

电解银离子体内体外研究进展

王平康¹ 王瑞² 任军甫¹ 魏鑫³

1. 河南科技大学 河南洛阳 471003

2. 河南科技大学第一附属医院肿瘤科 河南洛阳 471000

3. 洛阳冠银生物科技有限公司 河南洛阳 471000

摘要: 电解银离子是近些年才诞生的一种新型生物制剂,国内外的有关报道很少,国产电解银离子主要用于抗菌、抗病毒、抗肿瘤三个方面,特别是 2021 年抗肿瘤的体外实验和 2024 年抗肿瘤的体内实验,初步证明了电解银离子在抗肿瘤方面的优秀功能,现把有关电解银离子近些年的一些研究进展作以下综述,供大家参考:

关键词: 银离子; 电解银离子; 肿瘤; 癌细胞; 艾滋病毒

1 国产电解银离子的基本性能数据

1.1 国产电解银离子为专利产品

国产电解银离子(也称高化合价电解银离子溶液)于 2016 年 2 月开始研发,2018 年研制成功,2019 年批量生产,2020 年申报发明专利,2022 年中国国家知识产权局授予专利权^[1],发明专利号:ZL202010395234.6。

国产电解银离子由洛阳冠银生物科技有限公司生产,出厂浓度为 50 ~ 100mg/L, pH9.0 ± 1.0,保质期 ≥ 2 年,常用浓度 5 ~ 10mg/L,无色透明,无刺激性,无腐蚀性,可口服,可腹腔注射,可局部注射,可静脉点滴,目前剂型只有液体,没有固体。

1.2 口服毒性

2019 年元月 2 日河南中科联创检测服务有限公司对电解银离子进行了口服半数致死量检测,受理编号 XD-20180566,20 只 SPP 级 KM 小鼠(雌雄各半),用电解银离子(批号 181015,洛阳冠银生物科技有限公司生产)灌胃,给药剂量为 5000mg/kg 体重,灌胃后连续观察 14 天未见中毒表现及死亡,实验期末处死全部动物后进行大体解剖,肝、肾、脾、胃、肠、心、肺等主要器官未见异常病变。结论:电解银离子(批号 181015)对 KM 小鼠的口服半数致死量 LD50 ≥ 5000mg/kg 体重,根据《消毒技术规范》(2002 年版)经口毒性分级标准,属实际无毒。

1.3 注射毒性

2021 年 5 月河南科技大学基础医学院医学机能实验中心作出了《高化合价电解银离子腹腔注射的半数致死量

LD50 实验报告》,报告编号:2021-05-07。方法是取小鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只,腹腔注射给药,剂量为 100ul/10g 体重,相当于 60 公斤成年人静脉点滴 600ml/次,给药后严密观察 15min,详细记录各组动物的状况,统计数据以 24h 内组内总死亡数为准。结果:半数致死量 LD50 = 374.11mg/L。

电解银离子的常规使用浓度为 5 ~ 10mg/L,此浓度远远低于 374.11mg/L,所以电解银离子在实际使用时毒性非常低微。2017 年山东省药学会孙建斐教授在《药学研究》杂志上的报道^[2]:银离子浓度低于 12.5mg/L 时无细胞毒性,这也与上海置华奎生物科技有限公司 2024 年 5 月所作的裸鼠腹腔注射电解银离子的抗癌实验结果相吻合。

2021 年 6 月由河南科技大学医学院、河南科技大学第三附属医院、洛阳市第六人民医院共同用电解银离子经日系大白兔耳静脉注射(总浓度 12.1mg/L)10 天后的实验结果相吻合:动物的肝功能及肾功能均正常,组织病理切片与正常对照组动的肝肾组织切片对比无差异^[3]。

2 电解银离子灭活食管癌细胞的实验报告(体外试验)

2021 年 5 月河南科技大学医学院用电解银离子对食管癌细胞 KY-30 作了杀灭实验,为电解银离子在抗肿瘤方面的试用提供了参考。方法是用新鲜肿瘤标本制成单细胞悬液,与不同浓度的电解银离子溶液接触 48h 后,洗去电解银离子,加入染色剂,与未加电解银离子的对照样本比较,从肿瘤细胞生长情况作出判断,本实验结果如图 1 所示。

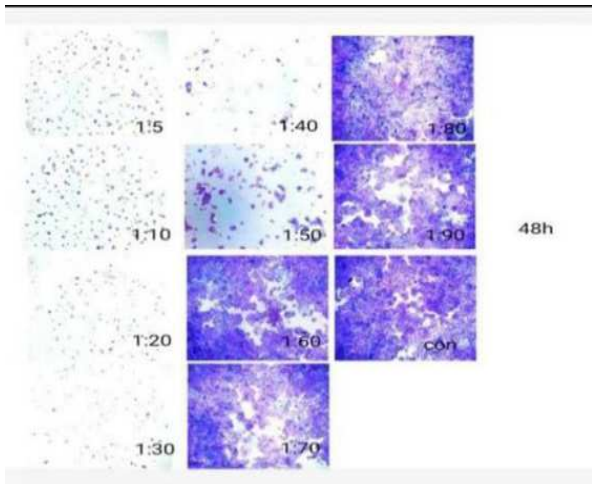


图 1 电解银离子灭活食管癌细胞的体外试验

本实验表明：电解银离子浓度在 1 ~ 10mg/L 时就能杀灭食管癌细胞 KY-30，这比目前临床上常用的抗癌药顺铂中铂金离子的血药浓度要小得多。电解银离子的原始浓度为 50mg/L，稀释 5 ~ 50 倍后，浓度为 1 ~ 10 mg/L。

3 电解银离子灭活裸鼠肝癌的实验报告（体内实验）

2024 年 5 月上海置华奎生物科技有限公司用电解银离子作了对裸鼠肝癌的灭活实验，项目编号：JS2024051501。

3.1 实验方案

取 4~6 周龄的雄性裸鼠 5 只，皮下荷肝癌模型 HepG2。5 只裸鼠分为 3 组：第一组 2 只，为低剂量治疗组；第二组 2 只，为高剂量治疗组；第三组 1 只，为对照组。低剂量组：第 1~4 天，每天每次分别腹腔注射电解银离子 75 μ l，4 天为一疗程，共计腹腔注射 300 μ l，相当于体重 60 公斤成年人每天静脉点滴电解银离子 180ml，4 天共计 720ml。由于电解银离子在体内消除较慢，约 16 天才能排空，所以动物第 5~20 天休息，到第 21~24 天时再进行第二疗程治疗，剂量仍为每天每次 75 μ l，第 25~40 天休息，电解银离子排空后再让机体恢复 10 天，到第 50 天处死动物作尸检，随机从低剂量 2 只裸鼠中选取 1 只，处死后先收集足够量的血液备用，供作肝功能和肾功能检测，再取下肺、肝、肾组织器官，作病理切片检测。高剂量组：给药方法同低剂量组，仅给药剂量不同，第 1~4 天，每天每次分别腹腔注射电解银离子 110 μ l，4 天共计 440 μ l，相当于体重 60 公斤成年人每天静脉点滴电解银离子 264ml，4 天共计 1056ml。第二疗程剂量同第一疗程，到第 50 天处死动物，检测方法等同低剂量组。对照组：用生理盐水代替电解银离子，用法用量及其他程序

同低剂量组。

本实验方案由上海置华奎生物科技有限公司制定并实施，由于不清楚电解银离子对癌细胞是否有灭活作用，所以为了避免风险，首次实验选用的实验动物数量较少，实验结果仅供参考。

3.2 供试药品

浓度 50mg/L 电解银离子，无色透明液体，直接可用，不添加其他任何材料，用一次性注射器吸取，腹腔注射，批号 221117-3，洛阳冠银生物科技有限公司提供。

3.3 小鼠品系

BALB/c-mu 无胸腺裸鼠，性别：雄性，周龄：4~6 周，来源：上海异敞生物科技股份有限公司，数量：5 只。

3.4 实验结果

从 6 月 28 日开始到 7 月 23 日，治疗组 4 只裸鼠的肿瘤全部消失，中间共计 25 天，此时对照组裸鼠的肿瘤体积为 319.99mm³，取样尸体解剖：在治疗组的 4 只裸鼠身上未发现任何扩散、转移病灶，肿瘤已经全部消失且未复发，只有对照组仍然存在肿瘤组织块。实验结论：在本实验注射剂量下，电解银离子对裸鼠癌细胞存在显著的灭活作用并且对动物肺肝肾无毒副作用。

3.5 小鼠肿瘤癌灶治疗前后变化结果见图 2

治疗前肿瘤照片	
治疗后肿瘤照片	
对照组照片	

图 2 小鼠肿瘤癌灶治疗前后变化图

小鼠肿瘤癌灶治疗前后变化结果分析：从 6 月 28 日开始裸鼠腹腔注射电解银离子，到 7 月 23 日，治疗组 4 只裸鼠的肿瘤全部消失，中间共计 25 天，此时对照组裸鼠的肿瘤体积为 319.99mm³。此结果直观的证明了电解银离子对小鼠肝癌细胞具有灭活作用。

3.6 实验裸鼠尸体解剖见图 3



图 3 实验裸鼠尸体解剖图

裸鼠尸体解剖结果分析：取样时对小鼠皮下进行全剥离，在给药电解银离子的 4 只小鼠身上并未发现任何扩散、转移病灶，肿瘤已经全部消失且未复发，只有对照组仍然存在肿瘤组织块，进一步证明了电解银离子对癌细胞具有灭活作用。3.7 动物肝肾功能检查结果见表 1

表 1 动物肝肾功能检查结果

称号	ALB (g/L)	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	CREA (μmol/L)	DB (μmol/L)	ggt (U/L)	TBA (μmol/L)	TB (μmol/L)	UA (μmol/L)	UREA (mmol/L)
1	21.85	60.048	21.636	98.74	31.444	2.514	6.976	9.562	12.14	98.206	3.834
3	30.772	90.358	39.606	83.554	21.31	2.988	5.3	8.762	13.42	133.446	3.262
5	30.422	94.52	31.938	93.232	27.768	4.532	4.082	7.92	16.12	124.81	5.558
正常	20.082	131.288	25.298	71.362	21.124	2.232	2.42	8.238	14.26	78.566	3.078

肝肾功能常见的指标分析：谷丙转氨酶 (ALT): 正常范围一般在 10-100U/L 左右；谷草转氨酶 (AST): 正常范围通常在 20-100U/L 左右；由表 4 实验结果可知我们本次检测的各组小鼠指标均在正常范围内。从血清检测结果来看，给药后并未对小鼠产生肝肾功能损伤。

3.8 小鼠肺肝肾病理切片检测结果

小鼠肺部 HE、肝脏 HE 以及肾 HE 染色结果与正常小鼠 HE 染色结果比较，在细胞组织水平进行了仔细观察，并未发现异常或坏死区域，电解银离子药物并未对小鼠肺脏、肝脏和肾脏产生毒副作用。结论：电解银离子对动物的肺、肝、肾无毒副作用（病理切片彩照片省略）。

注：电解银离子对裸鼠肝癌细胞灭活实验的所有检测数据和图片均由上海置华奎生物科技有限公司提供，检测编号 JS2024051501，地址：上海市浦东新区古博路 51 号，项目负责人：邵伟国花雪娇。

4 电解银离子抗艾滋病毒性能（体外试验）

2023 年 6 月 6 日上海微谱检测科技集团股份有限公司用电解银离子作了对艾滋病 (HIV-1) 的灭活试验，报告编号：SHA01-23040893-JC-01。方法：用 HIV-1 病毒感染 C8166 细胞，并在 C8166 细胞中快速复制，然后释放到细胞培养上清中，使 C8166 细胞产生合胞体，当细胞密度达到 1×10^7 个 /mL 时，用电解银离子与 C8166 细胞混合，室温孵育 1 小时后作为待测样品，在倒置显微镜下观察每孔中 HIV-1 IIIB 诱导的细胞病变效应 (Cytopathic Effect. CPE)，

对细胞孔中的合胞体进行检测，使用 Spearman-Kärber 法计算样品中的病毒 TCID₅₀ 值。结果 对照组的残余病毒滴度为 $10^{6.67}$ TCID₅₀/mL，样品组残余病毒滴度小于等于 $10^{2.5}$ TCID₅₀/mL。相对于病毒对照组，该样品组在室温 1 小时条件下对 HIV-1 滴度的降低大于等于 4.17log，对艾滋病毒的灭活率为 99.993%，数据参见表 2：

表 2 电解银离子体外灭活艾滋病毒数据

电解银离子对 HIV-1 的灭活作用										病毒滴度 TCID ₅₀ /mL
HIV-1	10-1	10-2	10-3	10-4	10-5	10-6	10-7	细胞 对 照组		
病毒组	+	+	+	+	+	-	-	-		106.67
	+	+	+	+	+	-	-	-		
	+	+	+	+	+	-	-	-		
	+	+	+	+	+	-	-	-		
	+	+	+	+	+	-	-	-		
	+	+	+	+	+	+	-	-		
受试物 组	-	-	-	-	-	-	-	-		≤ 102.5
	-	-	-	-	-	-	-	-		
	细胞	-	-	-	-	-	-	-		
	毒死	-	-	-	-	-	-	-		

注：“+”表示细胞孔中至少有一处病毒引起的 CPE，“-”表示细胞孔中没有 CPE，采用 Karber 法计算 TCID

注：病毒仅是由核酸和蛋白质外壳二部分构成，几乎没有生命，电解银离子中的银离子带正电荷，艾滋病毒的外壳蛋白带负电荷，电解银离子依靠静电引力具有自动追杀病毒的功能，银离子可以与病毒蛋白中的羧基（-COOH）和氢硫基（-SH）结合，使病毒蛋白快速变性、凝固、死亡，银离子的杀菌作用与此类同^[4]。

5 电解银离子抗流感病毒 H1N1 性能 (体外试验)

2020 年 02 月 27 日, 广州市微生物研究所对电解银离子溶液进行了抗 H1N1 病毒检测, 检测编号: KY20200156, 试验毒株: A/PR8/34H1N1, 载毒细胞: MDCK 细胞, 检测结果如表 3 所示:

检测结论:

电解银离子溶液在 30 分钟内对隐藏在 MDCK 细胞内的 H1N1 病毒的杀灭率为 75.45% (电解银离子浓度为 5mg/L)。此检测结果提示: 电解银离子有可能用于流感病毒的预防和治疗, 值得进一步研究和开发。

表 3 检测结果

病毒	时间	组别	第一次	第二次	第三	平均值	灭活率
	min		log(TCI D50/mi)	log(TCI D50/mi)	log(TCI D50/mi)	对数值	(%)
H1N1	30	对照组	7.33	6.5	6.5	6.78	
		试验组	6.0	6.5	6.0	6.17	75.45

6 银离子体外抗肿瘤性能确实存在

多年前就有报道纳米银释放的银离子具有抗癌功能^[5], 2013 年南方科技大学胡冠松报道: 纳米银可以将乳腺癌 Mcf-7 细胞杀死, 棒状纳米银对于 Mcf-7、K562、A549 三种癌细胞的杀伤力优于抗癌药曲古抑霉素, 纳米银的抗癌作用是由于纳米银表面释放的银离子所致^[6]。

2001 年 Arakawa H 报道, 纳米银表面释放的银离子能结合到 DNA 及 RNA 上, 形成 Ag-DNA 和 Ag-RNA

复合物, 当银离子浓度较低时, 银离子与 DNA 鸟嘌呤上 N7 原子相结合, 而当银离子浓度较高时, 银离子则与腺嘌呤上的 N7 原子相结合, 阻断细胞的复制, 导致细胞凋亡。癌细胞血供丰富, 比正常细胞摄取银离子的量要高的多, 所以也凋亡的快^[7]。但纳米银由于对免疫细胞毒性巨大, 普通硝酸银溶液由于与生理盐水不相容, 所以二者均不能用于体内抗癌治疗^[8-9]。

电解银离子也是银离子的一种, 它的抗肿瘤性能经体外、体内实验证明: 电解银离子灭活癌细胞的功能是确实存在的, 并且效果比较理想。

7 银离子在机体内具有自动代谢不在体内积累和对周围组织无毒性的功能

2004 年温州医学院陈炯教授《在中华烧伤杂志》上报道^[10], 通过载银辅料进入到 II 度烧伤患者血液中的银离子可在 14 天之内经尿液安全地排出到体外, 并恢复治疗前

的水平, 人体内的银代谢属安全范围。1992 年 Coombs C J 报道人类机体对银离子具有自动代谢和不在体内积累的功能^[11]。电解银离子也是银离子的一种, 本身是离子状态, 并带有正电荷, 其银离子所带正电的强度大于其本身的重量, 因此, 银离子不会沉淀积累, 银离子对伤口治疗的有效率高达 100%^[12], 2019 年周泓宇教授也指出: 银离子在机体内不参加体内生化反应代谢而改变本身银离子的结构, 能长时间维持有效浓度, 并且对周围组织无毒性作用 [13-14]。

上海置华奎生物科技有限公司 2024 年 5 月用电解银离子所作的动物体内实验, 其尸检和动物肺、肝、肾组织细胞病理切片检测也确切的证明了这一点。

8 电解银离子在较低浓度下 (5 ~ 10mg/L) 具有选择性

电解银离子本身对杀灭癌细胞并没有靶向选择性, 电解银离子只有在较低浓度下如 5 ~ 10mg/L 时才具有较好的选择性, 2017 年孙建斐教授就指出^[2]: 银离子浓度小于 12.5mg/L 时, 对正常细胞无毒性, 当银离子浓度大于 25mg/L 时, 对任何细胞 (包括癌细胞和正常细胞) 都有巨大毒性。由于癌细胞的增殖不受控制, 可以无限制的疯狂生长, 增殖速度收可达每天 1.6 ~ 2.2 倍, 血供丰富, 新陈代谢旺盛, 所以在相同的时间内, 癌细胞吸取的银离子数量要远远大于正常细胞, 当癌细胞中银离子的浓度达到 25mg/L 以上时, 就会凝固、变性、裂解死亡, 而正常细胞由于新陈代谢正常, 吸取的银离子浓度在 10mg/L 以下, 所以无细胞毒性, 这就形成了电解银离子实际表现出的对杀灭癌细胞的选择性。

9 抗肿瘤的体内实验选用的是荷人类癌细胞的裸鼠模型

上海置华奎生物科技有限公司进行的动物体内抗肿瘤实验选用的动物为裸鼠, 并且是荷人类癌细胞模型 HepG2, 所以具有较高的临床价值和实用性。但由于实验动物数量较少, 所以还要扩大实验规模, 并需通过临床验证取得更多的数据才能充分证明电解银离子确切的抗癌性能, 但它的体外体内实验已初步证明: 电解银离子对动物恶性肿瘤的癌灶和扩散转移的癌细胞具有理想的治疗效果。

参考文献:

- [1] 王平康, 李治通, 等. 一种抗菌抗病毒的高化合价电解银离子溶及其制备方法 [P]. 中国发明专利, 专利号 ZL202010395234.6
- [2] 孙建斐, 黄思玲, 郭学平. 银离子在抗菌制剂中的合理浓度探讨 [J]. 药学研究, 2017, 36(9): 516-518.

- [3] 王平康,王瑞,王安亭,等. 高化合价电解银离子溶液的基础研究[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生,2021,11(14): 435.
- [4] 姚艳春,张庆玲,赵金丹,等. 浅析银离子除菌鸾飘凤泊洗衣机. 第八届中国家用洗衣机行业年会会刊,2017,8(29):57.
- [5] Singh R P, Ramarao P. Cellular uptake intracellular trafficking and cytotoxicity of silver nanoparticles[J]. Toxicol Lett. 2012,213,249–259.
- [6] 胡冠松. 纳米银的制备及其体外抗菌和抗肿瘤活性研究[D]. 南方医科大学,2013 年硕士学位论文.
- [7] Arakawa H, Neault JF. Silver(I) complexes with DNA and RNA studied by Fourier transform infrared spectroscopy and capillary electrophoresis[J]. Biophys. 2001, 81,1580–7.
- [8] Lankveld D P, Oomen A G, Krystek P, et al. The Kinetics of the tissue distribution of silver Nanoparticles of different sizes [J]. Biomaterials. 2010,31(32):8350–8361.
- [9] Sardari R R, Zarchi S R, Talebi A. silver nanoparticles in rats[J]. Afr J Microbiol Res. 2012,6(27):5587–5593.
- [10] 陈炯,韩春茂,余朝恒. 纳米银用于烧伤患者创面后银代谢的变化[J]. 2004,3:161–163.
- [11] Coombs C J, Wan A T, Masterton J P, et al. Do burns patients have a silver lining[J]. Burns. 1992, 18(3):179–184.
- [12] 王成香,董菊霞. 二种含银敷料在慢性伤口中的应用[J]. 安徽医学,2017,38(3):370~371.
- [13] 周泓宇,何瑾,黎立,等. 三黄汤洗剂联合湿性换药在 Wagner2~3 期糖尿病足中的应用[J]. 新疆中医药,2019,37(3):10–12.
- [14] 王平康,王瑞,任军甫,等. 电解银离子对裸鼠肝癌细胞灭活的初步研究[J]. 国际临床医学,2025,7(6):180–183.
- 电解银离子项目备案代码: 洛阳市科学技术局备案代码: 91410307MA46BJGJ93。
- 作者简介: 王平康,男,1947.12.11 生,正高级工程师。