

黄精多糖对环磷酰胺诱导小鼠免疫抑制的影响

邓旭坤¹ 段欢¹ 刘钊² 舒广文¹ 江善青¹ 余惠凡¹

(1 中南民族大学 药学院, 武汉 430074; 2 中南民族大学 学报编辑部 武汉 430074)

摘要 目的: 探究黄精多糖对环磷酰胺诱导小鼠免疫抑制的拮抗作用. 方法: 采用 MTT 法体外评价了黄精多糖对正常小鼠脾细胞的增殖活性, 用环磷酰胺制备了小鼠免疫抑制模型, 并分别测定了小鼠脾脏、胸腺指数, 脾脏、胸腺细胞的体外增殖活力, 巨噬细胞吞噬功能, 巨噬细胞分泌炎症细胞因子的能力. 结果: 黄精多糖能显著提高正常小鼠脾细胞增殖活力, 当剂量大于 $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 协同 ConA 增殖促进率在 700% 以上; 黄精多糖能提高免疫功能低下小鼠的脾脏和胸腺指数, 促进 ConA 刺激下的脾脏和胸腺细胞增殖, 增强巨噬细胞的吞噬功能和 IL-6 和 TNF- α 的分泌. 与模型组比较, 高剂量黄精多糖给药组 ($150 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 小鼠脾脏指数增加了 79.0%, 协同 ConA 刺激指数增加了 43.3%; 胸腺指数升高了 148.3%, 协同 ConA 刺激指数升高 48.5%. 结论: 黄精多糖能显著缓解环磷酰胺所致的小鼠免疫抑制.

关键词 黄精多糖; 环磷酰胺; 免疫抑制

中图分类号 Q956 文献标识码 A 文章编号 1672-4321(2018)02-0049-05

Effects of *Polygonatum sibiricum* Polysaccharide on Immunosuppressive Action Induced by Cyclophosphamide in Mice

Deng Xukun¹, Duan Huan¹, Liu Zhao², Shu Guangwen¹, Jiang Shanqing¹, Yu Huifan¹

(1 College of Pharmaceutical Sciences, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China;

2 Editorial Department of University Journal, South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide (PSP) on the immunosuppression activities induced by cyclophosphamide in mice. Methods: MTT assay was used to evaluate the proliferation activity of splenocytes of normal mice. Mice immunosuppression model was established with cyclophosphamide. The mice spleen, thymus index and spleen cell, thymocyte proliferation activity *in vitro*, macrophage phagocytosis, and the ability of macrophages to secrete inflammatory cytokines were respectively determined. Result: PSP could evidently increase the proliferation activity of spleen cell of normal mice. The synergistic proliferation promotion rate with ConA was more than 700% with PSP dose of $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. PSP could also improve the spleen and thymus index of immunosuppressed mice, promote the proliferation of spleen and thymus cells stimulated by ConA, and enhance the phagocytosis of macrophage and the secretion of IL-6 and TNF- α . Compared with the control group, the spleen index increased by 79.0%, 43.3% in high PSP dose ($150 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) for ConA synergized group, and the thymus indexes increased by 148.3%, 48.5% respectively. Conclusion: PSP can significantly alleviate the immunosuppression of mice induced by cyclophosphamide.

Keywords *Polygonatum sibiricum* polysaccharide; cyclophosphamide; immunosuppression

黄精为百合科植物滇黄精 (*Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.)、黄精 (*Polygonatum sibiricum* Red.) 或多花黄精 (*Polygonatum cyrtoneura* Hua.) 的干燥根茎, 其味甘性平, 归脾肺肾经, 具有

补气健脾之功效, 临床用于脾胃气虚等症^[1]. 黄精多糖是黄精的主要活性成分之一, 具有抗肿瘤、抗衰老、调节免疫、抗动脉粥样硬化等功能^[2]. 环磷酰胺是治疗肿瘤的常用药物, 它在杀伤肿瘤细胞的同时,

收稿日期 2017-12-25

作者简介 邓旭坤 (1972-) 男, 教授, 博士, 研究方向: 中药与民族药, E-mail: dxk711208@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (81073147); 国家科技部“十二·五”科技支撑计划资助项目 (2012BAI27B06)

会导致机体免疫功能低下,是制备免疫功能低下模型的理想药物^[3].已有研究报道:黄精多糖能通过增强小鼠细胞免疫功能,提高胸腺、脾脏指数,上调血清中 IL-2 的量,提高机体免疫力^[4].但黄精多糖对环磷酰胺诱导小鼠免疫抑制拮抗作用的研究并不多,研究黄精多糖改善环磷酰胺化疗引起的免疫抑制具有重要的理论与实际意义.

1 材料和仪器

1.1 实验动物

7~9 周龄 SPF 级昆明小鼠 18~22 g,雌雄各半,购自湖北省疾病预防控制中心,实验动物生产许可证号:SCXK(鄂)2016-0003.小鼠适应性喂养 3 d 后用于实验.

1.2 药物与试剂

黄精药材采自湖北恩施来凤县,由中南民族大学药学院邓旭坤教授鉴定为黄精 *Polygonatum sibiricum* Red. 的干燥根茎. RPMI-1640 培养液 (Genom),胎牛血清 (Tissue Culture Biologicals),注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药),中性红、MTT(上海谱振生物科技),刀豆蛋白 ConA、LPS (Sigma),IL-1 β 、IL-6、TNF- α 试剂盒(上海源叶生物科技),其他试剂(分析纯,国药集团化学试剂).

1.3 主要仪器

酶标仪 (Spectra Max M3 型,美国 Dynex),CO₂ 细胞培养箱 (BB15 型,美国 Thermo),电子天平 (BL-600 型,北京赛多利斯仪器系统),离心机 (Suprafuge22 型,日本 Heraeus),旋转蒸发器 (RE52CS-1 型,上海亚荣生化仪器).

2 方法

2.1 黄精多糖制备

将黄精药材研磨成粉末,取细粉末 100 g,95% 乙醇 60 °C 回流 3 h,脱脂,80%乙醇 60 °C 回流 2 h,脱单糖和低聚糖,过滤,药渣烘干(50 °C),加入蒸馏水(质量/体积比为 1:25),80 °C 热回流提取 3 次,每次 3 h.过滤浓缩,加入乙醇,使含醇量为 80%.4 °C 过夜,过滤,沉淀烘干,即得粗多糖^[5].再加适量热水溶解,流水透析 48 h;取透析液经真空冷冻干燥,即得黄精多糖.按照硫酸-蒽酮法测定多糖含量为 96.9%^[6].

2.2 动物实验分组

取小鼠 50 只,随机分为 5 组,分别为:正常组、模型组、黄精多糖组(50,100,150 mg·kg⁻¹),每组 10 只.正常组小鼠每天腹腔注射生理盐水(0.01 mL·g⁻¹),其他各组小鼠每天腹腔注射 2 mg 环磷酰胺,连续 3 d,建立环磷酰胺免疫抑制小鼠模型.第 4 d 开始,正常组和模型组小鼠灌胃生理盐水,黄精多糖组灌胃相应剂量的黄精多糖溶液,连续 1 周.

2.3 巨噬细胞悬液制备

小鼠腹腔内注射 5 mL 的 RPMI-1640 培养液,然后轻轻揉搓小鼠腹部,15 min 后回抽腹部的培养液,用培养液漂洗 2 次.再用 RPMI-1640 完全培养液重悬细胞,通过台盼蓝染色,细胞存活率应大于 95%.

2.4 脾脏/胸腺指数测定和细胞悬液制备

处死各实验组小鼠,酒精消毒,取出脾脏与胸腺,称重并计算胸腺指数与脾脏指数^[6]:脾脏(胸腺)指数=脾脏(胸腺)质量(mg)/小鼠体重(g).取适量脾脏或胸腺组织,用 RPMI-1640 培养液清洗,剪碎组织,玻璃匀浆器研磨,过 200 目不锈钢细胞筛,经红细胞裂解液(0.83% NH₄Cl, pH 7.2)除去红细胞后,得脾脏或胸腺的单细胞悬液,备用.

2.5 巨噬细胞吞噬能力检测

将各实验组小鼠的巨噬细胞悬液接种到 96 孔板中,使细胞密度为 2×10⁵ 个/孔,于 37 °C、5% CO₂ 的细胞培养箱中培养 4 h,倒掉上层培养液,用 PBS 清洗,每孔中加入 100 μ L 0.04% 的中性红生理盐水,继续培养 4 h 后弃上清液,用生理盐水清洗 3 次,每孔加入 200 μ L 乙醇-乙酸(体积比为 1:1)混合液,静置 12 h.酶标仪测定 OD₅₇₀ 值,计算巨噬细胞的吞噬能力.

2.6 协同 ConA 刺激脾脏和胸腺细胞增殖检测

将各实验组小鼠的脾脏或胸腺细胞悬液,用红细胞裂解液除去红细胞后,接种于 96 孔板中,使细胞密度为 5×10⁵ 个/孔,培养 24 h.除空白对照空外,向其他孔中加入 100 μ L 含有 ConA(2 μ g·mL⁻¹) 的 RPMI-1640 培养液,培养 72 h 后,每孔加入 10 μ L MTT.继续培养 4 h,弃去培养液,每孔加 150 μ L DMSO,测定 OD₅₇₀ 值.按以下公式计算:ConA 刺激脾脏或胸腺细胞的增殖指数=实验孔 OD 值/空白孔 OD 值^[7].

2.7 巨噬细胞 IL-1 β , IL-6, TNF- α 分泌检测

将各实验组小鼠的巨噬细胞接种于 24 孔板中,使细胞密度为 1×10⁶ 个/孔,除阴性对照组外,其他

各组加入 $20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 LPS. 培养 24 h 后收集上清液,按 ELISA 试剂盒说明书操作,检测 IL-1 β , IL-6, TNF- α 含量.

2.8 体外培养小鼠脾淋巴细胞增殖检测

取正常小鼠的脾脏,获取脾细胞悬液,去除红细胞后,接种于 96 孔板中,使细胞密度为 2×10^5 个/孔,每组设 6 个复孔.设黄精多糖组:加入不同浓度的黄精多糖溶液使其终浓度为 0, 25, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{g}/\text{mL}$.黄精多糖与 ConA 协同作用组:每孔加入 $50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ConA $10 \mu\text{L}$,和不同浓度的黄精多糖溶液使其终浓度为 0, 25, 50, 100, 200, 400 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.培养 48 h 后,每孔加入 $10 \mu\text{L}$ MTT,继续培养 4 h,弃去培养液,每孔加 $150 \mu\text{L}$ DMSO,测定 OD₅₇₀ 值,以各实验组与空白组 OD 值的比值计算脾细胞增殖指数.

2.9 统计学处理

采用 SPSS 19.0 对数据进行分析,组间比较采

用 t 检验,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示. $P < 0.05$ 具有统计学意义; $P < 0.01$ 具有极显著性差异.

3 结果

3.1 黄精多糖对免疫抑制小鼠脾脏指数和脾细胞 ConA 刺激指数的影响

黄精多糖对免疫抑制小鼠脾脏指数和协同 ConA 刺激小鼠脾细胞增殖的影响结果见表 1.如表 1 所示:与正常组相比,模型组小鼠脾脏指数降低 39.1%,ConA 刺激指数降低 30.9% ($P < 0.05$).相对于模型组小鼠,黄精多糖不同剂量组小鼠的脾脏指数、ConA 刺激指数均明显增加,且呈现良好的剂量正相关性;其中,黄精多糖高剂量 ($150 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组小鼠的脾脏指数增加 79.0% ($P < 0.01$),协同 ConA 刺激指数增加 43.3% ($P < 0.05$).

表 1 黄精多糖对免疫低下小鼠脾脏指数和 ConA 刺激脾细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.1 Effects of PSP on spleen index and proliferation of splenocyte stimulated by ConA in immunosuppression mice

组别	剂量 / ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	不同指数	
		脾脏指数 / ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	ConA 刺激指数
正常对照组		3.99 \pm 0.17	6.46 \pm 0.49
模型组		2.43 \pm 0.37 Δ	4.46 \pm 0.19 Δ
黄精多糖组	50	2.58 \pm 0.13	5.41 \pm 0.29
	100	4.14 \pm 0.29*	5.82 \pm 0.68
	150	4.35 \pm 0.26**	6.39 \pm 0.81*

注:与正常组比较, $\Delta P < 0.05$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.2 黄精多糖对免疫抑制小鼠胸腺指数和胸腺细胞协同 ConA 刺激指数的影响

黄精多糖对免疫低下小鼠胸腺指数及 ConA 刺激胸腺细胞增殖的影响结果见表 2.如表 2 所示:模型组小鼠的胸腺指数和 ConA 刺激指数与正常组相比分别降低了 52.2%和 34.5% ($P < 0.05$).而黄精多

糖不同剂量组小鼠与模型组小鼠相比,其胸腺指数均有不同程度的升高,且呈现良好的剂量正相关性.其中黄精多糖高剂量组 ($150 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 小鼠的胸腺指数较模型组升高 148.3% ($P < 0.01$),协同 ConA 刺激指数较之升高 48.5% ($P < 0.05$).

表 2 黄精多糖对免疫低下小鼠胸腺指数及 ConA 刺激胸腺细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.2 Effects of PSP on thymus index and proliferation of thymocyte stimulated by ConA in immunosuppression mice

组别	剂量 / ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	不同指数	
		胸腺指数 / ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	ConA 刺激指数
正常对照组		2.99 \pm 0.26	6.64 \pm 0.49
模型组		1.43 \pm 0.32 Δ	4.35 \pm 0.29 Δ
黄精多糖组	50	2.18 \pm 0.23	4.45 \pm 0.19
	100	3.14 \pm 0.27*	5.28 \pm 0.56
	150	3.55 \pm 0.39**	6.46 \pm 0.83*

注:与正常组比较, $\Delta P < 0.05$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.3 黄精多糖对免疫抑制小鼠巨噬细胞分泌 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的影响

黄精多糖对免疫低下小鼠巨噬细胞分泌 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的影响结果见表 3. 如表 3 所示: 与正常对照组比较, 模型组小鼠巨噬细胞分泌 IL-6 和

TNF- α 的含量降低 ($P < 0.05$). 与模型组比较, 黄精多糖不同剂量组小鼠巨噬细胞分泌 IL-6 和 TNF- α 的量均有不同程度地升高, 其中黄精多糖高剂量组 ($150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 小鼠的巨噬细胞分泌 IL-6 和 TNF- α 显著升高 ($P < 0.01$).

表 3 黄精多糖对免疫低下小鼠巨噬细胞分泌 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

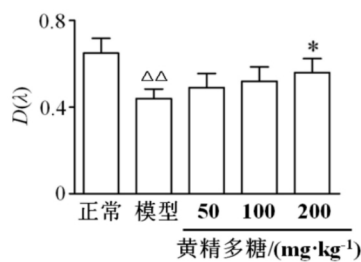
Tab.3 Effects of PSP on the secretion of IL-1 β , IL-6, TNF- α in macrophages of immunosuppression mice

组别	剂量 / ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	不同细胞因子含量 / ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)		
		IL-1 β	IL-6	TNF- α
正常对照组		33.74 \pm 3.38	35.77 \pm 4.61	178.09 \pm 2.41
模型组		32.68 \pm 3.47	30.74 \pm 4.10 Δ	146.63 \pm 4.07 $\Delta\Delta$
黄精多糖组	50	33.58 \pm 3.45	34.89 \pm 4.56	174.21 \pm 2.37
	100	33.87 \pm 3.48	36.57 \pm 4.75*	178.63 \pm 6.42*
	150	34.54 \pm 3.53*	8.98 \pm 5.01**	180.18 \pm 3.43**

注: 与正常组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.4 黄精多糖对免疫抑制小鼠巨噬细胞吞噬活力的影响

黄精多糖对免疫低下小鼠巨噬细胞吞噬能力的影响结果见图 1. 如图 1 所示: 与正常对照组比较, 模型组小鼠巨噬细胞的吞噬指数显著降低 ($P < 0.01$), 说明造模成功. 与模型组小鼠比较, 黄精多糖低、中、高剂量组小鼠巨噬细胞的吞噬指数均有所升高, 并且呈现良好的量效关系, 其中高剂量组升高作用具有显著性意义 ($P < 0.05$).



与正常组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较, * $P < 0.05$

图 1 黄精多糖对免疫低下小鼠巨噬细胞吞噬能力的影响

Fig.1 Effect of PSP on phagocytosis of macrophages in immunosuppression mice

3.5 黄精多糖对正常小鼠脾细胞增殖活性的促进作用

黄精多糖对正常小鼠脾细胞增殖活性的促进作用结果见表 4. 如表 4 所示: 与空白组相比, 黄精多糖单独作用和协同 ConA 作用均可促进小鼠脾细胞增殖, 且呈良好的剂量依赖关系; 其中 200, 400 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 剂量组均可以极显著地促进脾细胞增殖 ($P < 0.001$), 协同 ConA 时的最大增殖促进率达到了 760%.

表 4 黄精多糖对正常小鼠脾细胞增殖活性的促进作用 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Tab.4 Effect of PSP on the proliferation activity of spleen cells in normal mice

黄精多糖浓度 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	脾细胞增殖指数	
	黄精多糖组	ConA+黄精多糖组
0	1.00 \pm 0.13	1.42 \pm 0.10
25	1.09 \pm 0.35	1.83 \pm 0.19
50	1.24 \pm 0.12	3.57 \pm 0.37*
100	1.76 \pm 0.30*	4.14 \pm 0.43**
200	2.19 \pm 0.57**	7.39 \pm 0.76***
400	4.32 \pm 0.87***	7.60 \pm 1.05***

注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

4 讨论

机体的免疫系统是由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成. 胸腺是机体主要的中枢免疫器官, 它对外周免疫器官及免疫细胞起重要的调节作用. 脾脏作为机体最大的外周免疫器官, 其通过巨噬细胞的吞噬作用、T 细胞介导的细胞免疫作用和 B 细胞介导的体液免疫作用行使免疫功能^[8]. 本实验中, 小鼠经注射环磷酰胺后, 与正常组小鼠相比, 胸腺指数和脾脏指数均明显下降. 经 ConA 刺激的模型小鼠脾脏和胸腺细胞增殖也同时受到抑制, 说明环磷酰胺致小鼠免疫抑制模型构建成功.

实验结果显示: 黄精多糖能使免疫抑制小鼠降低的脾脏与胸腺指数得到改善甚至完全恢复, 并显著提高 ConA 协同刺激下的模型小鼠脾脏与胸腺淋巴细胞的体外增殖能力. 巨噬细胞能分泌多种生物活性物质, 激活其他免疫细胞, 调节免疫反应^[9,10]. 中性红吞噬试验结果显示: 环磷酰胺致免疫抑制模型组小鼠巨噬细胞吞噬能力较正常组显著降低, 而黄精多糖不同剂量组均能不同程度地增强免疫低下小鼠巨噬细胞

的吞噬能力,且呈现良好的量效关系。TNF- α , IL-1 β , IL-6 是主要参与炎症和机体免疫应答的细胞因子,主要由巨噬细胞分泌^[8,11],在 LPS 的刺激下,环磷酰胺所致免疫抑制模型小鼠的巨噬细胞分泌 IL-6 和 TNF- α 的能力降低,而黄精多糖则能剂量依赖性地拮抗这种抑制作用。

综上所述,黄精多糖能通过提高环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠的脾脏、胸腺指数,单独或协助增强 ConA 刺激下的脾脏和胸腺细胞的增殖能力,上调巨噬细胞的吞噬能力和增强 IL-6 和 TNF- α 的分泌,显著缓解了环磷酰胺所致小鼠的免疫低下,本研究为黄精多糖改善肿瘤化疗患者免疫功能低下的临床应用及其产品开发提供了科学的实验依据。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2015:138-139.
- [2] 何才通,李文. 黄精多糖药理功效研究进展[J]. 新中医,2014(3):196-199.
- [3] 张长城,赵海霞,姜美杰,等. 竹节参多糖对环磷酰胺致免疫低下小鼠的恢复作用研究[J]. 中药材,2011,34(1):91-94.
- [4] 任汉阳,薛春苗,张瑜,等. 黄精粗多糖对温热药致阴虚模型小鼠免疫器官重量及血清中 IL-2 含量的影响[J]. 河南中医学院学报,2004,19(3):12-13.
- [5] 邓旭坤,江善青,穆俊,等. 山楂多糖的成分测定及其单糖组分分析研究[J]. 中南民族大学学报(自然科学版),2017,36(3):52-56.
- [6] 姚文琴,王定瑜,刘元忠,等. 狭叶崖爬藤对类风湿关节炎大鼠的免疫调节作用[J]. 医药导报,2016,35(2):141-143.
- [7] 冯新玲,陈科力,李娟. 龙蔓藤茶增强免疫力功能的实验研究[J]. 中南民族大学学报(自然科学版),2016,35(1):67-69.
- [8] 贾林,陆金健,周文雅,等. 桔梗多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节[J]. 食品与机械,2012,28(3):112-114.
- [9] 程卓,赵文豪,吕叙鹏,等. 石见穿多糖对环磷酰胺诱导小鼠免疫低下的调节作用[J]. 中药材,2016,39(1):183-187.
- [10] Schepetkin I A, Quinn M T. Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential[J]. Int Immunopharmacol,2006,6(3):317-333.
- [11] Liu J, Qi Y, Zheng L, et al. Xinfeng capsule improves pulmonary function in ankylosing spondylitis patients via NF- κ B-iNOS-NO signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med,2014,34(6):657-665.

(责任编辑 刘 钊)

(上接第 19 页)

参 考 文 献

- [1] Florian S, Prasant K, N Evan M, E et al. Study of cathode materials for lithium-ion batteries: Recent progress and new challenges[J]. Inorganics,2017,5(2):32-41.
- [2] Yuan X, Xu Q, J Liu X, et al. Excellent rate performance and high capacity of Mo doped layered cathode material Li_{0.2}Mn_{0.54}Ni_{0.13}Co_{0.13}O₂, derived from an improved coprecipitation approach[J]. Electrochim Acta,2016,207:120-129.
- [3] 刘浩文,刘荷芬,乐琦,等. 微波法合成蝴蝶型超细 CeO₂及其性能研究[J]. 中南民族大学学报(自然科学版),2016,35(3):17-20.
- [4] Rosedhi N D, Idris N H, Rahman M M, et al. Disordered spinel LiNi_{0.5}Mn_{1.5}O₄ cathode with improved rate performance for lithium-ion batteries[J]. Electrochim Acta,2016,206:374-380.
- [5] Han X, Meng Q, Sun T, et al. Preparation and electrochemical characterization of single-crystalline spherical LiNi_{1/3}Co_{1/3}Mn_{1/3}O₂ powders cathode material for Li-ion batteries[J]. J Power Sources,2010,195(10):3047-52.
- [6] Zhang S, Deng C, Fu B L, et al. Synthetic optimization of spherical Li[Ni_{1/3}Mn_{1/3}Co_{1/3}]O₂ prepared by a carbonate co-precipitation method[J]. Powder Technol,2010,198(3):373-380.
- [7] Wang T, Liu Z H, Fan L, et al. Synthesis optimization of Li_{1+x}[Mn_{0.45}Co_{0.40}Ni_{0.15}]O₂ with different spherical sizes via co-precipitation[J]. Powder Technol,2008,187(2):124-129.
- [8] Zheng Z, Guo X D, Chou S L, et al. Uniform Ni-rich LiNi_{0.6}Co_{0.2}Mn_{0.2}O₂ porous microspheres: Facile designed synthesis and their improved electrochemical performance[J]. Electrochim Acta,2016,191:401-410.
- [9] Ellis B, Subramanya Herle P, Rho Y H, et al. Nanostructured materials for lithium-ion batteries: Surface conductivity vs. bulk ion/electron transport[J]. Faraday Discuss,2007,134:119-141.

(责任编辑 刘 钊)