



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250263
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250263
China Journal of General Surgery, 2026, 35(4):830-840.

· 基础研究 ·

姜黄素/明胶纳米纤维膜抑制胃癌的作用研究

周晓华, 徐豪, 濮阳永强, 芮鸿庆, 王初, 孔荷香, 张晶, 赵华头

(江苏大学附属高淳医院 普通外科, 江苏 南京 211300)

摘要

背景与目的: 姜黄素是一种安全且廉价的天然化合物, 但其水溶性差、生物利用度低, 严重限制了其在胃癌治疗中的应用。本研究构建一种可植入的姜黄素/明胶纳米纤维膜, 以实现药物的局部缓释, 并探究其抑制胃癌细胞增殖的分子机制。

方法: 采用静电纺丝技术制备姜黄素/明胶纳米纤维膜, 通过扫描电镜观察其形貌, 高效液相色谱-质谱联用法测定体外药物释放曲线。以人胃黏膜细胞 GES-1 评估生物安全性; 以人胃癌细胞系 MKN-45、SGC-7901 和 AGS 为靶细胞, 采用克隆形成实验、活性氧 (ROS) 检测、Western blot 等方法检测细胞增殖、ROS 水平及内质网应激通路 (BiP/p-PERK/p-eIF2 α) 和 STAT3 磷酸化水平的变化。建立裸鼠皮下移植瘤模型, 将纤维膜局部贴敷于肿瘤表面, 观察体内抑瘤效果; 通过免疫组化检测肿瘤组织中 BrdU、BiP 及 p-STAT3 的表达。

结果: 制备的纳米纤维膜表面光滑, 姜黄素呈无定形均匀分散; 体外释放可维持超过 120 h。该材料对正常 GES-1 细胞无明显毒性 ($P>0.05$); 能显著抑制 MKN-45、SGC-7901 和 AGS 细胞克隆形成 (抑制率约 60%)。机制上, 姜黄素/明胶纳米纤维膜处理后, 胃癌细胞内 ROS 水平显著升高 ($P<0.05$), BiP、p-PERK、p-eIF2 α 和裂解型 caspase-3 表达上调, p-STAT3 表达下调; 加入 ROS 清除剂 NAC 可逆转上述变化 (均 $P<0.05$)。体内实验显示, 局部应用该纤维膜能明显抑制移植瘤生长, 肿瘤体积减小, BrdU 阳性细胞减少 (均 $P<0.05$), BiP 表达升高, p-STAT3 水平下降。

结论: 姜黄素/明胶纳米纤维膜通过局部缓释姜黄素, 显著提高其生物利用度; 通过诱导胃癌细胞 ROS 产生、激活内质网应激并抑制 STAT3 磷酸化, 从而有效抑制胃癌细胞增殖并促进其凋亡。该材料生物相容性好、制备简便、成本低廉, 有望成为胃癌术后局部辅助治疗的新型安全制剂。

关键词

胃肿瘤; 姜黄素; 纳米纤维膜; 生物利用度; 肿瘤抑制

中图分类号: R735.2

Inhibitory effect of curcumin/gelatin nanofibrous membrane on gastric cancer

ZHOU Xiaohua, XU Hao, PUYANG Yongqiang, RUI Hongqing, WANG Reng, KONG Hexiang, ZHANG Jing, ZHAO Huatou

(Department of General Surgery, Gaochun Hospital Affiliated to Jiangsu University, Nanjing 211300, China)

Abstract

Background and Aims: Curcumin is a safe and inexpensive natural compound, but its clinical

基金项目: 江苏大学临床医学科技发展基金资助项目 (JLY2021176)。

收稿日期: 2025-05-12; **修订日期:** 2026-01-08。

作者简介: 周晓华, 江苏大学附属高淳医院副主任医师, 主要从事胃癌临床与基础方面的研究。

通信作者: 赵华头, Email: huatzhao@163.com

application in gastric cancer therapy is severely limited by poor water solubility and low bioavailability. This study aims to construct an implantable curcumin/gelatin nanofibrous membrane for local sustained drug release and to investigate its molecular mechanisms in inhibiting GC cell proliferation.

Methods: Curcumin/gelatin nanofibrous membranes were prepared by electrospinning. Morphology was observed by scanning electron microscopy, and the in vitro drug release profile was determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Biocompatibility was evaluated using human gastric mucosal cells GES-1. Human gastric cancer cell lines MKN-45, SGC-7901, and AGS were treated with conditioned media from the nanofibrous membranes. Colony formation assay, reactive oxygen species (ROS) detection, and Western blot were performed to assess cell proliferation, ROS levels, and the expression of endoplasmic reticulum stress pathway proteins (BiP/p-PERK/p-eIF2 α) and phosphorylated STAT3. A subcutaneous xenograft model in nude mice was established, and the membrane was placed locally on the tumor surface to evaluate in vivo anti-tumor efficacy. Immunohistochemistry was used to detect the expression of BrdU, BiP, and p-STAT3 in tumor tissues.

Results: The prepared nanofibrous membrane had a smooth surface with amorphous and uniform dispersion of curcumin. In vitro release lasted for over 120 h. The material showed no obvious toxicity to normal GES-1 cells ($P>0.05$). It significantly inhibited colony formation of MKN-45, SGC-7901, and AGS cells (inhibition rate 60%). Mechanistically, treatment with curcumin/gelatin nanofibrous membrane significantly increased intracellular ROS levels, upregulated the expression of BiP, p-PERK, p-eIF2 α , and cleaved caspase-3, and downregulated p-STAT3. At the same time, these changes were reversed by the ROS scavenger NAC (all $P<0.05$). In vivo, local application of the membrane significantly suppressed xenograft tumor growth, reduced tumor volume, decreased BrdU-positive cells (all $P<0.05$), increased BiP expression, and lowered p-STAT3 levels.

Conclusion: The curcumin/gelatin nanofibrous membrane significantly enhances the bioavailability of curcumin through localized sustained release. It effectively inhibits the proliferation of gastric cancer cells and promotes their apoptosis by inducing ROS generation, activating endoplasmic reticulum stress, and suppressing STAT3 phosphorylation. With favorable biocompatibility, simple preparation, and low cost, this material shows promise as a novel and safe formulation for postoperative local adjuvant therapy of gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; Curcumin; Nanofibrous Membrane; Biological Availability; Tumor Suppressor

CLC number: R735.2

胃癌是一种常见的恶性肿瘤，也是全球肿瘤相关死亡的主要原因。据估计^[1]，2020年胃癌新发病例103万，死亡病例76.9万。目前，内镜治疗是早期胃癌的首选治疗方法，晚期胃癌的治疗通常以化疗和靶向治疗为主^[2]。以顺铂（DDP）为基础的联合化疗方案是中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南推荐的晚期胃癌患者首选治疗方案^[3]。DDP通过干扰癌细胞中的DNA复制并诱导其凋亡来发挥其细胞毒性。然而，大多数胃癌患者会出现DDP耐药，这已被证明与癌症转移和复发相关^[4]。化疗耐药性已成为临床胃癌治疗效率的重大挑战^[5]。因

此，开发针对肿瘤耐药的新型逆转剂是提高化疗药物疗效、改善胃癌患者预后的关键。此外，放疗造成的非特异性损伤以及化疗药物的毒性副作用进一步降低了患者的生活质量^[6-18]。同时，对于大多数患者，尤其是发展中国家的患者而言，免疫治疗或化疗要么根本无法获得，要么负担不起^[19-26]。因此，医生和科学家们一直在寻找更安全、更有效且更具成本效益的替代治疗药物。

姜黄素作为姜黄中的主要生物治疗成分，已经显示出诱导多种类型癌细胞凋亡的巨大潜力^[27-31]。除此以外，姜黄素来源广泛，且已证实对

人类的毒性极低,临床试验中报道的安全剂量可高达每天8 000 mg,这使其成为某些实体肿瘤消融手术后联合化疗的候选药物^[32-35]。然而,尽管姜黄素安全且价格低廉,在体外具有显著的药理作用,但其在临床上对胃癌的疗效却十分有限^[34,36]。这主要是由于其固有的缺陷,包括难溶性、不稳定性以及系统给药时吸收不佳和快速全身消除等^[32,35,37-38]。此外,由于姜黄素的生物利用度和效力较低,很难从实验室研究中获得可靠证据来全面阐明姜黄素对抗胃癌的分子机制。尽管可以通过结构修饰获得几种姜黄素类似物,其中一些类似物的溶解性较姜黄素本身有所提高,并已用于研究姜黄素细胞毒作用的潜在机制。然而,这些类似物的分子结构明显不同于天然姜黄素,因此尚不确定其作用机制是否适用于姜黄素本身。此外,这些类似物的生物安全性尚未经过长期实践的验证,因此距离临床应用还有很长的路^[39-40]。总之,解决姜黄素自身生物利用度和效力低的问题,可能是进一步将其转化为治疗胃癌的有效药物的更直接和有效的方法。在手术后清除残留癌细胞的前提下,采用一种合适的载体系统进行持续的局部药物输送,理想情况下作为手术植入物,是一种可行的策略,因为已有研究表明这种方法在处理手术伤口方面是有效的^[41-42]。

近年来,研究人员研发了多种递送体系以解决上述问题,主要涵盖纳米脂质体、聚合物纳米粒、水凝胶、胶束、纳米乳、静电纺丝纤维膜等。这些方法在提升姜黄素稳定性、实现控释以及增强靶向性方面各有优势,但仍存在制备工艺繁杂、载药量有限或具有细胞毒性等问题。材料科学的最新研究进展显示,开发纳米级给药体系有助于弥补姜黄素自身溶解性欠佳及生物利用度较低的不足,为其临床应用带来新的契机^[30]。其中,利用静电纺丝技术制备的明胶基纳米纤维膜作为一种新兴的递送体系,因其结构具有仿生特性、比表面积较大且孔隙率较高,已在大鼠、兔等腹腔模型中被证实安全有效,在胃肠道、妇科及泌尿外科术后腹腔药物控释领域展现出独特的优势^[43]。

因此,本研究利用静电纺丝技术构建姜黄素/明胶纳米纤维膜,通过局部缓释方式提高姜黄素生物利用度,评估其抗胃癌效果及安全性,旨在为胃癌术后残留癌细胞的清除提供新策略。

1 材料与方法

1.1 静电纺丝和交联

将1 g明胶和0.1 g姜黄素溶解在10 mL三氟乙醇中,在室温下搅拌2 h,直至完全溶解,以获得均匀的纺丝溶液。进行静电纺丝时,将纺丝溶液装入10 mL注射器中,注射器前端装有20号针头。将注射器置于距离收集器(铝箔包裹的铜板)10 cm处,通过注射泵(Cole-Parmer)控制进料速率为1.5 mL/h,直流电压设定为15 kv。所有静电纺丝实验过程均在环境温度20 ℃和相对湿度60%~70%下进行。将制备好的样品中的残留有机溶剂通过真空干燥去除,然后进行交联处理,在真空干燥器中将25%戊二醛溶液(Sigma-Aldrich)和乙醇混合液(体积比1%)与制备好的纳米纤维膜一起放置在24 ℃下24 h。之后,将交联后的纳米纤维膜用超纯水冲洗,并冷冻干燥24 h。以同样的方法制备不含姜黄素的明胶纳米纤维膜作为对照。

1.2 扫描电子显微镜成像

首先在制备好的纳米材料上溅射镀上一层金膜。然后,用加速电压为8~10 kv的扫描电子显微镜(JSM-5600LV, JEOL)对镀膜后的样品进行成像。

1.3 体外姜黄素释放

将1.5 cm × 1.5 cm姜黄素/明胶纳米纤维膜或0.1 g姜黄素粉末(与1.5 cm × 1.5 cm姜黄素/明胶纳米纤维膜中姜黄素含量相同)浸入50 mL磷酸盐缓冲盐溶液(pH值7.4, 37 ℃)中。在规定的时间内取出200 μL溶液测定姜黄素浓度,并向原体系中补加等体积的磷酸盐缓冲盐溶液以保持总体积为50 mL。采用高效液相色谱仪(1200, Agilent)与四极杆质谱仪(API-4000, AB SCIEX)对样品进行分析。在每个预定时间点对三批相同处理的样品进行检测,并绘制平均浓度-时间曲线。

1.4 条件培养基制备

将2 mm × 2 mm的姜黄素/明胶纳米纤维膜或明胶纳米纤维膜浸入不含胎牛血清的1 mL DMEM培养基中,在37 ℃下孵育72 h,与含有适量胎牛血清的DMEM培养基混合,制备姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基和明胶纳米纤维的条件培养基。

1.5 细胞毒性和活力测定

将人胃黏膜细胞GES-1(中国科学院干细胞库提供)以每孔 5×10^3 个细胞的密度接种于96孔板

中, 24 h后, 将培养基更换为姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基或明胶纳米纤维的条件培养基。根据制造商的说明(碧云天生物技术)每天进行乳酸脱氢酶(LDH)活性测定, 并使用酶标仪(Cytation 5, BioTek)收集数据。

1.6 胃癌细胞培养

人源性胃癌细胞系 MKN-45、SGC-7901 和 AGS 由中国科学院干细胞库提供, 在含 10% 胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素的高糖 DMEM 培养基中培养, 培养条件为 37 $^{\circ}$ C 和 5% CO₂。

1.7 克隆形成实验

为了评估从姜黄素/明胶纳米纤维中释放的姜黄素对胃癌细胞的作用, 将肿瘤细胞(3×10^2)接种于 6 孔板中, 在含或不含姜黄素的条件培养基中持续培养 7 d。用甲醇固定细胞, 并用 10% 结晶紫(碧云天生物技术)染色。在显微镜对包含 50 个以上细胞的细胞集落数量进行计数。

1.8 细胞内活性氧(ROS)测量

将 1×10^4 的细胞接种于黑色 96 孔板中, 并用姜黄素/明胶纳米纤维的条件培养基培养 24 h。随后, 向细胞中加入 1 mmol 的 DCFH-DA, 于 37 $^{\circ}$ C 下孵育 1 h。然后, 使用 OxiSelect 细胞内 ROS 检测试剂盒(Cell Biolabs)测定细胞内 ROS 水平。

1.9 Western blot 分析

将胃癌细胞系 MKN-45、SGC-7901 和 AGS 与姜黄素/明胶纳米纤维或明胶纳米纤维共培养。培养 2 d 后, 用稀释的细胞裂解液(碧云天生物技术, 上海, 中国)加入蛋白酶抑制剂(碧云天生物技术, 上海, 中国)和磷酸酶抑制剂(碧云天生物技术, 上海, 中国)提取总蛋白。用抗 BiP 抗体(3177)、抗磷酸化 PERK (Thr980) 抗体(3179)、抗磷酸化 STAT3 抗体(9145)、抗磷酸化 eIF2 α (Ser51) 抗体(9721)和抗裂解型 caspase-3 (cleaved-caspase-3) 抗体(9161)(Cell Signaling Technology)检测 BiP、p-PERK、p-STAT3、p-eIF2 α 和裂解型 caspase-3 的表达, 以 GAPDH (sc-25778, Santa Cruz Biotechnology)作为管家基因。

1.10 肿瘤异种移植模型

将 1×10^6 个肿瘤细胞皮下移植到 8 周龄裸小鼠(BALB/c-nu/nu)背部两侧。在第 14 天, 通过手术将姜黄素/明胶纳米纤维膜和明胶纳米纤维分别放置在裸小鼠两侧, 紧密放置在皮下移植瘤和肌肉之间。每周测量并计算肿瘤体积。在第 28 天, 处

死小鼠, 收集双侧移植瘤。测量每个移植瘤的长径和短径, 通过其平均直径计算肿瘤体积。所有实验涉及动物的饲养和实验过程均按照“实验动物管理原则”(NIH 出版 No.85-23, 1985 年修订版)执行, 并严格遵守南京市高淳人民医院实验动物管理与保护的相关准则(伦理批号: 2025-008-02)。

1.11 免疫组化及阳性细胞计数

组织切片经过脱蜡和水化处理, 然后用柠檬酸盐缓冲液或蛋白酶 K(碧云天生物技术)进行抗原修复。在阻断内源性过氧化物酶和非特异性结合后, 切片与抗裂解型 caspase-3、抗 BiP 和抗 BrdU 抗体(ab6326, Abcam)一起孵育。随后与兔 HRP 标记的抗大鼠抗体或山羊 HRP 标记的聚合物抗兔抗体(ab6734, ab214880, Abcam)一起孵育, 使用 DAB 进行显色反应, 然后用苏木精复染, 脱水并封片。为了计算阳性染色细胞数量, 随机选取 5 个视野, 并用显微镜(Ti-E, Nikon)拍摄图像。2 名独立的研究人员使用 ImageJ 软件对阳性染色细胞的数量进行计数。

1.12 统计学处理

数据使用 OriginPro 9.1 软件进行分析。此处所示的每个数据均来自至少 3 次独立实验, 并以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用两样本 *t* 检验对两组均值进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素在纳米材料中的分散及缓释

通过扫描电子显微镜对含姜黄素和不含姜黄素的纳米纤维膜的详细纤维结构进行了成像。结果显示, 姜黄素纳米纤维膜表面光滑, 表明姜黄素在纳米纤维膜中分布均匀, 没有 >100 nm 的聚集物(图 1A)。姜黄素的无定形分离以及姜黄素与明胶之间的非共价相互作用促使姜黄素从姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基中持续释放, 这通过体外姜黄素释放实验进一步获得了验证, 姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基能够在超过 120 h 的时间内持续将周围溶液中的姜黄素浓度维持在约 2 mg/mL(图 1B)。

2.2 姜黄素/明胶纳米纤维材料的细胞毒性

为进一步分析释放出的姜黄素(其溶解度显著提高时)对这些细胞和组织的毒性。本研究测定了用姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基、明胶纳

米纤维条件培养基及对照培养基 (DMEM) 培养的 GES-1 细胞释放的 LDH 活性。结果显示, 用两种条件培养基处理的细胞与对照组细胞的 LDH 水平无

明显差异 ($P>0.05$), 这表明姜黄素/明胶纳米纤维膜对正常组织细胞无明显毒性 (图2)。

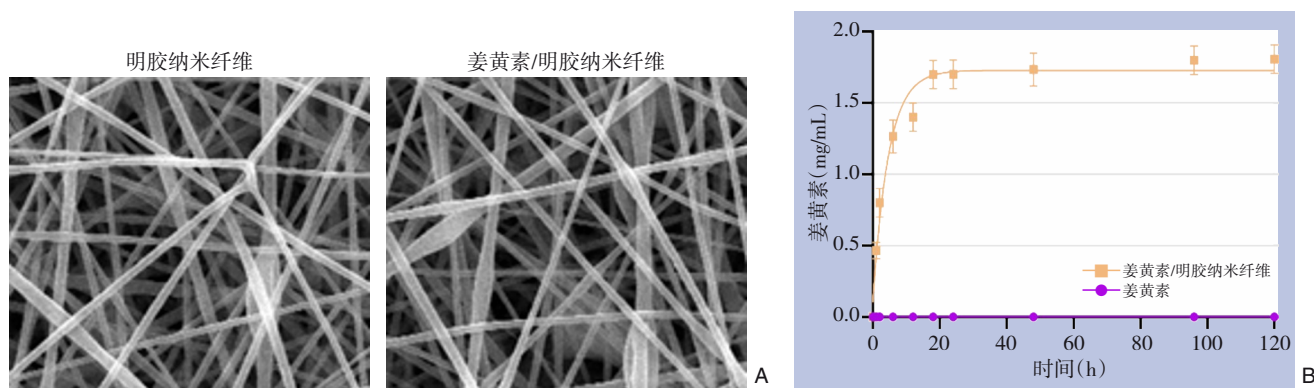


图1 姜黄素在纳米材料中的分散及缓释情况 A: 扫描电子显微镜成像; B: 姜黄素释放曲线

Figure 1 Dispersion and sustained release of curcumin in the nanomaterial A: Scanning electron microscopy image; B: Curcumin release profile

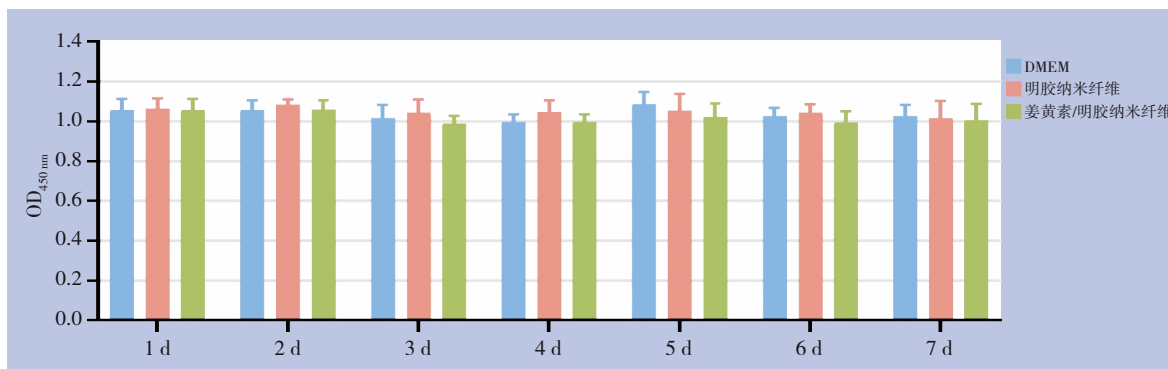


图2 不同条件培养基培养的 GES-1 细胞释放的 LDH 水平比较

Figure 2 Comparison of LDH release levels in GES-1 cells cultured with different conditioned media

2.3 姜黄素/明胶纳米纤维材料对胃癌细胞增殖的影响

为了验证姜黄素/明胶纳米纤维材料对胃癌细胞的作用, 采用人源性胃癌细胞系 MKN-45 进行克隆形成实验。经过 72 h 的孵育, 胃癌细胞的增殖受到明显抑制 (图3A)。与明胶纳米纤维的条件培养基处理组比较, 姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基处理组细胞克隆数减少了约 60%。另外两种人源性胃癌细胞系 SGC-7901 和 AGS 也表现出类似的结果 (图3B)。

2.4 姜黄素/明胶纳米纤维材料对胃癌细胞 ROS 的影响及机制

为了进一步验证姜黄素/明胶纳米纤维材料抑制胃癌细胞的潜在机制, 首先检测了姜黄素/明胶

纳米材料处理后胃癌细胞 MKN-45 细胞内 ROS 水平。结果显示, 姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基处理组的胃癌细胞 MKN-45 内 ROS 水平明显高于明胶纳米纤维条件培养基处理组, 同时补充外源性 ROS 特异性清除剂 N-乙酰-L-半胱氨酸 (NAC), 能够逆转姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基升高细胞 ROS 的作用 (均 $P<0.05$) (图4A)。Western blot 结果显示, 姜黄素/明胶纳米纤维条件培养基处理后, 胃癌细胞 MKN-45 中裂解型 caspase-3、BiP、磷酸化 PERK (p-PERK) 以及磷酸化 eIF2 α (p-eIF2 α) 的表达水平上调, 而磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 的表达水平则降低, 同时补充 NAC, 上述变化则被逆转 (图4B)。在另外两种人源性胃癌细胞系 SGC-7901 和 AGS 中也观察到了类似的结果 (图4C)。

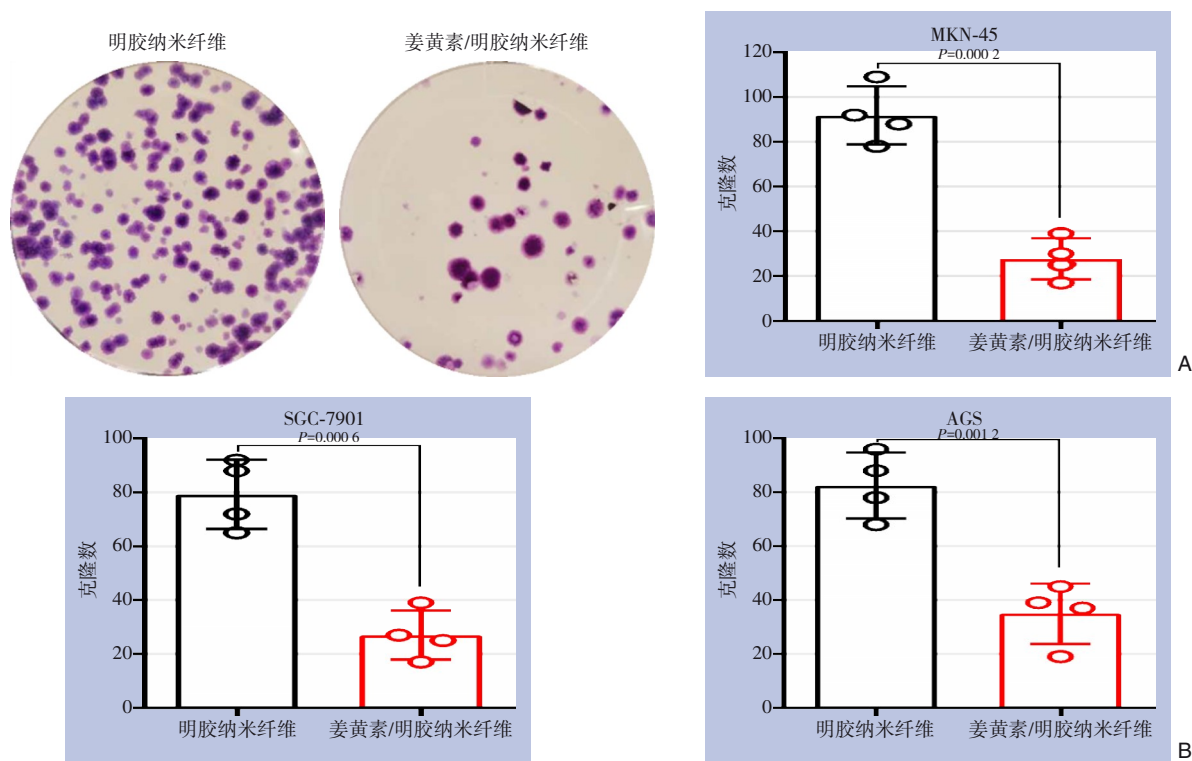


图3 姜黄素/明胶纳米纤维材料对胃癌细胞增殖的抑制作用 A: MKN-45细胞在两种条件培养基下的增殖情况比较; B: SGC-7901和AGS细胞在两种条件培养基下的增殖情况比较

Figure 3 Inhibitory effect of curcumin/gelatin nanofibrous material on proliferation of gastric cancer cells A: Comparison of proliferation of MKN-45 cells in two conditioned media; B: Comparison of proliferation of SGC-7901 and AGS cells in two conditioned media

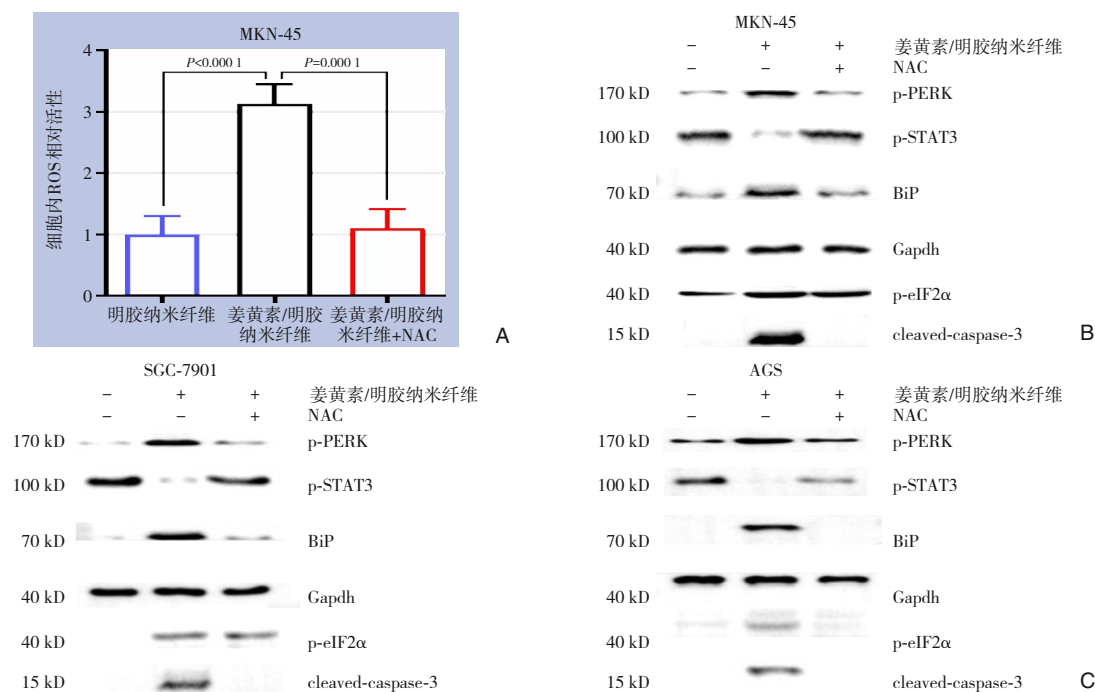


图4 姜黄素/明胶纳米纤维材料对胃癌细胞ROS及内质网应激通路的影响 A: 不同处理组MKN-45细胞ROS水平; B: MKN-45细胞内质网应激通路相关蛋白的表达; C: SGC-7901和AGS细胞内质网应激通路相关蛋白的表达

Figure 4 Effects of curcumin/gelatin nanofiber material on ROS and endoplasmic reticulum stress pathway in gastric cancer cells A: ROS levels in MKN-45 cells under different treatments; B: Expression of endoplasmic reticulum stress pathway-related proteins in MKN-45 cells; C: Expression of endoplasmic reticulum stress pathway-related proteins in SGC-7901 and AGS cells

2.5 姜黄素/明胶纳米纤维材料对胃癌细胞体内生长的影响

MKN-45 细胞于裸小鼠皮下2周成瘤后,将姜黄素/明胶纳米纤维材料或明胶纳米纤维材料(对照组)分别紧密地嵌入两侧移植瘤表面。局部应用姜黄素/明胶纳米纤维材料后,移植瘤生长明显

减缓,体积明显小于对照组(图5)(均 $P<0.05$)。此外,姜黄素/明胶纳米纤维材料处理的肿瘤组织中检测到的BrdU阳性细胞明显减少;同时,免疫组织化学分析进一步证实,接触姜黄素/明胶纳米纤维材料后,肿瘤中BiP的表达上调,肿瘤中STAT3的磷酸化水平下降(图6)。

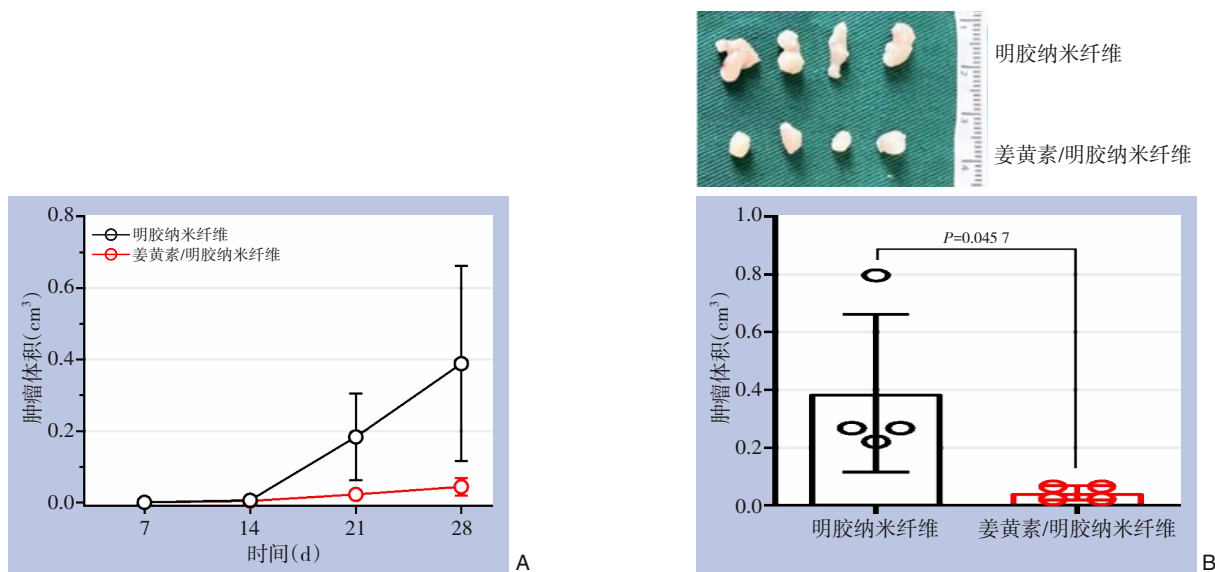


图5 姜黄素/明胶纳米纤维对胃癌移植瘤的影响

A: 移植瘤生长曲线比较; B: 移植瘤体积比较

Figure 5 Effect of curcumin/gelatin nanofiber on gastric cancer xenografts

A: Comparison of xenograft growth curves;

B: Comparison of xenograft volumes

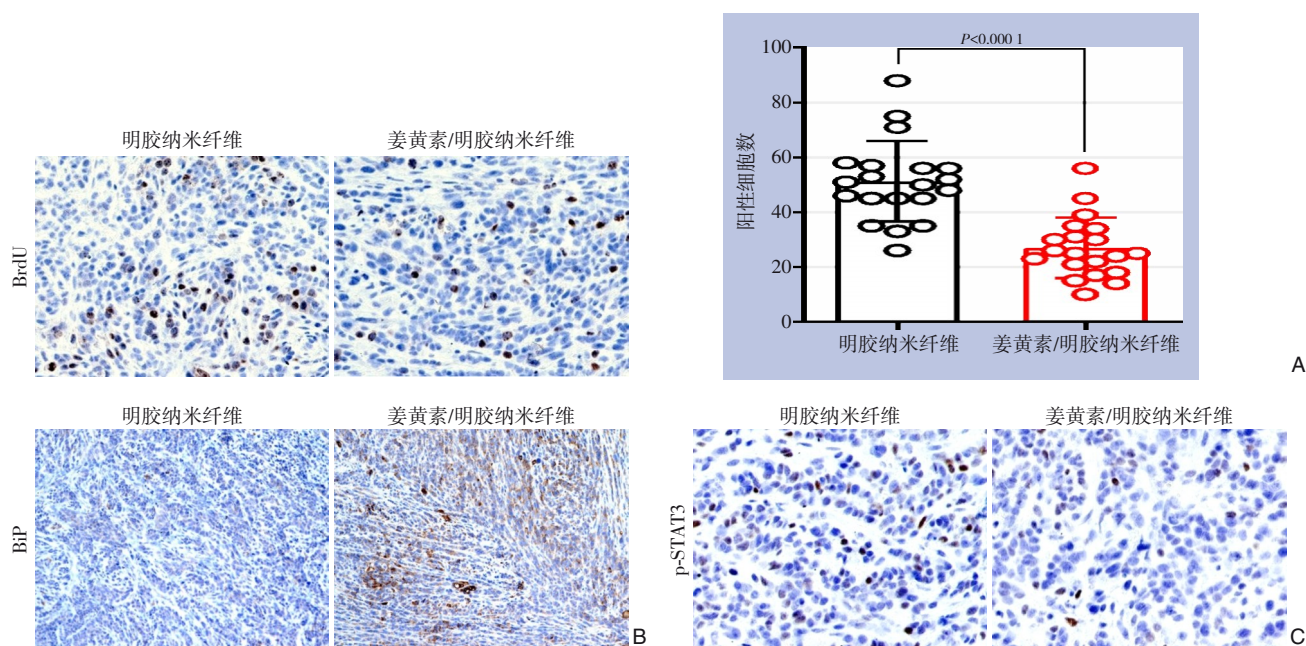


图6 移植瘤的免疫组化检测(×200)

A: 移植瘤 BrdU 阳性细胞数; B: 移植瘤组织 BiP 表达检测; C: 移植瘤组织

p-STAT3 表达检测

Figure 6 Immunohistochemical analysis of xenograft tumor tissues (×200)

A: Number of BrdU-positive cells in xenografts;

B: Detection of BiP expression in xenograft tissues; C: Detection of p-STAT3 expression in xenograft tissues

3 讨论

在中国和印度传统医学中,许多药物经过长期实践被证实是安全的^[44-45],近期的一些研究^[46-47]对其活性成分进行了提纯,并揭示了其生物功能机制,其中,姜黄素是一个典型的例子。姜黄素是从姜黄根茎中提取的天然活性成分,属于多酚类化合物。实验研究表明,姜黄素具有抗癌、抗炎、抗突变和抗凝血等多种药理作用^[27-28,48-50],因此,它被认为对癌症、类风湿性关节炎、伤口愈合、心血管疾病等具有治疗效果^[51-52]。然而,由于其溶解性差和生物利用度低^[30],姜黄素在临床实践中的实际效果仍不确定^[34,36,53]。

近年来,研究者开发了多种递送系统以克服上述问题,主要包括纳米脂质体、聚合物纳米粒、水凝胶、胶束、纳米乳、静电纺丝纤维膜等。这些方法在提高姜黄素稳定性、控制释放及靶向性方面各具优势,但仍存在制备工艺复杂、载药量低或细胞毒性等问题。材料科学的进展^[30]表明,开发纳米级给药系统有助于克服姜黄素自身溶解性差及生物利用度低的缺陷,为其临床应用带来新的希望。其中,静电纺丝技术制备的明胶基纳米纤维膜作为一种新兴递送系统,因其结构仿生、比表面积大及孔隙率高,已在大鼠、兔等腹腔模型中验证安全有效,在胃肠道、妇科及泌尿外科术后腹腔药物控释领域表现出独特优势^[43]。药物负载纳米纤维膜将药物直接分散到固态膜中,当膜局部应用于肿瘤区域时,就实现了靶向药物递送。

本研究通过静电纺丝技术制备了一种能够控制释放所载姜黄素的姜黄素/明胶纳米纤维膜,使其物理状态从晶体转变为纳米级固体分散体,极大地提高了姜黄素的生物利用度。材料表征表明,通过该方法获得的纳米材料中封装的姜黄素分子结构与从天然姜黄中提纯的姜黄素粉末相同。另外,药物颗粒的溶解速率会随着其表面积与体积比的增加而显著提高,且明胶纳米纤维膜可有效包载姜黄素并以无定形状态均匀分布。通过增加姜黄素的表面积与体积比,显著提升其溶出速率与生物利用度。将天然姜黄素转化为所制备的姜黄素/明胶纳米材料后,姜黄素可在周围溶液中持续释放数天,最大程度地保持其稳定性,延长药物作用时间,增强治疗效果。与脂质体相比,该

膜系统具备更优的机械性能和结构稳定性;相比传统纳米粒,其制备过程无需有机溶剂,生物相容性更高,细胞毒性更低。

此外,通过局部给药,从姜黄素/明胶纳米纤维膜释放出的姜黄素对体细胞来源的正常细胞无明显毒性,但对胃癌细胞具有显著的细胞杀伤作用。同时,作为成纤材料,明胶具有良好的生物降解性、无抗原性和柔韧性,而纳米纤维膜因其高比表面积和可调控的微观结构,在软组织修复与外科手术中展现出优异的黏附性、力学适配性和降解可控性^[54-55]。因此制备的姜黄素/明胶纳米纤维膜具有良好的生物相容性,可轻松局部应用于肿瘤切除后留下的手术边缘,避免了全身给药导致的姜黄素快速消除,并减少了非靶向药物输送对正常组织造成的额外损害^[56]。

先前的研究^[57]表明,姜黄素对多种通路具有抑制作用,且对炎症细胞因子、生长因子、抗凋亡蛋白和转录因子等多种靶点具有抑制作用,从而进一步抑制炎症反应、血管生成、肿瘤增殖等。纳米制剂学证据^[58]亦提示,负载姜黄素的PLGA纳米粒可突破生物利用度瓶颈,在胃癌异种移植模型中实现STAT3/Akt双重沉默,显著抑制肿瘤生长并延长生存期。在胃癌的发生与进展中,STAT3与内质网应激均被证实是调控肿瘤微环境、促进细胞存活及耐药性的关键分子^[59-60]。已有研究表明,STAT3的持续激活可通过上调抗凋亡蛋白(如Bcl-2、MCL-1)表达,抑制肿瘤细胞凋亡,并增强其对化疗药物的耐受性。而作为细胞应对内外源性压力的保护性反应,适度的内质网应激可通过激活未折叠蛋白反应维持细胞内稳态,而过度或持续的内质网应激则可能诱导细胞凋亡或促进肿瘤适应性生存。基于此,本研究进一步探讨了纳米姜黄素对胃癌的作用机制。发现其可提高胃癌细胞内的ROS水平,激活内质网应激信号,最终抑制下游效应因子STAT3的磷酸化,导致细胞凋亡。这一结论通过裸小鼠移植瘤模型获得了验证,即在应用姜黄素/明胶纳米纤维材料2周后,肿瘤生长显著受到抑制,这与肿瘤组织中细胞增殖明显减少相一致。此外,本研究证明了释放出的姜黄素激活了下游的内质网应激信号通路(BiP/p-PERK/p-eIF2 α),诱导细胞凋亡并抑制增殖。因此,本研究结果表明,纳米姜黄素可以诱导内质网应激信号传导变化以及STAT3磷酸化水平变

化,制备姜黄素/明胶纳米纤维膜可能是胃癌以及许多其他肿瘤疾病手术后靶向化疗的一种很有前景的替代疗法。

值得注意的是,尽管这种制备载药纳米纤维膜的方法提高了姜黄素的生物利用度,可能为提高其他天然化合物和传统药物的生物利用度提供一种通用解决方案,但是,如何利用明胶良好的生物降解性和无抗原性实现更精确的药物运输和靶向递送,仍有待进一步探索。希望可以通过制备更小的姜黄素/明胶纳米材料以实现更精准的直接注射,或者通过化学修饰使姜黄素/明胶纳米材料能够与靶组织或细胞结合来解决这一问题,使其成为一种潜在的化学预防剂或新型辅助治疗手段,来消除胃癌手术后周边残留的肿瘤细胞。另外,皮下移植瘤模型因缺失胃原发微环境、癌相关成纤维细胞、血管及免疫浸润等关键特征,且为异位移植,难以模拟胃癌的侵袭性和转移潜能,后续仍需原位或人源化模型进一步验证^[61]。

综上所述,本研究发现了一种切实可行的方法来有效提高姜黄素的生物利用度,即通过明胶纳米材料负载姜黄素,使其溶解性和稳定性得到增强,通过体外和体内实验证明了姜黄素/明胶纳米材料能够成功抑制肿瘤生长,这为其在后续临床应用中的潜在价值提供了有意义的证据。

作者贡献声明:周晓华、赵华头提出研究概念与设计,主导临床试验方案制定,获取研究经费,监督整个项目,并对论文进行关键性审阅与编辑;徐豪、濮阳永强负责执行统计分析并解释数据,绘制图表,并参与论文初稿的撰写;芮鸿庆、王初负责实验室检测、生物标志物分析,提供研究资源,并审阅论文草稿;孔荷香、张晶负责数据管理与核查,参与统计分析与结果可视化,并负责论文的格式修订与提交。所有作者均阅读并批准了最终提交的稿件,并同意对工作的所有方面负责。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660.

[2] Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1179–1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3.

[3] Wang FH, Zhang XT, Tang L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(1): 127–172. doi:10.1002/cac2.12516.

[4] Zangouei AS, Moghbeli M. microRNAs as the critical regulators of cisplatin resistance in gastric tumor cells[J]. *Genes Environ*, 2021, 43(1):21. doi: 10.1186/s41021-021-00192-4.

[5] Deng P, Sun M, Zhao WY, et al. Circular RNA circVAPA promotes chemotherapy drug resistance in gastric cancer progression by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(6):487–500. doi:10.3748/wjg.v27.i6.487.

[6] Bailly C. Potential use of edaravone to reduce specific side effects of chemo-, radio- and immuno-therapy of cancers[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105967. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105967.

[7] Cascella M, Di Napoli R, Carbone D, et al. Chemotherapy-related cognitive impairment: mechanisms, clinical features and research perspectives[J]. *Recent Prog Med*, 2018, 109(11): 523–530. doi: 10.1701/3031.30289.

[8] Demaria M, O'Leary MN, Chang JH, et al. Cellular senescence promotes adverse effects of chemotherapy and cancer relapse[J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 165–176. doi: 10.1158/2159-8290.cd-16-0241.

[9] Goodman KA, Hajj C. Role of radiation therapy in the management of pancreatic cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(1): 86–96. doi: 10.1002/jso.23137.

[10] Kaplan GS, Torcun CC, Grune T, et al. Proteasome inhibitors in cancer therapy: Treatment regimen and peripheral neuropathy as a side effect[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 103:1–13. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.007.

[11] Metri K, Bhargav H, Chowdhury P, et al. Ayurveda for chemo-radiotherapy induced side effects in cancer patients[J]. *J Stem Cells*, 2013, 8(2):115–129.

[12] Moding EJ, Kastan MB, Kirsch DG. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(7):526–542. doi:10.1038/nrd4003.

[13] Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(19):6645–6653. doi:10.1039/c8dt00838h.

[14] Ramirez-Fort MK, Rogers MJ, Santiago R, et al. Prostatic irradiation-induced sexual dysfunction: a review and multidisciplinary guide to management in the radical radiotherapy era (Part I defining the organ at risk for sexual toxicities)[J]. *Rep*

- Pract Oncol Radiother, 2020, 25(3): 367–375. doi: 10.1016/j.rpor.2020.03.007.
- [15] Sampath S. Treatment: Radiation Therapy[J]. Cancer Treat Res, 2016, 170:105–118. doi:10.1007/978-3-319-40389-2_5.
- [16] Sipaviciute A, Sileika E, Burneckis A, et al. Late gastrointestinal toxicity after radiotherapy for rectal cancer: a systematic review[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(6): 977–983. doi: 10.1007/s00384-020-03595-x.
- [17] Smith ME, Nathan H. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: safety is only half of the story[J]. JAMA Netw Open, 2019, 2(1): e186839. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6839.
- [18] Wei J, Shen Z, Wang H, et al. Research progress on mechanism and dosimetry of brainstem injury induced by intensity-modulated radiotherapy, proton therapy, and heavy ion radiotherapy[J]. Eur Radiol, 2020, 30(9): 5011–5020. doi: 10.1007/s00330-020-06843-4.
- [19] Alatrash G, Jakher H, Stafford PD, et al. Cancer immunotherapies, their safety and toxicity[J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(5):631–645. doi:10.1517/14740338.2013.795944.
- [20] Bhandari NR, Kathe NJ, Martin BC. Cost of healthcare among metastatic lung cancer patients receiving chemotherapy[J]. Value Health, 2016, 19(7):A624–A625. doi:10.1016/j.jval.2016.09.1600.
- [21] da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: a meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies[J]. Crit Rev Oncol, 2018, 129:133–145. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.07.002.
- [22] Leblebjian H, Duperrault M, Glotzbecker B, et al. Outcomes of immunotherapy administration for hospitalized cancer patients[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(15_suppl):e18225. doi:10.1200/jco.2019.37.15_suppl.e18225.
- [23] Harris AH, Hohmann S, Dolan C. Real-world quality and cost burden of cytokine release syndrome requiring tocilizumab or steroids during CAR-T infusion encounter[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(3):S312. doi:10.1016/j.bbmt.2019.12.389.
- [24] Jain T, Litzow MR. No free rides: management of toxicities of novel immunotherapies in ALL, including financial[J]. Hematology, 2018, 2018(1): 25–34. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.25.
- [25] Lambert LA, Harris A. Palliative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion: current clinical practice or misnomer? [J]. J Gastrointest Oncol, 2016, 7(1): 112–121. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2015.132.
- [26] Vouk K, Benter U, Amonkar MM, et al. Cost and economic burden of adverse events associated with metastatic melanoma treatments in five countries[J]. J Med Econ, 2016, 19(9): 900–912. doi: 10.1080/13696998.2016.1184155.
- [27] Kasi PD, Tamilselvam R, Skalicka-Woźniak K, et al. Molecular targets of curcumin for cancer therapy: an updated review[J]. Tumor Biol, 2016, 37(10):13017–13028. doi:10.1007/s13277-016-5183-y.
- [28] Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases[J]. British J Pharmacology, 2017, 174(11):1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621.
- [29] Momtazi AA, Shahabipour F, Khatibi S, et al. Curcumin as a MicroRNA Regulator in Cancer: A Review[J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2016, 171:1–38. doi:10.1007/112_2016_3.
- [30] Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, et al. The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective[J]. J Med Chem, 2017, 60(5):1620–1637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975.
- [31] Seo JA, Kim B, Dhanasekaran DN, et al. Curcumin induces apoptosis by inhibiting sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase activity in ovarian cancer cells[J]. Cancer Lett, 2016, 371(1):30–37. doi:10.1016/j.canlet.2015.11.021.
- [32] Adiwidjaja J, McLachlan AJ, Boddy AV. Curcumin as a clinically-promising anti-cancer agent: pharmacokinetics and drug interactions[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2017, 13(9):953–972. doi:10.1080/17425255.2017.1360279.
- [33] Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B):2895–2900.
- [34] Dhillon N, Aggarwal BB, Newman RA, et al. Phase II trial of curcumin in patients with advanced pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(14):4491–4499. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-0024.
- [35] Hosseini M, Hassanian SM, Mohammadzadeh E, et al. Therapeutic potential of curcumin in treatment of pancreatic cancer: current status and future perspectives[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(7): 1634–1638. doi:10.1002/jcb.25897.
- [36] Epelbaum R, Schaffer M, Vize B, et al. Curcumin and gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer[J]. Nutr Cancer, 2010, 62(8):1137–1141. doi:10.1080/01635581.2010.513802.
- [37] Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(7):1894–1900.
- [38] Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation[J]. BMC Complementary Altern Med, 2006, 6(1):10. doi:10.1186/1472-6882-6-10.
- [39] Friedman L, Lin L, Ball S, et al. Curcumin analogues exhibit enhanced growth suppressive activity in human pancreatic cancer cells[J]. Anti Cancer Drugs, 2009, 20(6): 444–449. doi: 10.1097/cad.0b013e32832af04.
- [40] Nagaraju GP, Benton L, Bethi SR, et al. Curcumin analogs: Their

- roles in pancreatic cancer growth and metastasis[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(1):10–19. doi:10.1002/ijc.31867.
- [41] Dai X, Liu J, Zheng H, et al. Nano-formulated curcumin accelerates acute wound healing through Dkk-1-mediated fibroblast mobilization and MCP-1-mediated anti-inflammation[J]. *NPG Asia Mater*, 2017, 9(3):e368. doi:10.1038/am.2017.31.
- [42] Mohanty C, Sahoo SK. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(10):1582–1592. doi: 10.1016/j.drudis.2017.07.001.
- [43] Klicova M, Rosendorf J, Erben J, et al. Antiadhesive Nanofibrous Materials for Medicine: Preventing Undesirable Tissue Adhesions[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(23):20152–20162. doi:10.1021/acsomega.3c00341.
- [44] Skalli S, Jordan SA. Herbal and Traditional Medicines, Now and Future[A]//EdwardsIR, LindquistM. *Pharmacovigilance--Critique and Ways Forward*[M]. Cham: Springer International Publishing, 2016:145–159. doi:10.1007/978-3-319-40400-4_14.
- [45] Bodeker G, Graz B. Traditional medicine[A]//RyanET, HillDR, EndyTR. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*[M]. Amsterdam: Elsevier, 2020: 194–199. doi: 10.1016/b978-0-323-55512-8.00025-9.
- [46] Tu Y. Artemisinin: a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture)[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(35):10210–10226. doi:10.1002/anie.201601967.
- [47] Yuan H, Ma Q, Ye L, et al. The traditional medicine and modern medicine from natural products[J]. *Molecules*, 2016, 21(5):559. doi: 10.3390/molecules21050559.
- [48] Hussain Z, Thu HE, Amjad MW, et al. Exploring recent developments to improve antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial efficacy of curcumin: a review of new trends and future perspectives[J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 77:1316–1326. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.226.
- [49] Ullah F, Liang A, Rangel A, et al. High bioavailability curcumin: an anti-inflammatory and neurosupportive bioactive nutrient for neurodegenerative diseases characterized by chronic neuroinflammation[J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4):1623–1634. doi: 10.1007/s00204-017-1939-4.
- [50] Keihanian F, Saeidinia A, Bagheri RK, et al. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6):4497–4511. doi:10.1002/jcp.26249.
- [51] Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, et al. Curcumin and health[J]. *Molecules*, 2016, 21(3):264. doi:10.3390/molecules21030264.
- [52] Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, et al. Phytosomal curcumin: a review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 85: 102–112. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.098.
- [53] Baker M. Deceptive curcumin offers cautionary tale for chemists[J]. *Nature*, 2017, 541(7636): 144–145. doi: 10.1038/541144a.
- [54] Ahvaz HH, Mobasheri H, Bakhshandeh B, et al. Mechanical characteristics of electrospun aligned PCL/PLLA nanofibrous scaffolds conduct cell differentiation in human bladder tissue engineering[J]. *J Nanosci Nanotech*, 2013, 13(7):4736–4743. doi: 10.1166/jnn.2013.7193.
- [55] Abboud HA, Zelkó R, Kazsoki A. A systematic review of liposomal nanofibrous scaffolds as a drug delivery system: a decade of progress in controlled release and therapeutic efficacy[J]. *Drug Deliv*, 2025, 32:2445259. doi:10.1080/10717544.2024.2445259.
- [56] Sell SA, Wolfe PS, Garg K, et al. The use of natural polymers in tissue engineering: a focus on electrospun extracellular matrix analogues[J]. *Polymers*, 2010, 2(4): 522–553. doi: 10.3390/polym2040522.
- [57] Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins[J]. *Cancer Lett*, 2008, 269(2): 199–225. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.009.
- [58] Thangave S, Yoshitomi T, Sakharkar MK, et al. Redox nanoparticles inhibit curcumin oxidative degradation and enhance its therapeutic effect on prostate cancer[J]. *J Control Release*, 2015, 209:110–119. doi:10.1016/j.jconrel.2015.04.025.
- [59] Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Orouei S, et al. STAT3 pathway in gastric cancer: signaling, therapeutic targeting and future prospects[J]. *Biology*, 2020, 9(6):126. doi:10.3390/biology9060126.
- [60] Zhang WL, Shi YD, Oyang L, et al. Endoplasmic reticulum stress: a key guardian in cancer[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10:343. doi: 10.1038/s41420-024-02110-3.
- [61] Martinelli I, Modica C, Chiriac C, et al. hOA-DN30: a highly effective humanized single-arm MET antibody inducing remission of 'MET-addicted' cancers[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 112. doi:10.1186/s13046-022-02320-6.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:周晓华,徐豪,濮阳永强,等.姜黄素/明胶纳米纤维膜抑制胃癌的作用研究[J].中国普通外科杂志,2026,35(4):830–840. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250263

Cite this article as: Zhou XH, Xu H, Puyang YQ, et al. Inhibitory effect of curcumin/gelatin nanofibrous membrane on gastric cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(4): 830–840. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250263