SJKUMS
Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences
No.3/ Aug-Sep 2026;31(3):204-214
DOI:10.22034/31.3.204
https://sjku.muk.ac.ir



Original Article

In Vitro Investigation of Synergistic Effects of Sophoraflavanone G Extracted from *Sophora pachycarpa* in Combination with Cisplatin/Docetaxel on Oral Squamous Cell Carcinoma

Manouchehr Teymouri[1,2#], Negar Abdolahzadeh[3#], Saied Mahmoodi[4], Fatemeh Didari Meymand[4], Milad Iranshahy[5], Javid Rasekhi[4], Mahla Abdari[6], Alireza Afshari-Safavi[7], Javad Hashemi[8], Fahimeh Khaghani[4*], Samaneh Mollazadeh[1,9*]

1. Natural Products and Medicinal Plants Research Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
2. Department of Medical Nanotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Sciences, Bojnurd, Iran
3. Department of Advanced Technologies, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
4. School of Dentistry, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
5. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
6. Comprehensive Research Laboratory, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
7. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
8. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran
9. Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Sciences, Bojnurd, Iran

Article history:
Received: May 28, 2024
Revised: October 1, 2025
Accepted: January 13, 2026
e-Published: September 06, 2026

***Corresponding author(s):** Fahimeh Khaghani, School of Dentistry, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

E-mail: f.khaghani@nkums.ac.ir

****Samaneh Mollazadeh, Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

E-mail: samanehmollazadeh@yahoo.com

#Co-First author(s): Manouchehr Teymouri, Department of Medical Nanotechnology, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Negar Abdolahzadeh, Department of Advanced Technologies, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnurd, Iran

Abstract

Background and Aim: Oral squamous cell carcinoma is the most common neoplasm in the oral cavity, accounting for 90% of all oral cavity cancers. Natural compounds have been shown to exert significant anticancer effects on malignant cells. Amongst Sophora species, *Sophora pachycarpa*, a source of flavonoid compounds such as sophoraflavanone G (SG), possesses a wide range of biological properties, including anticancer effects. Therefore, this study investigated the cytotoxic effects of SG extracted from *S. pachycarpa,* in combination with cisplatin or docetaxel, on oral squamous cell carcinoma cells.

Materials and Methods: SG was extracted from *S. pachycarpa* with more than 95% purity. The MTT assay was used to determine the cytotoxic effects of the drugs. To investigate the combinatorial effects of SG and drugs on KB cells, the combination index (CI) was evaluated using CompuSyn software.

Results: SG exhibited considerable cytotoxic effects on KB cells compared with HEK-293 cells. Unlike normal cells, this compound enhanced the anticancer activity of cisplatin/docetaxel against KB cells. The combination index showed that SG and cisplatin/docetaxel at low combination concentrations produced synergistic cytotoxic effects on KB cells, with values between 0.3 and 0.4. Alongside, SG+cisPt/DTX caused noticeable morphological changes that could be considered an apoptotic indicator.

Conclusion: These results suggest the potential of SG to enhance the anticancer activity of cisplatin/docetaxel against KB cell lines. It also reduces the cytotoxic effects of cisPt/DTX on HEK-29 cells. Therefore, SG could be a promising candidate for the targeted treatment of oral cancer.

Keywords: Cell Cytotoxicity, Cisplatin, Combinational Effects, Docetaxel, KB Cell Line, Sophoraflavanone G, *Sophora pachycarpa*, Squamous Cell Carcinoma

Please cite this article as follows: Teymouri M, Abdolahzadeh N, Mahmoodi S, Didari Meymand F, Iranshahy M, Rasekhi J, Abdari M, Afshari-Safavi A, Hashemi J, Khaghani F, Mollazadeh S. In Vitro Investigation of Synergistic Effects of Sophoraflavanone G Extracted from *Sophora pachycarpa* in Combination with Cisplatin/Docetaxel on Oral Squamous Cell Carcinoma. SJKUMS. 2026;31(3):204-214.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

Copyright © 2026 Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite

SJKUMS
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان
دوره ۳۱، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۵،صفحات: ۲۰۴-۲۱۴
DOI:10.22034/31.3.204
https://sjku.muk.ac.ir



مقاله پژوهشی اصیل

بررسی آزمایشگاهی اثرات سمیت سینرژیک Sophoraflavanone G استخراج‌شده از *Sophora pachycarpa* و داروی سیس‌پلاتین و دوستاکسل بر کارسینومای سلول سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان

منوچهر تیموری[۱،۲#]، نگار عبدالله‌زاده[۳#]، سعید محمودی[۴]، فاطمه دیداری میمند[۴]، میلاد ایرانشاهی[۵]، جاوید راسخی[۴]، مهلا آبداری[۶]، علیرضا افشاری صفوی[۷]، جواد هاشمی[۸]، فهیمه خاقانی[۴*]، سمانه ملازاده[۱،۹*]

۱. مرکز تحقیقات فرآورده‌های طبیعی و گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۲. گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۳. گروه فناوری‌های نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۴. دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۵. گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۶. آزمایشگاه جامع تحقیقات، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۷. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۸. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
۹. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۰۸
ویرایش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۹
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲۳
انتشار: ۱۴۰۵/۰۶/۱۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

*نویسندگان مسئول: فهیمه خاقانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
ایمیل: jafar.salimian@gmail.com
**سمانه ملازاده، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران
ایمیل: samanehmollazadeh@yahoo.com
#نویسندگان اول مشترک: منوچهر تیموری، گروه نانوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

نگار عبدالله‌زاده، گروه فناوری‌های نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: کارسینوم سلول سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان شایع‌ترین نئوپلاسم سرطان‌های سر و گردن است که بیش از ۹۰ درصد از تمام سرطان‌های حفرهٔ دهان را شامل می‌شود. نشان داده شده است که ترکیبات طبیعی اثرات ضدسرطانی قابل‌توجهی روی سلول‌های بدخیم دارند. از این میان، *Sophora pachycarpa* یکی از منابع ترکیبات فلاونوئیدی مانند sophoraflavanone G (SG) است که دارای طیف وسیعی از خواص بیولوژیکی ازجمله اثرات ضدسرطانی است. بنابراین، این مطالعه به‌منظور بررسی اثرات سیتوتوکسیک SG استخراج‌شده از *S. pachycarpa* در ترکیب با داروی سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل روی سلول‌های کارسینومای سلول سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان (سلول‌های KB) در شرایط برون‌تنی طراحی و انجام شد.

مواد و روش‌ها: SG از *S. pachycarpa* با خلوص بیش از ۹۵ درصد استخراج شد. برای تعیین اثرات سیتوتوکسیک داروها از روش MTT استفاده شد. برای بررسی اثرات ترکیبی SG و سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل روی سلول‌های KB، شاخص ترکیبی (CI) داروها ازطریق نرم‌افزار CompuSyn مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد SG اثرات سیتوتوکسیک قابل‌توجهی روی سلول‌های KB در مقایسه با HEK-293 دارد. برخلاف سلول‌های نرمال، این ترکیب فعالیت ضدسرطانی سیس‌پلاتین/دوستاکسل را دربرابر سلول‌های KB افزایش داد. SG و سیس‌پلاتین/دوستاکسل در غلظت‌های ترکیبی پایین، اثرات هم‌افزایی قابل‌قبولی بر سلول‌های KB با شاخص ترکیبی بین ۰/۳۳-۰/۴۳ ایجاد کردند. در کنار آن، ترکیب دارو و ماده تغییرات مورفولوژیکی قابل‌توجهی ایجاد کرد که احتمالا می‌توان آن را به‌عنوان شاخص آپوپتوز در نظر گرفت.

نتیجه‌گیری: درمجموع، SG می‌تواند کاندید مناسبی برای درمان هدفمند سرطان دهان معرفی شود.

واژگان کلیدی: *Sophora pachycarpa*، Sophoraflavanone G، سیس‌پلاتین، دوستاکسل، کارسینوم سلول سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان، ردهٔ سلولی KB، سمیت سلولی، اثرات ترکیبی

استناد: تیموری، منوچهر؛ عبدالله‌زاده، نگار؛ محمودی، سعید؛ دیداری میمند، فاطمه؛ ایرانشاهی، میلاد؛ راسخی، جاوید؛ آبداری، مهلا؛ افشاری صفوی؛ علیرضا؛ هاشمی، جواد؛ خاقانی، فهیمه؛ ملازاده، سمانه. بررسی آزمایشگاهی اثرات سمیت سینرژیک Sophoraflavanone G استخراج‌شده از *Sophora pachycarpa* و داروی سیس‌پلاتین و دوستاکسل بر کارسینومای سلول سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بهار ۱۴۰۵؛۳۱(۳):۲۰۴-۲۱۴.

مقدمه

سرطان دهان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها و یکی از ده علت اول مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. این سرطان سالانه باعث

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

ابتلای ۵۳هزار نفر و مرگ ۱۰۷۵۰ نفر می‌شود [۱]. در بین انواع سرطان‌های دهان، کارسینوم سلول سنگ‌فرشی (oral squamous cell carcinoma، OSCC) بالاترین شیوع و میزان بقای کمی دارد، به‌طوری‌که اگر این نوع سرطان به غدد لنفاوی گسترش یابد، میزان بقا در ۵۰٪ بیماران به کمتر از پنج سال کاهش می‌یابد. با توجه به آمار بالای ابتلای سالانه به سرطان‌های سر و گردن، عوارض نامطلوب داروهای شیمی‌درمانی در بیماران و مقاومت دارویی نسبت به برخی داروها [۳, ۲]، تحقیقات در خصوصِ یافتن داروهای ضدسرطانی جدید ضروری است.

طی سالیان اخیر، مطالعات متعددی جهت ارزیابی اثر ترکیبات گیاهی مختلف روی سلول‌های سرطانی حفرهٔ دهان صورت گرفته است. گیاهان و متابولیت‌های ثانویهٔ متنوع آنها، منابع جالبی برای مطالعه و تولید داروهای ضدسرطانی هستند. جنس Sophora از خانوادهٔ Fabaceae شامل ۵۲ گونه است که اغلب آنها ازجمله *S. pachycarpa* (تلخ‌بیان) در آسیا یافت می‌شوند [۴]. تلخ‌بیان ترکیبات شیمیایی مختلفی ازجمله آلکالوئیدهای کوئینولیزیدین، فلاونوئیدها و گلوکوزیدهای استروئیدی دارد [۵]. این جنس منبع غنی از فلاونوئیدهای پرنیله ازجمله سوفورا فلاوانون جی (sophoraflavanone G، SG) است [۶]. پرنیلاسیون باعث افزایش لیپوفیلیسیتی ساختار فلاونوئیدها شده و تمایل ترکیب را به دیواره‌های سلولی افزایش داده و درنتیجه، باعث افزایش اثرات بیولوژیک ترکیبات فلاونوئید پرنیله نسبت به انواع بدون استخلاف پرنیله می‌شود [۷]. اگرچه، پرنیلاسیون باعث کاهش جذب پلاسمایی این ترکیبات می‌شود، اما این ترکیبات با سرعت کمتری از سلول خارج می‌شوند و به همین دلیل تجمع بالاتری در بافت‌ها داشته و به همین دلیل اثرات بیولوژیک قوی‌تری از خود نشان می‌دهند [۸]. این ترکیب اثرات فارماکولوژی متنوعی ازجمله توانایی مهار سلول‌های سرطانی ازجمله ریه، پستان و لوکمی را دارد، که این اثر ضدسرطانی ازطریق اهداف، مسیرها و مکانیسم‌های متعددی اعمال می‌شود [۶]. ازجملهٔ این مسیرها می‌توان به مهار رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی ازطریق کاهش بیان EGFR که منجر به سرکوب مسیر PI3K/Akt می‌شود اشاره نمود [۹].

باوجود اینکه برخی مطالعات اثرات مهاری سوفورا فلاونون جی (SG) را علیه پیشروی سلول‌های سرطانی مختلف نشان داده‌اند، تا به امروز هیچ مطالعه‌ای به ارزیابی سوفورا فلاوانون جی در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی روی کارسینومای سلول‌های سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان نپرداخته است. بنابراین، این مطالعه با هدف ارزیابی اثر سمیت سلولی سوفورا فلاوانون جی استخراج‌شده از *S. pachycarpa* در ترکیب با داروی سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل روی کارسینومای سلول‌های سنگ‌فرشی حفرهٔ دهان در شرایط برون‌تنی طراحی شده است.

روش کار

استخراج و خالص‌سازی ترکیب

گیاه *Sophora pachycarpa* (منطقهٔ کلات، خراسان رضوی) جمع‌آوری شده و با شمارهٔ هرباریومی ۱۳۲۷۵ در هرباریوم دانشکدهٔ داروسازی مشهد شناسایی شد. سپس، عصارهٔ الکی ریشه گیاه تهیه شد. در ادامه، برای جداسازی ترکیب سوفورا فلاوانون جی از روش کروماتوگرافی استفاده گردید. برای تعیین ساختمان ترکیب از روش Nuclear magnetic resonance (NMR) Bruker AV) NMR، 300، آلمان) یک بعدی، به‌نام Proton nuclear magnetic resonance (^{1}H-NMR) استفاده شد. فایل ارسال‌شده به‌کمک نرم‌افزار MestreNova نسخهٔ ۱۴ مورد بررسی قرار گرفت و تعیین ساختمان مادهٔ خالص‌شده ازطریق تفسیر طیف و مقایسه با مطالعات پیشین انجام شد.

ارزیابی سمیت سلولی سوفورا فلاوانون جی در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی

در این مطالعه، دو ردهٔ سلولی HEK-293 و KB (انستیتوپاستور تهران، ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. HEK-293 ردهٔ سلولی نامیرا مشتق از سلول‌های جنینی کلیهٔ انسان است و در این مطالعه به‌عنوان سلول نرمال از آن استفاده شد. سلول‌های KB مربوط به مدل اسکواموس‌سل کارسینومای حفرهٔ دهان هستند. این سلول‌ها جزو ردهٔ سلولی انسانی و اپی‌تلیالی شکل هستند. این ردهٔ سلولی در محیط کشت Dulbeccos modified eagle medium – high glucose (DMEM-HG)، سرم جنینی گاوی ۱۰٪، پنی‌سیلین به‌میزان ۱۰۰ unit/ml، استرپتومایسین به‌میزان ۱۰۰ µg/ml در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد و فشار CO_2 پنج درصد کشت داده شدند. شایان ذکر است تمامی مواد لازم برای کشت سلول از شرکت گیبکوآمریکا خریداری شدند.

تیمار سلول‌ها

در این مرحله، به هر چاهک پلیت کشت ۹۶خانه‌ای (SPL، کره جنوبی) حاوی سلول غلظت‌های مختلفی از مادهٔ سوفورا فلاوانون جی (۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) [۱۰] و یا داروی سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل (۲.۵، ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر)[۱۱] اضافه شد و نمونه‌های تیمارشده به‌مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه شدند. ازآنجاکه DMSO که اثرات سیتوتوکسیک دارد، حلال مادهٔ سوفورا فلاوانون جی است، حذف اثرات سمی DMSO برای اطمینان از اثر ماده روی سلول‌ها ضروری است. بدین جهت، به‌ازای هر غلظت از سوفورا فلاوانون جی غلظت DMSO مشابه آن به‌عنوان کنترل منفی تهیه و بر سلول‌ها اثر داده شد. همچنین، گروهی از سلول‌ها در محیط کشت ساده به‌عنوان گروه کنترل (بدون تیمار) کشت داده شدند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

تعیین اثر مهاری با روش MTT

از تست MTT برای ارزیابی درصد زنده‌مانی سلول‌ها تحت‌تأثیر مواد مختلف ازجمله عصاره‌ها و ترکیبات گیاهی استفاده می‌شود که سبب دستیابیِ سریع به مقدار سمیت مواد و نیمه حداکثر غلظت بازدارندگی (IC50) (غلظتی که در آن نصف سلول‌ها از بین می‌روند) می‌شود. در این روش از نمک تترازولیوم با نام اختصاریِ MTT که اسم کامل آن نمک ۳-(۴,۵-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromide است، استفاده می‌شود. برای آماده‌سازی محلول MTT، ۵ mg از پودر MTT (Alfa aesar، چین) در ۱ ml محلول PBS حل شد و پس از به‌پایان‌رسیدن زمان تیمار سلول‌ها، ۲۰ µl از محلول MTT آماده شده به هر چاهک اضافه شد و پلیت به‌مدت ۴-۳ ساعت انکوبه شد. پس از اتمام انکوباسیون، محتویات چاهک‌های هر پلیت تخلیه شد و به هر یک ۱۰۰µl، DMSO اضافه شد تا کریستال‌های به‌وجودآمده در آن حل شوند. شدت رنگ ایجادشده با بهره‌گیری از دستگاه خوانشگر ELISA (BioTek، آلمان) در طول موج ۵۷۰ nm خوانده شد. این شدت به‌عنوان مقیاسی برای تعیین سمیت سلولی به‌کار گرفته می‌شود.

درصد زنده‌مانی سلول‌ها و تعیین غلظت مؤثر داروها

برای اندازه‌گیری درصد سلول‌های زنده در هر غلظت از ماده یا داروی مورد نظر، میانگین جذب نوری سلول‌های تیمارشده با غلظت مورد نظر بر میانگین جذب نوری حاصل از سلول‌های تیمارشده با میزان مشابه از حلال مورد نظر تقسیم شد و عدد به‌دست‌آمده در ۱۰۰ ضرب شد.

غلظت مؤثر داروها، توسط کمیتی به‌نام IC50 معرفی می‌شود. در این غلظت، تنها نیمی از سلول‌ها زنده هستند. در این مطالعه IC50 با استفاده از نرم‌افزار آماریِ GraphPad Prism 7.04 محاسبه شد. پس از تعیین IC50 داروها و ماده، به بررسی اثرات سینرژیسم آنها پرداخته شد.

بررسی اثر سینرژیستی ترکیب سوفورافلاوانون جی و داروها

پس از تعیین محدودهٔ غلظت مؤثر دارو و مادهٔ سوفورا فلاوانون جی روی سلول‌های سرطانی و به‌دست‌آوردن IC50، اثر سمیت سینرژیسم ماده+دارو ازطریق تیمار توأم براساس جدول ۱ بررسی شد. سپس، میزان زنده‌مانی سلول‌ها در غلظت‌های توأم طی سه بازهٔ زمانی (۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت) بررسی شد. در ادامه، اثر مادهٔ سوفورافلاوانون جی بر میزان افزایش سمیت سلولی داروها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی میزان اثرات سینرژیسم دارو+ماده از شاخصی به‌نام Combination Index (CI) و از نرم‌افزار CompuSyn استفاده شد. شایان ذکر است که برای حذف اثرات سمی DMSO، سلول‌ها در معرض DMSO به‌صورت توأم با دارو قرار گرفتند (DMSO+دارو).

جدول ۱. نسبت‌های ترکیبی غلظت‌های دارو+ مادهٔ مورد استفاده در مطالعه

نام دارو	غلظت ۱	غلظت ۲	غلظت ۳	غلظت ۴	غلظت ۵
سیس‌پلاتین (CDDP) یا دوستاکسل (DTX)	¼ IC50	½ IC50	IC50	2 IC50	4 IC50
(SG) Sophoraflavanone G	¼ IC50	½ IC50	IC50	2 IC50	4 IC50
CDDP+SG یا DTX+SG	غلظت۱+۱	غلظت۲+۲	غلظت۳+۳	غلظت۴+۴	غلظت۵+۵

بررسی تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های تیمارشده

تغییرات مورفولوژیکی ایجادشده در سلول‌های سرطانی تیمارشده با دارو، ماده و ترکیب دارو+ماده در غلظت و زمان بهینه نسبت به سلول‌های سالم تیمارشده با دارو، ماده و ترکیب دارو+ماده و سلول‌های تیمارنشده به‌کمک میکروسکوپ نوری (Olympus، ژاپن) بررسی و ثبت شد.

تحلیل آماری

میانگین زنده‌مانی سلول‌ها در غلظت‌ها و زمان‌های مختلف با استفاده از آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) تحلیل شد. اختلاف بین گروه‌ها با آزمون Tukey بررسی شد. نتایج به‌صورت Mean±SD ارائه گردیده و P≤۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد. از نرم‌افزار آماری Prism GraphPad نسخهٔ ۷/۰۴ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج

تعیین ساختار سوفورا فلاوانون جی

خلوص سوفورا فلاوانون جی استخراج‌شده بیش از ۹۵٪ بود و ساختار شیمیایی آن با ^{1}H-NMR تأیید شد (شکل ۱).

تعیین IC50 مادهٔ سوفورافلاوانون جی و دارو روی ردهٔ سلولی KB

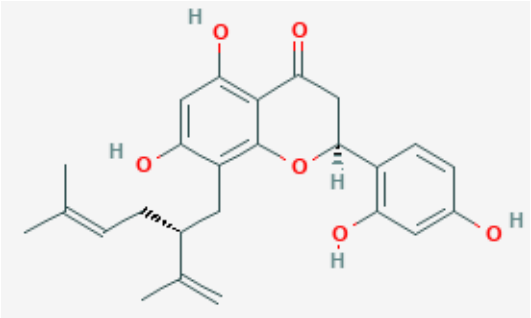
میزان IC50 ماده و دارو پس از انکوباسیون ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعته مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به IC50 ماده (۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و داروی سیس‌پلاتین (۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و یا دوستاکسل (۷۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، غلظت‌های ترکیبی براساس جدول ۱ تعیین شدند.

اثر سمیت سلولی دارو+ماده روی ردهٔ سلولی KB

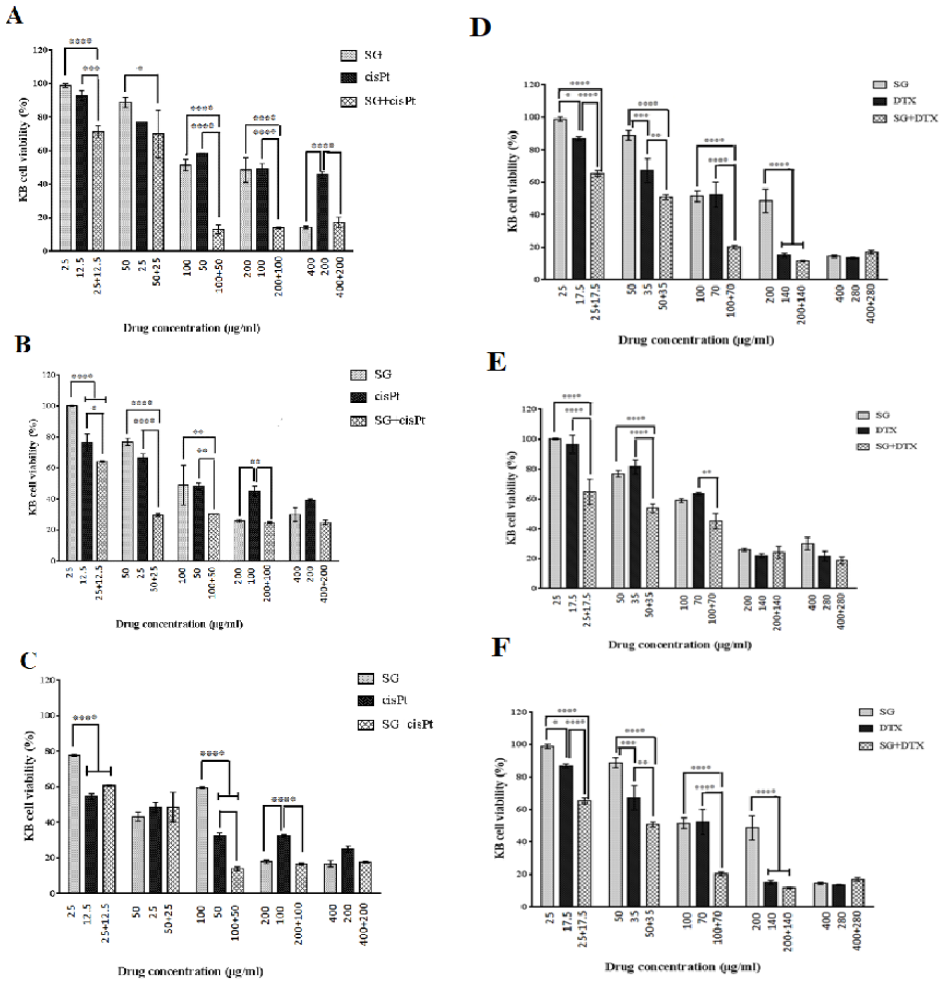
سلول‌ها (سرطانی و غیرسرطانی) در معرض غلظت‌های مختلف

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

سوفورافلاوانون جی، غلظت‌های متفاوتی از دارو و غلظت‌های ترکیبی مختلف سوفورافلاوانون جی + سیس‌پلاتین یا دوستاکسل قرار گرفتند (شکل ۲). سپس، میزان زنده‌مانی سلول‌ها پس از انکوباسیون ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعته با تست MTT مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل۲ نشان داده شده است، به‌طور کلی با افزایش غلظت سوفورافلاوانون جی درصد زنده‌مانی سلول‌های KB نیز کاهش قابل‌ملاحظه‌ای می‌یابد که نشان‌دهندهٔ اثر وابسته به دوز این ترکیب است. ازطرفی، نتایج حاصل از انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ ساعته نشان داد عملکرد غلظت‌های مشابه سوفورافلاوانون جی در ۷۲ ساعت بیشتر از ۲۴ و ۴۸ ساعت است، که نشان‌دهندهٔ اثر وابسته به زمان این ماده است. در مقایسه با دارو و ماده به‌تنهایی، تیمار ترکیبی دارو+ماده درصد زیست‌پذیری سلول‌های KB را به‌طور معنادار و قابل‌توجهی کاهش داد (شکل ۲). بررسی تیمار سلول‌ها با غلظت‌های متفاوت DMSO به‌تنهایی و در ترکیب با دارو (DMSO + دارو) نشان‌دهندهٔ عدم سمیت DMSO روی سلول‌های مورد بررسی در محدودهٔ غلظتی به‌کاررفته است (داده‌ها نشان داده نشده است).



شکل ۱. ساختار شیمیایی سوفورافلاوانون جی استخراج‌شده از *S. pachycarpa*



شکل ۲. درصد زنده‌مانی سلول‌های KB. سمیت سلولی غلظت‌های مختلف SG، cisPt و SG+cisPt بعد از ۲۴ (A)، ۴۸ (B) و ۷۲ (C) ساعت انکوباسیون و غلظت‌های مختلف SG، DTX و SG+DTX بعد از ۲۴ (D)، ۴۸ (E) و ۷۲ (F) ساعت انکوباسیون. *، **، *** و **** تفاوت معنادار (به‌ترتیب p<۰/۰۵،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

P<۰/۰۱، P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۰۰۱) را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. درصد زنده‌مانی سلول‌های تیمارشده به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار (SD) حاصل از سه آزمایش مستقل است. #میزان زنده مانی سلول‌ها در گروه کنترل ۱۰۰ درصد به‌دست آمد.

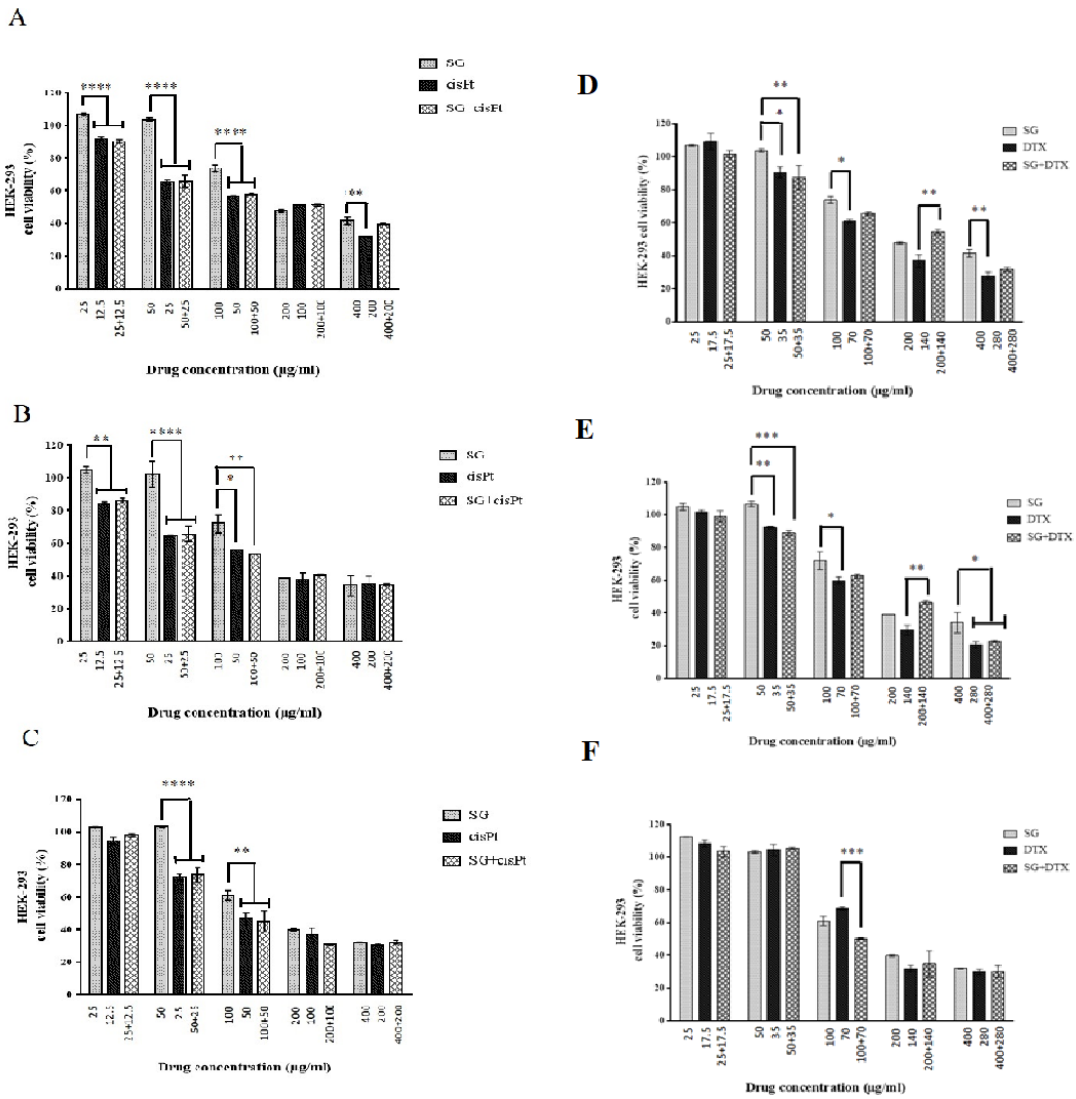
اثر سمیت سلولی دارو+ماده روی ردهٔ سلولی HEK-293

نتایج سمیت سلولی سوفورافلاوانون جی، دارو و دارو+ سوفورافلاوانون جی حاکی از آن بود که ماده و دارو در محدوده غلظتی به‌کار رفته تا حدودی اثرات سمیت سلولی معناداری روی سلول‌های نرمال دارند. با این وجود، در مقایسه با غلظت‌های مشابه به‌کاررفته روی سلول‌های KB این اثرات به‌مراتب کمتر است. همچنین، تأثیر توأم ماده+دارو روی سلول‌های نرمال مشابه اثر دارو بود، که نشان می‌دهد سمیت سلولی در غلظت‌های ترکیبی مربوط به اثر دارو است. به‌عبارت دیگر، اثرات سینرژیسم در تأثیر توأم دارو+ماده روی سلول‌های نرمال مشاهده نشد که نشان‌دهندهٔ اثرات حفاظتی سوفورافلاوانون جی در مقابل داروهای شیمی‌درمانی به‌کاررفته روی سلول نرمال مورد استفاده است (شکل ۳).

اثر غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی روی سمیت سلولی داروها

بررسی تأثیر توأم غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی با غلظت‌های متفاوت دارو روی سلول‌های KB نشان‌دهندهٔ افزایش سمیت سلولی دارو در حضور سوفورافلاوانون جی بود، به‌طوری‌که غلظت ۱۰۰ مادهٔ سوفورافلاوانون جی سمیت غلظت ۵۰ داروی سیس‌پلاتین را در حدود ۴۵٪ بعد از ۲۴ ساعت افزایش داد (P< ۰/۰۰۰۱) (شکل ۲، جدول ۲).

در گسترهٔ غلظت‌های مختلف داروها، بیشترین افزایش اثر داروی دوستاکسل در غلظت ترکیبی پس از ۲۴ ساعت در غلظت ۱۰۰ مادهٔ سوفورافلاوانون جی و همچنین در زمان ۴۸ ساعت در غلظت ۲۵ مادهٔ سوفورافلاوانون جی مشاهده گردید (p< ۰/۰۰۰۱) (شکل ۲، جدول ۳).



شکل ۳. درصد زنده‌مانی سلول‌های HEK-293. سمیت سلولی غلظت‌های مختلف SG، cisPt و SG+cisPt بعد از ۲۴ (A)، ۴۸ (B) و ۷۲ (C) ساعت انکوباسیون و غلظت‌های مختلف SG، DTX و SG+DTX بعد از ۲۴ (D)، ۴۸ (E) و ۷۲ (F) ساعت انکوباسیون. *، **، *** و **** تفاوت معنادار (به‌ترتیب

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

P<۰/۰۵، P<۰/۰۱، P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۰۰۱) را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. درصد زنده‌مانی سلول‌های تیمارشده به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار (SD) حاصل از سه آزمایش مستقل است. #میزان زنده مانی سلول‌ها در گروه کنترل ۱۰۰ درصد به‌دست آمد.

جدول ۲. میزان افزایش سمیت سلولی داروی سیس‌پلاتین (٪) در حضور غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی

Time (h)	درصد افزایش سمیت داروی سیس‌پلاتین				
	Cis +SG (12.5+25)	Cis +SG (25+50)	Cis +SG (50+100)	Cis +SG (100+200)	Cis +SG (200+400)
۲۴	۲۱/۵۷±۲/۹۸	۷/۰۵±۰/۰	۴۴/۸۵±۰/۴۹	۳۴/۷۵±۳/۶	۲۸/۲۵±۲/۱۲
۴۸	۱۲/۱±۵/۵۷	۳۶/۵۷±۲/۵	۱۷/۸۵±۲/۱۲	۲۰/۳۴±۳/۲۷	۱۴/۱۶±۰/۹۸
۷۲	-۶/۲۵±۱/۶۱	-۰/۱±۲/۷۶	۱۷/۳۷±۱/۹۱	۱۶/۲۳±۰/۶۵	۷/۵۷±۱/۸۴

غلظت دارو و ماده برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر است. داده‌ها میانگین±SD حاصل از سه تکرار است.

جدول ۳. میزان افزایش سمیت سلولی داروی دوستاکسل (٪) در حضور غلظت‌های متفاوت سوفورافلاوانون جی

Time (h)	درصد افزایش سمیت داروی دوستاکسل				
	SG+DTX (۱۷/۵+۲۵)	SG+DTX (۳۵+۵۰)	SG+DTX (۷۰+۱۰۰)	SG+DTX (۱۴۰+۲۰۰)	SG+DTX (۲۸۰+۴۰۰)
۲۴	۲۱/۶۵±۱/۳۱۲	۱۶/۵±۷/۴۲	۳۲/۰۸±۷/۶۴	۳/۳±۱/۲۵	-۳/۶۸±۰/۳۵
۴۸	۳۲/۰۳±۶/۰۰	۲۷/۷±۴/۷۸	۱۸/۱۵±۵/۸	۲/۰۳±۱/۳۲	-۲/۰۵±۳/۷۸
۷۲	۱۰/۸۳±۳/۲۷	۷/۲۶±۱/۴۸	۱۰/۸±۶/۲۶	۰/۰۲±۱/۱۲	-۴/۰۵±۱/۹۵

غلظت دارو و ماده برحسب میکروگرم در میلی‌لیتر است. داده‌ها میانگین±SD حاصل ازسه تکرار است.

بررسی اثرات سینرژیسم دارو و ماده روی سلول‌های KB

نتایج CI برای غلظت‌های ترکیبی مختلف SG+داروی سیس‌پلاتین در زمان‌های مختلف تیمار در جدول ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که در جدول مشخص شده است، پس از تیمار ۲۴ساعته با سیس پلاتین، بهترین CI (۰/۳۳) در غلظت ترکیبی IC50 دارو+ماده به‌دست آمده است. برای دوستاکسل (جدول ۵) بهترین CI (CI= ۰/۴۳) در غلظت ترکیبی $^1/_4$ IC50 ماده و دارو پس از ۴۸ ساعت به‌دست آمد و می‌توان نتیجه گرفت که قوی‌ترین اثر سینرژیستیک در این تیمار نمایان شده است. همچنین، مشخص شد که اثر هم‌افزایی با افزایش زمان انکوباسیون و افزایش غلظت ترکیبی تناسب ندارد و در غلظت‌های پایین و زمان انکوباسیون کمتر اثر هم افزایی بیشتری وجود دارد.

تغییرات مورفولوژیکی

تغییرات ایجادشده در سلول‌های سرطانی تیمارشده با دارو، ماده و دارو+ ماده در غلظت و زمان بهینه نسبت به سلول‌های تیمارشده با حلال DMSO (غلظت و زمان مشابه) به‌کمک میکروسکوپ نوری بررسی و ثبت گردید. نتایج نشان داد سلول‌های کنترل تاحدودی مشخصات مورفولوژیک طبیعی خود را حفظ کردند. مطالعهٔ سلول‌های KB تیمارشده با ترکیب مورد نظر یا دارو در غلظت بهینه منجر به درجات مختلفی از تغییرات مورفولوژیکی ازجمله ازدست‌دادن چسبندگی سلولی، گردشدن سلول، چروکیدگی سلولی، گرانوله‌شدن، واکوئله‌شدن سیتوپلاسم و تکه‌تکه‌شدن سلول را نشان داد. ازطرفی، تغییرات منجر به مرگ‌ومیر سلولی در سلول‌های تیمارشده با دارو+ماده به‌مراتب بیشتر بود (شکل ۴).

جدول ۴. میزان شاخص CI برای غلظت‌های ترکیبی مختلف ماده+سیس‌پلاتین در زمان‌های مختلف تیمار

Cis +SG (µg/ml)	Total Dose (µg/ml)	24 h	48 h	72 h
		CI Value	CI Value	CI Value
۱۲/۵+۲۵	۳۷/۵	۰/۵۲۱۵۲	۰/۶۵۳۳۷	۲/۲۴۳۵۸
۲۵+۵۰	۷۵/۰	۱/۰۰۵۳۵	۰/۳۰۳۰۵	۲/۴۲۶۷۸
۵۰+۱۰۰	۱۵۰/۰	**۰/۳۲۷۰۳**	۰/۶۰۶۱۱	۰/۵۴۵۸۰
۱۰۰+۲۰۰	۳۰۰/۰	۰/۶۸۷۰۸	۱/۰۱۵۹۷	۱/۴۴۰۷۶
۲۰۰+۴۰۰	۶۰۰/۰	۱/۵۷۱۱۲	۲/۰۳۱۹۴	۲/۸۸۱۵۲

CI<1 اثر داروی ترکیبی به‌صورت سینرژیسم است، CI=1 اثر داروی ترکیبی به‌صورت افزودنی است، CI>1 اثر داروی ترکیبی به‌صورت آنتاگونیسم است.

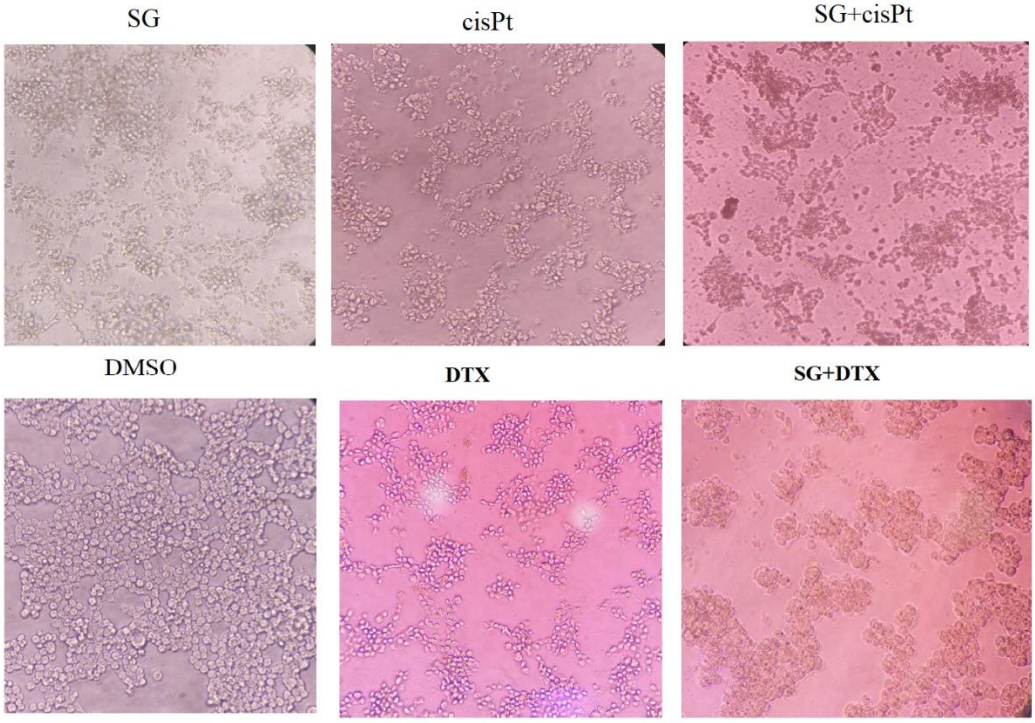
جدول ۵. میزان شاخص CI برای غلظت‌های ترکیبی مختلف ماده+دوستاکسل در زمان‌های مختلف تیمار

SG+DTX (µg/ml)	Total Dose (µg/ml)	24 h	48 h	72 h
		CI Value	CI Value	CI Value
۱۷/۵+۲۵	۴۲/۵	۰/۵۸۳۲۰	**۰/۴۲۹۱۰**	۰/۷۹۷۳۰
۳۵+۵۰	۸۵/۰	۰/۸۳۳۵۶	۰/۶۹۳۸۸	۱/۴۹۰۴۷
۷۰+۱۰۰	۱۷۰/۰	۰/۷۴۷۱۰	۱/۱۷۴۹۸	۲/۱۴۱۸۳

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

۱۴۰+۲۰۰	۳۴۰/۰	۱/۰۷۳۹۵	۱/۵۲۰۳۶	۰/۹۱۸۷۱
۲۸۰+۴۰۰	۶۸۰/۰	۲/۶۷۸۹۵	۲/۶۵۶۷۸	۲/۲۷۱۳۴

CI<1 اثر داروی ترکیبی به‌صورت سینرژیسم است، CI=1 اثر داروی ترکیبی به‌صورت افزودنی است، CI>1 اثر داروی ترکیبی به‌صورت آنتاگونیسم است.



شکل ۴. مورفولوژی سلول‌های KB. تیمار سلول‌های KB با SG، cisPt، SG+cisPt، DTX و SG+DTX در غلظت توکسیک بهینه در مقایسه با DMSO (بزرگ‌نمایی 200x).

بحث

سیس‌پلاتین خط اول درمان مقابله با سرطان‌های تومورهای جامد مثل سرطان پستان، تخمدان، مثانه، بیضه و سر و گردن است. مطالعات نشان داده‌اند سیس‌پلاتین تأثیر بسزایی در کنترل و حذف تومورهای این نوع سرطان‌ها دارند. بااین‌حال، سیس‌پلاتین عوارض کلیوی بالایی به‌همراه دارد که سبب می‌شود در دوز غیرسمی و در ترکیب با داروهای دیگر به‌کار رود [۱۲, ۱۳] . دوستاکسل یک عامل شیمی‌درمانی ضدمیتوزی قوی و از مشتقات نسل دوم تاکسان‌های نیمه‌سنتتیک است [۱۴]. باوجود استفادهٔ گسترده از این دارو در درمان سرطان‌های مختلف، این دارو باعث اثرات جانبی جدی ازجمله واکنش‌های ازدیاد حساسیت حاد، احتباس تجمعی مایعات، سمیت عصبی، نوتروپنی همراه با درد عضلانی، تنگی مجرای اشکی، سستی و عوارض دیگر می‌شود [۱۵]. بنابراین، اهمیت استفاده از این داروها در دوزهای غیرسمی از اهمیت قابل‌توجهی برخوردار است که نه‌تنها اثر درمانی ضدسرطانی آن را بهبود می‌بخشد، بلکه سبب کنترل عوارض آن نیز می‌شود [۱۶].

طی سالیان اخیر، مطالعات متعددی جهت ارزیابی اثر ترکیبات گیاهی مختلف روی سلول‌های سرطانی حفرهٔ دهان صورت گرفته است [۴]. سوفورافلاونون G ترکیبی فلاونوئیدی است که از گیاه تلخ‌بیان مشتق می‌شود. این ماده دارای خواص ضدالتهابی و ضدتوموری برجسته‌ای است. علاوه‌براین، این ترکیب تأثیر ضدسرطانی قابل‌توجهی در تومورهای جامد دارد [۱۷].

بر این اساس، مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی اثر سمیت SG در ترکیب با این دو دارو روی زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی KB طراحی و اجرا شد. اثرات سمیت توأم این داروها و SG در سلول‌های نرمال و سلول سرطانی KB با یکدیگر مقایسه و بررسی گردید. بنابر نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه، به‌نظر می‌رسد ترکیب SG با این داروها به بهبود درمان سرطان دهان منجر شود. همچنین، این ماده قادر است اثرات ضدسرطانی داروی سیس‌پلاتین و دوستاکسل را بهبود بخشد، درحالی‌که تا حدودی اثر سمیت دارو را بر ردهٔ سلولی نرمال کاهش می‌دهد. از آن جایی‌که، SG نسبت به داروها سمیت انتخابی بهتری داشت، ترکیب این ماده با این داروها می‌تواند باعث بهبود درمان شود. بررسی شاخص‌های ترکیبی (CI) نشان داد ترکیب سیس‌پلاتین و SG در غلظت‌های پایین می‌توانند اثرات ضدسرطانی همدیگر را تقویت کنند و به حذف بیشتر سلول‌های سرطانی KB منجر شوند. ازطرفی، مطالعهٔ ما بیانگر تغییرات مورفولوژیکی قابل‌توجه سلول‌های سرطانی KB پس از تیمار با غلظت IC50 ترکیب SG+cisPt و با غلظت ¼IC50 ترکیب SG+DTX بود، که این تغییرات به احتمال زیاد وابسته به فعال‌شدن مسیر آپوپتوز در این سلول‌ها است.

نقش سمیت SG در سلول‌های سرطانی دیگر نیز مشاهده شده است. هم‌راستا با نتایج مطالعهٔ حاضر، موسوی و همکاران در یک

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

مطالعه به بررسی اثرات سیتوتوکسیک SG بر رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی شامل A549, HeLa, HL-60, MCF-7, PC3 پرداختند و نشان دادند این ماده توانایی اعمال اثرات سیتوتوکسیک قوی روی ردهٔ سلول‌های سرطانی دارد و می‌تواند به‌عنوان عامل سینرژیسم در کنار داروهای شیمی‌درمانی عمل کند [۴].

در تأیید نتایج مطالعهٔ حاضر مبنی‌بر نقش سینرژیک ترکیب SG با داروهای شیمی‌درمانی دوستاکسل و سیس‌پلاتین علیه سلول سرطانی KB، مطالعات دیگر نیز نشان داده است که SG در ترکیب با سایر داروهای شیمی‌درمانی می‌تواند نقش سینرژیک در حذف سلول‌های سرطانی ایفا کند. برای مثال، مطالعات پیشین نشان داده است این ترکیب گیاهی به‌همراه داروی Sorafenib، که در درمان سرطان‌های پیشرفتهٔ کبدی به‌کار می‌رود، باعث اثرات سیتوتوکسیک سینرژیک علیه سلول‌های سرطان کبدی MHCC97H با خصوصیت متاستاتیک بالا می‌شود [۱۸].

همچنین، نشان داده شده است که کارآیی درمانی سیس‌پلاتین در ترکیب با سایر ترکیبات گیاهی بهبود می‌یابد. برای مثال، نشان داده شده است که ترکیب کورکومین، مادهٔ موثرهٔ زردچوبه، با سیس‌پلاتین نه‌تنها باعث افزایش فعالیت ضدسرطانی سیس‌پلاتین می‌شود، بلکه اثرات سمیت جانبی آن را کاهش می‌دهد [۱۹]. علاوه‌براین، اثرات هم‌افزایی سیس‌پلاتین و پیپرین در سلول MCF-7 سبب القای آپوپتوز می‌شود [۲۰]. در مطالعات دیگر نیز اثرات هم‌افزایی سیس‌پلاتین با *Phyllanthus emblica* و *Terminalia bellerica* [۲۱]، *Oldenlandia diffusa*، triptolide [۲۲] و برخی ترکیبات گیاهی دیگر نشان داده شده است.

مشابه نتایج مطالعهٔ حاضر، در مطالعهٔ پینمای (Pinmai) و همکاران به بررسی اثر هم‌افزایی *Phyllanthus emblica* و *Terminalia bellerica* با داروهای دوستاکسل و سیس‌پلاتین روی سلول‌های ردهٔ A549 (ردهٔ سلولی کارسینومای ریه) و HepG2 (ردهٔ سلولی کارسینومای کبد) پرداختند و مشخص شد که اثر مهاری داروهای ضدسرطانی توسط عصاره‌های *Phyllanthus emblica* و *Terminalia bellerica* تقویت می‌شود. شایان ذکر است که اثر هم‌افزایی مشاهده شده در نسبت‌های مختلف متفاوت بود [۲۱].

با توجه به اینکه استفاده از درمان‌های ترکیبی سبب بهبود مقاومت سلول‌های سرطانی به پاسخ می‌شود، استفادهٔ ترکیبی از دوستاکسل و کورکومین در سلول‌های سرطانی ردهٔ DU145 و PC3 (سرطان پروستات متاستاتیک) مورد بررسی قرار گرفته است و مشخص شده است که استفادهٔ ترکیبی کورکومین و دوستاکسل سبب تعدیل بیان RTKs، PI3K، phospho-AKT، NF-kappa B، P53 و COX-2 در سلول‌های DU145 و PC3 می‌شود. بدین ترتیب، رشد و تکثیر سلول‌ها مهار و آپوپتوز در سلول‌های سرطانی القا می‌شود [۲۳]. استفادهٔ ترکیبی داروهای شیمی‌درمانی با سایر عصاره‌های گیاهی در سایر رده‌های سرطانی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. به‌عنوان مثال، استفادهٔ ترکیبی از دوستاکسل و ترکیب کورکومین روی ردهٔ سلولی سرطان ریه [۲۴, ۲۵] ، سرطان تخمدان (ردهٔ سلولی A2780) [۲۶]، کارسینومای سلول‌های سنگ‌فرشی مری و سرطان پستان [۲۷] مورد بررسی قرار گرفته است. علاوه‌بر کورکومین، استفادهٔ ترکیبی دوستاکسل و Astragalus در سلول‌های سرطانی غیرکوچک ریه [۲۸]، ترکیب دوستاکسل و SH003 در سلول‌های سرطانی غیرکوچک ریه[۲۹] و سرطان پستان [۱۰] مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعهٔ ما، برخلاف سلول‌های سرطانی که اضافه‌کردن SG منجر به سمیت سینرژیک شد، در سلول نرمال HEK-293 ترکیب SG سمیت دوستاکسل و سیس‌پلاتین را به‌خصوص در غلظت‌های بالا کاهش داد و به‌عبارتی سلول‌های نرمال را دربرابر سمیت این داروها حفظ کرد. نتایج مشابهی از نقش محافظتی ترکیبات گیاهی دربرابر سمیت داروهای شیمی‌درمانی گزارش شده است [۳۰, ۳۱]. بااین‌حال، نتایج دیگر مطالعات نشان می‌دهد SG همیشه اثرات حفاظتی در سلول‌های نرمال ایفا نمی‌کند و باوجود اعمال اثرات سیتوتوکسیک روی سلول‌های سرطانی ممکن است اثرات سوء نیز روی سلول‌های نرمال اعمال کند [۱۰]. نتایج روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد ترکیب SG سبب افزایش ترانس آمینازهای کبدی در رت و آسیب کبدی در رت می‌شود [۳۲]. بنابراین، جهت بررسی سمیت ترکیب SG ضروری است که اثر این ترکیب روی سایر سلول‌ها به‌غیر از HEK-293 مورد بررسی قرار گیرد.

ازطرفی، نتایج مطالعهٔ تغییرات مورفولوژیکی در سلول‌های تیمارشده با SG نشان از القای تغییرات به‌نفع آپوپتوز بود. بنابراین، به‌احتمال زیاد SG ازطریق القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی از رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. با توجه به اثرات سمی ترکیب SG روی سلول‌های نرمال استفاده از این ترکیب در درمان سرطان نیازمند مطالعات بیشتری است.

مطالعات متعددی نشان می‌دهند که اثرات ضدسرطانی فلاونوئیدها ازجمله SG ازطریق مهار مسیر انتقال پیام PI3K/Akt است. تنظیم‌نبودن این مسیر به شروع پاسخ‌های متعددی مانند: رشد، تکثیر، بقا و تحرک سلولی و درنهایت، پیشرفت تومور منجر می‌شود. مطالعات مختلف نقش ضدسرطانی فلاونوئیدها را ازطریق سرکوب فعالیت آنزیم PI3k و سپس مهار فعالیت Akt نشان می‌دهد. عدم فعالیت این مسیر به مهار سایر مسیرهای انتقال پیام ازجمله مسیرهای mTOR و NF-kB منجر می‌شود. مهار فعالیت mTOR و NF-kB باعث کاهش رشد، تکثیر، تهاجم سلولی و متاستاز می‌شود. از سوی دیگر، آپوپتوز منجر به افزایش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک می‌شود. همچنین، کاهش فعالیت مسیر PI3K/Akt در سلول‌های اندوتلیال، آنژیوژنز را مهار می‌کند. فلاونوئیدها به‌عنوان ترکیبات فعالِ ضدسرطان، ازطریق تنظیم کاهشی مسیر PI3k/ Akt می‌توانند در پیشگیری و درمان سرطان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

مؤثر باشند [۳۳]. مشخص شده است که ترکیب SG سبب فعال‌شدن کاسپاز ۳ و ۹ وکاهش بیان BCL-2 و BCL-XL در سلول‌های HL-60 می‌شود [۱۷]. این ماده با هدف قراردادن مسیر EGFR–PI3K–AKT سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش سطح malondialdehyde و کاهش فعالیت سوپراکسید دسموتاز می‌شود که این موضوع سبب افزایش القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود [۳۴].

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، SG در ترکیب با سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل نقش درمانی داشت. ترکیب SG با سیس‌پلاتین و یا دوستاکسل در سلول سرطانی منجر به افزایش سمیت سلولی شد، درحالی‌که در سلول نرمال تاحدی سمیت سلولی را کاهش داد. کاهش سمیت SG+ سیس‌پلاتین یا دوستاکسل بر سلول نرمال نشان داد که اضافه‌شدن SG به رژیم درمانی دارویی سمیت دارو را در سلول‌های نرمال کاهش می‌دهد، درحالی‌که باعث حذف بیشتر سلول‌های سرطانی می‌شود.

محدودیت‌های انجام طرح

در این مطالعه، تأثیر ترکیب SG با دو داروی شیمی‌درمانی تنها در یک ردهٔ سلول سرطانی حفرهٔ دهان و یک سلول نرمال بررسی شد. اینکه ترکیب این دو چه تأثیری روی سلول‌های سرطانی دیگر دارد، یا اینکه آیا همین اثر محافظتی SG در سلول‌های نرمال دیگر در مقابل اثر سمی سیس‌پلاتین و دوستاکسل مشاهده خواهد شد یا خیر، سؤالی است که با توجه به محدودیت‌های زمانی و بودجه‌ای در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفت. همچنین، SG و سیس‌پلاتین و دوستاکسل در نسبت مشخصی با هم به‌کار رفته بودند و اینکه آیا نسبت‌های دیگر این دو دارو اثر مشابه یا متفاوتی در سلول‌های مورد مطالعه دارند یا خیر، در این مطالعه بررسی نشد. ازجمله محدودیت‌های دیگرِ این طرح استفاده‌نکردن از سلول‌های طبیعی حفرهٔ دهان به‌علت محدویت‌های بودجه‌ای و پیدانکردن ردهٔ سلولی مناسب بود. ازطرفی، با توجه به سمیت کلیوی داروهای شیمی‌درمانی، سلول‌های HEK-293 به‌عنوان ردهٔ سلولی نرمال در نظر گرفته شدند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی کمال و تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه به‌صورت *in vitro* طراحی و انجام شد و در تمامی مراحل انجام این پژوهش همهٔ اصول مطرح‌شده درخصوص اخلاق پژوهش رعایت شد. این مطالعه حاصل دو طرح پژوهشی مجزا (۴۰۰۰۱۹۲ ، ۴۰۰۰۱۹۳) با کدهای اخلاق اخذشده از کمیتهٔ اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی است (IR.NKUMS.REC.1400.165 ، IR.NKUMS.REC.1400.164).

تضاد منافع

تضاد منافعی وجود ندارد.

REFERENCES

1. Xing R, Zhang Y, Li C, Sun L, Yang L, Zhao J, et al. Interleukin-21 promotes osteoclastogenesis in RAW264.7 cells through the PI3K/AKT signaling pathway independently of RANKL. Int J Mol Med. 2016;38(4):1125-1134. [DOI:10.3892/ijmm.2016.2722.]
2. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol. 2009;20(3):556-563. [DOI:10.1093/annonc/mdn642.]
3. Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. Oral Oncol. 2004;40(2):207-213. [DOI:10.1016/j.oraloncology.2003.08.014.]
4. Mousavi SH, Motaez M, Zamiri-Akhlaghi A, Emami SA, Tayarani-Najaran Z. In-vitro evaluation of cytotoxic and apoptogenic properties of *Sophora pachycarpa*. Iran J Pharm Res. 2014;13(2):665-673. [Link]
5. Banan Khojasteh SM, Javanmard Khameneh R, Houresfand M, Dehghan G, Heidari R, Iranshahi M. Investigation in protective effects of *Sophora pachycarpa* extracts on serum levels of sex hormones, urea and uric acid in carbon tetrachloride-intoxicated male rats. J Med Plants. 2016;15(60):94-100. [Link]
6. Gao Y, Sun J, Li W, Deng W, Wang Y, Li X, et al. Sophoraflavanone G: A review of the phytochemistry and pharmacology. Fitoterapia. 2024;177:106080. [DOI:10.1016/j.fitote.2024.106080.]
7. van de Schans MGM, Bovee TFH, Stoopen GM, Lorist M, Gruppen H, Vincken JP. Prenylation and backbone structure of flavonoids and isoflavonoids from licorice and hop influence their phase I and II metabolism. J Agric Food Chem. 2015;63(49):10628-10640. [DOI:10.1021/acs.jafc.5b04703.]
8. Jung HA, Jin SE, Choi RJ, Manh HT, Kim YS, Min BS, et al. Anti-tumorigenic activity of sophoflavescenol against Lewis lung carcinoma in vitro and in vivo. Arch Pharm Res. 2011;34(12):2087-2099. [DOI:10.1007/s12272-011-1212-y.]
9. Jamshidi S, Eghbalian A, Shojaei S, Taherkhani A, Feizi-Dehnayebi M. Flavonoids as promising Akt1 inhibitors in cancer medicine: insights from molecular docking, dynamics, DFT calculations, and in vitro validation. Cancer Rep (Hoboken). 2025;8(8):e70315. [DOI:10.1002/cnr2.70315.]
10. Huang WC, Gu PY, Fang LW, Huang YL, Lin CF, Liou CJ. Sophoraflavanone G from Sophora flavescens induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells. Phytomedicine. 2019;61:152852. [DOI:10.1016/j.phymed.2019.152852.]
11. Shao Z, Pu F, Chen F, Chen S, Zhang Z, Wang B, et al. The synergistic anticancer effect of cisplatin combined with Oldenlandia diffusa in osteosarcoma MG-63 cell line in vitro. Onco Targets Ther. 2016;9:255-263. [DOI:10.2147/OTT.S90707.]
12. Aldossary SA. Review on pharmacology of cisplatin: clinical use, toxicity and mechanism of resistance of cisplatin. Biomed Pharmacol J. 2019;12(1):7-15.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI:10.13005/bpj/1608.]
13. Pompella A, Corti A, Visvikis A, Paolicchi L. Redox mechanisms in cisplatin resistance of cancer cells: the twofold role of gamma-glutamyltransferase 1 (GGT1). Front Oncol. 2022;12:920316. [DOI:10.3389/fonc.2022.920316.]
14. Couteau C, Chouaki N, Leyvraz S, Oulid-Aissa D, Lebecq A, Domenge C, et al. A phase II study of docetaxel in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Br J Cancer. 1999;81(3):457-462. [DOI:10.1038/sj.bjc.6690715.]
15. Baker J, Ajani J, Scotté F, Winther D, Martin M, Aapro MS, et al. Docetaxel-related side effects and their management. Eur J Oncol Nurs. 2009;13(1):49-59. [DOI:10.1016/j.ejon.2008.10.003.]
16. Oh GS, Kim HJ, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. Electrolyte Blood Press. 2014;12(2):55-65. [DOI:10.5049/EBP.2014.12.2.55.]
17. Li ZY, Huang WC, Tu RS, Gu PY, Lin CF, Liou CJ. Sophoraflavanone G induces apoptosis in human leukemia cells and blocks MAPK activation. Am J Chin Med. 2016;44(1):165-176. [DOI:10.1142/S0192415X16500117.]
18. Zhu XF, Sun ZL, Ma J, Hu B, Yu MC, Liu XJ, et al. Synergistic anticancer effect of flavonoids from Sophora alopecuroides with sorafenib against hepatocellular carcinoma. Phytother Res. 2023;37(2):903-919. [DOI:10.1002/ptr.7637.]
19. Sun CY, Zhang QY, Zheng GJ, Feng B. Phytochemicals: current strategy to sensitize cancer cells to cisplatin. Biomed Pharmacother. 2019;110:518-527. [DOI:10.1016/j.biopha.2018.12.010.]
20. Fattah A, Morovati A, Niknam Z, Mashouri L, Asadi A, Rizi ST, et al. The synergistic combination of cisplatin and piperine induces apoptosis in the MCF-7 cell line. Iran J Public Health. 2021;50(5):1037-1047. [DOI:10.18502/ijph.v50i5.6121.]
21. Pinmai K, Chunlaratthanabhorn S, Ngamkitidechakul C, Soonthornchareon N, Hahnvajanawong C. Synergistic growth inhibitory effects of Phyllanthus emblica and Terminalia bellerica extracts with conventional cytotoxic agents: doxorubicin and cisplatin against human hepatocellular carcinoma and lung cancer cells. World J Gastroenterol. 2008;14(10):1491-1497. [DOI:10.3748/wjg.14.1491.]
22. Li CJ, Chu CY, Huang LH, Wang MH, Sheu LF, Yeh JI, et al. Synergistic anticancer activity of triptolide combined with cisplatin enhances apoptosis in gastric cancer in vitro and in vivo. Cancer Lett. 2012;319(2):203-213. [DOI:10.1016/j.canlet.2012.01.006.]
23. Banerjee S, Singh SK, Chowdhury I, Lillard JW Jr, Singh R. Combinatorial effect of curcumin with docetaxel modulates apoptotic and cell survival molecules in prostate cancer. Front Biosci (Elite Ed). 2017;9:235-245. [Link]
24. Zhu X, Yu Z, Feng L, Deng L, Fang Z, Liu Z, et al. Chitosan-based nanoparticle co-delivery of docetaxel and curcumin ameliorates anti-tumor chemoimmunotherapy in lung cancer. Carbohydr Polym. 2021;268:118237. [DOI:10.1016/j.carbpol.2021.118237.]
25. Yin H, Guo R, Xu Y, Zheng Y, Hou Z, Dai X, et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2012;44(2):147-153. [DOI:10.1093/abbs/gmr106.]
26. Hu Y, Ran M, Wang B, Lin Y, Cheng Y, Zheng S. Co-delivery of docetaxel and curcumin via nanomicelles for enhancing anti-ovarian cancer treatment. Int J Nanomedicine. 2020;15:9703-9715. [DOI:10.2147/IJN.S274083.]
27. Ye X, Chen X, He R, Meng W, Chen W, Wang F, et al. Enhanced anti-breast cancer efficacy of co-delivery liposomes of docetaxel and curcumin. Front Pharmacol. 2022;13:969611. [DOI:10.3389/fphar.2022.969611.]
28. Cassileth BR, Rizvi N, Deng G, Yeung KS, Vickers A, Guillen S, et al. Safety and pharmacokinetic trial of docetaxel plus an Astragalus-based herbal formula for non-small cell lung cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;65(1):67-71. [DOI:10.1007/s00280-009-1003-z.]
29. Jeong MS, Lee KW, Choi YJ, Kim YG, Hwang HH, Lee SY, et al. Synergistic antitumor activity of SH003 and docetaxel via EGFR signaling inhibition in non-small cell lung cancer. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8405. [DOI:10.3390/ijms22168405.]
30. Zheng Z, Ma Y, Wang L, Deng H, Wang Z, Li J, et al. Chinese herbal medicine Feiyanning cooperates with cisplatin to enhance cytotoxicity to non-small-cell lung cancer by inhibiting protective autophagy. J Ethnopharmacol. 2021;276:114196. [DOI:10.1016/j.jep.2021.114196.]
31. Huang C, Yu Y. Synergistic cytotoxicity of β-elemene and cisplatin in gingival squamous cell carcinoma by inhibition of STAT3 signaling pathway. Med Sci Monit. 2017;23:1507-1513. [DOI: 10.12659/MSM.903783.]
32. You Q, Cheng N, Ni X. Identifying 2 prenylflavanones as potential hepatotoxic compounds in the ethanol extract of Sophora flavescens. J Food Sci. 2013;78(11):T1830-T1834. [DOI:10.1111/1750-3841.12275.]
33. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J. Flavonoids as anticancer agents. Nutrients. 2020;12(2):457. [DOI:10.3390/nu12020457.]
34. Cheng W, Liu D, Guo M, Li H, Wang Q. Sophoraflavanone G suppresses the progression of triple-negative breast cancer via the inactivation of EGFR-PI3K-AKT signaling. Drug Dev Res. 2022;83(5):1138-1151. [DOI:10.1002/ddr.21938.]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]