

硼中子俘获癌症治疗技术研究与应用进展

王盛^{1,2}, 李志峰¹, 李海鹏¹, 杨尚晖², 谢宇鹏¹, 李捷¹

(1. 西安交通大学国家医学攻关产教融合创新平台(中心), 710049, 西安;
2. 华硼中子科技(杭州)有限公司, 310000, 杭州)

摘要: 硼中子俘获治疗(BNCT)作为一种二元靶向放疗技术,以“高选择性、高效杀伤、低正常组织损伤”的特点受到广泛关注。随着紧凑型加速器中子源技术的成熟发展,BNCT正逐步摆脱对核反应堆的依赖,向临床实用化、装置小型化方向快速迈进,同时也对系统性能提出了更高要求。基于加速器的BNCT(AB-BNCT)技术高度依赖于加速器、中子转化靶以及个体化治疗计划系统三大核心子系统的协同发展。围绕上述子系统,结合西安交通大学硼中子俘获治疗技术团队的具体产品研发案例,综述了AB-BNCT系统的研究与应用进展。在高性能加速器研发方面,着重分析了射频直线加速器、回旋加速器和静电/串列加速器的特性以及在BNCT中的应用情况。在中子转换靶设计方面,重点探讨了靶系统的氢鼓泡问题和散热问题,并总结了相应的解决方案。在个体化治疗计划系统的开发方面,归纳了BNCT计划系统的研究与应用现状,全面介绍了西安交通大学硼中子俘获治疗技术团队在个性化体素模型建立与剂量验证等问题上提出的全流程自主化解决方案。展望未来,BNCT技术将朝着紧凑型、标准化及适应症拓展等方向持续深化,其发展仍需加速器物理、核技术、医学物理、药学及临床医学等多学科更紧密的交叉与融合。

关键词: 硼中子俘获治疗;加速器;中子转化靶;治疗计划系统

中图分类号: TL99 **文献标志码:** A

DOI: 10.7652/xjtuxb202604011 **文章编号:** 0253-987X(2026)04-0140-11

Advances in Research and Application of Boron Neutron Capture Therapy for Cancer Treatment

WANG Sheng^{1,2}, LI Zhifeng¹, LI Haipeng¹, YANG Shanghui², XIE Yupeng¹, LI Jie¹

(1. State Industry-Education Integration Center for Medical Innovations, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;
2. Hua Boron Neutron Technology (Hangzhou) Co., Ltd., Hangzhou 310000, China)

Abstract: Boron neutron capture therapy (BNCT) is a binary targeted radiotherapy technology that has garnered widespread attention due to its characteristics of high selectivity, efficient tumor cell killing, and low damage to normal tissues. With the mature development of compact accelerator-based neutron source technology, BNCT is progressively reducing its dependence on

nuclear reactors and advancing rapidly towards clinical utility and device miniaturization, while simultaneously imposing higher requirements on system performance. Accelerator-based BNCT (AB-BNCT) technology relies heavily on the synergistic development of three core subsystems: the accelerator, the neutron conversion target, and the individualized treatment planning system. Centering on these subsystems and incorporating specific product development cases from the BNCT research team at Xi'an Jiaotong University, this paper reviews the research and application advances in AB-BNCT systems. Regarding the development of high-performance accelerators, the characteristics and application status in BNCT of radio-frequency linear accelerators, cyclotrons, and electrostatic/tandem accelerators are analyzed. In terms of neutron conversion target design, key issues such as hydrogen blistering and thermal dissipation in the target system are discussed, and corresponding solutions are summarized. Concerning the development of individualized treatment planning systems, the current research and application status of BNCT planning systems are outlined, and a comprehensive, fully autonomous solution proposed by the Xi'an Jiaotong University BNCT research team for personalized voxel model establishment and dose verification is introduced. Looking ahead, BNCT technology will continue to deepen in the directions of compactness, standardization, and the expansion of treatment indications. Its further development will require even closer interdisciplinary integration among accelerator physics, nuclear technology, medical physics, pharmaceuticals, and clinical medicine.

Keywords: boron neutron capture therapy; accelerator; neutron-producing target; treatment planning system

癌症作为威胁人民生命健康的重大疾病,其高发率和高死亡率已成为全球治理的严峻挑战。近年来,硼中子俘获治疗(BNCT)技术逐渐成为癌症治疗研究的重要方向。该技术具有二元靶向、疗程较短、副作用小、可治疗复发性肿瘤等优势,其原理如图1所示。该技术的有效性于上世纪在反应堆中得到了初步验证,目前正随着加速器技术的发展迈入“快车道”。

我国 BNCT 技术目前形成了多点开花的繁荣局面,浙江湖州 BNCT 中心、厦门弘爱 BNCT 中心、东莞市人民医院 BNCT 中心、海南鹏博 BNCT 中心、齐鲁医院 BNCT 等标准化治疗中心建设正在加速推进中,有望在不久的将来获批上市。

本文聚焦于基于加速器的 BNCT(AB-BNCT)技术,介绍了该技术中加速器、靶系统及治疗计划系统的研发进展。

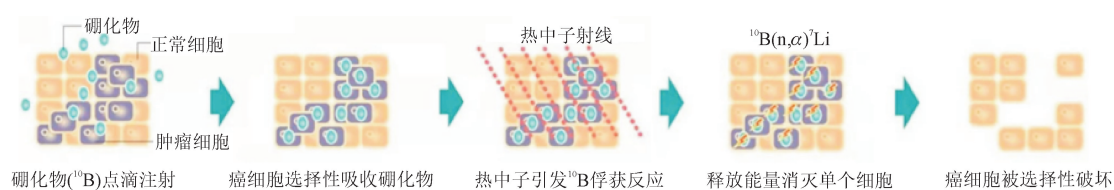


图1 BNCT 治疗原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of BNCT treatment principle

1 AB-BNCT 用小型化加速器

加速器是 AB-BNCT 的核心设备之一,用于提供一定功率的质子束,并通过轰击靶站产生中子,其稳定性直接决定了中子束流的稳定性。

表1总结了国内外部分机构 AB-BNCT 装置加速器的主要参数。随着强流加速器的发展,采用基于 $^7\text{Li}(\text{p}, \text{n})^7\text{Be}$ 核反应的装置是最新趋势,该反应具有质子束能量低、中子容易慢化的特点。

表 1 国内外部分 AB-BNCT 装置主要参数

Table 1 Key parameters of selected AB-BNCT facilities in China and abroad

机构名称(国别)	加速器类型	靶材料	能量/MeV	平均束流强度/mA
筑波大学(日本)	RFQ+DTL	Be	8.0	5
国家癌症中心(中国)	RFQ	固态 Li	2.5	20
南部东北医院(日本)	回旋	Be	30.0	2
名古屋大学(日本)	静电	固态 Li	2.8	15
赫尔辛基大学中心医院(芬兰)	静电	固态 Li	2.6	30
关西 BNCT 医疗中心(日本)	回旋	Be	30.0	1
莱尼亚罗国家核物理研究所(意大利)	直线	Be	4.0	30
A-BNCT(韩国)	RFQ+DTL	Be	10.0	8
布德克尔研究所(俄罗斯)	静电	固态 Li	2.0	10
江户川医院 BNCT 中心(日本)	RFQ	固态 Li	2.5	20
东莞 DBNCT(中国)	RFQ	固态 Li	2.8	20
厦门 BNCT 中心(中国)	静电	固态 Li	2.5	10
西安交通大学 BNCT(中国)	RFQ	固态 Li	2.8	20
莆田市妈祖 BNCT(中国)	RFQ	固态 Li	2.5	30
国家原子能科学研究院(中国)	回旋	Be	14.0	3

1.1 基于射频直线加速器的 AB-BNCT

射频直线加速器加速能量范围较广,束流强度高,束流质量好。射频四极场直线加速器(RFQ)可同时实现束流的聚束、聚焦和加速,将质子束高效率、高质量地加速至几 MeV。日本 CICS 株式会社^[1]、中国科学院高能物理研究所^[2]、西安交通大学等均选择 RFQ 结构做为驱动加速器。随着能量提高,RFQ 加速器的加速效率逐渐降低,需要在 RFQ 后使用漂移管直线加速器(DTL)继续提高能量,如常见的 Alvarez DTL 结构。日本 Ibaraki 中子医学研究中心^[3]、韩国世宗大学^[4]均采用了 RFQ + Alvarez DTL 结构作为驱动加速器。但是,射频直线加速器技术难度高,面临成本较高、射频系统复杂等缺点。

西安交通大学硼中子俘获治疗技术团队于 2021 年采用 ${}^7\text{Li}(p, n){}^7\text{Be}$ 技术路线,开始 AB-BNCT 装置(XJ/HB-BNCT)建设。XJ/HB-BNCT 通过 RFQ 加速器,将束流强度为 20 mA 的连续波质子束能量加速到 2.8 MeV。RFQ 的工作频率为 165 MHz,工作占空比为 100%,长度为 5.8 m,实物照片如图 2 所示。腔体、束流功耗分别为 125、56 kW,由 4 台功率为 70 kW 的射频固态功率源提供。目前,RFQ 加速器的物理设计、加工和束流调试已完成,可稳定产生峰值强度为 20 mA、占空比大于 65%的质子束,且功率大于 35 kW,能够满足 BNCT 的临床需求。



图 2 西安交通大学 AB-BNCT 装置 RFQ 加速器实物照片

Fig. 2 Photo of RFQ accelerator for the AB-BNCT system in Xi'an Jiaotong University

1.2 基于回旋加速器的 BNCT

回旋加速器利用恒定磁场约束带电粒子做圆周运动,同时通过高频电场在轨道间隙中反复加速粒子,实现能量提升。同步回旋加速器通过降低高频电场频率(随粒子能量提升调整)克服相对论效应,可加速至更高能量。回旋加速器结构紧凑,能够轻松地将质子束加速到几十 MeV,但束流强度通常较弱,一般小于 1 mA。

日本住友重机械工业株式会社生产并在日本南部东北医院安装了一台铍靶回旋加速器,设计指标为:能量 30 MeV、束流强度 2 mA,其实际质子束流强度的运行指标为 1 mA^[5]。2020 年 3 月 12 日,日本住友重机械工业株式会社宣布已获得日本卫生劳动福利部批准,同意其生产和销售基于加速器的 BNCT

系统 NeuCure™ System 和剂量计算程序 NeuCure™ Dose Engine。

1.3 基于静电/串列加速器的 BNCT

静电加速器利用直流高压电场产生的静电力直接加速带电粒子,能量由高压电极的电势差决定。串列加速器基于静电加速器,通过两次加速机制,利用同一高压电场实现粒子能量翻倍,突破单级静电加速器的能量限制。静电/串列加速器原理和结构简单、易于维护,但加速强流束流时比较困难,一般小于 10 mA。

2018 年秋,美国中子治疗公司为芬兰赫尔辛基大学医院安装了一台能量为 2.6 MeV、束流强度为 30 mA 的旋转锂靶直接作用静电加速器 Hyperion™。2019 年 7 月,美国中子治疗公司宣布为日本德岛医疗集团位于镰仓的湘南镰仓综合医院安装一台用于 BNCT 的 nuBeam 系统^[6]。

由我国中硼联康医疗科技有限公司联合厦门弘爱医院共同建设的加速器 BNCT 肿瘤治疗中心于 2021 年建成,采用美国 TAE 公司和俄罗斯 Budker 研究所(BINP)研制的一台串列静电加速器,提供能量为 2.5 MeV、束流强度为 10 mA 的质子束。通过轰击固态锂靶,经高致密、高纯度的 MgF_2 缓速体减速与过滤后形成所需的超热中子束,目前已成功实现了 8 mA 质子束流的加速^[7]。

2 中子转换靶

实现治疗过程中安全、稳定和高效地产生中子,是 AB-BNCT 的核心要求。靶系统作为 AB-BNCT 的核心部件,其稳定性和中子产额会直接影响到安全性与治疗效果。低能束流作用下,质子与锂反应生成的中子更有利于调节为治疗所需的超热中子,因此应用于 AB-BNCT 的加速器中子源多采用锂靶系统。

国际原子能机构在 2023 年发布 BNCT 发展文件,将氢鼓泡问题和散热问题列为加速器中子源靶系统设计和运行过程中不可忽视的关键瓶颈问题^[8]。首先,部分质子可能会穿过锂靶进入用于支撑锂层和冷却的铜基板。由于布拉格峰效应,大部分减速质子最终分布在其射程末端,将大量原子撞出原来的晶格位置,从而产生空位导致辐照损伤。此时,形成的晶格缺陷会作为氢陷阱,促使氢原子结合形成氢分子并逐渐聚集。由于铜对氢比较敏感,在铜基板中更易发生氢聚集,最终导致基板脆化膨胀,并形成明显的氢鼓泡,降低靶材的使用寿命,甚

至造成靶发生破裂或损毁。而对于 AB-BNCT 所使用的锂靶系统,为了达到治疗所需的热/超热中子通量,必须提高质子束流强度,因此氢鼓泡现象发生概率显著提高。其次,由于锂在较低能量下具有较高产额是其独特优势,但若要提高中子源通量,增大束流强度是最为可行而有效的方法,但锂的熔点(180°C)却又限制了束流强度的上限。因此,高功率束流下的锂靶冷却仍旧是国际研究难点,也是制约中子锂靶实现更高中子通量的主要原因。

2.1 氢鼓泡问题

Bayanov 等进行了加速器中子源锂靶系统的设计,发现靶材表面鼓泡和靶材诱导活性会缩短靶材寿命^[9]。Bykov 等在俄罗斯 Budker 研究所研制的真空绝缘串列加速器中,采用能量为 2.3 MeV 的质子轰击锂靶(锂层厚度为 $1\sim 84\ \mu\text{m}$),发现靶表面发生了鼓泡,导致锂靶中子产额降低^[10]。美国印第安纳大学的小型加速器中子源 LENS 靶系统的直径为 5.08 cm,采用 13 MeV 高功率质子脉冲束轰击可产生中子。为了消除铍内部质子的积聚,将铍盘厚度设置为 1.2 mm,可使质子完全穿过靶并停在冷却水中。但在运行过程中,靶系统仍然出现了氢脆现象,致使铍靶破裂,冷却水进入真空室导致靶系统失效故障^[11]。Wang 等曾报道过清华大学小型加速器中子源 CPHS 铍靶出现了由质子束引起的靶损伤问题^[12]。

在反应层(锂或铍层)和铜基体之间引用氢扩散层,旨在减速并阻止穿过锂层后仍具有一定能量的质子,从而起到扩散及容纳氢原子的作用。这样不仅可以避免入射质子在铜基板中产生的辐照损伤和沉积,同时也减少了氢原子在铜基板中的聚集。氢原子的扩散过程决定了辐照过程中氢在金属中的空间分布。具有高氢扩散系数的材料可促进氢在材料内部的扩散,使得氢原子在靶内部重新分布,降低氢原子局部浓度,防止其超过材料的氢脆极限,因此可作为氢扩散层的备选材料^[13]。钒、钽、钯等材料的氢扩散系数相较于铜高 3~5 个数量级,作为氢扩散层材料具有一定优势。

目前,大部分研究针对块体材料中质子轰击产生的氢脆,通过焊接等方式将较厚的金属箔与基板结合,但这会给冷却系统的设计带来挑战^[13]。西安交通大学硼中子俘获治疗技术团队针对这一挑战,设计了如图 3 所示的多层复合结构靶系统。该体系由防氧化层、锂层、氢扩散层和铜基板构成,通过磁控溅射与表面改性技术的协同优化,成功实现了微

米级氢扩散层的均匀、稳定沉积^[14]。此外,该团队通过束斑均匀化等工艺调控,显著提升了材料的抗氢损伤性能,使得靶系统在连续运行 150 h 后仍未出现氢鼓泡现象^[15]。

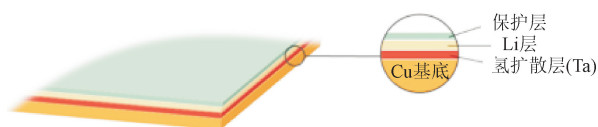


图 3 西安交通大学 AB-BNCT 装置的靶系统结构示意图
Fig. 3 Schematic diagram of target system structure of the AB-BNCT facility in Xi'an Jiaotong University

2.2 散热问题

锂靶工程化应用的技术壁垒及难点在于:使用场景中应在尽量提高中子品质的同时实现靶的稳定运行。针对锂靶的不同状态,主要分为液态锂靶方案、固定锂靶方案和旋转锂靶方案。

2.2.1 液态靶冷却方案

在以色列 SARAF 加速器项目中,Paul 等采用基于液态锂靶的设计思路^[16],使得系统可承受住能量为 2.5 MeV、束流强度为 20 mA 的质子束所产生的高热负荷。为使锂保持液态状态,其温度被加热至约 200 °C,通过锂循环系统持续泵送,并在束斑区域形成一层具有弧形特征的锂帘。该结构不仅提升了流动速度,还有效压缩了束靶入流面积,从而降低了局部热堆积风险,避免了固态锂在高功率条件下的相变破坏。

东京工业大学的加速器中子源设施同样采用液态锂帘作为中子源,先将锂加热到 220 °C,然后通过电磁泵将液态锂流动速度提高到 30 m/s,再将整套靶系统真空压力控制在 10^{-4} Pa。此时,液体膜从上到下流动,宽度为 45~50 mm,长度为 50 mm,实现高功率下的高中子产额^[17]。

2014 年,东京大学 Kobayashi 团队开展了关于流动型液态锂膜在中子靶应用中可行性的实验研究。实验采用能量为 3 MeV、束流强度为 20 mA 的质子束,束斑直径为 30 mm。所使用的液态锂形成厚度约为 0.6 mm、边长为 50 mm 的稳定薄膜结构。研究测试了 220 °C 和 250 °C 工作温度下,当锂流动速度达到 30 m/s 时,该液膜在连续运行中的稳定性良好,显示出液态锂靶在该参数条件下具备较好的工况适应性^[18]。

2.2.2 固态固定靶冷却方案

日本名古屋大学设计的锂靶厚度为 140 μm ,镀

有钽作为防起泡层,为应对高达 $6.6 \text{ MW}/\text{m}^2$ 的热功率密度,采用冷却微通道设计以便及时带走热量^[18]。为进一步提高锂靶的冷却效率,2021 年,日本名古屋大学在已有的冷却通道研究基础上,开发了一种高效散热技术,在流道的散热侧使用 V 型交错肋,并采用电子束实验确定该技术的性能优劣。相较于简单光滑通道,上表面带有 V 型交错肋冷却板流道的散热性能提高了一倍。通过模拟计算,得到的带 V 型交错肋冷却通道的平均传热系数为 $1.8 \times 10^5 \text{ W}/(\text{m}^2 \cdot \text{K})$,约为光滑冷却通道平均传热系数的 2.4 倍,努塞尔数增加至光滑通道的 2.6 倍。该研究结果表明,肋状通道适用于冷却中子源锂靶^[19]。

2008 年,Willis 设计了一种锥形固态锂靶结构^[20],并被日本 CICS 癌症治疗中心作为参考^[21]。该结构以铜材料为承载基底,在内部引入多通道螺旋冷却流道系统,用以支持热功率约为 50 kW 时的有效散热。为降低靶面气泡生成风险,在锂层与铜层之间引入钼金属作为抗氢脆过渡层。仿真结果表明,当冷却水流量约为 1.2 kg/s 时,靶内锂温度可稳定控制在 150 °C 以下,且此时流体系统的压降维持在 17 kPa 内,表明该冷却方案在高热负荷工况下具备良好的可行性。

在靶系统的设计中,比利时 IBA 公司选用能量为 2.8 MeV、束流强度为 20 mA 的质子束,可在靶表面形成约 56 kW 的总热沉积功率。为有效控制单位面积热负荷,引入扫描磁场对束斑进行展宽处理,并将锂层设为倾斜布置,使得靶面功率密度维持在 $450 \text{ W}/\text{cm}^2$ 以内。为保障散热性能,铜基底内部设计了微通道结构,其中冷却水的平均流动速度约为 10 m/s,总体流量近 20 L/min,锂层厚度设为 55 μm 。模拟结果显示,靶内锂材料的最高温度维持在 120~130 °C,未超过其熔点温度 180.5 °C,表明整体热控设计能够满足运行需求^[22]。

2014 年,Kamada 在中子源靶体的冷却结构设计中引入一种带有翅片的通道优化方案。该方案通过重新调整冷却水进出口的位置及质子束的入射路径,使得翅片结构分布更合理,从而有效压缩了水冷层的厚度,进一步减轻了水层对中子能谱的热化影响,提高了系统中子的效率。为避免氢脆发泡,该方案采用 CrN 作为防氢脆层。试验结果表明:能量为 3 MeV、束流强度为 0.5 mA,即功率为 1.5 kW 时,采用的翅片靶方案能有效将靶体温度降至 180 °C 以下^[23]。

除上述研究外,俄罗斯 Budker 核物理研究所^[24]、古巴核技术与发展应用中心、日本名古屋大学^[25]、英国伯明翰大学等机构相继研发了固态固定靶^[26]。如图4所示,西安交通大学李晓博设计了边缘冷却锂靶结构,使得束流辐照区域不含水层,有效避免了靶中水层对中子的慢化作用,减少了快中子占比。质子辐照区域通过铜的高传热特性,将热量传至边缘后再用冷却水带走,最终使得靶能够承受功率为750 W的高斯质子束辐照,且锂的最高温度低于熔点^[27]。

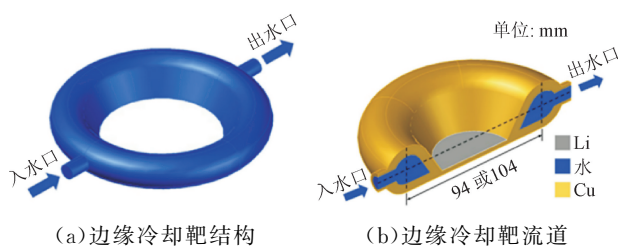


图4 西安交通大学边缘冷却靶结构及流道模型

Fig. 4 Design of edge-cooling target system and flow channel model in Xi'an Jiaotong University

2.2.3 旋转靶冷却方案

相较于固定靶,旋转靶或移动靶的作用相当于扩大靶的受辐照面积,虽然单位时间内的瞬时辐照面积可认为是不变的,且瞬时热功率密度不变,但平均热功率密度却因辐照面积的增大而下降。相较于液态靶真空和屏蔽问题的复杂性,采用旋转靶使得靶能够承受更高的束流强度,以达到更高的中子产额。

旋转锂靶不仅需要考虑锂的热负载承受上限,还需要考虑旋转靶设备在正常运行中的安全性,因此对靶的机械性能有着更高要求。虽然旋转靶可实现更高的中子产额,但由于其工程问题繁杂,目前只有中国国科中子公司和欧洲散裂中子源(ESS)西班牙毕尔巴鄂分支机构提出了设计方案。然而,随着应用领域不断扩展,对加速器中子源的中子产额需求日益增长。在此背景下,旋转靶技术的可行性与优势值得深入探讨。

3 治疗计划系统软件

在BNCT中,中子在人体内发生核反应,进而杀伤肿瘤。因此,对照射部位所受辐射剂量的精确评估对BNCT的安全运行具有重大意义。治疗计划系统(TPS)以剂量计算引擎为核心部件,评估患者病灶附近组织所受的辐射剂量,并根据患者病灶

处的硼浓度和照射有效剂量确定治疗方案^[28],在BNCT的临床应用中占据关键地位。

3.1 BNCT-TPS 系统研发

在制定BNCT放射治疗计划时,需基于患者肿瘤的精确影像学(如CT/MRI)评估和剂量学计算,确定硼药的最佳给药浓度、中子注量率及照射时间等关键参数。同时,需通过BNCT-TPS模拟计算患者体内的剂量分布,以评估治疗方案的可行性和安全性。因此,BNCT-TPS的主要功能可分为3个方面:①读取患者医学图像,并依据医学图像构建患者三维模型;②设定照射条件和硼药浓度等治疗计划参数,模拟中子束照射过程,计算患者三维模型内的剂量分布;③后处理并显示剂量计算结果,根据剂量计算结果分析治疗计划的可行性。BNCT-TPS的通用流程与结构如图5所示。基于该通用流程或简化流程,国内外多家BNCT研发机构开发了多款BNCT-TPS软件系统。

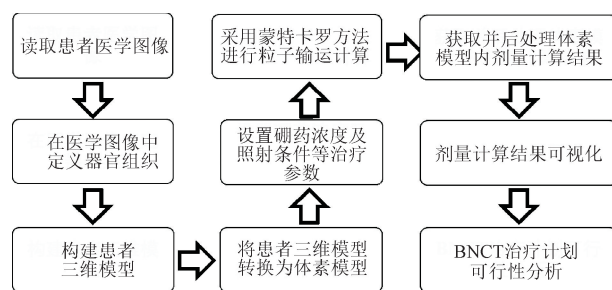


图5 BNCT-TPS的结构及应用流程

Fig. 5 Structure and application process of BNCT-TPS

NCTPlan是由美国哈佛大学和麻省理工学院于20世纪90年代联合开发的BNCT-TPS。美国麻省理工学院、阿根廷国家原子能委员会的研究团队曾分别采用该软件对MITR研究堆和RA6反应堆开展BNCT临床试验^[29]。该系统最初基于Macintosh平台开发,因此也被称为MacNCTPlan。2002年,阿根廷国家原子能委员会联合美国哈佛医学院和麻省理工学院开发了新版计算机端NCTPlan。新版本实现了剂量等值线在CT图像两个正交面的叠加显示,且可随切面方向实时变化;同时,改进了剂量体积直方图的计算方法,显著提升了剂量等值线的可视化效果^[30]。

1999年,美国蒙大拿州立大学联合Idaho国家工程与环境实验室对早期BNCT治疗计划软件进行改进,开发了放疗模拟环境(SERA)的BNCT-TPS。该TPS已被应用于多个BNCT设施中,如京都大学研究堆研究所、芬兰赫尔辛基大学医院

等^[31]。SERA 采用自主研发的蒙特卡罗引擎 SeraMC 进行剂量计算,并结合计算结果绘制二维等剂量曲线、剂量深度曲线和剂量体积直方图。SeraMC 采用快速几何射线跟踪法,通过规避射线轨迹与材料界面的交点计算,在保证计算精度的同时显著提升了效率。相较于传统输运算法,SeraMC 采用多群截面数据而非连续能量截面数据,计算速度提升了 5~10 倍,但准确性有所降低。

为了在 BNCT 临床试验中进行更精准的剂量计算并制定治疗计划,日本原子能研发机构于 1999 年着手开发 JCDS 软件的 BNCT 治疗计划系统,并在 2001 年用于 JRR-4 研究用核反应堆的临床试验^[32]。该机构在 JCDS 软件的基础上开发了 JCDS-FX 系统,采用蒙特卡罗引擎 PHITS 替换了原来的 MCNP 引擎,可进行中子、光子、质子和重离子的输运计算。与此同时,该系统创新性地引入 PET 影像分析功能,可获取患者体内的硼浓度分布。在构建患者体素模型时,支持分辨率为 1 mm^3 的体素网格以进行更精确的计算。基于 JCDS,日本筑波大学 BNCT 研究团队于 2011 年研发了筑波计划 Tsukuba Plan^[33]。

意大利比萨大学 BNCT 研究小组 DIMNP 与 JRC 欧盟委员会自 1996 年以来联合开发的 BDTPS 治疗计划系统,是首个考虑患者体内实时宏观硼浓度分布、将 PET 图像应用于剂量计算的 BNCT-TPS。DIMNP 研究小组早期开发了一种名为 CARONTE 的工具,可通过读取 PET 图像获取患者体内的不均匀硼浓度分布,并在蒙特卡罗计算中应用硼浓度分布数据,以获取患者体内剂量分布。基于 CARONTE 工具,该研究小组开发出具有完整治疗计划系统功能的 BDTPS^[34]。为了使硼浓度分布与患者三维模型能够完美匹配,需要特别注意 CT 和 PET 扫描的耦合,这也促进了 PET-CT 组合机在 BNCT 中的应用。

为了能在 THOR 反应堆内进行临床试验,台湾清华大学 BNCT 研究小组开发了名为 THORPlan 的 BNCT-TPS。自 2010 年以来,该研究小组已采用 THORPlan 在 THOR 反应堆中开展了治疗复发性头颈癌的临床试验。系统采用三模块化设计,在计算精度方面展现出显著优势^[35]。THORPlan 采用特别的材料分组法和体素重建法,大大提高了计算精度,尤其是对于成分不均匀的区域。有研究者将 MCNP-4C 的计算结果作为标准值,与 THORPlan、SERA 和 NCTPlan 的剂量计算结果进行对比。数据

分析结果表明,SERA 计算得到的热中子通量比标准值高 2%~5%,NCTPlan 计算得到的热中子通量比标准值低 4%~9%,而 THORplan 计算得到的剂量结果与标准值基本吻合,误差小于 3%。

NeuCure[®] Dose Engine 剂量计算程序是 2020 年 3 月日本住友重机械工业株式会社经日本卫生劳动福利部批准,专门为 AB-BNCT 开发的 BNCT-TPS。该 TPS 于 2020 年 6 月 1 日被批准用于无法手术切除的、局部晚期的和复发的头颈癌治疗,是世界上首个被批准用于 BNCT 临床试验的 BNCT 剂量计算程序^[36]。在进行粒子输运计算时,NeuCure[®] 首先根据 RayStation 放射治疗计划系统输出的 DICOM 文件,构建出体素为 3 mm^3 的模型;然后,采用 PHITS 程序模拟中子和光子的输运过程,获得患者体素模型内的中子及光子通量,并使用相应的 KERMA 因子及剂量转换因子获取剂量计算结果;最后,将结果再次传输回 RayStation 系统中,绘制剂量深度曲线、等剂量曲线和剂量体积直方图,以便于用户评估该治疗计划。

NeuMANTA 是我国中硼医疗开发的专门用于 AB-BNCT 的治疗计划系统,已安装在我国首家 AB-BNCT 中心——厦门弘爱医院 BNCT 中心,并在 2021 年 8 月应用于一系列临床前动物实验,在 2022 年 9 月应用于首个由研究者发起的人体临床试验^[37]。NeuMANTA 采用自主研发的蒙特卡罗计算引擎 COMPASS 进行剂量计算,在构建患者体素模型时,系统默认将图像内的 1 个像素设置为 1 个体素。为了在保证剂量计算精度的前提下显著减少计算时间,COMPASS 采取多种优化方式,在使用单个 CPU 进行计算时,计算效率是 MCNP6 的 2~3 倍,两者计算结果的偏差最大在 3% 左右,得到的剂量分布与 MCNP6 基本一致。

HealingBeam_TPS 是由我国华硼中子科技有限公司(HBNCT)与西安交通大学联合开发的 AB-BNCT 治疗计划系统^[28]。HealingBeam_TPS 支持 CT/MRI/PET 多模态 DICOM 影像融合,通过 MRI 清晰边界自动勾画头颈部肿瘤区域,结合 PET 获取 ^{18}F -BPA 分布构建硼浓度模型。其采用拥有自主知识产权的蒙特卡罗引擎进行粒子输运计算,在构建体素模型时可将图像中至少 1 个像素设置为 1 个体素,以实现更准确的计算。有研究表明,蒙特卡罗引擎的剂量计算结果与 MCNP 计算得到的参考结果总体一致,偏差小于 3%。为了尽可能缩短计算时间,蒙特卡罗引擎对体素模型采用快速蒙特

卡罗输运算法,其效率比传统蒙特卡罗算法高3倍左右。此外,蒙特卡罗引擎采用特殊的并行模式,减少了中央处理器之间的数据交换,从而提高了计算效率。在生物等效剂量计算中,HealingBeam_TPS开发了相对生物学效应模型。该模型基于微剂量学,考虑过度杀伤效应的饱和参数,通过细胞矩阵模拟,充分考虑了细胞内和细胞间B-10浓度的不均匀性。此外,还增加了剂量率常数,以考虑长期照射下剂量率对模型的影响。与传统的生物剂量评估方法相比,该模型可更准确地计算出不同含硼化合物和不同深度对应的生物剂量。

3.2 BNCT-TPS的实验验证

目前,BNCT剂量测量主要依赖多种方法的组合,以应对其复杂的多组分剂量特性。常用剂量测量手段包括活化箔法^[36,38]、热释光剂量计^[39]、闪烁体探测器^[40]、二维平面剂量测量方法^[41-42]、三维剂量探测方法^[43-44]等。中子剂量计和伽马剂量计常被联合使用,以区分不同组分的贡献并校准总剂量。通过上述多样化的测量手段,能够准确测量BNCT各组分的剂量,从而优化治疗计划,并提高疗效与安全性。

BNCT-TPS的计算结果高度依赖于输入参数(如中子源特性、组织元素组成及硼分布模型)以及所采用的物理模型(包括核截面数据与输运算法),因此不可避免地存在一定程度的不确定性。如果缺乏独立的实验验证,TPS在临床应用中可能产生系统性偏差,导致肿瘤区剂量不足或正常组织剂量超限,从而对治疗的安全性及有效性造成潜在风险。因此,开展TPS结果的独立剂量学验证不仅是BNCT质量保证与质量控制的核心内容,同时也是符合国际放射治疗规范的必要条件。

在现有研究与临床实践中,BNCT-TPS的验证通常依赖于物理模体与实验测量相结合的方法。其中,水模体和组织等效模体是最常用的实验平台^[45]。通过在几何结构与成分已知的模体中布置剂量探测器,获取实测剂量分布,并与TPS的预测结果进行对比。该方法可评估TPS在模体中的计算准确性,为BNCT临床实施提供可靠的物理依据与质量控制保障。

Hu研究团队^[36]采用水模体、金丝活化法以及热释光探测器开展实验,将测量得到的中子通量和 γ 射线剂量率与模拟计算结果进行比较,验证NeuCure[®]剂量引擎计算的准确性和可靠性。同时,采用人体头部仿体进行剂量分布测试,结果与

BNCT治疗计划系统SERA和自主开发的蒙特卡罗剂量计算程序高度吻合。Koivunoro等^[46]在FiR1超热中子束流下,采用圆柱形水模体和头部仿真模体,对SERA的计算结果进行验证。使用金丝和锰箔活化法进行测量,TPS计算结果与测量结果的偏差集中在2%~13%。Wang等^[47]设计了由4种材料(聚甲基丙烯酸甲酯、磷酸钙、空气和硼酸)构成的圆柱形模体,模拟皮肤、颅骨、脑组织及内部空腔与肿瘤的头颈部结构,采用金丝活化法对其进行测量,结果与其研究团队自研的TPS结果吻合良好。上述实验均表明:将物理模体测量与TPS预测的系统进行对比,可有效评估BNCT-TPS在不同几何、组织条件下的剂量学准确性及可靠性,为临床应用提供一定依据。

4 结论与展望

本文全面梳理了AB-BNCT系统三大核心子系统——加速器、中子转化靶以及个体化治疗计划系统的研究与应用进展。其中,射频直线加速器由于加速能量范围较广,束流强度高,束流质量好,已成为研发高功率AB-BNCT系统极佳的备选方案。中子转换靶的设计也逐渐成熟,氢鼓泡与靶体散热问题都在一定程度上得到了解决,能够满足临床长时间照射的需要。BNCT计划系统的开发日渐完善,计算速度快、计算精度高的个性化计划系统已初具雏形,通过与实验验证工作的相互印证,将进一步提升计划设计的精准度。

经过国内外研究机构的努力攻关,硼中子俘获癌症治疗技术取得了长足进步。尤其是近些年加速器束流调控技术的进步,使得加速器驱动的硼中子俘获癌症治疗技术发展迅猛,并将很快进入规模化临床应用阶段。为降低该技术的部署难度,加速器中子源装置的小型化必不可少;为加快该技术的部署速度,加速器中子源装置的低成本化非常重要;为缩短中子照射时间,提升中子机头出口超热中子通量尤为必要;为减少人为操作失误和提升设备周转率,整机系统的智能化控制水平仍需提升。小型化、低成本、高通量、智能化是加速器驱动的硼中子俘获癌症治疗技术的长期发展方向。

在此背景下,西安交通大学王盛教授团队联合国内数家顶级医院和企业成立西安交通大学-湖州中子实验室,共同攻克了紧凑型加速器中子源、长寿命锂靶等“卡脖子”技术,推动全国首个全流程自主

知识产权的加速器 BNCT 设备完成动物实验,预期 2026 年开启临床试验阶段。这一实践彰显了西安交通大学以国家需求为导向、以学科交叉为纽带、以平台赋能为支撑的产教融合特色,为服务健康中国战略提供了可复制的“交大方案”。

参考文献:

- [1] KUMADA H, MATSUMURA A, SAKURAI H, et al. Project for the development of the linac based NCT facility in university of Tsukuba [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2014, 88: 211-215.
- [2] 欧阳华甫, 肖永川, 刘盛进, 等. BNCT 加速器设计和调试 [J]. *白城师范学院学报*, 2020, 34(2): 1-9.
OUYANG Huaifu, XIAO Yongchuan, LIU Shengjin, et al. Designing and commissioning of BNCT accelerator [J]. *Journal of Baicheng Normal University*, 2020, 34(2): 1-9.
- [3] SATO M, FANG Zhigao, FUKUDA M, et al. Commissioning status of the Linac for the iBNCT project [C]//*Proceedings, 29th Linear Accelerator Conference, LINAC2018*. Geneva, Switzerland: JACoW Publishing, 2019: 174-176.
- [4] BAE Y S, KIM D S, SEO H J, et al. Advances of LINAC-based boron neutron capture therapy in Korea [J]. *AAPPS Bulletin*, 2022, 32(1): 34.
- [5] TANAKA H, SAKURAI Y, SUZUKI M, et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS) [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69 (12): 1642-1645.
- [6] KREINER A J, CASTELL W, DI PAOLO H, et al. Development of a tandem-electrostatic-quadrupole facility for accelerator-based boron neutron capture therapy [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69(12): 1672-1675.
- [7] BIKCHURINA M I, BYKOV T A, VERKHOVOD G D, et al. Evolution of accelerator based neutron source VITA [J]. *Physics of Particles and Nuclei Letters*, 2025, 22(4): 807-810.
- [8] IAEA. *Advances in boron neutron capture therapy* [M]. Vienna, Austria: IAEA, 2023.
- [9] BAYANOV B, BELOV V, TASKAEV S. Neutron producing target for accelerator based neutron capture therapy [J]. *Journal of Physics: Conference Series*, 2006, 41(1): 460-465.
- [10] BYKOV T, GOLOSHEVSKII N, GROMILOV S, et al. In situ study of the blistering effect of copper with a thin lithium layer on the neutron yield in the $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ reaction [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research: Section B Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2020, 481: 62-81.
- [11] RINCKEL T, BAXTER D V, DOSKOW J, et al. Target performance at the low energy neutron source [J]. *Physics Procedia*, 2012, 26: 168-177.
- [12] WANG X, XING Q, LOONG C K, et al. Delivery of 3-MeV proton and neutron beams at CPHS: a status report on accelerator and neutron activities at Tsinghua University [J]. *Physics Procedia*, 2014, 60: 186-192.
- [13] ASTRELIN V T, BURDAKOV A V, BYKOV P V, et al. Blistering of the selected materials irradiated by intense 200 keV proton beam [J]. *Journal of Nuclear Materials*, 2010, 396(1): 43-48.
- [14] XIE Yupeng, SUN Qiuyu, HU Yaocheng, et al. Effect of magnetron sputtering power on structure and properties of Ta films on Cu substrate of neutron production target for accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) [J]. *Vacuum*, 2024, 219 (Part A): 112678.
- [15] HU Yaocheng, JIANG Quanxu, XIE Yupeng, et al. Properties analysis on interlayer within lithium target and its beam uniformity for accelerator-based boron neutron capture therapy [J]. *Journal of Instrumentation*, 2024, 19(9): P09002.
- [16] PAUL M, ARENSHTAM A, HALFON S, et al. A high-power liquid-lithium target (LiLiT) for neutron production [J]. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2015, 305(3): 783-786.
- [17] KIYANAGI Y, SAKURAI Y, KUMADA H, et al. Status of accelerator-based BNCT projects worldwide [C]//*AIP Conference Proceedings*. Melville, NY, USA: AIP, 2019: 050012.
- [18] KOBAYASHI T, MIURA K, HAYASHIZAKI N, et al. Development of liquid-lithium film jet-flow for the target of $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ reactions for BNCT [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2014, 88: 198-202.
- [19] YOSHIHASHI S, TSUNEYOSHI T, TSUCHIDA K, et al. High heat removal technique for a lithium neutron generation target used for an accelerator-driven BNCT system [J]. *Journal of Instrumentation*, 2021, 16(4): P04016.
- [20] WILLIS C, LENZ J, SWENSON D. High-power lithium target for accelerator-based BNCT [C]//*Proceedings of LINAC08*. Victoria BC, Canada: AIP, 2008: 223-225.
- [21] NAKAMURA S, IGAKI H, ITO M, et al. Characterization of the relationship between neutron produc-

- tion and thermal load on a target material in an accelerator-based boron neutron capture therapy system employing a solid-state Li target [J]. *PLoS One*, 2019, 14(11): e0225587.
- [22] FORTON E, STICHELBAUT F, CAMBRIANI A, et al. Overview of the IBA accelerator-based BNCT system [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2009, 67(7/8S): S262-S265.
- [23] KAMADA S, TAKADA M, SUDA M, et al. Development of target system for intense neutron source of p-Li reaction [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2014, 88: 195-197.
- [24] BAYANOV B, KASHAEVA E, MAKAROV A, et al. A neutron producing target for BINP accelerator-based neutron source [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2009, 67(7/8S): S282-S284.
- [25] HONDA S, YOSHIHASHI S, TOMITA S, et al. Development of a sealed Li target as an accelerator-driven neutron source for Boron neutron capture therapy at Nagoya university [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research: Section A Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2022, 1040: 167140.
- [26] PHOENIX B, GREEN S, SCOTT M C, et al. Development of a higher power cooling system for lithium targets [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2015, 106: 49-52.
- [27] LI Xiaobo, IKEDA Y, KOBAYASHI T, et al. Study on the edge-cooling target structure for transportable accelerator-driven neutron source [J]. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research: Section A Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 2021, 1017: 165793.
- [28] WANG Zhaotong, ZHENG Qi, WANG Bo, et al. Recent research progress of BNCT treatment planning system [J]. *Nuclear Engineering and Technology*, 2025, 57(3): 103264.
- [29] ZAMENHOF R G, CLEMENT S D, HARLING O K, et al. Monte Carlo based dosimetry and treatment planning for neutron capture therapy of brain tumors [J]. *Neutron Beam Design, Development, and Performance for Neutron Capture Therapy*, 1990, 54: 283-305.
- [30] GONZALEZ S J, SANTA Cruz G A, YAM C S. NCTPlan. The new PC version of MacNCTPlan improvements and validation of the treatment planning system [J]. *Research and Development in Neutron Capture Therapy*, 2003, 1: 557-561.
- [31] WHEELER F J, WESSOL D E, WEMPLE C A, et al. SERA: an advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT [J]. *Transactions of the American Nuclear Society*, 1999, 80: 223-232.
- [32] KUMADA H, YAMAMOTO K, MATSUMURA A, et al. Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy [J]. *Physics in Medicine & Biology*, 2004, 49(15): 3353-3365.
- [33] KUMADA H, TAKADA K, SAKURAI Y, et al. Development of a multimodal Monte Carlo based treatment planning system [J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2018, 180(1/4): 286-290.
- [34] CERULLO N, DAQUINO G G, MUZI L. An overview on the developments and improvements of a treatment planning system for BNCT [J]. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 2006, 53(3): 1333-1338.
- [35] LIN T Y, LIU Y W H. Development and verification of THORplan: a BNCT treatment planning system for THOR [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69(12): 1878-1881.
- [36] HU N, TANAKA H, KAKINO R, et al. Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system [J]. *Radiation Oncology*, 2021, 16(1): 243.
- [37] ZHANG Zizhu, CHONG Yizheng, LIU Yuanhao, et al. A review of planned, ongoing clinical studies and recent development of BNCT in mainland of China [J]. *Cancers*, 2023, 15(16): 4060.
- [38] KUMADA H, TAKADA K, TANAKA S, et al. Evaluation of the characteristics of the neutron beam of a linac-based neutron source for boron neutron capture therapy [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2020, 165: 109246.
- [39] GAMBARINI G, KLAMERT V, AGOSTEO S, et al. Study of a method based on TLD detectors for in-phantom dosimetry in BNCT [J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2004, 110(1/4): 631-636.
- [40] ITO Y, KATANO G, HARANO H, et al. Development of a tiny neutron probe with an optical fibre for BNCT [J]. *Radiation Protection Dosimetry*, 2004, 110(1/4): 619-622.
- [41] HSIAO M C, CHEN Weilin, TSAI P E, et al. A preliminary study on using the radiochromic film for 2D beam profile QC/QA at the THOR BNCT facility [J]. *Applied Radiation and Isotopes*, 2011, 69(12): 1915-1917.
- [42] FANG Zhujun, ZHANG Zhiyong, SHI Bin, et al. A

- large area, high counting rate micromegas-based neutron detector for BNCT [J]. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research: Section A Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2023, 1053: 168361.
- [43] BARTESAGHI G, BURIAN J, GAMBARINI G, et al. Evaluation of all dose components in the LVR-15 reactor epithermal neutron beam using Fricke gel dosimeter layers [J]. Applied Radiation and Isotopes, 2009, 67(7/8S): S199-S201.
- [44] FARAJOLLAHI A R, BONNETT D E, TATTAM D, et al. The potential use of polymer gel dosimetry in boron neutron capture therapy [J]. Physics in Medicine & Biology, 2000, 45(4): N9-N14.
- [45] RAAIJMAKERS C P J, NOTTELMAN E L, MIJNHEER B J. Phantom materials for boron neutron capture therapy [J]. Physics in Medicine and Biology, 2000, 45(8): 2353-2361.
- [46] KOIVUNORO H, SEPPÄLÄ T, UUSI-SIMOLA J, et al. Validation of dose planning calculations for boron neutron capture therapy using cylindrical and anthropomorphic phantoms [J]. Physics in Medicine and Biology, 2010, 55(12): 3515-3533.
- [47] WANG Yilian, CHEN Weilin, PAN Zhaoming, et al. Heterogeneous head phantom for validating treatment planning system in boron neutron capture therapy [J]. Applied Radiation and Isotopes, 2025, 218: 111681.

(编辑 李慧敏)

团队介绍:

先进中子技术应用(ANT)团队长期专注于中子技术应用领域的基础理论及关键技术研究,团队成员包含教师9名,博士生24名,硕士生34名,是典型的学科交叉团队。团队负责人王盛,西安交通大学教授、博士生导师、国家级高层次人才,现任国家重点研发计划首席科学家、中国核学会电离辐射计量分会副理事长。团队获批多项国家重点项目,申请发明专利200余项,发表高水平论文100余篇。近年来,团队聚焦癌症精准治疗,围绕我国精准癌症治疗的需求,以核技术、靶向药物、人工智能、临床医学等为支撑,打造BNCT整体解决方案。团队成功完成了新一代AB-BNCT技术的设计和研发,研究攻克了加速器中子源装置、新一代高效含硼药物、自适应治疗计划系统等关键技术难题,相关性能指标国际领先,产品方案全流程国产化自主可控。



团队负责人:王盛教授



团队成员与合作方上海市医疗器械检验研究院人员合影