

## 诊疗一体化铽放射性核素的制备现状

赵紫宇<sup>1,2,3,4</sup>, 温 凯<sup>2,3,4</sup>, 李洪玉<sup>2,3,4</sup>, 杜 进<sup>1,3,4,5</sup>

(1. 中国原子能科学研究院, 北京 102413;

2. 原子高科股份有限公司, 北京 102413;

3. 中国核工业集团有限公司 放射性药物工程技术研究中心, 北京 102413;

4. 国家原子能机构核技术(放射性药物工程转化)研发中心, 北京 102413;

5. 中国同辐股份有限公司, 北京 100089)

**摘要:** 铽(Tb)具有四种可用于核医学的放射性同位素, 分别是  $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$  和  $^{161}\text{Tb}$ 。独特的衰变特性和相同的化学性质使得其可标记相同配体、能够形成诊断治疗核素对从而实现核医学的诊疗一体化, 在放射性显像和治疗方面具有较大的应用价值。然而, 目前只有  $^{161}\text{Tb}$  有较成熟的生产方法, 即通过反应堆中子辐照富集  $^{160}\text{Gd}$  靶制备无载体的  $^{161}\text{Tb}$ ; 其他 Tb 放射性核素则面临着生产能力和产量方面的挑战, 使得其在核医学中的应用受到限制。本文详细阐述了 Tb 放射性核素的基本特性和制备路线, 希望能为 Tb 放射性核素的研究及应用提供借鉴。

**关键词:**  $^{149}\text{Tb}$ ;  $^{152}\text{Tb}$ ;  $^{155}\text{Tb}$ ;  $^{161}\text{Tb}$ ; 制备; 核素对; 诊疗一体化

中图分类号: TL92+3; TL99

文献标志码: A

文章编号: 1000-7512(2025)04-0388-10

doi: 10.7538/tws.2024.youxian.119

## Current Status of Preparation of Terbium Radionuclides for Theranostic Applications

ZHAO Ziyu<sup>1,2,3,4</sup>, WEN Kai<sup>2,3,4</sup>, LI Hongyu<sup>2,3,4</sup>, DU Jin<sup>1,3,4,5</sup>

(1. China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;

2. HTA Co., Ltd., Beijing 102413, China;

3. CNNC Engineering Research Center of Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

4. CAEA Center of Excellence on Nuclear Technology Applications for Engineering and Industrialization for Radiopharmaceuticals, Beijing 102413, China;

5. China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100089, China)

**Abstract:** Terbium has four clinically available radionuclides for nuclear medicine applications,  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ , and  $^{161}\text{Tb}$ . Their unique decay properties and identical chemistry make it possible to prepare radiopharmaceuticals with same ligand, thus enabling the better formation of theranostic radionuclide pairs for better theranostics. They have valuable application in radionuclide imaging and therapeutic applications. However, among the Tb series radionuclides, only  $^{161}\text{Tb}$  currently has mass production method and its no carrier-added form was obtained via neutron irradiation of enriched  $^{160}\text{Gd}$  targets. Other Tb radionuclides face challenges in capacity and yield, which limit their

application in nuclear medicine. This review elaborates on the basic properties, the production routes and the latest research of the Tb series radionuclides, hoping it can provide reference for the research and application of Tb series radionuclides in China.

**Key words:**  $^{149}\text{Tb}$ ;  $^{152}\text{Tb}$ ;  $^{155}\text{Tb}$ ;  $^{161}\text{Tb}$ ; preparation; radionuclide pairs; theranostics

放射性同位素是核医学及放射性药物的基石,其在医学领域的应用最早始于19世纪<sup>[1]</sup>。多年来尤其在过去的几十年里,放射性同位素的制备及应用技术取得显著进展,核医学在癌症诊疗中所占的比例也不断提高<sup>[2-4]</sup>。根据衰变特性,不同的放射性同位素主要通过以下三种方式用于核医学的诊断和治疗,即正电子发射断层扫描(PET)、单光子发射计算机断层扫描(SPECT)和放射性核素治疗,例如: $^{68}\text{Ga}$ 用于PET显像<sup>[5]</sup>、 $^{111}\text{In}$ 用于SPECT显像<sup>[6]</sup>、 $^{177}\text{Lu}$ 用于 $\beta^-$ 治疗<sup>[7]</sup>以及 $^{225}\text{Ac}$ 用于 $\alpha$ 治疗<sup>[8]</sup>。

核医学诊疗一体化是应用不同诊断和治疗核素将显像诊断与治疗相结合,从而达到精准可视化诊断与靶向治疗的目的。这不仅要求诊断和治疗采用相同或相似的靶向配体,而且需要采用化学性质类似或同种元素的核素组成诊断/治疗核素对<sup>[9]</sup>。 $^{123}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 和 $^{131}\text{I}$ 是诊断治疗核素对的典型案例,其中 $\text{Na}^{123}\text{I}$ 或 $\text{Na}^{124}\text{I}$ 与 $\text{Na}^{131}\text{I}$ 分别用于甲状腺疾病的诊断与治疗, $^{123}\text{I}$ -MIBG或 $^{124}\text{I}$ -MIBG与 $^{131}\text{I}$ -MIBG则分别用于嗜铬细胞瘤的诊断与治疗<sup>[10]</sup>。新型核素 $^{64}\text{Cu}$ 和 $^{67}\text{Cu}$ 已在诊疗一体化中实际应用<sup>[11-12]</sup>,其中 $^{64}\text{Cu}$ -RSP-085和 $^{67}\text{Cu}$ -RSP-085可以分别诊断和治疗以前列腺特异性膜抗原(PSMA)为靶点的前列腺癌<sup>[13-14]</sup>;  $^{64}\text{Cu}$ -TETA-BN和 $^{67}\text{Cu}$ -TETA-BN则可分别对蛙皮素(BN)受体阳性的前列腺癌进行诊断和治疗<sup>[12, 15]</sup>。近年来,钷(Tb)已成为核医学领域中较有前景的元素, $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 和 $^{161}\text{Tb}$ 四种核素独特的衰变特性使其可涵盖核医学的诊断与治疗应用。Muller等<sup>[16]</sup>综述了Tb系列四种放射性核素的诊断和治疗用途,例如, $^{152}\text{Tb}$ 和 $^{155}\text{Tb}$ 可分别用于PET和SPECT显像, $^{149}\text{Tb}$ 和 $^{161}\text{Tb}$ 可分别用于Alpha和beta核素靶向治疗,而可将用于显像的 $^{152}\text{Tb}$ 或 $^{155}\text{Tb}$ 与治疗的 $^{149}\text{Tb}$ 或 $^{161}\text{Tb}$ 相结合,形成诊断治疗核素对。

Tb系列放射性核素的有效性已在临床前的动物实验中得到证实,但受限于核素的来源,临床研究开展较少<sup>[17]</sup>。目前仅无载体添加(no-carrier-

added, NCA) $^{161}\text{Tb}$ 通过反应堆辐照富集 $^{160}\text{Gd}$ 靶实现规模化商业供应<sup>[18]</sup>,其他Tb放射性核素在生产能力和产量等方面均面临很大挑战,既需要高富集度靶材(如富集度>99%的 $^{152}\text{Gd}$ ,天然丰度低,制备成本高),又需要高能粒子加速器与在线分离设施配合使用(全球此类设施的可及性有限),因此目前全球只有少数科研机构开展了除 $^{161}\text{Tb}$ 之外的Tb系列放射性核素制备研究。

本文将着重讨论Tb系列放射性核素的制备方法,简要介绍Tb放射性核素的性质及应用现状,希望能为国内Tb放射性核素的研制、规模化生产以及临床应用提供参考。

## 1 Tb系列放射性核素的性质及应用

### 1.1 Tb系列放射性核素的衰变特性

Tb系列放射性核素 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$ 和 $^{161}\text{Tb}$ 的衰变特性及临床应用列于表1<sup>[19]</sup>。 $^{149}\text{Tb}$ ( $T_{1/2}=4.12\text{ h}$ )可通过 $\beta^+$ 和电子俘获(EC)衰变最终生成 $^{149}\text{Sm}$ ,也可经过 $\alpha$ 衰变最终生成 $^{145}\text{Nd}$ ;  $^{149}\text{Tb}$ 发生 $\beta$ 衰变的分支比为83%, $\alpha$ 衰变的分支比为16.7%,具有应用于靶向阿尔法核素治疗(target alpha therapy, TAT)的潜力<sup>[20]</sup>。 $^{152}\text{Tb}$ ( $T_{1/2}=17.50\text{ h}$ )通过 $\beta^+$ 衰变和EC衰变为稳定 $^{152}\text{Gd}$ ,电子俘获衰变分支比为79.7%;  $^{152}\text{Tb}$ 还可发射 $\gamma$ 射线和X射线,以及少量转换电子和俄歇电子; $^{152}\text{Tb}$ 适用于PET显像,但其发射的 $\beta^+$ 粒子能量高且强度低,可能会对图像质量产生不利影响<sup>[19]</sup>。 $^{155}\text{Tb}$ ( $T_{1/2}=5.23\text{ d}$ ),通过100%的EC衰变为稳定的 $^{155}\text{Gd}$ ,其发射的低能 $\gamma$ 射线具有86.6 keV(32.0%)、105.3 keV(25.1%)和180.1 keV(7.5%)几种不同的能量,适合低剂量的SPECT显像<sup>[19]</sup>。 $^{161}\text{Tb}$ ( $T_{1/2}=6.96\text{ d}$ )通过100%的 $\beta^-$ 衰变为 $^{161}\text{Dy}$ ,是较有前景的 $\beta^-$ 放射性治疗核素<sup>[21]</sup>,同时其发射的俄歇和内转换电子还可提升治疗效果<sup>[22]</sup>;此外, $^{161}\text{Tb}$ 还能发射48.9 keV( $I_\gamma=17.0\%$ )和74.6 keV( $I_\gamma=10.3\%$ )的 $\gamma$ 射线用于SPECT显像<sup>[19]</sup>。

表 1 四种 Tb 系列放射性核素核性质

Table 1 Table of nuclear properties of four Tb series radionuclides

核素	半衰期	衰变模式 (分支比/%)	$E_{\alpha}/\text{MeV}$	$E_{\beta^{-},\text{av}}/\text{MeV}$	$E_{\gamma}/\text{keV}[I_{\gamma}/\%]$	临床应用
$^{149}\text{Tb}$	4.12 h	$\alpha(16.7)$ $\beta^{+}(7.1)$ EC(76.2)	3.967	0.730	165.0(26.4) 352.2(29.4) 388.6(18.4) 652.1(16.2)	$\alpha$ 治疗
$^{152}\text{Tb}$	17.50 h	$\beta^{+}(20.3)$ EC(79.7)	/	1.140	271.1(9.5) 344.3(63.5) 586.3(9.2) 778.9(5.5)	PET成像
$^{155}\text{Tb}$	5.23 d	EC(100)	/	/	105.3(25.1) 180.1(7.5) 263.2(5.3)	SPECT成像
$^{161}\text{Tb}$	6.96 d	$\beta^{-}(100)$	/	0.154	25.6(23.2) 48.9(17.0) 74.6(10.3)	$\beta^{-}$ , 俄歇、内转换电子治疗

## 1.2 Tb 系列放射性核素的应用

近年来, Tb 已成为核医学领域最有应用前景的核素, 其放射性核素  $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 、 $^{155}\text{Tb}$  和  $^{161}\text{Tb}$  涵盖了  $\alpha$ 、 $\beta^{+}$ 、 $\beta^{-}$  及电子俘获(EC)等衰变特性, 其标记的放射性药物在核医学中展现出良好的诊断显像和核素治疗应用潜力。

**1.2.1 诊断应用** 相比于  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{152}\text{Tb}$  ( $\beta^{+}$ 衰变) 一方面具有较长半衰期, 其 PET 显像可成为治疗前剂量评估的有效工具, 另一方面由于与  $^{177}\text{Lu}$  或  $^{161}\text{Tb}$  具有相同配位化学的特性, 可用于优化  $^{177}\text{Lu}$  或  $^{161}\text{Tb}$  的肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 策略。Müller 等<sup>[14]</sup> 将  $^{152}\text{Tb}$  用于标记  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC, 该标记化合物在 AR42J 肿瘤小鼠模型中表现出 PET 诊断能力, 且与治疗药物  $^{177}\text{Lu}$ -DOTANOC 具有相似的生物分布特征。Baum 等<sup>[23]</sup> 用  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC 进行了人体首次 PET/CT 显像, 结果表明, 可有效检测  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC 发现的所有神经内分泌肿瘤转移性病变, 证明了  $^{152}\text{Tb}$  的临床诊断应用潜力;  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC 还能精准量化肿瘤受体表达水平, 为后续  $^{177}\text{Lu}$ / $^{161}\text{Tb}$ -DOTATOC 的 PRRT 给药剂量个性化提供依据。

$^{155}\text{Tb}$  作为放射性镧系元素中唯一发射能量适宜的  $\gamma$  射线, 且不发射  $\beta^{+}/\beta^{-}$  粒子的核素, 适用于 SPECT 显像, 其相对较长的半衰期, 可扩大显像时间窗口, 实现多次动态显像。Schibli 等<sup>[18]</sup> 的研究表明,  $^{155}\text{Tb}$ -DOTATATE 和  $^{155}\text{Tb}$ -MD 可以分别对小鼠 AR42J 和 CCK-2 受体表达 A431 肿瘤进行 SPECT 显像。此外, 由于  $^{155}\text{Tb}$  的半衰期与叶酸类药物  $^{155}\text{Tb}$ -cm09 和抗体药物  $^{155}\text{Tb}$ -

DTPA-chCE7 的生物半衰期相匹配, 从而可以在给药数天后仍对荷 KB 宫颈癌和荷 SKOV-3ip 卵巢癌的模型小鼠进行 SPECT 显像。

**1.2.2 治疗应用**  $^{149}\text{Tb}$  ( $\alpha$ 衰变) 线性能量传递 (linear energy transfer, LET) 密度高, 可在短射程 (40~100  $\mu\text{m}$ ) 内引发密集电离, 导致肿瘤细胞 DNA 双链断裂并抑制修复能力, 从而高效杀伤微转移灶或耐药性肿瘤细胞, 具有 TAT 应用潜力<sup>[24]</sup>; 其部分正电子衰变还可被用于 PET 成像, 使药物的体内分布可视化。Müller 等<sup>[25]</sup> 采用  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 对转移性去势抵抗前列腺癌 (mCRPC) 模型小鼠进行靶向  $\alpha$  治疗, 结果表明  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617 平均肿瘤吸收剂量约为  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 的两倍; Müller 等<sup>[26]</sup> 证明  $^{149}\text{Tb}$ -cm09 可使荷 KB 肿瘤小鼠的肿瘤生长明显延迟, 存活时间增加。

$^{161}\text{Tb}$  具有  $\beta^{-}$ 、内转换电子、俄歇电子多类型的衰变模式, LET 密度是  $^{177}\text{Lu}$  的 2~3 倍<sup>[17,27]</sup>, 射线范围覆盖从单个细胞 (微米级) 到细胞团簇 (毫米级), 在小体积病灶中优势明显。临床前研究结果显示  $^{161}\text{Tb}$  标记药物比  $^{177}\text{Lu}$  标记药物能更有效地抑制小鼠肿瘤的生长<sup>[28]</sup>。Müller 等<sup>[29]</sup> 的研究表明, 在荷 KB 和荷 IGROV-1 人卵巢癌的小鼠中,  $^{161}\text{Tb}$ -cm09 拥有比  $^{177}\text{Lu}$ -cm09 更强的抗肿瘤作用, 且未观察到辐射引起的副作用。Chirindel 等<sup>[30]</sup> 首次在人体中施用  $^{161}\text{Tb}$ -SibuDAB, 并与  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T 进行对转移性去势抵抗前列腺癌 (mCRPC) 治疗效果的对比, 结果表明,  $^{161}\text{Tb}$ -SibuDAB 的肿瘤有效半衰期更长 ( $T_{1/2}=135\text{ h}$  VS  $67\text{ h}$ ), 且肿瘤吸收剂量增加 ( $D=6.5\text{ VS }2.6\text{ Gy/GBq}$ );

虽然部分重要器官吸收剂量略高(腮腺 0.5 VS 0.3 Gy/GBq, 肾脏 2.6 VS 1.2 Gy/GBq), 但是 $^{161}\text{Tb}$ -SibuDAB 的肿瘤与器官剂量比高于 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-I&T。

**1.2.3 诊疗一体化应用** Tb 放射性同位素凭借其天然诊疗配对特性, 为精准肿瘤诊疗提供了“同一靶点、同步显像-治疗”的创新方案。尽管现有文献对 Tb 放射性同位素诊疗一体化研究仍显不足, 但 $^{155}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}$  (SPECT 和  $\beta^-$  治疗联动) 组合的诊疗性能已通过动物模型得以验证。Yang 等<sup>[31]</sup> 以 AR42J 神经内分泌肿瘤荷瘤小鼠为研究模型, 证实 $^{155}\text{Tb}/^{161}\text{Tb}$  组合可通过相同配体(如 crown-TATE)实现诊疗一体化, 即利用 $^{155}\text{Tb}$  的  $\gamma$  显像实时监测 $^{161}\text{Tb}$  的  $\beta^-$  治疗效果。

**1.2.4 小结** Tb 放射性同位素的医学应用体现了其核素诊疗一体化潜力, $^{161}\text{Tb}$ ( $\beta^-$  治疗)与 $^{152}\text{Tb}$  (PET 显像)或 $^{155}\text{Tb}$  (SPECT 显像)组成诊断治疗核素对, 通过辐射类型与半衰期匹配实现精准剂量调控; $^{149}\text{Tb}$  凭借其高 LET 的  $\alpha$  衰变特性, 在 TAT 中展现出针对微转移灶的精准治疗潜力。除了核素的衰变特性外, Tb 医用同位素的应用潜力主要取决于其实际生产及市场供应能力。目前来看, $^{161}\text{Tb}$  已率先实现全球范围内的商业化供应并进入临床研究阶段, $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$  和 $^{155}\text{Tb}$  将成为最有希望实现规模化生产并进行临床转化的三种核素<sup>[19]</sup>。

## 2 Tb 系列放射性核素的制备现状

### 2.1 $^{149}\text{Tb}$ 的制备

$^{149}\text{Tb}$  主要通过加速器, 采用质子、氘、氚、 $^3\text{He}$ 、 $^4\text{He}$ 、 $^{12}\text{C}$  等粒子轰击 Gd、Eu 或 Ta 等靶材料进行制备, 其主要制备方式: (1) 通过高能质子诱导钽发生  $\text{Ta}(\text{p}, \text{x})^{149}\text{Tb}$  散裂反应, 利用同位素在线分离 (ISOL) 制备<sup>[32-33]</sup>; (2) 通过 $^{142}\text{Nd}$  ( $^{12}\text{C}, \text{xn}$ )  $^{149}\text{Dy}$  核反应及 $^{149}\text{Dy}$  衰变间接制备<sup>[34-35]</sup>; (3) 通过 $^{152}\text{Gd}(\text{p}, 4\text{n})^{149}\text{Tb}$  核反应及放化分离制备<sup>[36]</sup>; (4) 通过 $^{151}\text{Eu}(\text{He}, 5\text{n})^{149}\text{Tb}$  核反应及放化分离制备<sup>[37]</sup>。

**2.1.1 散裂反应制备** 目前应用最多制备 $^{149}\text{Tb}$  的方法是通过高能质子诱导钽散裂, 采用质量分离技术进行同位素分离<sup>[32-33]</sup>。该方法的反应截面在质子能量为 1~1.7 GeV 时达到峰值 19 mb, 制得 $^{149}\text{Tb}$  的放射性核纯度达到 99.9%<sup>[38]</sup>。

散裂法制备 $^{149}\text{Tb}$  需要高能加速器(或高能离子束源)和在线/离线分离设备组合的大型设施, 由于该设施在世界范围内的稀缺性, 只有欧洲核子研究组织 (CERN) 可采用此方法进行 $^{149}\text{Tb}$  的生产<sup>[39]</sup>。

2021 年, Duchemin 等<sup>[33]</sup> 用 1.4 GeV 质子束辐照钽箔, 散裂产物被共振激光电离后, 再使用电磁分离器按质荷比进行质量分离, 并通过植入箔片 ISOL 技术收集所需的质量数来生产 $^{149}\text{Tb}$ 。为获得高放射性核纯度的 $^{149}\text{Tb}$ , 使用阳离子树脂<sup>[20, 26, 40]</sup> 进行化学分离, 首先使用  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  淋洗液去除绝大部分铟, 再使用  $\alpha$ -羟基异丁酸 ( $\alpha$ -HIBA) 梯度洗脱镧系元素, 洗脱顺序依次为铽、钆、铕和铈, 最后用 LN3 树脂柱去除痕量铟, 0.05 mol/L 盐酸洗脱 $^{149}\text{Tb}$ 。 $^{149}\text{Tb}$  产量约 260 MBq, 放射性核纯度 > 99.8%。该方法所需质子能量较高, 而且产生的核素种类较多, 分离纯化过程较为复杂。

**2.1.2 间接法制备** 间接法核反应为 $^{142}\text{Nd}$  ( $^{12}\text{C}, \text{xn}$ )  $^{149}\text{Dy} \rightarrow ^{149}\text{Tb}$ <sup>[34]</sup>, 因其较大的反应截面而被认为是 $^{149}\text{Tb}$  最有前景的生产方法<sup>[35]</sup>。当入射粒子能量为 97 MeV 时, 反应截面可达到 446 mb<sup>[35, 41]</sup>。

Zaitseva 等<sup>[31]</sup> 报道在 FLNR 的 U-200 回旋加速器以 108 MeV 1  $\mu\text{A}$  辐照钽靶 1.25 h,  $^{149}\text{Tb}$  的产量为 2.6 MBq; 采用 KU-2 或 DOWEX 50 阳离子交换树脂将 $^{149}\text{Tb}$  从  $\text{Nd}_2\text{O}_3$  靶及其共生镧系元素中分离, 并采用 0.2~0.4 mol/L 的  $\alpha$ -HIBA 洗脱 $^{149}\text{Tb}$ 。据此模拟, 以 $^{142}\text{Nd}$  为靶材(富集度 97%), 使用 120 MeV、50~100  $\mu\text{A}$  的 $^{12}\text{C}$  离子束轰击钽靶 8~10 h, 制备出可供临床使用的 $^{149}\text{Tb}$ , 批产量可达 10~30 GBq<sup>[42]</sup>。

**2.1.3  $^{151}\text{Eu}(\text{He}, 5\text{n})^{149}\text{Tb}$  反应制备** 通过 $^3\text{He}$  粒子诱导 $^{151}\text{Eu}$  发生 $^{151}\text{Eu}(\text{He}, 5\text{n})^{149}\text{Tb}$  核反应制备 $^{149}\text{Tb}$ , 然后使用电磁同位素分离器进行质量分离生产 $^{149}\text{Tb}$ <sup>[36]</sup>。

Moiseeva 等<sup>[36]</sup> 在 U-150 回旋加速器上采用 40 MeV 的 $^3\text{He}$  粒子束流辐照 $^{151}\text{Eu}_2\text{O}_3$  靶 8 h,  $^{149}\text{Tb}$  产额为 19.4 MBq/ $\mu\text{A} \cdot \text{h}$ , 放射性核纯度为 43%。主要放射性核素杂质为 $^{150}\text{Tb}$  ( $T_{1/2}=3.48 \text{ h}$ ) 和 $^{151}\text{Tb}$  ( $T_{1/2}=17.61 \text{ h}$ ), 其中 $^{151}\text{Tb}$  占比达到 28%, 发射  $\gamma$  射线, 会对 $^{149}\text{Tb}$  显像应用产生较大影响。

**2.1.4  $^{152}\text{Gd}(\text{p}, 4\text{n})^{149}\text{Tb}$  反应制备**  $^{152}\text{Gd}(\text{p}, 4\text{n})^{149}\text{Tb}$  核反应也可用于制备 $^{149}\text{Tb}$ <sup>[37]</sup>, 该方法有较大的反



应截面(632 mb), 阈值能量为 28.4 MeV, 在 40 MeV 时达到理论最高产率 344.89 GBq/mA·h<sup>[37, 43]</sup>, 根据实验测定, 在入射能量 30~70 MeV 区间, <sup>149</sup>Tb 的产额为 2600 MeV/μA·h<sup>[43]</sup>。

虽然反应截面较大, 但是该方法的实际应用存在诸多技术难点: 首先, <sup>152</sup>Gd 的天然丰度极低(0.20%), 其富集靶材的富集度上限仅为 30%; 其次, 钷同位素的副反应严重降低了目标产物的放射性核纯度。

## 2.2 <sup>152</sup>Tb 的制备

<sup>152</sup>Tb 的制备主要有三种方式: (1) 通过高能质子诱导钽发生 Ta(p, x) <sup>152</sup>Tb 散裂反应, 利用同位素在线分离(ISOL)收集制备<sup>[16]</sup>; (2) 通过 <sup>152</sup>Gd(p, n) <sup>152</sup>Tb 核反应及放化分离制备<sup>[44]</sup>; (3) α 粒子辐照 <sup>151</sup>Eu 经 <sup>151</sup>Eu(α, n) <sup>152</sup>Tb 核反应制备<sup>[45]</sup>。

**2.2.1 散裂反应制备** 通过高能质子诱导钽发生 Ta(p, x) <sup>152</sup>Tb 散裂反应是目前高效制备 <sup>152</sup>Tb 的主要方法, 该方法的反应截面在质子能量为 1~1.5 GeV 时达到峰值 50 mb<sup>[33]</sup>。但与 <sup>149</sup>Tb 的情况类似, 该方法受到世界范围内大型设施稀缺性的限制而较难推广。

CERN 利用同位素分离装置对散裂产物进行电磁分离, 捕集质量数 152 产物的铝箔; 经盐酸溶解后, 首先采用 La<sup>3+</sup> 载体共沉淀初步分离, 随后使用 Aminex-A5 树脂吸附铽等镧系元素, 并以 pH=5.0 的 α-HIBA 溶液梯度洗脱; <sup>152</sup>Tb 产率达 80%, 活度可达 770 MBq<sup>[46]</sup>。

**2.2.2 <sup>152</sup>Gd(p, n) <sup>152</sup>Tb 反应制备** 通过 <sup>152</sup>Gd(p, n) <sup>152</sup>Tb 核反应及放化分离制备 <sup>152</sup>Tb<sup>[44]</sup>, 该核反应的反应截面峰值为 351 mb, 峰值能量为 9.0 MeV, 阈值能量为 4.8 MeV。Köster 等<sup>[44]</sup> 在 12 MeV 下辐照高富集度 <sup>152</sup>Gd 靶(99.9%), 可生产出放射性核纯度符合要求的 <sup>152</sup>Tb( <sup>153</sup>Tb 含量<1%)。此外, 通过降低质子束的能量到 10~11 MeV, 可以进一步提高 <sup>152</sup>Tb 的放射性核纯度。

受限于 <sup>152</sup>Gd 靶材天然丰度(0.20%)及商业化富集度(≤30%)低, <sup>152</sup>Tb 的放射性核纯度难以确保。基于 TALYS 核反应计算程序和 TENDL 数据库(通过结合 TALYS 程序的理论计算结果和实验数据, 提供各类核反应截面数据和衰变数据), <sup>152</sup>Gd(p, n) <sup>152</sup>Tb 反应的产额计算结果显示, 在 15 MeV 时可获得 <sup>152</sup>Tb 最大产额 63.94 GBq/mA·h。

**2.2.3 <sup>151</sup>Eu(α, n) <sup>152</sup>Tb 反应制备** α 粒子辐照 <sup>151</sup>Eu

经 <sup>151</sup>Eu(α, n) <sup>152</sup>Tb 核反应可制备 <sup>152</sup>Tb<sup>[45]</sup>。Moiseeva 等<sup>[45]</sup> 于 2021 年首次采用叠层箔技术测定了 19~60 MeV α 粒子诱发 <sup>151</sup>Eu(α, xn) <sup>155-x</sup>Tb(x=2~6) 的反应截面。研究将实验数据与 TENDL-2019 数据库进行对比, 并利用 EMPIRE-3.2.3 程序计算 <sup>152</sup>Tb 产额, 结果表明, 将入射 α 粒子能量控制在 34~42 MeV 范围内, 可使 8 h 辐照后 <sup>153</sup>Tb + <sup>151</sup>Tb 杂质含量降至 <sup>152</sup>Tb 活度的 18%, <sup>152</sup>Tb 产额可达 222 MBq/μA·h。

## 2.3 <sup>155</sup>Tb 的制备

<sup>155</sup>Tb 的制备路径主要包括: (1) 通过高能质子诱导钽发生 Ta(p, x) <sup>155</sup>Tb 散裂反应, 利用同位素在线分离(ISOL)收集制备<sup>[16, 39]</sup>; (2) 通过 <sup>155</sup>Gd(p, n) <sup>155</sup>Tb 核反应及放化分离制备<sup>[47-48]</sup>。

**2.3.1 散裂反应制备** <sup>155</sup>Tb 的制备通过用高能质子束辐照钽并结合离线或在线质量分离装置来生产。CERN 和加拿大粒子加速器中心(TRIUMF) 已采用该方法已经制备出数百 MBq 的 <sup>155</sup>Tb<sup>[16, 39]</sup>。

<sup>155</sup>Tb 分离纯化采用与 <sup>149</sup>Tb、<sup>152</sup>Tb 类似的同位素分离路线<sup>[39, 49]</sup>, 通过在 TRIUMF 加速器设施 ISAC 的 480 MeV 质子束辐照钽靶诱导散裂反应, 结合 ISOL 技术实现同位素分离。该技术采用 2300℃ 高温真空系统, 使放射性核素从靶材扩散释放, 经激光离子源电离后, 通过预分离磁铁和高分辨率质量分离器获得质量数 155 的单电荷等压束流(含 <sup>155</sup>Tb、<sup>155</sup>Dy、<sup>155</sup>Ho、<sup>155</sup>Er)。利用 <sup>155</sup>Dy(*T*<sub>1/2</sub>=9.9 h) 的衰变特性, 通过 NH<sub>4</sub>Cl 盐层溶解法直接获得高放射性核纯度 <sup>155</sup>Tb<sup>3+</sup> 溶液, 产量为 300 MBq, 放射性核纯度为 99%。相较于 CERN 的 ISOLDE 生产 <sup>155</sup>Tb 的产量 200 MBq, 该工艺通过优化束流参数和分离条件, 实现了产率提升与杂质控制。

**2.3.2 <sup>155</sup>Gd(p, n) <sup>155</sup>Tb 反应制备** 质子辐照 <sup>155</sup>Gd 经 <sup>155</sup>Gd(p, n) <sup>155</sup>Tb 核反应可制备 <sup>155</sup>Tb<sup>[47-48]</sup>, 在 10 MeV 时其最大反应截面 381 mb, 可制备放射性核纯度为 94% 的 <sup>155</sup>Tb<sup>[37]</sup>。

Vermeulen<sup>[50]</sup>, Gayoso<sup>[51]</sup> 和 Szelecsényi<sup>[52]</sup> 等利用回旋加速器, 通过质子轰击天然或富集 Gd 靶生产 <sup>155</sup>Tb。然而, 该方法需使用富集度接近 100% 的 <sup>155</sup>Gd 靶以获得高放射性核纯度的 <sup>155</sup>Tb。Moiseeva 等<sup>[53]</sup> 提出了一种通过 <sup>155</sup>Gd(p, 5n) <sup>155</sup>Dy 核反应及 <sup>155</sup>Dy 衰变产生 <sup>155</sup>Tb 的间接制备方法,

靶材为天然 Gd 靶, 产物中主要杂质为  $^{153}\text{Tb}$  (含量  $< 5.4\%$ ); 使用富集  $^{155}\text{Gd}$  靶可进一步提高  $^{155}\text{Tb}$  产量并减少杂质。

## 2.4 $^{161}\text{Tb}$ 的制备

$^{161}\text{Tb}$  的制备方式主要包括: (1) 通过反应堆中子辐照  $^{160}\text{Gd}$  靶材, 经  $^{160}\text{Gd}(\text{n}, \gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$  核反应制备<sup>[54-55]</sup>; (2) 通过电子加速器辐照天然镝靶, 经由  $^{\text{nat}}\text{Dy}(\gamma, \text{x})^{161}\text{Tb}$  核反应制备  $^{161}\text{Tb}$ <sup>[56]</sup>; (3) 通过加速器, 以  $^{160}\text{Gd}$  为靶材, 经由发生  $^{160}\text{Gd}(\text{d}, \text{n})^{161}\text{Tb}$  核反应制备<sup>[57]</sup>。

**2.4.1 反应堆制备 无载体  $^{161}\text{Tb}$**  主要通过反应堆中子辐照  $^{160}\text{Gd}$  靶, 发生  $^{160}\text{Gd}(\text{n}, \gamma)^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$  核反应实现<sup>[54-55]</sup>, 其反应截面最大值为 1.4 b, 使用富集度  $\geq 98.0\%$  的  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  靶,  $^{161}\text{Tb}$  放射性核纯度可达 99.99%, 可实现高产量制备<sup>[57-58]</sup>。该方法对靶材的化学纯度及  $^{160}\text{Gd}$  富集丰度要求高, 靶材中  $^{157}\text{Gd}$ 、 $^{158}\text{Gd}$  及  $^{159}\text{Tb}$  的含量需小于 5 ppm 以减少  $^{157}\text{Gd}(\text{n}, \gamma)^{158}\text{Gd}$ 、 $^{158}\text{Gd}(\text{n}, \gamma)^{159}\text{Tb}$  及  $^{159}\text{Tb}(\text{n}, \gamma)^{160}\text{Tb}$  等链式核反应, 降低  $^{160}\text{Tb}$  等核素杂质含量, 确保  $^{161}\text{Tb}$  的放射性核纯度  $> 99\%$ <sup>[55, 59-60]</sup>。

2011 年, Lehenberger 等<sup>[61]</sup> 在德国 FRM II 反应堆上对 40 mg  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  (富集度 98.2%) 辐照 14 d, 并进行分离纯化, 可生产 15 GBq 的  $^{161}\text{Tb}$ 。2022 年, McNeil 等<sup>[62]</sup> 在比利时核研究中心的 BR2 反应堆中对 10 mg  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  (富集度 98.2%) 的靶材辐照 7 d, 生产 7~10 GBq 的  $^{161}\text{Tb}$ 。目前从辐照  $^{160}\text{Gd}$  中分离纯化  $^{161}\text{Tb}$  采用色层分离, 主要有三种方法: 1) 大孔阳离子交换色谱法, 利用镧系元素阳离子的电荷密度差异进行分离, 其中较小、电荷密度较高的重镧系元素因强静电作用优先洗脱。采用  $\alpha\text{-HIBA}$  为淋洗液,  $^{161}\text{Gd}$  分离效率可达 90% 以上<sup>[54]</sup>。2) LN 树脂分离体系, 基于 LN 树脂的萃取色谱通过配位作用实现逆向分离, 即重镧系元素因形成更稳定的有机复合物而延迟洗脱。3) TK212/TK211 树脂分离体系, 新兴的 TK 系列树脂 (TK211/TK212) 通过混合有机磷化物萃取剂的协同作用提升分离选择性<sup>[62-63]</sup>, 其分离流程为首先在 TK212 树脂上分离 Tb/Dy 与 Gd 组分, 然后通过 TK211 树脂实现对  $^{161}\text{Tb}$  的纯化。三种分离方法优劣势对比列于表 2。

表 2  $^{161}\text{Tb}$  分离纯化方法对比  
Table 2 Comparison of three  $^{161}\text{Tb}$  separation methods

色谱柱	淋洗液	优势	劣势
强阳离子交换树脂 Sykam/AminexA5/KU-2 <sup>[54]</sup>	$\alpha\text{-HIBA}$	高分离效率 高负载能力 高辐射稳定性	商业可行性低 淋洗液浓度、pH 限制
LN/LN2/LN3 树脂 <sup>[60, 63-64]</sup>	HCl	商业可行性高 核医学适配性高	低辐射稳定性 高成本
TK211/TK212 树脂 <sup>[62]</sup>	$\text{HNO}_3$	商业可行性高 核医学适配性适中	需将硝酸体系换为盐酸体系 高成本

**2.4.2 Dy( $\gamma, \text{n}$ )  $^{161}\text{Tb}$  反应制备** 通过电子加速器辐照天然 Dy 经由  $^{\text{nat}}\text{Dy}(\gamma, \text{n})^{161}\text{Tb}$  核反应制备  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{\text{nat}}\text{Dy}$  靶材易得, 但回收率较低<sup>[56]</sup>。

2023 年, Fedotova 等<sup>[56]</sup> 探讨了用 55 MeV 电子加速器产生的伽马射线辐照  $^{\text{nat}}\text{Dy}$  生产  $^{161}\text{Tb}$  的可能性。采用萃取色谱法可从几十毫克的  $^{\text{nat}}\text{Dy}$  靶中分离  $^{161}\text{Tb}$ , 回收率为 39%,  $^{161}\text{Tb}$  的放射性核纯度  $> 92\%$  (EOB),  $^{161}\text{Tb}$  的产率为  $14.4 \times 10^3 \text{ Bq}/\mu\text{A} \cdot \text{h}$ 。

**2.4.3  $^{160}\text{Gd}(\text{d}, \text{n})^{161}\text{Tb}$  反应制备** 利用加速器通过  $^{160}\text{Gd}(\text{d}, \text{n})^{161}\text{Tb}$  核反应制备  $^{161}\text{Tb}$ , 在 13.9 MeV 该核反应的最大反应截面 13.9 mb, 在 15 MeV 时产额为  $314.24 \text{ GBq}/\text{mA} \cdot \text{h}$ <sup>[37, 65]</sup>。

2013 年, Tarkanyi 等<sup>[57]</sup> 探讨了在回旋加速器上辐照 Gd 制备  $^{161}\text{Tb}$  的可能性, 在 50 MeV 能量内, 测定了包括  $^{160}\text{Gd}(\text{d}, \text{n})^{161}\text{Tb}$ 、 $^{160}\text{Gd}(\text{d}, \text{p})^{161}\text{Gd} \rightarrow ^{161}\text{Tb}$ 、 $^{160}\text{Gd}(\text{d}, 2\text{n})^{160}\text{Tb}$  等  $^{160}\text{Gd}(\text{d}, \text{x})$  核反应的激发函数, 结果表明, 在 5~30 MeV 内, 束流 250~1000  $\mu\text{A}$ , 平均反应截面为 125 mb,  $^{161}\text{Tb}$  的产额仅为采用反应堆辐照  $^{160}\text{Gd}$  制备  $^{161}\text{Tb}$  的  $1/66.5 \sim 1/266$ , 采用加速器制备  $^{161}\text{Tb}$  的能力远不及反应堆。

**2.4.4 国内制备  $^{161}\text{Tb}$  现状** 目前, 国内已开展  $^{161}\text{Tb}$  核素的制备研究。中国工程物理研究院核物理与化学研究所依托 CMRR 堆, 以  $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$  作为辐照靶材, 在  $8 \times 10^{13} \text{ cm}^{-2}/\text{s}$  中子通量下辐

照7 d, 利用自主开发的LN和DGA多级镧系树脂分离工艺, 获得0.9 Ci的无载体 $^{161}\text{TbCl}_3$ 溶液<sup>[66]</sup>, 在国内成功生产出居里级无载体 $^{161}\text{Tb}$ <sup>[67]</sup>。中核高通也开发了无载体 $^{161}\text{Tb}$ 的制备技术<sup>[68]</sup>, 利用中国核动力设计研究院高通量反应堆, 采用10 mg富集 $^{160}\text{Gd}_2\text{O}_3$ 靶材, 在中子通量约为 $1\sim 2\times 10^{14}\text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$ 下辐照3 d, 采用双色谱柱法分离制备了8.9 mCi无载体 $^{161}\text{TbCl}_3$ , 其放射性核纯度大于99.9%, 放射化学纯度>99%。

### 3 结语

Tb系列放射性核素在核医学诊疗中的研究已经持续了数十年, $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$ 和 $^{161}\text{Tb}$ 将成为未来几年颇具应用前景的诊疗一体化核素。目前, 国际上仅 $^{161}\text{Tb}$ 的制备及规模化生产取得了重大进展, 受限于高能加速器及在线分离设施可及性等因素, 其他Tb放射性核素的制备难度较大, 还处于研究阶段。国内开展Tb放射性核素的制备及应用研究, 仍面临一系列的挑战, 需及早布局并重点推动以下工作。

(1) 加强高能加速器及在线同位素分离(ISOL)收集等基础设施建设, 探讨高放射性活度和核纯度 $^{149}\text{Tb}$ 、 $^{152}\text{Tb}$ 和 $^{155}\text{Tb}$ 制备可行性。

(2) 加强高富集度 $^{152}\text{Gd}$ 、 $^{155}\text{Gd}$ 、 $^{160}\text{Gd}$ 等前体靶材材料的制备及规模化生产工艺研究, 确保Tb系列放射性核素制备的原料稳定供应。

(3) 加强Tb与Gd、Eu等镧系元素高效分离纯化基础研究, 推动Tb放射性核素规模化制备, 提高Tb放射性核素的可及性。

(4) 加强国际合作, 共享资源、技术和经验, 开拓Tb系列放射性核素的供应渠道, 促进国内Tb标记放射性药物的研究及核医学诊疗技术的发展。

相信通过开展以上工作并取得突破, 将可在较大程度上提升Tb系列放射性核素特别是 $^{161}\text{Tb}$ 的研制及规模化生产能力, 促进其在放射性药物及核医学诊疗中的应用。

### 参考文献:

- [1] Vermeulen K, Vandamme M, Bormans G, et al. Design and challenges of radiopharmaceuticals[J]. *Seminars in Nuclear Medicine*, 2019, 49(5): 339-356.
- [2] Crişan G, Moldovean-Cioroianu N S, Timaru D G, et al. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT imaging: a literature review over the last decade[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(9): 5023.
- [3] Boccato Payolla F, Massabni A C, Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review[J]. *Eclética Química Journal*, 2019, 44(3): 11-19.
- [4] Zhang S, Wang X, Gao X, et al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 1.
- [5] Rosenkranz A A, Slastnikova T A, Georgiev G P, et al. Delivery systems exploiting natural cell transport processes of macromolecules for intracellular targeting of Auger electron emitters[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2020, 80: 45-56.
- [6] Paillas S, Ladjohounlou R, Lozza C, et al. Localized irradiation of cell membrane by auger electrons is cytotoxic through oxidative stress-mediated nontargeted effects[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2016, 25(8): 467-484.
- [7] Ku A, Facca V J, Cai Z, et al. Auger electrons for cancer therapy - a review[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2019, 4(1): 27.
- [8] Collins S M, Robinson A P, Ivanov P, et al. Half-life determination of  $^{155}\text{Tb}$  from mass-separated samples produced at CERN-MEDICIS[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2022, 190: 110480.
- [9] Bentzen S M. Theragnostic imaging for radiation oncology: Dose-painting by numbers[J]. *The Lancet Oncology*, 2005, 6(2): 112-117.
- [10] 陈跃. 我国诊疗一体化核素及放射性药物临床应用与展望[J]. *协和医学杂志*, 2022, 13(2): 187-191.  
Chen Yue. Development and prospect of theranostic medical isotopes and radiopharmaceuticals in China[J]. *Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital*, 2022, 13(2): 187-191 (in Chinese).
- [11] Qaim S M, Scholten B, Neumaier B. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2018, 318(3): 1493-1509.
- [12] Ahmedova A, Todorov B, Burdzhiev N, et al. Copper radiopharmaceuticals for theranostic applications[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 157: 1406-1425.
- [13] Krasnovskaya O O, Abramchuck D, Erofeev A, et al. Recent advances in  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -based radiopharmaceuticals [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023,

- 24(11): 9154.
- [14] Kelly J M, Ponnala S, Amor-Coarasa A, et al. Preclinical evaluation of a high-affinity sarcophagine-containing PSMA ligand for  $^{64}\text{Cu}/^{67}\text{Cu}$ -based theranostics in prostate cancer[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2020, 17(6): 1954-1962.
- [15] Zhang H, Abiraj K, Thorek D L J, et al. Evolution of bombesin conjugates for targeted PET imaging of tumors[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44046.
- [16] Müller C, Zhernosekov K, Köster U, et al. A unique matched quadruplet of terbium radioisotopes for PET and SPECT and for  $\alpha$ - and  $\beta$ - radionuclide therapy: an *in vivo* proof-of-concept study with a new receptor-targeted folate derivative[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53(12): 1951-1959.
- [17] Kostelnik T I, Orvig C. Radioactive main group and rare earth metals for imaging and therapy[J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(2): 902-956.
- [18] Müller C, Fischer E, Behe M, et al. Future prospects for SPECT imaging using the radiolanthanide terbium-155 - production and preclinical evaluation in tumor-bearing mice[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2014, 41 Suppl: e58-e65.
- [19] Van Laere C, Koole M, Deroose C M, et al. Terbium radionuclides for theranostic applications in nuclear medicine: from atom to bedside[J]. *Theranostics*, 2024, 14(4): 1720-1743.
- [20] Favaretto C, Grundler P V, Talip Z, et al. Terbium-149 production: a focus on yield and quality improvement towards preclinical application[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 3284.
- [21] Dos Santos Augusto R, Buehler L, Lawson Z, et al. CERN-MEDICIS (medical isotopes collected from ISOLDE): a new facility[J]. *Applied Sciences*, 2014, 4(2): 265-281.
- [22] Koniar H, McNeil S, Wharton L, et al. Quantitative SPECT imaging of  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$  for preclinical theranostic radiopharmaceutical development[J]. *EJNMMI Physics*, 2024, 11(1): 77.
- [23] Baum R P, Singh A, Benešová M, et al. Clinical evaluation of the radiolanthanide terbium-152: first-in-human PET/CT with  $^{152}\text{Tb}$ -DOTATOC[J]. *Dalton Transactions*, 2017, 46(42): 14638-14646.
- [24] Dekempeneer Y, Keyaerts M, Krasniqi A, et al. Targeted alpha therapy using short-lived alpha-particles and the promise of nanobodies as targeting vehicle[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2016, 16(8): 1035-1047.
- [25] Umbricht C A, Köster U, Bernhardt P, et al. Alpha-PET for prostate cancer: preclinical investigation using  $^{149}\text{Tb}$ -PSMA-617[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 17800.
- [26] Müller C, Reber J, Haller S, et al. Folate receptor targeted alpha-therapy using terbium-149[J]. *Pharmaceutics*, 2014, 7(3): 353-365.
- [27] McDevitt M R, Sgouros G, Finn R D, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides[J]. *European Journal of Nuclear Medicine*, 1998, 25(9): 1341-1351.
- [28] Baum R P, Singh A, Kulkarni H R, et al. First-in-humans application of  $^{161}\text{Tb}$ : a feasibility study using  $^{161}\text{Tb}$ -DOTATOC[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2021, 62(10): 1391-1397.
- [29] Müller C, Reber J, Haller S, et al. Direct *in vitro* and *in vivo* comparison of  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{177}\text{Lu}$  using a tumour-targeting folate conjugate[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014, 41(3): 476-485.
- [30] Chirindel A, Nicolas G P, Westerbergh F, et al. First-in-human administration of [ $^{161}\text{Tb}$ ] Tb-SibuDAB and comparative dosimetry with standard [ $^{177}\text{Lu}$ ] Lu-PSMA-I&T as part of the PROGNOSTICS phase Ia study[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2025, 52(5): 1628-1630.
- [31] Wharton L, McNeil S W, Merckens H, et al. Preclinical evaluation of [ $^{155/161}\text{Tb}$ ] Tb-crown-TATE-a novel SPECT imaging theranostic agent targeting neuroendocrine tumours[J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 3155.
- [32] Müller C, Vermeulen C, Köster U, et al. Alpha-PET with terbium-149: Evidence and perspectives for radiotheragnostics[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2017, 1(1): 5.
- [33] Duchemin C, Cocolios T E, Dockx K, et al. Production cross-section measurements for terbium radionuclides of medical interest produced in tantalum targets irradiated by 0.3 to 1.7 GeV protons and corresponding thick target yield calculations[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 625561.
- [34] Beyer G J, Miederer M, Vranjes-Durić S, et al. Targeted alpha therapy *in vivo*: direct evidence for single cancer cell kill using  $^{149}\text{Tb}$ -rituximab[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2004, 31(4): 547-554.
- [35] Sarkar S, Allen B, Imam S, et al. Production and separation of terbium-149 and terbium-152 for targeted cancer therapy[C]//Proceedings of Second international



- conference on isotopes. [S. 1.]: Australian Nuclear Association Inc, 1997: 206-211.
- [36] Moiseeva A N, Aliev R A, Unezhev V N, et al. Cross section measurements of  $^{151}\text{Eu}(^3\text{He}, 5n)$  reaction: new opportunities for medical alpha emitter  $^{149}\text{Tb}$  production[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 508.
- [37] Rahman A K M R, Awal A. Production of  $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$  from gadolinium using different light-particle beams[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2020, 323(2): 731-740.
- [38] Winsberg L. Recoil studies of nuclear reactions induced by high-energy particles. I. production of  $^{149}\text{Tb}$ [J]. *Physical Review*, 1964, 135(5B): B1105.
- [39] Müller C, Vermeulen C, Johnston K, et al. Preclinical *in vivo* application of  $^{152}\text{Tb}$ -DOTANOC: a radiolanthanide for PET imaging[J]. *EJNMMI Research*, 2016, 6(1): 35.
- [40] Borgna F, Haller S, Rodriguez J M M, et al. Combination of terbium-161 with somatostatin receptor antagonists-a potential paradigm shift for the treatment of neuroendocrine neoplasms[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 49(4): 1113-1126.
- [41] Beyer G J, Čomor J J, Daković M, et al. Production routes of the alpha emitting  $^{149}\text{Tb}$  for medical application[J]. *Radiochimica Acta*, 2002, 90(5): 247-252.
- [42] Zaitseva N G, Dmitriev S N, Maslov O D, et al. Terbium-149 for nuclear medicine. The production of  $^{149}\text{Tb}$  via heavy ions induced nuclear reactions[J]. *Czechoslovak Journal of Physics*, 2003, 53(1): A455-A458.
- [43] Steyn G F, Vermeulen C, Szelecsényi F, et al. Cross sections of proton-induced reactions on  $^{152}\text{Gd}$ ,  $^{155}\text{Gd}$  and  $^{159}\text{Tb}$  with emphasis on the production of selected Tb radionuclides[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 2014, 319: 128-140.
- [44] Köster U, Assmann W, Bacri C O, et al. Electromagnetic isotope separation of gadolinium isotopes for the production of  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{155}\text{Tb}$  for radiopharmaceutical applications[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 2020, 463: 111-114.
- [45] Moiseeva A N, Aliev R A, Unezhev V N, et al. Alpha particle induced reactions on  $^{151}\text{Eu}$ : Possibility of production of  $^{152}\text{Tb}$  radioisotope for PET imaging[J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 2021, 497: 59-64.
- [46] Allen B J, Goozee G, Sarkar S, et al. Production of terbium-152 by heavy ion reactions and proton induced spallation[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2001, 54(1): 53-58.
- [47] Favaretto C, Talip Z, Borgna F, et al. Cyclotron production and radiochemical purification of terbium-155 for SPECT imaging[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2021, 6(1): 37.
- [48] Dellepiane G, Casolaro P, Favaretto C, et al. Cross section measurement of terbium radioisotopes for an optimized  $^{155}\text{Tb}$  production with an 18 MeV medical PET cyclotron[J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2022, 184: 110175.
- [49] Cassells I, Ahenkorah S, Burgoyne A R, et al. Radiolabeling of human serum albumin with terbium-161 using mild conditions and evaluation of *in vivo* stability[J]. *Frontiers in Medicine*, 2021, 8: 675122.
- [50] Vermeulen C, Steyn G F, Szelecsényi F, et al. Cross sections of proton-induced reactions on nat Gd with special emphasis on the production possibilities of  $^{152}\text{Tb}$  and  $^{155}\text{Tb}$ [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 2012, 275: 24-32.
- [51] Gayoso R E, Sonzogni A A, Nassiff S J. ( $\alpha$ , pxn) reactions on natural gadolinium[J]. *Radiat*, 1996, 72(2): 55-60.
- [52] Szelecsényi F, Kovács Z, Nagatsu K, et al. Investigation of deuteron-induced reactions on natGd up to 30MeV: Possibility of production of medically relevant  $^{155}\text{Tb}$  and  $^{161}\text{Tb}$  radioisotopes[J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016, 307(3): 1877-1881.
- [53] Moiseeva A N, Aliev R A, Furkina E B, et al. New method for production of  $^{155}\text{Tb}$  via  $^{155}\text{Dy}$  by irradiation of natGd by medium energy alpha particles[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2022, 106: 52-61.
- [54] Moiseeva A N, Favaretto C, Talip Z, et al. Terbium sisters: current development status and upscaling opportunities[J]. *Frontiers in Nuclear Medicine*, 2024, 4: 1472500.
- [55] Gracheva N, Müller C, Talip Z, et al. Production and characterization of no-carrier-added  $^{161}\text{Tb}$  as an alternative to the clinically-applied  $^{177}\text{Lu}$  for radionuclide therapy[J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2019, 4(1): 12.
- [56] Fedotova A O, Aliev R A, Egorova B V, et al. Photonuclear production of medical radioisotopes  $^{161}\text{Tb}$  and  $^{155}\text{Tb}$ [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2023, 198: 110840.
- [57] Tárkányi F, Hermanne A, Takács S, et al. Cross-section measurement of some deuteron induced reactions on

- $^{160}\text{Gd}$  for possible production of the therapeutic radionuclide  $^{161}\text{Tb}$ [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2013, 298(2): 1385-1392.
- [58] Favaretto C. Development of terbium radioisotopes towards clinical theragnostics applications in nuclear medicine [D]. Kanton Zürich; ETH Zurich, 2023.
- [59] Fu Y, Létourneau M, Chatenet D, et al. Characterization of iodinated adrenomedullin derivatives suitable for lung nuclear medicine[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2011, 38(6): 867-874.
- [60] Aziz A. Physico-chemical characterization of the terbium-161 radioisotope through separation based on cartridge LN resin column from irradiated of enriched  $\text{Gd}_2\text{O}_3$  target[J]. *Journal of Physics: Conference Series*, 2020, 1436(1): 012097.
- [61] Lehenberger S, Barkhausen C, Cohrs S, et al. The low-energy  $\beta^-$  and electron emitter  $^{161}\text{Tb}$  as an alternative to  $^{177}\text{Lu}$  for targeted radionuclide therapy[J]. *Nuclear Medicine and Biology*, 2011, 38(6): 917-924.
- [62] McNeil S W, Van de Voorde M, Zhang C, et al. A simple and automated method for  $^{161}\text{Tb}$  purification and ICP-MS analysis of  $^{161}\text{Tb}$ [J]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2022, 7(1): 31.
- [63] Sheet P. Triskem Ln-resins. [EB/OL]. [2024-12-31].
- [64] Aziz A, Artha W T. Radiochemical separation of  $^{161}\text{Tb}$  from Gd/Tb matrix using Ln resin column[J]. *Indonesian Journal of Chemistry*, 2016, 16(3): 283.
- [65] Gadelshin V, Studer D, Wendt K, et al. Innovative medical radioisotopes for theranostic application, and how they are produced; proceedings of the Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2019) Proceedings of an International Symposium Programme and Abstracts, F, 2020 [C]. Vienna: IAEA, 2020: 47.
- [66] 赵鹏, 卓连刚, 郭啸宇, 等. 利用镧系树脂制备无载体 $^{161}\text{Tb}$ [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(6): 325-329.
- Zhao Peng, Zhuo Liangang, Guo Xiaoyu, et al. Preparation of no-carrier-added  $^{161}\text{Tb}$  by lanthanide resin[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2022, 42(6): 325-329 (in Chinese).
- [67] 彭述明, 杨宇川, 杨夏, 等. 反应堆产医用同位素及药物的创新发展研究[J]. *中国工程科学*, 2024, 26(2): 224-233.
- Peng Shuming, Yang Yuchuan, Yang Xia, et al. Innovative development of reactor-produced radionuclides and radiopharmaceuticals[J]. *Strategic Study of CAE*, 2024, 26(2): 224-233 (in Chinese).
- [68] 王茹玉, 李燕君, 曾松柏, 等. 钷-161核素的制备[J]. *同位素*, 2024, 37(4): 394-398.
- Wang Ruyu, Li Yanjun, Zeng Songbai, et al. Production of  $^{161}\text{Tb}$  radionuclide[J]. *Journal of Isotopes*, 2024, 37(4): 394-398 (in Chinese).