

# 辅助疾病预警与诊断的石胆酸衍生物设计与合成

毕洪梅\*

(广东石油化工学院生物与食品工程学院, 广东 茂名 525000)

**摘要:**设计合成了一种石胆酸衍生物并优化了其合成工艺。以石胆酸为起始原料,经酰胺化、还原、酯化、脱卤化氢、肟化等反应对石胆酸进行结构修饰和改造,得到可与  $Zn^{2+}$  络合实现其浓度灵敏测定的衍生物 3-{2-[2-(6-乙醛肟吡啶基)乙醛肟醚基]乙酸酯基}-胆甾烷-24-吗啉,纯度达 98.6%,可用于辅助某些疾病的预警与诊断。优化后的合成工艺条件温和,适合工业化生产。

**关键词:**石胆酸衍生物;合成;工艺优化;检测;诊疗

中图分类号:TQ25;TQ426

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2025)S2-0206-05

DOI:10.16606/j.cnki.issn0253-4320.2025.S2.037

## Design and synthesis of lithocholic acid derivatives for disease early warning and diagnosis

BI Hong-mei\*

(School of Biology and Food Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000, China)

**Abstract:**A derivative of lithocholic acid was designed and synthesized and its synthesis process was optimized. Starting from lithocholic acid, the structure was modified through a series of reactions including amidation, reduction, esterification, dehydrohalogenation, and oximation. The final product, 3-{2-[2-(6-acetaldoxime pyridinyl) acetaldoxime ether] acetate ester}-cholestan-24-morpholine, exhibited enhanced physiological activity on assisting in the early warning and diagnosis of some diseases, the purity of the product is 98.6%. The optimized synthetic route features mild reaction conditions, making it suitable for industrial-scale production.

**Key words:**lithocholic acid derivatives; compositing; process optimization; detection; diagnosis

甾体化合物石胆酸(3-羟基-胆甾烷-24-酸)是一种次级胆汁酸,具有利胆、降血脂、抗炎、清除自由基、抗氧化、免疫调节等功效和功能,其含量变化在肝脏疾病诊疗中具有重要参考价值<sup>[1-5]</sup>。以石胆酸为母体进行结构修饰与改造所得的衍生物在机体代谢过程解析及病理机制研究方面有广泛应用<sup>[6-8]</sup>。经过结构修饰改造后的特殊石胆酸衍生物可与特殊离子,如  $Zn^{2+}$  络合,而病患特定病灶或肿瘤病变区域的  $Zn^{2+}$  浓度会发生变化。通过定量测定特定区域的微量  $Zn^{2+}$  浓度变化,可以实现对某些肿瘤病症的早期预警,对扩大甾族化合物在医疗上疾病监测与诊断的应用具有重要意义<sup>[9-11]</sup>。

本研究以石胆酸为起始原料,经酰胺化、还原、酯化、链接脱卤化氢、肟化等五步设计合成石胆酸衍

生物 3-{2-[2-(6-乙醛肟吡啶基)乙醛肟醚基]乙酸酯基}-胆甾烷-24-吗啉,通过优化开发一条绿色环保、反应条件温和、副产物少、中间体易于分离纯化、收率较高的合成路线,避免使用高毒试剂、生产成本低、无需柱色谱纯化,适合工业化生产,具有较高应用价值。

## 1 试剂与仪器

### 1.1 材料

石胆酸(>97%)、2,6-二乙酰基吡啶(99.5%)、盐酸羟胺(99.99%)、1,4-二氧六环(>99.5%)、吗啉(>99.5%)、二氯甲烷(DCM,>99.9%)、4-二甲氨基吡啶(99%)、氯乙酰氯(98%)、 $CHCl_3$ (99.5%)、三乙胺(>99.5%)、二甲基甲酰胺(DMF,99.5%),

收稿日期:2025-03-05;修回日期:2025-07-29

基金项目:广东省自然科学基金项目(2022A1515012070,2020A1515010522);广东省普通高校重点领域研究项目(2023ZDZX2041);GDUPT 引进人才科研项目(2019rc114)

作者简介:毕洪梅(1977-),女,博士,副教授,研究方向为生物化工及食品检测与分析研究,通讯联系人,hongmei\_bi@126.com。

均为分析纯,购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司;甲硼烷-四氢呋喃络合物( $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ ,分析纯,98%),购于西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;其他常规试剂和溶剂购于上海麦克林生化科技股份有限公司。

## 1.2 仪器

LC-FA3204 电子天平,上海力辰科技有限公司生产;Bruker ARX-400/600 NMR 型核磁共振波谱仪,德国布鲁克公司生产;SZCL 数显恒温磁力搅拌

器,上海力辰科技有限公司生产;冷凝回流装置,常规搭建。

## 2 实验方法

### 2.1 合成路线设计

以石胆酸为起始物,经酰胺化、还原、酯化、链接脱卤化氢、脲化等五步合成石胆酸衍生物 3-[2-[2-(6-乙醛肟吡啶基)乙醛肟醚基]乙酸酯基]-胆甾烷-24-吗啉,具体反应流程如图 1 所示。

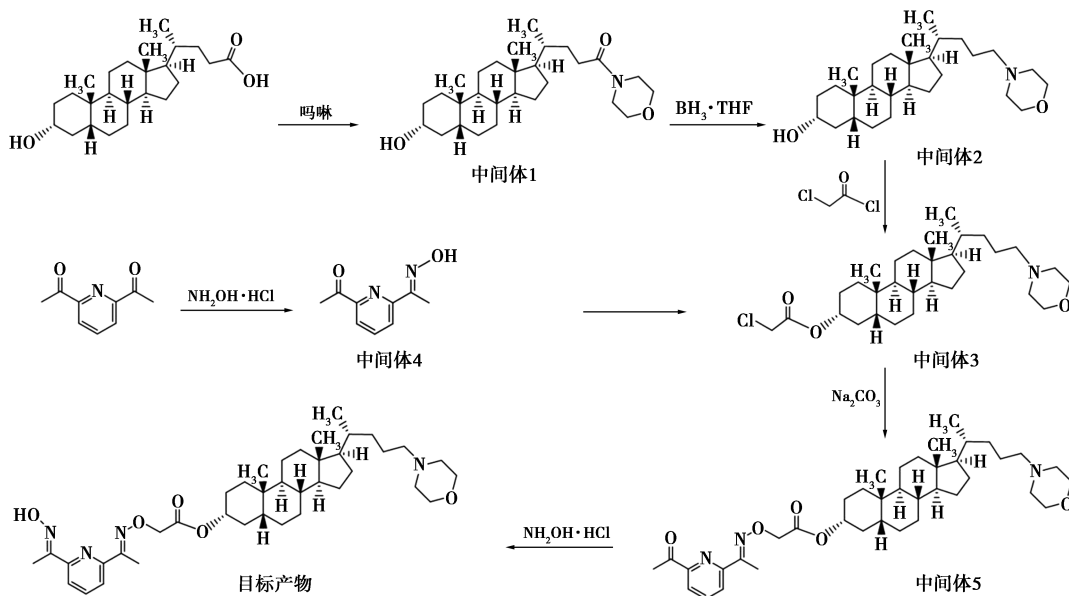


图 1 目标产物合成路线设计

### 2.2 中间体 1 的合成

在  $10^\circ\text{C}$  条件下,将一定量石胆酸(2 g, 5.3 mmol)溶于 1,4-二氧六环(48 mL)配制成溶液,再加入一定量三乙胺(0.76 mL, 5.3 mmol)混合搅拌 5 min。再加入定量的吗啉(0.9 mL, 10.5 mmol)后回流 18 h<sup>[11-12]</sup>。反应混合物经饱和  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL) 溶液洗涤,有机层经无水  $\text{MgSO}_4$  干燥后减压蒸发得到粗产品,用 30% 乙酸乙酯/二氯甲烷(10 mL)重结晶,得到白色固体,即中间体 1(1 360 mg, 57.8%)。

### 2.3 中间体 2 的合成

取中间体 1(1 000 mg, 2.25 mmol)置于圆底烧瓶中,再逐滴滴加  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  (50 mL, 11.25 mmol)后回流 2 h,冷却至室温后继续搅拌 15 h,然后用甲醇(50 mL)淬灭反应。蒸发溶剂后得到粗产品,用 30% 乙酸乙酯/二氯甲烷(10 mL)重结晶,得到白色固体,即中间体 2(870 mg, 90%)。

### 2.4 中间体 3 的合成

取中间体 2(750 mg, 1.74 mmol)、4-二甲氨基吡啶(20 mg, 0.17 mmol)、三乙胺(0.36 mL,

2.6 mmol)于  $0^\circ\text{C}$  溶于 DCM (100 mL) 中,再滴加 DCM 配制(50 mL)的氯乙酰氯(294 mg, 2.6 mmol)溶液。混合体系升温到室温( $25^\circ\text{C}$ )并继续搅拌 16 h 后,反应混合液经水( $2\times 50$  mL)洗涤,有机层经无水  $\text{MgSO}_4$  干燥后减压蒸发除去溶剂后得到粗产品。经 10% 甲醇/二氯甲烷重结晶后得到白色固体,即中间体 3(840 mg, 95%)。

### 2.5 中间体 4 的合成

将一定量 2,6-二乙酰基吡啶(815 mg, 5 mmol)、盐酸羟胺(260 mg, 3.75 mmol)、乙酸酐(41 mg, 0.5 mmol)溶于 50 mL 水中后回流 1 h,然后继续在室温下搅拌 15 h,得到的白色固体经过滤、水洗、干燥及 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷重结晶,得到白色固体,即中间体 4(474 mg, 77%)。

### 2.6 中间体 5 的合成

在  $0^\circ\text{C}$  条件下,将一定量的中间体 4(320 mg, 1.95 mmol)溶于 DMF(150 mL)中,再加入一定量碳酸钠(1.8 g, 13 mmol)后在室温下搅拌 1 h。将上述混合液再次冷却至  $0^\circ\text{C}$  后加入中间体 3(660 mg,

1.3 mmol) 的 DMF (100 mL) 溶液。将混合液加热至室温 (25℃) 后继续搅拌 15 h, 然后用饱和 NaCl 溶液 (2×100 mL) 洗涤, 有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥后减压蒸发除去溶剂后得到粗产品。经 10% 甲醇/二氯甲烷重结晶纯化, 得到白色固体, 即中间体 5 (610 mg, 72.2%)。

## 2.7 目标产物的生成

将一定量盐酸羟胺 (42 mg, 0.6 mmol) 和乙酸钠 (16 mg, 0.2 mmol) 配制成水溶液 (7.7 mL), 加入到溶有一定量中间体 5 (260 mg, 0.4 mmol) 的 CHCl<sub>3</sub>/乙醇 (体积比 1:1, 75 mL) 溶液中, 将混合液加热至 60℃ 并搅拌下反应 15 h, 用 CHCl<sub>3</sub> (100 mL) 稀释反应液, 用水 (2×50 mL) 洗涤 2 次。有机层经 MgSO<sub>4</sub> 干燥、过滤, 在真空中除去溶剂得到粗产品。经 10% 甲醇/二氯甲烷重结晶纯化得到白色固体, 即目标产物 3- $\{2-[2-(6\text{-乙醛肟吡啶基})\text{乙醛肟醚基}]\text{乙酸酯基}\}$ -胆甾烷-24-吗啉 (255 mg, 96.1%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7.90 (m, 2H), 7.65 (t, <sup>3</sup>J = 7.9 Hz, 1H), 4.77 (m, 3H), 3.84 (m, 4H), 2.62 (br. m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.85~0.77 (m, 40H), 0.66 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 170.0, 157.7, 155.7, 154.0, 152.5, 136.2, 119.9, 119.6, 75.1, 71.2, 66.4, 60.2, 58.5, 56.2, 54.6, 53.8, 53.6, 42.5, 41.6, 40.3, 39.9, 35.6, 34.8, 34.5, 33.6, 32.0, 29.7, 28.4, 28.0, 26.9, 26.3, 26.2, 24.2, 23.3, 20.8, 18.9, 18.4, 12.0, 11.1, 10.0。

## 3 结果与分析

### 3.1 中间体 1 的合成条件优化

本实验步骤是石胆酸羧基与吗啉脱水的酰胺化反应, 吗啉为酰胺化试剂、1,4-二氧六环为溶剂、三乙胺提供利于反应进行的碱性条件。在之前的实验过程中, 三乙胺的量对反应产率影响不大, 因此分别探讨了合成过程中反应物料比、反应时间对产率的影响, 如表 1。实验采用原料吗啉过量的方法来提高起始物石胆酸的转化率, 石胆酸的转化率随着吗啉用量的提高而提高。二者等摩尔比配比、反应时间在 10 h 时, 中间体 1 的产率仅为 49.6%, 其原因是反应本身速率较慢, 加上物料和时间均不够充足而所致反应不完全; 在石胆酸/吗啉摩尔比为 1:2, 且延长反应时间时, 产率也相应提高, 经过 15 h 反应后中间体 1 的产率可达到 57.8% 左右; 石胆酸/吗啉摩尔比为 1:4、反应时间 15 h 时, 产率可达

58.1%, 反应时间为 20 h 时, 产率可提高到 58.8%, 产率提高有限。结合物料比、反应时间的综合影响及产出性价比考虑, 确定此步反应的最佳石胆酸/吗啉摩尔比为 1:2、反应时间为 15 h, 此时中间体 1 产率为 57.8%。

表 1 物料比及反应时间对中间体 1 产率的影响

| 序号 | n(石胆酸):n(吗啉) | 反应时间/h | 产率/% |
|----|--------------|--------|------|
| 1  | 1:1          | 10     | 49.6 |
| 2  | 1:1          | 15     | 54.3 |
| 3  | 1:1          | 20     | 56.3 |
| 4  | 1:2          | 10     | 53.7 |
| 5  | 1:2          | 15     | 57.8 |
| 6  | 1:2          | 20     | 58.2 |
| 7  | 1:4          | 10     | 54.8 |
| 8  | 1:4          | 15     | 58.1 |
| 9  | 1:4          | 20     | 58.8 |

### 3.2 中间体 3 的合成方案改进与对比

中间体 3 是中间体 1 经还原后与酰氯的脱氯化氢反应, 常规的合成过程中通常是分步合成。前期的实验表明, 以上 2 步反应分别是羰基的还原与酰基化反应, 反应过程简单, 分步反应得到的中间体 2 产率可达 90%, 中间体 3 的产率可达 95%, 产率均比较高。为了简化操作流程, 降低中间体的损失, 本研究尝试中间步骤不分离的“一步法”改进方案合成中间体 3。取中间体 1 (1 000 mg, 2.25 mmol) 于圆底烧瓶中, 再逐滴滴加 BH<sub>3</sub>·THF (50 mL, 11.25 mmol) 后回流 2 h, 冷却至室温后继续搅拌 15 h 促使其充分还原, 然后用甲醇 (50 mL) 淬灭反应, 蒸发溶剂后得到粗产品后, 使体系温度降低至 0℃, 加入 4-二甲氨基吡啶 (24 mg, 0.2 mmol)、三乙胺 (0.45 mL, 3 mmol) 和 DCM (100 mL) 搅拌至溶解, 再滴加溶有氯乙酰氯 (340 mg, 3 mmol) 的 DCM (50 mL) 溶液。混合均匀并将体系升温到室温 (25℃) 下继续搅拌 16 h 后, 反应混合液经水 (2×50 mL) 洗涤, 有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥后减压蒸发除去溶剂后得到粗产品。经 10% 甲醇/二氯甲烷重结晶后得到白色固体, 即中间体 3 (860 mg, 75.6%)。采用中间步骤不分离的“一步法”, 中间体 3 的总产率较分步的累积产率略低, 考虑到反应过程操作的简化及中间体的损失, 综合认为“一步法”更有实际操作上的优势, 适合量产<sup>[13-15]</sup>。因为 2.3 和 2.4 中两个分步反应按照介质酸碱性及反应

比例,均稍过量(50%)即可实现优势产率,因此对其反应量比及时间等未做正交表考察。随着反应时间的延长,产率也相应提高,推测其原因可能是反应本身速率较慢,加上物料和时间均不够充足而所致反应不完全,结合物料比、反应时间的综合影响及产出性价比考虑,确定此步反应时间 15 h 为宜,中间体 3 产率为 75.6%。

### 3.3 中间体 5 的合成条件优化

中间体 5 为中间体 3 和中间体 4 之间脱卤化氢反应的产物,反应以 DMF 为溶剂、碳酸钠为缚酸剂。在这步合成过程中,反应温度不能过高,需在室温及以下温度确保不产生副产物及产物稳定性<sup>[16]</sup>。缚酸剂的用量足够吸附产生的卤化氢即可,过量添加对产率影响不大。因此,重点探讨了两种反应物料之比及后续反应时间对产率(以中间体 3 为基数计算)的影响,见表 2。本着充分利用两种中间体的原则,二者之间的摩尔比设置为 1:1、1:1.5、1:2 来考察,其中当二者摩尔比为 1:1、反应时间为 10 h 时,中间体 5 产率为 54%,可能是本身反应温度较低,反应速率慢且等摩尔量使得反应不完全所致;当物料摩尔比在 1:1.5,反应时间在 15 h 时,中间体 5 产率明显提高至 72.2%;中间体 3/中间体 4 摩尔比为 1:2,反应产率有所提高但不显著。同样,当反应时间延长,产率也相应提高,搅拌时间由 15 h 延长至 20 h 时,产率同样有所提高但不再显著。综合考虑原料经济成本和时间成本,确定此步反应的最佳物料摩尔比为 1:1.5、反应时间为 15 h,中间体 5 产率为 72.2%。

表 2 物料比及反应时间对中间体 5 产率的影响

| 序号 | 中间体 3/中间体 4(摩尔比) | 反应时间/h | 产率/% |
|----|------------------|--------|------|
| 1  | 1:1              | 10     | 54.0 |
| 2  | 1:1              | 15     | 59.0 |
| 3  | 1:1              | 20     | 62.0 |
| 4  | 1:1.5            | 10     | 66.3 |
| 5  | 1:1.5            | 15     | 72.2 |
| 6  | 1:1.5            | 20     | 73.1 |
| 7  | 1:2              | 10     | 67.7 |
| 8  | 1:2              | 15     | 72.6 |
| 9  | 1:2              | 20     | 73.1 |

### 3.4 目标产物的生成条件优化

本步骤主要涉及中间体 5 中的一个碳基与盐酸羟胺的加成-消除反应,即脲化反应。与中间体 4

脲化反应不同的是,这一步反应不能采用回流的方式进行转化,反应温度不能过高以确保中间体 5 的结构稳定性,主要采用稍低温度并适当延长反应时间来提高转化率。前期探索中间体 4 的合成实验表明,选用盐酸羟胺过量 50%的最佳物料比开展相应实验,影响目标产物产率(以中间体 5 为基数计算)的主要因素为反应温度和反应时间两个因素,也是需重点分析讨论的因素,如表 3。当反应温度为 40℃、反应时间为 7 h 时,目标产物的产率仅为 76%,可能是反应温度及时间不够导致反应不完全;当反应温度提高至 60℃、反应时间延长至 10 h 时,产率明显提高,至 89.2%;反应时间继续延长至 15 h,反应产率可高达 96.1%,几乎反应完全。而在 80℃、10 h 时,产率也基本达到 90%左右,在此温度下当反应时间延长至 15 h 时,产率有相应增长。但该温度下反应物颜色比低温下反应物颜色略暗,说明过高的温度可能导致了产物部分分解或是产生了副反应。综合考虑产品稳定性及产率,确定此步反应的最佳物料摩尔比为 1:1.5、反应温度为 60℃、反应时间为 15 h,目标产物的产率达 96.1%。

表 3 反应温度及反应时间对目标产物产率的影响

| 序号 | 反应温度/℃ | 反应时间/h | 产率/% |
|----|--------|--------|------|
| 1  | 40     | 7      | 76.0 |
| 2  | 40     | 10     | 80.2 |
| 3  | 40     | 15     | 88.0 |
| 4  | 60     | 7      | 80.3 |
| 5  | 60     | 10     | 89.2 |
| 6  | 60     | 15     | 96.1 |
| 7  | 80     | 7      | 78.3 |
| 8  | 80     | 10     | 89.6 |
| 9  | 80     | 15     | 92.2 |

## 4 结论

设计了一条新的合成石胆酸衍生物的工艺路线,以石胆酸为起始原料,经酰胺化、还原、酯化、链接脱卤化氢、脲化等五步反应,合成了目标产物 3-[2-[2-(6-乙醛肟吡啶基)乙醛肟醚基]乙酸酯基]-胆甾烷-24-吗啉,且对关键反应进行了初步的工艺优化,得到各步骤的最佳工艺条件。

(1)合成中间体 1 时,最佳反应物料摩尔比为 1:2、反应时间 15 h。

(2)由中间体 1 可采用中间体不分离的方案直

接合成中间体 3, 产率可达 75.6%。

(3) 合成中间体 5 时最佳物料摩尔比是 1:1.5, 反应时间 15 h。

(4) 最后生成目标产物步骤的最佳物料摩尔比是 1:1.5、反应温度 60℃、反应时间为 15 h。

优化后的合成路线操作简单, 无需使用剧毒、高危险试剂, 反应条件温和, 不需色谱纯化, 成本低, 收率较高, 适合工业化放大生产。

### 参考文献

- [1] 罗欣, 成鹏, 陆茵, 等. 丁氨酸调控胆汁酸代谢和肠道屏障改善胆汁淤积肝病的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(4): 350-358.
- [2] Rahman A A S, Brogi S, Gabr T M. Lithocholic acid derivatives as potent modulators of the nuclear receptor ROR $\gamma$ t [J]. RSC Advances, 2024, 14(5): 2918-2928.
- [3] 王伟, 王湘钧, 杨传鑫, 等. 胆囊癌病人血清胆汁酸浓度变化及其预警价值[J]. 腹部外科, 2023, 36(4): 261-268.
- [4] Jasso M E M, Villanueva P J, Rodríguez A G J, *et al.* 3-Benzylamino-methyl lithocholic acid derivatives exhibited potent and selective uncompetitive inhibitory activity against protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) [J]. ACS Omega, 2024, 9(30): 33224-33238.
- [5] 章林聪, 吴家胜, 田甜, 等. 基于网络药理学的茵陈术附汤抗石胆酸诱导的胆汁淤积性肝损伤作用机制研究[J]. 药学报, 2023, 58(11): 3366-3378.
- [6] 唐世珍, 郭志梅, 聂开立, 等. 阿苯达唑-胆酸衍生物的制备、表征、跨膜转运及降解评价[J]. 药物评价研究, 2024, 47(8): 1860-1868.
- [7] Chen H Q, Liu Z K, Gao L X, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 3-amino-4,4-dimethyl lithocholic acid derivatives as novel, selective, and cellularly active allosteric SHP1 activators [J]. Molecules, 2023, 28(6): 2488.
- [8] González C M, Gaikwad S, Lasanta G, *et al.* Design, synthesis and evaluation of side-chain hydroxylated derivatives of lithocholic acid as potent agonists of the vitamin D receptor (VDR) [J]. Bioorganic Chemistry, 2021, 115: 105202.
- [9] 张倚鸣, 冉启军, 程敏, 等. 熊去氧胆酸有关物质的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(4): 533-539.
- [10] 郑苗, 常超, 苏琪, 等. 功能性胆汁酸生物合成及应用研究进展[J]. 食品科学, 2025, 46(1): 255-265.
- [11] Namegawa K, Iida K, Omura K, *et al.* Chemical synthesis of rare natural bile acids: 11 $\alpha$ -Hydroxy derivatives of lithocholic and chenodeoxycholic acids [J]. Lipids, 2018, 53(4): 403-411.
- [12] 纪敏, 林柏良, 邓生菊, 等. 正交设计优化胆膏中胆汁酸的提取工艺[J]. 湖北农业科学, 2021, 60(1): 104-107, 113.
- [13] 卢茂芳, 尹伟成, 王福东, 等. 熊去氧胆酸的合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(10): 1058-1059.
- [14] 魏霞, 文小清, 母慧聪, 等. 奥贝胆酸关键中间体杂质的设计与合成[J]. 合成化学, 2021, 29(9): 753-758.
- [15] 何海兵, 戴红, 高立信, 等. 石胆酸类似物的设计、合成及其蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制活性[J]. 有机化学, 2016, 36(11): 2670-2676.
- [16] 李永威, 刘建伟, 李玉波, 等. 金属掺杂 TiO<sub>2</sub> 催化剂制备及其催化合成 N-甲基氧化吗啉[J]. 精细化工, 2022, 39(2): 337-344. ■
- [17] Liu J, Yan Y, Li Z, *et al.* Investigation on the potassium magnesium phosphate cement modified by pretreated red mud: Basic properties, water resistance and hydration heat [J]. Construction and Building Materials, 2023, 368: 130456.
- [18] Chen J, Qian C, Song H. A new chemo-mechanical model of damage in concrete under sulfate attack [J]. Construction and Building Materials, 2016, 115: 536-543.
- [19] 王爱国, 郑毅, 张祖华, 等. 碱激发材料与普通硅酸盐水泥和混凝土的耐久性能比较[J]. 工程, 2020, (6): 237-261.
- [20] El-Hassan H, Shao Y, Ghoulh Z. Reaction products in carbonation-cured lightweight concrete [J]. Journal of Materials in Civil Engineering, 2013, 25(6): 799-809.
- [21] 杨慧慧, 张健, 汪越, 等. 不同晶型碳酸钙对水泥浆体微观结构和性能演变的影响[J]. 硅酸盐学报, 2025, 53(2): 349-366.
- [22] Lin Y, Xu D, Zhao X. Properties and hydration mechanism of soda residue-activated ground granulated blast furnace slag cementitious materials [J]. Materials (Basel, Switzerland), 2021, 14(11): 2883.
- [23] Jose A, Nivitha M R, Krishnan J M, *et al.* Characterization of cement stabilized pond ash using FT-IR spectroscopy [J]. Construction and Building Materials, 2020, 263(6): 120136.
- [24] Shi Z, Shi C, Wan S, *et al.* Effect of alkali dosage and silicate modulus on carbonation of alkali-activated slag mortars [J]. Cement and Concrete Research, 2018, 11(113): 55-64.
- [25] Zhang W, Gu J, Zhou X, *et al.* Circulating fluidized bed fly ash based multi-solid wastes road base materials: Hydration characteristics and utilization of SO<sub>3</sub> and f-CaO [J]. Journal of Cleaner Production, 2021, 316: 128355.
- [26] Feng Y, Yang Q, Chen Q, *et al.* Characterization and evaluation of the pozzolanic activity of granulated copper slag modified with CaO [J]. Journal of Cleaner Production, 2019, 9(232): 1112-1120.
- [27] Donatello S, Kuenzel C, Palomo A, *et al.* High temperature resistance of a very high volume fly ash cement paste [J]. Cement and Concrete Composites, 2014, 1(45): 234-242.
- [28] Ke G, Li Z, Jiang H. Study on long-term solidification of all-solid waste cementitious materials based on circulating fluidized bed fly ash, red mud, carbide slag, and fly ash [J]. Construction and Building Materials, 2024, 427: 136284.
- [29] Li Z, Ke G, Jiang H, *et al.* Optimization of proportions and solidification mechanism of all-solid waste cementitious materials based on circulating fluidized bed fly ash, calcium carbide slag, and red mud [J]. Case Studies in Construction Materials, 2024, 7(20): e03333.
- [30] Ashraf W, Olek J. Carbonation activated binders from pure calcium silicates: Reaction kinetics and performance controlling factors [J]. Cement and Concrete Composites, 2018, 93: 85-98.
- [31] Silva P D, Bucea L, Moorehead D R, *et al.* Carbonate binders: Reaction kinetics, strength and microstructure [J]. Cement and Concrete Composites, 2006, 28: 613-620. ■

(上接第 205 页)