



秦山核电航拍。

# 国产“核药”破局之路

从核能供暖到农产品保鲜,近年来,我国核技术应用产业迎来高速发展。随着更多医用同位素、放射性药物及相关医疗设备的研发和应用,核医疗已成为医生了解患者状况、排查病因,更好地制定治疗方案的重要手段之一。

■ 本报记者 王雨红 通讯员 吕铭 王屹峰

一座发电厂,能生产治疗癌症的药?这样看似难以置信的事,因为一场“硬核”跨界有了可能。

今年6月底,秦山核电生产的钨-177同位素正式面市。目前,嘉兴法伯新天医药科技有限公司、嘉兴华核制药有限公司正对其进行纯化、标记。一系列“精加工”后,钨-177便可用于前列腺癌、神经内分泌肿瘤的靶向治疗,年产能能满足国内市场需求。

这是继可诊断幽门螺旋杆菌的碳-14规模化供应市场、可治疗肝癌的钇-90具备批量化辐照生产能力后,我国在医用同位素生产领域实现自主可控的又一关键突破。

或许有人会疑惑,核辐射、癌症,本就是人人避之不及的两个词,将二者联系在一起,莫非是“以毒攻毒”?

事实证明,核药是目前全球公认治疗恶性肿瘤最有效的药物之一。我国自主化生产核药的扉页,已然翻开。

## 问路——治疗更精准,绝处能逢生

核药,是含有放射性同位素的特殊药物,可用于疾病诊断、治疗或医学研究。那么,核药的应用效果到底好在哪儿?

我们先“穿越”回100年前,因为这事和大家的一位“老熟人”有关——居里夫人。当时,她就提出可以用放射性同位素——也就是产生核辐射的主角——治疗癌症。

从那以后,科学家们也开始脑洞大开,一边在地球上寻找更多“宝藏”放射性同位素,一边利用它们研制了不少核药,目的就是更加精准地进行癌症治疗。

核药治疗的原理其实并不复杂。浙江省肿瘤医院核医学科负责人贺庆给记者打了个比方:就好比把“核弹”装在一个导航器上,然后通过口服或打针的方式,把核药精准送到人体指定位置。

核辐射会让人体正常细胞突变,从而引发癌症。但核药和核辐射不同。与普通靶向药物相比,核药不仅能杀死肿瘤细胞,还几乎不影响正常细胞,可谓是“温柔的杀手”。如果把抗癌过程比做一场战斗,有“核”加持的核药治疗比普通治疗效果更佳。

那么,什么样的患者才能使用核药?先来说说目前国内癌症治疗的流程。从综合效果考虑,一般的癌症患者确诊后,先看能否手术治疗,若肿瘤细胞已发生转移,再根据转移情况选择放疗、化疗等。如果常规方法都试遍了还是没效果,再考虑用核药。

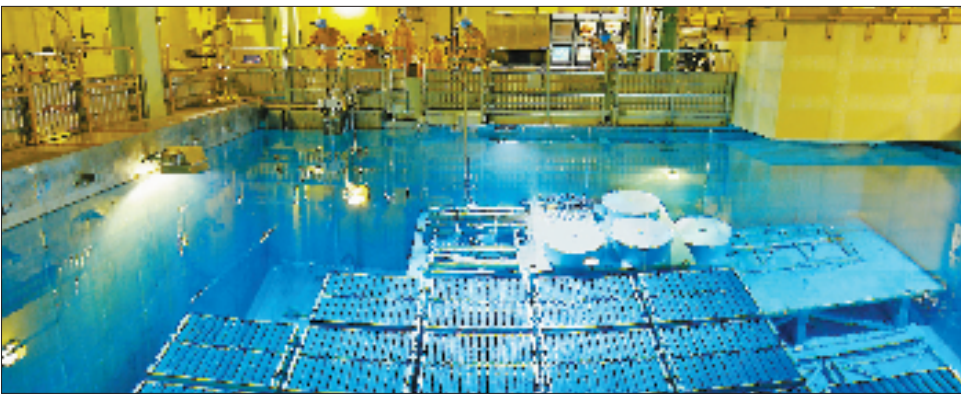
核药,为癌症晚期患者带来了一线生机。今年60岁的俞先生五年前被查出有神经内分泌肿瘤,此前经历过手术、化疗和普通靶向药物治疗,但肝、淋巴和骨转移情况仍在发生,疼痛难熬时只能用止痛药。

今年,浙江省肿瘤医院核医学科为他进行了核药临床治疗,目前已完成3个疗程。“几天前我去医院检查,肿瘤病灶明显在减小,疼痛症状也有所缓解。”向好的指标,是俞先生绝处逢生的希望。

一支由德国、意大利和西班牙的肝脏专家、肿瘤学家、介入放射学家以及核医学医师组成的研究团队曾在国际胃肠与肝病领域权威期刊《肝脏病学杂志》上发表过一项研究:325名不能接受手术的中晚期肝癌患者接受核药治疗后,存活率平均延长超过一年。

经过长期临床试验,目前全球比较常用的

我国首批商用堆生产的碳-14同位素。



同位素生产工作场景。



秦山核电工作人员将碳-14靶件入堆。

本版图片均为受访者提供

的医用同位素有8种,也就是“核弹”,它们分工明确、各司其职。比如用于治疗甲状腺癌的碘-131、用于治疗肝癌的钇-90等,现都已在国内开展临床试验和治疗。

这8种同位素保守估计每年需求量将以5%至30%的速度增长,预计到2030年需求总量将增加10倍以上。“主要还是因为癌症患者数量在逐年增加。”易贺庆说。

对标发达国家,我国现在每年利用核药诊疗的患者数并不多,一方面是核药价格实在太贵,让不少患者和家属望而却步;另一方面,我国核药还存在“卡脖子”技术难题。

核药研发和生产的前提,是有充足的医用同位素,而中国医用同位素过去几乎全部依赖进口。即便是可以自主生产的碘-131、锶-89(分别为能治疗甲状腺癌和癌症骨转移的同位素),也仅能满足国内20%的需求。

一位业内专家就曾感慨:“过去数十年,大家都在说,我们所用的这么多核药,没一个是在中国弄出来的。”

## 寻路——撕开口子,重水堆里有“钥匙”

一把钥匙开一把锁。四处找钥匙的中国人,一开始并没有想到钥匙其实就在自己手中——位于嘉兴市海盐县的秦山核电,我国仅有的两台商用重水堆(一种核反应堆类型,其特点在于使用重水作为冷却剂和慢化剂)。

东海岸,绵延的泰山脚下,两台穹顶覆盖的重水堆机组如白色巨岩耸立。寂静的外观下,巨大能量经由高压电网点亮万家灯火,如今也照亮了生命的希望。

据秦山核电副总工程师李世生介绍,目前放射性同位素的生产方式以利用加速器、研究堆、重水堆等为主,前两者产量小、成本高、供应不稳定,而重水堆在这些方面优势明显,但因其承担发电的重任,国际上还未曾使用过。

医用同位素生产是一块极难啃的硬骨头。长期以来,其核心技术都掌握在欧美国家手中。

还有人说起风凉话:核电站的主业是发电,搞好安全运行就行了。

秦山核电相关负责人态度坚定:自己干!他们相信:秦山核电的人才、技术及资源优势不比国外差,要让核电更多地支援国家建设、造福人民。

然而,这一切有多难,只有秦山人自己知道。对他们来说,彼时除了熟悉重水堆芯设计,对医用同位素技术的研发是零积累。这确实是一次巨大的挑战,当然,也是创造历史的机遇。

大家加班加点,翻阅了一摞摞资料,几乎请教遍国内相关研究院,最终于2019年,决定从应用广泛但供应严重紧缺的碳-14入手,将其作为首个医用同位素批量化自主生产项目。

形象一点解释,碳-14的生产过程是这样的——

首先要制作一根碳-14靶件。我们可以把它想象成一支细长的笔。坚硬的外壳紧密包裹着生产原料——也就是“笔芯”。只需把这支笔插入核反应堆进行辐照,原料就转变成了碳-14。

碳-14变成核药,还需经过分离、提纯、制药等工艺流程。

要知道,核反应堆是人类迄今为止最复杂的能源系统。碳-14靶件入堆后可能出现数十种状态,比如堆内压力变大、温度升高等等,而堆芯状态又关系着反应堆安全高效运行。

为此,秦山核电委托上海核工院将可行性方案修改了近百遍。历时8个月,评估报告发布,证实项目安全可行。

谈及往事,专项组负责人樊申说:“项目涉及堆芯改动,且分析论证结果需要安全局的审评认可,一个全新的事物又面临着许多意想不到的技术难题。”

按照现有技术,靶件材料无法实现100%纯度。就“杂质浓度能否下调0.000001”,专项组与靶件设计方、制造方争论了近1个月,最终把纯度提高到现有技术下的极限值。

樊申回忆,那段时间,实验室里常常灯火通明,只听见检测设备运转的声音。同时,团队联系了上百家潜在供应商,对原材料逐一进行检测分析,终于找到了一种符合条件的含氮元素的靶件材料。

还没来得及享受喜悦,用于靶件密封外壳的铝管又成为“拦路虎”。根据国内铝管厂家当时的生产能力,无法在这么短时间内供货。此时,距离计划靶件入堆时间不到半年。

专项组立即向中核北方、国核铝业、上海核工院等的专家寻求协助,有人研究如何压缩生产与供货周期,还有人加班修改图纸、审查检测报告。大家以天为单位,共同策划这件需要持续半年的事。

胜利在望!

2022年4月26日,在答复了国家核安全局提出的100多个问题后,碳-14靶件成功入堆辐照;

2024年4月20日13时48分,这批靶件出堆,意味着全球首次成功利用商用堆生产碳-14同位素,也是我国首次实现碳-14批量化生产。

秦山核电,终于撕开核药国产化的一道口子。

## 开路——“裂变”反应推动健康革命

距离碳-14批量化生产仅8个月后,秦山核电又传来好消息——

2024年12月26日,我国首个商用堆辐照生产同位素装置在秦山核电正式投运。这意味着今后反应堆无需停运,即可批量、稳定、持续生产钨-177、钇-90等用于癌症治疗的短半衰期医用同位素。

但很少有人知道,这又是一次艰辛的跋涉。

2021年,国家八部委联合发布了我国《医用同位素中长期发展规划(2021-2035年)》(以下简称《规划》),提出依靠现有反应堆资源,尽快建成短半衰期医用同位素自主生产供应的能力。

碳-14同位素半衰期有5000多年,可以趁着反应堆“年检”停堆时放入辐照和取出。但像钨-177、钇-90这些同位素,半衰期长的为几天,短的仅几小时,一旦衰变就失去了药性,所以需要在反应堆里长期加装一台生产装置,随用随取,秦山人称其为“炼丹炉”。

有了碳-14项目的经验积累,装置设计不算难题,更难的是人堆安装。根据要求,装置安装的实际位置与图纸设计的理想位置,偏差不能超过1毫米。

反应堆内辐射强度高,普通摄像头无法正常运行。如何确保精准实施操作?

2022年9月,重任交到秦山核电首席技师何少华手中。何少华擅长核电特种维修,即在高辐射环境下的检修,相关技术与装置安装原理相近。

接到任务后,何少华和团队先确定了反应堆内的安装位置,建立起安装通道模型。“好比射箭,我们从靶心的位置倒推出箭的射出轨迹,从而确定准星的位置。”何少华说,这次“射箭”必须一矢中的。

经过反复论证,大家选择“盲装”。为了确保反应堆安全高效运行,又不影响同位素辐照生产,模拟实验重复了2200多次,总共耗时近两年。

不过,医用同位素批量化自主生产,只是完成梦想的第一步。核药还未在我国大面积普及的原因之一,是80%的药企仍处于研发阶段。

为此,海盐联合科研院所、医院、企业等共建协同创新平台,开始书写“核药硅谷”的故事。同时,在距离秦山核电1公里处打造了一个占地1900亩的核技术应用(同位素)产业园,力争实现从原料生产到临床应用的全链条闭环。

全球制药巨头诺华集团也落子于此。在这里,6月底出堆的钨-177就是其生产原料,将生产全球首款用于治疗晚期前列腺癌的放射性药物。

“预计今年10月,医院就能用上产自浙江的核药了。”易贺庆说。届时,核药价格也有望大幅下降。比如,现在前列腺癌晚期患者如果选择核药治疗,全疗程下来要70多万元,如果今后用国产核药,价格可能会降到10万元以内。

《规划》中也提到,中国将积极推动符合条件的放射性药物按程序纳入基本医保支付范围。

很快,国产化核药不仅能“自给自足”,还可出口国外。这场由“国之重器”支撑的生命健康事业革命,让人翘首期待。

### ⑥ 链接

## 各显神通的医用同位素

随着现代医学的发展,越来越多的医用同位素进入临床应用。碘-131、碳-14、碘-125、钨-177、钇-90等数十种医用同位素组成一个庞大的“集团军”,成为重大疾病诊治的重要力量。一起来了解下,它们是如何“各显神通”的。

### 碘-125

碘-125半衰期60.14天,在人体内有效半衰期为41.7天,该同位素主要通过氙气靶材在反应堆中经中子辐照生成。在医疗领域,碘-125粒子植入技术可通过持续释放射线杀伤肿瘤细胞,适用于头颈部恶性肿瘤、肺癌及前列腺癌等实体瘤治疗。

### 碘-131

具有放射性的碘-131浓聚在甲状腺腺体内,衰变时释放的射线可以对甲状腺腺体产生辐射照射,从而降低甲状腺分泌甲状腺素的功能,达到治疗甲状腺功能亢进的作用。碘-131治疗能达到与甲状腺次全切除术相同的目的,因此被称为“内科甲状腺手术”。

### 碳-14

碳-14在农业、化学、医学、生物学等领域中应用十分广泛,其标记化合物可用于研究农作物的光合作用、含碳农药在土壤和农作物中的残留情况等;可用于识别化学反应的中间产物、研究反应动力学和反应途径、研究化学键的形成过程、确定化学键的断裂位置、研究催化剂中毒的原因等。在医疗领域,碳-14可用于幽门螺杆菌检测,以及观察标记的蛋白质、脂肪、氨基酸等在体内的代谢过程等。

### 钨-177

钨-177可以和多种靶向配体组合,用于诊断、监测及治疗各类癌症,相似的标志物还可在多种肿瘤类型中表达,这意味着一种放射性配体有可能用于治疗多种类型的癌症。用钨-177发射β射线进行靶向治疗,具有杀伤力强、损伤小的优点,在临床治疗“山穷水尽”的时候,可以给广大患者带来新的希望,在前列腺癌治疗中的应用尤为引人注目。

### 钇-90

在医学上,科学家们将钇-90封装进一种极小的树脂微球中(直径约20至60微米,仅为头发丝的1/3),形成“钇-90微球”。这些微球一旦被注入肿瘤供血动脉,就会精准定位到癌细胞聚集区,并释放出β射线,对肿瘤细胞进行“定向爆破”。钇-90微球主要适用于原发性肝癌(尤其是中晚期)、结直肠癌肝转移、部分神经内分泌肿瘤(NETs)肝转移三类患者。

### 锶-89

锶-89具有50.5天的半衰期,该同位素在医学领域主要应用于骨转移瘤镇痛治疗,静脉注射后优先富集于病灶部位,对前列腺癌、乳腺癌等引发的骨转移疼痛有效率超80%,疗效可持续3至6个月。此外,锶-89检测技术被用于海鲜食品安全监测,通过液闪法、质谱法等手段评估海洋环境污染状况。(本报记者 王雨红 整理)

## “看穿”身体的卓越影像技术

作为一门前沿学科,核医学正广泛应用于各个疾病的检查治疗中。这些技术最早可追溯到20世纪30年代,诺贝尔化学奖获得者乔治·查尔斯·德海韦西利用重水的示踪原理来研究金鱼与外界水交换机制。

近年来,核医学进入高速发展的分子影像时代,目前拥有两个卓越的“神器”——

单光子发射计算机断层成像术(SPECT)在评估肾功能、早期发现冠心病并预测治疗效果、诊断大脑疾病及评估神经功能,以及诊断及区分全身骨骼疾病方面,展现出了其独特的临床价值。

正电子发射计算机断层显像(PET-CT)堪称“现代医学高科技之冠”,一次检查即可同时获取病变部位的精确解剖结构与功能代谢信息,是医学影像诊断技术发展史上的革命性突破。

简单来说,传统的医学影像技术主要是给身体“拍照片”,侧重于观察器官的形状和结构。而核医学的影像技术则独辟蹊径,更像是给身体“谈心”,能够深入到身体分子水平,洞察其活动及功能。

不过,依然有不少患者谈“核”色变。他们关心的是核医学检查会不会致癌;做完检查需不需要隔离;PET-CT报告显示“代谢”高就是患癌了等等。

经过长期研究和临床试验,这两种检查使用的放射性核素剂量在安全范围内。像一次PET-CT检查接收的辐射量约7~15毫西弗,相当于高原地区生活1月的暴露量,代谢24小时后,辐射量就和手机待机差不多了。

另外,患者完成这些检查后,体内的放射性剂量已降至安全范围内,因此不用隔离。PET-CT报告提示“代谢高”,也可能与多种因素相关,如炎症、感染、良性肿瘤或其他非癌症性疾病。

更令人欣喜的是,现在核医学诊断技术还能提前发现阿尔茨海默病。阿尔茨海默病的病理学特征之一,是淀粉样蛋白在大脑内沉积形成淀粉样斑块,俗称“老年斑”。

这种“老年斑”是阿尔茨海默病诊断的标准,但它早早就会在大脑皮层里“潜伏”起来,比症状出现要早15至20年。如今,淀粉样蛋白正电子发射断层显像技术(AP-PET)能在症状出现前探测到“老年斑”,从而实现疾病的早期、无创、精准诊断。

期待未来,核医学能涌现更多新技术,来看穿我们身体的“小秘密”。(本报记者 王雨红 综合整理)