

• 新药述评 •

口服 HER 酪氨酸激酶抑制剂——来那替尼

李吉辉, 王德鑫, 赵冬梅*

(沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 沈阳 110016)

【摘要】 来那替尼(neratinib, 商品名 NERLYNX)为 Puma 生物科技公司开发的 HER 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)。2017 年 7 月 17 日, FDA 批准其用于早期 HER₂ 阳性乳腺癌的延长性辅助治疗(extended adjuvant therapy)。对于该类型的癌症, 来那替尼为首个延长性辅助治疗药物, 可降低 HER₂ 阳性乳腺癌的相关复发风险。笔者就来那替尼的研发历程、基本信息、作用机制、药动学、药效学、临床试验及应用等研发动态作一概述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

【关键词】 来那替尼; 酪氨酸激酶抑制剂; 乳腺癌; HER₂

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)08-0010-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.003

A new oral HER tyrosine kinase inhibitor: neratinib

LI Ji-hui, WANG De-xin, ZHAO Dong-mei*

(Key Laboratory of Structure-Based Drug Design & Discovery of Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

【Abstract】 Neratinib (trade name NERLYNX) is an oral HER tyrosine kinase inhibitor (TKI) developed by Puma Biotechnology Inc. On July 17, 2017, the U.S. Food and Drug Administration approved neratinib for extended adjuvant treatment of early-stage and HER₂-positive breast cancer. NERLYNX is the first drug for extended adjuvant therapy and has a role of reducing the risk of recurrence in HER₂-positive breast cancer. The development, process, properties, mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical trials and applications of neratinib were reviewed in this article in order to guide its clinical application.

【Key words】 neratinib; tyrosine kinase inhibitor; breast cancer; HER₂

乳腺癌是危害女性健康的最主要恶性肿瘤之一^[1]。根据美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)估计, 2017 年将约有 252 710 名妇女被诊断患有乳腺癌, 其中 40 610 名病人将死于该疾病。同时依据 NCI 数据, 约 15% 的乳腺癌患者肿瘤细胞伴随着人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER₂)的过表达。在中国, 每 10 名乳腺癌患者中就有 2~3 名为 HER₂ 阳性乳腺癌患者。一直以来, HER₂ 阳性乳腺癌易转移, 易复发的特点导致其治疗困难, 被称为最凶

险的乳腺癌。

HER₂ 为酪氨酸激酶受体, 是 HER 家族(HER₁、HER₂、HER₃、HER₄)的成员之一。目前, HER₂ 阳性乳腺癌的治疗以曲妥珠单抗(trastuzumab, 商品名 HERCEPTIN)为主, 但其耐药性的出现也是不可避免的。经标准辅助化疗和曲妥珠单抗治疗的乳腺癌术后患者, 大约有 15% 会复发并最终导致死亡^[2]。因此, 需要新的治疗方法来克服曲妥珠单抗产生的耐药性, 并为 HER₂ 阳性乳腺癌患者提供新的治疗选择。

〔收稿日期〕2017-06-25

〔基金项目〕国家自然科学基金(81230077)

〔作者简介〕李吉辉, 男, 在读博士研究生; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (024)43520219; E-mail: jihuilili_062217@163.com

〔通讯作者〕*赵冬梅, 女, 教授; 研究方向: 新药的设计与合成; Tel: (024)43520219; E-mail: dongmeiz-67@163.com

来那替尼为 Puma 生物科技公司开发的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) [3]。2017 年 7 月 17 日, FDA 批准其用于早期 HER₂ 阳性乳腺癌的延长性辅助治疗 (extended adjuvant therapy)。对于该类型的癌症, 来那替尼是第一个延长性辅助治疗药物。FDA 明确指出来那替尼作为 HER₂ 阳性乳腺癌的延长辅助治疗药物, 可降低 HER₂ 阳性乳腺癌的相关复发风险, 主要适用对象是经曲妥珠单抗标准治疗后且对目前治疗效果不满意, 或寻求进一步治疗的患者人群 [4]。笔者就来那替尼的基本性质、研发历程、作用机制、药效学、药动学、临床研究及临床应用等方面做一综述, 以期能为医院临床用药起到指导作用。

1 基本信息

来那替尼 (neratinib, PB-272, HKI-272) 为 4- 苯胺基 -3- 氰基喹啉类衍生物, 分子式为 C₃₀H₂₉ClN₆O₃, 相对分子质量是 557.05, 化学名为 (2*E*)-*N*-{4-[(3-氯-4-[(吡啶-2-基)甲氧基]苯胺基)氨基]-3-氰基-7-乙氧喹啉-6-基}-4-(二甲氨基)丁-2-烯酰胺, CAS 号为 698387-09-6, 结构式如图 1 所示。来那替尼以其马来酸盐形式成药, 相对分子质量为 673.11 [5], 上市剂型为片剂, 规格为每片 40 mg (以来那替尼计, 相当于 48.31 mg 来那替尼马来酸盐)。口服推荐剂量为 240 mg·d⁻¹ (6 片), 每日服用 1 次, 与食物同服且服用时间尽可能一致。

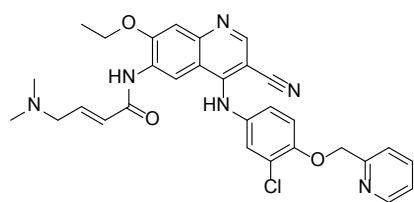


图 1 来那替尼的化学结构式

来那替尼是以同源模建的方法由 HER₁ 选择性抑制剂 EKB-569 (Pilotinib) 经结构改造而得到的 [6]。来那替尼最初由辉瑞 (Pfizer) 的子公司惠氏 (Wyeth) 开发, 2011 年 10 月, 辉瑞将该化合物转让给 Puma 生物技术公司。2009 年 7 月启动 ExteNET (NCT 00878709) III 期临床试验 [7], 基于此项临床试验的结果, 2017 年 7 月 17 日, FDA 批准来那替尼用于已接受曲妥珠单抗标准治疗的早期 HER₂ 阳性乳腺癌的延长辅助治疗。

2 作用机制

来那替尼是一种有效的不可逆的泛 HER 酪氨酸激酶抑制剂, 通过阻止表皮生长因子受体 HER₁、HER₂ 和 HER₄ 的信号通路转导发挥作用; 来那替尼对 HER₂ 酪氨酸激酶 ATP 结合位点有很强的选择性, 通过氢键可逆地结合到酪氨酸激酶区的 ATP 结合位点, 阻止 ATP 结合到酪氨酸激酶区, 抑制酪氨酸激酶自磷酸化和激活, 从而抑制细胞增殖。体外酶实验表明来那替尼对 HER 受体有很高的亲和力, HER₁、HER₂ 和 HER₄ 的解离常数 (K_d) 分别是 1.1、6.0 和 2.4 nM; 对 HER₁、HER₂ 和 HER₄ 的 IC₅₀ 分别是 92、59 和 19 nM [2, 5-7]。来那替尼对其他丝氨酸 / 苏氨酸或其他类酪氨酸激酶无明显抑制作用, 这就表明来那替尼对 HER 具有选择性。在体外细胞增殖实验中, 来那替尼对 HER₂ 过表达的细胞系表现出显著的选择性, IC₅₀ ≤ 3 nM [6]。

3 药代动力学

在健康志愿者及实体瘤患者中研究了来那替尼的药代动力学性质。

3.1 吸收

口服后, 来那替尼及其活性代谢物 M₃、M₆、M₇ 的达峰时间 T_{max} 为 2 ~ 8 h。来那替尼在单剂量给药 240 mg·d⁻¹、连续给药 21 d 后, 平均最大血药浓度 (C_{max}) 为 74 ng·mL⁻¹, 平均药 - 时曲线下面积 (AUC_{0-24}) 为 936 ng·h·mL⁻¹。在 40~320 mg 的剂量范围间, 来那替尼的暴露量 (C_{max} 和 AUC) 呈现出剂量依赖关系, 随剂量的增加而增加; 以 240 mg·d⁻¹ 剂量连续给药, 来那替尼无明显的蓄积, 中位蓄积指数为 1.14 [2, 5]。食物使来那替尼的吸收相对减慢, 平均中位达峰时间 T_{max} 为 3~6.5 h, 同时也会使来那替尼的暴露量增加, 高脂食物使 C_{max} 和 AUC_{inf} 分别增加 1.7 倍 (90% CI: 1.1~2.7)、2.2 倍 (90% CI: 1.4~3.5); 标准食物使 C_{max} 和 AUC_{inf} 分别增加 1.2 倍 (90% CI: 0.97~1.42)、1.1 倍 (90% CI: 1.02~1.24)。

3.2 分布

来那替尼表现出广泛的组织分布情况, 并且可与白蛋白发生可逆的结合 [8-9]。在体外, 人血浆中蛋白结合率超过 99% 且无剂量依赖性, 主要与人血清白蛋白和人 α-1 酸性糖蛋白结合。在患者中,

多剂量给予来那替尼后其平均稳态表观分布容积 (V_{ss}/F) 为 6 433 L。

3.3 代谢

来那替尼主要的代谢酶是肝脏 CYP3A4, 少量的被含黄素单氧酶 (FMO) 代谢。口服来那替尼后, 在血浆中主要以原药形式存在; 在健康的受试者中的研究显示, 以 240 mg·d⁻¹ 的剂量口服给药, 达到稳态时, 来那替尼的活性代谢产物 M₃、M₆、M₇、M₁₁ 的系统暴露量 (AUC) 分别是来那替尼系统暴露量的 15%、33%、22% 和 4.0%。

3.4 消除

在癌症患者中, 口服单剂量 240 mg 来那替尼后平均消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 7~17 h; 与食物同服时, 平均消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 14 h, 较长的体内消除半衰期为每日只需服用 1 次 (240 mg) 提供了依据; 口服给药后的第 1 天和稳态 (第 21 天) 时的平均清除率 (CL/F) 分别是 216 L·h⁻¹ 和 281 L·h⁻¹。

3.5 排泄

口服 200 mg (推荐剂量的 0.83 倍) 放射性标记的来那替尼后, 在粪便和尿液中的放射性分别占总剂量的 97.1% 和 1.13%; 96 h 内和 10 d 后的放射性回收率分别为 61% 和 98%。

4 药物-药物相互作用

4.1 使胃酸减少的药物

在健康受试者中的研究^[10]显示, 单用来那替尼与合用来那替尼和兰索拉唑 (质子泵抑制剂, PPI) 相比较, C_{max} 由 84.5 ng·mL⁻¹ 下降到 24.5 ng·mL⁻¹, 下降了 71%; 来那替尼的暴露程度亦下降, AUC_{0-inf} 由 1557 ng·h·mL⁻¹ 下降到 542 ng·h·mL⁻¹, 下降了 65%; 除此之外, 达峰时间 T_{max} 延长 1.5 h, 表观清除率 CL/F (167 vs. 484 L·h⁻¹) 及表观分布容积 Vd/F (3 333 vs 9 960 L) 升高近 3 倍。因此, 要避免与质子泵抑制剂合用。H₂-受体拮抗剂同样能使胃酸减少, 应避免合用。

4.2 强的和中等强度的 CYP3A4 抑制剂

在健康受试者中, 来那替尼与强的 CYP3A4 抑制剂酮康唑合用, 使来那替尼 (240 mg 单剂量口服给药) 的 C_{max} 和 AUC 分别增加 321% 和 481%, 因此应避免合用。其他强的和中等强度的 CYP3A4 抑制剂还有伊曲康唑、伏立康唑、酮康唑、克拉霉素、洛匹那韦、利托那韦、替拉那韦、奈

法唑酮、阿瑞匹坦、西咪替丁、环丙沙星、氟康唑、伊马替尼等等。

4.3 强的和中等强度的 CYP3A4 诱导剂

在健康受试者中, 来那替尼与强的 CYP3A4 诱导剂利福平合用, 使来那替尼 (240 mg 单剂量口服给药) 的 C_{max} 和 AUC 分别降低 76% 和 87%; 来那替尼的活性代谢物 M₆ 和 M₇ 的 AUC 也减少 37%~49%。其他强的和中等强度的 CYP3A4 诱导剂还有卡马西平、恩杂鲁胺、米托坦、苯妥英、依法韦仑、依曲韦林、莫达非尼等。

4.4 *p*-糖蛋白转运体

在健康受试者中, 来那替尼 (240 mg 多剂量口服) 与 *p*-糖蛋白底物地高辛 (0.5 mg 单剂量口服) 合用时, 使地高辛的平均 C_{max} 和 AUC 分别升高 54% 和 32%。地高辛浓度的增加可能增加包括心脏毒性在内的不良反应发生的风险, 因此应该调整两者合用时的推荐剂量。

5 临床研究

早期 HER₂ 阳性乳腺癌的延长辅助治疗: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照 ExteNET III 期临床试验^[2, 5-7] (NCT 00878709) 中, 2 480 例早期 HER 阳性乳腺癌患者, 在完成曲妥珠单抗标准化疗的两年内口服给予 1 年的来那替尼 (240 mg·d⁻¹, $n=1\ 420$) 或相同剂量的安慰剂 ($n=1\ 420$) 并进行两年的随访, 主要研究重点是无侵袭性疾病生存率 (iDFS)。试验结果如下: 来那替尼组与安慰剂组中, 侵袭性疾病发生率分别是 4.7% (69/1 420) 和 7.5% (106/1 420), 两组比较危害比 (HR) 为 0.66 (95% CI : 0.49~0.90, $P=0.008$); 2 年的无侵袭性疾病生存率 (iDFS) 分别是 94.2% (95% CI : 0.92~0.95) 和 91.9% (95% CI : 0.90~0.93), HR 为 0.68 (95% CI : 0.5~0.91, $P=0.010$), iDFS 的绝对减少为 2.3%^[6]。来那替尼组与安慰剂组比较, 次要研究终点无病生存期 (DFS) 明显提高, 来那替尼组的 DFS 为 93.9% (95% CI : 0.92~0.95) 和 91.0% (95% CI : 0.89~0.93), HR 为 0.63 (95% CI : 0.46~0.84, $P=0.001\ 7$)。然而, 两组的无远处疾病生存期 (D-DFS) (95.1% vs 93.7%; HR 为 0.75, 95% CI : 0.53~1.04, $P=0.089$) 和远处复发时间 (95.4% vs 93.9%; HR 为 0.71, 95% CI : 0.5~1.0, $P=0.054$) 无明显区别。

与此同时,ExteNET III期临床试验结果显示来那替尼对荷尔蒙受体(HR)阳性的乳腺癌患者(HR为0.51;95%CI:0.33~0.77, $P=0.0013$)比对荷尔蒙受体(HR)阴性的乳腺癌患者(HR为0.93;95%CI:0.60~1.43, $P=0.74$)更加有益。3年的跟踪随访分析结果与两年的分析结果一致^[11]。5年的跟踪随访正在进行中。

到目前为止,针对来那替尼单一用药和联合用药的II期、III期临床试验^[2]正在进行,详见表1。

表1 正在进行的II期、III期临床试验

| NCT 代码 | 药物 | 受试病人 | 临床状态 | 主要终点 |
|-------------|--|--|------|---------------------|
| NCT01953926 | Neratinib 和 fulvestrant | HER ₂ 突变的荷尔蒙受体阳性乳腺癌 | II期 | 总响应率(ORR) |
| NCT01670877 | Neratinib + Neratinib + fulvestrant | 转移性HER ₂ 非扩大但HER ₂ 突变型乳腺癌 | II期 | 总响应率(ORR) |
| NCT02673398 | Neratinib | HER ₂ 阳性乳腺癌且患者年龄≥60岁 | II期 | 2级或更高级别不良事件 |
| NCT01494662 | Neratinib | HER ₂ 阳性乳腺癌和脑转移 | II期 | 总响应率(ORR) |
| NCT01808573 | Neratinib + capecitabine vs Lapatinib + capecitabine | 已接受两个或两个以上的HER ₂ 定向疗程的HER ₂ 阳性转移性乳腺癌患者 | III期 | 无进展生存期(PFS)和生存期(OS) |

6 不良反应

在ExteNET III期临床试验中,常见的不良反应(≥10%)如表2所示。来那替尼引起的最常见的不良反应是腹泻且主要是1~3级腹泻。临床试验结果显示,来那替尼给药组中1~3级腹泻的发生率明显高于安慰剂组(95% vs 36%)。其他较为严重的1~3级不良反应还包括恶心、呕吐、疲劳、腹痛。在肠道方面,安慰剂对照组的其他所有3~4级不良反应发生率比来那替尼给药组少4%,而在非肠道方面的不良反应发生率基本相同。

来那替尼能导致一定程度的肝损伤而使与之相关的酶水平升高,在ExteNET试验中,9.7%的患者出现丙氨酸转移酶(ALT)升高(>2×ULN);5.1%的患者出现天冬氨酸转移酶(AST)升高(>2×ULN);1.7%的患者ALT或AST升高超过5×ULN而导致停止用药^[3]。

表2 ExteNET 常见的不良反应(≥10%) [n(%)]

| 不良反应 | 来那替尼给药组(n=1 408) | | | 安慰剂对照组(n=1 408) | | |
|------|------------------|----------|--------|-----------------|--------|------|
| | 1~2级 | 3级 | 4级 | 1~2级 | 3级 | 4级 |
| 腹泻 | 781 (55) | 561 (40) | 1 (<1) | 476 (34) | 23 (2) | 0(0) |
| 恶心 | 579 (41) | 26 (2) | 0(0) | 301 (21) | 2 (<1) | 0(0) |
| 疲劳 | 359 (25) | 23 (2) | 0(0) | 276 (20) | 6 (<1) | 0(0) |
| 呕吐 | 322 (23) | 47 (3) | 0(0) | 107 (8) | 5 (<1) | 0(0) |
| 腹痛 | 314 (22) | 24 (2) | 0(0) | 141 (10) | 3 (<1) | 0(0) |
| 头痛 | 269 (19) | 8 (1) | 0(0) | 269 (19) | 6 (<1) | 0(0) |
| 上腹痛 | 201 (14) | 11 (1) | 0(0) | 93 (7) | 3 (<1) | 0(0) |
| 皮疹 | 205 (15) | 5 (<1) | 0(0) | 100 (7) | 0(0) | 0(0) |
| 食欲下降 | 166 (12) | 3 (<1) | 0(0) | 40 (3) | 0(0) | 0(0) |
| 肌肉痉挛 | 157 (11) | 1 (<1) | 0(0) | 44 (3) | 1 (<1) | 0(0) |
| 头晕 | 143 (10) | 3 (<1) | 0(0) | 125 (9) | 3 (<1) | 0(0) |
| 关节痛 | 84 (6) | 2 (<1) | 0(0) | 158 (11) | 4 (<1) | 0(0) |

7 国内研究现状

虽然来那替尼的临床治疗效果令人振奋,但原研公司尚未在中国提交新药注册申请,该药要进入中国市场还尚需时日。同时该药在我国有知识产权保护(CN101918390A、CN103554086A、CN106822127A,申请日为2008年10月16日),意味着仿制品种要到2028年后才能上市。

8 结语

HER₂阳性乳腺癌严重威胁人类的健康。到目前为止,针对HER₂阳性乳腺癌已有4个药物,分别是单克隆抗体——曲妥珠单抗(trastuzumab)和帕托珠单抗(pertuzumab)、小分子酪氨酸抑制剂——拉帕替尼(lapatinib)和抗体偶联药物——trastuzumab-emtansine(t-DM1)。来那替尼是一种有效的不可逆的泛酪氨酸激酶抑制剂,2017年7月,FDA批准其用于早期HER₂阳性乳腺癌的延长性辅助治疗,对于这种类型的癌症患者,来那替尼是第一个延长性辅助治疗药物。HER₂阳性乳腺癌是侵袭性肿瘤,可以传播到身体其他部位,辅助性治疗是治疗计划的重要组成部分。来那替尼为HER₂阳性乳腺癌患者带来了新的选择并有助于防止癌症复发。同时有研究表明,来那替尼对非小细胞肺癌、结肠癌、乳腺癌均有明显治疗效果。目前,多项积极的临床II期及III期试验正在进行,以确定来那替尼的最佳适应证以及其他肿瘤适应证和联合用药方案,来那替尼很可能在HER阳性肿瘤的脑

转移、HER 突变的晚期乳腺癌、新辅助疗法及其他 HER 突变的阳性或扩增的实体瘤等领域取得可喜的成果, 研究结果值得期待。同时随着研究的深入, 相信会有更多针对乳腺癌的药物上市, 为患者提供更多的选择和更大的治疗收益。

致谢

感谢教育部创新团队发展计划和辽宁省高校创新团队支持计划的资助。

【参考文献】

- [1] Schmitz K H, Speck R M, Rye S A, et al. Prevalence of breast cancer treatment sequelae over 6 years of follow-up[J]. Cancer, 2012, 118(Suppl.):S2217-S2225.
- [2] Echavarria I, López-Tarruella S, Márquez-Rodas I, et al. Neratinib for the treatment of HER₂-positive early stage breast cancer[J]. Expert Review of Anticancer Therapy, 2017, 27: 1-11.
- [3] 美国 FDA 来那替尼说明书[EB/OL]. (2017-7-17)[2017-7-26].https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208051s000lbl.pdf.
- [4] FDA approves new treatment to reduce the risk of breast cancer returning[EB/OL]. (2017-7-17)[2017-7-26].<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm567309.htm>.
- [5] Kourie H R, Chaix M, Gombos A, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of neratinib in HER₂-positive breast cancer and breast cancer with HER₂ mutations[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2016, 12(8): 947-957.
- [6] Prové A, Dirix L. Neratinib for the treatment of breast cancer[J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2016, 17(16): 2243-2248.
- [7] Chan A, Delaloge S, Holmes F A, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER₂-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. The Lancet Oncology, 2016, 17(3): 367-377.
- [8] Chandrasekaran A, Shen L, Lockhead S, et al. Reversible covalent binding of neratinib to human serum albumin in vitro[J]. Drug Metabolism Letters, 2010, 4(4): 220-227.
- [9] Wang J, Li C X J, Deng L, et al. Characterization of HKI-272 covalent binding to human serum albumin.[J]. Drug Metabolism & Disposition the Biological Fate of Chemicals, 2010, 38(7):1083-1093.
- [10] Keyvanjah K, DiPrimeo D, Li A, et al. Pharmacokinetics of neratinib during coadministration with lansoprazole in healthy subjects[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2017, 83(3): 554-561.
- [11] Chan A, Delaloge S, Holmes F A, et al. Abstract S5-02: Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in early-stage HER₂+ breast cancer: 3-year analysis from a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind trial (ExteNET)[J]. Cancer Research, 2016, 76(Suppl.):S502.

数字用法

以《中华人民共和国国家标准 (GB/T15835 - 2011) 出版物上数字用法的规定》为准。

公历世纪年代年月日和时刻 用阿拉伯数字, 年份不能简写, 如 1990 年不能写成 90 年。

阿拉伯数字的使用规则 ①多位的阿拉伯数字不能拆开转行; ②计量和计数单位前的数字必须用阿拉伯数字; ③小数点前或后若超过 4 位数 (含 4 位), 应从小数点起向左或向右每 3 位空半格; ④纯小数须写出小数点前用以定位的 0; ⑤数值的增加可用倍数表示, 减少只能用分数或 % 表示, 例如增加 2 倍, 减少 1/5 或减少 20%。

参数与偏差范围 ①数值范围: 二至十写成 2~10; $5 \times 10^6 \sim 9 \times 10^6$ 可写成 $(5 \sim 9) \times 10^6$, 但不能写成 $5 \sim 9 \times 10^6$; ②百分数范围: 10%~15% 不能写成 10~15%, $(20 \pm 5) \%$ 不能写成 $20 \pm 5\%$; ③具有相同单位的量值范围: 3.5~5.4 mA 不必写成 3.5 mA~5.4 mA; ④偏差范围: 如 $(30 \pm 1) ^\circ\text{C}$ 不能写成 $30 \pm 1 ^\circ\text{C}$ 。

——摘自本刊 2017 年投稿须知