

中国放射性同位素技术与应用进展

张锦荣, 罗志福

(中国原子能科学研究院, 北京 102413)

[摘要] 介绍了中国放射性同位素与应用的发端,论述了放射性同位素及其制品的研发、生产、应用进展以及未来的发展前景。

[关键词] 原子能科学技术; 放射性同位素; 制备技术与应用

[中图分类号] TL92 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2008)01-0061-09

第二次世界大战后的半个多世纪以来,放射性同位素技术在保障国家安全、深化农业绿色革命、促进工业现代化、推动环保事业的发展、提高人类征服疾病的能力等诸多方面,充分显示出其先进性、不可取代性、交叉渗透性和应用的广泛性等独特优势。正如国际原子能机构(IAEA)在一份公报中指出的那样:“……就应用的广度而言,可能只有现代电子学和计算机的应用才能与之相提并论。”

1 历史回顾

1956年,在我国制定的“科学技术12年远景规划”中,原子能科学技术被列为重要发展项目,其中,放射性同位素技术与应用作为一项主要内容。

1958年,由前苏联援建的我国第一座重水反应堆和回旋加速器在中国原子能科学研究院投入运行,并研制成功首批33种堆照放射性同位素,开创了我国放射性同位素技术与应用事业。

1967年,我国自行设计建造的游泳池式轻水反应堆和第一个放射性同位素研究实验室同时在原子能院建成,开始系统地开展放射性药物、标记化合物、放射源和质量控制方法的研究工作。从20世纪70年代起,该院为满足国内放射性同位素日益增长的需求,在国家支持下,于1972年先后建成医用放射性同位素和放射源研制生产设施;1982

年,建成放免药盒、标记化合物研制生产设施和工业用放射源研制生产设施;1995年,建成裂变 ^{99}Mo 料液提取, ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器及其配套药盒研制生产设施;1996年,原子能院与比利时合作建成一台先进回旋加速器及其放射性同位素药物研制生产装置。

到20世纪90年代中期,原子能院利用反应堆、加速器研制生产的放射性同位素及其制品累计大约200种。门类基本齐全,制备技术成果在国内最多,产品在我国核医学、工业和相关领域中广泛应用。

1977年,酒泉原子能联合企业为利用乏燃料后处理分离的钢系元素和裂变产物放射性同位素,建成了放射性同位素研制生产设施和 ^{90}Sr , ^{137}Cs , ^{147}Pm 中试车间。先后研制生产氚灯、氚发光粉、氩(^{85}Kr)灯、 ^{147}Pm 发光粉、 ^{241}Am 火警源、 ^{238}Pu 静电消除器、 $^{241}\text{Am-Be}$ 中子源、 $^{238}\text{Pu-Be}$ 中子源、 ^{137}Cs 辐射源等产品。

1982年,中国核动力研究设计院建成反应堆生产放射性同位素设施。该院利用拥有的一座高通量堆和一座轻水反应堆,先后研制生产 ^{131}I , ^{125}I , ^{32}P , ^{89}Sr 等放射性同位素,凝胶型 $^{99}\text{Mo-}^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器、 $^{113}\text{Sn-}^{113\text{m}}\text{In}$ 发生器、 $^{99}\text{Tc-MDP}$ (云克)、工业和医用 ^{60}Co 、 ^{192}Ir 强辐射源、放免药盒等产品。

20世纪80年代,中国工程物理研究院利用轻水反应堆从事放射性同位素及其药物研究,并研制

[收稿日期] 2007-08-18

[作者简介] 张锦荣(1958-),男,江苏盐城市人,中国原子能科学研究院副院长,研究方向:同位素制品的开发;罗志福(1962-),男,四川资阳市人,硕士,中国原子能科学研究院同位素所所长,研究方向:同位素技术研究

生产²⁴¹Am火警源、氟钛靶等产品。

从20世纪70年代起,中国科学院上海应用物理研究所一直从事³H,¹⁴C,³⁵S等放射性标记化合物研制生产;80年代中期,又研制生产³⁵S标记核苷酸和放免药盒。

20世纪90年代初,上海应用物理研究所通过合资成立的上海科兴药业公司,利用从比利时IBA公司引进的一台回旋加速器,建成回旋加速器生产放射性同位素及其药物设施,主要研制生产加速器生产的SPECT,PET显像药物,还从事¹⁸⁸W-¹⁸⁸Re发生器、⁸⁹SrCl₂注射液等研制生产。

到20世纪90年代中期,我国已经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其制品的比较完整的研制生产体系。

需要特别指出的是,在我国放射性同位素技术体系的形成过程中,凝聚着我国许多大学科研院所从事相关研究工作形成的技术成果和积累的经验。

除原子能院外,我国最早从事加速器放射性同位素研制工作的中国科学院兰州近代物理研究所,以及高能物理研究所、自动化研究所和四川大学等拥有加速器的单位,对加速器生产放射性同位素的制备进行了大量的研究工作,为我国加速器放射性药物和相关放射源的制备奠定技术基础。

我国生物、医学等领域内的许多大学、科研院所和医院,为国内放射性药物、放射免疫药盒制备技术的发展,进行了大量卓有成效的研究,这里就不一一列举。

我国放射性同位素研制生产的进展,促进了在农业、工业、医学以及相关领域中的应用发展。

在原子能院“一堆、一器”建成后不久,前苏联援建我国的几个专业性同位素实验室即原子能农业利用研究室、冶金用同位素实验室、 γ 探伤实验室等相继建成。

随后,从事核仪器、仪表和核控制系统的研制单位、生产厂的同位素实验室纷纷建立,促进了我国放射性同位素更广泛的应用。

我国放射性同位素技术在农业上的应用是从1956年开始的。到20世纪80年代中期,主要开展了放射性示踪研究和⁶⁰Co辐射源应用。

1.1 放射性示踪剂研究

1963年,浙江农业大学等单位利用放射性示踪

研究农药在水稻、果树等农作物和土壤中有机磷、磷、氮、硫的残留量和降解规律,为农药制定安全标准提供依据。

1970年至1980年期间,中国农业科学院原子能利用研究所与北京农业大学合作,用³²P为示踪剂,研究腐植酸对磷肥的增效作用和配方,用于我国腐植氮磷复合肥生产。

1.2 ⁶⁰Co辐射源的应用

20世纪50年代末,我国农业就开始利用⁶⁰Co辐射源进行 γ 辐射育种、食品保鲜、促进植物生长发育和昆虫不育防治病虫害等研究,取得大量有重要经济社会效益的应用成果。其中辐射育种取得的成果,使我国成为IAEA成员国中,辐射育种品种最多、推广应用最广的国家之一。

自20世纪70年代初,我国放射免疫分析药盒的研制和应用开始起步,到20世纪90年代中期,已经研制生产上百种放免药盒在国内大、中型医院广泛应用,并成为体外分析人体超微量生物物质的一种灵敏、可靠的技术,对疾病检查、普查、筛查发挥了重要作用。我国反应堆生产的放射性药物研制和应用是从20世纪60年代开始的。60年代末,由于医用放射性同位素停止进口和核医学临床应用的迫切需求,我国先后研制生产供应10余种医用放射性同位素及其制品,解决了国内核医学临床应用的燃眉之急。

1986年,我国放射性药品生产、经营企(事)业单位,贯彻《中华人民共和国药品管理法》,并执行生产、经营许可证制度,使我国放射性药品生产经营逐步走上了法制化轨道。

20世纪80年代末至90年代中期,我国研制生产的高活度裂变^{99m}Tc(料液)和^{99m}Tc发生器及其配套药物,加速器药物²⁰¹TlCl₂注射液和⁶⁷Ga-枸橼酸镓注射液相继进入国内核医学SPECT显像诊断临床应用,把我国核医学推进到现代核医学新的发展阶段。

虽然早在20世纪50年代初我国水电部和第一机械工业部就曾采用 γ 探伤机进行金属部件探伤,但是,较大范围内开展工业应用始于20世纪70年代,主要应用在冶金、水利、石油、化工、机械和电子等部门,取得一些重要应用成果。

例如,我国冶金部门采用⁴⁵Ca,⁹⁵Nb作示踪剂分别解决了控制钢、铁产品中钙杂质含量和提钼工艺中关键技术问题;又如,我国水利部门应用¹³¹I示踪技术,诊断病险水库坝体渗漏,利用一些放射

性示踪剂, 研究泥沙运动规律, 指导河道、港口疏浚, 等等。

20 世纪 80 年代, 大庆油田应用原子能院研制生产的 ^{131}I 微球代替原来采用的 ^{131}I 溶液示踪剂, 建立了具有中国特点的测吸水剖面测量方法, 在全国陆上油田测井推广应用。该项应用成果获得国家科技进步二等奖。

我国工业用核仪器、仪表和核控制系统 (NCS) 工业都需要使用各类密封放射源。

我国放射源的研制始于 20 世纪 60 年代。从 70 年代起, 原子能院结合国内工业部门对多种放射源应用的迫切需求, 开展放射源制备技术研究, 并研制生产出大约 20 种放射源。80 年代初, 国家发布密封放射源标准, 放射源质量上升到一个新水平, 为我国工业用核仪器、仪表和核控制系统 (NCS) 的推广应用做出了重要贡献。

2 我国放射性同位素技术与应用进展

2.1 反应堆、加速器等基础设施的研究进展

2.1.1 反应堆 目前我国在役的可用于放射性同位素制备的反应堆有 4 座: 原子能院重水反应堆 (HWRR) 和轻水反应堆 (SPR), 核动力院高通量工程试验堆 (HFETR) 和岷江试验堆 (MJTR)。其最大功率分别为 15 MW, 3.5 MW, 125 MW, 5 MW; 最高中子注量率分别为 8×10^{13} , 4×10^{13} , 6×10^{14} , $8 \times 10^{13} \text{ n} \cdot (\text{s} \cdot \text{cm}^2)^{-1}$; 在建的可用于放射性同位素制备的反应堆有 2 座, 预计 2008 年达到临界。其中, 原子能院在建的中国先进研究堆 (CARR), 其最大功率为 60 MW, 最高中子注量率为 $8 \times 10^{14} \text{ n} \cdot (\text{s} \cdot \text{cm}^2)^{-1}$ 。

2.1.2 加速器 我国在役的制备放射性同位素的专用回旋加速器有 2 台。其中, 1 台为原子能院与比利时 IBA 公司合作建造, 另 1 台为上海安盛科兴药业公司从比利时 IBA 公司引进的同类型加速器。其质子能量均为 16~30 MeV 连续可调, 最大束流分别为 340 (内靶) ~400 μA (外靶双向总和); 北京师范大学、四川大学、高能物理所和兰州近代物理所等也有加速器用于放射性同位素科研; 截止 2007 年 3 月, 全国累计引进 62 台小型回旋加速器与 PET 配套使用, 主要用来制备 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等发射正电子短寿命放射性同位素及其药物。

2.1.3 研究及生产基础设施 我国放射性同位素研究、生产基础设施主要集中在北京、四川、上海等地拥有反应堆、加速器的单位。1998 年, 国家科

技部在原子能院同位素研究所建成了国家同位素工程技术研究中心。2007 年, 国家教育部在北京师范大学化学学院建立了教育部放射性药物重点实验室。此外, 国内一些高等院校、科研院所和企 (事) 业单位还分别专门建立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。

1998 年我国放射性同位素行业开始按照 ISO 9000 系列标准, 建立质量体系, 现在正按照 GB/T 19001-2000 标准全面贯彻执行。

1999 年, 国家开始按国际惯例在国内放射性药品生产企业强制推行《药品生产质量管理规范》《GMP》; 到 2005 年, 国内放射性药品生产设施全部按照《规范》的要求完成 GMP 改造, 并建立了相关的质量管理体系, 以保证生产经营的放射性药品安全可控。2004 年至 2007 年期间, 全国放射性同位素研究、生产、经营和使用单位的基础设施和工作条件, 按照《放射性污染防治法》和国务院 449 号令《放射性同位素与射线装置安全和防护条例》的要求, 都进行了操作条件、监控手段的升级和管理的强化, 以保障人员和环境的安全。

2.2 放射性同位素制备技术进展

该制备技术主要包括制靶技术、堆器辐照技术和化学分离技术等。它的发展集中表现在近年来一些典型放射性同位素制备技术取得的进展上。

2.2.1 反应堆生产的放射性同位素制备技术

1) ^{131}I (干法)。20 世纪 90 年代, 中国核动力院和原子能院, 先后自主研究建立了用堆照 TeO_2 靶干法蒸馏生产 ^{131}I 的新工艺, 取代了过去一直应用的湿法提取分离 ^{131}I 工艺, 实现稳定生产供应。其单次生产 ^{131}I 的能力均达到百居里水平。与湿法工艺相比, 干法生产在密封真空系统中进行, 因此, 具有 ^{131}I 收率高、放射性浓度和放化纯度高、生产时间短、产生的放射性三废少, 安全可靠, 适合标记单抗和制备 ^{131}I 治疗胶囊等优点。

2) ^{125}I (间隙循环回路法)。2004 年, 原子能院在轻水反应堆上, 自主研究建立了间歇循环回路法辐照浓缩 ^{124}Xe 气体生产 ^{125}I 的新工艺, 取代了用天然氙气体靶或低浓 ^{124}Xe 气体靶堆照生产 ^{125}I 的工艺。与以前工艺相比, 该工艺简单、可靠, 可以用热中子注量率较低的反应堆辐照生产。用该工艺生产的 ^{125}I 中的 ^{126}I 杂质含量低, 质量达到国际同类产品先进水平, 满足 ^{125}I 籽源制备和放免标记的要求。

2.2.2 加速器放射性同位素制备技术 1995 年至 1996 年期间,原子能院和上海科兴药业公司,在 30 MeV 质子回旋加速器中利用固体靶站建立固体靶系统,研究、生产 ^{201}Tl , ^{67}Ga , ^{111}In , ^{57}Co 等放射性同位素;利用液体靶站建立液体靶系统,目前主要用于研究、生产 ^{18}F 和 ^{18}F -FDG。21 世纪初,我国许多医院相继引进 PET 及其相配套的 10 MeV 小型回旋加速器研究生产 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等正电子短寿命放射性同位素及其药物。

1) ^{103}Pd 溶液。近年来,原子能院、上海科兴药业公司利用质子回旋加速器,通过固体靶系统对 ^{103}Pd 制备技术进行了研究。其中,原子能院解决了 Rh 靶制备、溶解和化学分离等关键技术问题,建成了 ^{103}Pd 研制生产线,形成了批量生产能力,达到每批 3 居里水平, ^{103}Pd 质量能满足 ^{103}Pd 籽源制备要求。

2) ^{18}F , ^{18}F -FDG (液体靶、自动合成)。随着 ^{18}F -FDG 在我国 PET 显像诊断上的应用迅速发展,我国已经解决了 ^{18}F 制备过程中 H_2^{18}O 回收再利用等关键技术和共性技术问题,基本实现了 ^{18}F , ^{18}F -FDG 的稳定生产和批量供应。

3) ^{123}I (气体靶)。2007 年,原子能院在 30 MeV 质子回旋加速器上建成气体靶系统,并利用浓缩 ^{124}Xe 气体靶生产 ^{123}I 。与用 TeO_2 固体靶制备 ^{123}I 相比,用浓缩 ^{124}Xe 气体靶制备 ^{123}I ,该法获得的 ^{123}I 产量高、核纯度高。该系统建成后,将为我国发展 ^{123}I 放射性药物及其应用做出贡献。

2.2.3 放射性核素发生器 这是一种从较长寿命的母体核素中分离出较短寿命的子体核素的装置。我国研究和应用放射性核素发生器具有较长的历史,对 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{113}Sn - $^{113\text{m}}\text{In}$, ^{90}Sr - $^{90\text{Y}}$, ^{188}W - ^{188}Re 和 ^{68}Ge - ^{68}Ga 等发生器进行了大量研究。其中,以裂变 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器和凝胶型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的发展和应用最具代表性。

1) 裂变 ^{99}Mo 及 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器。原子能院经历了 20 世纪 80 年代初用低浓 ^{235}U 靶堆照,到 90 年代初用高浓 ^{235}U 靶堆照研究生产裂变 ^{99}Mo 和 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的发展过程。1995 年,该院解决了从辐照过的高浓 ^{235}U 靶中提取裂变 ^{99}Mo 的一系列关键技术问题,建立了单次生产 100~200 居里裂变 ^{99}Mo 分离纯化工艺、密闭生产系统和在线测量系统。在裂变 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器制备方面,解决了 Al_2O_3 色层柱冷柱处理,优化 ^{99}Mo 吸附等一系列

关键技术问题;建立了生产无菌无热原裂变 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的稳定工艺和质量保障体系;建成了年产 5 000 条裂变 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器生产设施,从而把我国裂变 ^{99}Mo 分离纯化和高活度裂变 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器的制备技术提升到国际先进水平,对推动 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SPECT 药物在我国的推广应用发挥了关键作用,该项目 1998 年获国家科学技术进步一等奖。

2) 凝胶型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器。20 世纪 80 年代中期,核动力院利用高通量堆辐照 MoO_3 靶自主研究生产凝胶型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器,解决了包括 ^{99}Mo -钼酸钼凝胶的制备、装柱等在内的一系列关键技术问题,建成了凝胶型 ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 发生器生产线,实现了稳定批量生产。IAEA 已将该技术成果在拥有低中子注量率反应堆的发展中国家中推广应用。

2.3 现代核医学诊断和治疗用放射性药物制备技术与应用进展

目前,我国获批准生产的体内放射性药品有 35 种,其中 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 放射性药品(包括 ^{99}Tc) 16 种, ^{131}I 放射性药品 4 种, ^{32}P 和 $^{113\text{m}}\text{In}$ 放射性药品各 3 种, ^{67}Ga , ^{201}Tl , ^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{198}Au , ^{14}C , ^{13}C , ^{51}Cr 和 ^{133}Xe 放射性药品各 1 种。《中国药典》(2005 年版) 收录了 7 种放射性核素的 17 种放射性药品。

2.3.1 诊断用放射性药物 目前,我国设有核医学科,从事体内放射性药品临床应用的医院有 600 余家,拥有约 110 台 PET 和 PET/CT,以及 400 台 SPECT;有 3 000 余家医疗单位开展放射免疫分析。

1) SPECT 药物。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 药物是目前国内应用最广的 SPECT 药物,可以对人体几乎所有器官进行显像诊断。到 20 世纪 90 年代中期,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 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ SPECT 药物(如 d,l-HM-PAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI 和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 等)。此后,又相继在大中城市建立近 10 个 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 即时标记药物配送中心,有力地推动了我国现代核医学 SPECT 显像诊断应用的发展。同期,我国北京、上海建成了包括 TlCl , ^{67}Ga -枸橼酸镓等加速器药物研究、生产、供应体系。

值得指出的是,北京师范大学刘伯里院士领导的研究组,在钨化学及其构效关系研究和放射性药物设计上取得了一些重要成果。其中,脑灌注显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MPBOA 和心肌灌注显像剂 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (CO) $_3$ (MIBI) $^+$ $_3$, $^{99\text{m}}\text{TcN}$ (PNP) (NOEt) 等专利成果,

对我国发展自主创新药物具有重要意义。

近年来我国对肽类和单抗作配体的新型 SPECT 药物进行了不少研究,也取得若干进展。

2) PET 药物。现在,正电子发射断层扫描技术(简称 PET)已成为诊断和指导治疗肿瘤、冠心病和脑部疾病等 3 大威胁人类生命疾病的最优手段。PET 药物的配体绝大多数是人体内源性代谢物或类似物。用 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O 等组成人体元素的放射性核素,标记这种配体制成的 PET 药物,在体内生理条件下,能准确反映生物体的生化改变,并对生化过程进行准确的定量分析。 ^{18}F 可以取代此种配体的 H 原子,因此,用 ^{18}F 标记此种配体制成的 PET 药物的生物活性与人体内源性代谢物或者类似物也很相似。

1997 年,原子能院研制成功 ^{18}F -FDG,并于 2003 年在国内率先取得新药文号和药品生产许可证。现在,除原子高科和上海科兴药业公司批量生产供应外,国内一些医院引进的 10 MeV 回旋加速器也生产 ^{18}F -FDG。因此, ^{18}F -FDG 已成为我国应用面最广的 PET 药物。

近年来,国内正电子药物研究和临床应用有了很大的发展。除 ^{18}F -FDG 外,已相继开发成功的正电子药物超过 20 种。在这些药物中, ^{18}F -酪氨酸、 ^{11}C -胆碱、 ^{11}C -蛋氨酸、 ^{18}F -FE-CIT 和 ^{11}C -CFT 等已应用于临床。

过去,我国正电子放射性药物自动化合成设备全部依赖进口。2002 年,国内研制成功 ^{18}F -FDG 自动化合成器,其各项指标接近进口同类产品水平。近年来,国内又相继开发成功 ^{11}C -碘代甲烷、 ^{11}C -胆碱和 ^{11}C -蛋氨酸自动化模块,用于自动合成。

3) 放射免疫分析药盒(简称放免药盒)。20 世纪 90 年代末,我国放射免疫分析技术与应用的发展达到了高峰,全国有近 30 家放免药盒生产单位生产供应近百种成套药盒。国内有 3 000 余家医疗单位开展放射免疫分析,每年约有 2 500 万患者接受放射免疫检测。现有在运营的近 20 家企业均通过了 GMP 认证,使放免药盒的研制生产更加规范。近年来,我国放免药盒制备技术与应用的发展,主要表现在以下 3 个方面:**a.**标记物的分离纯化方法。由过去的柱层析、纸层析等方法,逐渐被高效液相色谱(HPLC)方法所取代。目前国内一些有实力的研究生产单位已采用 HPLC 方法分离纯化标记物,使标记物的纯度和活性进一步提高,保证了产

品的质量。**b.**结合物和游离 ^{125}I 标记物分离方法。由液相分离(如二抗 PEG 分离方法)向固相分离(如固相包被试管、磁性微粒子技术)发展,分离方法更为简便和快捷。**c.**放免分析技术的应用。由医学研究和临床诊断扩展到农业、食品安全、环境以及药物成瘾等诸多方面的应用上。

4) ^{13}C , ^{14}C -尿素胶囊呼气检测药盒。早在 1998 年,美国 FDA 批准 ^{13}C , ^{14}C -尿素胶囊呼气检测药盒上市,并广泛用于检测患者幽门螺旋杆菌感染。2004 年前后,中国同位素公司深圳海德威公司、上海欣科公司和原子高科等企业,分别获准生产 ^{14}C -尿素胶囊呼气检测药盒与 ^{13}C 尿素胶囊呼气检测药盒,并先后在国内医院门诊检测中推广应用,发展很快。

2.3.2 放射性治疗药物

1) ^{153}Sm -EDMTP 注射液。20 世纪 80 年代至 90 年代初,中国原子能院和中国工程物理院等单位,跟踪国际放射性治疗药物的发展趋势,首先选择 ^{153}Sm -EDMTP 骨肿瘤治疗剂进行研究,到 90 年代中期,这两个单位都分别取得一些进展。1996 年至 2000 年期间,原子能院采用浓缩 ^{152}Sm 靶,经反应堆辐照研制成功 ^{153}Sm -EDMTP 骨肿瘤治疗剂,并完成一、二期临床试验的各项研究。2003 年,又分别取得新药文号和生产许可证,从而成为我国通过国家新药审批程序、具有自主知识产权的第一个放射性治疗新药,大大提高了晚期骨转移癌病人的生活质量。

2) $^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液。20 世纪 90 年代后期,上海科兴药业公司通过进口 $^{89}\text{SrCl}_2$ 溶液分装制备 $^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液,供应国内医院临床应用。

$^{89}\text{SrCl}_2$ 注射液和 ^{153}Sm -EDMTP 注射液已成为近年来我国骨肿瘤临床治疗中应用最多的 2 种放射性治疗药品。

3) ^{99}Tc -MDP(云克)。该药是 20 世纪 90 年代核动力院研究开发成功的具有自主知识产权、用于类风湿关节炎治疗的药品,并获“国家重点新产品证书”。该药品对自身免疫性疾病、肿瘤骨转移和其他相关骨疾病有治疗作用,免疫调节作用和抑制炎症性介质作用。

4) ^{131}I -ChTNT 注射液、 ^{131}I -美妥昔单抗注射液。进入 21 世纪,由于单克隆抗体制备和核素标记单抗的技术突破,为我国放射免疫治疗药物在治疗肿瘤等疑难疾病的临床应用上取得实质性进展创造

了条件。

第四军医大学和成都华神集团联合研制成功用于治疗肝癌的 ^{131}I -美妥昔单抗注射液,上海美恩生物技术公司研制成功用于治疗肺癌的 ^{131}I -肿瘤细胞核人鼠嵌合单抗注射液(^{131}I -ChTNT注射液),均获得新药文号,并于2006年、2007年先后取得药品生产许可证书。

上述2种新药的研制生产并推广应用,标志着我国放射免疫治疗药物制备技术已经达到世界先进水平。

2.3.3 后装植入放射治疗源 放射治疗方式可分为体内照射和体外照射2种。体外照射治疗通常采用X射线治疗机、 ^{60}Co 治疗机、加速器等。体内照射治疗则用后装源(如 ^{192}Ir , ^{252}Cf 等后装源)治疗,或者用放射性籽源(如 ^{198}Au , ^{125}I 和 ^{103}Pd 等籽源)植入治疗。

近年来,我国后装植入放射治疗源制备技术与应用已经取得重大进展。

1) ^{192}Ir 后装治疗源。 ^{192}Ir 后装治疗机是20世纪80年代国际上推出的高剂量率近距离后装治疗设备,使后装技术的应用,从传统的妇科肿瘤治疗,扩大到鼻咽、食道、直肠、结肠、膀胱等癌症治疗领域。

90年代初,我国开始研究开发 ^{192}Ir 后装治疗源,并发展小尺寸密封放射源制备技术。到90年代中期,原子能院和核动力院先后分别研制成功与 ^{192}Ir 后装治疗机相配套的小尺寸、高活度 ^{192}Ir 后装治疗源,制备技术达到国际先进水平,建成了国内完整的生产供应体系,为发展我国 ^{192}Ir 后装治疗技术奠定了基础。

2) γ 刀用 ^{60}Co 源、中子刀用 ^{252}Cf 源。中国是世界上最大的 ^{60}Co 刀设备生产供应国。20世纪90年代中期,核动力院利用高通量堆研制生产高比活度 ^{60}Co 强辐射源与国产 γ 刀设备配套。为满足国内 γ 刀设备需求,核动力院、北京双原公司分别通过进口高比活度 ^{60}Co 辐射源,建成了国内 γ 刀设备配套源的供应、安装、倒装、服务体系。

20世纪90年代末,深圳灵顿公司研制成功 ^{252}Cf 中子后装治疗系统,并在国内10余家医院应用。北京双原公司从俄罗斯进口 ^{252}Cf ,制备小尺寸 ^{252}Cf 后装治疗源与国产 ^{252}Cf 中子后装治疗系统相配套,并在宫颈癌、食道癌等临床治疗中取得明显疗效。

3) $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 前列腺增生治疗源。 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 前列腺增生治疗仪,是原子能院在1996年研制成功的具有独创性的专利产品。该治疗仪的核心部件是 $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 前列腺增生治疗源,在该源制备方案的确定和治疗应用的选择上,都体现了创意或独创性。该治疗仪经北京医院、北京三〇一医院等数十家医院的数千例临床观察,取得满意的治疗效果,并作为医疗器械获国家颁发的新产品文号和产品生产许可证书,成为继微波、射频、激光前列腺增生治疗仪之后,可供患者选择的一种新型仪器,具有推广应用前景。

4) ^{125}I 籽源。放射性籽源组织间植入治疗,是近年来国内外正在发展的一种治疗新技术。最常用的放射性籽源有: ^{125}I 籽源和 ^{103}Pd 籽源。

从2000年起,上海欣科、原子高科和宁波君安先后研制成功 ^{125}I 籽源,并于2004年获得了该文号的生产和生产许可证,实现批量生产供应。上述单位均解决了 ^{125}I 籽源的源芯制备、密封、表观活度和剂量分布测量等一系列关键技术、共性技术问题。其中,原子高科经过近几年研究,采用激光焊机和电子束焊机密封 ^{125}I 籽源,实现了进源、焊接、密封、检漏、测量等过程自动化,建成了日生产能力1000~1500粒,符合GMP要求的 ^{125}I 密封籽源生产线,质量达到国际同类产品先进水平。

经过几年市场推广,目前国内已有上百家医院使用 ^{125}I 籽源,每年需求量大约20万粒。随着国产籽源的剂量学参数进一步完善,籽源治疗系统和相关配套设备的不断改进, ^{125}I 密封籽源的应用前景将更加广阔。

5) ^{103}Pd 籽源。 ^{103}Pd 籽源是用加速器生产的 ^{103}Pd 制成的一种密封籽源。国外已广泛把放射性籽源应用于治疗中,而我国则刚刚起步。

2006年,原子高科利用加速器生产的 ^{103}Pd ,完成了 ^{103}Pd 籽源制备工艺等相关研究、试验工作,试制产品经动物试验、临床验证后,正在办理产品文号、生产许可证等各项事宜。

2.4 工业放射源制备技术与应用进展

20世纪80年代,按照密封放射源相关标准和实际应用需要,我国研究建立了粉末冶金、搪瓷陶瓷、电镀、充气等源芯制备技术,源的密封技术和检验试验技术。

近年来,我国放射源制备技术的发展,主要表现在以下3方面:**a.**源芯制备技术。包括源的放射

性同位素与配方选择,源芯制备工艺选择,朝着适合提高源的放射性物质利用率、发射率、稳定性、可靠性和安全性方向发展; b.源的密封技术。朝着适合密封不同源壳材料或源芯的覆盖层,提高在源的使用环境下的安全性、稳定性、可靠性方向发展; c.源的检验试验技术。朝着满足标准规定的各种检验、试验和分析测量要求方向发展等等。

近年来,我国一些典型工业放射源制备技术与应用已取得了显著进展。

2.4.1 ^{241}Am 火警源 20世纪80年代初至90年代中期,原子能院、工程物理院和酒泉原子能联合企业,对粉末冶金制备 ^{241}Am 火警源的技术都进行了大量研究。先后建立了金覆盖层、金钽覆盖层 ^{241}Am 火警源的制备工艺和生产线,其产品质量能满足国内离子感烟式火灾报警系统生产厂家的要求,达到了当时国际同类产品先进水平。原子能院金覆盖层 ^{241}Am 火警源的技术成果,获得国家科学技术进步三等奖。在国内 ^{241}Am 火警源制备技术水平不断提高的推动下,国内火灾报警系统产业,成为当时我国核控制系统领域第一大产业。90年代末,英国Amersham公司成为世界 ^{241}Am 火警源主要生产供应企业。近几年,该公司已将 ^{241}Am 火警源生产转移到中国,由原子高科生产,生产供应量已占世界市场的3/4。

2.4.2 ^{238}Pu 静电消除器 2003年,国内电子芯片行业的静电消除对 ^{238}Pu 静电消除器有了新的迫切需求。原子高科采用粉末冶金法研制生产金钽覆盖层 $^{238}\text{Pu}\alpha$ 源源带,经组装制成离子风式 ^{238}Pu 静电消除器,并在电子芯片行业应用,效果很好。与以前国内采用过的 ^{238}Pu 静电消除源的制备工艺相比,由于离子风式 ^{238}Pu 静电消除器中源的 ^{238}Pu 载有量大大减低,操作安全性和使用安全性有了明显提高。这是 ^{238}Pu 静电消除源制备技术最为重要的进展。

2.4.3 油田测井中子源 在油田中子测井应用中,中子源是必不可少的,常用的为 $^{241}\text{Am-Be}$ 中子源。20世纪70年代中期至80年代中期,原子能院围绕粉末压块法制备 $^{241}\text{Am-Be}$ 测井中子源做了大量研究。采用干法混合工艺时,源的中子产额只达到 1.6×10^6 中子/居里 ^{241}Am ,而国外同样规格的产品达到 2×10^6 中子/居里 ^{241}Am 。1986年,原子能院采用湿法混合工艺,达到国外同类产品先进水平,获得国家科学技术进步三等奖,并建成 $^{241}\text{Am-Be}$ 测

井中子源生产设施,满足了国内油田测井之需,并少量出口。

2006年,原子高科又研制、生产 $^{238}\text{Pu-Be}$ 测井中子源,源的结构设计、包壳材料和密封技术,更适应油田测井对源的安全性能要求。

2.4.4 核电站反应堆启动中子源 1991年,原子能院研制、生产的 $^{210}\text{Po-Be}$ 中子源棒用于我国第一座核电站秦山一期30万千瓦核电站反应堆启动。之后,国内 ^{210}Po 停止生产,原子能院通过与俄罗斯合作,进口 ^{252}Cf 原料,于1998年研制成功 ^{252}Cf 启动中子源棒,用于我国援建的巴基斯坦恰希玛核电站反应堆启动。

上述中子源制备技术成果与应用进展,充分体现了,我国已掌握多种放射性同位素中子源制备技术,其研制生产的产品,能满足多方面应用要求,并达到国际同类产品水平或先进水平。

2.4.5 测厚仪和测厚控制系统用 ^{147}Pm , ^{85}Kr , $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ 等测厚源 测厚源是放射性同位素测厚仪和测厚控制系统获取厚(密)特性参数的射线源。目前国内常用的测厚源有 ^{147}Pm , ^{85}Kr , ^{147}Pm , $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$, ^{55}Fe , ^{241}Am , ^{137}Cs 源等,主要采用粉末冶金、充气、陶瓷、电镀等制备技术研制生产。

20世纪80年代,原子能院已经研究建立了上述常用测厚源制备工艺,并有产品供应。

近年来,原子能院通过研制高活度 ^{147}Pm 测厚源,建立了该源的新制备工艺。找到了制备高活度 ^{147}Pm 源芯活性块的合适配比、活性块成型和轧制最佳方案。不仅解决了如何降低 $^{147}\text{Pm}\beta$ 射线自吸收的问题,提高了放射性原材料利用率,而且生产出一批适合国内引进生产线的放射性测厚仪或测厚控制系统应用的高活度 ^{147}Pm 测厚源。

2.4.6 γ 探伤、CT和集装检测系统成像用 ^{192}Ir , ^{75}Se , ^{60}Co 等 γ 辐射源 γ 探伤常用 ^{192}Ir , ^{75}Se , ^{60}Co 等 γ 辐射源。从20世纪90年代起,核动力院和原子能院均有研制生产的 $^{192}\text{Ir}\gamma$ 探伤源产品供应国内 γ 探伤应用。此外,核动力院还利用该院的高通量堆研制生产 $^{60}\text{Co}\gamma$ 探伤源,供应国内 $^{60}\text{Co}\gamma$ 探伤应用。

现在,核动力院正在利用该院的高通量堆辐照浓缩 ^{74}Se 研制 ^{75}Se 探伤源新产品。

$^{75}\text{Se}\gamma$ 探伤源是近几年来国际上新开发的工业探伤源,可以透照小径管焊缝及直径40毫米以下的容器和管道焊缝,探伤质量优于用 ^{192}Ir 源探伤。这是 γ 探伤技术的一项突破。目前国内 $^{75}\text{Se}\gamma$ 探伤

源依靠进口。

20 世纪 90 年代末, 工业 CT 和集装箱检测系统成像技术在我国发展起来, 一般用小尺寸、高活度的 $^{60}\text{Co}\gamma$ 辐射源。目前清华大学、原子能院等单位研制生产的 $^{60}\text{Co}\gamma$ 集装箱检测系统和工业 CT 应用的小尺寸、高活度 $^{60}\text{Co}\gamma$ 辐射源, 基本靠进口解决。

2.5 放射性同位素示踪剂技术与应用进展

放射性同位素示踪技术, 是针对某一特定系统或体系中的某一群体, 通过放射性同位素示踪, 获取其行为或特征信息的一种技术。放射性同位素示踪技术具有灵敏度高、非破坏性、可以实时检测等优点, 在油田、环境、水文、地质等领域中广泛应用, 并取得重要进展。

2.5.1 油田放射性同位素示踪 注水开发是我国油田的主要开发方式。放射性示踪剂在油田开发过程中发挥着十分重要的作用。

1) 注水剖面放射性示踪测井。20 世纪 80 年代初, 原子能院与大庆油田合作, 研究开发成功 ^{131}Ba 微球示踪剂, 并于 80 年代末, 建成年产 $5\text{ t}^{131}\text{Ba}$ 微球生产设施。

该院在 ^{131}Ba 微球所用核素的选择、示踪剂的吸附、包被等方面所取得的技术成果, 使我国油田测井示踪剂制备技术提高到国际先进水平, 引起国外同行高度关注。由于 ^{131}Ba 微球在井下停留 30 天左右就可以完全溶解, 因而不会对油层产生堵塞, 也不会造成井下油管、封隔器明显污染, 充分体现 ^{131}Ba 微球制备技术的先进性和独特优势, 促进了放射性同位素示踪吸水剖面测井的发展, 并迅速扩大到全国所有油田。近十几年来, ^{131}Ba 微球示踪吸水剖面测井的年工作量均超过 10 000 井次, 取得了十分显著的效果。

2) 放射性同位素井间示踪测试。目前, 在二次、三次采油中, 根据不同的油藏类型和开发阶段, 采用的注入流体有: 水、气 (天然气, 二氧化碳)、水蒸气, 以及聚合物 (聚丙烯酰胺)、微生物等水溶液。所使用的井间示踪剂主要分水驱、气驱和蒸汽驱三类。其中氚水是最为理想的水相示踪剂和蒸汽示踪剂, 而氚化烷烃和 ^{14}C 标记的二氧化碳则是最好的气体示踪剂。

1988 年, 大庆油田与原子能院合作开始了氚水在井间示踪测试中的应用, 取得了良好的效果, 进而又开展了氚化甲烷在气驱示踪中的应用研究。同期,

大港油田在国际原子能机构技术合作项目的支持下, 也开展了使用氚水的井间示踪测试。1993 年至 1997 年期间, 我国胜利、大庆、辽河 3 大油田先后与原子能院合作, 开展放射性同位素井间测试研究。例如胜利油田先后使用 ^{60}Co -钴氰化钾、 ^{125}I -碘化钠、 ^{51}Cr -EDTA 络合物和氚水等放射性示踪剂, 分别开展了水驱井间示踪测试和氚水蒸汽驱井间示踪测试研究。辽河油田使用稀土元素的 EDTA 络合物作为水驱示踪剂, 开展了可活化示踪井间测试研究; 此后, 又完成了利用可分配示踪剂-氚化正丁醇的井间剩余油饱和度测试研究。上述井间示踪测试研究成果, 对指导油田三次采油、监测油藏剩余油饱和度具有重要意义。以此为基础, 1999 年至 2001 年期间, 原子能院与中国石油天然气集团公司和大港油田合作, 共同完成了 IAEA 技术合作项目“利用井间放射性示踪剂监测注水油藏剩余油饱和度”。

2003 年, 石油大学 (华东) 与原子能院合作, 完成了井间示踪综合解释计算机软件的研制。2002 年, 原子能院提出了“微扰井间示踪测试法”并申报国家发明专利。

目前, 原子能院已研制开发成功 3 大类放射性同位素示踪剂, 分别用于水驱、气驱和蒸汽驱井间示踪测试和井间剩余油饱和度测试; 开发了一系列示踪剂分析方法; 建立了用于油田井间示踪研究和服务的专用实验室, 包括仪器设备和油藏模拟软件; 逐步形成了井间放射性同位素示踪测试技术服务体系。井间示踪技术服务已经推广到全国各大油田, 并逐步走向国际市场。

值得注意的是, 目前国内外还没有开展注聚合物的三次采油井间示踪测试, 这可能是未来放射性同位素井间示踪测试值得注意的方向之一。

3) 放射性同位素示踪剂在环境、水文地质研究中的应用。放射性同位素示踪技术可以在环境、水文地质研究中发挥重要作用。

1999 年, 原子能院与澳大利亚 ANSTO 合作, 开展了香港小河湾污水排海工程放射性同位素示踪实验。实验目的是, 评价污水排海工程方案, 为该方案的优化设计提供依据。此次示踪实验使用了 ^{198}Au 和氚水 2 种示踪剂, 并分别在涨潮和落潮时进行了 2 次实验。示踪实验数据有效地完善了小河湾排污计算机模型, 为最终排污口的选定和排污速度的设计提供了依据。

1991 年和 1999 年, 在 IAEA 的支持下, 南京水

科院等单位与原子能院合作,分别用 ^{46}Sc , ^{192}Ir 示踪砂,先后开展了长江口和青岛港的泥沙运移研究,用于指导航道、港口的疏浚工程,取得圆满效果。

3 展望

我国放射性同位素技术,已经走过 50 余年的发展历程,目前已具备一定基础、规模和水平,其应用已经渗透到工业、农业、医学和科学研究等诸多领域。其中,医学应用最为活跃,工业及其他领域的应用也正在逐步深入发展。

近年来,我国核科学技术基地与核工业体系建设进入新的发展时期,它将为我国放射性同位素技术发展奠定新的基础。

2010 年左右,我国将有 2 座研究堆、1 座快堆和秦山三期核电站反应堆生产 ^{60}Co 辐射源的设施投入运行,将为“十二五”以后我国放射性同位素技术与应用的进一步发展提供强有力的支撑条件。

应该看到,随着我国经济、社会和科学技术的迅速发展,综合国力不断提高,保障国家安全和人民健康,建设创新型国家和构建和谐社会,已成为我国今后发展的既定国策。它将会对我国未来放射性同位素技术与应用的发展提出新的需求,预示着新的发展前景。

首先,以北京、上海、四川的反应堆、加速器为基础,将会重点建设与堆器相配套、国际一流的放射性同位素及其制品研究、生产中心,并形成覆盖全国的产品供应体系。

其次,我国放射性同位素制备技术和应用技术研究,将逐步走向社会化,以一些综合技术实力强的优势企业或单位为主体,逐步形成合理的格局。

可以预言,未来 10 年到 20 年,中国放射性同位素技术与应用发展前景将会更加广阔。

1) 我国高核纯度、高比活度、高放射性浓度放射性同位素制备技术(下称“三高”)将会有重要发展。为此,围绕堆器辐照,通过深入研究如何利用核反应,合理选用不同浓缩稳定同位素作靶,是提高堆、器利用水平的最有效途径。

2) 随着“三高”放射性同位素制备技术的不断发展,将促进放射性同位素技术与现代生命科学、生物技术和成像技术更有效结合,使分子探针、基因探针、蛋白组学、基因组学,以及对人类疾病机理的研究将不断取得重要进展。同时预示着我国现代放射性诊断和治疗生物医药及其应用将会出现重大突破。

3) 验证创新新药研发过程的 ^3H , ^{14}C 标记化合物,生命科学研究用高比活度 ^{32}P , ^{35}S 标记核苷酸制备技术将会提高到新的发展水平。

4) 2010 年以后,我国钴源辐照站、 γ 刀治疗装置,以及工业 CT、集装箱检测系统成像用 ^{192}Ir , ^{75}Se , ^{60}Co 等强辐射源制备技术会得到重要发展,从而为辐射技术更广泛的应用带来新的发展前景。

5) 新型示踪剂和放射性示踪技术将在能源的开发,环境治理上发挥愈来愈重要的作用。

Radioisotope Technique and Its Application Progress in China

Zhang Jinrong, Luo Zhifu

(China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China)

[Abstract] The paper introduces the inception of radioisotope and its application in China. It describes the research and development, production, application progress and the future development prospect of radioisotope and its products.

[Key words] atomic energy science and technology; radioisotope; preparation technique and application