·实验研究·

姜黄素同轴载药复合纤维膜的质量及功效评价研究

季　杨,刘明霞,王宇宁,卫广超,潘　昊*
(辽宁大学药学院,沈阳 110031)

[摘要]　**目的**:设计一种具有核壳结构的同轴载药复合纤维膜。采用静电纺丝和喷雾技术制备获得了同轴载药纤维膜,以实现促进伤口愈合和抑菌的效果。**方法**:对制备的复合纤维膜进行理化性质表征、质量控制以及体内外功效评价。**结果**:观察到同轴纳米纤维具有明显的核壳结构,表现出优异的抑菌效果。通过HE染色、血管内皮生长因子(VEGF)免疫组化证明同轴载药复合纤维膜能够促进胶原合成,加速新生血管生成以及促进伤口愈合。**结论**:所制备的同轴载药复合纤维膜各项测定结果均符合要求,可达到促进伤口愈合并抑制细菌的效果,为新型伤口敷料的研发提供了新的思路。

[关键词]　姜黄素;静电纺丝技术;抑菌;复合纤维膜;伤口敷料
[中图分类号]　R943　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003－3734(2026)13－1426－06

Quality and efficacy evaluation of curcumin-coaxial drug-loaded composite fibrous membranes

JI Yang, LIU Ming-xia, WANG Yu-ning, WEI Guang-chao, PAN Hao*
(*School of Pharmacy*, *Liaoning University*, *Shenyang* 110031, *China*)

[**Abstract**]　**Objective**: To design a coaxial drug-loaded composite fiber membrane with a core-shell structure. The coaxial drug-loaded fiber membrane was fabricated using electrospinning and electrospraying techniques, achieving satisfactory quality with demonstrated efficacy in promoting wound healing and antibacterial activity. **Methods**: Physicochemical characterization, quality control, and *in vitro* and *in vivo* efficacy evaluation were conducted on the fabricated composite fiber membrane. **Results**: The coaxial nanofibers exhibited a distinct core-shell structure and excellent antibacterial efficacy. H&E staining and VEGF immunohistochemistry confirmed that the coaxial drug-loaded composite fiber membrane promoted collagen synthesis, accelerated neovascularization, and facilitated wound healing. **Conclusion**: The prepared coaxial drug-loaded composite fiber membrane meets all the testing requirements and can effectively promote wound healing and inhibit bacteria, providing a new approach for the development of novel wound dressings.

[**Key words**]　curcumin; electrospinning technology; bacteriostasis; composite fibrous membrane; wound dressing

静电纺丝技术是一种利用高压静电场制备纳米纤维的方法,其基本装置包括射流单元、高压电源和接收装置[1]。射流装置的设计多样,包括单轴针头、同轴针头、多针头和Janus结构等形式[2]。影响静电纺丝效果的主要参数包括溶液参数、工艺参数、环境参数[3]。本研究采用静电纺丝技术制备的纤

[基金项目]　2024年度辽宁省教育厅基本科研项目(理工类)(LJ212410140024)
[作者简介]　季杨,女,硕士研究生,主要从事静电纺丝制备纳米载药纤维膜及其促伤口愈合性能研究。E-mail: yangj200211@163.com。
[通讯作者]　*潘昊,男,博士,副教授,主要从事药物新剂型新技术的开发与研究。E-mail: haopan0330@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.13.012

维具有高比表面积和良好的孔隙结构,不仅能够促进细胞的黏附与增殖、促进伤口愈合,还具有良好抗菌作用。

姜黄素(curcumin,CUR)是从姜黄根茎中提取的天然多酚类化合物,具有多种药理活性,包括抗炎、抗氧化、抗菌和调节自噬的作用,因其可以清除自由基、促进成纤维细胞的分裂和增殖,从而促进创面愈合,故被用作伤口敷料[4]。但 CUR 水溶性较差,难以发挥良好的伤口治疗效果。

本研究采用静电纺丝技术构建以同轴载药的具有核壳结构的复合纤维膜[5]:核层负载药物姜黄素,以提高其溶解度并促进伤口愈合;壳层加入纳米氧化锌,达到抑菌抗炎的效果。为进一步增强疏水性,在纤维膜外表面采用静电喷雾技术构建一层聚己内酯(PCL)防水微球层。对所制备的同轴载药复合纤维膜进行了体内外质量评价,验证其促进伤口愈合与抑菌的作用。

材料与方法

1 仪器

XS105DU 十万分之一电子天平(瑞士 METTLER TOLEDO 公司);ET－2 静电纺丝机(北京永康乐业科技发展有限公司);SU8010 扫描电子显微镜(SEM,日立公司);JEM－1200EX 透射电子显微镜(TEM,日本 JEOL 公司);CKX41 光学倒置显微镜(日本 Olympus 公司);Donatello 脱水机(意大利 DIAPATH 公司);JBP5 包埋机(武汉俊杰电子有限公司);RM2016 病理切片机(上海徕卡仪器有限公司);Giotto 染色机(意大利 DIAPATH 公司)。

2 试剂

CUR(纯度 98%,批号:C11599369,上海麦克林生化科技有限公司);纳米氧化锌(ZnO,上海麦克林生化科技有限公司);PCL(瑞典 Perstorp 公司);聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30,安徽山河药用辅料有限公司);二甲基亚砜(DMSO,天津永大化学试剂有限公司);二氯甲烷(DCM,天津富宇精细化工有限公司)。

3 动物

健康雄性 SD 大鼠 20 只,体重在(200 ± 30) g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司,生产许可证号为 SCXK(辽)2020-0001,动物实验伦理批号:202405201301。在整个实验过程中,所有实验动物均饲养于 SPF 级屏障环境中,室温 22 ℃、湿度 55%,并维持 12 h 光暗循环。所有实验动物均可自由获取标准饲料和饮用水。每个饲养笼内最多可饲养 5 只动物,笼内使用刨花垫料,每周更换 2 次。

4 方法

4.1 同轴载药复合纤维膜的制备

单轴核层载药纤维膜(F1):称取适量 PCL 溶于 DCM,配制质量分数为 35% 的 PCL 核层纺丝液。随后加入占纺丝液总质量 2% 的 CUR,并加入占纺丝液总质量 1% 的 DMSO 以改善静电纺丝过程。磁力搅拌至完全溶解后,进行静电纺丝制备。

同轴核/壳载药复合纤维膜(F2):核层纺丝液同 F1;壳层纺丝液称取适量的 PCL 和 PVP 溶于 DCM,加入 1% 的纳米氧化锌,混合均匀后得到含 PCL 40%、PVP 4% 的壳层纺丝液。将上述核层与壳层纺丝液分别装入相应注射器,进行同轴静电纺丝。采用静电喷雾技术,将 10% PCL 微球溶液喷覆在上述复合纤维膜表面,电喷时间为 40 min。

纺丝共同参数:纺丝过程在温度 25 ℃,相对湿度 30% 条件下进行;设置纺丝电压为 14 kV,核层与壳层纺丝液的推注速度分别为 0.2 和 0.4 mm·min^{-1},接收距离为 10 cm。最后,将制备的纤维膜置于 40 ℃ 干燥箱中 12 h,使残留的二氯甲烷完全挥发。

4.2 同轴载药复合纤维膜的表征与性质评价

4.2.1 SEM 分析　将适当尺寸的同轴载药复合纤维膜粘在铝板的导电胶布上,确保样品位于胶面范围内。在真空条件下,设置电流为 30 mA 进行充分喷金预处理。于 SEM 观察形貌并拍照记录。

4.2.2 TEM 分析　将铜网置于静电纺丝机中接受同轴纤维至完全覆盖。随后在真空条件下,以 30 mA 电流进行充分喷金预处理。于 TEM 下观察形貌并拍照记录。

4.3 同轴载药复合纤维膜的药效学研究

4.3.1 体外抑菌实验　采用琼脂平皿扩散法,用 1 L 超纯水溶解 5 g 酵母、10 g 蛋白胨、10 g NaCl,配制液体培养基。取 20 g 琼脂粉灭菌得到固体培养基[6]。向培养皿中加入 10 mL 培养基,接种 100 μL 的菌种,随后将直径为 1.5 cm 纤维膜圆片放于培养基表面,于培养箱中孵育 24 h 后观察抑菌圈。

4.3.2 大鼠烫伤模型的建立　取 20 只健康 SD 大鼠,用 20% 的乌拉坦麻醉液(5.0 mL·kg^{-1})腹腔注射麻醉,称重后固定,深度麻醉后背部脱毛处理。将直径为 1 cm 的金属棒置于 95 ℃ 水浴锅加热 3 min,

用均匀力度按压于大鼠背部 15 s,在大鼠脊柱两侧划分的 4 个区域平行操作 4 次[7]。取烫伤后的伤口切片进行染色,判断皮肤烫伤程度[8]。

4.3.3 大鼠的给药方案 大鼠皮肤创面依次给药:空白组为生理盐水、市售软膏组为积雪草软膏、对照制剂组(F1)为单轴载药纤维膜、制剂组(F2)为同轴载药复合纤维膜。在 d 1、d 4、d 8、d 14、d 21 直尺测量伤口面积,拍照记录愈合情况[9]。取大鼠烫伤处皮肤组织,浸泡于多聚甲醛溶液中 48 h 并密封,以备后续染色实验[10]。

4.3.4 伤口愈合的面积 每组大鼠烫伤 24 h 后的创面为初始面积(A_0)。然后在固定的天数测量伤口的面积(A_n),并拍照记录愈合情况[11]。伤口面积百分比的计算公式如下:

$$伤口面积/\% = A_n/A_0 \times 100\%$$

4.3.5 HE 染色法 分别取烫伤后 d 4、d 8、d 14、d 21 的创面组织固定于 4% 的多聚甲醛溶液中,进行石蜡包埋、切片、脱蜡,随后进行 HE 染色、酒精脱水,置于 HE 染液中染色。清洗切片后,用二甲苯透明后封固。最后于显微镜下观察并拍照。

4.3.6 免疫组化分析 取 d 8、d 21 的创面组织放在多聚甲醛中固定,包埋、切片后脱蜡。将皮肤切片抗原修复,用牛血清白蛋白溶液(BSA)进行封闭,依次滴加一抗和二抗后,进行显色和细胞核复染,用二甲苯透明后封固。使用显微镜观察皮肤切片进行拍照,分析愈合相关因子的表达情况。

结 果

1 同轴载药复合纤维膜的表征与性质评价结果

1.1 SEM 表征结果

纤维膜内表面纤维完整、粗细均匀、排列紧密,无串珠结构;外表面 PCL 微球分布均匀,复合纤维膜整体形态良好。纤维膜直径多数分布在 850 ~ 950 nm 范围,符合纳米纤维特征,结果如图 1 所示。

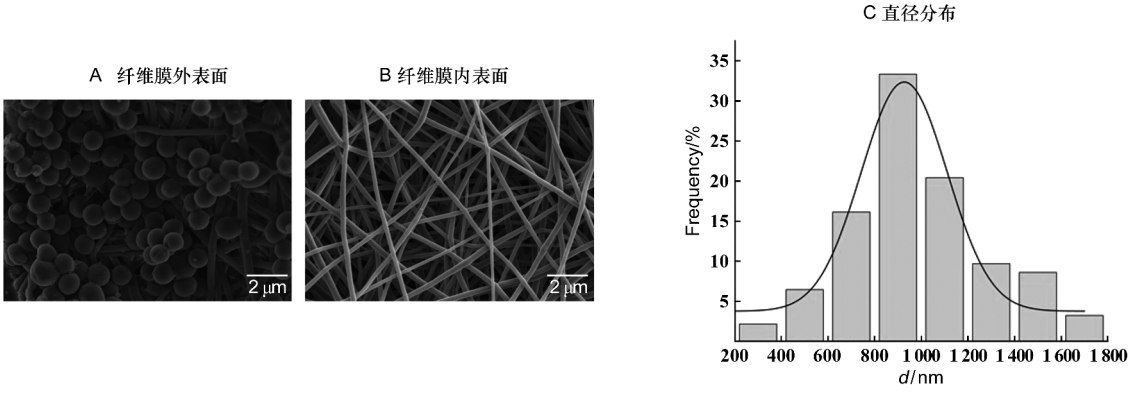


图 1 SEM 表征结果

1.2 TEM 表征结果

TEM 结果显示,同轴纤维呈现明显的核壳结构。最外层的壳层颜色较浅,直径为 953 nm;中间的核层颜色较深,直径为 491 nm,结果如图 2 所示。

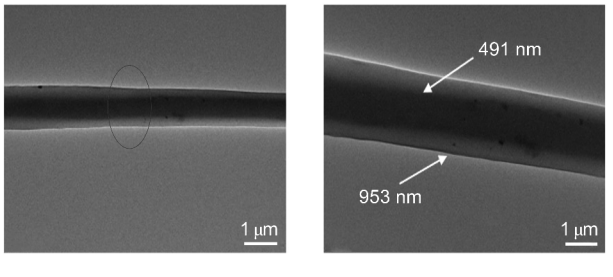


图 2 同轴电纺丝纤维的 TEM 研究

2 同轴载药复合纤维膜的药效学研究结果

2.1 体外抑菌效果

实验设计了 4 种同轴纤维膜:A(核层与壳层均不载药)、B(仅壳层载纳米氧化锌)、C(仅核层载药)、D(核层载药且壳层载纳米氧化锌)。由图 3 可以看出,未载纳米氧化锌的纤维膜无抑菌作用,而添加纳米氧化锌后对金黄色葡萄球菌(抑菌圈直径 49.3 mm)和大肠埃希菌(抑菌圈直径 20.7 mm)均产生抑制,说明纳米氧化锌的加入使纤维膜具有抑菌性能,且对金黄色葡萄球菌的抑制作用优于大肠埃希菌。

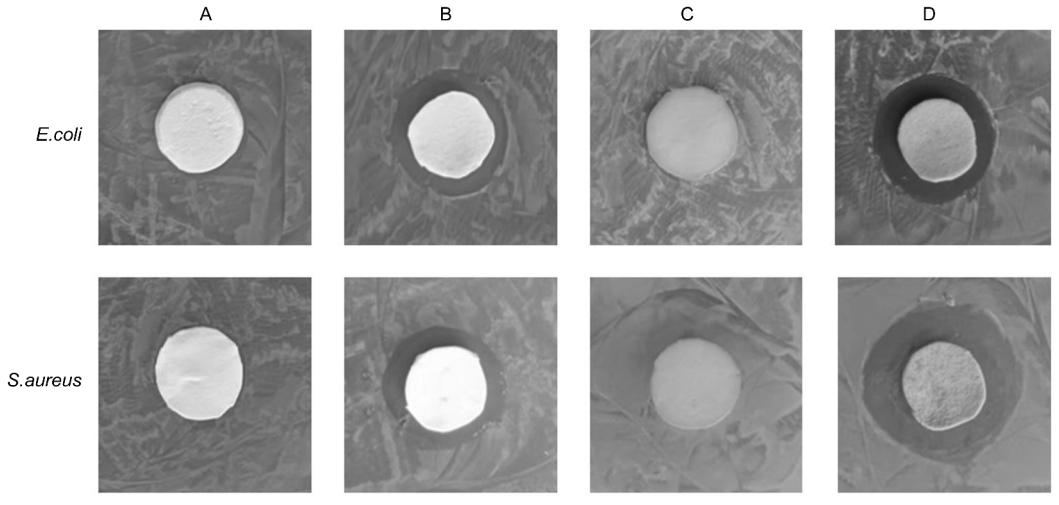


图 3 4 种同轴纤维膜的体外抑菌结果

2.2 促进创面愈合效果评价结果

2.2.1 烫伤程度的确认 对 Masson 染色后的伤口进行烫伤程度判断。从图 4 可看出,正常皮肤呈蓝色,伤口区域呈红紫色,表明表皮层和真皮层均已被严重烫伤。所建立的烫伤模型符合深二度烫伤标准[12]。

2.2.2 促进伤口愈合情况 图 5 显示,F1 和 F2 组的大鼠伤口愈合速度显著快于市售软膏组和空白组,且伤口面积缩小更为明显。至 d 21 时,制剂组的伤口已基本完全愈合,证明静电纺丝制备的纤维膜能有效促进伤口快速愈合。

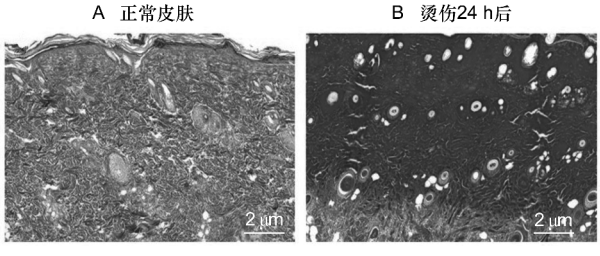


图 4 确认烫伤程度的 Masson 染色图像

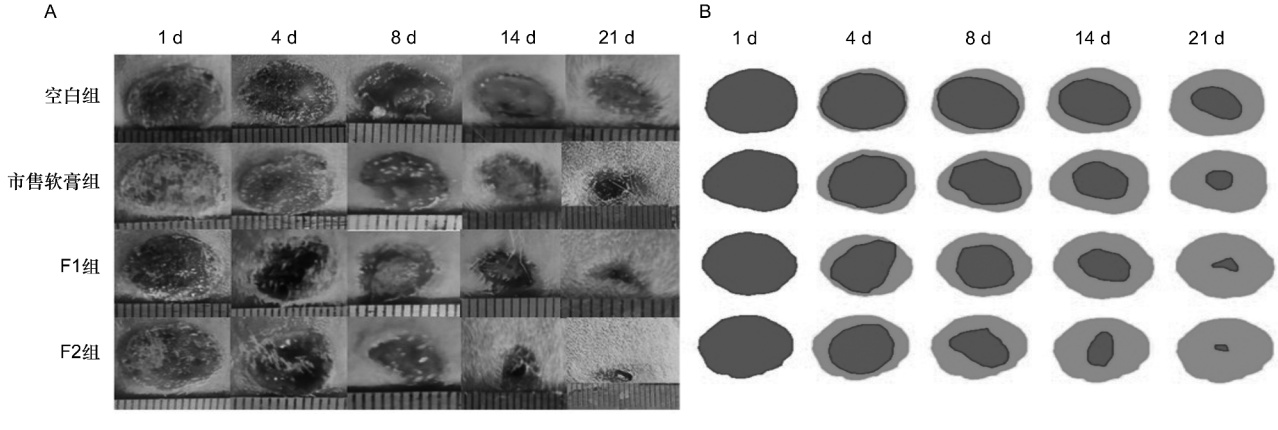


图 5 伤口愈合面积(n = 5)

2.2.3 大鼠皮肤组织 HE 染色结果 如图 6 所示,正常皮肤组织表皮完整,真皮层内胶原具有排列紧密的支撑结构。观察到正常皮肤存在大量胶原纤维,烫伤后 d 4,4 组切片中损伤表面被大量急性炎细胞及坏死物覆盖;d 8 时,F1 和 F2 组优于其他 2 组,表皮开始重建;d 14 时,给药组有大量胶原纤维产生;至 d 21,空白组仍有炎性因子,市售软膏组可见大量胶原纤维生成,而制剂组已经完成皮肤的重建,皮肤结构相对完整[13]。同轴纤维膜组皮肤切片的颜色最为接近正常皮肤,有正常的附属细胞器。

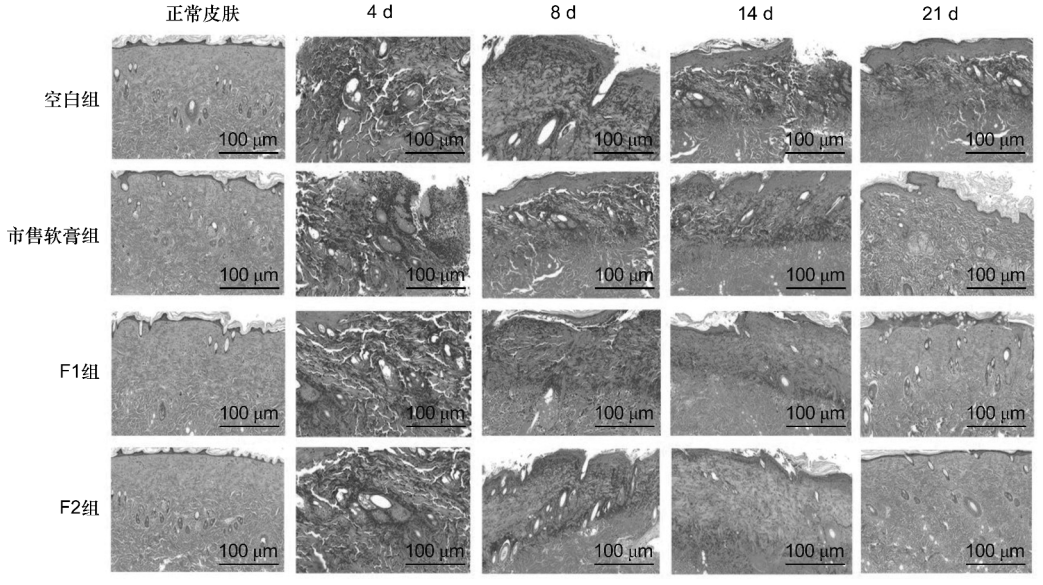


图 6 HE 染色结果

2.2.4 血管内皮生长因子(VEGF)免疫组化结果 如图 7 所示,在烫伤 d 8,空白组和市售软膏组的皮肤切片呈蓝紫色,VEGF 数量较少,新的血管还未生成;而制剂组的切片呈棕褐色,显示 VEGF 大量表达,血管正处于快速生成阶段;至 d 21,空白组和市售软膏组中仍有较多 VEGF 表达,表明创面仍在进行血管重建,而制剂组 VEGF 表达显著减少,表明伤口皮肤的血管已基本修复完成[14]。

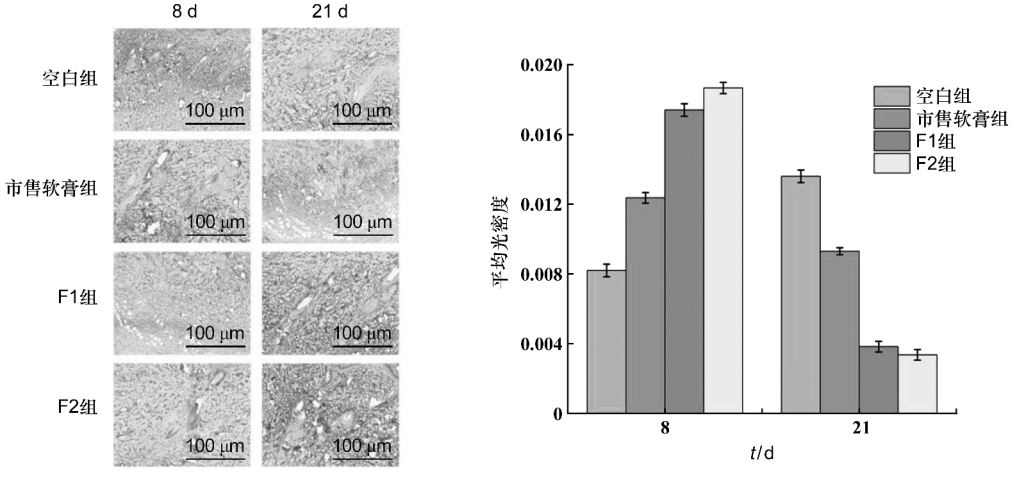


图 7 VEGF 免疫组化结果(n = 3)

讨　论

CUR 具有多种药理活性,但水溶性极低。为了克服 CUR 水溶性差的缺点,本研究采用静电纺丝和喷雾技术制备了复合纤维膜:核层负载 CUR 原料药,壳层加入纳米氧化锌以达到促进伤口愈合与抑菌的作用,并在同轴复合纤维膜外层喷涂 PCL 防水微球,提供物理屏障保护。这种仿生设计具有高比表面积和高孔隙率,旨在模拟皮肤的分层结构,并协同促进伤口愈合。

多项表征结果证实了同轴载药复合纤维膜的性能优势:SEM 与 TEM 表征结果表明成功制备了具有清晰结构的同轴纤维,且外层 PCL 微球排列紧密、形态完整。外表面疏水层则隔绝外部微生物,并实现缓释效果,促进了创面微环境的稳定。体外抑菌实验表明,纤维膜通过持续释放纳米 ZnO 和 CUR,

能有效抑制皮肤伤口周围的细菌生长，提供长效抗菌保护[15]。药效学实验成功构建大鼠深Ⅱ度烫伤模型，通过证明纤维膜能够通过时序性调控伤口愈合微环境，促进伤口愈合进程：HE 染色实验表明，成纤维细胞数量显著增多，肉芽组织形成和表皮再生；且早期上调 VEGF 表达，促进新生血管生成及内皮细胞增殖，形成阶段性动态调控。

[参 考 文 献]

[1] JI DX, LIN YG, GUO XY, *et al*. Electrospinning of nanofibres [J]. *Nat Rev Meth Primers*, 2024, 4: 1.

[2] TAN SM, TEOH XY, HWANG JL, *et al*. Electrospinning and its potential in fabricating pharmaceutical dosage form [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 76: 103761.

[3] 师奇松，于建香，顾克壮，等. 静电纺丝技术及其应用[J]. 化学世界，2005，2(5)：313－316.

[4] 屠卓隆，林才. 姜黄素对糖尿病创面的促愈合作用及其机制研究进展[J]. 中华烧伤杂志，2021，37(4)：391－394.

[5] 李曼，武丁胜，魏安方，等. 静电纺丝聚己内酯/明胶载姜黄素生物活性敷料的制备和性能[J]. 材料导报，2022，36(11)：233－239.

[6] 张梦星，孙馨怡，饶秉钧，等. 海藻酸钠-壳聚糖-五倍子提取物微胶囊琼脂平皿扩散法抗菌性研究[J]. 纺织导报，2016(11)：104－106.

[7] 张立颖，李亚洁，扬磊，等. Wistar 大鼠Ⅱ度烫伤模型的建立[J]. 护理研究，2003，17(11)：624－626.

[8] LIU N, XUE BX, CHENG W, *et al*. Healing mechanism of cotton bandages loaded with PNIPAM/GO-Ag hydrogel on deep second-degree burn wounds in a rat model [J]. *Burns*, 2024, 50(9): 107235.

[9] 单颖慧. 载药静电纺丝纳米纤维用于创伤愈合及疤痕抑制的研究[D]. 杭州：浙江大学，2015.

[10] 张倞，康雨欣，余华庆，等. 不同烧伤深度大鼠模型建立的研究[J]. 山西医科大学学报，2024，55(12)：1527－1534.

[11] 单如梦. 重组人源Ⅲ型胶原蛋白脂质体凝胶剂的制备及其促创伤愈合的研究[D]. 济南：山东大学，2021.

[12] CHEN YX, ZHANG XR, LIU ZH, *et al*. Obstruction of the formation of granulation tissue leads to delayed wound healing after scald burn injury in mice [J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab004.

[13] GUO JT, WANG TY, YAN ZF, *et al*. Preparation and evaluation of dual drug-loaded nanofiber membranes based on coaxial electrostatic spinning technology [J]. *Int J Pharm*, 2022, 629: 122410.

[14] LIU XK, XU HX, ZHANG MX, *et al*. Electrospun medicated nanofibers for wound healing: review [J]. *Membranes* (*Basel*), 2021, 11(10): 770.

[15] 祖雨婷，贾其松，杨昱彤，等. 抗菌促愈合伤口敷料的制备及研究进展[J]. 辽宁丝绸，2024，5(4)：94－95.

编辑：刘卓越/接受日期：2025－08－19