

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.02.013

· 临床研究 ·

BRF2 基因在食管鳞状细胞癌组织中的表达及其临床意义

鲁铭, 田辉, 李树海, 岳韦名, 李林, 郝斌(山东大学齐鲁医院 胸外科 山东 济南 250012)

[摘要] **目的:**检测 TFIIB 相关因子 2 (TFIIB-related factor 2, BRF2) 基因在人食管鳞状细胞组织、癌旁组织及正常食管组织中的表达, 分析 BRF2 在食管鳞状细胞癌发生、发展及预后中的意义。**方法:**选取 2007 年 1 月至 2008 年 1 月在山东大学齐鲁医院胸外科行手术治疗的食管鳞状细胞癌患者 74 例, 应用 RT-PCR 和免疫组化方法检测食管鳞状细胞组织、癌旁组织和正常食管组织中 BRF2 mRNA 和蛋白表达水平。**结果:**食管鳞状细胞癌及其癌旁组织中 BRF2 mRNA 表达水平明显高于正常食管组织。食管鳞状细胞组织、癌旁组织和正常食管组织中 BRF2 蛋白表达阳性率分别为 54.5%、32.5% 和 7.5%, 癌组织、癌旁组织中 BRF2 蛋白的阳性率均显著高于正常食管组织 ($P < 0.05$)。随着食管鳞状细胞分化程度升高, BRF2 蛋白阳性率显著下降, III 期和 IV 期食管鳞状细胞组织中 BRF2 蛋白阳性率明显高于 I 期和 II 期 (72.7%, 73.3% vs 35.7%, 34.8%, $P < 0.05$), 且生存 3 年以下的食管鳞状细胞癌患者 BRF2 表达明显高于 3 年以上者 (69.2% vs 38.2%, $P < 0.05$), 吸烟患者预后 BRF2 蛋白阳性率明显高于非吸烟患者 (61.1% vs 30.4%, $P < 0.05$)。**结论:**食管鳞状细胞癌组织高表达 BRF2 蛋白, BRF2 mRNA 和蛋白与患者不良预后相关, 可能作为食管鳞状细胞预后判断的参考指标之一。

[关键词] TFIIB 相关因子 2 (BRF2 基因); 食管鳞状细胞癌; 预后

[中图分类号] R735.1; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)02-0175-05

BRF2 gene expression in esophageal squamous cell carcinoma tissues and its clinical significance

LU Ming, TIAN Hui, LI Shu-hai, YUE Wei-ming, LI Lin, HAO Bin (Department of Thoracic Surgery, Qilu Hospital, Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of TFIIB-related factor 2 (BRF2) in human esophageal squamous cell carcinoma tissues, adjacent esophageal cell carcinoma tissues and normal esophageal tissues, so as to analyze the role of BRF2 in the development and progression of esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** Samples were obtained from 74 esophageal squamous cell carcinoma patients who had been surgically treated during Jan. 2007 to Jan. 2008 in Qilu Hospital of Shandong University. Immunohistochemistry and RT-PCR were applied to detect BRF2 expression in esophageal squamous cell carcinoma tissues, adjacent esophageal squamous cell carcinoma tissues and normal esophageal tissues. **Results:** The expression of BRF2 mRNA in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent esophageal squamous cell carcinoma tissues was significantly higher than that in normal esophageal tissues. The positive expression rates of BRF2 protein in esophageal squamous cell carcinoma, adjacent esophageal squamous cell carcinoma and normal esophageal tissues were 54.55%, 32.5% and 7.5%, respectively, with a rate in esophageal squamous cell carcinoma and adjacent esophageal squamous cell carcinoma tissues higher than that in normal esophageal tissues ($P < 0.05$). The BRF2 positive expression rate in esophageal squamous cell carcinoma tissues was decreased with the increase in differentiation grade of esophageal squamous cell carcinoma ($P < 0.05$), and the expression rate in grade III and IV of esophageal squamous cell carcinoma significantly higher than that in grade I and II (72.7%, 73.3% vs 35.7%, 34.8%, $P < 0.05$). The BRF2 expression rate in the patients who survived less than 3 years was markedly higher than that in the patients who

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30571844)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30571844)

[作者简介] 鲁铭 (1987 -), 山东省新泰市人, 研究生, 主要从事胸部肿瘤分子生物学机制方面的研究。E-mail: lumingqilu@126.com

[通信作者] 田辉 (TIAN hui, corresponding author), E-mail: tianhuiql@126.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20120328.1458.002.html>

survived longer than 3 years (69.2% vs 38.2% , $P < 0.05$); and smoking patients had a markedly higher expression rate than non-smokers (61.1% vs 30.4% , $P < 0.05$). **Conclusion:** mRNA and protein of *BRF2* gene are highly expressed in esophageal squamous cell carcinoma, which is correlated with poor prognosis of patients, and may be used in evaluating the prognosis of esophageal carcinoma patients.

[**Key words**] TFIIB-related factor 2 gene; esophageal squamous cell carcinoma; prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(2): 175-179]

食管鳞状细胞癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,在世界范围内,其发病率一直呈上升趋势^[1]。食管癌术后 5 年生存率仅为 20% ~ 30%,主要原因是术后复发和转移^[2]。食管鳞状细胞癌的发生和浸润转移非常复杂,受多种基因的调控。MicroRNA (miRNA) 在肿瘤发生中起重要的作用^[3]。随着研究的深入,发现越来越多的 miRNA 与癌症发生有关,在癌症的形成过程中扮演着重要角色^[4],其相关性已经在乳腺癌、宫颈癌、食道癌、肺癌、卵巢癌、腮腺肿瘤中得到验证^[5]。TFIIB 相关因子 2 (TFIIB-related factor 2, *BRF2*) 为编码 BRF2 蛋白的基因,参与 RNA 聚合酶 III 催化的 miRNA 的产生。*BRF2* 基因与 miRNA 的关系决定了其在肿瘤发生、发展中所起的重要作用。研究^[6]发现, *BRF2* 基因在肺鳞状细胞癌的发生、发展过程中扮演着重要的角色,在肺部鳞状细胞癌的浸润前阶段高度活化。本研究应用免疫组化和 RT-PCR 方法检测人食管鳞状细胞癌组织、癌旁组织及正常食管组织中 *BRF2* mRNA 及蛋白的表达水平,探讨 *BRF2* 基因表达与食管鳞状细胞临床病理特征及预后的相关性。

1 材料与方 法

1.1 研究对象及主要试剂

选取 2007 年 1 月至 2008 年 1 月在山东大学齐鲁医院胸外科行手术治疗的、有明确病理诊断的原发性食管鳞状细胞癌患者的癌组织标本 74 例,依据 1987 年颁发的国际统一的食管癌 TNM 分期标准, TNM 分期: I 期 14 例, II 期 23 例, III 期 22 例, IV 期 15 例;其中高分化鳞状细胞癌 19 例,中分化鳞状细胞癌 30 例,低分化鳞状细胞癌 25 例;术前均未行放射治疗及化学治疗。40 例癌旁组织标本取自距肿瘤外缘 0.5 cm 左右的食管组织,另取距肿瘤边缘 5 cm 以上的正常食管组织 40 例作为阴性对照。全部标本均在手术中收集,取材后食管组织标本剪为 2 块,一块速冻于液氮中, -196 °C 超低温贮存备用;另一块标本经 10% 的甲醛液固定,石蜡包埋,常规制备 5 μm 连续切片行免疫组化检测。吸烟者的定义是目前为止吸烟 ≥100 支,且过去 30 d 内有吸烟

史者。重度饮酒的定义为连续饮酒 20 年以上,每日饮酒 ≥250ml。

鼠抗 BRF2 抗体购自 Santa Cruz 公司, RT-PCR 试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司, BRF2 引物购自 Applied Biosystems 公司,即用型 SP 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司, RT-PCR 试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司。

1.2 RT-PCR 检测 *BRF2* mRNA 在食管鳞状细胞组织、癌旁组织和正常食管组织中的表达

应用 TRIzol 试剂盒提取总 RNA,通过 D_{260}/D_{280} 的比值来评估提取 RNA 的质量。引物序列如下, *BRF2_F*: 5'-GTGAAGCTCCTGGGACTGGAT-3', *BRF2_R*: 5'-GTATTTGGCTGGCACAGAAGG-3', *RPS13F*: 5'-GTTGCTGTCGAAAGCATCTTG-3', *RPS13R*: 5'-AATATC-GAGCCAAACGGTGAA-3'。PCR 循环条件: 94 °C 变性 30 s, 54 °C 复性 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 共 30 个循环;末轮循环 72 °C 延伸 1 min, 保存于 4 °C 中。PCR 扩增产物在 2% 琼脂糖凝胶上进行电泳分析。

1.3 免疫组织化学染色检测 BRF2 蛋白的表达

石蜡切片烘片 30 ~ 60 min,二甲苯脱蜡 2 次,各 10 min;经 100% 酒精至 70% 酒精逐级脱水;滴加 0.3% H_2O_2 甲醇液,室温下置放 30 min, PBS 洗 3 次;滴加 0.05% ~ 0.10% 胰蛋白酶消化 30 min 至 2 h, PBS 洗 3 次;滴加 1:10 正常小牛血清,室温下放置 20 min。弃去多余血清,滴加一抗,鼠抗 BRF2 抗体 (1:200),置湿盒内 4 °C 冰箱过夜;PBS 洗 3 次,滴加二抗 (FITC 标记的山羊抗鼠二抗, 1:200),置湿盒内室温下放置 30 ~ 60 min, PBS 洗 3 次;滴加三抗 (HRP 标记的活化辣根过氧化物酶, 1:100),湿盒内室温下放置 30 ~ 60 min; PBS 洗 3 次;切片置于 DAB 显色液中,显微镜下控制显色时间 5 ~ 20 min;显微镜下观察并摄片。显微镜下随机选取每张染色片的 3 个 10 × 40 高倍视野 (细胞总数大于 100 个) 观察,阳性细胞染色呈棕黄色,计算阳性细胞占总计数细胞的百分率。按着色程度分为:未着色、染色与背景相似者为 0 分;着色浅、略高于背景者为 1 分;中度着色、明显高于背景者为 2 分;强着色、呈深棕色者为 3 分。按阳性细胞数百分率分为:阳性细胞数 <

10%为0分,10%~50%为1分,51%~75%为2分,>75%为3分。2项评分相加,0~1分为阴性(-), ≥ 2 分为阳性。

1.4 统计学处理

细胞数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 软件进行分析,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *BRF2* mRNA 在食管鳞状细胞组织中的表达

图1A为 *BRF2* mRNA 于正常食管组织中 RT-PCR 检测结果,图1B为 *BRF2* mRNA 于食管鳞状细胞组织及癌旁组织中 RT-PCR 检测结果。*BRF2* mRNA 在正常组织,食管鳞状细胞组织及癌旁组织中均存在表达,但从图中对比可以看出,食管鳞状细胞组织和癌旁组织中 *BRF2* mRNA 的表达水平明显高于正常食管组织。

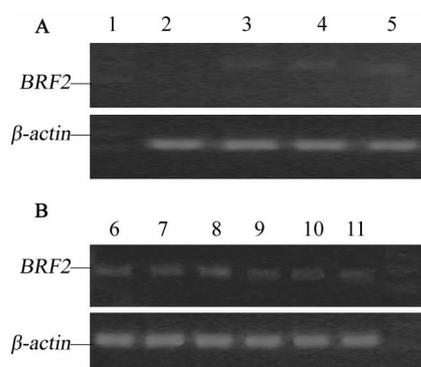


图1 RT-PCR 检测正常食管组织(A)、食管鳞癌组织和癌旁组织(B)中 *BRF2* mRNA 的表达

Fig.1 Expression of *BRF2* mRNA in normal esophageal tissues (A), esophageal squamous cell carcinoma and adjacent esophageal cell carcinoma tissues (B) detected by RT-PCR

1-5: Normal esophageal tissues; 6-8: Esophageal squamous cell carcinoma tissues; 9-11: Adjacent esophageal cell carcinoma tissues

2.2 *BRF2* 蛋白在食管鳞状细胞癌组织中高表达

BRF2 蛋白阳性染色以细胞质呈黄色至棕黄色为主,根据染色强度和阳性细胞数进行综合评分。免疫组化染色检测结果(图2)显示,食管鳞状细胞癌组织和癌旁组织中 *BRF2* 蛋白的阳性表达率明显高于正常食管组织(54.5%、32.5% vs 7.5%, $P < 0.05$)。由此可见,*BRF2* 蛋白在食管鳞状细胞癌组织中高表达。

2.3 *BRF2* 蛋白的表达与食管鳞状细胞临床病理

特征及预后的关系

BRF2 蛋白的表达与食管鳞状细胞临床病理特征及预后的关系分析结果(表1)显示,*BRF2* 蛋白表达在食管鳞状细胞患者年龄、性别两个因素中差异无统计学意义($P > 0.05$);吸烟者、重度饮酒者 *BRF2* 蛋白表达明显高于非吸烟者和不饮酒或适量饮酒者($P < 0.05$);不同分化程度的食管鳞状细胞组织中 *BRF2* 蛋白表达差异有统计学意义,且其表达按低分化、中分化、高分化的顺序依次降低($P < 0.05$);Ⅲ期和Ⅳ期食管鳞状细胞组织中 *BRF2* 蛋白阳性率明显高于Ⅰ期和Ⅱ期($P < 0.05$)。生存3年以下者食管鳞状细胞组织中 *BRF2* 蛋白表达阳性率明显高于3年以上者($P < 0.05$)。

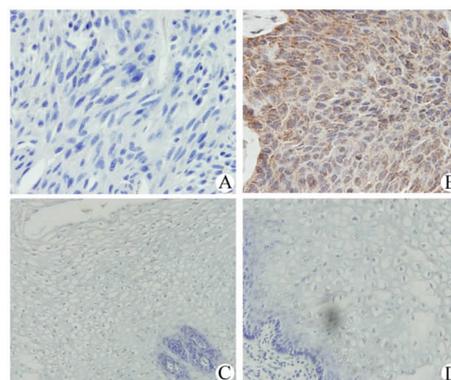


图2 免疫组化检测 *BRF2* 蛋白在食管鳞状细胞癌组织中的表达($\times 400$)

Fig.2 Expression of *BRF2* protein in esophageal squamous cell carcinoma tissues ($\times 400$)

A: Negative expression of *BRF2* protein in esophageal squamous cell carcinoma tissues; B: Positive expression of *BRF2* protein in esophageal squamous cell carcinoma tissues; C: Expression of *BRF2* protein in adjacent esophageal squamous cell carcinoma tissues; D: Expression of *BRF2* protein in normal esophageal tissues

3 讨论

RNA 聚合酶Ⅲ负责小分子、未翻译 RNA 的转录,这些 miRNA 与基因的转录与翻译具有相关性^[7],因此 RNA 聚合酶Ⅲ对细胞的生物合成具有调控作用。研究^[8]表明,癌细胞的增殖与 RNA 聚合酶Ⅲ的放松管制(deregulation)之间存在着直接的联系^[9-13]。RNA 聚合酶Ⅲ不能直接和准确地识别其目标启动子^[14],需要转录因子ⅢB(transcription factor ⅢB,TF ⅢB)辅助。TF ⅢB在多种肿瘤中被活化,其介导的转录放松管制

是肿瘤进展的重要分子生物学步骤^[15],而肿瘤的癌基因和抑癌基因参与调控由 TF III B 介导的转录放松管制^[16-18]。*BRF2* 为编码 BRF2 蛋白的基因,位于染色体 8p12 的位置,BRF2 蛋白是转录因子 III B 上的一个亚基,参与 RNA 聚合酶 III 催化的 miRNA 的产生^[19]。*BRF2* 基因与 miRNA 的关系决定了其在肿瘤的发生与发展过程中的重要作用。最近,William 等^[20-23]证明,*BRF2* 基因活化代表了一种独特的肺鳞状细胞癌发生的机制,也提供了 *BRF2* 基因作为肺鳞癌特异性基因的临床证据。

表 1 食管鳞状细胞癌 BRF2 表达与临床病理特征的关系
Tab.1 Correlation of BRF2 expression with clinical pathological features of esophageal squamous cell carcinoma

Group	N	BRF2 positive		χ^2	P
		n	%		
Age (t/a)				0.10	0.75
≤60	29	15	51.7		
>60	45	25	55.6		
Gender				0.27	0.60
Female	26	13	50.0		
Male	48	27	56.2		
Smoking				7.41	0.01
No	31	11	35.5		
Yes	43	29	67.4		
Drinking					
No	23	7	30.4	5.28	0.02
Heavy	36	22	61.1		
Differentiation				8.8	0.01
Well	19	6	31.6		
Modertate	30	15	50.0		
Poor	25	19	76.0		
TNM classification				10.67	0.01
I	14	5	35.7		
II	23	8	34.8		
III	22	16	72.7		
IV	15	11	73.3		
Prognosis (t/a)				6.45	0.01
<3	39	27	69.2		
≥3	33	13	38.2		

本研究发现,BRF2 蛋白在食管鳞状细胞癌组织与癌旁组织中表达水平显著高于正常组织,从 miRNA 与肿瘤相关性研究的基础上推断,BRF2 蛋白的高表达可能与食管鳞状细胞癌的发生、发展存在着密切的联系。同时,RT-PCR 结果也证实食管鳞状细胞癌及癌旁组织中 *BRF2* mRNA 的表达水平明显高于正常食管组织。随着食管鳞状细胞癌分化程度的升高,BRF2 蛋白的表达水平显著下降,III 期和 IV 期食管鳞状细胞癌组织中 BRF2 蛋白的表达明显高于 I 期和 II 期。提示 *BRF2* 基因的表达水平可能与食管鳞状细胞癌的进展相关。另外,生存期 3 年以下食管鳞状细胞癌患者 BRF2 蛋白的表达明显高于 3 年以上者,提示 BRF2 蛋白表达可以作为预测患者不良预后的参考指标。另外,吸烟、饮酒患者的 BRF2 蛋白的表达水平要显著高于对照组,提示吸烟、饮酒可能作为 *BRF2* 基因异常表达的诱发因素。

MiRNA 在食管鳞状细胞发生、发展过程中起重要作用,而 *BRF2* 基因通过在 RNA 聚合酶 III 与 miRNA 之间的桥梁作用参与对肿瘤发生、发展的调控。本研究表明,*BRF2* 基因的高表达可能为食管鳞状细胞癌发生、发展过程中的一个重要的环节,并与患者的不良预后密切相关。总之,BRF2 在食管鳞状细胞癌组织中的高表达为进一步研究食管鳞状细胞癌发生、发展机制提供了新的思路,进一步研究其在食管鳞状细胞癌进展中的作用机制,可能为食管鳞状细胞癌的靶向治疗提供一个新的靶点。

[参 考 文 献]

[1] Yang L, Parkin DM, Ferlay J, et al. Estimates of cancer incidence in China for 2000 and projections for 2005 [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005, 14(1): 243-250.

[2] Lee SJ, Lee KS, Yim YJ, et al. Recurrence of squamous cell carcinoma of the oesophagus after curative surgery: Rates and patterns on imaging studies correlated with tumour location and pathological stage [J]. Clin Radiol, 2005, 60(5): 547-554.

[3] Kan T, Meltzer SJ. MicroRNAs in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma [J]. Curr Opin Pharmacol, 2009, 9(6): 727-732.

[4] Lee KH, Goan YG, Hsiao M, et al. MicroRNA373 (miR-373) post-transcriptionally regulates large tumor suppressor, homolog 2 (LATS2) and stimulates proliferation in human esophageal cancer [J]. Exp Cell Res, 2009, 315(15): 2529-2538.

[5] Winter AG, Sourvinos G, Allison SJ, et al. RNA polymerase III transcription factor TF III C2 is overexpressed in ovarian tumors [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(23): 12619-12624.

[6] Lockwood WW, Chari R, Coe BP, et al. Integrative genomic analyses identify BRF2 as a novel lineage-specific oncogene in lung

- squamous cell carcinoma [J]. *PLoS Med*, 2010, 7(7): e1000315.
- [7] Schramm L, Hernandez N. Recruitment of RNA polymerase III to its target promoters [J]. *Genes Dev*, 2002, 16(20): 2593-2620.
- [8] Cabarcas S, Schramm L. RNA polymerase III transcription in cancer: The BRF2 connection [J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 47.
- [9] Huang Y, Maraia RJ. Comparison of the RNA polymerase III transcription machinery in *Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces cerevisiae* and human [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(13): 2675-2690.
- [10] White RJ. RNA polymerases I and III, growth control and cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(1): 69-78.
- [11] Ishiguro A, Aruga J. Functional role of Zic2 phosphorylation in transcriptional regulation [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(2): 154-158.
- [12] Jacob J, Cabarcas S, Veras I, et al. The green tea component EGCG inhibits RNA polymerase III transcription [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(4): 778-783.
- [13] Goodfellow SJ, Graham EL, Kantidakis T, et al. Regulation of RNA polymerase III transcription by *mafl* in mammalian cells [J]. *J Mol Biol*, 2008, 378(3): 481-491.
- [14] Geiduschek EP, Kassavetis GA. The RNA polymerase III transcription apparatus [J]. *J Mol Biol*, 2001, 310(1): 1-26.
- [15] Cabarcas S, Jacob J, Veras I, et al. Differential expression of the TF III B subunits Brf 1 and Brf 2 in cancer cells [J]. *BMC Mol Biol*, 2008, 9: 74.
- [16] Woiwode A, Johnson SA, Zhong S, et al. PTEN represses RNA polymerase III-dependent transcription by targeting the TF III B complex [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(12): 4204-4214.
- [17] McCulloch V, Hardin P, Peng W, et al. Alternatively spliced hBRF variants function at different RNA polymerase III promoters [J]. *Embo J*, 2000, 19(15): 4134-4143.
- [18] Adamson ED, Mercola D. Egr1 transcription factor: Multiple roles in prostate tumor cell growth and survival [J]. *Tumour Biol*, 2002, 23(2): 93-102.
- [19] Rollins J, Veras I, Cabarcas S, et al. Human *Mafl* negatively regulates RNA polymerase III transcription via the TFIIIB family members *Brf1* and *Brf2* [J]. *Int J Biol Sci*, 2007, 3(5): 292-302.
- [20] Lockwood WW, Chari R, Coe BP, et al. Integrative genomic analyses identify BRF2 as a novel lineage-specific oncogene in lung squamous cell carcinoma [J]. *PLoS Medicine*, 2010, 7(7): e1000315.
- [21] Perner S, Wagner PL, Soltermann A, et al. TTF1 expression in non-small cell lung carcinoma: Association with TTF1 gene amplification and improved survival [J]. *J Pathol*, 2009, 217(1): 65-72.
- [22] Sato M, Shames DS, Gazdar AF, et al. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2007, 2(4): 327-343.
- [23] Dieci G, Fiorino G, Castelnovo M, et al. The expanding RNA polymerase III transcriptome [J]. *Trends Genet*, 2007, 23(12): 614-622.
- [收稿日期] 2011-11-23 [修回日期] 2012-02-20
[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(锶)—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)