

## 中高能回旋加速器及固体靶生产医用放射性核素技术研究

张天爵<sup>1</sup> 温凯<sup>2</sup> 刘景源<sup>1</sup> 霍力<sup>3</sup> 马承伟<sup>2</sup> 陈俊艺<sup>4</sup> 巴建涛<sup>3</sup> 贾先禄<sup>1</sup> 宋国芳<sup>1</sup>  
张海琼<sup>3</sup> 魏素敏<sup>1</sup> 王雷<sup>1</sup> 张素平<sup>1</sup> 侯世刚<sup>1</sup> 张贺<sup>1</sup> 王景峰<sup>1</sup> 曹磊<sup>1</sup> 杨光<sup>1</sup> 刘志博<sup>4</sup>

<sup>1</sup>中国原子能科学研究院核技术综合研究所,北京 102413;<sup>2</sup>原子高科股份有限公司,北京 102413;<sup>3</sup>中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730;<sup>4</sup>北京大学化学与分子工程学院、北京分子科学国家研究中心、北京大学放射化学与辐射化学重点学科实验室,北京 100871

通信作者:张天爵, Email: 13641305756@139.com

**【摘要】** 该文分析临床诊疗核素的国内外需求和发展趋势,介绍基于固体靶批量生产医用放射性核素所需的中高能回旋加速器和配套生产设施与工艺技术。重点介绍中高能回旋加速器、束流传输线、高功率辐照靶站、新型医用核素生产工艺等,阐述多年来我国部分医疗机构、科研院所所开展的研究与开发工作,并展望“十四五”期间我国医用核素有望得到发展的一些新方向。

**【关键词】** 回旋加速器;放射性同位素;固体靶

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220215-00045

### Research on medical radioisotope production technology by medium and high-energy cyclotron and solid target

Zhang Tianjue<sup>1</sup>, Wen Kai<sup>2</sup>, Liu Jingyuan<sup>1</sup>, Huo Li<sup>3</sup>, Ma Chengwei<sup>2</sup>, Chen Junyi<sup>4</sup>, Ba Jiantao<sup>3</sup>, Jia Xianlu<sup>1</sup>, Song Guofang<sup>1</sup>, Zhang Haiqiong<sup>3</sup>, Wei Sumin<sup>1</sup>, Wang Lei<sup>1</sup>, Zhang Suping<sup>1</sup>, Hou Shigang<sup>1</sup>, Zhang He<sup>1</sup>, Wang Jingfeng<sup>1</sup>, Cao Lei<sup>1</sup>, Yang Guang<sup>1</sup>, Liu Zhibo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Technology and Application, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China; <sup>2</sup>HTA Co., Ltd. Beijing 102413, China; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China; <sup>4</sup>College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University; Beijing National Laboratory for Molecular Sciences; Radiochemistry and Radiation Chemistry Key Laboratory of Fundamental Science, Beijing 100871, China  
Corresponding author: Zhang Tianjue, Email: 13641305756@139.com

**【Abstract】** In this paper, the domestic and international demand and development trend of clinical diagnostic radionuclides are analyzed, and the medium and high-energy cyclotrons, adequate and systematic facilities, and preparation techniques required for the production of medical radionuclides based on solid targets are introduced. This paper focuses on the research and development carried out by some important medical institutions and scientific research institutes in China over the years in the aspects of medium and high-energy cyclotrons, beam transmission lines, high-power irradiation target stations and new medical isotope production processes etc. It also looks forward to some new directions for the development of medical radionuclides in China during the 14th Five-Year Plan period.

**【Key words】** Cyclotrons; Radioisotopes; Solid target

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220215-00045

2016 年国务院印发《“健康中国 2030”规划纲要》<sup>[1]</sup>, 2021 年《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》<sup>[2]</sup> 正式发布,以及国家卫生健康委员会“一县一科”核医学科建设项目的定位和战略布局,均表明医用同位素得到国家层面前所未有的重视。

心脑血管疾病、癌症等为主的慢性疾病大幅增加,已成为中国居民死亡的主要原因<sup>[3]</sup>。核医学诊疗放射性核素的应用前景广阔,预测到 2030 年需求总量将增加 10 倍以上<sup>[2]</sup>。但我国目前已获批的放射性药物还不到 10 个,每百万人拥有的 PET/SPECT 设备、每万人核医学诊疗人次等仅有美国的 20%左右,难以满足高质量发展的要求。基于中高

能回旋加速器和大功率固体靶生产医用放射性核素,具有产额高、半衰期适中、便于配送、批量定时稳定供给等优势。中国原子能科学研究院(简称原子能院)等单位自 20 世纪 90 年代开展技术攻关,到“十三五”末期已初步具备加速器及配套设施和核素制备工艺技术<sup>[4,5]</sup>,有望联合产学研医,加快推动中高能回旋加速器医用放射性核素生产设施的布局,实现国内稳定供应、促进新型医用核素研发、逐步满足日益增长的健康需求<sup>[6]</sup>。

#### 一、医用核素生产的中高能回旋加速器

回旋加速器能够提供连续束,生产效率高、成本低,国际上生产医用核素的加速器约 80%是回旋加速器。根据生产

核素的种类不同,需要选择不同能量、不同流强的回旋加速器。目前,医用核素生产的回旋加速器能量范围主要包括:低能 10~20 MeV 固定能量;中能 30 MeV 可变量;高能 70~100 MeV 可变量<sup>[7]</sup>。

1. 低能回旋加速器。原子能院共研制 10~20 MeV 回旋加速器 11 台,除了 1 台强流回旋加速器试验装置(CYCIAE-CRM)能量为 10 MeV 之外<sup>[8]</sup>,其余能量均为 14 MeV(可引出 13.6~14.8 MeV 的固定能量),并可基于用户应用需求定制能量 10~20 MeV 的回旋加速器。10~20 MeV 的小型回旋加速器主要用于生产 PET 所需的放射性核素,用于癌症和心脑血管疾病的早期诊断。

14 MeV 回旋加速器分为 3 个型号。(1) CYCIAE-14A 为基于外部离子源的加速器<sup>[9]</sup>,引出流强 300  $\mu\text{A}$ ,具备 400  $\mu\text{A}$  供束能力,实测最高流强达 450  $\mu\text{A}$ 。CYCIAE-14A 可用于即时药物配送中心,除了生产 PET 显像常规核素<sup>11</sup>C、<sup>15</sup>O、<sup>13</sup>N、<sup>18</sup>F 外,还可基于固体靶生产 PET 新型核素<sup>89</sup>Zr、<sup>64</sup>Cu,单光子显像核素<sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>,以及治疗核素<sup>103</sup>Pd 等。CYCIAE-14A 还可将外部离子源和轴向注入线安装在加速器下方,具备自屏蔽功能(图 1),适用于场地受限的医院等用户<sup>[10]</sup>。(2) CYCIAE-14B 为提供 1 mA 的强流加速器,可用于硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT),是在 CYCIAE-CRM 开展中子试验和 CYCIAE-14A 设计的基础上采取了提高注入能量、改进聚束器结构、扩大中心区磁铁空间、双高频机推动加速等 9 项技术措施的升级型加速器<sup>[11]</sup>。该加速器为多束流引出,既可用于 BNCT,也可用于生产 SPECT 和 PET 核素,目前已经安装完成,正在调试之中。(3) CYCIAE-14C 为基于内部离子源的回旋加速器,设计流强为 100  $\mu\text{A}$  以下,适合于核素用量不多的单个医院用户;该加速器目前正在研发中。

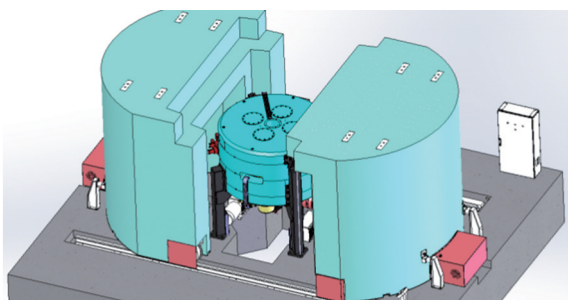


图 1 自屏蔽 14 MeV 回旋加速器布局图

2. 中高能回旋加速器。30~100 MeV 的强流回旋加速器主要用于生产癌症治疗和 PET、SPECT 等诊断所需的放射性核素。1994 年,原子能院自主研发了我国第一台生产放射性核素的医用强流回旋加速器 CYCIAE-30<sup>[12]</sup>,能量 30 MeV、流强达到 375  $\mu\text{A}$ 。原子能院还为中国科学院国家空间科学中心怀柔园区自主设计建造了 1 台 50 MeV 回旋加速器 CYCIAE-50,其为空间科学卫星及有效载荷研制测试保障平台的主加速器,该加速器也同时规划有强流束流线的布局,可用于医用核素的研发(图 2)。

另外,加拿大 BEST 公司为意大利国家核物理研究院南方实验室建造的 70 MeV 回旋加速器 CYCIAE-70,其物理设计由原子能院完成,该加速器已建成并调试获得 500  $\mu\text{A}$  的引出束,用于在线同位素分离器(isotope separator on-line,



图 2 50 MeV 回旋加速器及其束流传输线

ISOL) 前沿科研和医用核素研发<sup>[13-14]</sup>。2014 年,原子能院建成了束流功率全球最高的 100 MeV 紧凑型回旋加速器 CYCIAE-100<sup>[15]</sup>,引出束流靶上功率达 52 kW<sup>[16]</sup>,在装备研发、前沿科学研究以及医用核素研发中发挥了重要而广泛的作用。

## 二、强流束传输线和高功率辐照靶站等医用核素生产配套设施

基于中高能回旋加速器生产医用核素的特点是更高的能量、束流功率和产额,常用固体靶生产。因此,需要考虑一些基本问题:(1) 安装于专用辐照靶室内的高功率核素生产靶(靶件易损、频繁更换);(2) 通用的高功率辐照靶站;(3) 强流束引出和较长距离的束流传输线;(4) 强流束的光学设计;(5) 避免输运过程的束流损失。

1. 强流束传输线。用于医用核素生产的束流传输线将引出的强流束传输到专用辐照靶室内的高功率核素生产靶上。束流线光学设计要求通常包括:控制束包络减少输运过程的束流损失;控制靶上束斑避免功率过于集中导致靶温局部过高;靶前四扇准直器或圆形准直器卡束避免杂散束流活化靶站等。此外,束流线末端隔离窗的设计,可使靶室的“脏污”不会污染加速器主真空室;隔离窗不能距离靶站过远,否则易导致隔离窗材料对束流的散射而使靶上束斑增大;此外需要对隔离窗进行冷却。100 MeV 回旋加速器的医用核素研发专用束流线如图 3 所示<sup>[5]</sup>。该束流线集成了医用核素研发靶站和大功率束流调试靶,控制了工程造价;但对技术设计而言,可移动大功率束流收集靶的设计和研制难度大(图 3B),为其他中高能回旋加速器的外靶设计探索了较好的解决方案。

2. 高功率辐照靶站。中高能回旋加速器的医用核素辐照靶站要求接收束流功率高、自动化程度高以及可适应多种不同构型、生产不同核素的固体靶。辐照靶站接收从热室发送的靶,将其安放到辐照位置进行辐照,然后将辐照靶送回气动跑兔(一种快速传送照射样品的气动小盒)停靠终端,由气动跑兔传送到热室进行处理,整个过程由气动装置自动完成。下面以原子能院的高功率辐照靶为例说明靶结构。标准靶体的尺寸为 150 mm×60 mm,中间辐照区域为 125 mm×45 mm 的椭圆,可用于不同的固体靶,靶体尺寸、冷却水流量等可根据不同辐照要求进行优化调整,以阻挡高达 50 kW 的束功率<sup>[16]</sup>,从而充分利用 100 MeV 回旋加速器提供的强流束。图 4 为设计生产<sup>225</sup>Ac 的靶结构、束流在靶上的功率分布和温度场分布。设计 100 MeV、200  $\mu\text{A}$  的质子束,经靶前四扇准直器卡束,基于带电粒子的输运数值模拟结果,大约 25% 的束流功率沉积在 0.76 mm 厚的 Th 靶上,其余 75% 的束流功率沉积在 Th 靶后面的铜片和冷却水中。此时靶最高温

度为 95 ℃,水中最高温度为 77 ℃,提示对于接受 20 kW 的质子束流辐照,距离靶体过热,温度仍有较大的冗余范围。

基于中高能回旋加速器及固体靶生产医用核素,强流、高功率、高能量效率的回旋加速器在我国已有一定的研发基础。“十四五”期间,将重点针对具体区域、具体用户的需求,发展单一独特性能的智慧医用回旋加速器,并着重补短板,突破提升大功率固体靶和辐照靶站等“卡脖子”技术,在医疗资源相对集中的区域,布局基于中高能回旋加速器的医用核素研发、生产基地,满足我国固体靶生产医用核素的重大需求。

### 三、固体靶生产的医用核素

基于中高能回旋加速器、采用固体靶生产的医用核素,半衰期一般为几个小时到几天,更适于放射性药物的集中生产和配送。但是,无论是品种还是数量,目前国内多数医院应用都还十分有限。

1. 医用核素的国内外需求分析和发展现状。与“十三五”期间及以前的医用核素以堆照为主的发展规划不同,2021 年发布的《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》<sup>[2]</sup> 重点要求研究应用前景广阔的医用同位素制备技术(主要核素种类见表 1),规划中所列的品种,堆照和加速器辐照各占一半,其中多数新型医用核素的研发和生产需基于高功率加速器和固体靶技术。该规划还要求提升加速器研发技术水平,形成中高能回旋加速器研制批产能力,在医疗资源相对集中的区域布局中高能回旋加速器,实现医用核素自主供应。可见我国对发展基于中高能回旋加速器、采用固体靶生产医用核素高度重视。

在美国,洛斯·阿拉莫斯国家实验室(Los Alamos national laboratory, LANL)是加速器医用核素供应主要的基地之一,利用 800 MeV 直线加速器引出 100 MeV 质子束生产和供应全美诊疗所需的核素(表 1)<sup>[17]</sup>。2008 年,美国能源部同

多家研究所和实验室专家组织召开专题研讨会,研究并形成相关报告<sup>[18]</sup>。2021 年,美国能源部发布了临床试验的新型医用同位素资助计划( DE-FOA-0002532 )<sup>[19]</sup>,其加速器生产的核素也列于表 1。

与欧美医用核素发展相比,我国基于中高能加速器和固体靶核素生产技术的发展较晚,除在 20 世纪 90 年代开展了<sup>68</sup>Ge、<sup>103</sup>Pd、<sup>201</sup>Tl 等核素的小规模试生产之外<sup>[4,20]</sup>,至今诊疗核素仍以堆照和低能回旋加速器辐照液体靶为主。美国、加拿大、南非等国家实验室利用中高能加速器引出 60~100 MeV 质子束,长期用于研发和批量生产医用核素<sup>[17,21-22]</sup>。目前,国内外基于固体靶生产医用核素的质子束能量,集中在 30 MeV<sup>[4,7,21]</sup>和 60~100 MeV<sup>[17-22]</sup>。美国当前研发的医用核素多数属于前瞻性的技术储备,在临床中尚未普遍应用。需要关注的是,<sup>82</sup>Sr 等若干核素在美国临床中得到较为广泛的应用,每年需求量大,而在我国临床尚属空白(表 1)。

2. 若干固体靶生产的医用核素。参考国内外的现状和趋势,重点介绍本文作者所在单位近年来正在开发或计划开发的一些基于固体靶生产的医用核素。

(1) <sup>89</sup>Zr、<sup>68</sup>Ge、<sup>82</sup>Sr 等重要影像素素。固体靶生产的核素具有产额高、半衰期长、临床应用场景丰富等特点,适合于大批量生产和更大范围的放射性药物配送,如<sup>89</sup>Zr 产率高达(69.77±10) MBq/μAh<sup>[23]</sup>,临床转化前景广阔。此外,固体靶生产的核素在肿瘤特异性显像中,在过程复杂、标记时间长、相对分子质量大、代谢慢的靶向物标记中,有独特的技术优势。<sup>68</sup>Ga 在小分子与多肽标记上有优势,从<sup>68</sup>Ga 到<sup>64</sup>Cu,再到<sup>89</sup>Zr,整体上实现了从小分子到大纳米粒子的长跨度标记,这些核素具有良好的物理特性及广泛的临床用途,其临床应用范围有望得到进一步扩展。北京协和医院正在建设回旋加速器及医用核素生产设施,尤其适合固体靶金属核素的研

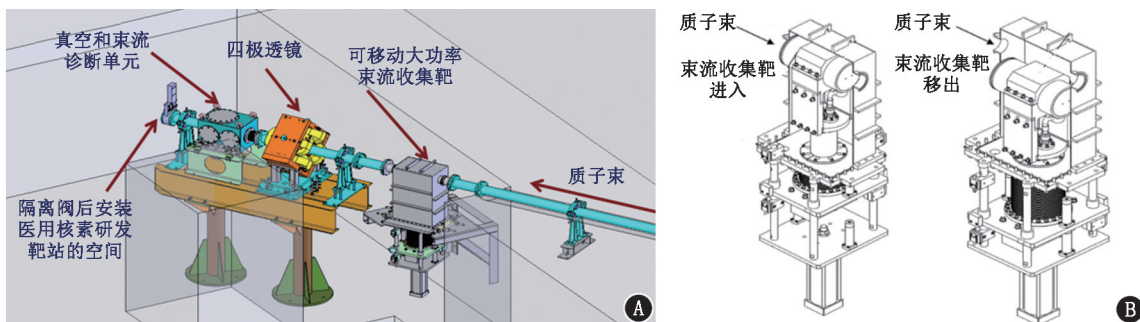


图 3 100 MeV 回旋加速器的医用核素研发专用束流线(A)及安装在该束流线上的大功率束流收集靶(B)

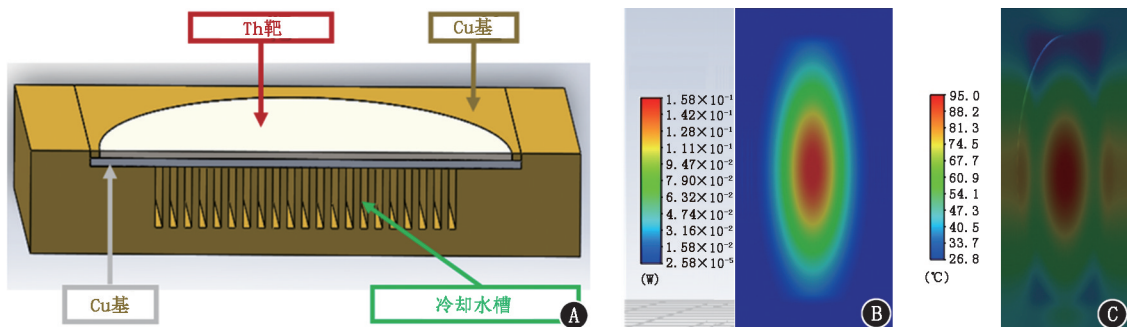


图 4 100 MeV 回旋加速器的高功率靶示意图(A)及靶上束流功率分布图(B)和温度场分布图(C)

表 1 应用前景广阔的医用核素

核素名称	半衰期	核反应	能量范围(峰值) (MeV)	中国《医用同位素中长期 发展规划(2021—2035 年)》 <sup>[2]</sup>	美国 LANL <sup>[17]</sup>	美国 DE-FOA- 0002532 <sup>[19]</sup>
<sup>43</sup> Sc	3.89 h	<sup>43</sup> Ca(p,n) <sup>43</sup> Sc	3~18(8)	无	无	有
<sup>44</sup> Sc	3.97 h	<sup>44</sup> Ca(p,n) <sup>44</sup> Sc	4~20(12)	无	无	有
<sup>47</sup> Sc	3.35 d	<sup>48</sup> Ca(p,2n) <sup>47</sup> Sc	17~24(20)	有	无	有
<sup>48</sup> V	15.9 d	<sup>nat</sup> Ti(p,x) <sup>48</sup> V	5~100(12)	无	无	有
<sup>52</sup> Mn	5.6 d	<sup>52</sup> Cr(p,n) <sup>52</sup> Mn	7~20(14)	无	无	有
<sup>55</sup> Co	17.53 h	<sup>56</sup> Fe(p,2n) <sup>55</sup> Co	15~50(25)	无	无	有
<sup>64</sup> Cu	12.7 h	<sup>64</sup> Ni(p,n) <sup>64</sup> Cu	5~18(11)	有	无	无
<sup>67</sup> Cu	61.83 h	<sup>68</sup> Zn(p,2p) <sup>67</sup> Cu	30~100(80)	有	有	有
<sup>68</sup> Ga	67.7 m	<sup>68</sup> Zn(p,n) <sup>68</sup> Ga	4~30(12)	有	无	无
<sup>68</sup> Ge	270.9 d	<sup>nat</sup> Ga(p,x) <sup>68</sup> Ge	12~60(20)	有	有	无
<sup>72</sup> As	26 h	<sup>75</sup> As(p,4n) <sup>72</sup> As	35~55(50)	无	有	无
<sup>72</sup> As	26 h	<sup>nat</sup> Ga(p,x) <sup>72</sup> As	1~100(12,35)	无	有	无
<sup>76</sup> As	26.4 h	-	14.6	无	有	无
<sup>76</sup> Br	16.2 h	<sup>76</sup> Se(p,n) <sup>76</sup> Br	6~34(13)	无	无	有
<sup>76</sup> Br	16.2 h	<sup>77</sup> Se(p,2n) <sup>76</sup> Br	12~60(24)	无	无	有
<sup>77</sup> Br	57 h	-	10~30(16)	无	有	有
<sup>82</sup> Sr	25.4 d	<sup>85</sup> Rb(p,4n) <sup>82</sup> Sr	40~100(50)	无	有	无
<sup>82</sup> Sr	25.4 d	<sup>nat</sup> Rb(p,x) <sup>82</sup> Sr	32~100(50)	无	有	无
<sup>86</sup> Y	14.7 h	<sup>86</sup> Sr(p,n) <sup>86</sup> Y	8~30(12)	无	无	有
<sup>86</sup> Y	14.7 h	<sup>88</sup> Sr(p,3n) <sup>86</sup> Y	27~80(40)	无	无	有
<sup>88</sup> Y	106.6 d	<sup>nat</sup> Sr(p,x) <sup>88</sup> Y	-	无	无	有
<sup>89</sup> Zr	78.4 h	<sup>89</sup> Y(p,n) <sup>89</sup> Zr	4~40(13)	无	无	无
<sup>99</sup> Tc <sup>m</sup>	6 h	<sup>100</sup> Mo(p,2n) <sup>99</sup> Tc <sup>m</sup>	6~45(16)	无	无	无
<sup>103</sup> Pd	17.5 d	<sup>103</sup> Rh(p,n) <sup>103</sup> Pd	5~20(10)	无	无	无
<sup>111</sup> In	67.2 h	<sup>112</sup> Cd(p,2n) <sup>111</sup> In	10~35(20)	无	无	无
<sup>117</sup> Sn <sup>m</sup>	14.0 d	Sb(p,n) <sup>117</sup> Sn <sup>m</sup>	160	无	无	有
<sup>123</sup> I	13.2 h	<sup>127</sup> I(p,5n) <sup>123</sup> Xe→ <sup>123</sup> I	40~100(56)	有	无	无
<sup>124</sup> I	4.1 d	<sup>124</sup> Te(p,n) <sup>124</sup> I	6~30(12)	有	无	无
<sup>134</sup> Ce	3.16 d	<sup>nat</sup> La(p,x) <sup>134</sup> Ce	50~80(60)	无	无	有
<sup>188</sup> W	69.78 d	-	-	无	无	有
<sup>186</sup> Re	90.6 h	<sup>186</sup> W(p,n) <sup>186</sup> Re	6~30(10)	有	有	有
<sup>211</sup> At	7.21 h	<sup>209</sup> Bi(α,2n) <sup>211</sup> At	22~28	无	无	有
<sup>223</sup> Ra	11.4 d	<sup>232</sup> Th(p,x) <sup>227</sup> Th 的衰变产物	-	有	无	无
<sup>225</sup> Ac	9.9 d	<sup>232</sup> Th(p,x) <sup>225</sup> Ac	40~200(180)	有	无	有

注:-表示无;DE-FOA-0002532 为美国能源部发布的临床试验的新型医用同位素资助计划,LANL 为洛斯·阿拉莫斯国家实验室

发和临床转化<sup>[24]</sup>。

<sup>89</sup>Zr 的生产主要通过(p,n)反应,基于回旋加速器 13~16 MeV 能量的质子束轰击高纯<sup>89</sup>Y 获得,<sup>89</sup>Y 靶材已商品化,稳定且自然丰度高,为<sup>89</sup>Zr 的生产提供便利原料,辐照用钇靶材主要采用钇箔。在辐照过程中,需注意控制长半衰期的放射性核素杂质<sup>88</sup>Zr、<sup>88</sup>Y,目前,低能量的回旋加速器应能生产纯度达 99.9%的放射性核素<sup>89</sup>Zr。<sup>89</sup>Zr 具有较长的半衰期(78.4 h),能够匹配抗体在体内代谢过程,因此成为 PET 免疫显像的理想核素。北京大学与原子能院合作,基于 CYCIAE-14A<sup>[10]</sup>建设新型放射性药物研发平台,开展<sup>89</sup>Zr 放射性分子影像研究,实现了肿瘤选择性的药物释放和蛋白激活,揭示了细胞焦亡的抗肿瘤免疫功能,为蛋白偶联药物等前药及载药体系的发展提供了新方向<sup>[25-26]</sup>。

<sup>68</sup>Ge 的半衰期为 270.9 d,用于制备<sup>68</sup>Ge-<sup>68</sup>Ga 发生器以及 PET 的校正放射源。其生产主要通过<sup>nat</sup>Ga(p,x)<sup>68</sup>Ge 反应,质子束能量为 12~60 MeV,激发曲线峰约 20 MeV。靶材

一般使用天然 Ga,天然 Ga 中<sup>69</sup>Ga 丰度为 60%,熔点为 39℃,无法承受辐照时产生的高温,美国布鲁克海文国家实验室(Brookhaven National Laboratory, BNL)、哈萨克斯塔核物理研究所等均用铌密封靶,将天然 Ga 密封到铌靶中,分别采用 45 和 30 MeV 的质子束辐照获得<sup>68</sup>Ge。在辐照过程中,同时生成半衰期杂质<sup>65</sup>Zn(半衰期 244 d)和微量放射性钴,需要分离纯化。原子高科股份有限公司基于 CYCIAE-30 的 30 MeV 质子束辐照生产<sup>68</sup>Ge,采用柱分离法纯化<sup>68</sup>Ge,通过采用硅胶无机离子交换柱进行分离,<sup>68</sup>Ge 的溶出率可达 100%<sup>[27]</sup>。

<sup>82</sup>Sr 半衰期为 25.4 d,用于制备<sup>82</sup>Sr-<sup>82</sup>Rb 发生器,发生器每 10 min 即可淋洗 1 次。<sup>82</sup>Rb 是核性质优良的正电子核素,可用于心肌连续灌注显像。<sup>82</sup>Sr 制备反应为<sup>nat</sup>Rb(p,x)<sup>82</sup>Sr,所需最低能量 40 MeV,为优化生产效率需较厚靶材,质子束能量 60~100 MeV。美国 LANL 和 BNL 直线加速器在不同时间周期互补提供<sup>82</sup>Sr。南非国家加速器中心(iThemba Labs)和加拿大粒子与核物理国家实验室的回旋加速器也已长期

批量提供<sup>82</sup>Sr,其中<sup>68</sup>Ge和<sup>82</sup>Sr已成为 iThemba Labs 的重要经济收入之一<sup>[28]</sup>。原子能院也已立项,基于 CYCIAE-100 强流质子束辐照研发<sup>82</sup>Sr<sup>[5]</sup>。

<sup>64</sup>Cu 半衰期为 12.7 h,发射 β<sup>+</sup>和 β<sup>-</sup>电子,用于神经内分泌瘤、肿瘤乏氧组织、阿尔茨海默病等的诊断和放射性治疗。2020 年,<sup>64</sup>Cu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe-1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)获美国食品与药品监督管理局批准上市。通过 10~20 MeV 质子束轰击富集<sup>64</sup>Ni 靶可制备<sup>64</sup>Cu。原子高科股份有限公司基于 CYCIAE-30,采用脉冲电镀法制备富集<sup>64</sup>Ni 靶,进行<sup>64</sup>Cu 制备工艺研究,辐照后的靶片使用 6 mol/L HCl 和质量分数 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 进行溶解,使用 AG1-X8 阴离子交换树脂分离纯化,利用不同浓度的 HCl 洗脱,其制备工艺稳定、质量可控,具备规模生产能力<sup>[29]</sup>。

(2) 诊疗一体化核素。固体靶生产的核素在肿瘤诊疗一体化发展、新型靶向与免疫治疗疗效评估等方面发挥着越来越重要的作用。多肽等导向核素近距离法带动了诊疗一体化核素对<sup>68</sup>Ga/<sup>177</sup>Lu 需求骤增,全球每年<sup>68</sup>Ga/<sup>177</sup>Lu 诊疗费约 49.4 亿美元。<sup>68</sup>Ga 制备前文已述,<sup>177</sup>Lu 主要由堆照生产,此处不再详述。

<sup>47</sup>Sc 是最新受到关注的 β 发射体治疗核素,也适用于 SPECT,可通过<sup>48</sup>Ca(p,2n)<sup>47</sup>Sc 制备。考虑到<sup>48</sup>Ca 靶昂贵且不易获得,替代采用质子束辐照<sup>nat</sup>CaCO<sub>3</sub> 制备。实验表明,对于 CaCO<sub>3</sub> 靶,优化能量为 17~24 MeV,峰值在 20 MeV<sup>[30]</sup>。<sup>43</sup>Sc (半衰期 3.89 h)和<sup>44</sup>Sc(半衰期 3.97 h)均可用于 PET,而<sup>47</sup>Sc 是合适的治疗核素,因此将 Sc 应用在核药物上,可以保证相应的核药物具有一致的动力学和化学特性,是理想的“诊疗一体化”核药物,实现<sup>43/44</sup>Sc 与<sup>47</sup>Sc 诊疗共进<sup>[31]</sup>。北京协和医院等单位在固体靶生产有关 Sc 核素的加速器设备建设上进行了必要的准备,具备了制备能力<sup>[24]</sup>。

<sup>67</sup>Cu 的半衰期为 61.83 h,其能量范围可与目前靶向放疗广泛应用的<sup>177</sup>Lu 相媲美,是放射性免疫治疗中最有前景的核素之一,国内外各种发展规划中均予以重点阐述。<sup>67</sup>Cu 还发射 184.6 keV 的光子,提供了 SPECT 显像的可能性。美国 BNL 选择<sup>68</sup>Zn(p,2p)<sup>67</sup>Cu 制备<sup>67</sup>Cu,分别用 128、105 和 92 MeV 的质子束照射 24 h,获得了比活度高达 688.2 MBq/μg (18.6 mCi/μg)的<sup>67</sup>Cu<sup>[32]</sup>。该方法可实现规模化生产,目前已初步满足临床前和早期临床使用的需求。唯一的困难是,反应截面偏小、所需能量较高,生产需要中高能、强流质子束,目前在国内仅有原子能院的 100 MeV 强流回旋加速器<sup>[15-16]</sup>能满足批量生产的强流技术要求和经济性要求。

(3) <sup>225</sup>Ac、<sup>211</sup>At 等 α 放射性核素。与目前常用的 β 放射性核素治疗相比,α 放射性核素具有以下优势:α 射线能量高,传能线密度(linear energy transfer, LET)值为 80~100 keV/μm,接近辐射治疗的最佳 LET 值(100 keV/μm),具有极强的辐射生物学效应;α 射线射程短,一般小于 100 μm,治疗精准、且辐射防护较容易;α 射线引起的 DNA 断裂不可修复,可有效杀死病灶部位的肿瘤细胞;α 射线可在乏氧条件下杀死肿瘤细胞。因此,近年来 α 靶向药物研究取得了快速进展。

使用中高能质子束辐照天然钍靶,通过反应<sup>232</sup>Th(p,

x)<sup>225</sup>Ac,是进行<sup>225</sup>Ac 制备的重要线路,其从产量和效率方面均具有相当大的吸引力。同时,该过程中还有副产物<sup>223</sup>Ra 的生成,其同样具有分离纯化的价值。<sup>225</sup>Ac 在其衰变链上可以产生 4 个 α 粒子和 2 个 β 粒子,带来较高的 LET 造成细胞损伤,被认为是下一代靶向治疗的首选核素,其使用剂量是经典<sup>177</sup>Lu 的千分之一,在目前数个临床试验中,均表现出卓越的疗效。目前,<sup>225</sup>Ac-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 受到最多的关注。<sup>223</sup>Ra 是<sup>232</sup>Th (p,x)<sup>227</sup>Th 的衰变产物,<sup>223</sup>Ra 目前已经获批多非戈(Xofigo; 氯化镭[<sup>223</sup>Ra]注射液),用于治疗有骨转移症状但无已知内脏转移的去势抵抗性前列腺癌患者。该药为全球首款获批的 α 放射性治疗药物。加拿大粒子与核物理国家实验室和加拿大核实验室签订合作协议,利用其 500 MeV 回旋加速器开展<sup>225</sup>Ac 的商业化生产,预计供应量将增加到每年可进行数十万次治疗的水平。原子能院已利用强流回旋加速器 CYCIAE-100 完成了生产医用<sup>225</sup>Ac 核素的实验研究,实现了国内首次制备,具备自主生产能力<sup>[33-34]</sup>。

<sup>211</sup>At 的半衰期为 7.21 h,射线平均能量 6.8 MeV、LET 值为 97~99 keV/μm;其在软组织中的射程约为 6~8 个细胞的范围,就放射治疗而言,是除 BNCT 外仅有的高 LET 放射疗法。此外,衰变路径中的电子俘获过程释放 77~92 keV 的 γ 射线,可用于 SPECT 显像并评估治疗剂量水平、指导治疗用药。<sup>211</sup>At 通过回旋加速器 α 束流、<sup>209</sup>Bi(α,2n)<sup>211</sup>At 反应来生产<sup>[35]</sup>,其反应截面曲线(图 5)显示,另一核素<sup>210</sup>At 的衰变子核<sup>210</sup>Po 对骨髓具有极强的毒性,生产过程中应严格控制 α 束流的能量,国内外一般采用 22~28 MeV 的 α 束流来制备<sup>211</sup>At。目前,杜克大学、华盛顿大学等机构采用美国 CS-30 回旋加速器生产<sup>211</sup>At,但多粒子加速器往往以质子束为主要设计目标,α 束流强低、产额低,<sup>211</sup>At 还停留在临床前实验阶段,核素的来源是主要制约因素之一。日本针对国内无<sup>211</sup>At 核素的情况,提出建造高温超导回旋加速器提供 36 MeV 的 α 束流<sup>[36]</sup>,但高温超导加速器技术比较超前,工程可行性仍需进一步研究。原子能院已立项设计 1 台 30 MeV 专用紧凑型 α 回旋加速器,研究掌握若干关键技术,形成引出百 μA 量级的强流 α 束加速器整体解决方案,推动国内 α 核素<sup>211</sup>At 等靶向肿瘤诊疗一体化新型药物的制备和临床研究。

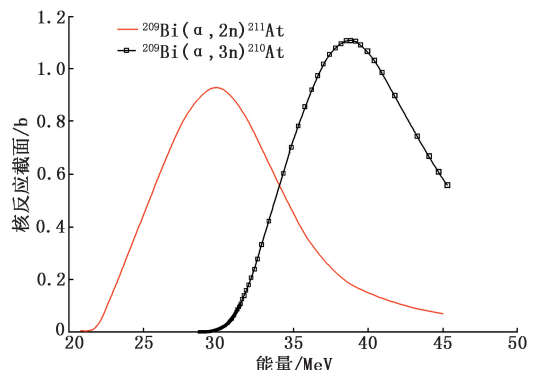


图 5 <sup>209</sup>Bi(α,2n)<sup>211</sup>At 和<sup>209</sup>Bi(α,3n)<sup>210</sup>At 的反应截面曲线<sup>[35]</sup>。1 b=10<sup>-24</sup> cm<sup>2</sup>

#### 四、结论

本文围绕我国和国际先进国家医用核素的重大需求,聚

焦当前国内外放射性诊疗核素研发的前沿领域,阐述了原子能院、原子高科股份有限公司、北京协和医院和北京大学等国内医用核素生产装备研发、工艺开发和临床转化重点单位的最新进展。为建立稳定自主的医用核素供应保障体系,中高能回旋加速器研发技术能力已得到全面提升,能量从 10、14、30、50、70 到 100 MeV 的强流回旋加速器技术得到系统性发展,与核素生产相关的回旋加速器 2 项国家标准和 1 项国际标准已颁布执行,这对型谱化发展医用回旋加速器有积极作用。可以预期,“十四五”期间,在现有工作的基础上,高功率固体靶站、多种关键核素生产的制靶技术、分离提纯工艺技术等必将迎来快速发展的机遇期,一批核心技术取得突破,基于加速器固体靶生产的中短半衰期医用核素自主供应基本得到保障。

**志谢** 本文写作过程中,与中国核工业集团有限公司罗志福专家、中国原子能科学研究院核数据中心专家进行了许多有益的技术讨论,借此机会表示衷心感谢

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张天爵:研究实施、论文撰写、研究指导、论文修改;温凯、刘景源:研究实施、数据采集、论文撰写;霍力:研究实施、研究指导;马承伟、贾先禄、宋国芳、魏素敏、王雷、张素平、侯世刚、张贺、王景峰、曹磊、杨光:研究实施、数据采集;陈俊艺:研究实施、数据整理、研究指导;巴建涛:数据整理、论文修改;张海琼:数据整理、统计分析、论文修改;刘志博:研究指导、论文修改

## 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国务院.“健康中国 2030”规划纲要[EB/OL]. (2016-10-25) [2016-12-30]. [http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content\\_5124174.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm).  
The State Council of the People's Republic of China. Outline of the Healthy China 2030 Plan[EB/OL]. (2016-10-25) [2016-12-30]. [http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content\\_5124174.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2016-10/25/content_5124174.htm).
- [2] 国家原子能机构.关于印发《医用同位素中长期发展规划(2021—2035 年)》的通知[EB/OL]. (2021-06-25) [2022-02-15]. <http://www.caea.gov.cn/n6759295/n6759296/c6812195/content.html>.  
China Atomic Energy Authority. Notice of printing and distributing the medium and long term development plan for medical isotopes (2021—2035) [EB/OL]. (2021-06-25) [2022-02-15]. <http://www.caea.gov.cn/n6759295/n6759296/c6812195/content.html>.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145-1158. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30427-1.
- [4] 孙祖训,张兴治,樊明武,等.强流质子回旋加速器及生产中、短寿命放射性同位素装置[J].核科学与工程,1997,17(2):157-165.  
Sun ZX, Zhang XZ, Fan MW, et al. High-intensity proton cyclotron and device for producing medium and short-lived radioisotopes [J]. *Chin J Nucl Sci Eng*, 1997, 17(2): 157-165.
- [5] Zhang T, Lv Y, Wei S, et al. Isotope production by the high current proton beam of CYCIAE-100[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2020, 463(15): 119-122. DOI:10.1016/j.nimb.2019.07.001.
- [6] 中华医学会核医学分会《中国固体靶工作委员会应用共识》编写委员会,中国核学会放射性药物分会,北京市核医学质量控制和改进中心.中国固体靶放射性核素制备与应用共识[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(9):545-548. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190904-00190.  
Writing Committee of Chinese Society of Nuclear Medicine for the expert consensus on the preparation and application of solid target radionuclides in China, Chinese Society of Radiopharmaceutical Sciences-Chinese Nuclear Society, Beijing Quality Control and Improvement Center for Nuclear Medicine. Expert consensus on the preparation and application of solid target radionuclides in China [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(9): 545-548. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190904-00190.
- [7] Geets JM. Radioisotopes production in accelerators & cyclotrons use [C]//Proceeding of the 22th International Conference on Cyclotrons and their Applications, Cape Town, South Africa, 2019.
- [8] 张天爵,李振国,储诚节,等.强流回旋加速器综合试验装置的研制[J].科学通报,2010,55(35):3351-3357. DOI:10.1360/esh2010-55-35-3351.  
Zhang TJ, Li ZG, Chu CJ, et al. Comprehensive test stand for high-intensity cyclotron development[J]. *Chin Sci Bull*, 2010, 55(35): 3351-3357. DOI:10.1360/esh2010-55-35-3351.
- [9] Zhang T, Lv Y, Yin Z, et al. Overall design of CYCIAE-14, a 14 MeV PET cyclotron[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2011, 269(24): 2950-2954. DOI:10.1016/j.nimb.2011.04.049.
- [10] Jia X, Zhang T, Song G, et al. 14 MeV high intensity cyclotrons: two projects in progress[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2020, 466(1): 42-46. DOI:10.1016/j.nimb.2020.01.009.
- [11] Zhang T, Li Z, An S, et al. Towards high intensity of proton cyclotrons for BNCT and other medical applications [C]//Proceeding of the 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba, Japan, 2012.
- [12] 樊明武,张兴治,李振国.强流质子回旋加速器 CYCIAE-30 建成[J].科学通报,1995,40(20):1825-1828. DOI:10.3321/j.issn:0023-074X.1995.20.001.  
Fan MW, Zhang XZ, Li ZG. Completion of intense current proton cyclotron CYCIAE-30[J]. *Chin Sci Bull*, 1995, 40(20): 1825-1828. DOI:10.3321/j.issn:0023-074X.1995.20.001.
- [13] Sabaiduc V, Du D, Boiesan T, et al. BEST 70P Cyclotron Commissioning at INFN LN Legnaro [C]//Proceeding of the 21th International Conference on Cyclotrons and their Applications, Zurich, Switzerland, 2016: 241-243..
- [14] Zhang T, Wang C, Lv Y, et al. Magnet design for a 70 MeV H<sup>-</sup>/D<sup>-</sup> dual accelerating particle cyclotron[J]. *IEEE Trans Appl Supercond*, 2012, 22(3): 4901304. DOI:10.1109/TASC.2011.2177624.
- [15] Zhang T, Li Z, Chu C, et al. CYCIAE-100, a 100 MeV H<sup>-</sup> cyclotron for RIB production[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2007, 261(1-2): 1027-1031. DOI:10.1016/j.nimb.2007.04.231.
- [16] Zhang T, Li M, Lv Y, et al. 52 kW CW proton beam production by CYCIAE-100 and general design of high average power circular accelerator[J]. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*, 2020, 468(2): 60-64. DOI:10.1016/j.nimb.2020.02.025.
- [17] Los Alamos National Laboratory. The isotope production facility at Los Alamos[Z]. LA: UR 06 0331, 2006.
- [18] Department of Energy Office of Science. The nation's needs for isotopes: present and future[Z]. DOE/SC 0107, 2008.
- [19] Department of Energy Office of Science. Isotope R&D and production, advancing novel medical isotopes for clinical trials[Z]. FOA, DE-FOA-0002532, 2021.

- [20] 崔海平,王刚,张汉文,等. CYCLONE-30 质子回旋加速器的靶系统及其生产用靶的制备[J]. 原子能科学技术, 1996, 30(1): 46-50.  
Cui HP, Wang G, Zhang HW, et al. Arget system of CYCLONE-30 accelerator and its target preparation[J]. Atom Energ Sci Technol, 1996, 30(1): 46-50.
- [21] Schmor P. Review of cyclotrons used in the production of radio-isotopes for biomedical applications[C]//Proceeding of the 19th International Conference on Cyclotrons and their Applications, Lanzhou, China, 2010.
- [22] Fourie DT, Conradie JL, Delsink, JLG, et al. New beam lines for the production of radioisotopes at iThemba LABS[C]//Proceeding of Cyclotrons' 2004, Tokyo, Japan, 2004: 419-424.
- [23] Taghilo M, Kakavand T, Rajabifar S. Cyclotron production of  $^{89}\text{Zr}$ : a potent radionuclide for positron emission tomography[J]. Int J Phys Sci, 2012, 7(9): 1321-1325. DOI:10.5897/IJPS11.1449.
- [24] 张海琼,胡楠,刘宇,等. 医用回旋加速器常见固体靶金属核素应用优势与生产实施[J]. 原子能科学技术, 2021, 55(6): 1139-1146. DOI:10.7538/yzk.2021.youxian.0016.  
Zhang HQ, Hu N, Liu Y, et al. Application and production implementation of common solid target metal radionuclide produced by medical cyclotron[J]. Atom Energ Sci Technol, 2021, 55(6): 1139-1146. DOI:10.7538/yzk.2021.youxian.0016.
- [25] Wang Q, Wang Y, Ding J, et al. A bioorthogonal system reveals antitumour immune function of pyroptosis[J]. Nature, 2020, 579(7799): 421-426. DOI:10.1038/s41586-020-2079-1.
- [26] Ren J, Xu M, Chen J, et al. PET imaging facilitates antibody screening for synergistic radioimmunotherapy with a  $^{177}\text{Lu}$ -labeled  $\alpha\text{PD-L1}$  antibody[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 304-315. DOI:10.7150/ithno.45540.
- [27] 傅红宁,罗文博,沈亦佳,等. 一种放射性 $^{68}\text{Ge}$ 溶液的制备方法: 中国, 201110200074.6[P]. 2012-03-21.  
Fu HN, Luo WB, Shen YJ, et al. The preparation method of radioactive  $^{68}\text{Ge}$  solution; China, 201110200074.6[P]. 2012-03-21.
- [28] Conradie JL. New developments at iThemba labs[C]//Proceeding of Cyclotrons, Zurich, Switzerland, 2016: 274-277.
- [29] 温凯,马承伟,段菲,等. 基于 C30 加速器的 $^{64}\text{Cu}$ 核素制备工艺[J]. 原子能科学技术, 2021, 55(10): 1893-1900. DOI:10.7538/yzk.2020.youxian.0791.  
Wen K, Ma CW, Duan F, et al. Preparation process of  $^{64}\text{Cu}$  nuclide based on C30 cyclotron[J]. Atom Energ Sci Technol, 2021, 55(10): 1893-1900. DOI:10.7538/yzk.2020.youxian.0791.
- [30] Misiak R, Walczak R, Waś B, et al.  $^{47}\text{Sc}$  production development by cyclotron irradiation of  $^{48}\text{Ca}$ [J]. J Radioanal Nucl Chem, 2017, 313(2): 429-434. DOI:10.1007/s10967-017-5321-z.
- [31] Müller C, Domnanich KA, Umbricht CA, et al. Scandium and terbium radionuclides for radiotheranostics: current state of development towards clinical application[J]. Br J Radiol, 2018, 91(1091): 20180074. DOI:10.1259/bjr.20180074.
- [32] Mikolajczak R, van der Meulen NP, Lapi SE. Radiometals for imaging and theranostics, current production, and future perspectives[J]. J Labelled Comp Radiopharm, 2019, 62(10): 615-634. DOI:10.1002/jlcr.3770.
- [33] 王雷,吕银龙,王峰,等. 100 MeV 回旋加速器生产医用 $^{225}\text{Ac}$ 核素的实验研究[J]. 原子能科学技术, 2021, 55(S1): 171-176. DOI:10.7538/yzk.2020.youxian.0798.  
Wang L, Lyu YL, Wang F, et al. Experimental study on production of medical nuclide  $^{225}\text{Ac}$  with 100 MeV cyclotron[J]. Atom Energ Sci Technol, 2021, 55(S1): 171-176. DOI:10.7538/yzk.2020.youxian.0798.
- [34] Chen J, Lyu Y, Wang F, et al. Production and isolation of actinium-225 for targeted radiotherapy with a 100 MeV proton cyclotron and solid-phase extraction[J]. Chem Bull, 2021, 84(11): 1210-1218. DOI:10.14159/j.cnki.0441-3776.2021.11.011.
- [35] Fukuda M. Novel cyclotron system for medical applications[C]//Asian Forum for Accelerator and Detectors, 2019.
- [36] Kim G, Chun K, Park SH, et al. Production of  $\alpha$ -particle emitting  $^{211}\text{At}$  using 45 MeV  $\alpha$ -beam[J]. Phys Med Biol, 2014, 59(11): 2849-2860. DOI:10.1088/0031-9155/59/11/2849.

(收稿日期:2022-02-15)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部