

EGFR-TKI 联合 COX-2 抑制剂抑制肺腺癌 A549 细胞的增殖及其机制

EGFR-TKI combined with COX-2 inhibitor inhibits proliferation of lung adenocarcinoma A549 cells and its mechanism

刘庆亮, 牟晓燕, 张敏, 董雪丽, 孙杰, 尹雁惠(山东大学附属省立医院东院 保健综合一科, 山东 济南 250013)

[摘要] **目的:**研究表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)吉非替尼联合环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂塞来昔布对肺腺癌 A549 细胞增殖的抑制作用及其可能机制。**方法:**实验设空白对照组、吉非替尼组、塞来昔布组、吉非替尼 + 塞来昔布组。倒置相差显微镜下观察 A549 细胞形态变化, MTT 法检测 A549 细胞增殖, 流式细胞术检测 A549 细胞周期及凋亡, Western blotting 检测 A549 细胞中 EGFR、p-EGFR、COX-2 的表达。**结果:**吉非替尼和塞来昔布均可抑制 A549 细胞的增殖, 可见细胞活性下降, G₁ 期细胞阻滞及细胞凋亡增加; 联合用药较单药组 A549 细胞活性下降更明显, G₁ 期阻滞细胞增加, 且细胞凋亡增加。吉非替尼或塞来昔布作用前后 A549 细胞 EGFR 表达无变化, 但联合用药组 p-EGFR 及 COX-2 的表达较单药组显著下降。**结论:**吉非替尼联合塞来昔布可抑制人肺腺癌 A549 细胞的增殖, 其机制可能与抑制 EGFR 的活化及下调 COX-2 的表达有关。

[关键词] 肺腺癌; A549 细胞; 吉非替尼; 塞来昔布; 表皮生长因子受体; 环氧合酶-2

[中图分类号] R734.2; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)03-0442-05

肺癌因其起病隐袭、发病率高、预后差而严重危害人类健康, 传统的放、化疗手段因其严重的毒性作用制约了中晚期非小细胞肺癌的疗效。分子靶向治疗是以肿瘤细胞膜或胞内特异性高表达的分子为作用靶点, 特异性阻断肿瘤增殖过程中的关键分子活化, 进而阻断肿瘤细胞增殖、转移或诱导其凋亡。目前, 肺癌分子靶向治疗以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)研究较为成熟。吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)是 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)的代表性药物, 与 ATP 竞争性结合 EGFR 的酪氨酸激酶胞内区, 特异阻断 EGFR 信号通路的转导, 抑制肿瘤细胞增殖。塞来昔布(celecoxib)是新一代选择性环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂, 联合阻断 EGFR 和 COX-2 信号途径对肿瘤的抑制作用逐步受到人们的关注。本研究旨在探讨吉非替尼与塞来昔布联合靶向治疗对肺腺癌 A549 增殖的抑制作用及其相关机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

吉非替尼(易瑞沙; 产品批号 FC156)、塞来昔布(西乐葆; 产品批号 BK08431)分别为英国阿斯利

康和美国辉瑞公司产品, 兔抗人 EGFR 一抗(sc-1005)、兔抗人 p-EGFR 一抗(sc-101668)购自 Santa Cruz 公司, 兔抗人 COX-2 一抗(4842)购自 Cell Signaling 公司, 辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 细胞培养及药物配制

人肺腺癌 A549 细胞株购自北京中科院细胞研究所, 置于 37℃、5% CO₂ 的恒温培养箱中, 于 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中培养, 常规传代。吉非替尼、塞来昔布均以 DMSO 液溶解(100 mmol/L)分装, 实验所需药物使用前以 RPMI 1640 培养基稀释至相应浓度, 保持 DMSO 含量小于 0.1%。

1.3 倒置相差显微镜观察药物对 A549 细胞形态的影响

取对数生长状态的 A549 细胞, 随机分为 4 组: 对照组、吉非替尼组(25 μmol/L)、塞来昔布组(50

[基金项目] 山东省科技攻关计划资助项目(No. 2010GSF10253)。Project supported by the Science and Technology Research Foundation of Shandong Province (No. 2010GSF10253)

[作者简介] 刘庆亮(1983-), 男, 山东省济南市人, 硕士, 主要从事肺癌及其分子机制的研究。E-mail: 1010340700@qq.com

[通信作者] 牟晓燕(MOU Xiao-yan, corresponding author), E-mail: mxy66@126.com

$\mu\text{mol/L}$)和吉非替尼+塞来昔布组(25 $\mu\text{mol/L}$ 吉非替尼+50 $\mu\text{mol/L}$ 塞来昔布)。药物处理组加入含相应药物的完全培养基,对照组加入相同体积的完全培养基,恒温培养箱培养 24 h 后,倒置相差显微镜观察 A549 细胞形态变化。

1.4 MTT 法检测药物对 A549 细胞生长的抑制作用

取密度为 $2 \times 10^4/\text{ml}$ 的细胞悬液 150 μl /孔接种于 96 孔板,恒温培养箱培养 24 h 后加入含相应药物的培养基:吉非替尼(3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)、塞来昔布(3.125、6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$),同时设置调零孔及空白对照孔,每组设 8 个复孔。恒温培养箱培养 24 h 后,每孔加入 5 mg/ml 的 MTT 20 μl ,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵箱孵育 4 h,弃去培养基,每孔加入 150 μl DMSO 溶解蓝紫色结晶,脱色摇床震荡 10 min,酶联免疫检测仪测 590 nm 处光密度值(D)。细胞生长抑制率(%) = $(1 - D_{\text{处理组}}/D_{\text{对照组}}) \times 100\%$ 。实验重复 3 次。

1.5 流式细胞术检测药物对 A549 细胞周期及凋亡的影响

各组细胞悬液经 4 $^{\circ}\text{C}$ 、75%乙醇固定 24 h,PBS 洗涤 3 次,20 $\mu\text{g/L}$ RNA 酶消化 10 min,37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴箱孵育 20 min,分别计数 1×10^4 个细胞,流式细胞仪检测各组细胞的细胞周期分布及凋亡率。

1.6 Western blotting 检测药物干预对 EGFR、p-EGFR、COX-2 蛋白表达的影响

各组 A549 细胞经药物干预 24 h 后,以含 5% 磷酸酶抑制剂的裂解液裂解 A549 细胞,收集总蛋白,按 BCA 蛋白浓度测定试剂盒要求测定蛋白溶度。以 40 μg 蛋白上样行 SDS-PAGE,依据 Marker 指示切取蛋白所在凝胶,转膜后分别与 EGFR、p-EGFR、COX-2 兔抗人一抗(1:1 000)4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG 二抗(1:1 000)作用 1 h,TBST 液漂洗后均匀滴加 ECL 化学发光液,经凝胶成像仪 LAS4000 显影,测定灰度值,相对蛋白表达量 = 目的蛋白灰度值/ β -actin。

1.7 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,应用 SPSS12.0 软件,多个样本均数间采用 F 检验,多样本均数间两两比较采用 q 检验。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 吉非替尼和塞来昔布对 A549 细胞形态的影响

药物作用 24 h 后,实验结果(图 1)可见,空

白对照组 A549 细胞生长旺盛,排列紧密,呈长梭形紧贴瓶壁生长。吉非替尼和塞来昔布的单药组可见 A549 细胞生长受抑制,形态改变呈椭圆形,细胞间隙增宽,透亮空泡形成,仍见多量贴壁生长的细胞。联合用药组 A549 细胞生长抑制更为显著,细胞皱缩脱落呈透亮空泡,无贴壁生长细胞。由此可见,吉非替尼或塞来昔布均可抑制 A549 细胞增殖,两者联合作用抑制作用更为显著。

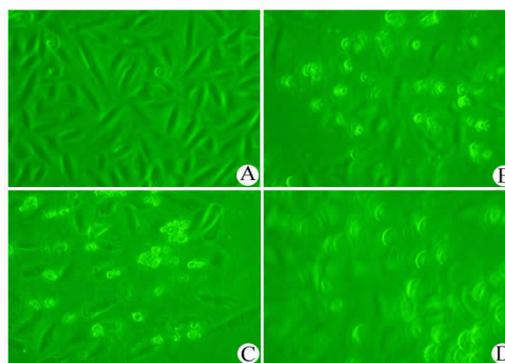


图 1 倒置显微镜观察吉非替尼和塞来昔布对 A549 细胞形态的影响($\times 200$)

A:对照组;B:吉非替尼(25 $\mu\text{mol/L}$);

C:塞来昔布(50 $\mu\text{mol/L}$);

D:吉非替尼(25 $\mu\text{mol/L}$) + 塞来昔布(50 $\mu\text{mol/L}$)

2.2 吉非替尼和塞来昔布对 A549 细胞增殖的抑制作用

实验结果(图 2)显示,在 3.125 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内,吉非替尼、塞来昔布及联合处理均可抑制人肺腺癌 A549 的增殖,其抑制作用呈剂量依赖性,且不同剂量间抑制率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。吉非替尼、塞来昔布单药及联合处理组的 IC_{50} 分别为(28.30 ± 3.17)、(52.18 ± 4.24)、(14.29 ± 2.58) $\mu\text{mol/L}$ 。在 25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 时吉非替尼联合塞来昔布处理组对 A549 细胞的生长抑制率分别为(65.85 ± 7.23)%、(85.23 ± 4.4)%、(97.44 ± 1.77)%,显著高于单药组($P < 0.05$),但 3.125、6.25、12.5 $\mu\text{mol/L}$ 联合处理组对 A549 细胞抑制率间较单药组无明显差异($P > 0.05$)。由此可见,吉非替尼联合塞来昔布低剂量对 A549 细胞增殖活性与单药组无差异,高剂量联合可进一步抑制 A549 细胞的增殖。

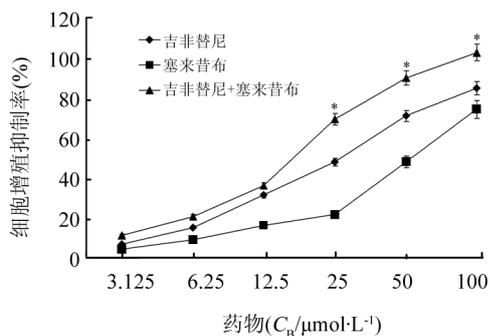


图2 MTT法检测吉非替尼和塞来昔布对A549细胞增殖的抑制作用
* $P < 0.05$ vs 吉非替尼组或塞来昔布组

表1 吉非替尼和塞来昔布对A549细胞周期及凋亡的影响(%)

组别	G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M	凋亡率
对照组	43.55 ± 4.38	30.30 ± 2.41	22.13 ± 3.16	2.36 ± 0.73
吉非替尼	65.65 ± 6.07	18.84 ± 4.34	8.56 ± 3.77	6.19 ± 2.17
塞来昔布	59.74 ± 5.12	15.77 ± 3.14	14.32 ± 4.31	7.17 ± 1.25
吉非替尼 + 塞来昔布	80.34 ± 6.32**	7.22 ± 2.12**	8.15 ± 4.94	12.07 ± 2.78

** $P < 0.01$ vs 吉非替尼组或塞来昔布组

2.4 吉非替尼和塞来昔布处理前后A549细胞中EGFR、p-EGFR、COX-2蛋白表达的变化

对照组、吉非替尼组、塞来昔布组及联合处理组EGFR蛋白表达量分别为(1.04 ± 0.35)、(1.07 ± 0.44)、(1.03 ± 0.12)、(1.02 ± 0.23), 单药组及联合处理组EGFR表达与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。p-EGFR在上述分组中的相对蛋白表达量分别为(0.85 ± 0.08)、(0.59 ± 0.09)、(0.63 ± 0.11)、(0.42 ± 0.05), 吉非替尼单药较对照组p-EGFR表达减少($P < 0.05$), 联合处理组的抑制作用更加显著, 与空白对照组、单药组相比差异具有统计学意义($P < 0.01$)。COX-2在上述分组中的相对蛋白含量分别为(0.90 ± 0.15)、(0.68 ± 0.08)、(0.65 ± 0.06)、(0.27 ± 0.04), 塞来昔布单药较对照组COX-2表达减少($P < 0.05$), 联合处理组的抑制作用更加显著, 与空白对照组、塞来昔布单药组的差异具有统计学意义($P < 0.01$)。由此可见, 吉非替尼可抑制细胞EGFR自身磷酸化, 塞来昔布可下调A549细胞COX-2蛋白表达, 联合处理可进一步抑制p-EGFR及COX-2蛋白的表达。

2.3 吉非替尼和塞来昔布对A549细胞周期及凋亡的影响

流式细胞术检测吉非替尼和塞来昔布对A549细胞周期分布(表1)的影响, 发现吉非替尼和塞来昔布均可使A549细胞发生G₀/G₁期阻滞, S期细胞比例减少, 其差异有统计学意义($P < 0.05$); 吉非替尼联合塞来昔布较单药组G₀/G₁期显著增加($P < 0.01$), S期细胞显著减少($P < 0.01$)。吉非替尼和塞来昔布均可诱导A549细胞发生凋亡($P < 0.05$), 联合处理组作用显著($P < 0.05$)。由此可见, 吉非替尼联合塞来昔布可进一步诱导A549细胞G₁期阻滞及细胞凋亡。

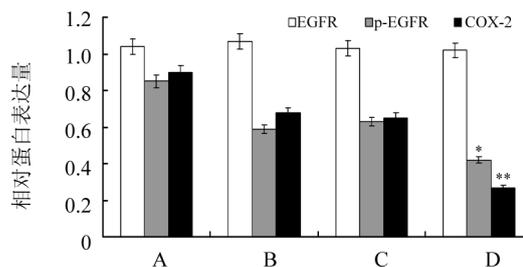


图3 吉非替尼和塞来昔布处理前后A549细胞中EGFR、p-EGFR、COX-2蛋白的表达

A: 对照组; B: 吉非替尼组; C: 塞来昔布组; D: 吉非替尼组 + 塞来昔布组

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs 吉非替尼组或塞来昔布组

3 讨论

肺癌的发生、发展是多因素、多通路共同参与的复杂网络系统, 多靶点联合阻断信号转导已成为肺癌靶向治疗的热点。EGFR和COX-2信号途径在肿瘤的发生、发展中均起到关键作用, 自Torrance等^[1]于2000年首次报道联合应用非固醇类抗炎药舒林

酸及 EGFR-TKI(EKI-569)有效治疗家族性结肠息肉病以来,联合阻断 EGFR 和 COX-2 信号途径的靶向治疗逐步引起人们的关注^[2-3]。

EGFR 是相对分子质量为 170 000 的穿膜糖蛋白,在包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在内的多种上皮源性肿瘤中过度表达^[4-5],并与肿瘤细胞增生、侵袭、血管生成及对放疗的敏感性关系密切。以吉非替尼和厄洛替尼为代表的酪氨酸激酶抑制剂竞争性结合 EGFR 酪氨酸激酶 ATP 结合点,抑制 EGFR 自身磷酸化,阻断其下游信号转导从而抑制肿瘤细胞增殖。IPASS (iressa pan-asia study)研究^[6]显示,吉非替尼在特定人群中疗效优于化疗药物,对于亚裔、非吸烟的女性患者吉非替尼可作为非小细胞肺癌的一线治疗。自 1991 年 Thun 等^[7]报道了阿司匹林在抑制 COX 活性的同时可降低结直肠癌的相对风险以来,COX 抑制剂的抗肿瘤作用引起了人们的极大兴趣。进一步研究^[8-9]发现,COX-2 在胃肠恶性肿瘤、肝癌、胰腺癌及 NSCLC 中高表达,在正常组织中低表达或无表达,其代谢产物 PGE2 参与肿瘤的凋亡抑制、血管生成、浸润等^[11],提示 COX-2 可能成为肺癌治疗的新靶点。

塞来昔布是新一代选择性环氧合酶-2 抑制剂,现已用于急性期或慢性期骨关节炎和类风湿关节炎的治疗。研究^[12-15]发现,在正常组织、癌前病变及癌变组织中存在着 EGFR 和 COX-2 表达增高的趋势,提示两者在肿瘤的发生、发展中起到重要作用。本研究显示,吉非替尼和塞来昔布在低浓度(3.125 ~ 12.5 $\mu\text{mol/L}$)联合时对 A549 细胞生长抑制率较单药组无统计学差异,提高药物浓度(25 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$)后,联合处理组 A549 细胞生长抑制率显著高于单药组,表明在一定浓度范围内吉非替尼和塞来昔布单药或联合对肿瘤细胞的杀伤作用呈浓度依赖性,可通过联合阻断 EGFR 和 COX-2 信号途径及提高药物剂量提高药物对肿瘤细胞的杀伤作用。

生长分数是评价肿瘤恶性程度的重要指标, G_1/S 调控点也被视为影响肿瘤生长动力学的关键点。流式细胞术分析显示,吉非替尼和塞来昔布均可使 A549 细胞发生 G_1 期阻滞及诱导细胞凋亡,联合处理组 G_1 期比例和凋亡率均高于单药组及对照组。

吉非替尼联合塞来昔布对 A549 细胞的影响提示,EGFR 和 COX-2 两条信号途径并不是孤立的,两者之间存在着信号途径间的交叉对话。Western blotting 检测 A549 细胞中 EGFR、p-EGFR 及 COX-2

在药物作用前后表达变化时发现:EGFR-TKI 在抑制 EGFR 自身磷酸化的同时抑制 COX-2 表达,COX-2 抑制剂在抑制 COX-2 表达的同时下调 p-EGFR 表达,p-EGFR 及 COX-2 在联合处理组表达较对照组和单药组显著下调。配体与 EGFR 结合后,可致 EGFR 二聚化,通过 P13K-AKT、Ras/Raf/MEK/MAPK、JAK-STAT 途径将增殖信号传导至胞内,参与肿瘤细胞的增殖。Lippman^[16] 等报道,配体与 EGFR 结合后通过 Ras-MAPK 途径将增殖信号传导至细胞核中,活化的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)作用于激活蛋白(AP-1),开启 COX-2 基因的转录;EGFR 过度激活尚可通过 EGFR-Racl-P38-MAPK-SP 途径^[17] 诱导 COX-2 基因的过表达;特殊蛋白(specificity protein, SP)可激活 COX-2 基因启动子诱导 COX-2 的过表达。另有研究^[18] 表明,EGFR 信号途径可降低胞内 15-羟前列腺素脱氢酶(15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH)的表达。15-PGDH 是 PGE2 的代谢酶,可间接调节 COX-2 基因的表达水平,且 COX-2 亦可调节 EGFR 的表达活性。文献^[14] 报道, PGE2 可激活金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMP),促使 AR 脱离细胞膜,AR 以配体形式激活 EGFR 信号通路。Han 等^[19] 在肝癌的研究中发现, PGE2 结合早表达蛋白 1(early-expressed protein 1, EPI),后者通过酪氨酸激酶促使 EGFR 自身磷酸化,表明 COX-2-PGE2-EPI 信号通路可参与两者交叉对话,故 COX-2 抑制剂在下调 COX-2 表达的同时抑制了 EGFR 自身的磷酸化。因细胞间信号转导是一个复杂的网络系统,EGFR 与 COX-2 间交叉对话的确切机制及临床疗效尚需进一步研究。总之,EGFR 及 COX-2 的过表达共同参与肿瘤的发生、发展,联合靶向阻断 EGFR 和 COX-2 信号途径可能成为肺癌分子靶向治疗的新模式。

[参 考 文 献]

- [1] Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, et al. Combinational chemoprevention of intestinal neoplasia [J]. Nat Med, 2000, 6 (9): 1024-1028.
- [2] Chen Z, Zhang X, Li M, et al. Simultaneously targeting epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and cyclooxygenase-2, an efficient approach to inhibition of squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(17): 5930-5939.
- [3] Gadgeel SM, Ali S, Philip PA, et al. Genistein enhances the effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and inhibits nuclear factor kappa B in non-small cell lung cancer cell lines [J]. Cancer, 2009, 115(10): 2165-2176.

- [4] Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: A new paradigm for cancer therapy [J]. *Cancer*, 2002, 94(5): 1593-1611.
- [5] Balan R, Simion N, Giuscã SE, et al. Immunohistochemical assessment of p16, COX-2 and EGFR in HPV-positive cervical squamous intraepithelial lesions [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(4): 1187-1194.
- [6] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [7] Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(23): 1593-1596.
- [8] Wolff H, Saukkonen K, Anttila S, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human lung carcinoma [J]. *Can Res*, 1998, 58(22): 4997-5001.
- [9] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells [J]. *Cell*, 1998, 93(5): 705-717.
- [10] Li G, Han C, Xu L, et al. Cyclooxygenase-2 prevents Fas-induced liver injury through up-regulation of epidermal growth factor receptor [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 834-843.
- [11] Chan G, Boyle JO, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(5): 991-994.
- [12] Renkonen J, Woiff H, Paavonen T. Expression of cyclooxygenase-2 in human tongue carcinoma and its precursor lesion [J]. *Virchows Arch*, 2002, 440(6): 594-597.
- [13] Shin DM, Ro JY, Hong WK, et al. Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(12): 3153-3159.
- [14] Nagy VM, Buiga R, Brie I, et al. Expression of VEGF, VEGFR, EGFR, COX-2 and MVD in cervical carcinoma, in relation with the response to radio-chemotherapy [J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2011, 52(1): 53-59.
- [15] Ali S, Banerjee S, Schaffert JM, et al. Concurrent inhibition of NF-kappaB, cyclooxygenase-2, and epidermal growth factor receptor leads to greater anti-tumor activity in pancreatic cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(1): 171-181.
- [16] Lippman SM, Gibson N, Subbaramaiah K, et al. Combined targeting of the epidermal growth factor receptor and cyclooxygenase-2 pathways [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(17): 6097-6099.
- [17] Xu K, Shu HK. EGFR activation results in enhanced cyclooxygenase-2 expression through p38 mitogen-activated protein kinase-dependent activation of the Sp1/Sp3 transcription factors in human gliomas [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(3): 6121-6129.
- [18] Yang L, Amann JM, Kikuchi T, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor signaling elevates 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(2): 5587-5593.
- [19] Han C, Michalopoulos GK, Wu T. Prostaglandin E2 receptor EPI transactivates EGFR/MET receptor tyrosine kinases and enhances invasiveness in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Cell Physiol*, 2006, 207(1): 261-270.

[收稿日期] 2012-03-16

[修回日期] 2012-05-05

[本文编辑] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

化学元素和核素符号规范书写的要求

化学符号虽然是化学专业的学术交流语言,但在生物医学领域也有很广泛的使用。化学符号的书写有其特殊的规律和要求,生物医学论文中必须重视化学符号书写的规范化。根据 GB3102.8-93《物理化学和分子物理学的量和单位》的规定,把化学元素和核素符号书写的规范要求介绍如下:

- (1) 元素或核素的单字母符号均用正体大写,双字母符号首字母正体大写,第二个字母用正体小写。
- (2) 核素的核子数(质子数)应标注在元素符号的左上角,例如: ^{60}Co , ^{32}P , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 等;过去习惯把核子数标注在元素符号右上角的写法是错误的,例如: N^{14} , Co^{60} 等。
- (3) 离子价态的字符应标注在元素符号的右上角,例如: H^+ , Cl^- , O^{2-} , Mg^{2+} , Al^{3+} , PO_4^{3-} 等,不应写成 O^{-2} , O^{--} , Mg^{+2} , Mg^{++} , Al^{+++} , PO_4^{-3} 等。
- (4) 激发态的字符(电子激发态用 $*$;核子激发态用正体 m,也可用 $*$)标注在元素或核素符号的右上角,例如: $^{110}\text{Ag}^{\text{m}}$, $^{110}\text{Ag}^*$, He^* , NO^* 等。
- (5) 分子中核素的原子数标注在核素符号右下角,例如: H_2 , FeSO_4 等。
- (6) 质子数(原子序数)标注在元素符号左下角,例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 等。
- (7) 对于形状相似的元素符号、化合物的化学式符号,书写时应注意区分,如:Co(钴)—CO(一氧化碳),No(锗)—NO(一氧化氮),Ba(钡)—Ra(镭),Nb(铌)—Nd(钕)—Np(镎),HF(氟化氢)—Hf(铪)等。

(本刊编辑部)