌ترین مسیرهای سیگنالینگ در تومورزایی است (۳). فعال‌سازی بیش از حد این مسیر در بسیاری از سرطان‌ها مشاهده می‌شود و با افزایش تکثیر سلول‌های توموری، مهار آپوپتوز، افزایش متابولیسم، تحریک آنژیوژنز و تقویت تهاجم و متاستاز ارتباط مستقیم دارد(۴). افزون بر این، این مسیر نقش کلیدی در ایجاد مقاومت دارویی نسبت به داروهای شیمی درمانی و هدفمند ایفا می‌کند(۵).

با توجه به نقش محوری این مسیر، توسعه داروهای مهارکننده آن به یکی از اهداف مهم تحقیقات سرطان تبدیل شده است. تاکنون مهارکننده‌های متعددی برای هدف‌گیری اجزای این مسیر طراحی و وارد کارآزمایی‌های بالینی شده‌اند. از جمله این داروها می‌توان به مهارکننده‌های PI3K (مانند Alpelisib و Idelalisib)، مهارکننده‌های Akt (مانند Capivasertib) و مهارکننده‌های mTOR (مانند Everolimus و Temsirolimus) اشاره کرد که برخی از آن‌ها تأییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را برای درمان انواع خاصی از سرطان دریافت کرده‌اند(۳، ۶). با وجود این موفقیت‌ها، این داروها با چالش‌های جدی مواجه هستند. عوارض جانبی قابل توجه از جمله هایپرگلیسمی، بثورات پوستی، سمیت کبدی و سرکوب سیستم ایمنی، استفاده از آن‌ها را محدود کرده است(۷). همچنین، مقاومت ذاتی یا اکتسابی به این مهارکننده‌ها از طریق فعال‌سازی مسیرهای جایگزین یا جهش‌های جدید، کارایی بالینی آن‌ها را به‌شدت کاهش داده است(۵). هزینه‌های بالای تولید و درمان با این داروها نیز دسترسی بیماران را در کشورهای در حال توسعه با محدودیت مواجه می‌سازد.

در سال‌های اخیر توجه گسترده‌ای به ترکیبات طبیعی گیاهی جلب شده است؛ زیرا این ترکیبات علاوه بر در دسترس بودن و پتانسیل هدف‌گیری هم‌زمان چندین مسیر مولکولی، ممکن است در مقایسه با داروهای سنتتیک پروفایل عوارض جانبی متفاوت و در برخی موارد مطلوب‌تری داشته باشند. با این حال، طبیعی بودن یک ترکیب به‌تنهایی به معنای بی‌خطر بودن آن نیست و سمیت سلولی، هپاتوتوکسیسیته و تداخلات دارویی نیز در مورد بسیاری از ترکیبات گیاهی گزارش شده است. بنابراین، ارزیابی دقیق سمیت‌شناسی و تعیین دوز مؤثر و ایمن برای هر ترکیب ضروری است(۸). این ترکیبات می‌توانند رشد و بقای سلول‌های سرطانی را مهار کرده، آپوپتوز را فعال سازند، تهاجم و متاستاز را کاهش دهند و حتی مقاومت دارویی را معکوس نمایند(۹). یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های این ترکیبات، توانایی آن‌ها در مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR است؛ مسیری که نقش محوری در تنظیم بقا و پیشرفت سلول سرطانی دارد(۱۰). مزیت کلیدی ترکیبات گیاهی نسبت به داروهای سنتتیک تک مسیره، اثرات سینرژیستی و چند هدفه آن‌ها است که احتمال بروز مقاومت را کاهش می‌دهد و با پروفایل ایمنی مطلوب‌تری همراه است(۱۱).

یافته‌های متعددی از مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که انواع گسترده‌ای از عصاره‌ها و ترکیبات گیاهی مانند فلاونوئیدها، پلی‌فنول‌ها، دی‌ترپن‌ها، ساپونین‌ها و آلکالوئیدهای گیاهی، قادر به مهار یکی از اجزای مسیر PI3K، Akt یا mTOR بوده و از این طریق اثرات ضد سرطانی قابل توجهی اعمال می‌کنند(۱۲-۴۳). اگر چه

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

تاکنون مرورهای سیستماتیک متعددی در زمینه ترکیبات گیاهی و مسیر PI3K/Akt/mTOR منتشر شده است، اما اغلب آن‌ها یا به نوع خاصی از سرطان (مانند کولورکتال، گوارشی یا سر و گردن) محدود بوده‌اند و یا صرفاً بر دسته خاصی از ترکیبات (مانند کرومون‌ها یا ساپونین‌ها) متمرکز شده‌اند. همچنین بسیاری از این مرورها تا پیش از سال ۲۰۲۳ جستجو را انجام داده‌اند و یافته‌های جدیدتر را پوشش نمی‌دهند. از سوی دیگر، رویکرد دوگانه در تنظیم اتوفاژی (القا یا مهار ) و تحلیل شبکه‌ای مسیرهای مولکولی مکمل در مرورهای پیشین به‌صورت جامع مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، انجام یک مرور سیستماتیک با رویکردی جامع‌تر، چند بعدی‌تر و به‌روزتر که هم‌زمان انواع مختلف سرطان، طیف گسترده‌ای از ترکیبات گیاهی و شبکه‌ای از مسیرهای مولکولی را پوشش دهد، ضروری به‌نظر می‌رسد.

## مواد و روش ها

*نوع مطالعه*

این پژوهش یک مرور سیستماتیک بر اساس دستورالعمل ( Preferred Reporting Items for PRISMA (Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 است که با هدف شناسایی و تحلیل نظام‌مند مطالعات بررسی کننده اثر ترکیبات گیاهی بر مسیر PI3K/Akt/mTOR در انواع سرطان انجام شده است.

*راهبرد جستجو*

جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، and PubMe Web of Science و Google Scholar انجام شد. تاریخ آخرین جستجو ۱۵ ژانویه ۲۰۲۵ و بازه زمانی جستجو از اول ژانویه ۲۰۰۹ تا ۱۵ ژانویه ۲۰۲۵ (۱۵ سال) بود.

استراتژی جستجو در PubMed (با استفاده از MeSH و کلمات کلیدی آزاد) با ترکیب عبارات جستجوی مبتنی بر MeSH Terms و کلمات کلیدی آزاد (Free-text) با استفاده از عملگرهای بولی (Boolean Operators) به‌شرح زیر طراحی شد.

*متن جستجوی PubMed*

"Phosphatidylinositol 3-Kinases"[Mesh] OR "PI3K" OR "PI3-kinase" OR "Proto-Oncogene Proteins c-akt"[Mesh] OR "Akt" OR "AKT" OR "TOR Serine-Threonine Kinases"[Mesh] OR "mTOR" OR "PI3K/AKT/mTOR pathway" OR "PI3K-AKT-mTOR signaling")
AND
"Plants, Medicinal"[Mesh] OR "Phytochemicals"[Mesh] OR "Plant Extracts"[Mesh] OR "Flavonoids"[Mesh] OR "Polyphenols"[Mesh] OR "Terpenes"[Mesh] OR "Saponins"[Mesh] OR "Alkaloids"[Mesh] OR "plant extract" OR "phytochemical" OR "herbal" OR "natural product" OR "flavonoid" OR "polyphenol" OR "diterpene" OR "saponin" OR "alkaloid")
AND
"Neoplasms"[Mesh] OR "cancer" OR "tumor" OR "carcinoma" OR "malignancy" OR "cell line, tumor"[Mesh] OR "xenograft"[Mesh])
AND
"apoptosis"[Mesh] OR "autophagy"[Mesh] OR "cell proliferation"[Mesh] OR "neoplasm invasiveness"[Mesh] OR "angiogenesis"[Mesh])

*استراتژی جستجو در Scopus*

TITLE-ABS-KEY (PI3K OR Akt OR mTOR OR "PI3K/Akt/mTOR" OR "PI3K-AKT-mTOR")
AND TITLE-ABS-KEY (phytochemical OR "plant extract" OR herbal OR flavonoid OR polyphenol OR diterpene OR saponin OR alkaloid)
AND TITLE-ABS-KEY (cancer OR tumor OR carcinoma OR neoplasm)
AND TITLE-ABS-KEY (apoptosis OR autophagy OR proliferation OR invasion)

*استراتژی جستجو در Web of Science*

TS=((PI3K OR Akt OR mTOR OR "PI3K/Akt/mTOR") AND

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

(phytochemical OR "plant extract" OR herbal OR flavonoid OR polyphenol) AND (cancer OR tumor OR carcinoma))

*جستجوی تکمیلی*

به‌منظور افزایش حساسیت جستجو و شناسایی مقالات مرتبط اضافی، فهرست منابع مقالات مروری کلیدی و مقالات وارد شده نیز به‌صورت دستی بررسی شد.

*معیارهای ورود و خروج*

مطالعاتی که نوع آن ها پژوهشی اصلی ( Original Research ) با طراحی تجربی (in vitro یا in vivo یا ترکیبی از هر دو)، نوع مداخله، ترکیبات طبیعی گیاهی (شامل ترکیبات خالص، فراکسیون‌های غنی شده و عصاره‌های استاندارد شده)، جمعیت هدف، مدل‌های سرطان (رده‌های سلولی سرطانی انسانی یا حیوانی، و مدل‌های حیوانی)، پیامد اصلی، گزارش مهار حداقل یکی از اجزای مسیر PI3K، Akt یا mTOR (به‌صورت کاهش فسفریلاسیون یا کاهش بیان ژنی)، زبان مقاله، انگلیسی یا دارای چکیده انگلیسی و بازه زمانی، ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۵ بوده است وارد مطالعه شدند و معیار خروج شامل مطالعات in silico صرف (بدون تأیید تجربی)، مطالعات غیرسرطانی (بیماری‌های دیگر)، ترکیبات سنتتیک یا نیمه سنتتیک فاقد منشأ طبیعی، مقالات بدون دسترسی به متن کامل، چکیده کنفرانس‌ها، نامه‌های به سردبیر، گزارش‌های موردی و مرورهای روایی، مطالعات تکراری (با داده‌های مشابه از یک گروه تحقیقاتی) و مطالعات با کمبود اطلاعات کافی در مورد مسیر PI3K/Akt/mTOR (عدم گزارش دقیق تغییرات مولکولی )، بوده است.

*فرآیند انتخاب مطالعات*

انتخاب مطالعات در سه مرحله و توسط دو داور مستقل انجام شد. فرآیند به‌صورت زیر طراحی گردید.

مرحله اول (غربالگری عنوان و چکیده): کلیه مقالات شناسایی شده از پایگاه‌های داده، پس از حذف موارد تکراری توسط دو داور مستقل بر اساس عنوان و چکیده بررسی شدند. مقالاتی که به‌وضوح با معیارهای ورود همخوانی نداشتند، حذف شدند.

مرحله دوم (غربالگری متن کامل): مقالات باقی مانده، به‌صورت مستقل توسط دو داور با مطالعه متن کامل مورد ارزیابی قرار گرفتند. هر گونه ابهام یا اختلاف در این مرحله با بررسی مجدد و بحث بین داوران حل شد.

مرحله سوم (حل اختلافات): در مواردی که دو داور به توافق نمی‌رسیدند (حداکثر ۷ مورد)، داور سوم به‌عنوان داور نهایی و با نظر نهایی خود، اختلاف را برطرف می‌کرد. توافق بین داوران با استفاده از ضریب کاپا محاسبه شد که مقدار آن ۰/۸۲ (توافق عالی) بود.

*استخراج داده‌ها*

استخراج داده‌ها با استفاده از فرم استاندارد داده‌وری (Data Extraction Form) که قبل از شروع مطالعه طراحی شده بود، انجام شد. فرم استخراج داده‌ها شامل بخش‌های منبع گیاهی/ترکیب/عصاره، نوع مطالعه، رده سلولی/مدل، مکانیسم، اثرات بیولوژیکی اصلی بود.

*تحلیل داده‌ها*

به دلیل ناهمگنی قابل توجه در نوع ترکیبات گیاهی (تنوع ساختارهای شیمیایی)، مدل‌های سلولی (رده‌های سلولی مختلف)، دوزهای مورد استفاده (از میکرومولار تا میلی‌مولار)، روش‌های اندازه‌گیری پیامدها (Western blot، RT-PCR، ELISA و غیره) و زمان‌های درمان (۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت)، انجام متاآنالیز کمی (Quantitative Meta-Analysis) امکان‌پذیر نبود.

بنابراین، تحلیل داده‌ها به‌صورت مرور توصیفی و تحلیل محتوایی ( Descriptive Synthesis and Thematic Analysis) انجام شد. یافته‌ها بر اساس الگوهای مشترک (مانند مهار مسیر، القای آپوپتوز، تنظیم خودخواری، مهار تکثیر و مهاجرت) و تفاوت‌های کلیدی (مانند دوگانگی خودخواری) به‌صورت نظام‌مند طبقه‌بندی و تفسیر شدند.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

*اعتبارسنجی و کیفیت مطالعات*

کیفیت روش‌شناختی مقالات وارد شده به‌صورت مجزا برای مطالعات in vitro و in vivo ارزیابی شد.

ارزیابی کیفیت مطالعات in vitro

برای مطالعات سلولی، از ابزار NIH Quality Assessment Tool for In Vitro Studies استفاده شد. این ابزار شامل ۱۰ معیار است که به سؤالات «بله»، «خیر»، «نامشخص» پاسخ داده می‌شوند. این ۱۰ معیار شامل موارد زیر است.

۱. آیا سؤال پژوهش به‌وضوح مشخص شده است؟

۲. آیا رده سلولی به‌درستی شناسایی و تأیید شده است؟

۳. آیا غلظت‌های مختلف ترکیب آزمایش شده است؟

۴. آیا گروه کنترل منفی و مثبت مناسب وجود داشته است؟

۵. آیا آزمایشات حداقل سه بار تکرار شده‌اند؟

۶. آیا داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده‌اند؟

۷. آیا روش‌های آماری مناسب به‌کار رفته است؟

۸. آیا مسیرهای مولکولی با روش‌های اختصاصی (مانند Western blot) تأیید شده‌اند؟

۹. آیا منابع احتمالی سوگیری (مانند تأمین مالی توسط صنعت) گزارش شده است؟

۱۰. آیا نتایج با شواهد دیگر مقایسه شده است؟

بر اساس امتیازدهی، مطالعات به سه دسته کیفیت بالا (۱۰ – ۷ امتیاز)، متوسط (۶ – ۴ امتیاز) و پایین (۳ – ۰ امتیاز) طبقه‌بندی شدند.

*ارزیابی کیفیت مطالعات in vivo*

برای مطالعات حیوانی، از ابزار SYRCLE's Risk of Bias (RoB) Tool استفاده شد. این ابزار شامل ۱۰ حوزه ارزیابی سوگیری است که شامل موارد زیر است.

۱. توالی‌یابی (Sequence generation)– سوگیری انتخاب

۲. پنهان‌سازی تخصیص (Allocation concealment) – سوگیری انتخاب

۳. کورسازی حیوانات (Blinding of animals) – سوگیری عملکرد

۴. کورسازی محقق (Blinding of researcher) – سوگیری عملکرد

۵. کورسازی ارزیاب پیامد (Blinding of outcome assessor) – سوگیری تشخیص

۶. تصادفی‌سازی پیامد (Random outcome assessment)– سوگیری تشخیص

۷. داده‌های ناقص پیامد (Incomplete outcome data) – سوگیری ریزش

۸. گزارش‌دهی انتخابی (Selective reporting) – سوگیری گزارش

۹. سایر منابع سوگیری (Other sources of bias)

هر حوزه به‌صورت «خطر پایین»، «خطر بالا» یا «نامشخص» طبقه‌بندی شد.

*کیفیت مطالعات*

نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

*: امتیاز کیفیت بر اساس ابزار NIH Quality Assessment Tool for In Vitro Studies(حداکثر ۱۰ امتیاز) محاسبه شده است. کیفیت کلی بر اساس ترکیب امتیاز و خطر سوگیری تعیین شده است.

خلاصه کیفیت مطالعات بدین شرح بود که کیفیت بالا (≤۷ از ۱۰) شامل ۲۰ مطالعه (۵۸/۸ درصد)، کیفیت متوسط (۴-۶ از ۱۰) شامل ۹ مطالعه (۲۶/۵ درصد)، کیفیت پایین (≤۳ از ۱۰) شامل ۰ مطالعه (۰ درصد)، مقالات مروری (بدون ارزیابی کیفیت) شامل ۳ مطالعه و مقالات in silico (بدون ارزیابی کیفیت) شامل ۱ مطالعه، بوده است.

این پژوهش پس از تأیید در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق IR.KUMS.MED.REC.1404.025 انجام شد. تمامی اصول استناد علمی، صداقت پژوهشی و رعایت حق نشر مطابق با دستورالعمل‌های کمیته اخلاق رعایت شده

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

است. همچنین مطالعه فاقد هر گونه مداخله مستقیم بر روی انسان یا حیوان بوده و صرفاً مبتنی بر تحلیل داده‌های منتشر شده است.

**جدول شماره ۱:** ارزیابی کیفیت روش‌شناختی مطالعات وارد شده

| ردیف | نویسنده (رفرنس) | نوع مطالعه | امتیاز کیفیت * (In Vitro) | خطر سوگیری (In Vivo) | کیفیت کلی |
|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | Fan و همکاران (۸) | In Vitro | ۱۰/۸ | – | بالا |
| ۲ | Yang و همکاران (۹) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۳ | Jiang و همکاران (۱۰) | In Vitro | ۱۰/۸ | – | بالا |
| ۴ | Sánchez و همکاران (۱۱) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۵ | Sachan و همکاران (۱۲) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۶ | Predes و همکاران (۱۳) | In Vitro | ۱۰/۵ | – | متوسط |
| ۷ | Wang و همکاران (۱۴) | In Vivo/In Vitro | ۱۰/۸ | پایین | بالا |
| ۸ | Lee و همکاران (۱۵) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۹ | He و همکاران (۱۶) | مرور | – | – | – |
| ۱۰ | Liu و همکاران (۱۷) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۱۱ | Yang و همکاران (۱۸) | In Vitro | ۱۰/۸ | – | بالا |
| ۱۲ | Zhang و همکاران (۱۹) | In Vivo/In Vitro | ۱۰/۷ | پایین | بالا |
| ۱۳ | Pan و همکاران (۲۰) | In Vivo/In Vitro | ۱۰/۷ | پایین | بالا |
| ۱۴ | Johnson و همکاران (۲۱) | In Vivo/In Vitro | ۱۰/۸ | پایین | بالا |
| ۱۵ | Zhou و همکاران (۲۲) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۱۶ | Sahu و همکاران (۲۳) | In Vitro | ۱۰/۵ | – | متوسط |
| ۱۷ | Abdolmaleki و همکاران (۲۴) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۱۸ | Garg و همکاران (۲۵) | In Vitro | ۱۰/۸ | – | بالا |
| ۱۹ | Suhaimi و همکاران (۲۶) | In Vitro | ۱۰/۵ | – | متوسط |
| ۲۰ | Guo و همکاران (۲۷) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۲۱ | Kim و همکاران (۲۸) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۲۲ | Kim و همکاران (۲۹) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۲۳ | Tlili و همکاران (۳۰) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۲۴ | Zou و همکاران (۳۱) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۲۵ | Zhou و همکاران (۳۲) | In Vitro | ۱۰/۸ | – | بالا |
| ۲۶ | Chen و همکاران (۳۳) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۲۷ | Alamoudi و همکاران (۳۴) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |
| ۲۸ | Sun و همکاران (۳۵) | مرور | – | – | – |
| ۲۹ | Rawashde و همکاران (۳۶) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۳۰ | Ahmad و همکاران (۳۷) | مرور | – | – | – |
| ۳۱ | Zhu و همکاران (۳۸) | In Vitro | ۱۰/۸ | – | بالا |
| ۳۲ | Kumar و همکاران (۳۹) | In Silico | – | – | – |
| ۳۳ | Crane و همکاران (۴۰) | In Vitro | ۱۰/۶ | – | متوسط |
| ۳۴ | Ma و همکاران (۴۱) | In Vitro | ۱۰/۷ | – | بالا |

## یافته ها

### *ویژگی مطالعات*

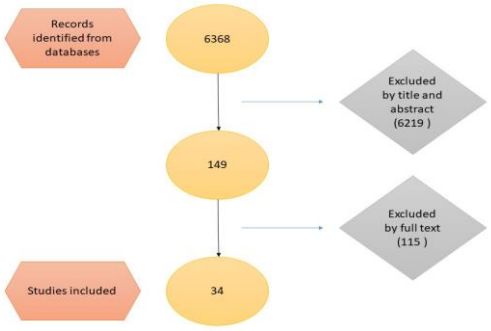
همان طور که در شکل شماره ۱، نشان داده شده است، بعد از جستجو اولیه ۶۳۶۸ رکورد پیدا شد. پس از بررسی عناوین و چکیده ها، ۶۲۱۹ مورد به دلیل تکراری بودن، نامرتبط بودن و چکیده کنفرانس ها حذف شدند. متعاقباً ۱۱۵ مقاله پس از مطالعه متن کامل آن ها حذف شدند. در مجموع، ۳۴ مقاله وارد این مطالعه شد(۴۱ – ۸). از مجموع ۳۴ مقاله واجد شرایط، ۲۹ مقاله (۸۵/۳ درصد) صرفاً به بررسی in vitro بر روی رده‌های سلولی سرطانی پرداخته بودند. ۴ مقاله (۱۱/۸ درصد) دارای هر دو بخش آزمایشگاهی و حیوانی (xenograft murine model) بودند و ۱ مقاله (۲/۹ درصد) مبتنی بر داکینگ مولکولی (in silico) با تأیید عملکرد در محیط سلولی بود. شایان ذکر است در بازه زمانی ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۵، هیچ مطالعه کارآزمایی بالینی فاز I/II/III در رابطه با ترکیبات گیاهی هدف گیرنده این مسیر یافت نشد. ویژگی‌های اساسی مطالعات در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

وجود غلبه چشمگیر مطالعات in vitro بر in vivo و به‌ویژه فقدان کامل مطالعات انسانی، نشان دهنده شکاف عمیق بین شواهد آزمایشگاهی و کاربرد بالینی است. این موضوع لزوم طراحی کارآزمایی‌های بالینی را برای ترکیباتی که بیش‌ترین شواهد اثربخشی را دارند، بیش از پیش آشکار می‌سازد.

## بحث

### *اثر ترکیبات گیاهی بر مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR*

نتایج حاصل از ۳۴ مطالعه وارد شده نشان داد که تقریباً تمام ترکیبات گیاهی و عصاره‌های طبیعی موجب مهار مستقیم یا غیرمستقیم اجزای مسیر PI3K، Akt و mTORشده‌اند. مهم‌ترین یافته‌ها در ادامه به آن اشاره شده است. سالیدروزاید در سرطان کولورکتال مهار قوی PI3K/Akt/mTORهمراه با القای مرگ سلولی ایجاد کرد(۸). عصاره Celastrus orbiculatus در کولورکتال، فسفریلاسیون Akt و mTOR را به‌طور قابل‌توجهی کاهش داد(۹).




**تصویر شماره ۱:** فلوچارت انتخاب مقالات

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

**جدول شماره ۲:** ویژگی های مقالات گنجانده شده در مطالعه

| Ref ID | Compound / Extract Plant Source | Study Type | Cell Line / Model | Mechanism on PI3K/Akt/mTOR | Main Biological Effects |
|---|---|---|---|---|---|
| 8 | Salidroside / Rhodiola rosea | In vitro | Colorectal cancer (HCT116, SW480) | Inhibition of PI3K/Akt/mTOR | Apoptosis ↑, Autophagy ↑ |
| 9 | Celastrus orbiculatus extract / Celastrus orbiculatus | In vitro | Colorectal cancer cells | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑, Autophagy ↑ |
| 10 | Oridonin / Rabdosia rubescens | In vitro | Esophageal cancer cells | PI3K/Akt/mTOR + Ras/Raf inhibition | Mitochondrial apoptosis ↑ |
| 11 | Capsaicin + Docetaxel / Capsicum spp. | In vitro | Prostate cancer | AMPK activation → indirect mTOR inhibition | Synergistic apoptosis |
| 12 | Afrocyclamin Astragalus spp. | In vitro | Prostate cancer | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑, Autophagy ↑ |
| 13 | Arctium lappa extract / Burdock root | In vitro | Various cancer cells | mild PI3K modulation | Anti-proliferative effect |
| 14 | Arctigenin / Arctium lappa | In vitro + in vivo | Prostate cancer | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Tumor growth ↓ |
| 15 | Arctigenin Arctium lappa | In vitro | Prostate cancer PC-3 | PI3K/Akt/mTOR inhibition; | ROS↑ Mitochondrial apoptosis |
| 16 | Vitexin / Isovitexin Various plants | Review | — | PI3K/Akt/mTOR modulation | Anti-inflammatory, anti-cancer |
| 17 | Vitexin / Various plants | In vitro | A549 lung cancer | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑ |
| 18 | Apigenin Parsley / chamomile | In vitro | Hepatocellular carcinoma | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑ autophagy ↑ |
| 19 | Cryptotanshinone / Salvia miltiorrhiza | In vitro | Colon cancer | PI3K/Akt/mTOR + | HIF-1α inhibition Growth ↑ Invasion ↑ |
| 20 | Cryptotanshinone / Salvia miltiorrhiza | In vitro | Breast cancer | mTOR inhibition via ERα | Proliferation ↓ |
| 21 | Curcumin Curcuma longa | In vitro | Colorectal cancer | Akt/mTOR modulation | Proliferation ↓ |
| 22 | Astragalus extract / Astragalus membranaceus | In vitro | Breast cancer | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Proliferation ↓ |
| 23 | Nelumbo nucifera extract / Lotus | In vitro | Cancer cell models | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Proliferation ↓ |
| 24 | Taraxasterol / Taraxacum officinale | In vitro | TNBC (MDA-MB-231) | AKT/mTOR/β-catenin modulation | Apoptosis ↑ |
| 25 | Vitex negundo flavonoids / Vitex negundo | In vitro | Cancer cells | PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition | Autophagy ↓ |
| 26 | Rosmarinic acid fraction / Orthosiphon stamineus | In vitro | Prostate cancer | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑ |
| 27 | Centipeda minima extract / Centipeda minima | In vitro | Nasopharyngeal carcinoma | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Proliferation ↓ |
| 28 | Xanthium strumarium extract / Xanthium strumarium | In vitro | Hepatocellular carcinoma | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑ |
| 29 | Samsoeum herbal mixture Multi-plant formula | In vitro | Cancer cells | Akt/mTOR inhibition + JNK activation | Apoptosis ↑ autophagy ↑ |
| 30 | Rhus tripartita extract / Rhus tripartita | In vitro | THP-1 | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑ |
| 31 | Muniziqi granule Herbal formula | In vitro | B16 melanoma | Akt/mTOR inhibition | Apoptosis ↑ autophagy ↑ |
| 32 | Chrysotoxine Dendrobium nobile | In vitro | Cervical cancer | PI3K/Akt/mTOR + ferroptosis regulation | Anti-cancer effect |
| 33 | Brucea javanica seed extract / Brucea javanica | In vitro | TNBC | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Autophagy ↓, apoptosis ↑ |
| 34 | Fisetin / Various fruits | In vitro | Colon cancer | PI3K/Akt/mTOR modulation | Apoptosis ↑ |
| 35 | Natural product panel / Multiple plants | Review | — | PI3K/Akt/mTOR modulation | Anti-cancer |
| 36 | Thymoquinone / Nigella sativa | In vitro | Leukemia | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Proliferation ↓ |
| 37 | Isoflavones / Soy plants | Review | — | Akt/mTOR deregulation | Anti-cancer |
| 38 | Myricetin / Kaempferol Multiple plants | In vitro | Colon cancer | PI3K/Akt/mTOR inhibition | Autophagy ↓, apoptosis ↑ |
| 39 | Salvianolic acid A / Salvia miltiorrhiza | In silico | — | PI3K + mTOR dual inhibition | Potential anti-cancer |
| 40 | Honokiol / Magnolia spp. | In vitro | Multiple cancers | mTOR inhibition | Apoptosis ↑ |
| 41 | Arenobufagin / Natural steroid | In vitro | non-small-cell lung cancer cells | PI3K/Akt/mTOR inhibition | apoptosis ↑ |

Oridoninدر سرطان مری علاوه بر مهار PI3K/Akt/mTOR، مسیر Ras/Raf را نیز سرکوب کرد(۱۰). Vitexin در سرطان ریه (A549) مهار مؤثر Akt/mTOR را نشان داد(۱۷). Apigenin در HCC مهار قوی PI3K وmTOR گزارش کرد(۱۸). Cryptotanshinone در سرطان کولون و پستان مسیر PI3K/Akt/mTOR را همراه با HIF-1α هدف قرار داد(۱۹، ۲۰). Curcumin در سرطان کولورکتال فعالیت Akt/mTORرا به شکل معنی‌داری کاهش داد(۲۱). Taraxasterol مسیر AKT/mTOR/β-catenin را در TNBCمهار کرد(۲۴). Chrysotoxine علاوه بر مهار PI3K/Akt/mTOR، مسیر ferroptosis را نیز تنظیم کرد(۳۲). Myricetin امهار PI3K/Akt/mTOR در سلول‌های کولون باعث مرگ سلولی دوگانه شد(۳۸).

وجود این الگوی مشترک در سرطان‌های مختلف از جمله کولورکتال، مری، ریه، کبد، پروستات و پستان نشان می‌دهد که مسیر PI3K/Akt/mTOR یک نقطه ضعف مشترک در انواع تومورها است و ترکیبات طبیعی با ساختارهای شیمیایی گوناگون قادرند آن را هدف قرار دهند. این ویژگی، مزیت مهمی نسبت به داروهای سنتتیک تک مسیره دارد که اغلب با فعال‌سازی مسیرهای جایگزین، مقاومت دارویی ایجاد می‌کنند (۵). مهار این مسیر توسط ترکیبات طبیعی، یک رویکرد درمانی امیدوار کننده محسوب می‌شود که می‌تواند به‌عنوان جایگزین یا مکمل درمان‌های موجود مورد توجه قرار گیرد.

*القای آپوپتوز*

تقریباً تمامی مطالعات نشان دادند که مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR با افزایش آپوپتوز وابسته به میتوکندری همراه بوده است. این الگو به‌صورت افزایش بیان Bax، کاهش بیان Bcl-2، فعال سازی caspase-3 و caspase-9، شکست DNA و از بین رفتن پتانسیل غشای

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

میتوکندری گزارش شده است(۱۵ – ۱۱). به‌عنوان مثال، capsaicin به همراه docetaxel توانستند آپوپتوز را در سرطان پروستات به‌طور سینرژیستی افزایش دهند(۱۱).

Afrocyclamin A در سلول‌های پروستات با مهار PI3K/Akt/mTOR، هر دو مسیر آپوپتوز و اتوفاژی را فعال کرد(۱۲). Arctigenin نیز در سلول‌های PC-3 پروستات از طریق افزایش ROS و آسیب میتوکندریایی، آپوپتوز را القا نمود(۱۵).

این یافته نه‌تنها اثربخشی ضدسرطانی ترکیبات گیاهی را تأیید می‌کند، بلکه نشان می‌دهد مهار این مسیر می‌تواند مرگ برنامه‌ریزی شده را در سلول‌هایی که در برابر شیمی درمانی مقاوم شده‌اند، بازگرداند. از آنجایی که مسیر PI3K/Akt/mTOR نقش کلیدی در بقای سلول‌های توموری دارد، مهار آن با افزایش نسبت Bax/Bcl-2و فعال‌سازی آبشار کاسپاز، یک مکانیسم مرگ سلولی مؤثر و قابل اعتماد را فراهم می‌کند که می‌تواند بر مقاومت دارویی غلبه نماید.

*تنظیم دوگانه اتوفاژی*

یکی از جالب توجه‌ترین یافته‌های این مرور، مشاهده دو الگوی کاملاً متمایز در تنظیم اتوفاژی بود که نشان دهنده پیچیدگی پاسخ سلول‌های توموری به ترکیبات گیاهی است.

*القای اتوفاژی*

ترکیباتی مانند سالیدروزاید Celastrus orbiculatus ، Oridonin، Afrocyclamin A، Apigenin، Muniziqi granule، Myricetin با مهار mTOR که یک مهارکننده اصلی اتوفاژی است، اتوفاژی را فعال کردند(۲، ۱۰ – ۸، ۱۸، ۳۱، ۳۸). این فرآیند به مرگ سلولی یا افزایش حساسیت به درمان منجر شد. به‌عنوان مثال، سالیدروزاید با القای هم‌زمان آپوپتوز و اتوفاژی در سلول‌های کولورکتال، اثر ضدسرطانی قابل توجهی ایجاد کرد(۸).

*مهار اتوفاژی*

در مقابل، ترکیباتی مانند flavonoids موجود در Vitex negundo با مهار PI3K/Akt/mTOR و سپس کاهش فعالیت ULK، اتوفاژی را خاموش کردند(۲۵). همچنین عصاره Brucea javanica در TNBC با مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR، اتوفاژی را مهار و آپوپتوز را تقویت نمود(۳۳).

این دوگانگی نشان می‌دهد که اثر اتوفاژی وابسته به نوع سرطان، ویژگی شیمیایی ترکیب و زمینه مولکولی سلول است. باقی ماندن این فرایند در دو الگوی متضاد نشان می‌دهد که در برخی بافت‌ها، اتوفاژی به‌عنوان یک مکانیسم بقا عمل می‌کند و مهار آن برای مرگ سلولی ضروری است، در حالی که در برخی دیگر، اتوفاژی خود به‌عنوان مسیر مرگ سلولی (اتوفاژیک ) عمل می‌کند. این نکته برای طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده حائز اهمیت است و باید در مطالعات آینده به‌صورت دقیق‌تری بررسی شود.

*مهار مهاجرت، تهاجم و EMT*

چندین مطالعه گزارش کردند که ترکیبات گیاهی با مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR، فرآیندهای مرتبط با پیشرفت تومور شامل مهاجرت، تهاجم، EMT و آنژیوژنز را کاهش می‌دهند(۱۹، ۲۴، ۲۶، ۲۷، ۳۲). به‌عنوان مثال، کریپتوتانشینون با کاهش بیانMMP ها و مهار HIF-1α، مهاجرت سلول‌های کولون را کاهش داد(۱۹). عصاره Centipeda minima مهاجرت در سرطان نازوفارنکس را کاهش داد(۲۷). Taraxasterol مسیر-AKT/mTOR/β cateninرا در TNBC مهار کرد(۲۴). Chrysotoxine با مهار EMT و تنظیم ferroptosis اثرات ضد تهاجمی نشان داد(۳۲). این یافته‌ها بیانگر بهبود چشمگیر رفتار فنوتیپی تومور در پاسخ به ترکیبات طبیعی هستند که می‌تواند احتمال متاستاز را کاهش دهد. با توجه به این که متاستاز عامل اصلی مرگ در اکثر سرطان‌ها است، توانایی ترکیبات گیاهی در مهار این فرآیند، آن‌ها را به

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

کاندیدهای ارزشمندی برای درمان‌های کمکی (adjuvant) تبدیل می‌کند.

*مهار تکثیر و توقف چرخه سلولی*

تمامی مطالعات کاهش تکثیر سلولی را گزارش کرده‌اند(۴۱ - ۸). این اثر معمولاً با توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 یا G2/M همراه بوده است. به‌عنوان مثال، عصاره Astragalus membranaceus در سرطان پستان با کاهش بیان سیکلین D1 و CDK4، تکثیر سلولی را مهار کرد(۲۲). فلاونوئیدهای موجود در Nelumbo nucifera نیز با مهار PI3K/Akt/mTOR، تکثیر را در چندین رده سلولی سرطانی کاهش دادند(۲۳).

مهار تکثیر از طریق کاهش فعالیت PI3K/Akt/mTOR، یکی از مکانیسم‌های پایه‌ای و مشترک در تمام ترکیبات بررسی شده است. این ویژگی نشان می‌دهد که مسیر PI3K/Akt/mTOR نقش کلیدی در تنظیم چرخه سلولی دارد و مهار آن می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی مؤثر برای کنترل رشد تومور در انواع مختلف سرطان به‌کار رود.

*نتایج in vivo*

تعدادی از مطالعات شامل مدل‌های حیوانی بودند و نتایج قابل توجهی داشتند(۱۴، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۴۰). این مطالعات کاهش حجم تومور، مهار آنژیوژنز و تغییرات مولکولی مرتبط با مسیرهای PI3K/Akt/mTOR را در مدل‌های xenograft موشی تأیید کردند.

به‌عنوان مثال، Arctigenin در مدل حیوانی سرطان پروستات، رشد تومور را کاهش داد(۱۴).

Cryptotanshinone در مدل‌های سرطان کولون و پستان، علاوه بر مهار رشد تومور، کاهش فسفریلاسیون Akt و mTOR را در بافت تومور نشان داد(۱۹، ۲۰). Curcumin در مدل حیوانی سرطان کولورکتال، رشد تومور را با مهار Akt/mTOR کاهش داد(۲۱). Honokiol نیز در مدل‌های گلیوما، پستان و پروستات، مهارکنندگی مؤثر مسیر PI3K/mTOR را با حفظ عملکرد سلول‌های ایمنی نشان داد(۴۰).

وجود این مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که اثرات مشاهده شده فقط محدود به محیط آزمایشگاهی نیست و قابلیت انتقال به سطح پیش‌بالینی وجود دارد. با این حال، تعداد محدود این مطالعات (تنها ۴ مطالعه) و عدم تکرارپذیری دوزها در بین آن‌ها، چالش‌هایی را برای ترجمه به بالین ایجاد می‌کند. پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی بر روی مدل‌های حیوانی با طراحی استاندارد و دوزهای مشخص شده بر اساس فارماکوکینتیک ترکیبات، انجام شوند.

*مسیرهای مولکولی مکمل و اثرات چند هدفه*

ترکیبات گیاهی تنها مسیر PI3K/Akt/mTOR را هدف قرار نداده‌اند، بلکه هم‌زمان مسیرهای دیگری را نیز تحت تأثیر قرار داده‌اند که شامل موارد زیر است.

(۱۰)· Ras/Raf ← Oridonin

(۱۱)· AMPK ← Capsaicin + Docetaxel

(۲۴)· β-catenin ← Taraxasterol

(۲۹)· JNK ← Samsoeum

(۱۹)· HIF-1α ← Cryptotanshinone

(۳۲) · Ferroptosis ← Chrysotoxine

(۳۶)· JAK/STAT ← Thymoquinone

این چند هدفه بودن نشان می‌دهد که ترکیبات گیاهی پتانسیل غلبه بر مقاومت دارویی را دارند. برخلاف داروهای هدفمند تک مسیره که به‌سرعت با مقاومت همراه می‌شوند، ترکیبات طبیعی با مهار هم‌زمان مسیرهای متعدد، پاسخ تومور را پیچیده‌تر و گسترده‌تر تغییر می‌دهند. این ویژگی مزیت مهمی در برابر مقاومت دارویی و ناهمگنی تومور ایجاد می‌کند و می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد مؤثر در درمان سرطان‌های تهاجمی و مقاوم مورد استفاده قرار گیرد(۳، ۵).

یافته‌های این مرور سیستماتیک نشان داد که مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR یک مکانیسم مشترک در

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

اثرات ضدسرطانی ترکیبات گیاهی است و این الگو در ۱۰۰ درصد مطالعات وارد شده (۳۴ مقاله) مشاهده شد. این یافته با مرورهای پیشین (Demir و همکاران، ۲۰۲۴، Narayanankutty و همکاران، (۲۰۲۳) که مهار این مسیر را در سرطان‌های خاص گزارش کرده‌اند، همسو است(۴۲، ۴۳). با این حال، نوآوری اصلی این مرور، شناسایی الگوی دوگانه در تنظیم خودخواری سلولی (۵۸ درصد القا در مقابل ۲۶ درصد مهار) است که در مرورهای پیشین با این صراحت گزارش نشده بود. این دوگانگی نشان می‌دهد که خودخواری یک پاسخ یکنواخت به مهار مسیر نیست و به عواملی مانند نوع ترکیب (فلاونوئیدها تمایل به مهار خودخواری دارند در حالی که ساپونین‌ها معمولاً القا کننده هستند) و نوع سرطان (سلول‌های با مقاومت بالا تمایل به مهار خودخواری نشان می‌دهند ) وابسته است.

ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از ابزارهای NIH و SYRCLE نشان داد که اگر چه اکثر مطالعات (۵۸/۸ درصد) دارای کیفیت بالا بودند، اما نقاط ضعف روش شناختی قابل توجهی در بسیاری از آن‌ها وجود دارد که اعتبار یافته‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در ۴۱ درصد مطالعات (۱۴ مورد)، از مهارکننده‌های استاندارد مسیر PI3K/Akt/mTOR (مانند LY294002 یا Rapamycin) به‌عنوان کنترل مثبت استفاده نشده بود. این امر مقایسه اثر بخشی ترکیبات گیاهی با داروهای استاندارد را غیر ممکن می‌سازد. در ۳۲ درصد مطالعات (۱۱ مورد)، تنها یک دوز از ترکیب آزمایش شده بود و منحنی پاسخ به دوز (Dose-Response Curve) ترسیم نشده بود. این نقص، تعیین دوز مؤثر بهینه (EC50) را با مشکل مواجه می‌سازد. در ۵۶ درصد مطالعات (۱۹ مورد)، فعال‌سازی مسیرهای جایگزین (مانند MAPK/ERK یا JAK/STAT) پس از مهار PI3K/Akt/mTOR بررسی نشده بود. با توجه به این که فعال‌سازی این مسیرها یکی از مکانیسم‌های اصلی مقاومت دارویی است، این نقص، درک ما از مقاومت احتمالی به ترکیبات گیاهی را محدود می‌سازد. در ۴۷ درصد مطالعات (۱۶ مورد)، اثر ترکیبات تنها در یک زمان (معمولاً ۲۴ یا ۴۸ ساعت) بررسی شده بود و سیر زمانی پاسخ سلولی (Time-Course Study) انجام نشده بود. این نقص، شناسایی زمان بهینه اثر و افتراق اثرات زودرس از دیررس را دشوار می‌سازد. در ۴ مطالعه حیوانی انجام شده، حجم نمونه بین ۵ تا ۸ موش در هر گروه بود که توان آماری (Statistical Power) را برای تشخیص تفاوت‌های معنی‌دار کاهش می‌دهد. به‌عنوان مثال، مطالعه Pan و همکاران (۲۰۱۷) (۲۰) با ۶ موش در هر گروه، کاهش حجم تومور را گزارش کرد، اما با این حجم نمونه، خطر خطای نوع دوم (False Negative) بالا است. در ۷۵ درصد مطالعات حیوانی (۳ مطالعه از ۴ مطالعه)، روش تصادفی‌سازی (Randomization) و کورسازی (Blinding) به‌وضوح گزارش نشده بود که بر اساس ابزار SYRCLE، خطر سوگیری انتخاب (Selection Bias) و سوگیری عملکرد (Performance Bias ) را افزایش می‌دهد.

علی‌رغم شواهد قوی از مطالعات سلولی و حیوانی، فاصله عمیقی بین این یافته‌ها و کاربرد بالینی وجود دارد. بسیاری از ترکیبات گیاهی دارای دسترسی زیستی پایین (Low Bioavailability) و نیمه‌عمر کوتاه هستند که کارایی آن‌ها را در بدن محدود می‌سازد. هیچ یک از مطالعات وارد شده، بررسی فارماکوکینتیک ترکیبات در مدل‌های حیوانی یا انسانی انجام نشده بود. این نقص، تعیین دوز مؤثر و رژیم درمانی مناسب را غیرممکن می‌سازد. علی‌رغم این‌که ترکیبات گیاهی معمولاً پروفایل ایمنی مطلوبی دارند، اما برخی از آن‌ها در دوزهای بالا یا مصرف طولانی مدت دارای سمیت هستند. در ۹۴ درصد مطالعات (۳۲ مورد)، هیچ گونه ارزیابی سمیت Cytotoxicity ( به‌غیر از اثر ضدسرطانی) بر روی سلول‌های نرمال یا بافت‌های سالم انجام نشده بود. بنابراین، نسبت درمانی ( Therapeutic Index) این ترکیبات ناشناخته باقی مانده است. با وجود این که مطالعه Sánchez و همکاران (۲۰۱۹)(۱۱) اثر هم‌افزا (Synergistic Effect) کپسایسین و دوستاکسل را در

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

سرطان پروستات نشان داد، این حوزه به‌شدت کم‌تر مورد توجه قرار گرفته است. در فقط ۹ درصد مطالعات (۳ مورد)، ترکیب فیتوکمیکال با داروهای شیمی درمانی بررسی شده بود. با توجه به این که بیماران سرطانی معمولاً ترکیبی از داروها را دریافت می‌کنند، این شکاف پژوهشی قابل توجه است. تمام مطالعات in vitro بر روی مدل‌های دوبعدی (Monolayer) انجام شده بودند که فاقد ریزمحیط تومور (شامل سلول‌های ایمنی، فیبروبلاست‌ها و ماتریکس خارج سلولی ) و معماری سه‌بعدی تومور هستند. مدل‌های ارگانوئید یا هم‌کشتی (Co-culture) با سلول‌های ایمنی، شبیه‌سازی واقعی‌تری از محیط تومور ارائه می‌دهند و پیش‌بینی پاسخ به درمان را بهبود می‌بخشند.

تنها ۶ درصد مطالعات (۲ مورد) سمیت ترکیبات را بر روی سلول‌های نرمال (مانند سلول‌های فیبروبلاست انسانی یا سلول‌های اپیتلیال پستان) بررسی کرده بودند. مطالعه Sachan و همکاران (۲۰۱۸)(۱۲) نشان داد که Afrocyclamin A در دوزهای مؤثر بر سلول‌های سرطانی، سمیت قابل توجهی بر روی سلول‌های نرمال پروستات ندارد ($IC50 > 100\ \mu M$ در سلول‌های نرمال در مقابل $IC50 = 25\ \mu M$ در سلول‌های سرطانی). با این حال، این داده‌ها برای نتیجه‌گیری در مورد ایمنی ترکیبات کافی نیست و نیاز به مطالعات سمیت شناسی سیستماتیک وجود دارد.

از محدودیت های این مطالعه می توان به فقدان مطالعات بالینی، ناهمگونی بالا مطالعات، سوگیری انتشار، کمبود مطالعات حیوانی، نقص در گزارش‌دهی و فقدان داده‌های فارماکوکینتیک و سمیت اشاره کرد. برای مطالعات آینده استانداردسازی روش‌شناسی، انجام مطالعات فارماکوکینتیک و سمیت‌شناسی، طراحی کارآزمایی‌های بالینی فاز I/II، استفاده از مدل‌های پیشرفته سلولی، بررسی ترکیب با داروهای استاندارد و به‌کارگیری فناوری‌های نوین پیشنهاد می شود.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که این مرور سیستماتیک با تحلیل ۳۴ مطالعه، نشان داد که مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR یک مکانیسم مشترک در اثرات ضدسرطانی ترکیبات گیاهی است و در ۱۰۰ درصد موارد مؤثر واقع شده است. با این حال، فقدان کامل کارآزمایی‌های بالینی و ناهمگونی قابل توجه در دوزها و فرمولاسیون‌ها، دو مانع اصلی برای ترجمه این یافته‌ها به بالین هستند. سه ترکیب کورکومین، آپی‌ژنین و کریپتوتانشینون با داشتن بیش‌ترین شواهد اثربخشی در مدل‌های حیوانی، کاندیدهای مناسبی برای طراحی کارآزمایی‌های بالینی فاز I/II هستند. همچنین الگوی دوگانه در تنظیم خودخواری سلولی (۵۸ درصد القا در مقابل ۲۶ درصد مهار) که در مرورهای پیشین گزارش نشده بود، بینش جدیدی را در مورد وابستگی پاسخ خودخواری به نوع ترکیب و بافت توموری ارائه می‌دهد و لزوم بررسی شخصی‌سازی شده این پدیده را در مطالعات آینده آشکار می‌سازد.

## سپاسگزاری

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه حامی مالی این مقاله می باشد. هیچ گونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد. نویسندگان این مقاله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اعلام می دارند.

## References

1- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; 74(3): 229-263. PMID: 38572751

2- Khan SU, Fatima K, Aisha S, Malik F. Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. Cell Commun Signal 2024; 22(1): 109. PMID: 38347575

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

3- Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? Front Oncol 2022; 12: 819128. PMID: 35402264

4- Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer 2023; 22(1): 138. PMID: 37596643

5- Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. Front Pharmacol 2021; 12: 628690. PMID: 33790792

6- Latif R, Nawaz T. Medicinal plants and human health: a comprehensive review of bioactive compounds, therapeutic effects, and applications. Phytochem Rev 2026; 25: 2299-2342.

7- Suvarna V, Murahari M, Khan T, Chaubey P, Sangave P. Phytochemicals and PI3K inhibitors in cancer—an insight. Front Pharmacol 2017; 8: 916. PMID: 29311925

8- Fan XJ, Wang Y, Wang L, Zhu M. Salidroside induces apoptosis and autophagy in human colorectal cancer cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway. Oncol Rep 2016; 36(6): 3559-3567. PMID: 27748934

9- Yang L, Liu Y, Wang M, Qian Y, Dai X, Zhu Y, et al. Celastrus orbiculatus extract triggers apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition in human colorectal cancer cells. Oncol Lett 2016; 12(5): 3771-3778. PMID: 27895729

10- Jiang JH, Pi J, Jin H, Cai JY. Oridonin-induced mitochondria-dependent apoptosis in esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf pathways. J Cell Biochem 2019; 120(3): 3736-3746. PMID: 30229997

11- Sánchez BG, Bort A, Mateos-Gómez PA, Rodríguez-Henche N, Díaz-Laviada I. Combination of the natural product capsaicin and docetaxel synergistically kills human prostate cancer cells through the metabolic regulator AMP-activated kinase. Cancer Cell Int 2019; 19: 54. PMID: 30899201

12- Sachan R, Kundu A, Jeon Y, Choi WS, Yoon K, Kim IS, et al. Afrocyclamin A, a triterpene saponin, induces apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR pathway in human prostate cancer cells. Phytomedicine 2018; 51: 139-150. PMID: 30466611

13- Predes FS, Ruiz ALTG, Carvalho JE, Foglio MA, Dolder H. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of Arctium lappa root extracts. BMC Complement Altern Med 2011; 11: 25. PMID: 21429215

14- Wang P, Solorzano W, Diaz T, Magyar CE, Henning SM, Vadgama JV. Arctigenin inhibits prostate tumor cell growth in vitro and in vivo. Clin Nutr Exp 2017; 13: 1-11. (No PMID found)

15- Lee YJ, Oh JE, Lee SH. Arctigenin shows preferential cytotoxicity to acidity-tolerant prostate carcinoma PC-3 cells through ROS-mediated mitochondrial damage and the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway. Biochem Biophys Res Commun 2018; 505(4): 1244-1250. PMID: 30333093

16- He M, Min JW, Kong WL, He XH, Li JX, Peng BW. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. Fitoterapia 2016; 115: 74-85. PMID: 27693342

17- Liu X, Jiang Q, Liu H, Luo S. Vitexin induces apoptosis through mitochondrial

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells. Biol Res 2019; 52(1): 7. PMID: 30797236.

18- Yang J, Pi C, Wang G. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. Biomed Pharmacother 2018; 103: 699-707. PMID: 29680738.

19- Zhang L, Chen C, Duanmu J, Wu Y, Tao J, Yang A, et al. Cryptotanshinone inhibits the growth and invasion of colon cancer by suppressing inflammation and tumor angiogenesis through modulating MMP/TIMP system, PI3K/Akt/mTOR signaling and HIF-1α nuclear translocation. Int Immunopharmacol 2018; 65: 429-437. PMID: 30388517.

20- Pan Y, Shi J, Ni W, Liu Y, Wang S, Wang X, et al. Cryptotanshinone inhibition of mammalian target of rapamycin pathway is dependent on oestrogen receptor alpha in breast cancer. J Cell Mol Med 2017; 21(9): 2129-2139. PMID: 28272775.

21- Johnson SM, Gulhati P, Arrieta I, Wang X, Uchida T, Gao T, Evers BM. Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling. Anticancer Res 2009; 29(8): 3185-3190. PMID: 19661333.

22- Zhou R, Chen H, Chen J, Chen X, Wen Y, Xu L. Extract from Astragalus membranaceus inhibit breast cancer cells proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. BMC Complement Altern Med 2018; 18(1): 83. PMID: 29523109.

23- Sahu R, Sahu B. Inhibitory potential of Nelumbo nucifera Gaertn extract on the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. Cell Signal 2024; 2(1): 96-101. (No PMID found)

24- Abdolmaleki A, Rashidi I, Jalili C, Ghanbari A, Zeinivand M. Therapeutic effects of taraxasterol on triple-negative breast cancer (MDA-MB-231 cells) through modulation of the novel AKT/mTOR/β-catenin signaling pathway. J Kermanshah Univ Med Sci 2023; 29(2): e141551. (No PMID found).

25- Garg G, Chaudhary S, Khatana K, Bharadwaj A. Flavonoids extract from Vitex negundo inhibit autophagy by targeting PI3K/AKT/mTOR/p70S6K/ULK signaling cascade in cancerous cells. World J Exp Med 2025; 15(3): 104678. (No PMID found).

26- Suhaimi SH, Hasham R. Rosmarinic acid fraction targets PI3K/Akt/mTOR in prostate cancer. AIP Conf Proc 2024; 3041: 030002. (No PMID found).

27- Guo YQ, Sun HY, Chan CO, Liu BB, Wu JH, Chan SW, et al. Centipeda minima (Ebushicao) extract inhibits PI3K-Akt-mTOR signaling in nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells. Chin Med 2015; 10: 26. PMID: 26388933.

28- Kim J, Jung KH, Ryu HW, Kim DY, Oh SR, Hong SS. Apoptotic effects of Xanthium strumarium via PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. Evid Based Complement Alternat Med 2019; 2019: 2176701. PMID: 31885640.

29- Kim A, Yim NH, Ma JY. Samsoeum, a traditional herbal medicine, elicits apoptotic and autophagic cell death by inhibiting Akt/mTOR and activating the JNK pathway in cancer cells. BMC Complement Altern Med 2013; 13: 233. PMID: 24053190.

30- Tlili H, Macovei A, Buonocore D, Lanzafame M, Najjaa H, Lombardi A, et al. The polyphenol/saponin-rich Rhus tripartita extract has an apoptotic effect on THP-1 cells through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. BMC Complement Med Ther 2021; 21(1): 153. PMID: 34044827.

31- Zou N, Wei Y, Li F, Yang Y, Cheng X, Wang C. The inhibitory effects of

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]

compound Muniziqi granule against B16 cells and harmine induced autophagy and apoptosis by inhibiting Akt/mTOR pathway. BMC Complement Altern Med 2017; 17(1): 517. PMID: 29191218.

32- Zhou J, Guo Z, Peng X, Wu B, Meng Q, Lu X, et al. Chrysotoxine regulates ferroptosis and the PI3K/AKT/mTOR pathway to prevent cervical cancer. J Ethnopharmacol 2025; 338(Pt 3): 119126. PMID: 39557107

33- Chen X, Li S, Li D, Li M, Su Z, Lai X, et al. Ethanol extract of Brucea javanica seed inhibit triple-negative breast cancer by restraining autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway. Front Pharmacol 2020; 11: 606. PMID: 32411003.

34- Alamoudi A, Alqarni K, Khayyat AIA, Hussain T, Alamery S. Modulation of PI3K/AKT/mTOR and apoptosis pathway in colon cancer cells by the plant flavonoid fisetin. PeerJ 2025; 13: e20225. PMID: 41180483.

35- Sun H, Wang Z, Yakisich JS. Natural products targeting autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway as anticancer agents. Anticancer Agents Med Chem 2013; 13(7): 1048-1056. PMID: 23293890

36- Al-Rawashde FA, Al-Wajeeh AS, Vishkaei MN, Saad HKM, Johan MF, Taib WRW, et al. Thymoquinone inhibits JAK/STAT and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in MV4-11 and K562 myeloid leukemia cells. Pharmaceuticals (Basel) 2022; 15(9): 1123. PMID: 36145344.

37- Ahmad A, Biersack B, Li Y, Kong D, Bao B, Schobert R, et al. Deregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathways by isoflavones and its implication in cancer treatment. Anticancer Agents Med Chem 2013; 13(7): 1014-1024. PMID: 23272911.

38- Zhu ML, Zhang PM, Jiang M, Yu SW, Wang L. Myricetin induces apoptosis and autophagy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signalling in human colon cancer cells. BMC Complement Med Ther 2020; 20(1): 209. PMID: 32631392.

39- Kumar BH, Manandhar S, Choudhary SS, Priya K, Gujaran TV, Mehta CH, et al. Identification of phytochemical as a dual inhibitor of PI3K and mTOR: a structure-based computational approach. Mol Divers 2023; 27(5): 2015-2036. PMID: 36244040.

40- Crane C, Panner A, Pieper RO, Arbiser J, Parsa AT. Honokiol-mediated inhibition of PI3K/mTOR pathway: a potential strategy to overcome immunoresistance in glioma, breast, and prostate carcinoma without impacting T cell function. J Immunother 2009; 32(6): 585-592. PMID: 19483651.

41- Ma L, Zhu Y, Fang S, Long H, Liu X, Liu Z. Arenobufagin induces apoptotic cell death in human non-small-cell lung cancer cells via the Noxa-related pathway. Molecules 2017; 22(9): 1525. PMID: 28892004.

42- Demir K, Turgut R, Şentürk S, Işıklar H, Günalan E. The therapeutic effects of bioactive compounds on colorectal cancer via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: a critical review. Food Sci Nutr 2024; 12(12): 9951-9973. PMID: 39644770.

43- Narayanankutty A, Nambiattil S, Mannarakkal S. Phytochemicals and nanoparticles in the modulation of PI3K/Akt/mTOR kinases and its implications in the development and progression of gastrointestinal cancers: a review of preclinical and clinical evidence. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2023; 18(3): 307-324. PMID: 35692145.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31 ]