我国放射性同位素制备技术的发展

黄 伟，梁积新，吴宇轩，吴久伟，罗志福
（中国原子能科学研究院 同位素研究所，北京 102413）

摘要：放射性同位素在国民经济发展、人民健康水平保障等方面起着非常重要的作用。本文对我国放射性同位素制备技术的发展情况进行了简要回顾，重点回顾了近三十年来放射性同位素制备技术的发展情况，着重分析了^{14}C、^{60}Co、^{99}Mo、$^{123/125/131}I$、^{177}Lu等重要放射性同位素制备技术的研究进展，分析了我国在放射性同位素生产方面存在的问题，并对今后我国放射性同位素制备技术和生产的发展提出了建议，以期进一步促进我国放射性同位素技术的发展，进而为全面实现国内放射性同位素自主化生产服务。

关键词：放射性同位素；同位素制备技术；同位素生产
中图分类号：TL92+1 **文献标志码**：A **文章编号**：1000-7512(2019)03-0208-10
doi：10.7538/tws.2019.32.03.0208 **开放科学(资源服务)标识码(OSID)**：

Development of Radioisotopes Preparation Technology in China

HUANG Wei, LIANG Jixin, WU Yuxuan, WU Jiuwei, LUO Zhifu
(*Department of Isotope, China Institute of Atomic Energy, Beijing* 102413, *China*)

Abstract: Radioisotopes play an important role in the development of national economy and health care. In the present paper, a brief overview on development of radioisotopes preparation technology in the past three decades in China was performed. The development of preparation technology for some important radioactive isotopes, such as ^{14}C, ^{60}Co, ^{99}Mo, $^{123/125/131}I$, ^{177}Lu was described. Based on the analysis of the existing problems on the development of radioisotopes preparation technology, solutions to this issue are pointed out, which will be expected to boost the development of radioisotope preparation technology in China and finally serve the domestic radioisotope production in future.

Key words: radioisotope; isotope preparation technology; isotope production

放射性同位素是指具有不稳定原子核，能自发地放出射线（α、β、γ 等）的同位素，它作为核技术应用的源头之一，其应用遍及国防、工业、农业、医学和科学研究等各个领域，其生产和供应直接影响到国家安全、国民经济的发展和人民健康水平的提高。

按用途分类，放射性同位素分为医用同位素、工业用同位素、科研用同位素等。常用医用

收稿日期：2019-03-04；**修回日期**：2019-03-21
作者简介：黄 伟（1971—），女，北京人，高级工程师，主要从事放射性同位素技术
通信作者：罗志福（1962—），男，四川人，研究员级高级工程师，主要从事放射性同位素技术，E-mail：luozhifu1001@aliyun.com

同位素包括$^{11/14}$C、^{18}F、^{32}P、^{64}Cu、^{67}Ga、^{89}Sr、^{99}Mo(^{99m}Tc)、^{111}In、$^{123/124/125/131}$I、^{153}Sm、^{177}Lu、^{201}Tl、^{223}Ra等;常用工业用同位素有^{57}Co、^{60}Co、^{63}Ni、^{68}Ge、^{90}Sr、^{131}Ba、^{147}Pm、^{192}Ir、^{238}Pu、^{241}Am等;常用科研用同位素有^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{32}P、^{35}S等。

放射性同位素的生产方式有多种,利用反应堆辐照生产,如^{3}H、^{14}C、^{32}P、^{60}Co、^{63}Ni、^{89}Sr、^{99}Mo、$^{125/131}$I、^{131}Ba、^{153}Sm,^{177}Lu、^{192}Ir、^{238}Pu等;也可以由加速器带电粒子轰击靶件生产,如^{11}C、^{18}F、^{57}Co、^{64}Cu、^{68}Ge、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{201}Tl等;还可以从乏燃料中提取,如^{90}Sr、^{147}Pm、^{241}Am等。另外还可以从发生器获得,如^{99}Mo-^{99m}Tc发生器、^{68}Ge-^{68}Ga发生器等。反应堆中子注量率高(美国橡树岭国家实验室高通量堆达$\sim10^{16}$ n/cm^2·s),可以大量生产多种放射性同位素,为同位素生产的主要途径[1]。加速器可用于生产缺中子同位素,是放射性同位素生产的另一种重要方式。

本文对我国放射性同位素制备技术的发展进行简单回顾,重点回顾近三十年来放射性同位素制备技术的发展情况,分析当今我国在放射性同位素生产方面存在的问题,并为今后该领域的发展提出建议,以期促进我国放射性同位素技术的发展,从而进一步促进核技术应用行业的发展。

1　国内放射性同位素需求

放射性同位素在国民经济发展中起着非常重要的作用,广泛用于工业、农业、医学以及国防等领域。放射性同位素在医学上的应用最广泛,^{18}F、^{32}P、^{89}Sr、^{99m}Tc(^{99}Mo)、^{125}I、^{131}I等制成的放射性药物在核医学临床诊断、治疗方面发挥了巨大作用。2017年,我国有超过210万人次使用^{99m}Tc药物进行疾病诊断,有超过60万人次使用^{32}P、^{89}Sr、^{131}I等进行治疗[2]。使用^{60}Co、^{137}Cs、^{192}Ir、^{241}Am等制成的放射源在工业领域也得到了大量应用并形成了一定的产业规模[3-4]。

据统计,我国常用放射性同位素^{18}F、^{60}Co、^{89}Sr、^{99}Mo、^{125}I、^{131}I、^{192}Ir等的年总消耗值近10亿元(数据为笔者根据每种同位素的使用量乘以其单价计算而得),其下游产业(同位素制品、核医学等)总产值能达到数百亿元[5]。尽管我国具有可用于同位素生产的反应堆、一些重要同位素的生产线与相关的生产技术,然而由于多种原因,目前国内反应堆生产同位素除了^{60}Co和^{131}I外,其他同位素均完全依赖于进口。表1为2014年我国反应堆生产放射性同位素进口情况[6]。

目前我国每年可利用秦山三期CANDU堆生产600万Ci ^{60}Co,满足国内大部分市场需求,但尚需从国外进口11.8万Ci高比活度^{60}Co用于医用伽马刀。表1中其他同位素品种的进口放射性活度可视为国内市场需求。我国每年进口的医用放射性同位素中^{99}Mo(^{99m}Tc)的放射性活度最大,约占所有进口放射性同位素总活度的63.02%,^{131}I占33.34%,^{125}I占3.15%。

表1　2014年我国几种重要放射性同位素进口情况

Table 1　Imported radiactivity of some important radioisotopes in 2014

同位素品种	^{99}Mo(^{99m}Tc)	^{131}I	^{125}I	^{60}Co	^{192}Ir	^{75}Se	^{3}H	^{241}Am	^{137}Cs
放射性活度(万Ci)	3.51	2.05	0.18	11.8	24.7	6.0	0.45	0.09	0.01

近10年来,国内核医学上正电子发射型计算机断层显像(PET)发展非常迅速,2017年,国内有正电子显像设备(含PET、PET/CT等)307台,PET显像病例数超过52万[2]。国内医用小型回旋加速器的安装已超过了110台(截止到2017年12月),主要用于^{11}C、^{18}F、^{13}N、^{64}Cu等核素的生产,基本能满足国内PET技术发展的需求[2]。

2　1958—1988年期间我国放射性同位素制备技术发展简况

新中国同位素事业开创于"一堆一器"建成的1958年,迄今已有六十年了。在1958年至1988年的前三十年期间,在反应堆与加速器生产同位素制备技术方面取得过很大的进展。

在反应堆生产同位素制备技术方面,1958

年9月，依托中国原子能科学研究院（简称原子能院）的第一座重水反应堆，成功研制了^{24}Na、^{32}P、^{60}Co等33种同位素，开创了中国放射性同位素制备技术的先河[1]。1967年，原子能院开始向各行各业供应^{14}C、^{131}I、^{32}P等同位素。70年代，原子能院首次供应临床用^{99m}Tc发生器（由堆照MoO_3生产）和^{113}Sn-$^{113}In^m$发生器[1]。1977年，酒泉原子能联合企业为利用乏燃料中放射性同位素，建成放射性同位素研制生产设施和^{90}Sr、^{137}Cs、^{147}Pm中试车间。1980年，中国工程物理研究院（简称中物院）开始利用轻水堆生产^{99}Mo、^{131}I、^{24}Na、^{32}P、^{198}Au、^{153}Sm等放射性同位素[3]。1982年，中国核动力研究设计院（简称核动力院）建成放射性同位素生产设施，利用高通量堆和轻水堆先后研制生产^{131}I、^{125}I、^{32}P、^{89}Sr等放射性同位素。1982年，北京师范大学与原子能院合作利用重水堆辐照锂化合物制备^{18}F[7]。

在加速器生产同位素制备技术方面，20世纪60～70年代，原子能院利用回旋加速器试制^{22}Na、^{54}Mn、^{57}Co、^{88}Y、^{109}Cd等放射性同位素。20世纪80年代，四川大学原子核科学技术研究所依托国产回旋加速器和CS-30回旋加速器先后研制^{211}At、^{123}I、^{111}In、^{57}Co、^{98}Tc、^{201}Tl、^{109}Cd、$^{178m^2}Hf$等放射性同位素[8]；同期，原子能院、北京师范大学利用回旋加速器研制了^{211}At、^{123}I等放射性同位素[9]，中国科学院近代物理研究所利用1.5 m回旋加速器研制了^{57}Co、^{109}Cd等放射性同位素[10-11]。

3 近三十年我国放射性同位素制备技术的发展

从1988年《同位素》杂志创刊至今，又过去了30年。随着国家各项事业的发展，我国同位素制备技术又得到了较大的提高，具体进展如下。

3.1 反应堆生产同位素的制备与生产

堆照同位素制备技术主要在百万居里级工业用^{60}Co制备技术、裂变^{99}Mo的制备工艺研究、^{125}I产能建设的提升、新型治疗用核素^{177}Lu制备技术等方面取得了较显著的成就。

3.1.1 ^{60}Co的制备

^{60}Co半衰期为5.272 a，发射β^-和γ射线，β^-射线的最大能量为0.315 MeV，γ射线的能量有1.173和1.332 MeV两种。^{60}Co放射源在农业、工业、医学等方面应用广泛，可用于辐射育种、食品保藏与保鲜、无损探伤、辐射消毒、辐射加工、厚度与密度的测定以及癌和肿瘤的放射治疗等。

2010年上海核工程研究设计院从堆芯核设计、调节棒组件结构设计、安全分析等方面，论证了CANDU型重水反应堆用钴调节棒组件代替不锈钢调节棒生产^{60}Co的可行性[12]。2011年，同辐公司与原子能院等单位合作共同开发了以秦山核电站CANDU重水堆为辐照平台、辐照^{59}Co调节棒生产工业用^{60}Co的技术，并在原子能院内建设百万居里级^{60}Co的生产线[13]，成功掌握了完全自主知识产权的万居里级工业用^{60}Co生产技术，形成了年产可达600万Ci ^{60}Co的生产能力，满足国内约70%的市场需求，并部分出口东南亚市场。中国广核集团有限公司（简称中广核）正在开发基于压水堆生产工业用^{60}Co的技术。目前国内用于医用伽玛刀治疗设备的高比度^{60}Co仍需要进口，同辐公司已于2017年3月获批开发基于重水堆大批量生产医用高比活度^{60}Co的制备技术。

3.1.2 医用^{99}Mo的制备

^{99}Mo半衰期65.94 h，通过β衰变生成^{99m}Tc。^{99m}Tc半衰期为6.02 h，发射140 keV单光子，^{99m}Tc放射性药物广泛用于临床上各类疾病的诊断，其使用量占核医学诊断的70%以上。^{99m}Tc主要经^{99}Mo-^{99m}Tc发生器获得。

^{99}Mo的制备方法有很多种，但主要制备途径是从^{235}U裂变产物中提取，该方法得到的^{99}Mo比活度高，有利于^{99}Mo-^{99m}Tc色层发生器的制备，其得到的^{99m}Tc标记药物诊断图像的质量高，世界上有关^{99}Mo制备方法的研究主要集中在裂变^{99}Mo的生产，我国在裂变^{99}Mo制备方面也具有丰富的研究经验。20世纪80年代，原子能院曾采用10% ^{235}U-Mg弥散体靶件生产裂变^{99}Mo，建立了低浓铀（LEU）生产居里级裂变^{99}Mo的工艺。20世纪90年代初，原子能院建成百居里级裂变^{99}Mo生产线，从反应堆辐照高浓铀U-Al合金靶件的铀裂变产物中提取^{99}Mo，批产量达到150 Ci（生产结束时，EOP），部分替代了进口[14-15]。由于诸多原因，虽在2002年4月停止了裂变^{99}Mo生产，但生产活动

持续了十多年,在靶件制备、靶件溶解、分离纯化方面积累了丰富的经验。

应用溶液堆生产裂变^{99}Mo是通过分离运行一段时间后溶液堆燃料中的裂变^{99}Mo来生产。在生产过程中不需要制备靶件,高浓铀可以在堆芯燃料中循环使用,生产过程中具有高浓铀利用效率高和放射性废物体积小等优点,但如何保证运行过程的安全和产品质量需要得到关注。核动力院自1999年起开展了许多研究工作[16]。

上世纪后期核动力院利用中国高通量工程试验堆(HFETR)辐照^{98}Mo靶件生产^{99}Mo,进而制备凝胶型^{99}Mo-^{99m}Tc发生器[17],进行了多年凝胶型^{99}Mo-^{99m}Tc发生器商业生产活动,满足了国内部分市场需求,目前暂停了生产。

近年中物院从俄罗斯引进了^{99}Mo生产技术,采用中国绵阳研究堆(CMRR)通过辐照高浓铀靶件生产裂变^{99}Mo,批产量50 Ci,年产量约2 000 Ci,正在进行设备、工艺调试以及生产准备,即将正式投入生产。

原子能院自2014年,开展了电沉积LEU-UO_2靶件与LEU铀箔靶件制备千居里级裂变^{99}Mo的工艺研究,已完成了工艺设计、靶件制备、靶件溶解、裂变^{99}Mo分离纯化等工艺研究,突破了两种LEU靶件生产裂变^{99}Mo的关键技术[18-20]。

3.1.3　^{131}I的制备

^{131}I半衰期8.02 d,发射β射线(99%)和γ射线(1%),β射线最大能量为0.606 MeV,主要γ射线能量为0.364 MeV。^{131}I具有诊断和治疗的双重功能,主要用于甲状腺疾病及其肿瘤的诊断和治疗特别是甲亢和甲癌的治疗,也用于其他疾病的诊断和治疗。

^{131}I可从裂变产物中提取,也可用Te金属或TeO_2为靶材,经堆照方式生产。与裂变^{131}I相比较,以Te为靶材获得的^{131}I产品纯度高,没有α杂质和其他裂变产物的污染,世界上许多国家都采用此方法。我国从20世纪90年代中期开始了堆照TeO_2干馏生产^{131}I工艺研究,原子能院和核动力院均曾从事过^{131}I的干馏生产,建立了蒸馏装置并投入实际应用,获得的Na^{131}I产品提供国内医疗机构使用[21],后均停止了生产改为进口。中物院现进行批产量为50 Ci ^{131}I常规小规模商业化生产,部分满足国内需求。

3.1.4　^{125}I的制备

^{125}I半衰期59.4 d,通过电子俘获释放35.50 keV的γ射线,并伴随27.20、27.47 keV的X射线。由于半衰期较长、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在核医学临床诊断、生物医学研究和^{125}I种子源近距离植入治疗肿瘤等方面得到广泛的应用。

加速器和反应堆均可以生产^{125}I。但加速器生产^{125}I的价格昂贵,产量低,因此加速器生产^{125}I的方法至今未能在实际应用中得到发展。目前,^{125}I主要由反应堆热中子辐照^{124}Xe产生的^{125}Xe衰变得到。利用^{124}Xe气体在反应堆中辐照生产^{125}I的方法有高压靶筒分批辐照法、连续循环回路法和间歇循环回路法[22]。

原子能院和核动力院都曾进行过高压靶筒分批辐照法生产^{125}I的研究工作,所得^{125}I放化纯度大于98.5%,^{126}I杂质含量接近1.0%。

本世纪初原子能院在3.5 MW游泳池式轻水反应堆(简称49-2堆)上建成了生产^{125}I的间歇循环回路,具备了30 Ci ^{125}I批生产能力,Na^{125}I溶液放化纯度高于98.0%,^{125}I核纯度高于99.99%(没有检测到^{126}I),与进口Na^{125}I溶液指标相当[23]。2008年5月实现正式生产,生产的Na^{125}I溶液已用于国内^{125}I密封籽源生产,替代了进口。

2017年,原子能院在中国先进研究堆(CARR)上建成了^{125}I批生产能力为100 Ci的间歇循环回路系统[24],且已经成功通过了验证试验。

3.1.5　^{14}C的制备

^{14}C是纯β放射性同位素,半衰期为5 730 a,β射线能量156 keV。^{14}C主要用于标记化合物的制备,^{14}C标记化合物在农业、工业、医学等方面具有广泛用途。

上世纪80年代末,原子能院利用重水堆开展$Ba^{14}CO_3$制备研究,但$Ba^{14}CO_3$比活度低(约120 mCi/mol)。1997年核动力院采用AlN为靶材料,在高通量堆内辐照,采用流体氧化技术提取^{14}C,然后用碱液吸收$^{14}CO_2$,加入钡盐进行沉淀得到$Ba^{14}CO_3$,$Ba^{14}CO_3$比活度8.6 GBq/g,^{14}C放射性核纯度大于99.0%[25]。2015年,原子能院进行过CARR辐照AlN靶件的研究工

作[26]，但后续的^{14}C提取未见报道。

3.1.6 ^{177}Lu的制备

^{177}Lu半衰期为 6.7 d，发射β粒子与γ射线，发射能量为 176 keV(12.2%)、384 keV(9.1%)和 497 keV(78.6%)的β粒子，还发射能量为 113 keV(6.4%)、208 keV(11.0%)的γ射线。^{177}Lu在体内组织射程短，是一种有临床应用前景的治疗用同位素。

2008 年始，原子能院依托 49-2 堆开展了以^{176}Lu为靶材，通过堆照方式生产有载体^{177}Lu的制备方法研究，所得到的^{177}Lu放射性核纯度大于 99%，但受反应堆中子注量率低等因素的影响，^{177}Lu比活度较低，约为 2 Ci/mg[27-28]。目前国内有中物院、原子能院等多家研究单位开展基于^{176}Yb制备无载体^{177}Lu的研究工作。

3.2 加速器生产放射性同位素

目前，我国在役的专用于同位素制备的加速器有原子能院与比利时 IBA 公司合作建造的 Cyclone-30 以及上海安盛科兴药业公司从 IBA 引进的同类型加速器，这两台加速器可提供能量为 15.5～30 MeV 的质子，束流强度可达 350 μA。我国多家同位素生产商与大型医院引进了百余台小型医用回旋加速器，用于^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F等“常规”正电子核素及配套药物的制备[29]。^{18}F是一种最重要的正电子核素，^{18}F-2-脱氧葡萄糖(^{18}F-FDG)是临床上使用最广泛的正电子药物，用于肿瘤的诊断、分期等，被誉为“世纪分子”。^{18}F的制备通常以^{18}O为靶材料，采用加速器质子轰击^{18}O而得到[30]。由于“常规”正电子核素^{11}C、^{13}N、^{15}O、^{18}F等的制备工艺成熟，在此不做介绍。下面主要介绍几种重要的加速器同位素制备技术的进展情况。

3.2.1 ^{123}I的制备

^{123}I具有合适的半衰期 13.2 h，发射 159 keV的γ射线，是被认为最适合体内诊断用的放射性核素之一，^{123}I药物广泛用于心脏、神经系统疾病以及肿瘤的临床诊断。

2000 年中国科学技术大学采用电子直线加速器，用 200 MeV 电子束照射高纯度天然^{124}Xe气体，通过光核反应得到了少量高纯度^{123}I[31]。四川大学在 CS-30 加速器上用α粒子轰击天然 Sb 靶制备^{123}I，采用干馏法分离得到少量放射性核纯度 98.6%的^{123}I用于实验动物研究[32]。

2007 年始，原子能院与原子高科合作开展了利用 Cyclone-30 加速器制备^{123}I的研究工作。在 Cyclone-30 加速器建立了用于制备高纯医用^{123}I的^{124}Xe气体靶系统，该系统复杂，主要包括^{124}Xe气体靶站和与之相连的 30 MeV 质子束流传输线、靶密封窗和束流线真空窗的 He 冷却循环系统、水冷却系统、靶腔真空系统、^{124}Xe及^{123}I化学处理系统等[33-34]。系统的^{123}I批生产能力可达 4 Ci，^{123}I放射性核纯度大于 99.8%。2017 年原子高科已经实现了^{123}I的常规化生产。

3.2.2 ^{111}In的制备

^{111}In半衰期为 2.83 d，衰变释放 173 keV 与 247 keV 的γ射线，可用作诊断用放射性核素，^{111}In药物用于肿瘤显像。

1997 年，原子能院采用 Cyclone 30 加速器制备了^{111}In并用于多肽类似物的标记[35]。2000 年北京师范大学用质子轰击天然 Cd 靶，用 HDEHP 萃淋树脂从辐照后的镉靶中分离^{111}In，^{111}In放化回收率大于 98%[36]。2013 年原子高科建立了与北京师范大学相似的天然 Cd 靶制备^{111}In的工艺流程，得到放射性核纯度大于 96%的^{111}In[37]。2015 年四川大学建立了基于 CS-30 加速器制备^{111}In的工艺流程，以天然 Cd 为靶材，电沉积方式制靶，用质子轰击，经 CL-P204 树脂分离，得到了放射性核纯度大于 99%的^{111}In[38]。

3.2.3 ^{64}Cu的制备

^{64}Cu半衰期为 12.7 h，^{64}Cu既进行β^+衰变，也进行β^-衰变与电子俘获，可以利用其β^+射线进行 PET 显像，也可以利用其β^-射线进行肿瘤放射治疗。由于合适的半衰期与良好的配位化学性质，适于标记多肽与单克隆抗体药物，有关^{64}Cu药物应用成为了放射性药物的研究热点。

2012 年，原子高科建立了基于核反应$^{64}Ni(p, n)^{64}Cu$、适于 Cyclone-30 质子回旋加速器的无载体^{64}Cu制备生产工艺流程，包括富集^{64}Ni靶件制备、辐照、溶靶、^{64}Cu的放化分离等，工艺批生产能力大于 2 Ci，^{64}Cu放射性核纯度大于 99.0%[39-41]，现在原子高科已实现了^{64}Cu常规生产。北京大学肿瘤医院近年来也发展基于小型医用回旋加速器的^{64}Cu制备工艺，批生产能力能达到 100 mCi[42]。

3.2.4 ^{89}Zr的制备

^{89}Zr是一种新型的医用正电子核素,其半衰期为78.4h,衰变模式为:22.74% β^+ 衰变(0.9 MeV),77.26%电子俘获(EC)。^{89}Zr具有优良的核物理性质,适于放射性核素标记单克隆抗体药物的制备,有望用于临床上肿瘤的靶向放疗。

2016年四川大学以纯度大于99.99%的^{89}Y为靶材,采用磁溅方式将^{89}Y固定于铜靶托上,用13 MeV质子轰击^{89}Y靶,得到了放射性核纯度大于99%的^{89}Zr[43]。2017年原子能院进行了基于Cyclone-30加速器制备^{89}Zr的工艺研究,以纯^{89}Y为靶材,制成电镀靶件与金属箔靶件形式,以15.5 MeV质子轰击^{89}Y靶件,得到了放射性核纯度大于99.0%的^{89}Zr。

3.2.5 其他种类加速器生产同位素的制备

加速器同位素除了上述品种外,国内很多研究者在^{103}Pd、^{109}Cd制备技术等方面也进行了相关研究。1991年,四川大学采用1.2 m国产加速器,以^{109}Ag为靶材,d为入射粒子,制备得到了无载体^{109}Cd[44]。2001年,中国科学院上海原子核研究所用质子轰击Rh靶,制备得到了无载体^{103}Pd,^{103}Pd放射性核纯度大于99.8%[45-46]。

3.3 放射性核素发生器的制备技术

3.3.1 ^{99}Mo-^{99m}Tc发生器

^{99}Mo-^{99m}Tc发生器(简称^{99m}Tc发生器)是最常用的放射性核素发生器,分色层型^{99m}Tc发生器、凝胶型^{99m}Tc发生器和溶剂萃取型^{99m}Tc发生器。我国在上世纪90年代初期就掌握了色层型^{99m}Tc发生器的成熟制备技术[47],并转化为产能,原子高科现有一条继承于同位素所的色层型^{99m}Tc发生器生产线进行商业化生产。同期核动力院掌握了凝胶型^{99m}Tc发生器的成熟制备技术并进行了多年的生产活动[17]。2006年,原子能院进行了以PZC为吸附材料的色层型^{99m}Tc发生器制备技术研究[48]。

3.3.2 ^{68}Ge-^{68}Ga发生器的制备技术

^{68}Ga是一种非常重要的正电子核素,半衰期为68.1 min,发射β^+(90.5%)和1 077 keV γ射线。^{68}Ga药物广泛用于炎症与肿瘤显像。

^{68}Ga主要来源于^{68}Ge-^{68}Ga发生器,由于^{68}Ge的半衰期长达270 d,^{68}Ge-^{68}Ga发生器可持续使用几个月,为^{68}Ga的使用提供便利。我国在上世纪90年代开始有^{68}Ge-^{68}Ga发生器的研究报道。1995年,中科院上海原子核研究所进行了CeO_2支持体的制备条件与发生器的性能研究,以HCl溶液为淋洗液,^{68}Ga收率大于60%[49]。1997年,中科院上海原子核研究所采用自制的SnO_2制备了^{68}Ge-^{68}Ga发生器,以HCl溶液为淋洗液,^{68}Ga收率可达60%[50]。1997年,原子能院研制了以SnO_2为吸附剂、HCl溶液为淋洗液的^{68}Ge-^{68}Ga发生器类型,并考察了发生器的稳定性[51-52]。2011年,原子高科自制SnO_2并以之为吸附剂、以HCl溶液为淋洗液,成功研制了活度为20 mCi的^{68}Ge-^{68}Ga发生器[53],并实现了商品化供应。

3.3.3 ^{90}Sr-^{90}Y发生器的制备技术

^{90}Y半衰期为64 h,发射纯β射线,最大β^-射线能量2.23 MeV,可用于放射性治疗。^{90}Y可通过直接堆照得到,主要来源则是从^{90}Sr-^{90}Y发生器中淋洗。

1990年原子能院成功研制了色层型^{90}Sr-^{90}Y发生器,用国产732型阳离子交换树脂作为吸附材料,用EDTA作为洗脱剂,得到了满足医用要求的^{90}Y,发生器淋洗效率可达98%[54]。1993年,核动力院也同样以732树脂作为吸附材料,采用DTPA作为洗脱剂,进行了^{90}Sr-^{90}Y发生器的试制[55]。近年来,清华大学等研究单位进行了以聚锑酸为吸附材料的^{90}Sr-^{90}Y发生器试制工作[56],但工艺条件尚需完善与验证。

3.3.4 ^{188}W-^{188}Re发生器的制备技术

^{188}Re半衰期为16.9 h,发射纯β射线,最大β^-射线能量2.1 MeV,可用于放射性治疗。铼的化学性质与锝相似,可以与很多配体络合制成治疗药物。^{188}Re可通过加速器直接照射^{186}W靶得到,高纯^{188}Re则来源于^{188}W-^{188}Re发生器。

1998年,原子能院采用酸性Al_2O_3为吸附剂制成了^{188}W-^{188}Re发生器,以生理盐水为淋洗剂,得到了放射性核纯度和放射化学纯度均大于99.0%的^{188}Re[57]。同年,中国科学院上海原子核研究所也研制了以酸性Al_2O_3为吸附剂的^{188}W-^{188}Re发生器,得到满足医用要求的^{188}Re[58],2000年,该研究所成功研制出居里级^{188}W-^{188}Re发生器,^{188}W最大装量达1.1 Ci,^{188}Re放射性核纯度大于99.9%[59]。

3.4 从乏燃料中提取同位素技术

从乏燃料高放废液中提取也是获得放射性同位素的一种方式。高放废液中含^{90}Sr、^{137}Cs、^{147}Pm以及锕系元素等。^{90}Sr、^{137}Cs、^{147}Pm均可以用于工业放射源的制备，^{90}Sr还可用于医用敷贴器和^{90}Sr-^{90}Y发生器制备。清华大学等在从高放废液中提取^{90}Sr、锕系元素等裂变核素方面进行了很多有益的探索[60-61]。

4 我国在放射性同位素制备与生产方面存在的问题

虽然在近三十年我国放射性同位素制备技术的发展取得了长足进步，但仍存在一些问题，主要表现在以下方面。

4.1 生产能力不足

实现放射性同位素的大规模化生产，从硬件方面来说，要具有稳定运行的反应堆与可正常使用的生产线，反应堆的稳定运行以保证靶件辐照，生产线用于放射性同位素的化学分离；从软件方面来说，要具有同位素生产的成熟技术。

4.1.1 放射性同位素生产设施

目前，我国可用于放射性同位素生产的研究堆有 7 座（其中 1 座在建）：核动力院的HFETR、岷江堆（MJTR）、在建的中国工程试验堆（CENTER）、原子能院的 CARR、中国实验快堆（CEFR）、49-2 堆和中物院的 CMRR。从功能来看，这些反应堆均可开展医用放射性同位素生产。但事实上，仅中物院利用 CMRR 开展小批量生产^{131}I。而 HFETR 堆任务重，CEFR、CARR 尚未实现周期性运行，49-2 堆和 MJTR 中子通量低可辐照生产的同位素种类有限，实际上这些反应堆目前均未进行放射性同位素的常规生产。值得注意的是，同辐公司等已经开发了利用秦山三期 CANDU 堆生产工业辐照用^{60}Co成熟技术，年产量达到了 600 万 Ci，能满足国内 70% 市场需求。但秦山核电站 CANDU 堆由于特殊的运行特点，不适合用于短半衰期放射性同位素的生产。因此自 2000 年以来，除^{60}Co、^{131}I外，国内重要的堆照放射性同位素基本依赖进口。

加速器方面已有两台 30 MeV 专用加速器和大量 10 MeV 加速器，但缺少 70 MeV 以上能量专用加速器，不能开展更多加速器同位素制备技术研究。

目前国内可用于放射性同位素生产的生产线有：中物院拥有一条生产 50 Ci 裂变^{99}Mo生产线、同辐公司与中物院分别拥有一条^{131}I生产线、原子能院有一条批生产能力为30 Ci的^{125}I生产线与一条百万居里级^{60}Co生产线。原子能院有上世纪末建立的一条高浓铀生产 100 Ci 级裂变^{99}Mo生产线，但已多年未用。由表 1 可知，我国对放射性同位素需求巨大，现有同位素生产线的产能设计不能满足国内的市场需求。

综上所述，国内用于堆照同位素生产的主要设施运行状态与产能设计不能均满足国内同位素市场需求。

4.1.2 放射性同位素生产技术

对于重要的堆照同位素^{60}Co、^{99}Mo、^{125}I、^{131}I等，我国相关机构曾经进行过研究，并掌握了对应不同能力规模的生产技术。原子能院具有高浓铀生产 100 Ci 级裂变^{99}Mo的成熟技术并具有 10 多年的生产经验，正在开发低浓铀生产 1 000 Ci 级裂变^{99}Mo的技术，还具备干馏法生产^{131}I技术以及间歇循环回路生产高纯^{125}I的技术。中物院具有批产量 50 Ci 裂变^{99}Mo与^{131}I的生产技术。同辐公司具有生产^{60}Co、^{131}I、^{153}Sm 等技术。

在加速器同位素制备技术方面，近年来发展很快，主要的同位素品种，如^{11}C、^{18}F、^{64}Cu、^{111}In、^{123}I等，我国都掌握了商品化生产技术，促进了我国加速器同位素制备及应用技术的发展。但缺少 70 MeV 以上能量加速器制备同位素的技术。

4.2 人才的匮乏

当前，国内从事放射性同位素制备与生产的科研院所与厂家为数不多，从事放射性同位素制备与生产的人才严重不足，开设核技术应用专业的高等院校与科研院所屈指可数，导致了我国此领域的人才出现了严重匮乏，这是制约我国放射性同位素制备技术发展的因素之一。特别值得关注的是，我国上世纪在裂变^{99}Mo、^{125}I、^{131}I等重要同位素制备技术方面培养的人才，目前已临近退休，同位素制备技术的传承面临挑战。放射性同位素制备技术领域缺乏领军型人物。

4.3 政策制约

某些政策不利于促进放射性同位素制备技术的快速发展。

首先体现在放射性物质的使用与运输方面。放射性物质的转移、运输、使用需要经公安和环保以及交通部门的批准,审评手续相当繁琐、耗时长。因此,放射性物质管理程序的繁琐一定程度上影响了我国放射性同位素制备技术的发展。

其次,药品审批也制约了放射性同位素制备技术的发展。当前绝大部分放射性同位素为医用同位素,主要用于放射性药物的制备与应用,然而目前我国对放射性药物的审查和批准文号的发放按照普药来处理,一种新的放射性药物从提交申请到文号发放往往需要 5 年以上的时间,研制周期长,前期投入大,市场规模小,阻碍了我国放射性药物的发展。

5 发展我国放射性同位素制备与生产技术的建议

5.1 实现放射性同位素的自主化生产,大力发展新型放射性同位素制备技术

5.1.1 开展反应堆同位素的自主化生产

对于反应堆生产同位素来说,目前国内供需矛盾非常突出,除了秦山 CANDU 堆每年生产 600 万 Ci ^{60}Co以及中物院生产小批量^{131}I,部分满足国内需求外,其他几乎所有反应堆生产同位素均依赖于进口。而全球同位素生产反应堆大多由于运行年限长,面临退役[62],届时可能会影响国内放射性同位素的供应,进而可能影响到核技术行业的发展,因而有必要在国内开展重要堆照同位素品种的自主生产。对于国内开展堆照同位素生产活动,笔者建议分阶段进行:

第一阶段:利用现有设施进行反应堆同位素生产。

同位素的规模化生产需要反应堆的稳定运行,以保证同位素的稳定生产与供应。鉴于目前国内可用于同位素生产的反应堆运行状态,建议进行各反应堆的综合利用,合理安排各个反应堆的运行时间,以保证国内每年 50 周的靶件辐照时间,对现有辐照设施与生产线进行适用性改造,进行常用同位素的大规模生产,恢复重要同位素品种的生产能力,形成^{99}Mo、^{125}I、^{131}I等主要同位素生产能力,力争在 2025 年实现国内完全自给。

第二阶段:建造同位素生产专用反应堆和配套的生产设施。

从长远考虑,建议新建专用于同位素生产的反应堆和配套的生产设施。扩大国内同位素产能,实现放射性同位素持续稳定生产,形成稳定的产业链,进军国际市场,提升我国核技术产业在国际上的话语权。

5.1.2 继续大力发展加速器同位素的制备技术

加速器制备放射性同位素技术在我国起步较晚,但近二十年来,随着正电子药物的临床应用日益广泛,我国 PET 技术发展迅猛,加速器制备的正电子核素及应用也越来越受到重视。我国目前有 2 台专用于同位素制备的 Cyclone-30 加速器、同位素生产厂家与数十家大型医院配备有小型医用加速器 110 台,设施资源丰富,应该大力发展加速器制备同位素尤其是医用同位素的技术,以促进行业的发展。同时建设 70 MeV能量专用加速器和配套设施,开展更多加速器同位素制备技术研究。

5.1.3 重视从高放废液中提取放射性同位素的技术发展

随着国内核电站运行数目的快速增长,乏燃料处理后的高放废液妥善处理已成为各国政府和民众特别重视的一个问题,也是影响核能可持续发展的关键因素之一。高放废液中的^{90}Sr、^{137}Cs、^{147}Pm等均具有很高的应用价值。如果将高放废液中具有应用价值的放射性同位素提取出来,则会产生巨大的经济效益,同时减少高放废物量。从国家层面来说,应该高度重视并大力推进从高放废液中提取放射性同位素的技术发展。

5.1.4 大力发展放射性同位素制备新技术

要集中优势发展放射性同位素制备新技术,要注意将人工智能(AI)等新兴技术引入放射性同位素制备领域,大力发展环境友好、能耗低的新工艺,以便更高效、更安全、更可靠和更经济地获得放射性同位素。

5.2 培养从事同位素制备与生产的人才队伍

针对我国从事放射性同位素生产与制备技术研究的人才匮乏问题,国家应该引起重视并

做出科学的安排，培养此领域的后备人才，确保我国同位素制备与生产技术的传承，以保证放射性同位素制备领域的持续发展。

5.3 对放射性同位素进行科学管理

由于现有政策对放射性同位素的监管过严，不利于促进放射性同位素技术的快速发展，因此呼吁国家监管部门制定针对放射性同位素技术的科学管理办法，以促进核技术行业的发展。针对放射性物质使用与运输的管理过严问题，建议在保证安全的前提下，根据同位素种类特点，实施分级分类管理。针对放射性新药批准文号获取难的问题，呼吁国家药品监督管理部门制定适于放射性药物的特殊管理办法，在放射性新药审批流程中应充分考虑放射性药品的特殊性(半衰期短、药物有效期短)，开启放射性新药审批的特殊通道。

参考文献：

[1] 肖伦. 放射性同位素技术[M]. 北京：原子能出版社，2000：75-96.

[2] 中华医学会核医学分会，汪静，李思进. 2018年全国核医学现状普查结果简报[J]. 中华核医学与分子影像杂志，2018，38(12)：813-814.

[3] 张锦荣，罗志福. 中国放射性同位素技术与应用进展[J]. 中国工程科学，2008，10(1)：61-69.

[4] 王乃彦. 中国核技术产业化的现状及未来[J]. 核科学与工程，2000，20(3)：194-200.

[5] 中国核学会. 2016—2017核技术应用学科发展报告[M]. 北京：中国科学技术出版社，2018.

[6] 李雪琴，唐桢，邹冰，等. 我国2010—2014年放射性同位素进出口情况分析[J]. 中国职业医学，2016，43(6)：734-742.

[7] 刘伯里，韩俊，刁国平，等. 无载体^{18}F的制备及快速标记[J]. 核化学与放射化学，1982，4(2)：100-103.

[8] 周懋伦，金建南，张叔渊，等. ^{211}At的制备及其质量控制[J]. 四川大学学报，1986，23：84.

[9] 罗成，宋学光，毕素欣，等. ^{123}I的制备及其快速标记[J]. 核化学与放射化学，1983，5(3)：224-232.

[10] 张维成，王中央，苏登贵，等. 利用1.5米回旋加速器试制钴-57[J]. 原子能科学技术，1984，6：713-719.

[11] 张维成，马慧芳，张天梅，等. ^{109}Cd低能光子源的研制[J]. 核化学与放射化学，1986，2：126-128.

[12] 朱丽兵，杨波，梅其良，等. CANDU-6型重水堆生产^{60}Co技术研究[J]. 核技术，2010，33(2)：106-111.

[13] 刘歆奥，殷振国，王鑫，等. ^{60}Co工业辐照源生产工艺建立及百万居里级生产线的建设[J]. 同位素，2011，24(4)：212-218.

[14] 缪增星，马会民，刘建民，等. 医用裂变^{99}Mo的生产工艺研究[J]. 中国原子能科学研究院年报，1989年.

[15] 缪增星，马会民. 裂变^{99}Mo生产工艺研究的进展[J]. 中国原子能科学研究院年报，1990年.

[16] 邓启明，程作用，李茂良，等. 利用MIPR生产^{99}Mo、^{131}I和^{89}Sr的可行性研究[J]. 核动力工程，2011，32(6)：115-118.

[17] 陈域. 用屏蔽法测量凝胶型^{99m}Tc发生器淋洗效率. 第七届全国放射性药物与标记化合物学术会议论文摘要汇编[C]. 宁波：中国核学会，1998.

[18] 梁积新，沈亦佳，吴宇轩，等. 电沉积LEU UO_2靶件生产医用^{99}Mo的工艺研究[J]. 同位素，2018，31(3)：129-142.

[19] 王清贵，梁积新，吴宇轩，等. α-安息香肟沉淀法分离低浓铀裂变产物中的钼[J]. 同位素，2016，29(3)：216-222.

[20] 梁积新，吴宇轩，向学琴，等. 医用裂变^{99}Mo分离纯化工艺中$^{131}I^-$和$^{131}IO_3^-$的去除[J]. 同位素，2019，32(1)：29-36.

[21] 中国原子能科学研究院. 一种生产放射性核素^{131}I的干馏设备：中国，98201615·8[P]. 1999-01-20.

[22] 葛巨龙. ^{125}I的生产现状与前景展望[J]. 同位素，2013，26(4)：204-207.

[23] 缪增星、李育成、伍杰，等. 放射性^{125}I的制备方法及间歇循环回路装置：中国，CN200410037654[P]. 2008.

[24] 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[J]. 同位素，2018，3(2)：104-109.

[25] 蒋炳生，翟盛庭，韦会祥，等. 高比活度碳[^{14}C]酸钡的研制[J]. 核动力工程，1997，18(1)：86-90.

[26] 戴龙文，丁丽，骆贝贝，等. CARR辐照生产同位素^{14}C的靶件传热安全研究[J]. 原子能科学技术，2015，49(suppl)：243-246.

[27] 李洪玉，梁积新，向学琴，等. ^{177}Lu-EDTMP的药盒法制备、大鼠体内生物分布及显像[J]. 同位素，2010，23(2)：65-70.

[28] 梁积新，李洪玉，向学琴，等. 神经肽类似物DOTA-Substance P的^{177}Lu标记及其生物分布[J]. 同位素，2012，25(2)：65-70.

[29] 杨远友，李飞泽，廖家莉，等. 我国加速器同位素的研制与应用[J]. 同位素，2015，28(4)：207-213.

[30] 唐刚华. 正电子放射性核素的制备及其在药学

领域中的应用[J]. 中国药物化学杂志,2003,13(1):57-62.

[31] 裴元吉,刘清亮,李裕熊,等. 用(γ,n)反应生产放射性药物^{123}I的研究[J]. 核技术,2000,23(8):562-566.

[32] 杨远友,刘宁,范成中,等. ^{123}I的制备及其标记新型小分子融合肽的初步研究[J]. 核化学与放射化学,2012,34(1):34-39.

[33] 罗志福,尹卫,张宝琦,等. 建立^{124}Xe气体靶系统制备^{123}I的开发研究阶段报告[J]. 中国原子能科学研究院年报,2006:261-262.

[34] 邓雪松,赵贵植,张宝琦,等. 用于制备高纯度^{123}I的^{124}Xe气体靶系统研制[J]. 原子能科学技术,2016,50(7):1 324-1 328.

[35] 王凡,樊红强,肖伦,等. ^{111}In-DTPA-octreotide的标记条件研究及初步动物实验[J]. 同位素,1997,10(1):16-20.

[36] 刘正浩,唐志刚. 从辐照后的镉靶中分离^{111}In[J]. 核化学与放射化学,2000,22(4):248-251.

[37] 陈玉清,罗文博,李光,等. 萃取色层法从加速器辐照的镉靶中提取^{111}In[J]. 同位素,2013,26(1):42-47.

[38] 李顺涛,杨远友,廖家莉,等. CS-30 回旋加速器制备^{111}In[J]. 核化学与放射化学,2015,3(6):503-508.

[39] 梁积新,陈玉清,李光,等. C-30 加速器制备^{64}Cu工艺的建立[J]. 中国原子能科学研究院年报,2013:212-212.

[40] 陈玉清,梁积新,李光,等. 阴离子交换法从辐照后的 Ni 靶中分离^{64}Cu[J]. 同位素,2012,25(3):144-148.

[41] 沈亦佳,陈玉清,梁积新,等. 电沉积法制备加速器生产^{64}Cu的镍靶[J]. 同位素,2013,26(1):38-41.

[42] 朱华,李一琳,赵传科,等. ^{64}Cu-NOTA-Herceptin的设计、活性测定及肿瘤靶向分子显像研究[J]. 高等学校化学学报,2016,37(12):2 132-2 137.

[43] Yu Tang, Shuntao Li, Yuanyou Yang, et al. A simple and convenient method for production of ^{89}Zr with high purity[J]. Applied Radiation and Isotopes, 2016, 118: 326-330.

[44] 金建南,许盛昌,张叔渊,等. 核素及其低能 γ 和 x 射线源的研制[J]. 同位素,1991,4(1):15-19.

[45] 张春富,汪勇先,张秀利,等. 无载体^{103}Pd的加速器制备[J]. 核化学与放射化学,2001,23(3):163-167.

[46] 孙树正,崔海平,张锦荣,等. 无载体^{109}Cd的制备工艺研究[J]. 同位素,1989,2(4):200-205.

[47] Zhang Peixin, Lin Qiongfang. Calculation and significance of the ratio ^{99}Tc to ^{99}Tc^{m} in generator-produced ^{99}Tc^{m}[C]. Beijing: International Conference on Isotopes Abstract P-80, 1995.

[48] 向学琴,罗志福,梁根林. PZC 为吸附材料的^{99}Mo-^{99m}Tc发生器制备研究[J]. 中国原子能科学研究院年报,2006:264-264.

[49] 宋明,包伯荣. 新型 ^{68}Ge/^{68}Ga 发生器研究Ⅰ三个 ^{68}Ge / ^{68}Ga 发生器体系的比较[J]. 同位素,1994,7(4):220-224.

[50] 李宗全,汪勇先. 以 SnO_2 为支持体的^{68}Ge -^{68}Ga 发生器的研究[J]. 同位素,1997,10(2):98-102.

[51] 汤启明,赵贵植,龙卫忠,等. ^{68}Ge -^{68}Ga 发生器的研制-^{68}Ge -^{68}Ga 发生器的稳定性研究[J]. 核化学与放射化学,1997,19(4):56-59.

[52] 汤启明,赵贵植,罗文博,等. ^{68}Ge -^{68}Ga 发生器的研制-硅胶柱上^{68}Ge 与 Ga、Cu、Zn 的分离[J]. 核化学与放射化学,1997,19(2):29-33.

[53] 傅红宇,罗文博,沈亦佳,等. ^{68}Ge-^{68}Ga 发生器吸附剂 SnO_2 的制备[J]. 核化学与放射化学,2011,33(4):240-244.

[54] 金小海,于海滨,张锦明,等. ^{90}Sr-^{90}Y 发生器的研制[J]. 同位素,1990,3(3):161-168.

[55] 程作用,李茂良,曹志坚. DTPA 作为^{90}Sr-^{90}Y 发生器淋洗剂的研究[J]. 核动力工程,1993,14(6):543-546.

[56] 陈靖,于波,李明愉. 氧化回流法制备无机聚锑酸^{90}Sr-^{90}Y 发生器[J]. 硅酸盐通报,2009,28(suppl):1-5.

[57] 杜进,白宏升,金小海,等. 医用^{188}W-^{188}Re发生器的制备[J]. 核化学和放射化学,1998,20(3):183-188.

[58] 盛荣,李文新,朱明花,等. ^{188}W-^{188}Re发生器的研制[J]. 核化学和放射化学,1998,20(2):109-113.

[59] 尹端沚,胡伟清,施锡昌,等. 居里级^{188}W-^{188}Re发生器的研制[J]. 核技术,2000,23(11):676-770.

[60] 王建晨,王秋萍,宋崇立,等. 用二环己基 18 冠醚-6 从高放废液中萃取去除^{90}Sr的热实验[J]. 原子能科学技术,1998,32(suppl):57-62.

[61] 陈靖,王建晨. 从高放废液中去除锕系元素的 TRPO 流程发展三十年[J]. 化学进展,2011,23(7):1 366-1 371.

[62] OECD-NEA. The supply of medical radioisotopes: 2017 medical isotope supply review: ^{99}Mo/^{99m}Tc market demand and production capacity projection 2017-2022[R]. 2017, www.oecd-nea.org.