

α 放射性核素靶向治疗研究进展： α 核素的制备与分离

王路生¹, 宋丽娟¹, 戴雄新^{1,2,*}

1. 中国辐射防护研究院, 山西 太原 030006;

2. 江苏省高校放射医学协同创新中心, 江苏 苏州 215006

摘要: α 放射性核素靶向治疗(targeted alpha therapy, TAT)技术作为一种很有前景的肿瘤放疗手段近些年来正不断发展。因 α 放射性核素具有线性传能密度(linear energy transfer, LET)高、射程短、放射生物学效应和细胞毒性强等特点, TAT在微小肿瘤、散在性肿瘤及发生微转移肿瘤的治疗上展现出了独特的优势。但是, 由于可用于TAT的 α 核素来源非常有限, 且其制备和纯化也十分困难, 这就导致 α 核素的获取成为了制约TAT技术发展的主要因素之一。针对 α 放射性核素靶向治疗中 α 核素的获取问题, 本文从核素的性质、制备技术及分离方法的角度对几种适用于靶向治疗的 α 放射性核素(^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{230}U 、 ^{226}Th 、 ^{211}At 、 ^{149}Tb)的研究现状进行了概述。

关键词: α 放射性核素; α 放射性核素靶向治疗; 制备; 分离; 纯化

中图分类号: R817 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-9950(2022)03-0326-13

doi: 10.7538/hhx.2022.YX.2020095

Advances in Targeted Alpha Therapy: Preparation and Separation of Alpha Radionuclides

WANG Lu-sheng¹, SONG Li-juan¹, DAI Xiong-xin^{1,2,*}

1. China Institute for Radiation Protection, Taiyuan 030006, China;

2. Collaborative Innovation Center of Radiation Medicine

of Jiangsu Higher Education Institutions, Suzhou 215006, China

Abstract: Targeted alpha therapy(TAT) is a promising approach for the treatment of cancer and it is under fast development in the past few decades. Owing to the high linear energy transfer(LET), short path length, high relative biological effect and cytotoxicity of α particles, TAT is especially suitable for small neoplasms, disseminated tumor and micro metastases. However, the poor availability, complicated radiochemical separation and purification process of alpha radionuclides have long stunted the development of TAT. Focusing on the availability of medical alpha radionuclides, this paper reviews the literature concerning the physical properties, preparation routes and purification methods of some alpha radionuclides (^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{227}Th , ^{223}Ra , ^{230}U , ^{226}Th , ^{211}At , ^{149}Tb) that have potential appli-

cations in targeted alpha therapy.

Key words: α radionuclide; targeted alpha therapy; preparation; separation; purification

放射性核素靶向治疗(targeted radionuclide therapy, TRT)通过高选择性载体将放射性核素靶向至肿瘤病灶或病变部位,利用放射性核素衰变产生的电离辐射对病变组织产生损伤而达到治疗作用。相比于传统放射性治疗的物理靶向,TRT是利用肿瘤细胞的生物学特性进行靶向的。因此,TRT对肿瘤细胞的选择性要更高,规避了传统放疗中电离辐射对正常组织无差异损伤的风险^[1]。TRT的优势使得它正成为一种重要的肿瘤放射性治疗手段而在临床上被广泛应用。TRT对肿瘤细胞的杀伤主要依靠载体携带的放射性核素,用于TRT的放射性核素主要有β核素、α核素及俄歇电子核素。这三种核素的电离辐射具有较强的生物效应,在相同剂量条件下,其生物杀伤力远高于X射线与γ射线。在用于放射性靶向治疗的核素中,β核素的线性传能密度(linear energy transfer, LET)值为0.2 keV/mm,在软组织中的射程在0.05~12 mm(图1),适合用于较大体积肿瘤的治疗(相较于α核素);俄歇电子的LET值为1~23 keV/mm,但俄歇电子的能量往往较低,其在组织中的射程非常短,只有2~500 nm,常用于细胞内的治疗。α粒子具有很高的LET值(80~100 keV/μm)与较高的能量,在人体软组织中的射程为40~100 μm^[2],穿透距离相当于5~10个细胞的直径。相较于β粒子和俄歇电子,α粒子的线性传能密度与辐射治疗的最佳LET值(约为100 keV/μm)更为接近,在软组织中射程更为合适^[3]。在精准靶向后,α核素能够将其能量沉积在非常小的组织范围内,在杀伤病变组织的同时最大限度减少电离辐射对正常组织与器官的损伤。由于α粒子通过细胞时将较高的能量沉积在很短距离内,能将细胞内的DNA分子双链同时打断,对DNA分子造成不可修复的损伤。而β粒子仅能打断DNA分子的单链^[4],因此α粒子的细胞毒性要比β粒子高得多。此外,与β粒子不同的是,α粒子对细胞的辐射损伤能力几乎不会受到细胞吸收剂量率及细胞内含氧量的影响^[4]。α放射性核素的这些优点使得它在治疗非实体肿瘤及微转移肿瘤上特别具有吸引力。将α核素治疗与单克隆抗体^[5]、多肽^[6]、纳米粒子^[7-8]等靶向方法相结合的α核素靶

向治疗技术(targeted alpha therapy, TAT)近年正不断地发展,在肿瘤治疗上展现出了很好的应用前景,对白血病^[9]、发生转移的去势抵抗性前列腺癌^[5]、卵巢癌^[10]、转移性黑色素瘤等^[11]疾病均有很好的效果。以²²³RaCl₂作为注射液的Xofigo作为首个获得美国食品和药物管理局(FDA)批准的α核素靶向药物已经上市,用于伴症状性骨转移且无已知内脏转移的去势抵抗性前列腺癌的治疗^[12]。另外一些α核素药物如²²⁵Ac-PSMA 617^[5]、²¹¹At-MX35F(ab')₂^[10]、²¹²Pb-TCMC-曲妥珠单抗^[13]等正处于临床研究阶段。

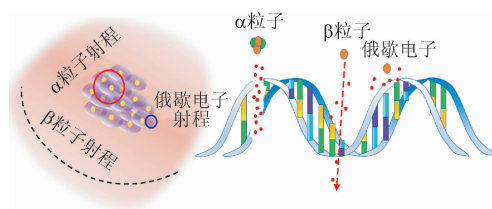


图1 不同粒子对肿瘤细胞的辐射损伤

Fig.1 Radiation effect of different particles to tumor cells

α放射性核素多达几百种,适用于靶向治疗的α核素通常需要满足一些要求。首先,用于靶向治疗的α核素需要有合适的半衰期,不仅要满足半衰期足够短(小于20 d)的要求,还要求放射性核素从生产地点转运至医院及在药剂的制备全过程完成后仍然要保留足够剂量用于病人治疗。通常情况下半衰期在几十分钟到十几天左右的α放射性核素适合用于α放射性核素靶向治疗^[14]。对于短寿命α放射性核素(半衰期<2 h的²¹³Bi及²¹²Bi),放射性核素发生器(如²²⁵Ac/²¹³Bi)和体内发生器(²¹²Pb/²¹²Bi)有助于解决在转运过程中剂量迅速衰减的问题。此外,α核素在使用中还需要考虑子核的反冲脱靶问题。α衰变过程会出现子核的反冲,反冲之后的子核具有较大的动能(几十到几百 keV),很容易脱离化学键(能量通常在几个 eV)的束缚从靶向位点脱离,随着循环系统在体内重新分布^[15]。用于靶向治疗的α核素往往处于一个衰变链中,在衰变至稳定核素之前会有一系列子体产生,这些脱离靶点的子体会在体内重新分布并对正常组织器官造成一定的辐射损

伤。因此,选择合适的 α 核素尽量减少使用过程中反冲脱靶的影响也是需要考虑的问题。综合考虑 α 放射性核素的衰变性质、制备、靶向等因素,目前适用于 α 放射性核素靶向治疗的几种放射性核素有 ^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{227}Th 、 ^{223}Ra 、 ^{230}U 、 ^{226}Th 、 ^{211}At 、 ^{149}Tb 等,它们的性质列入表1。这些

α 放射性核素的来源包括加速器辐照(^{223}Ra 、 ^{211}At 、 ^{149}Tb)、放射性核素发生器(^{225}Ac 、 ^{213}Bi 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{227}Th)分离等。无论采用何种方法获取这些 α 放射性核素,产物中可能都存在杂质放射性核素,要想获得能够应用于临床的高纯度医用 α 放射性核素还需要进一步分离纯化。

表1 用于靶向治疗的 α 放射性核素

Table 1 α radionuclides for targeted radionuclide therapy

核素	半衰期	衰变类型	α 粒子能量/MeV	组织射程/ μm	可成像射线能量/keV
^{225}Ac	10.0 d	α (100%)	5.830(52.4%)	50~90	
^{213}Bi	45.59 min	α (2%), β (98%)	5.875(2.2%)	40~100	γ :440.5(26.1%)
^{212}Pb	10.64 h	β (100%)		600	γ :238.6(43.3%)
^{212}Bi	60.54 min	α (35.98%), β (64.02%)	6.051(25.1%)	40~100	γ :727.3(6.3%),583.2(84.5%)
^{223}Ra	11.43 d	α (100%)	5.716(51.6%)	46~70	γ :269.5(13.7%)
^{211}At	7.21 h	α (42%),电子俘获(EC)(58%)	5.869(41.8%)	55~80	X射线:77(12.7%),79(21%)
^{227}Th	18.7 d	α (100%)	6.038 5(24.2%)	50~70	γ :236(12.3%)
^{149}Tb	4.1 h	α (17%),EC/ β^+ (83%)	3.967(16.7%)	25~30	正电子:511
^{230}U	20.8 d	α (100%)	5.888(67.4%)	50~70	
^{226}Th	30.57 min	α (100%)	6.337(75.5%)	50~90	

注:括号内数据为分支比

本文系统总结了以上几种适用于靶向治疗的 α 放射性核素的性质、制备方法以及放射化学分离纯化方法,对于目前面临的问题及研究前景进行了简要探讨。

1 α 核素的制备与分离

用于靶向治疗的 α 放射性核素及其母体主要通过加速器辐照、反应堆辐照及从天然放射性核素中分离三种方式获取。这些 α 核素在获取之后,往往含有一些杂质放射性核素,通常需要对其进行分离纯化以保证其放射性核素纯度满足临床应用的要求。一些主要的医用 α 放射性核素的制备及分离方法列入表2。

1.1 ^{225}Ac 与 ^{213}Bi

1) ^{225}Ac 与 ^{213}Bi 的性质

^{225}Ac 及其子体 ^{213}Bi 是镎系衰变核素(图2),也是最具应用潜力的靶向治疗用 α 核素。 ^{225}Ac 的半衰期为10.0 d,在衰变至稳定核素 ^{209}Bi 的过程中经过4次 α 衰变,产生的 α 粒子总能量为27.5 MeV,具有很高的细胞毒性。 ^{213}Bi 是 ^{225}Ac 的子体,半衰期($T_{1/2}$)为45.59 min。 ^{213}Bi 在衰变过

程中会产生440 keV的低能 γ 射线,有可能用于单光子发射计算机断层成像(SPECT)以监测放射性核素 ^{225}Ac 与 ^{213}Bi 标记化合物在体内的实时分布^[21]。 ^{225}Ac 可以作为 ^{213}Bi 发生器的母体,便于长途运输,也可以将其负载至靶向单元上作为体内 α 核素发生器直接使用。由于 ^{225}Ac 没有稳定的同位素,对其化学性质的研究还不够充分,一定程度上制约了 ^{225}Ac 的应用。 ^{213}Bi 通常是从 ^{225}Ac - ^{213}Bi 发生器中分离后使用,但由于其半衰期较短,对快速分离纯化与靶向药物制备的要求较高。

2) ^{225}Ac 与 ^{213}Bi 的制备

^{225}Ac 的制备途径主要有三种:(1)从存放时间较久的 ^{233}U 中萃取分离出长寿命的 ^{229}Th ($T_{1/2}=7\ 880\ \text{a}$)作为 ^{225}Ac 的母体,从中分离 ^{225}Ac ;(2)利用高能质子散射 ^{232}Th 靶制备;(3)利用质子或者 γ 射线辐照 ^{226}Ra 制备。其中,从 ^{229}Th 中分离 ^{225}Ac 是当前 ^{225}Ac 的主要来源。 ^{229}Th 是 ^{233}U 发生 α 衰变生成的, ^{233}U 可以在反应堆中利用中子辐照 ^{232}Th 经过核反应($^{232}\text{Th}(\text{n},\gamma)^{233}\text{Th}(\beta^{-},T_{1/2}=22.3\ \text{min})^{233}\text{Pa}(\beta^{-},T_{1/2}=27\ \text{d})^{233}\text{U}$)获取。由于 ^{229}Th 的半衰期足够长,一旦获取了足量的

表 2 靶向治疗用 α 放射性核素的制备与分离方法
Table 2 Preparation and separation methods of α radionuclides for targeted therapy

核素	制备方法	主要杂质核素	分离方法	回收率	放射性核素纯度	参考文献
²²⁵ Ac	²²⁹ Th 发生器	²²⁹ Th, ²³² Th, ²³⁰ Th, ²²⁵ Ra	阴离子交换+阳离子交换		99.6%	[16]
²²⁵ Ac	²²⁹ Th 发生器		阴离子交换+UTEVA 树脂+RE 树脂	95%		[17]
²²⁵ Ac	²³² Th(p,X) ²²⁵ Ac	²³² Th, La, Ce, ²²³ Ra, ²²⁵ Ra, ²²⁷ Ra, ²²⁷ Ac, ²²⁶ Ac	二(2-乙基己基)磷酸(HDEHP)萃取+DGA 树脂+TRU 树脂	85%		[18]
²²⁵ Ac	²³² Th(p,X) ²²⁵ Ac		阴离子交换+阳离子交换			[19]
²²⁵ Ac	²²⁶ Ra(p,2n) ²²⁵ Ac	²²⁶ Ra, ²²⁵ Ra	Ln 树脂+Sr 树脂			[20]
²¹³ Bi	²²⁵ Ac 发生器	²²⁵ Ac	阳离子交换	90%		[17]
²¹³ Bi	²²⁵ Ac 发生器		固相萃取	85%		[21]
²¹² Pb	²²⁴ Ra 发生器	²²⁴ Ra, ²²⁸ Th, ²²⁸ Ra	离子交换	90%		[22]
²¹² Pb	²²⁴ Ra 发生器		HDEHP 萃取+阳离子交换	80%		[23]
²¹² Pb	²²⁸ Ra 发生器		离子交换			[24]
²¹² Pb	²²⁸ Th 发生器		²²⁰ Rn 气体收集	70%		[25]
²¹² Bi	²²⁴ Ra 发生器	²¹² Pb, ²²⁴ Ra	离子交换	35%	99.9%	[22]
²²⁷ Th	²²⁷ Ac 发生器	²²⁷ Ac	阴离子交换	55%		[26]
²²⁷ Th	²²⁷ Ac 发生器		UTEVA 树脂	85%		[26]
²²⁷ Th	²²⁷ Ac 发生器		TEVA 树脂	85%		[26]
²²³ Ra	²²⁷ Ac 发生器	²²⁷ Th, ²²⁷ Ac	阴离子交换	95%		[27]
²³⁰ U	²³⁰ Pa(β ⁻) ²³⁰ U	²³⁰ Pa	TRU 树脂	76%	99%	[28]
²³⁰ U	²³¹ Pa(p,2n) ²³⁰ U	²³¹ Pa, ¹⁴⁰ Ba, ¹⁴⁰ La	共沉淀+硅胶柱+TEVA 树脂	95%	99.9%	[29]
²¹¹ At	²⁰⁹ Bi(α,2n) ²¹¹ At	²⁰⁹ Bi, ²¹⁰ At	二异丁醚萃取	54%~98%		[30]
²¹¹ At	²⁰⁹ Bi(α,2n) ²¹¹ At		二异丙基醚萃取	83%~100%		[30]
²¹¹ At	²⁰⁹ Bi(α,2n) ²¹¹ At		干法分离	79%		[31]
¹⁴⁹ Tb	^{nat} Ta(p,X) ¹⁴⁹ Tb	¹⁴² Nd, ¹⁵⁰ Tb	电磁分离+阳离子交换	90%	接近 100%	[32]

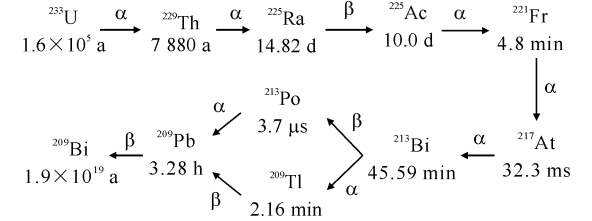


图 2 ²²⁵Ac 与 ²¹³Bi 的衰变链
Fig. 2 Decay chain of ²²⁵Ac and ²¹³Bi

²²⁹Th,其后²²⁵Ac的生产就不再依赖反应堆和加速器。然而,²³³U是受到核材料监管的裂变原料,而且其衰变生成活度足够的²²⁹Th需要至少等待数十年的时间,所以通过²³³U大量获取²²⁹Th是极为困难的。目前仅有美国橡树岭国家实验室(ORNL)、德国卡尔斯鲁厄超铀核素中心(ITU)、

俄罗斯的物理与能源工程研究所(PPEI)及加拿大的核实验室(CNL)等研究机构有非常有限的²²⁹Th源供应相关的研究工作^[33],每年能从这些²²⁹Th中获取约 66.6 GBq 的²²⁵Ac。

利用高能质子散射²³²Th通过²³²Th(p,X)²²⁵Ac或者²³²Th(p,X)²²⁵Ra(β⁻)²²⁵Ac反应也可以获得²²⁵Ac。由于²³²Th靶制备较容易,且采用这种方法生产²²⁵Ac的效率较高,它被视为很有前景的²²⁵Ac获取方法。但是,²³²Th在辐照过程中除了生成²²⁵Ac之外,还会生成其他Ac同位素及裂变核素,导致²²⁵Ac的纯化比较复杂,并限制了其放射性核素纯度。特别是该法会产生²²⁷Ac(*T*_{1/2}=21.7 a),文献[19,34-36]中对反应截面及激发曲线的研究表明,质子轰击²³²Th生成²²⁷Ac与

^{225}Ac 的反应阈能及反应截面均相差不大,这就导致 ^{227}Ac 的生成无法避免且其反应产额相对较高(活度约为 ^{225}Ac 活度的0.1%~0.2%),二者无法通过常规化学手段进行分离。由于 ^{227}Ac 放射性极高(半衰期长、亲骨性强),可能会给人体造成辐照损伤副作用。通过质子辐照 ^{232}Th 靶直接制备 ^{225}Ac 能否应用于医学研究取决于其中少量的 ^{227}Ac 的辐射生物效应显著与否。从 ^{232}Th 靶中分离出生成的 ^{225}Ra ,将其作为 ^{225}Ac 的母体可以避免 ^{227}Ac 的影响。但是,这样获得的 ^{225}Ac 的活度要比直接生成的低一个数量级^[35,37]。

采用 γ 射线辐照 ^{226}Ra 靶通过 $^{226}\text{Ra}(\gamma, n)^{225}\text{Ra}(\beta^-)^{225}\text{Ac}$ 及加速器加速质子通过 $^{226}\text{Ra}(p, 2n)^{225}\text{Ac}$ 反应也能够制备 ^{225}Ac 。采用这两种方法生产 ^{225}Ac 产生的其他杂质核素相对高能质子散射 ^{232}Th 的方法较少,产物的分离纯化相对简单。但是, ^{226}Ra 靶的制备及辐照过程中伴随气态 ^{222}Rn 的释放,需要进行额外的特殊防护措施^[38]。 Ra 靶可以通过回收目前遗留的各种医用镭疗针作为来源进行制备,据国际原子能机构(IAEA)估计,以这种形式存在的 ^{226}Ra 的总活度达到37 TBq,这样不仅可以降低环境污染,还可以进行废物利用^[33]。 ^{213}Bi 主要是通过从母体 ^{225}Ac 中分离得到,而 ^{225}Ac 的制备及分离为放射性核素 ^{213}Bi 获取提供了基础。

3) ^{225}Ac 与 ^{213}Bi 的分离

在前期 ^{225}Ac 生产制备方法基础上,需进行化学分离纯化以获取高纯度医用 ^{225}Ac 。采用不同制备方法获取的 ^{225}Ac 中 Th 与 Ra 均是需要去除的含量较高的杂质元素。因此,在 ^{225}Ac 的分离纯化中,首先要实现 Ac 与 Th 的分离及 Ac 与 Ra 的分离。对于 Th 的分离,一般使用阴离子交换树脂; Ra 与 Ac 的分离可以借助于阳离子交换树脂,也可以使用 Sr 树脂及 DGA 树脂等固相萃取树脂。

从 ^{229}Th 中分离 ^{225}Ac 的工作最早由美国橡树岭国家实验室(ORNL)的Boll等^[16]完成的,其具体分离流程已有报道。首先从遗留的 ^{233}U 中分离出 ^{229}Th ,之后采用阴离子交换树脂分离 Ra 、 Ac 与 Th ,采用阳离子交换树脂分离 Ra 和 Ac ,最终获得了 ^{225}Ac ,其放射性核素纯度达到了99.6%, ^{225}Ra 的含量低于0.6%。德国卡尔斯鲁厄超铀核素研究所(ITU, Karlsruhe)利用从ORNL获得的在增殖堆中辐照过的 ^{232}Th 靶料,首先利用阴离

子交换树脂将 ^{225}Ra 与 ^{225}Ac 从 Th 中分离出来,之后采用UTEVA树脂进一步纯化,纯化后的样品经过 RE 树脂实现 ^{225}Ra 与 ^{225}Ac 的分离,最后再经过UTEVA树脂对 ^{225}Ac 进行纯化,整个分离流程对 ^{225}Ac 的回收率可以达到95%^[17]。

采用 ^{226}Ra 靶制备 ^{225}Ac 时,因基本不生成其他核素而且 ^{225}Ac 与 ^{225}Ra 的化学性质差异较大, ^{225}Ac 的分离纯化也相对简单。ITU的研究人员^[20]报道了一种分离方法,首先采用 Ln 树脂实现 ^{225}Ac 与 Ra 、 Pb 、 Bi 的分离,之后利用 Sr 树脂对 ^{225}Ac 进行纯化,经过分离纯化之后在 ^{225}Ac 中未检测到 ^{226}Ra 及 ^{225}Ra 。

从高能质子辐照过的 ^{232}Th 靶中分离 ^{225}Ac 比较困难。 ^{232}Th 在质子辐照下除了生成 ^{225}Ac 及其同位素 ^{226}Ac 、 ^{227}Ac 之外,还会发生裂变反应,生成质量数在80~150之间的上百种核素,其中包括原子半径与 ^{225}Ac 很相近的 La 、 Ce 等稀土元素。从 ^{229}Th 中分离 ^{225}Ac 的方法也可用于从 ^{232}Th 靶中分离纯化 ^{225}Ac ,美国洛斯阿莫斯国家实验室的研究人员^[37]采用Boll等^[16]开发的分离方法,对质子辐照过的 ^{232}Th 靶材进行化学分离获得了 ^{225}Ac 。俄罗斯的研究人员也报道了另外一种从 ^{232}Th 靶中分离 ^{225}Ac 的方法,将 Th 靶溶解之后利用HDEHP的甲苯溶液萃取溶解液,经过两次萃取能够实现 Ac 与 Th 的分离。萃取后的溶解液经过 DGA 树脂与 TRU 树脂的分离能够获得 ^{225}Ac ,整个流程对 ^{225}Ac 的回收率可以达到85%^[18]。

^{213}Bi 是 ^{225}Ac 的子体,一般是从 ^{225}Ac - ^{213}Bi 发生器中直接分离。ITU的研究人员使用阳离子交换树脂制备了一个 ^{225}Ac - ^{213}Bi 发生器,在4 mol/L的硝酸介质中将 ^{225}Ac 吸附在阳离子交换树脂上,采用 NaI-HCl 的混合溶液能将 ^{213}Bi 淋洗出来。采用离子交换树脂及固相萃取树脂对活度较高的 α 核素进行分离时, α 粒子会对树脂造成较强的辐射,破坏树脂的结构而影响其分离性能。因此,在 α 核素的分离过程中有效地减少树脂的辐照,保持其分离性能,提高使用寿命也是一个重要挑战。除了采用结构更加稳定、耐辐照能力更强的分离材料之外,实现 α 核素在树脂柱上的均匀分布,防止其在树脂柱上局部富集也是十分必要的。ITU的研究人员在硝酸介质中将 ^{225}Ac 溶液负载到树脂柱上,可以实现 ^{225}Ac 在离子交换树脂上的均匀分布,减少了 ^{225}Ac 对交换柱的辐照损伤^[17]。Wu等^[21]采用负载有二(2-乙基己基)-亚甲基-双膦酸

衰期很短,很快衰变生成²¹²Pb并被阳离子交换树脂吸附,经 2 mol/L HCl 洗脱之后获得²¹²Pb。²¹²Pb的分离效率能够达到 85%,但是²¹²Pb中会存在穿透 Na₂TiO₃ 及树脂柱的²²⁸Th与²²⁸Ra,两个核素活度占²¹²Pb活度的 0.02%左右。在阳离子树脂柱下方再串联一个阴离子树脂交换柱可以对²¹²Pb进行纯化,纯化后可以将²²⁸Th与²²⁴Ra的含量降至 0.003%以下^[41]。但是当活度增加到37 MBq (1 mCi)时,离子交换树脂的辐解也更严重,分离效果会明显变差。

Norman 等^[42]在 1991 年报道了一个²²⁸Th-²¹²Pb发生器,该发生器是由两个分离的腔室组成,分别为²²⁸Th母体腔室与²²⁰Rn收集腔室。母体腔室中的²²⁸Th衰变产生的²²⁰Rn经过扩散进入收集室并滞留在收集室的多孔材料内,滞留的²²⁰Rn衰变产生²¹²Pb。相似的,挪威的 Hassfjell 等^[43]采用²²⁰Rn气体扩散方法制备了一个²²⁸Th-²¹²Pb发生器,采用十八烷酸钡将 51.8 MBq 的²²⁸Th沉淀到滤膜上,之后将滤膜折叠后放置在可上下移动的吊篮中,吊篮中的²²⁸Th衰变产生的²²⁰Rn会从滤膜上扩散出去,扩散出的²²⁰Rn会吸附在容器内壁衰变产生²¹²Pb,用水、NaCl 溶液对容器壁进行淋洗便可获得²¹²Pb。通过这种方法能分离出 50%的²¹²Pb,而且其纯度较高(1 Bq ²¹²Pb中仅有不到 10⁻⁹ Bq 的²²⁸Th)。随后他又开发了一种采用气流载带氡气的装置^[25],该装置同样以十八烷酸钡载带的²²⁸Th作为²²⁰Rn源,将沉淀后的滤膜铺在钢丝网框上,再将多个钢丝网沿气流方向装配在铝制容器内,向装置中鼓入气流将²²⁰Rn载带出来,利用甲醇与正己烷的混合溶液作为吸收液,在低温下捕集²²⁰Rn。²²⁰Rn在捕集液中衰变产生²¹²Pb,经硝酸萃取后可以将²¹²Pb分离出来。整个装置对²¹²Pb的回收率可以达到 70%。

²¹²Pb也可以从放置较久(10 年以上)的²³²U中分离。Despotopulos 等^[39]将²³²U负载到阳离子树脂柱上,使用 0.4 mol/L HCl 可以将²¹²Bi洗脱,使用 2 mol/L HCl 能洗脱²¹²Pb。发生器性质稳定,在较长的时间下,未出现母核的穿透。

1.3 ²²⁷Th与²²³Ra

1) ²²⁷Th与²²³Ra的性质

²²⁷Th与²²³Ra是锕系衰变链中的核素(图 4),²²⁷Th经过 5 次 α 衰变和 2 次 β 衰变最终衰变成稳定的²⁰⁷Pb,其子核²²³Ra衰变成²⁰⁷Pb经过 4 次 α 衰变与 2 次 β 衰变。²²⁷Th(*T*_{1/2} = 18.7 d)与²²³Ra

(*T*_{1/2} = 11.43 d)的半衰期相近,适合用于靶向治疗。此外,²²⁷Th与²²³Ra在衰变过程产生的低能 γ 射线对其监测与成像也很有帮助。²²³Ra是很好的亲骨性核素,对于骨转移肿瘤的治疗有很好的效果。但是²²⁷Th与²²³Ra在使用中也有一些缺陷,首先是²²³Ra的碱金属特性使得它很难与配体结合,除了骨骼之外,难以通过化学手段将其靶向至特定的器官与组织,而其母体²²⁷Th虽然能够找到较合适的靶向试剂,但衰变产生的²²³Ra会因反冲脱靶重新在骨骼中富集。另外,²²³Ra的子核中有寿命较长的²¹¹Pb,其半衰期为 36.1 min,α 衰变产生的反冲动能也会造成²¹¹Pb的脱靶,对人体的正常器官造成损伤。

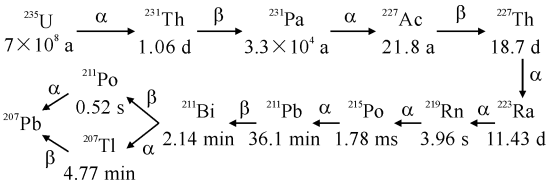


图 4 ²²⁷Th与²²³Ra的衰变链

Fig. 4 Decay chain of ²²⁷Th and ²²³Ra

2) ²²⁷Th与²²³Ra的制备

目前²²⁷Th与²²³Ra普遍是从寿命较长的²²⁷Ac (*T*_{1/2} = 21.8 a)母体中分离获取的。²²⁷Ac可以从²³⁵U的子体²³¹Pa中分离获取,但是²³¹Pa的含量较少,大量获取比较困难。其他制备²²⁷Ac的方法包括^[37, 44]:利用加速器加速质子轰击²³²Th靶,该方法也可以直接制备²²³Ra;利用反应堆辐照²²⁶Ra通过(n, γ)反应获得²²⁷Ra、²²⁷Ra衰变获得²²⁷Ac。

3) ²²⁷Th与²²³Ra的分离

获取²²⁷Ac之后,可将其作为²²⁷Th与²²³Ra发生器的母体。从²²⁷Ac中分离²²⁷Th的方法与从²²⁹Th中分离²²⁵Ac的方法相似。利用 Th⁴⁺在较浓的硝酸介质中以 Th(NO₃)₆³⁻形式存在、而 Ac、Ra 等以阳离子形式存在的区别,采用阴离子交换树脂可以实现它们的分离。除了阴离子交换树脂外,使用固相萃取树脂 TEVA 与 UTEVA 也可以实现其分离纯化^[26]。

²²³Ra 可从 ²²⁷Ac 或者 ²²⁷Th 中分离获得。Guseva^[27]以²²⁷Ac作为母体,使用阴阳离子交换树脂组装了一个紧凑型的²²³Ra发生器。将²²⁷Ac吸附在阴离子交换柱上,利用硝酸-甲醇混合溶液将²²³Ra洗脱。使用阳离子交换色谱柱对²²³Ra进行

纯化,在 $\text{pH} \approx 9.5$ 时,用二乙烯三胺五乙酸(DTPA)可以实现 ^{223}Ra 与 ^{211}Pb 、 ^{211}Bi 的分离。随后,他们又报道了一种新的分离方法^[45],同样是采用阴阳离子交换树脂串联的方法进行分离。首先,使用 0.7 mol/L HNO_3 - $80\% \text{ CH}_3\text{OH}$ 混合溶液从 ^{227}Th 与 ^{227}Ac 中分离 ^{223}Ra ,之后使用 pH 为 $7.4 \sim 8.0$ 的 0.9% 的 NaCl 溶液与 0.09 mol/L 乙二胺四乙酸(EDTA)混合溶液从阳离子交换树脂上洗脱 ^{223}Ra 。

1.4 ^{230}U 与 ^{226}Th

1) ^{230}U 与 ^{226}Th 的性质

^{230}U 与其子核 ^{226}Th 也是潜在的医用 α 放射性核素,尽管目前对其研究较少。 ^{230}U 的半衰期较长,为 20.8 d ,它在衰变至较长寿命的 ^{210}Pb (22.2 a) 之前经过 5 次 α 衰变(图 5),释放出的 α 粒子的总能量达到 34 MeV ,这些 α 粒子的能量比较高 ($5.99 \sim 7.83 \text{ MeV}$),对肿瘤细胞的杀伤能力均很强。 ^{230}U 能否直接用于体内靶向治疗可能还有待进一步研究, ^{230}U 及其子核 ^{226}Th 半衰期均相对较长,因此子核反冲带来的核素的脱靶及重新分布的影响就更为显著。但是, ^{230}U 作为体外的 ^{226}Th 发生器使用具有较多的优势,其 20 d 左右的半衰期在减少发生器换料频率的同时也为远距离运输提供了便利。 ^{226}Th 的子核中半衰期较短,最长的为 ^{222}Ra ,但也仅有 30 多秒。因此, ^{226}Th 在应用过程中子核反冲导致的体内重新分布对靶向治疗的影响也要小很多。

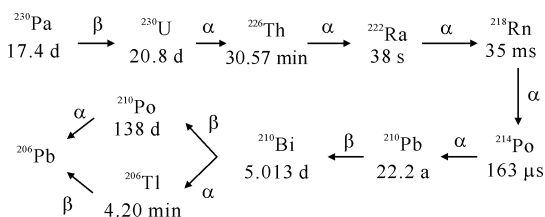


图 5 ^{230}U 与 ^{226}Th 的衰变链

Fig. 5 Decay chain of ^{230}U and ^{226}Th

2) ^{230}U 与 ^{226}Th 的制备

^{230}U 能够通过加速器加速质子及氦核辐照 ^{231}Pa 直接获取。质子能量达到 15 MeV 时, $^{231}\text{Pa}(\text{p}, 2\text{n})^{230}\text{U}$ 的反应截面达到最大,在 $30 \sim 35 \text{ mb}$ ^[29]。与 ^{227}Ac 的直接制备相比,通过辐照 ^{231}Pa 的核反应直接制备 ^{230}U 面临同样的问题,都在于 ^{231}Pa 靶难于大量获取,而且 ^{231}Pa 靶的活度较高,需要谨慎操作。

^{230}U 还可以通过 ^{230}Pa 的衰变间接获得, ^{230}Pa 的半衰期为 17.4 d , 7.8% 的 ^{230}Pa 会以 β^- 衰变方式生成 ^{230}U 。 ^{230}Pa 是利用加速器加速质子或者氦核轰击 ^{232}Th 靶通过核反应 $^{232}\text{Th}(\text{p}, 3\text{n})^{230}\text{Pa}$ 与 $^{232}\text{Th}(\text{d}, 4\text{n})^{230}\text{Pa}$ 获取的^[28,46]。虽然只有很少的 ^{230}Pa 衰变生成 ^{230}U ,但是这种方法仍然有很多优势。首先,制备 ^{230}Pa 用到的 ^{232}Th 靶容易大量获取。其次, $^{232}\text{Th}(\text{p}, 3\text{n})^{230}\text{Pa}$ 核反应的反应截面较高 ($19 \sim 20 \text{ MeV}$, $300 \sim 400 \text{ mb}$),弥补了 ^{230}Pa 发生 β^- 衰变分支比较低的问题。此外,通过 ^{230}Pa 制备 ^{230}U 时,在 ^{232}Th 靶辐照结束后通常需要等待 ^{230}U 的增长,在这期间 ^{230}U 的其他同位素及放射性杂质核素的活度会降低,能够提高最终分离出的 ^{230}U 的放射性核素纯度。

3) ^{230}U 与 ^{226}Th 的分离

通过辐照 ^{232}Th 靶制备 ^{230}U 时,需要首先将 ^{230}Pa 从裂变产物及大量的 ^{232}Th 中分离出来。Radchenko 等^[28] 对钍靶中 ^{230}Pa 的分离进行了研究,最初他们采用阴离子交换树脂结合 TRU 树脂或者 UTEVA 树脂对 ^{230}Pa 进行了分离。结果显示,使用强碱性阴离子交换树脂 AG 1×8 能够将 ^{230}Pa 与 ^{232}Th 及大部分裂变产物分离,使用 10.9 mol/L HCl 能够将 Th 、 Ce 、 Ra 、 Ru 、 Zr 等洗脱, 4 mol/L HCl 或者 9 mol/L HCl - 0.1 mol/L HF 能够将 Pa 、 Nb 及少量的 Zr 、 Ru 洗脱。经阴离子交换树脂分离的 ^{230}Pa 可以用 TRU 树脂与 UTEVA 树脂进一步纯化,采用 TRU 树脂进行纯化时, 4 mol/L HCl 能将 ^{230}Pa 洗脱,最终回收率为 76% ;采用 UTEVA 树脂时,洗脱剂为 0.1 mol/L 草酸,回收率约为 99% ,两种方法获取的 ^{230}Pa 的放射性纯度均在 99% 以上,将获取的 ^{230}Pa 吸附在 TRU 树脂之后,他们又研究了含有 $\text{C}=\text{S}$ 及 $\text{P}=\text{S}$ 键的 DGTA 树脂与 CL 树脂对 ^{230}Pa 的分离效果^[47]。最终结果表明,利用含有 $\text{C}=\text{S}$ 键与 $\text{P}=\text{S}$ 键的树脂对 ^{230}Pa 有很好的选择性,能够将 ^{230}Pa 与 Th 及裂变核素分离,洗脱条件为 4 mol/L HCl - 0.1 mol/L HF 。洗脱后的 ^{230}Pa 中还含有少量较难分离的 Nb ,再经过 DGA 树脂可以对 ^{230}Pa 进行纯化。采用这种方法分离 ^{230}Pa ,最终回收率为 $88\% \sim 93\%$,放射性纯度大于 99.5% 。相比于阴离子交换树脂,DGTA 树脂与 CL 树脂的分离方法更为简单,他们也将这种方法运用到了后续 ^{230}Pa 制备的分离当中。从 Th 靶中分离出 ^{230}Pa 后可以直接从中分离 ^{226}Th ,也可以将 ^{230}U 分离出来

再将其做成 ^{226}Th 的发生器,后者获取的 ^{226}Th 纯度会更加高。

Morgenstern 等^[29]对从 ^{231}Pa 中分离 ^{230}U 进行了研究,他们将 ^{231}Pa 靶溶解后,采用氨水调节溶液获得了沉淀,将沉淀溶解后在 HCl 介质中通过硅胶柱与 TEVA 树脂实现了 ^{230}U 与 ^{231}Pa 及裂变产物的分离,获取的 ^{230}U 的回收率为 95%,其放射性纯度在 99.9%以上。

1.5 ^{211}At

1) ^{211}At 的性质

^{211}At 可以经过两种方式衰变成 ^{207}Pb (图 6)。一种是经过 β^- 衰变生成 ^{211}Po (58%), ^{211}Po 经过 α 衰变生成 ^{207}Pb ;另外一种 ^{211}At 经过 α 衰变生成 ^{207}Bi (42%), ^{207}Bi 再经过 β 衰变生成 ^{207}Pb 。 ^{211}At 在衰变过程中会产生长寿命的子核 ^{207}Bi ,其半衰期达到 33 a,但 ^{207}Bi 的活度约为 ^{211}At 的 1/60 000,这个活度下的 ^{207}Bi 不会对人体产生较大的危害。 ^{211}At 是卤族核素,化学性质和碘相似,易于在甲状腺富集,在使用过程中需要高效的靶向手段以防止其对甲状腺的额外辐照。 At 具有一定的金属性,能够像金属离子一样与 EDTA、DTPA、氨三乙酸(NTA)等配体结合,但是这些配合物在体内的稳定性均较差,难以有效靶向^[48-52]。目前 ^{211}At 的靶向更多是通过碳-卤键的形成来实现,不过 $\text{C}-\text{At}$ 键相比于其他碳-卤键的键能较弱,容易分解,使用过程中也会出现与靶向载体结合后的 ^{211}At 脱靶^[48]。 ^{211}At 衰变至 ^{211}Po 时会产生 77~92 keV 的 K 壳层特征 X 射线,可以用于 ^{211}At 活度的测定及体外成像^[53]。

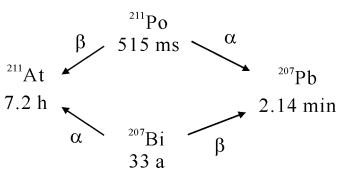


图 6 ^{211}At 的衰变链

Fig. 6 Decay chain of ^{211}At

2) ^{211}At 的制备

^{211}At 可以通过很多方法获取,目前来说最广泛采用的方法是用加速器加速 α 粒子轰击 ^{209}Bi 靶通过发生 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 反应来制备 ^{211}At 。 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$ 的阈能为 20 MeV, α 粒子的能量为 31 MeV 时,核反应的截面达到最大。但是,在制备 ^{211}At 过程中还会伴随着 $^{209}\text{Bi}(\alpha, 3n)^{210}\text{At}$

核反应的发生。 ^{210}At 的子体 ^{210}Po 是半衰期较长(138 d)的极毒 α 核素,进入体内后会对人体造成严重的危害^[54]。生成 ^{210}At 的核反应阈能约为 28.4 MeV,其反应产额随着 α 粒子能量的升高逐渐增大。因此,在 ^{211}At 制备过程中为了平衡 ^{211}At 的产额与纯度需要确定合适的 α 粒子能量。通常情况下选用 28~29 MeV 的 α 粒子对 ^{209}Bi 靶进行辐照,Duke 大学的 Zalutsky 等^[55]利用 28 MeV 的 α 粒子,在流强 50~60 μA 的条件下制备 ^{211}At 的平均产额在 (28 ± 3) MBq/ $(\mu\text{A} \cdot \text{h})$,该团队也在单次制备中获得了最高的产额,经过 28 MeV、55 μA 的 α 粒子辐照 4 h,获得了 6.67 GBq ^{211}At 。除了 ^{210}At 的生成之外,使用 Bi 靶制备 ^{211}At 时还要考虑 Bi 靶的冷却问题^[56]。金属 Bi 的热导率值为 7.97 W/(K·m),导热能力较低,其熔点也较低(272 $^{\circ}\text{C}$),在较强的束流辐照下,为 Bi 靶提供充分的冷却以防止靶熔化及 ^{211}At (沸点为 337 $^{\circ}\text{C}$)的挥发也是非常重要的。

其他获取 ^{211}At 的方法包括利用高能质子束散射 Th 与 U 获取 ^{211}Rn ,再通过 ^{211}Rn 衰变获得 ^{211}At ;利用 Li 粒子束辐照 ^{209}Bi 靶通过核反应 $^{209}\text{Bi}(^6\text{Li}, 4n)^{211}\text{At}$ 与 $^{209}\text{Bi}(^7\text{Li}, 5n)^{211}\text{At}$ 获取 ^{211}At 。这些方法的缺点是需要复杂的设备及分离过程,制备成本较高,效率较低,难以满足应用需求^[57]。

3) ^{211}At 的分离

利用 α 粒子辐照 ^{209}Bi 靶制备 ^{211}At 时,辐照后的 Bi 靶通过湿法或干法分离可以获得 ^{211}At 。湿法分离过程中是将 Bi 靶溶解在硝酸中,用二异丙基醚或二丁醚萃取溶解样,再经过 NaOH 溶液反萃可以获得活度较高的 ^{211}At ,产率在 90%以上,但是分离耗费的时间较长,最终获得的 ^{211}At 的活度仅为初始活度的 70%左右^[30]。使用固相萃取树脂也能够实现 ^{211}At 的分离,Roy 等^[58]利用负载有氨基硫脲的离子交换树脂对 Bi 靶中的 ^{211}At 进行了分离。最近,Woen 等^[59]报道了一种使用 Prefilter 树脂分离 ^{211}At 的研究,能够在 1.5 h 内实现 ^{211}At 的分离,产率在 55%~68%,对 Bi 的去污因子也较高。湿法分离过程中 ^{211}At 的价态及存在形式复杂,对于后续的标记及靶向会产生影响,还需要不断探索^[48]。

干法分离是将 Bi 靶在高温下熔化,采用气流载带释放出的 ^{211}At ,并用硅胶柱或鼓泡装置对 ^{211}At 进行吸收。Lindgren 等^[60]采用干法分离技

术,通过改进²¹¹At的吸收装置,利用毛细管环在低温下对²¹¹At捕收,采用氯仿淋洗²¹¹At,最终能够实现70%的回收率。相比于湿法分离,干法分离耗时较短,是使用更广泛的一种分离方法,但是干法分离的回收率不稳定。

1.6 ¹⁴⁹Tb

1) ¹⁴⁹Tb的性质

¹⁴⁹Tb($T_{1/2}=4.1\text{ h}$)可以通过 β^+ 衰变最终生成¹⁴⁹Sm(图7),也可以经过 α 衰变最终生成¹⁴⁵Nd。¹⁴⁹Tb发生 α 衰变的分支比为16.7%,其子体均不是 α 核素。因此,¹⁴⁹Tb在用于靶向治疗过程中整个衰变链产生的有效剂量并不多,使用过程需要提高放射性核素的活度以获得足够的剂量。另一方面,因其子体多数不是 α 核素,由于子核反冲造成的 α 核素子体在组织中的重新分布便可避免。¹⁴⁹Tb还是唯一能够同时产生 α 粒子与正电子的核素,这使得¹⁴⁹Tb能够同时实现肿瘤的PET成像诊断与 α 放射性核素治疗。

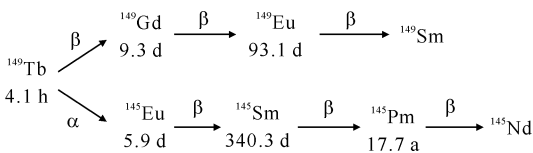


图7 ¹⁴⁹Tb的衰变链
Fig. 7 Decay chain of ¹⁴⁹Tb

2) ¹⁴⁹Tb的制备与分离

与其他 α 核素相比,¹⁴⁹Tb的制备比较困难,一方面是需要特定的加速器设施及束流;另一方面,¹⁴⁹Tb制备中伴随着Tb同位素及其他镧系核素的产生,仅通过常规的放化分离手段难以对其进行纯化,需要借助电磁分离设备达到分离纯化的目的^[61]。目前,其中一种制备方法是利用 α 粒子或质子辐照Gd靶通过核反应¹⁵²Gd($\alpha,7n$)¹⁴⁹Tb、¹⁵²Gd($p,4n$)¹⁴⁹Tb制备¹⁴⁹Tb。前者的核反应产额要比后者的高,但是利用 α 粒子轰击Gd靶制备¹⁴⁹Tb需要较高的能量,相应的 α 束流很难获取。相比之下,利用50 MeV的质子引发($p,4n$)反应是制备¹⁴⁹Tb更可行的方法。利用Gd靶制备¹⁴⁹Tb存在的一个问题是天然Gd中同位素分布差异较大,¹⁵²Gd的丰度仅有0.2%,即使对其进行浓缩最高也仅能达到34%。Gd的其他同位素经过(α,xn)反应也能生成¹⁴⁹Tb,但引发核反应所需的质子束流的能量要比¹⁵²Gd要高。

通过加速器加速重离子利用核反应也可以获取¹⁴⁹Tb,在众多的核反应中,利用¹²C重离子通过¹⁴²Nd(¹²C,5n)¹⁴⁹Dy(β^+)¹⁴⁹Tb的方法制备¹⁴⁹Tb是比较合适的。俄罗斯杜布纳Flerov实验室利用108 MeV的¹²C⁶⁺离子辐照Nd₂O₃靶获得了2.7 MBq的¹⁴⁹Tb^[32]。

利用质子散射Ta靶是另外一种制备¹⁴⁹Tb的方法。欧洲核子研究中心(CERN)的研究人员利用1.0 GeV的质子散射Ta靶^[32],利用电磁分离技术与离子交换树脂经过分离纯化获得了纯度较高的¹⁴⁹Tb。

2 总结与展望

α 核素靶向治疗作为一种很有潜力的癌症治疗手段,对于治疗转移性肿瘤及发生化学耐药性的肿瘤而言有很好的应用前景,临床实验也已经证实了 α 核素在肿瘤治疗中相比于 β 核素及俄歇电子核素的一些独特优势。目前除了已经上市的Xofigo之外,还有一些 α 放射性核素靶向药物正处于临床或者预临床阶段。但是 α 核素靶向治疗的发展也面临诸多挑战,其中足量 α 核素的获取就是制约其临床应用的亟待解决的瓶颈问题,同时快速、高效、经济的核素分离纯化是规模化临床应用的必备技术。

在 α 核素的制备上,一些 α 核素(²²⁵Ac、²¹³Bi、²¹²Pb、²¹²Bi、²²⁷Th与²²³Ra)可以从寿命较长的遗留裂变核素及天然放射性核素中分离获取,采用加速器与反应堆辐照也能生产 α 核素(²²⁵Ac、²¹¹At、²²³Ra、¹⁴⁹Tb)。但总体上来说, α 核素的制备与分离仍存在问题,包括:(1)现有的²²⁹Th源存量极为有限,且从²³³U获取存在核监管和衰变生成周期长等难以解决的不利因素,从中分离²²⁵Ac可以用于实验研究,但还不能满足临床应用的需求;(2)天然衰变系中 α 核素的含量虽然较大,但是其富集程度极低,对分离纯化时间和效率要求很高,目前的分离纯化方法并不能大规模有效提取出足量的 α 核素;(3)通过加速器辐照技术有望部分缓解 α 核素获取难的问题,但是目前的研究结果显示加速器辐照技术生产 α 核素的大规模应用还受到靶制备、束流设施、杂质核素控制及分离纯化等诸多因素的制约,医用放射性核素纯度的质量控制和制备分离纯化成本是其是否能够满足临床应用的最主要限制因素;(4)离子交换树脂与固相萃取树脂是目前快速分离纯化 α 核素的

最有效手段之一,但是在分离过程因辐解导致树脂分离效果降低及辐解产物对放射性核素纯度的影响也是急需关注的问题。

国内关于 α 放射性核素靶向治疗的研究还非常少。在靶向治疗用 α 核素的获取上,刘宁及秦芝课题组^[62-63]分别利用回旋加速器及强流超导直线加速器制备分离了 α 核素 ^{211}At 并开展了 ^{211}At 标记物的研究。牛芳等^[64-65]报道了 ^{228}Th - ^{212}Pb 发生器的制备并从中分离了 ^{212}Pb 。此外,中国原子能科学研究院回旋加速器研究设计团队开展了利用100 MeV质子加速器产生的质子束轰击 ThO_2 靶制备分离 ^{225}Ac 的研究^[66],制备了2.29 MBq的 ^{225}Ac 。针对当前 α 核素的获取与分离存在的问题,无论是采用加速器生产还是采用反应堆辐照抑或是从天然衰变系中提取,单一的制备方式是无法满足 α 核素的应用需求的。继续深入研究各种制备方法的优缺点、改善制备及分离纯化工工艺仍会是未来关于 α 核素获取的研究重点。

参考文献:

- [1] 胡逸民.肿瘤靶向放射治疗-放射治疗的新方向[C]//第一届中国肿瘤靶向治疗技术大会,三亚.2003:5.
- [2] Poty S, Francesconi L C, McDevitt M R, et al. α -emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies: part 1[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 878-884.
- [3] 刘宁,马欢,杨远友,等. α 核素肿瘤靶向治疗药物研究的进展与挑战[J].核化学与放射化学,2015, 37(5):366-375.
- [4] Sgouros G, Roeske J C, McDevitt M R, et al. MIRD pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of alpha-particle emitters for targeted radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2010, 51(2): 311-328.
- [5] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel F L, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(12): 1941-1944.
- [6] Kratochwil C, Giesel F L, Bruchertseifer F, et al. ^{213}Bi -DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(11): 2106-2109.
- [7] 张华明,罗顺忠,魏洪源.纳米核药的研究进展[J].同位素,2018,31(5):326-334.
- [8] Kozirowski J, Stanciu A E, Gomez-Vallejo V, et al. Radiolabeled nanoparticles for cancer diagnosis and therapy[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2017, 17(3): 333-354.
- [9] Jurcic J G, Rosenblat T L. Targeted alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia[J]. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2014, 34: e126-e131.
- [10] Andersson H, Cederkrantz E, Back T, et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmacokinetics and dosimetry of ^{211}At -MX35 F(ab')₂: a phase I study[J]. J Nucl Med, 2009, 50(7): 1153-1160.
- [11] Raja C, Graham P H, Rizvi S, et al. Interim analysis of toxicity and response in phase 1 trial of systemic targeted alpha therapy for metastatic melanoma[J]. Cancer Biol Ther, 2007, 6(6): 846-852.
- [12] Anon. Approval package for: application number: 203971Orig1s000 [J/OL]. 2013. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/203971Orig1s000Appov.pdf.
- [13] Meredith R F, Torgue J J, Rozgaja T A, et al. Safety and outcome measures of first-in-human intraperitoneal alpha radioimmunotherapy with ^{212}Pb -TCMC-trastuzumab[J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(7): 716-721.
- [14] Garashchenko B L, Korsakova V A, Yakovlev R Y. Radiopharmaceuticals based on alpha emitters: preparation, properties, and application[J]. Physics of Atomic Nuclei, 2019, 81(10): 1515-1525.
- [15] de Kruijff R M, Wolterbeek H T, Denkova A G. A critical review of alpha radionuclide therapy: how to deal with recoiling daughters? [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2015, 8(2): 321-336.
- [16] Boll R A, Malkemus D, Mirzadeh S. Production of ^{225}Ac for alpha particle mediated radioimmunotherapy[J]. Appl Radiat Isot, 2005, 62(5): 667-679.
- [17] Apostolidis C, Molinet R, Rasmussen G, et al. Production of ^{225}Ac from ^{229}Th for targeted α therapy[J]. Anal Chem, 2005, 77(19): 6288-6291.
- [18] Aliev R A, Ermolaev S V, Vasiliev A N, et al. Isolation of medicine-applicable ^{225}Ac from thorium targets irradiated by medium-energy protons[J]. Solvent Extr Ion Exch, 2014, 32(5): 468-477.
- [19] Engle J W, Weidner J W, Ballard B D, et al. Ac, La, and Ce radioimpurities in ^{225}Ac produced in 40-

- 200 MeV proton irradiations of thorium[J]. *Radiochim Acta*, 2014, 102(7): 569-581.
- [20] Apostolidis C, Molinet R, McGinley J, et al. Cyclotron production of ^{225}Ac for targeted alpha therapy[J]. *Appl Radiat Isot*, 2005, 62(3): 383-387.
- [21] Wu C, Brechbiel M W, Gansow O A. An improved generator for the production of ^{213}Bi from ^{225}Ac [J]. *Radiochim Acta*, 1997, 79(2): 141-144.
- [22] Atcher R W, Friedman A M, Hines J J. An improved generator for the production of ^{212}Pb and ^{212}Bi from ^{224}Ra [J]. *Appl Radiat Isot*, 1988, 39(4): 283-286.
- [23] Narbutt J, Bilewicz A. Gamma emitting radiotracers ^{224}Ra , ^{212}Pb and ^{212}Bi from natural thorium[J]. *Appl Radiat Isot*, 1998, 49(1-2): 89-91.
- [24] Guseva L I. A ^{228}Ra - ^{212}Pb tandem generator for potential application in biomedical studies[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2007, 272(1): 153-159.
- [25] Hassfjell S. A ^{212}Pb generator based on a ^{228}Th source[J]. *Appl Radiat Isot*, 2001, 55(4): 433-439.
- [26] Ivanov P I, Collins S M, van Es E M, et al. Evaluation of the separation and purification of ^{227}Th from its decay progeny by anion exchange and extraction chromatography[J]. *Appl Radiat Isot*, 2017, 124: 100-105.
- [27] Guseva L I. A tandem generator system for production of ^{223}Ra and $^{211}\text{Pb}/^{211}\text{Bi}$ in DTPA solutions suitable for potential application in radiotherapy[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2009, 281(3): 577-583.
- [28] Radchenko V, Engle J W, Wilson J J, et al. Formation cross-sections and chromatographic separation of protactinium isotopes formed in proton-irradiated thorium metal[J]. *Radiochim Acta*, 2016, 104(5): 291-304.
- [29] Morgenstern A, Lebeda O, Stursa J, et al. Production of $^{230}\text{U}/^{226}\text{Th}$ for targeted alpha therapy via proton irradiation of ^{231}Pa [J]. *Anal Chem*, 2008, 80(22): 8763-8770.
- [30] Yordanov A T, Pozzi O, Carlin S, et al. Wet harvesting of no-carrier-added ^{211}At from an irradiated ^{209}Bi target for radiopharmaceutical applications[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2005, 262(3): 593-599.
- [31] Lindegren S, Back T, Jensen H J. Dry-distillation of ^{211}At from irradiated bismuth targets: a time-saving procedure with high recovery yields[J]. *Appl Radiat Isot*, 2001, 55(2): 157-160.
- [32] Beyer G J, Čomor J J, Daković M, et al. Production routes of the alpha emitting ^{149}Tb for medical application[J]. *Radiochim Acta*, 2002, 90(5): 247-252.
- [33] Osso A J, Starovoitova V, Jalilian A, et al. Report on joint IAEA-JRC workshop "supply of actinium-225"[R]. Vienna: IAEA, 2018.
- [34] Ermolaev S V, Zhuikov B L, Kokhanyuk V M, et al. Production of actinium, thorium and radium isotopes from natural thorium irradiated with protons up to 141 MeV[J]. *Radiochim Acta*, 2012, 100(4): 223-229.
- [35] Weidner J W, Mashnik S G, John K D, et al. Proton-induced cross sections relevant to production of ^{225}Ac and ^{223}Ra in natural thorium targets below 200 MeV[J]. *Appl Radiat Isot*, 2012, 70(11): 2602-2607.
- [36] Griswold J R, Medvedev D G, Engle J W, et al. Large scale accelerator production of ^{225}Ac : effective cross sections for 78-192 MeV protons incident on ^{232}Th targets[J]. *Appl Radiat Isot*, 2016, 118: 366-374.
- [37] Weidner J W, Mashnik S G, John K D, et al. ^{225}Ac and ^{223}Ra production via 800 MeV proton irradiation of natural thorium targets[J]. *Appl Radiat Isot*, 2012, 70(11): 2590-2595.
- [38] Anon. Technical meeting on "alpha emitting radionuclides and radiopharmaceuticals for therapy"[C]. Vienna: IAEA, 2013: 5-6.
- [39] Despotopoulos J D, Kmak K N, Moody K J, et al. Development of a ^{212}Pb and ^{212}Bi generator for homolog studies of flerovium and moscovium[J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 2018, 317(1): 473-477.
- [40] Atcher R W, Hines J J, Friedman A M. A remote system for the separation of ^{228}Th and ^{224}Ra [J]. *J Radioanal Nucl Chem*, 1987, 117(3): 155-162.
- [41] Zucchini G L, Friedman A M. Isotopic generator for ^{212}Pb and ^{212}Bi [J]. *Int J Nucl Med Biol*, 1982, 9(1): 83-84.
- [42] Norman J H, Wrasidlo W A. Method and generator for producing radioactive lead-212: United States, 5,038,046 [P/OL]. 1991-08-06.
- [43] Hassfjell S P, Hoff P. A generator for production of ^{212}Pb and ^{212}Bi [J]. *Appl Radiat Isot*, 1994, 45(10): 1021-1025.
- [44] Kuznetsov R A, Butkalyuk P S, Tarasov V A, et al. Yields of activation products in ^{226}Ra irradiation in the high-flux SM reactor[J]. *Radiochem*, 2012,

- 54(4): 383-387.
- [45] Mokhodoeva O, Guseva L, Dogadkin N. Isolation of generator-produced ^{223}Ra in 0.9% NaCl solutions containing EDTA for direct radiotherapeutic studies[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2014, 304(1): 449-453.
- [46] Morgenstern A, Apostolidis C, Bruchertseifer F, et al. Cross-sections of the reaction $^{232}\text{Th}(\text{p}, 3\text{n})^{230}\text{Pa}$ for production of ^{230}U for targeted alpha therapy[J]. Appl Radiat Isot, 2008, 66(10): 1275-1280.
- [47] Mastren T, Stein B W, Parker T G, et al. Separation of protactinium employing sulfur-based extraction chromatographic resins[J]. Anal Chem, 2018, 90(11): 7012-7017.
- [48] Guerard F, Gestin J F, Brechbiel M W. Production of [^{211}At]-astatinated radiopharmaceuticals and applications in targeted alpha-particle therapy[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2013, 28(1): 1-20.
- [49] Milesz S, Jovchev M, Schumann D, et al. The EDTA complexes of astatine[J]. J Radioanal Nucl Chem, 1988, 127(3): 193-198.
- [50] Milesz S, Norseev Y V, Szücs Z, et al. Characterization of DTPA complexes and conjugated antibodies of astatine[J]. J Radioanal Nucl Chem, 1989, 137(5): 365-372.
- [51] Schumann D, Milesz S, Jovchev M, et al. Nitrilotriacetate complex of univalent astatine[J]. Radiochim Acta, 1992, 56(4): 173-176.
- [52] Ning L, Jiannan J, Shangwu M, et al. Preparation and preliminary evaluation of astatine-211 labeled IgG via DTPA anhydride[J]. J Radioanal Nucl Chem, 1998, 227(1): 187-190.
- [53] Johnson E L, Turkington T G, Jaszczak R J, et al. Quantitation of ^{211}At in small volumes for evaluation of targeted radiotherapy in animal models[J]. Nucl Med Biol, 1995, 22(1): 45-54.
- [54] Anon. Cyclotron produced radionuclides: physical characteristics and production methods; No. 468[R]. Vienna: IAEA, 2009: 33-40.
- [55] Zalutsky M R, Zhao X G, Alston K L, et al. High-level production of α -particle-emitting ^{211}At and preparation of ^{211}At -labeled antibodies for clinical use[J]. J Nucl Med, 2001, 42(10): 1508-1515.
- [56] Zalutsky M R, Pruszyński M. Astatine-211: production and availability[J]. Curr Radiopharm, 2011, 4(3): 177-185.
- [57] Qaim S M, Stöcklin G. Production of some medically important short-lived neutron-deficient radioisotopes of halogens[J]. Radiochim Acta, 1983, 34(1-2): 25-40.
- [58] Roy K, Basu S, Ramaswami A, et al. Incorporation of thiosemicarbazide in Amberlite IRC-50 for separation of astatine from α -irradiated bismuth oxide[J]. Appl Radiat Isot, 2004, 60(6): 793-799.
- [59] Woen D H, Eiroa-Lledo C, Akin A C, et al. A solid-state support for separating astatine-211 from bismuth[J]. Inorg Chem, 2020, 59(9): 6137-6146.
- [60] Lindegren S, Back T, Jensen H J. Dry-distillation of astatine-211 from irradiated bismuth targets; a time-saving procedure with high recovery yields[J]. Appl Radiat Isot, 2001, 55(2): 157-160.
- [61] Cavaier R F, Haddad F, Sounalet T, et al. Terbium radionuclides for theranostics applications: a focus on MEDICIS-PROMED[J]. Physics Procedia, 2017, 90: 157-163.
- [62] 刘宁, 杨远友, 金建南, 等. 基于 CS-30 回旋加速器的同位素研制及应用[J]. 同位素, 2012, 25(3): 189-192.
- [63] 陈德胜, 刘葳豪, 黄清钢, 等. 加速器生产医用同位素 ^{211}At 及单抗标记[J]. 化学学报, 2021, 79(11): 1-11.
- [64] 牛芳. 关于 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 放射治疗药物的研究[J]. 同位素, 1997, 10(2): 51-55.
- [65] 牛芳, 马桃桃, 孙秀华, 等. ^{212}Pb - ^{212}Bi 发生器的分离研究[J]. 核化学与放射化学, 1991, 13(2): 71-77, 81.
- [66] 曹磊, 符振辉, 葛涛, 等. 100 MeV 回旋加速器生产医用 ^{225}Ac 核素的实验研究[J]. 原子能科学技术, 2021, 55(增刊): 171-176.