我国堆照医用同位素生产及应用现状与展望

彭述明*, 杨宇川, 谢翔, 钱达志

中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 绵阳 621900

* 联系人, E-mail: pengshuming@caep.cn

2020-04-04 收稿, 2020-05-12 修回, 2020-06-08 接受, 2020-06-29 网络版发表

中国工程院重大咨询项目(2017-ZD-16)、国家国防科技工业局核能开发项目(20181524-1)和四川省核电与核技术应用重大科技专项(2019ZDZX0011, 2019ZDZX0012)资助

摘要 医用同位素是指用于疾病诊断、治疗的放射性同位素,在恶性肿瘤、心脑血管等疾病诊疗方面具有不可替代的作用。由于我国医用同位素发展未得到应有重视,生产能力未充分发挥,且技术相对落后,监管科学性欠佳,导致医用同位素几乎全部依赖进口,时常短缺或断供,患者得不到及时诊疗无法受益于恶性肿瘤最佳治疗方案。医用同位素“卡脖子”问题已对国家公共卫生事业的健康发展形成明显制约,亟须建立我国医用同位素稳定自主供给体系。本文综述了近年来我国 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{125,131}\text{I}$ 、 ^{89}Sr 、 ^{32}P 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 ^{14}C 等重要堆照医用同位素的制备技术、生产及应用现状与发展趋势,分析了我国堆照医用同位素生产及应用存在的问题,提出了加快发展我国堆照医用同位素自主化生产及应用的发展措施及建议。

关键词 医用同位素, 反应堆, 自主化生产, 放射性药物, 应用

医用同位素是指用于疾病诊断、治疗及医学研究的放射性同位素,其临床应用是现代医学的重要标志之一,与广大人民群众的生命健康紧密相关,在恶性肿瘤、心脑血管等疾病的诊断与治疗方面具有不可替代的作用^[1]。每年全世界有10000多家单位或医疗机构使用医用同位素进行疾病诊断与治疗,其中诊断占90% (<http://www.worldnuclear.org>)。目前,尽管治疗用放射性药物在放射性药物市场中占比较小,但其发展迅猛,尤其是近年来靶向精准治疗的快速发展促使靶向性放射性药物的临床潜力正在快速转化为临床实用阶段^[2,3]。假设全球每年接受核医学诊断患者人次中1%需要进行靶向放射治疗,估计30~50万名患者可受益于放射性核素治疗^[4]。

医用同位素主要通过反应堆或加速器辐照后,并经过一系列放射分离手段后获得,部分可通过发生器的方式利用前体核素制备,但前体核素亦需反应堆或加速器

辐照获得。与加速器制备的医用同位素相比,反应堆生产的医用同位素大多是丰中子核素,通常发生 β^- 衰变,半衰期相对较长,适合远距离运输,且具有产量大、成本低等优点。因此,反应堆辐照是制备医用同位素,特别是治疗核素最重要、最常用的方法。目前,利用反应堆生产的医用同位素大于40种,在所有医用同位素种类占比超过80%。国际上常用的堆照医用同位素包括 $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{125,131}\text{I}$ 、 ^{89}Sr 、 ^{32}P 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 、 ^{14}C 等^[5,6]。

随着新型放射性药物的发展以及正电子发射断层显像/X线计算机体层成像(PET/CT)、单光子发射断层显像/X线计算机体层成像(SPECT/CT)、正电子发射断层显像/核磁共振成像(PET/MR)等多模态跨尺度生物医学影像技术的进步,近年来我国核医学取得了长足的进步,已经成为临床上不可或缺的诊断和治疗方法^[7]。核医学的蓬勃发展促进了放射性药物产业的迅速发展,并带动了医用同位素需求量的大幅增加。目

引用格式: 彭述明, 杨宇川, 谢翔, 等. 我国堆照医用同位素生产及应用现状与展望. 科学通报, 2020, 65: 3526–3537

Peng S M, Yang Y C, Xie X, et al. Current status and prospects of reactor produced medical radioisotopes in China (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 3526–3537, doi: 10.1360/TB-2020-0374

前,我国每年有超过两百万人次使用 ^{99m}Tc 药物进行疾病诊断,超过60万人次使用 ^{131}I 、 ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^{89}Sr 等药物进行治疗^[8]。然而,由于多种原因,目前我国除少量 ^{131}I 和 ^{177}Lu 外,其他堆照医用同位素均完全依赖于进口^[9]。但国外反应堆面临老化停堆检修、关停或退役等问题,导致全球范围内医用同位素的供应短缺^[10,11],严重影响我国患者的正常用药,阻碍我国放射性药物及核医学的发展。因此,医用同位素的自主化稳定供应受到全国范围的关注。本文综述了近年来我国重要堆照医用同位素的制备技术、生产及应用现状与发展趋势,分析了我国堆照医用同位素生产及应用存在的问题,提出了加快发展我国堆照医用同位素自主化生产及应用的发展措施及建议。

1 我国堆照医用同位素生产现状

1.1 我国反应堆及放射性同位素生产基础设施现状

目前,除秦山三期2座CANDU重水堆外,我国在役的可用于放射性同位素制备的反应堆有中国原子能科学研究院(以下简称“原子能院”)中国先进研究堆(CARR)、中国核动力研究设计院(以下简称“核动力院”)高通量工程试验堆(HFETR)和岷江试验堆(MJTR)、中国工程物理研究院中国绵阳研究堆(CMRR)等4座。其最大功率分别为60、125、5、20 MW;最高中子注量率分别为 8×10^{14} 、 6.2×10^{14} 、 8×10^{13} 、 $2 \times 10^{14} \text{ n}/(\text{cm}^2 \cdot \text{s})$ 。

我国堆照同位素研究及生产基础设施主要集中在北京和四川拥有反应堆的单位。中国工程物理研究院核物理与化学研究所依托CMRR建成了3500 m²甲级放射性操作场所,拥有完整的裂变核素和堆照同位素的生产制备能力,能够规模生产 ^{99}Mo 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 等堆照医用核素,完成了2100 m² GMP厂房建设,具备GMP规范标准的药品生产能力,能够规模化生产 ^{99}Mo - ^{99m}Tc 发生器、 Na^{131}I 口服液等放射性药物。此外,原子能院同位素研究所设有国家同位素工程技术研究中心,中国核动力研究院等科研院所还建立了开展放射性同位素及其制品研究、生产的基础设施和实验室。

1.2 我国堆照医用同位素制备技术与生产现状

我国反应堆制备同位素始于1958年,经过近40年发展,到20世纪90年代中期,已基本形成了包括反应堆、加速器生产的放射性同位素、医用放射性同位素

制品与药物、工业用放射源与示踪剂等在内的放射性同位素及制品的比较完整的研制生产体系^[10]。然而2008年后,由于早期建成的研究堆、放射性同位素研发和生产设施均已服役多年,多数已退役或需设备升级改造,国内反应堆同位素生产活动几乎全部停止,人才队伍、制备技术、生产实施等硬件能力逐渐丧失,医用同位素全部依赖进口^[12]。

近年来,随着国内核医学的发展及新堆的建成,医用同位素及相关制品和药物再次迎来了春天,医用同位素的研制与生产又逐步开展起来。2011年,随着CMRR实现满功率运行,中国工程物理研究院开始逐步恢复和发展放射性同位素的研制与生产。2015年,CMRR堆完成国内 ^{131}I 供应,打破了我国医用同位素全部依赖进口的困境。原子能院和核动力院等科研院所也开展了堆照放射性同位素制备技术研究工作。自2008年以来,典型的堆照同位素在我国的制备与生产情况综述如下。

1.2.1 裂变 ^{99}Mo - ^{99m}Tc

^{99m}Tc 半衰期为6.02 h,通过同质异能跃迁方式衰变,发射纯 γ 射线,能量为140.51 keV,辐射损伤小,广泛应用于临床上各类疾病的诊断。 ^{99m}Tc 主要由其母体核素 ^{99}Mo 通过 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 发生器淋洗得到。

^{99}Mo 的制备方法主要有反应堆生产、加速器制备和中子发生器制备等^[13]。反应堆制备 ^{99}Mo 有 $^{235}\text{U}(\text{n}, \text{f})^{99}\text{Mo}$ 和 $^{98}\text{Mo}(\text{n}, \gamma)^{99}\text{Mo}$ 两种方式。 ^{235}U 裂变生成 ^{99}Mo 的产额为6.06%,通过裂变法可获得大量高比活度无载体 ^{99}Mo ,是现阶段 ^{99}Mo 的主要来源。裂变 ^{99}Mo 生产的靶件形式包括高浓铀(^{235}U 富集度高于90%)和低浓铀(^{235}U 富集度低于20%)两种。高浓铀靶裂变法生产 ^{99}Mo 技术非常成熟,全球 ^{99}Mo 供应链中约75% ^{99}Mo 供应来自高浓铀靶件^[14]。

近年中国工程物理研究院依托CMRR堆建成了高浓铀靶裂变制备 ^{99}Mo 的生产平台,拥有目前全国唯一裂变 ^{99}Mo 生产线,包含1个10000 Ci ^{60}Co 屏蔽能力的物理热室和6个5000 Ci ^{60}Co 屏蔽能力的化学热室及相应的配套工作箱,设计 ^{99}Mo 年产量在10000 Ci,形成了从靶件制备、辐照、溶解到提取分离的全流程能力,生产工艺流程如图1所示。高浓铀靶弥散靶材经反应堆辐照切割后用浓硝酸溶解,再经二(2-乙基己基)磷酸溶剂萃取、稀硝酸和双氧水反萃、蒸发和二(2-乙基己基)磷酸色层柱分离纯化 ^{99}Mo ,用于制备高品质 $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ 发生器。原子能院正在进行低浓铀靶件生产千居里级

图1 裂变⁹⁹Mo溶剂萃取生产工艺流程Figure 1 Process for solvent extraction of fission ⁹⁹Mo

裂变⁹⁹Mo的工艺研究，研发了电沉积低浓二氧化铀和低浓铀箔靶件，建立了 α -安息香肟沉淀法工艺流程进行⁹⁹Mo的分离纯化研究^[15]。

商业化⁹⁹Mo/^{99m}Tc发生器分为裂变型柱色谱发生器和凝胶型发生器两种^[16]。其中，裂变型柱色谱⁹⁹Mo/^{99m}Tc发生器生产工艺技术成熟、工艺简单、装量活度高、临床应用最为广泛，已经成为目前最主要的一种发生器类型，亦是国内使用最广泛的发生器。

中国工程物理研究院拥有德国先进的裂变⁹⁹Mo/^{99m}Tc柱色谱发生器生产线及满足GMP要求的放射性药品生产车间，GMP设计可达到年产10000支⁹⁹Mo/^{99m}Tc发生器(规格18.5 GBq)，并开发获得了满足国家标准的高锝^[99mTc]酸钠注射液。原子高科有限公司通过进口裂变⁹⁹Mo原料分装生产⁹⁹Mo/^{99m}Tc发生器以提供高锝^[99mTc]酸钠注射液，发生器规格为18.5、29.6和37 GBq。此外，中核高通同位素股份有限公司具有生产凝胶型⁹⁹Mo/^{99m}Tc发生器的能力，但目前处于停产阶段。

1.2.2 ¹³¹I

¹³¹I半衰期为8.02 d，是 β 衰变核素，发射 β 射线(99%)

和 γ 射线(1%)， β 射线最大能量为606.5 keV，主要 γ 射线能量为364.0 keV，已成为核医学中诊断和治疗多种疾病的重要核素之一。

反应堆制备¹³¹I有²³⁵U(n, f) ¹³¹I和¹³⁰Te(n, γ) ¹³¹Te两种方式。²³⁵U裂变生成¹³¹I产额为3.1%，该生产方式多采用在酸性溶液蒸发并收集挥发出来的¹³¹I，具有提取效率低(效率仅为60%)、放射性废物量大等缺点。¹³⁰Te(n, γ) ¹³¹Te法是采用单质碲或碲的各种化合物为原料入堆辐照生成¹³¹Te，再经 β^- 衰变生成¹³¹I，最后将¹³¹I从靶材料中分离出来。从辐照Te中分离¹³¹I的方法主要有湿法蒸馏和干法蒸馏等。湿法蒸馏使用浓硫酸及过氧化氢，操作过程复杂、耗时长、收率低、产生强放废液量大，因此现在很少选用。干法蒸馏生产¹³¹I具有分离时间短、收率高、产品比活度高、杂质低、不产生液体废物等优点，是目前世界上分离¹³¹I的主要方法^[17]。

中国工程物理研究院自主研制开发了TeO₂干法蒸馏技术。TeO₂经过反应堆辐照后，直接进行高温蒸馏，通过NaOH溶液吸收产生的¹³¹I蒸汽，直接得到Na¹³¹I溶液，工艺流程如图2所示。该技术¹³¹I分离时间仅为3~5 h，收率达到95%以上。2015年，中国工程物理研究

图2 干法蒸馏法制备 ^{131}I 工艺流程
Figure 2 Dry distillation process for preparation of ^{131}I

院依托CMRR利用 TeO_2 干法蒸馏技术建成了国内目前唯一 Na^{131}I 溶液生产线, 实现了医用 Na^{131}I 口服溶液从原料到成品的全部国产化。该条生产线设计年生产能力在10000 Ci以上, 其生产的 Na^{131}I 口服溶液已于2016年面向市场销售, 为数十家医院稳定供货, 供货量占全国 ^{131}I 用量20%。同时, 中国工程物理研究院依托高浓铀靶制备裂变 ^{99}Mo 的生产平台, 建设有裂变 ^{131}I 提取工艺生产线, 如图1所示。该条生产线利用 ^{235}U 靶件溶解液蒸馏得到 ^{131}I 蒸汽, 通过 NaOH 溶液吸收产生的 ^{131}I 蒸汽, 得到 Na^{131}I 溶液, 再经过一系列精制纯化, 得到可以医用 Na^{131}I 口服溶液。

1.2.3 ^{125}I

^{125}I 半衰期为59.407 d, 通过电子俘获主要释放27.4 keV低能 γ 射线, 伴随发射35.5 keV的 γ 射线。由于 ^{125}I 半衰期较长、 γ 射线能量低、无 β^- 辐射, 对人体组织产生的辐射损伤小, 因此 ^{125}I 在生物医学、放射免疫体外诊断和近距离植入治疗肿瘤等方面得到了广泛应用。

规模化生产 ^{125}I 是利用反应堆热中子辐照 ^{124}Xe 得到 ^{125}Xe , ^{125}Xe 衰变产生 ^{125}I 。反应堆辐照 ^{124}Xe 生产 ^{125}I 方法有高压 ^{124}Xe 靶筒分批辐照法、间歇循环回路法和连续循环回路法等^[18]。

中国工程物理研究院依托CMRR掌握了高压 ^{124}Xe 靶分批辐照法制备 ^{125}I 技术, 并建成了相应的生产系统。该生产工艺是制备高压 ^{124}Xe 靶件入堆辐照冷却后, ^{124}Xe 充分衰变为 ^{125}I , 用 NaOH 吸收 ^{125}I 后, 再经蒸发纯化获得 Na^{125}I 溶液产品, 未活化的 ^{124}Xe 回收后循环利用, 工艺流

程如图3所示。原子能院依托CARR正在开展使用间歇循环回路制备百居里级 ^{125}I 的工艺研究, 工艺流程如图4所示。并于2018年完成了对 ^{125}I 间歇循环回路系统在CARR安装和辐照试验前的模拟系统调试, 为建立反应堆辐照制备 ^{125}I 回路系统提供了参考^[19]。此外, 核动力院正在开展连续循环回路法制备 ^{125}I 技术研究。

1.2.4 ^{89}Sr

^{89}Sr 半衰期为50.5 d, 可同时发射 β^- 射线和 γ 射线, 其 β^- 射线最大能量为1.463 MeV, 平均能量为0.58 MeV; γ 射线分支比为0.0095%, 能量为0.909 MeV, 是当前核医学临床广泛使用的较为理想的一种骨肿瘤缓解治疗核素^[20]。

反应堆生产 ^{89}Sr 主要有两种方法。第一种方法是利用 $^{88}\text{Sr}(\text{n}, \gamma)^{89}\text{Sr}$ 反应通过辐照富集 $^{88}\text{SrCO}_3$ 靶料制备有载体 ^{89}Sr 。此法生产所得 ^{89}Sr 比活度低, 且含有剧毒的 $^{90}\text{Sr} (^{90}\text{Y})$ 等杂质。优点是辐照靶件不需要经过复杂的化学分离纯化, 产生的放射性废物少, 是高通量热中子堆生产 ^{89}Sr 的首选方法。第二种方法是利用 $^{89}\text{Y}(\text{n}, \text{p})^{89}\text{Sr}$ 反应通过辐照天然 Y_2O_3 靶制备无载体高纯 ^{89}Sr , 该方法适合快堆生产^[21,22]。

2018年, 核动力院构建了有载体 $^{89}\text{SrCl}_2$ 溶液生产装置, 并完成了辐照验证试验, 具备了30-50 Ci/年的 ^{89}Sr 生产能力。中国工程物理研究院也开展了无载体 $^{89}\text{SrCl}_2$ 溶

图3 高压 ^{124}Xe 靶分批辐照生产 ^{125}I 工艺流程
Figure 3 Process for ^{125}I production by irradiation of ^{124}Xe target with high pressure

图4 间歇循环回路辐照生产 ^{125}I 工艺流程
Figure 4 Process for ^{125}I production by intermittent loop irradiation

液的研制工作,并建立了离子树脂柱分离Sr/Y工艺流程。

1.2.5 ^{32}P

^{32}P 半衰期为14.3 d,发射纯 β^- 射线(平均能量为0.69 MeV),组织内最大射程可达8.6 mm,平均射程为4 mm,在临床上应用广泛。

^{32}P 制备工艺主要有两种。第一种是以含S靶材料(硫磺或硫化物)通过 $^{32}\text{S}(\text{n}, \text{p})^{32}\text{P}$ 制备。该方法适合快堆生产,可得到无载体的高纯 ^{32}P ,比活度高。但该方法辐照所需靶材量较大,后处理需从百克S中分离出毫克级 ^{32}P ,还有一定的放射性废物产生,目前大多数国家不自主生产无载体 ^{32}P 。第二种方法是利用 $^{31}\text{P}(\text{n}, \gamma)^{32}\text{P}$ 反应通过辐照P靶材料(赤磷或磷化物)制备 ^{32}P 。此法生产所得 ^{32}P 含有大量 ^{31}P 载体,比活度远远低于 $^{32}\text{S}(\text{n}, \text{p})^{32}\text{P}$ 法。优点是比活度满足医用要求,辐照靶件不需要经过复杂的化学分离纯化,产生的放射性废物少,是高通量热中子堆生产 ^{32}P 的首选方法。

核动力院利用高通量工程试验堆(HFETR)辐照赤磷靶料,最终获得有载体磷 ^{32}P 酸钠溶液,磷含量为

6.13 mg/mL,满足2015年版《中国药典》对磷 ^{32}P 酸钠口服溶液的技术指标要求,产业策划等工作在按计划进行中^[23]。

1.2.6 ^{177}Lu

^{177}Lu 半衰期为6.7 d,发射的低能量 β^- 射线(平均能量为137 keV)可用于肿瘤治疗,同时发射的 γ 射线(113和208 keV)可进行SPECT显像。此外, ^{177}Lu 的配位性质和体内分布行为与 ^{68}Ga 非常类似,故而 $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ 组成的显像/治疗核素对是目前最被认可的诊疗一体化核素对^[24]。因此,近年来 ^{177}Lu 成为全球研究最热门的医用同位素。

反应堆制备 ^{177}Lu 有 $^{176}\text{Lu}(\text{n}, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 和 $^{176}\text{Yb}(\text{n}, \gamma)^{177}\text{Yb} \rightarrow ^{177}\text{Lu}$ 两种方式。 $^{176}\text{Lu}(\text{n}, \gamma)^{177}\text{Lu}$ 法可制备有载体 ^{177}Lu ,该法生产的 ^{177}Lu 比活度较低且含有半衰期较长、毒性较高的 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 杂质,因此有载体 ^{177}Lu 应用受限,主要用于基础科研和少数骨镇痛及治疗中。通过反应堆利用 $^{176}\text{Yb}(\text{n}, \gamma)^{177}\text{Yb}$ 反应得到 ^{177}Yb , ^{177}Yb 衰变产生 ^{177}Lu ,可获得高比活度无载体 ^{177}Lu ,且几乎不含 $^{177\text{m}}\text{Lu}$ 杂质,满足多肽放射性药物和免疫放射性药物的使用要求。因此,目前临床上用于肿瘤治疗的 ^{177}Lu 靶向药物大多数采用无载体 ^{177}Lu 。

2018年,中国工程物理研究院依托CMRR自主研究建立了堆照 ^{176}Lu 制备 ^{177}Lu 生产工艺,实现了单次居里级 ^{177}Lu 的生产,获得的 ^{177}Lu 比活度为1~6 Ci/mg,产品已用于骨治疗药物EDTMP及多肽标记药物的研究。目前该单位正在开展无载体 ^{177}Lu 生产工艺研究,生产工艺流程如图5所示。 $^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ 靶材经反应堆辐照切割后用浓硝酸溶解,再利用自主研发的M18新型萃取树脂通过三级串联对Yb和Lu进行分离纯化,在同等分离效率下,M18树脂载样量为商业化LN2树脂载样量的3倍。在此基础上自主设计加工了三级柱分离Yb/Lu系统,该分离系统单次可处理300 mg Yb靶材,分离时间小于8 h, ^{177}Lu 总回收率大于80%,年产能500 Ci。此外,核动力研究院正在开展有载体 ^{177}Lu 和无载体 ^{177}Lu 制备工艺研究。

1.2.7 ^{90}Y

^{90}Y 半衰期为64.2 h,是纯 β^- 衰变核素,射线最大能量为2.28 MeV,平均能量为0.93 MeV,在组织内最大射程可达12 mm,可渗透到远离靶点的部位,主要用于治疗大体积肿瘤和多靶点肿瘤等。

反应堆制备 ^{90}Y 是通过 $^{89}\text{Y}(\text{n}, \gamma)^{90}\text{Y}$ 反应由中子辐照 ^{89}Y 金属或其氧化物制得。该方法可获得有载体 ^{90}Y ,比活度较低,主要用于制备 ^{90}Y 微球及 ^{90}Y 硅酸盐或柠

图5 无载体¹⁷⁷Lu生产工艺流程
Figure 5 Process for carrier-free ¹⁷⁷Lu production

柠檬酸盐胶体^[25]。无载体高比活度⁹⁰Y可通过⁹⁰Sr-⁹⁰Y发生器获得,目前我国无载体⁹⁰Y的供应完全依赖于进口。

1.2.8 ¹⁴C

¹⁴C半衰期长达(5730±40) a,发射纯β射线,能量为156 keV,广泛应用于化学、生物学、医学等领域。高比活度¹⁴C呼气试验可用于检测幽门螺杆菌(Hp)。

通过¹⁴N(n, p)¹⁴C反应利用反应堆辐照高纯AlN靶可规模化生产¹⁴C。核动力院报道了AlN靶件辐照生产¹⁴C的工艺^[26]。在HFETR辐照高纯氮化铝靶件,中子通量为12×10¹⁴ n/(cm² s)辐照时间为180 d后,靶件比活度超过185 MBq/g氮化铝,一个靶件(14 g氮化铝)¹⁴C的典型产率为21 GBq。该单位还建立了Ba¹⁴CO₃干法生产装置,使用氧气直接高温氧化氮化铝辐照靶料,后续步骤与湿法工艺类似。2016年,核动力院利用Ba¹⁴CO₃干法生产装置,进行了小批量Ba¹⁴CO₃的生产,但产品尚未大量上市。中国工程物理研究院开展了氮化铝靶件辐照生产¹⁴C的前期研究工作,通过小量辐照实验证实了CMRR生产高放化纯和比活度Ba¹⁴CO₃的可能性。

2 我国堆照医用同位素应用现状

医用同位素的用途主要在于作为放射性药物用于疾病的诊断和治疗。我国放射性药物的研制与放射性同位素的制备工作同步,始于1956年,经过数十年的发展与积累,我国放射性药物制备生产、质量控制等硬

件设施及管理水平取得了长足的进步。放射性药物生产单位与企业已建成10余条GMP级放射性药物生产线、30余个^{99m}Tc-即时药物及¹⁸F-FDG药物生产配送中心^[27]。国家食品药品监督管理局(CFDA)共批准上市的放射性药物有31种,涉及核素种类10个,其中^{99m}Tc标记药物13种,占比超过1/3;治疗用放射性药物9种,其中临床上常用的有Na¹³¹I口服液、⁸⁹SrCl₂注射液和¹²⁵I密封粒源^[28]。然而,2008年后,我国放射性药物审批速度明显变慢,同时医用同位素供应短缺,全部依赖进口,致使我国没有任何新的放药品种批准上市。

随着中国核医学的进步及新型放射性药物临床转化应用研究,近年来我国放射性药物产业发展迅速,放射性药物销售收入以每年约25%的幅度增长,预计国内市场总额到2020年将达到100亿元人民币^[28]。国内相关单位与企业均加大放射性药物研发投入力度,新药研发与申报工作一直在进行中,基于堆照医用同位素的放射性药物应用进展综述如下。

2.1 ^{99m}Tc显像剂

^{99m}Tc显像剂是目前国内应用最广的放射性诊断药物,已广泛用于心、脑、肾、骨、肺、甲状腺等多种人体脏器形态和功能的显像,几乎覆盖人体全部重要脏器疾患的检查,占全部临床诊断所用放射性核素的80%以上。经过数十年的发展,^{99m}Tc标记放射性药物已多达百余种,且多可制成药盒供应,标记简单,使用方便,有力地推动了我国现代核医学SPECT显像诊断应用的发展^[29]。

近年来,我国对肽类和单抗标记^{99m}Tc作为新型SPECT药物进行了大量研究并取得了可观的进展。目前用于肿瘤诊断的^{99m}Tc-HER2^[30]和^{99m}Tc-RGD-BBN^[31]、前哨淋巴结显像剂^{99m}Tc-rituxumab^[32],以及前列腺癌显像剂^{99m}Tc-PSMA^[33]等单光子显像剂正处于临床研究阶段。^{99m}Tc标记的RGD多肽类新生血管显像剂^{99m}Tc-maracilatide(^{99m}Tc-NC100692)、肝脏显像剂^{99m}Tc-GSA,及多巴胺转运蛋白显像剂^{99m}Tc-TRODAT-1等已经进入新药申报阶段^[28]。此外,我国还开展了用于早期肿瘤显像的^{99m}Tc标记奥曲肽(Octreotide)和肠道腺癌显像的^{99m}Tc标记血管活性肠肽等^{99m}Tc标记药物的研制^[34]。

2.2 ¹³¹I放射性药物

¹³¹I放射性药物广泛应用于甲状腺癌、甲亢、甲状

腺机能衰退以及肾脏疾病的诊断和治疗。 Na^{131}I 治疗分化型甲状腺癌已成为此类患者术后后续治疗的首选或经典治疗方法。

Na^{131}I 口服液是目前国内应用最广的放射性治疗药物。邻碘 ^{131}I 马尿酸钠注射液可用于肾及泌尿系统功能的检查。 ^{131}I -美妥昔单抗注射液用于治疗肝癌, ^{131}I -肿瘤细胞核人鼠嵌合单抗注射液(^{131}I -ChTNT注射液)用于治疗肺癌。 ^{131}I -chTNT治疗脑胶质瘤的Ⅲ期临床试验已接近尾声。此外,正在开展临床试验或新药申报的 ^{131}I 放射性药物还包括治疗肝癌的 ^{131}I -HAb18注射液、治疗恶性嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤的 ^{131}I -MIBG以及治疗甲状腺癌的 ^{131}I -胶囊等^[27]。

2.3 ^{125}I 密封籽源

^{125}I 以密封籽源的形式可用于多种恶性肿瘤(头颈部、消化系统、胸部以及泌尿系统肿瘤等)的近距离放射治疗,被认为是一种安全有效、并发症低的治疗技术。

2000年碘 ^{125}I 密封籽源在国内获批上市,用于肿瘤内植入治疗。目前国内中国同辐、上海欣科医药有限公司、天津赛德生物制药有限公司、宁波君安药业科技有限公司、北京智博高科和云克药业6家企业通过进口 ^{125}I 原料生产 ^{125}I 密封籽源。

2.4 ^{89}Sr 放射性药物

^{89}Sr 极易在人体骨骼中高度吸附沉积,可优先到达活性骨生成部位(原发性骨肿瘤和转移灶)且保留时间较长,是当前核医学临床广泛使用的较为理想的一种骨肿瘤缓解治疗核素^[22]。

我国注射剂型 $^{89}\text{SrCl}_2$ 获批上市用于肿瘤骨转移疼痛治疗。目前国内上海原子科兴药业有限公司和宁波君安药业科技有限公司通过进口 ^{89}Sr 原料分装生产小批量氯化锶 ^{89}Sr 注射液。

2.5 ^{32}P 放射性药物

^{32}P 在临床上用于治疗真性红细胞增多症、原发性血小板增多症、耳廓假性囊肿等疾病,亦可制成外用敷贴器治疗疤痕、尖锐湿疣、血管瘤等皮肤病。此外, ^{32}P 制成的放射性支架可以防止冠状动脉血管成形术后的再狭窄,还可缓解骨转移疼痛等,应用十分广泛^[23]。国内原子高科通过进口 ^{32}P 原料生产的磷 ^{32}P 酸钠注射液。由于 ^{32}P 原料供应受限、全部依赖进口,严重影响了

各大医院 ^{32}P 敷贴器用药。

2.6 ^{177}Lu 放射性药物

^{177}Lu 为国际原子能机构(IAEA)推荐的治疗核素,在核医学治疗领域主要集中在多肽受体放射性核素治疗(PRRT)、骨痛缓解和骨转移瘤、放射性滑膜切除、放射免疫治疗等方面,其中 ^{177}Lu 标记药物治疗恶性肿瘤较为成熟。国外临床实验显示, ^{177}Lu 标记的多个药物在肿瘤治疗方面有着独特的优势。随着 ^{177}Lu -DOTA-TATE(Lutathera)在欧洲各国(2017年)和美国(2018年)获批上市^[35],欧美等放射性药物发达的地区进行了大量 ^{177}Lu 多肽药物相关的临床研究和尝试,研究效果令人鼓舞^[36]。国内,用于前列腺癌治疗的 ^{177}Lu -PSMA-617正处于临床前申报阶段,上海华山医院进行了 ^{177}Lu -EDTMP临床研究, ^{177}Lu -DOTATATE正在进行临床预实验研究^[27],而国内使用的无载体 ^{177}Lu 核素全部依赖进口。

2.7 ^{90}Y 放射性药物

临床上, ^{90}Y 微球主要用于原发性肝癌的放射性栓塞治疗^[37], ^{90}Y 标记单抗CD20(商品名: Zevalin TM)广泛用于非霍奇金淋巴瘤的治疗^[38]。

^{90}Y 硅酸盐或柠檬酸盐胶体主要用于类风湿性关节炎及血友病的治疗^[39]。除上述商品化 ^{90}Y 产品外,近年来 ^{90}Y 标记单克隆抗体或靶向多肽用于放射性免疫治疗的研究非常活跃,其中 ^{90}Y -DOTATOC是目前最常用的神经内分泌肿瘤靶向治疗药物之一,其在胰腺神经内分泌肿瘤的治疗中取得了良好的效果。

国内用于肝癌介入治疗的 ^{90}Y 玻璃微球(进口注册)正在进行新药申报^[27]。成都云克药业通过引进俄罗斯的生产线开展了 ^{90}Y 树脂微球的制备工艺研究,目前正在策划后期的动物及临床试验。

2.8 ^{14}C 放射性药物

高比活度 ^{14}C 呼气试验可用于检测幽门螺杆菌(Hp),对Hp的检测准确率高达95%以上,具有无痛、无创、快速简便、无交叉感染、准确率高的优点,且药用量级的 ^{14}C 对患者和医生的辐射剂量低至可忽略,临床使用十几年未见不良反应明显的报道,因此 ^{14}C 被国内外专家一致推荐为诊断Hp的金标准,在临床上已被广泛应用。

目前,中核深圳海得威和上海欣科两家公司每年

通过进口总约30 Ci ^{14}C 原料和尿素- ^{14}C 生产 ^{14}C 诊断试剂盒, 年检总量仅约2000万人次, 紧缺的货源远远不能满足市场需求, 许多医院已暂停了 ^{14}C 呼气试验检测幽门螺旋杆菌业务。

3 国内外堆照医用同位素生产和应用发展比较

长期以来, 由于我国对放射性同位素自主供给的重要性认识不足, 对其应用关注不够, 政策扶持力度不强, 政策监管不合理, 市场经济下企业的利益诉求未能得到充分关注, 导致了我国同位素及制品的自主化生产及产业发展明显滞后于社会和经济发展的需求, 与国外有明显的差距。

3.1 堆照医用同位素生产发展比较

我国医用同位素自主生产与供给程度低, 产能严重缺乏。现阶段, 中国工程物理研究院利用CMRR开始自主化稳定生产 ^{131}I 和小批量 ^{177}Lu 并实现向市场供应。核动力研究设计院具备生产 ^{14}C 、 ^{89}Sr 等的能力, 但还未稳定投产。而其他反应堆因种种原因实际上均未进行医用同位素的生产。 ^{99}Mo 、 ^{89}Sr 、 ^{125}I 、 ^{177}Lu 等重要堆照医用核素基本依赖进口。

我国堆照医用同位素生产配套的放化操作与基础能力严重不足。2008年后我国的放射性核素生产几乎全部停产, 反应堆配套的热室、设备和仪器逐年老化, 部分人才队伍流失, 一些基础研究与技术开发成果没有得到有效应用。这加剧了我国放射性核素制备基础研究、工艺技术研究停滞和落后, 以及关键核素的规模商业化制备工艺的欠缺, 相关工艺开发基本模仿国外成熟工艺, 具有自主知识产权的生产技术与工艺甚少。新核素的研发与新技术的开发没有提前布局, 堆照生产 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 、 ^{67}Cu 、 ^{47}Sc 等新兴靶向治疗核素几乎未开展。

3.2 堆照医用同位素应用发展比较

当前我国堆照医用同位素应用发展缓慢, 在临床使用方面的放射性药物几乎均属仿制, 且数量少。国内现有放射性药物产业偏向低端原料和常规药品, 医用同位素几乎全部进口, 众多产品也是以进口分装分销或者简单加工后销售为主要的经营方式。不仅缺乏原创放射性新药, 包括许多国外已用的特效放射性药物相关诊疗也尚未引进国内, 特别是肿瘤靶向的放射性

药物, 如 ^{177}Lu -DOTATATE(神经内分泌肿瘤)、 ^{177}Lu -PMSA-617(前列腺癌)、 ^{90}Y 微球(肝癌)、无载体 ^{131}I -MIBG(嗜铬细胞瘤)等都是国内尚未引进和急缺的特效不可替代药物, 导致众多患者面临无药可用的局面。

放射性药物及相关产业链下端临床转化体系基础薄弱。放射性药物开发的相关研究和产业化水平与美国、欧洲国家等发达国家相比差距很大, 缺乏专业、系统、体系化的放射性新药研发转化平台, 临床转化机制欠缺、商业开发动力不足, 尚不能反哺和推动同位素大力发展, 同位素需求牵引未形成良性化, 这限制了我国放射性核素的进一步发展。

3.3 对策与建议

为此, 我国应该积极开展医用同位素的自主生产与自足供给, 将解决制约我国医用同位素短缺的瓶颈与新型医用同位素研制创新发展并重。最终实现从医用同位素的生产与分离设施、工程化技术、品种与产量、原创性研究等方方面面的自主化, 摆脱关键医用同位素完全依赖进口的局面, 保障我国国民经济和国民健康保障体系可持续发展, 提升我国核技术及应用领域的核心竞争力, 从根本上解决人民对美好生活的日益向往与医用同位素供给短缺的不协调、不平衡的矛盾。

(i) 制定国家医用同位素顶层规划, 加强核技术及应用政策扶持和科学监管。将医用同位素自主化供给上升为国家发展战略, 建议国务院明确国防科技工业局为我国医用同位素的牵头主管部门, 统筹规划, 合理布局, 协调医用同位素生产、运输、放射性药物科学监管等工作。

国防科技工业局、生态环境部、公安部、交通运输部、卫生健康委员会、药品监督管理局等部门, 加强对医用同位素生产和应用的科学监管与政策扶持, 在应用终端强化对自主化堆照同位素(如现已具备自主化能力的 ^{131}I 等)的配套政策支持。

(ii) 统筹并新增反应堆能力, 提高我国医用同位素的自主化产能。我国医用同位素生产具备一定的技术基础, 只要规划和统筹协调好现有核反应堆的生产能力, 保障其研发和生产的资源投入, 可满足主要反应堆生产医用同位素的自主供给需求。从产业政策上对同位素提取分离相关配套技术产业进行规划和重点支持, 健全相关技术和设施设备的自主化能力, 提升我国同位素制备规模化的水平。

建立和完善医用同位素供给保障体系, 在具备同

位素生产操作基础和能力的单位附近新建两座以医用同位素制备生产为主、其他科学研究及应用为辅的反应堆及配套设施,提升医用同位素规模化提取和保障供给的能力。

(iii) 设立专项支持、加大投资强度,提升我国医用同位素及放药的自主研发与生产能力。建议国防科技工业局等相关部门对我国医用同位素研制与生产进行持续性支持,设立“同位素专项”,重点支持关键医用同位素生产能力和人才队伍的建设。

科技部和国家自然科学基金委员会设立重大研究专项,支持新型医用同位素的制备技术研发、放射性药物的基础与临床转化研究,创制出不断满足人民健康需要的新型放射性药品,形成以国家政策引导与市场导向相结合的产业化推广应用体系。

(iv) 同位素产学研合作平台建设。建立同位素及制品研发与生产、应用成果转化、商业化行业合作及市场推广于一体的产学研合作平台,培育具有国际竞争力的国产同位素单位,引领国际放射性同位素及制品的发展,从核大国到核强国迈进。

4 发展趋势研判

随着核医学的蓬勃发展和自主化认识的提升,我国堆照医用同位素的发展将迎来快速发展的机遇。可以预见,未来其生产与应用的发展趋势如下。

4.1 我国堆照医用同位素生产发展趋势

近年来,随着核医学的发展,我国医用同位素的用量及种类需求持续增加。然而全球反应堆老龄化严重,导致国际医用同位素原料供应短缺,预计未来我国医用同位素供应缺口很大。为此,医用同位素的研制与生产是核技术应用领域的热点之一。

充分发挥好国内现有新生代反应堆的产能,实现 ^{99}Mo 、 ^{131}I 、 ^{177}Lu 、 ^{90}Y 等关键医用核素的自主生产与规模化供应,开展 ^{161}Tb 、 ^{166}Ho 等多种具有良好应用前景的医用核素的制备研究,破解国内医用核素数量和种类受限的瓶颈问题,将有利于我国放射性药物研发及核医学的健康快速发展。

堆照医用同位素生产的安全性和经济性是未来发展关注的重点之一。我国环评和安评相关标准及要求越来越严苛,堆照同位素生产过程中涉及的公众照射和环境污染风险的控制是关注焦点,相关新标准、新技术、新材料等将会应运而生。与此同时,随着国际上

对核不扩散越来越重视,国际原子能机构和经合组织都在关注高浓铀(HEU)转低浓铀(LEU)生产裂变 ^{99}Mo 的技术。澳大利亚ANSTO建成采用LEU裂变 ^{99}Mo 的分离生产线,已于2017年完成了调试并实现量产,产量3000 Ci/周,年产15万居里,目前正在办理LEU生产裂变 ^{99}Mo 的许可证。

在经济性方面,随着堆照医用同位素及药物的国产化,相关生产成本和物流成本将大幅降低,并打破进口价格垄断,显著降低国家和患者的治疗负担,发挥显著的经济和社会效益。未来,通过进一步培养医疗机构优先使用国产产品的习惯,逐步扩大市场规模需求,整合国内相关资源,形成堆照医用同位素的常态化和规模化供应,优化堆照医用同位素的生产、供应、使用等全产业链流程,最终降低堆照同位素生产的综合成本,提升堆照医用同位素在国内供应市场的竞争性和稳定性。

4.2 我国堆照医用同位素应用发展趋势

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性药物起步早,发展成熟,目前我国已经建成了完整的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 药物研究、生产、供应体系。先后研制生产了用于心、脑、肿瘤等疾病显像诊断的 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 显像剂,并且国内SPECT显像仪器普及且显像成本低。因此,在现在和未来很长一段时间内, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性药物仍会保持在核医学临床诊断中不可替代的地位,设计新型 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 显像剂,尤其是靶向显像剂仍然具有发展前景。

尽管目前治疗用放射性药物应用于临床的品种很少,但因其具有很好的市场和经济效益,日益受到重视。靶向标记放射性药物是当前治疗用放射性药物的研究热点和主流发展趋势,用医用核素标记具有高特异性和靶向性的分子(如单抗或多肽)实现放射性药物的靶向性,例如,欧美批准上市的Lutathera(^{177}Lu -dotatate)。近年来,已有研究表明 α 核素靶向治疗具有非常好的临床潜力。2013年 $^{223}\text{RaCl}_2$ 注射液(商品名Xofigo)在美国批准上市,因此,国内外对 ^{223}Ra 、 ^{225}Ac 等 α 核素标记的放射性药物产生了极大关注,其中可利用反应堆辐照获得路线也将得到重点关注。诊疗一体化是新型放射性药物开发的重点发展方向,利用靶向诊断性放射性药物对患者进行筛查诊断,确诊后再利用靶向治疗放射性药物进行治疗,将疾病的诊断和治疗充分联动起来,真正实现对患者的个性化治疗。欧美获批上市 ^{68}Ga -DOTATATE和 ^{177}Lu -DOTATATE即是当前诊疗一体化放射性药物的典型。

致谢 本文得到了中国核科学技术发展战略研究重大咨询项目(CNST)核技术应用课题张传飞研究员(中国工程物理研究院)、何作祥教授(清华大学长庚医院)、杨志教授(北京大学肿瘤医院)、陈跃教授(西南医科大学)、罗志福研究员(中国原子能科学研究院)、刘宁教授(四川大学)、张劲松研究员(中国核动力研究设计院)等相关专家的帮助,在此表示衷心感谢。

参考文献

- Knapp F F, Dash A. Radiopharmaceuticals for Therapy. New Delhi: Springer, 2016
- Turner J H. An introduction to the clinical practice of theranostics in oncology. *Br J Radiol*, 2018, 91: 20180440
- Kolenc P P, Rangger C, Garnuszek P, et al. Clinical translation of theranostic radiopharmaceuticals: Current regulatory status and recent examples. *J Label Compd Radiopharm*, 2019, 62: 673–683
- Van de Voorde M, Van Hecke K, Cardinaels T, et al. Radiochemical processing of nuclear-reactor-produced radiolanthanides for medical applications. *Coord Chem Rev*, 2019, 382: 103–125
- Willowson K P. Production of radionuclides for clinical nuclear medicine. *Eur J Phys*, 2019, 40: 043001
- NSAC Isotopes Subcommittee. Meeting Isotope Needs and Capturing Opportunities for the Future: The 2015 Long Range Plan for the DOE-NP Isotope Program, 2015
- Wang R F, Wu C X. The clinical application value of radionuclides and radiolabeled compounds (in Chinese). *J Isot*, 2019, 32: 195–203 [王荣福, 吴彩霞. 放射性核素及其标记物的临床应用价值. *同位素*, 2019, 32: 195–203]
- Wang J, Li S J. A brief report on the results of the national survey of nuclear medicine in 2018 (in Chinese). *Chin J Nucl Med Mol Imag*, 2018, 38: 813–814 [汪静, 李思进. 2018年全国核医学现状普查结果简报. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38: 813–814]
- Huang W, Liang J X, Wu Y X, et al. Development of radioisotopes preparation technology in China (in Chinese). *J Isot*, 2019, 32: 208–216 [黄伟, 梁积新, 吴宇轩, 等. 我国放射性同位素制备技术的发展. *同位素*, 2019, 32: 208–216]
- The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Opportunities and Approaches for Supplying Molybdenum-99 and Associated Medical Isotopes to Global Markets: Proceedings of a Symposium. Washington DC: The National Academies Press, 2018
- Ponsard B. Mo-99 supply issues: Status report and lessons learned. In: 14th International Topical Meeting on Research Reactor Fuel Management (RRFM 2010). Berne: European Nuclear Society, 2010
- Li M Q, Deng Q M, Cheng Z Y, et al. Production and application of medical radionuclide: Status and urgent problems to be resolved in China (in Chinese). *J Isot*, 2013, 26: 186–191 [李明起, 邓启民, 程作用, 等. 医用放射性同位素生产现状和主要问题. *同位素*, 2013, 26: 186–191]
- Luo Z F, Wu Y X, Liang J X. Methods for production of medical radioisotope ^{99}Mo (in Chinese). *J Isot*, 2018, 31: 129–142 [罗志福, 吴宇轩, 梁积新. 用于医用核素钼-99的制备方法. *同位素*, 2018, 31: 129–142]
- He Y, Liu F, Zhang R, et al. Production techniques of fission molybdenum-99 via highly enriched uranium: A review (in Chinese). *J Isot*, 2018, 31: 157–164 [何遥, 刘飞, 张锐, 等. 高浓铀靶裂变法生产钼-99发展的综述. *同位素*, 2018, 31: 157–164]
- Wang Q G, Liang J X, Wu Y X, et al. Separation of fission molybdenum from low enriched uranium products by precipitation with α -benzoin oxime (in Chinese). *J Isot*, 2016, 29: 216–222 [王清贵, 梁积新, 吴宇轩, 等. α -安息香腈沉淀法分离低浓铀裂变产物中的钼. *同位素*, 2016, 29: 216–222]
- Zhou S, Li L, Liu Y S. Current status of ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ gel type generator (in Chinese). *J Isot*, 2019, 32: 172–177 [周赛, 李龙, 刘宜树. 凝胶型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器研究现状. *同位素*, 2019, 32: 172–177]
- Zhang H M, Luo S Z, Liu G P, et al. Isotope technologies in INPC: State of the art and perspective (in Chinese). *J Isot*, 2011, 24: 116–120 [张华明, 罗顺忠, 刘国平, 等. 中国工程物理研究院同位素技术研究与应用进展. *同位素*, 2011, 24: 116–120]
- Ge J L. Current status and prospect of ^{125}I production (in Chinese). *J Isot*, 2013, 26: 204–207 [葛巨龙. ^{125}I 的生产现状与前景展望. *同位素*, 2013, 26: 204–207]
- Yu N W, Shen Y J, Wu Y X, et al. Commissioning for ^{125}I production loop simulation system by reactor irradiation (in Chinese). *J Isot*, 2018, 31: 104–109 [于宁文, 沈亦佳, 吴宇轩, 等. 制备 ^{125}I 的堆照循环回路模拟系统调试. *同位素*, 2018, 31: 104–109]
- Qin W M, Chen Y, Liu J, et al. Quality control of $^{89}\text{SrCl}_2$ injection (in Chinese). *J Isot*, 2003, 16: 194–196 [秦为民, 陈彥, 刘军, 等. $^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液的质量控制. *同位素*, 2003, 16: 194–196]
- Kayurin O Y, Nerozin N A, Pavlovich V B, et al. Preparation of high-specific-activity ^{89}Sr . *Radiochemistry*, 2002, 44: 282–283
- Jiang S B, Ding S D, Liu G P, et al. Separation of $^{89}\text{SrCl}_2$ from $^{88}\text{Y}(\text{n}, \text{p})^{89}\text{Sr}$ radiation production (in Chinese). *Chem Res Appl*, 2007, 19: 1123–1127 [蒋树斌, 丁颂东, 刘国平, 等. 从 $^{88}\text{Y}(\text{n}, \text{p})^{89}\text{Sr}$ 反应产物中分离 $^{89}\text{SrCl}_2$. *化学研究与应用*, 2007, 19: 1123–1127]
- Sun Z Z, Chen Y M, Luo N, et al. Preparation of sodium phosphate [^{32}P] solution via $^{31}\text{P}(\text{n}, \gamma)^{32}\text{P}$ (in Chinese). *J Isot*, 2019, 32: 1–6 [孙志中, 陈云

- 明, 罗宁, 等. $^{31}\text{P}(\text{n},\gamma)^{32}\text{P}$ 核反应制备高纯度磷 ^{32}P 酸钠溶液. 同位素, 2019, 32: 1–6]
- 24 Kumar N, Dutta D, Kheruka S C. Lu-177—A noble tracer: Future of personalized radionuclide therapy. *Clin Oncol*, 2017, 2: 1249–1251
- 25 International Atomic Energy Agency. Manual for Reactor Produced Radioisotopes. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2003. IAEA-TECDOC-1340
- 26 Shen L T. Important events and new frontiers in field of radiopharmaceutical chemistry (in Chinese). *J Nucl Radiochem*, 2015, 37: 355–365 [沈浪涛. 放射性药物化学领域中的重要事件和研究前沿. 核化学与放射化学, 2015, 37: 355–365]
- 27 Zhang J M, Du J. Preparation of radiopharmaceuticals in China: Current status and prospects (in Chinese). *J Isot*, 2019, 32: 178–185 [张锦明, 杜进. 中国放射性药物制备的现状与展望. 同位素, 2019, 32: 178–185]
- 28 Wang Z, Xu J F, Cai Y T, et al. Current situation and development trend of radioactive drugs in China (in Chinese). *China Food Drug Adm Mag*, 2018, 174: 46–51 [王正, 徐建锋, 蔡玉婷, 等. 中国放射性药物的现状及发展趋势. 中国食品药品监管, 2018, 174: 46–51]
- 29 Tian J L, Jia H M. Current status and prospects of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiopharmaceuticals (in Chinese). *J Isot*, 2018, 31: 143–155 [田佳乐, 贾红梅. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -放射性药物的现状和展望. 同位素, 2018, 31: 143–155]
- 30 Li X. Preparation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled HER2 affibody and its application in tumor imaging (in Chinese). Master Dissertation. Beijing: Union Medical University, 2016 [李欣. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HER2亲合体的合成及在乳腺癌中的初步临床应用. 硕士学位论文. 北京: 协和医科大学, 2016]
- 31 Chen M L. Diagnostic value of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RGD-BBN SPECT for BI-RADS category 4C breast lesions (in Chinese). Master Dissertation. Changchun: Jilin University, 2016 [陈明龙. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RGD BBN SPECT显像在BI-RADS 4C级乳腺肿瘤中的应用价值. 硕士学位论文. 长春: 吉林大学, 2016]
- 32 Li N, Wang X, Lin B, et al. Clinical evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -rituximab for sentinel lymph node mapping in breast cancer patients. *J Nucl Med*, 2016, 57: 1214–1220
- 33 Hu S L, Xu X P, Zhu Y S, et al. Preliminary clinical study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled small molecules against PSMA for prostate cancer imaging (in Chinese). *China Oncol*, 2016, 26: 608–615 [胡四龙, 许晓平, 朱耀宿, 等. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 标记PSMA小分子抑制剂靶向前列腺癌分子影像初步临床研究. 中国癌症杂志, 2016, 26: 608–615]
- 34 Jia H M, Liu B L. Current status and prospects of radiopharmaceuticals in China (in Chinese). *J Isot*, 2011, 24: 129–139 [贾红梅, 刘伯里. 中国放射性药物的现状与展望. 同位素, 2011, 24: 129–139]
- 35 Ballinger J R. Theranostic radiopharmaceuticals: Established agents in current use. *Br J Radiol*, 2018, 91: 20170969
- 36 Turner J H. An introduction to the clinical practice of theranostics in oncology. *Br J Radiol*, 2018, 91: 20180440
- 37 Bilbao J I, Reiser M F. Liver radioembolization with ^{90}Y microspheres. In: Bilbao J I, Reiser M F, eds. *Medical Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2014
- 38 Krasner C, Joyce R M. ZevalinTM: ^{90}Y trium labeled anti-CD20 (ibritumomab tiuxetan), a new treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *Chin Phys B*, 2001, 2: 341–349
- 39 Kampen W U, Voth M, Pinkert J, et al. Therapeutic status of radiosynoviorthesis of the knee with yttrium [^{90}Y] colloid in rheumatoid arthritis and related indications. *Rheumatology*, 2007, 46: 16–24

Summary for “我国堆照医用同位素生产及应用现状与展望”

Current status and prospects of reactor produced medical radioisotopes in China

Shuming Peng*, Yuchuan Yang, Xiang Xie & Dazhi Qian

China Institute of Nuclear Physics and Chemistry, China Academy of Engineering Physics, Mianyang 621900, China

* Corresponding author, E-mail: pengshuming@caep.cn

Medical radioisotopes as the cornerstone of modern nuclear medicine play an irreplaceable role in diagnostic imaging and therapy of various diseases, like malignant tumors, cardiovascular and brain disorders, according to achieve molecular level imaging tracking and precise targeted clearance of small lesions. The most commonly used reactor produced medical radioisotopes include molybdenum-99/technetium-99m ($^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$) generator, iodine-131/125 ($^{125/131}\text{I}$), strontium-89 (^{89}Sr), and lutetium-177 (^{177}Lu) and so on. Amongst them, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ is by far the most widely used and best known diagnostic isotope. ^{131}I and ^{177}Lu are already being applied routinely in nuclear medicine nowadays and will increase further as new precise targeted therapies developed, especially ^{177}Lu combined with various targeted molecules to achieve a variety of systemic metastasis of malignant tumors is recognized as a revolutionary prospect in the medical community. In the future, many more patients will suffer from different kinds of diseases, which are need medical radioisotopes to diagnostic imaging and therapy. Therefore, safeguarding a reliable supply to make medical radioisotopes available for all patients who require radiotherapy or imaging is highly important.

In this review, a brief account of various aspects of the recent research progress of reactor produced medical radioisotopes in China is introduced. For each medical radioisotope under consideration, like ^{99}Mo , ^{131}I , ^{125}I , ^{177}Lu , ^{89}Sr and ^{90}Y and so on, the status of technology for clinical scale production as well as clinical application is discussed. There are many challenges that face reactor produced radioisotopes production and application for medical diagnostics and therapy in China. The serious relying on importation of reactor produced medical radioisotopes from overseas is pointed out. ^{99}Mo , ^{125}I , ^{89}Sr and ^{90}Y are imported completely and the vast majority of ^{131}I and ^{177}Lu are also imported.

The import dependent of medical radioisotopes has become a bottleneck for the advances in nuclear medicine and has seriously restrained the healthy development of national public health in China. Some real experience in the development of the production of medical radioisotopes in China indicates that progress in this field is possible if the following conditions are fulfilled. Firstly, establish long-term national plan and improve support management for the independent supply of medical radioisotopes. Secondly, increase the production capacity and alleviate supply-demand contradiction by optimizing the production organization process in the existing reactor resource. Thirdly, increase the annual appropriated budget for research and development to realize the independent production of medical radioisotopes and radiopharmaceuticals. Finally, establish a technology innovation platform of production, teaching and research integration for medical radioisotopes and radiopharmaceuticals.

We also discuss the potential and future uses of reactor produced medical radioisotopes. In the future, the production and application of medical radioisotopes will be one of the hot spots in the field of nuclear technology application. From the standpoint of radioisotope therapy, particular hopes for the future are related to “targeted” therapy, in which a radioisotope is delivered directly into the affected cell by biological “transporters” to kill malignant tumors with radiation. “Personalized” medicine (radiotheranostics) refers to the use of medical radioisotopes-labeled agents to perform simultaneous imaging and therapy of a target lesion is the key development direction of new radiopharmaceuticals. These new directions require development of a broad dedicated production of radioisotopes specially intended for these purposes. In addition, ^{223}Ra , ^{225}Ac and other α -nuclide labeled radiopharmaceuticals will also be focused on.

medical isotopes, reactor, independent production, radiopharmaceuticals, application

doi: [10.1360/TB-2020-0374](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0374)