鹅去氧胆酸的大孔树脂纯化工艺优化及其降血脂活性

席晓志，郭莎莎，曹慧，崔晓伟，周继栋，胡超群，王磊，段童瑶，黄璐瑶，李佳

（山东中医药大学药学院，山东济南 250355）

摘要：本文研究了大孔树脂对鹅去氧胆酸的纯化工艺及鹅去氧胆酸的降血脂功能。通过单因素法优选大孔树脂分离纯化鸡胆汁中的鹅去氧胆酸。将优化得到的鹅去氧胆酸灌胃给高血脂大鼠，给药 28 d 后测定对高血脂大鼠的血清总胆固醇，甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇含量的变化。结果发现：D101 大孔树脂对鹅去氧胆酸有较好的吸附和洗脱效果，其最佳纯化条件是上样浓度为 10 mg/mL，上样体积流量 2 BV/h，7 BV55%乙醇洗脱，5 BV75%乙醇洗脱。经 D101 大孔树脂洗脱得到的鹅去氧胆酸纯度为 98%。且得到的鹅去氧胆酸灌胃给大鼠后，给药的中、高剂量组显著降低了高血脂大鼠血清总胆固醇(TC)，甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量（$p<0.05$）。结果显示：该纯化工艺操作简单，环保无污染，可以得到纯度较高的鹅去氧胆酸，且药理实验证明得到的鹅去氧胆酸具有一定降血脂功效。

关键词：大孔树脂纯化；鹅去氧胆酸；降血脂

文章篇号：1673-9078(2018)08-123-129 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.8.019

Optimization of Macroporous Resin Purification of Chenodeoxycholic acid and Preliminary Study on Its Lipid Lowering Function

XI Xiao-zhi, GUO Sha-sha, CAO Hui, CUI Xiao-wei, ZHOU Ji-dong, HU Chao-qun, WANG Lei, DUAN Tong-yao, HUANG Lu-yao, LI Jia

(Pharmacy College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Ji'nan 250355, China)

Abstract: The purification process of deoxycholic acid and the hypolipidemic function of deoxycholic acid were studied in this paper. Single factor method was used to optimize the separation and purification of deoxycholic acid from chicken bile by macroporous resin. The changes of serum total cholesterol(TC), triglyceride(TG) and high density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hyperlipidemic rats were measured after the administration of the optimized goose deoxycholic acid to the hyperlipidemia rats after 28d. The results showed that D101 macroporous resin had better adsorption and elution effect on goose deoxycholic acid. The best purification conditions were 10 mg/mL, 2 BV/h, 7 BV55% ethanol elution and 5 BV75% ethanol elution. The purity of deoxycholic acid was 98% after elution by D101 macroporous resin. The contents of serum TC, TG and LDL-C were significantly reduced($p<0.05$) in the middle and high dose groups of the hyperlipidemic rats fed with goose deoxycholic acid. The results showed that the purification process is simple, environmental pollution is free, the pure goose deoxycholic acid can be obtained, and the pharmacological experiment proved that goose deoxycholic acid has a certain effect on lowering blood lipid.

Key words: macroporous resin; *Chenodeoxycholic* acid; hepolipidemic

鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid，CDCA）是动物体胆汁中的一种生化物质，其结构如图 1 所示，是天然初级胆汁酸。在人、畜、禽的胆汁中广泛存在，是鸡、鸭和鹅等家禽胆汁中的主要有机成分。临床上不仅用做溶解胆结石和纠正饱和胆汁的药物，还具有显著的平喘、抗炎、镇咳、降血脂和祛痰的作用。另外，鹅去氧胆酸也是制备另一种治疗胆结石的药物（熊去氧胆酸）的良好原料[1,2]。大量的专利和文献报道了关于鹅去氧胆酸的分离纯化，其中较为常用的是钡盐和钙盐沉淀法等[3~6]，但提取方法都比较复杂且成本较高，限制了其开发利用。高血脂是多种心血管疾病的主要危险因子，已经成为人们健康和生命的“头号杀手”。现在随着生活水平的提高，高血脂人群在不断的

收稿日期：2018-03-22

基金项目：中药与天然药物活性物质高效分离纯化单元技术平台（2010zx9401-302-5-12）；山东省中医药创新计划项目（2015-045）

作者简介：席晓志（1992-），男，硕士，研究方向：中药活性成分与质量控制

通讯作者：李佳（1973-），女，博士，教授，研究方向：中药资源与质量控制

增加，因其引发的相关性血管类疾病的发病率也不断升高，并有向年轻化发展的趋势。市面上的降血脂药物多以化学药物为主，但其毒副作用较大，不利于患者的长期使用。因此，开发安全、无毒副作用的预防高血脂的天然药物和保健品是十分重要的[7~9]。鹅去氧胆酸作为一种从动物胆汁中提取的天然物质，目前关于其降血脂作用的研究报道较少。因此，本研究采用活性炭脱色提取和 D101 大孔树脂进行分离纯化，通过清洁环保、低耗能的方式得到纯度较高的鹅去氧胆酸，并且由小鼠体内实验研究鹅去氧胆酸的降血脂作用。以期为鹅去氧胆酸的开发应用提供依据。

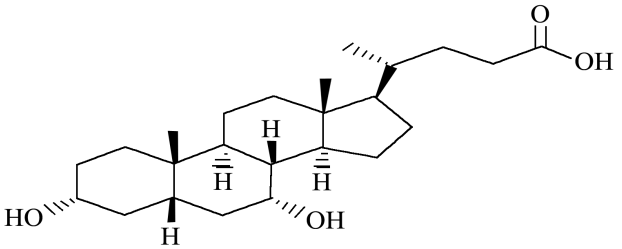

图 1 鹅去氧胆酸的结构

Fig.1 The structure of chenodeoxycholic acid

1 实验材料与方法

1.1 材料、试剂

鸡胆汁皂化液，山东天绿制药有限公司；D101、HZ-802 大孔树脂，天津浩聚树脂科技有限公司；鹅去氧胆酸标准品，上海源叶生物科技有限公司；95%乙醇（分析纯），国药集团化学有限公司；薄层层析硅胶，青岛海洋化工有限公司；磷钼酸，源叶生物有限公司；乙酸乙酯（分析纯），国药集团化学有限公司；石油醚（分析纯），国药集团化学有限公司；冰醋酸（分析纯），国药集团化学有限公司；盐酸（分析纯），国药集团化学有限公司。

高脂饲料：78.8%基础饲料、1%胆固醇、10%蛋黄粉和 10%猪油、0.2%胆盐。

甘油三酯(TG)试剂盒、总胆固醇(TC)试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒，南京建成生物工程研究所。

1.2 实验动物

Wistar 雄性大鼠 40 只，体重(90±5)g，实验动物许可证号：SYXK(鲁)2017 0010，由济南朋悦实验动物中心提供。

1.3 仪器

磁力搅拌器，上海梅颖溥仪仪表制造有限公司；旋转蒸发仪，巩义市予华仪器有限责任公司；层析柱，江阴市新辉层析柱有限公司；UV-5100B 型紫外可见分光光度计，上海元析仪器有限公司；Agilent1260 型高效液相色谱仪（Agilent1260 四元泵，DAD 检测器，LC1260 色谱工作站）；色谱柱：TC-C18 色谱柱（5 μm，4.6 mm×200 mm）。

1.4 方法

1.4.1 鹅去氧胆酸提取液的制备

取胆汁皂化液，盐酸调 PH 到 1，得到固体。用无水乙醇搅拌溶解，加入 3%活性炭，回流脱色，抽滤，得到粗提物。脱色过程中，对于样品的提取量与提取时间做了检测。

1.4.2 大孔树脂的筛选

准确称取湿树脂各 1.0 g，加入 25 mL 样液于 100 mL 锥形瓶中，在水浴摇床(25 ℃、100~120 r/min)上振荡 24 h，计算树脂吸附率。然后用蒸馏水洗树脂三次以除去表面残留样液，再加入 50 mL，70%乙醇解吸 24 h 后计算解吸率[10~12]。考察大孔树脂静态吸附、解吸性能。

$$吸附能力=\frac{(C_0-C_1)v}{M}$$

$$吸附率(\%)=\frac{C_0-C_1}{C_0}\times 100$$

$$解吸率(\%)=\frac{C_2\times V_2}{(C_0-C_1)\times V_0}\times 100$$

式中：C_0 为初始样液浓度，C_1 为平衡浓度，C_2 为洗脱液浓度，V_0 为初始样液体积，V_2 为洗脱液体积，M 为树脂干重。

1.4.3 大孔树脂纯化鹅去氧胆酸的条件优化

1.4.3.1 吸附剂和上样浓度的优选

在 7 份预处理好的 D101 大孔吸附树脂湿法装柱，将粗提物分别溶于不同浓度乙醇上样。考察不同吸附剂对大孔树脂吸附效果的影响。

将 5 份预处理好的树脂以湿法装柱，用蒸馏水充分平衡，然后将浓度分别为 4、6、8、10、12 mg/mL 的鹅去氧胆酸粗提物以 2 BV/h 的流速上样吸附，每 0.5 BV 的流出液收集 1 份，测定流出液的鹅去氧胆酸浓度，绘制泄漏曲线，根据曲线确定上样浓度。

1.4.3.2 解吸液的选择

将鹅去氧胆酸粗提物溶于 45%乙醇上样。分别用 45%，55%，65%，75%，85%，95%乙醇进行洗脱，通过薄层色谱检测洗脱液中所含有的成分，HPLC 检测各浓度洗脱液中有效成分纯度，以确定合适洗脱剂。

1.4.3.3 解吸速度对解吸效果的影响

取一定量处理好的大孔树脂湿法装柱，柱体积为

30 mL，将 50 mL 样液经大孔树脂吸附完全后，用 150 mL，55%乙醇分别以 1.0、2.0、3.0、4.0 BV/h 速度解吸，计算解吸率。考察解吸速度对解吸效果的影响。

1.4.4 CDCA 结晶

鹅去氧胆酸粗提物溶于 45%乙醇经过 D101 大孔树脂纯化后，得到含有 CDCA 的洗脱液。洗脱液加入氢氧化钠溶液通过旋转蒸发仪浓缩脱醇，至乙醇脱净后，用磁力搅拌器边搅拌边加盐酸至 pH=1，有固体析出，抽滤，得到 CDCA 结晶，烘干。

1.4.5 CDCA 纯度的检测

薄层色谱检测：将 10 μL 样品和 CDCA 标准品，点样于 G 型薄层层析硅胶板上，放入展开槽中展开（展开剂为乙酸乙酯:石油醚:冰乙酸=7:3:1.5），展开后晾干，用 5%磷钼酸乙醇溶液作为显色剂，在 105 ℃烘箱内高温显色。

高效液相色谱条件：Agilent TC-C18 色谱柱(4.6 mm×250 mm，5 μm)，流动相乙腈-水，等梯度洗脱；流速：1.0 mL/min；测定波长：250 nm；柱温：35 ℃，进样量 10 μL。

1.4.6 降血脂试验方法

1.4.6.1 动物实验造模、分组及给药

根据文献[13,14]所述降血脂实验方法并有所调整，在实验环境下除空白组外其他四组大鼠喂饲基础饲料观察 20 d，然后取尾血，测定血清总胆固醇(TC)，甘油三酯(TG)，高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。根据血清总胆固醇随机分组，分为空白组只给予蒸馏水，模型组在给予高脂饲料的同时给予蒸馏水，剩余三组给予高脂饲料同时给予不同剂量(100 mg/kg，200 mg/kg 和 500 mg/kg)的鹅去氧胆酸，灌胃 28 d 后眼球取血，0 ℃静置 30 min，4000 r、4 ℃离心 15 min 分离血清测定血清 TC，TG，HDL-C 水平。

1.4.6.2 大鼠脏器指数

大鼠给药 28 d 后，空腹称重，处死，解剖取出其完整的心、肝、脾和肾，除去血液，用滤纸擦干，称重。计算脏器指数：

$$\text{脏器指数}=\frac{\text{脏器质量}m_1}{\text{体质量}M}\times 100$$

1.4.6.3 大鼠的生化指标的测定

按照 1.4.6.1 项下方法取得各组大鼠血清后，按照试剂盒要求测定血清 TC，TG，HDL-C 水平。

1.4.7 数据统计分析

实验数据均运用 SPSS 17.0 进行数据分析，计量资料以均数±标准差表示，组间差异采用单因素方差分析，以 $p<0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果和讨论

2.1 粗提液的制备

在脱色回流的过程中，由于不同的回流时间会对 CDCA 的提取效果产生影响，于是对回流时间进行了筛选，结果如图 2 中所示随着脱色时间的延 CDCA 的含量在 2 h 时 CDCA 浓度最高，之后逐渐减少，因此可以得出最佳的回流时间为 2 h。

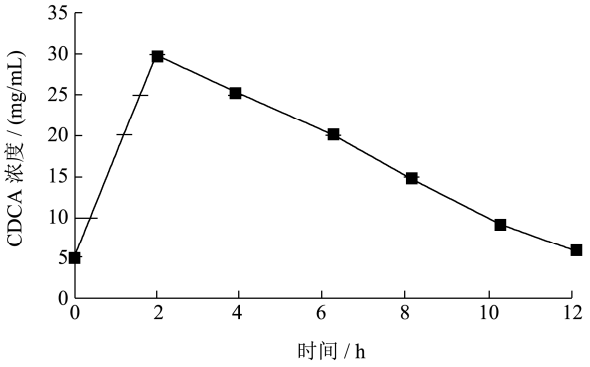

图 2 脱色回流时间与 CDCA 提取量的关系图

Fig.2 Decolorizing reflux time and extraction for CDCA of the diagram

注：横坐标为提取时间 h，纵坐标为 CDCA 浓度 mg/mL。

2.2 大孔树脂的筛选结果

树脂极性及其孔径大小决定大孔树脂吸附效果。表 1 对五种大孔树脂进行比较，703、D201 和 AB-8 型大孔树脂与 D101 大孔树脂比较对于鹅去氧胆酸吸附量、吸附率及解吸附率都比较低且具有显著性差异（$p<0.05$），D101 树脂吸附率与 HZ-802 树脂之间存在显著性差异较小（$p>0.05$），但是 D101 大孔树脂价格要比 HZ-802 树脂便宜 10 倍同样对鹅去氧胆酸具有高分离能力。综合考虑选择 D101 树脂进行后续实验。

表 1 五种大孔树脂吸附率与解吸附率的比较

Table 1 Rate of five kinds of macroporous resin adsorption and desorption rate comparison (M±SD, n=5)

树脂	D101	HZ-802	703	D201	AB-8
吸附/(mg/g)	65.52±1.71	70.45±1.52	40.72±1.17*	53.27±1.27*	35.54±1.42*
吸附率/%	84.53±1.26	88.56±1.63	65.75±1.39*	70.82±1.32*	60.93±1.36*
解吸率/%	93.47±1.34	95.37±1.42	83.76±1.21*	88.61±1.41*	75.76±1.65*

注：与 D101 组比较有显著性差异 $p<0.05$。

2.3 吸附剂和上样浓度对吸附效果的影响

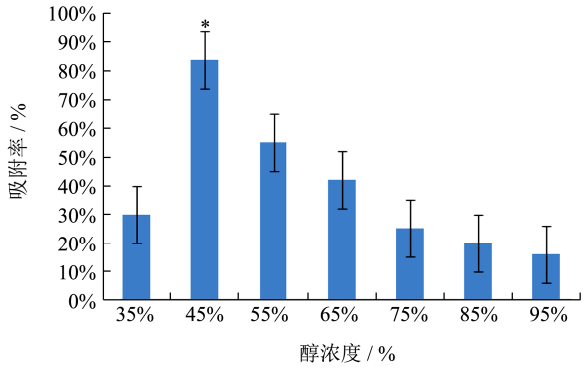

图 3 不同浓度吸附剂对吸附率的影响

Fig.3 Different concentration adsorbent impact on adsorption rate

注：同一指标不同上样液中 CDCA 浓度进行差异显著性分析(p<0.05)。

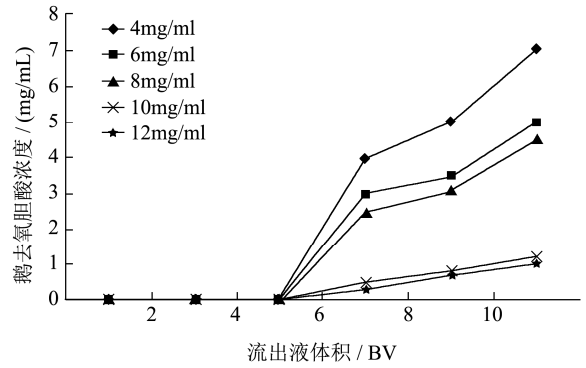

图 4 上样浓度对吸附效果的影响

Fig.4 Effect of sample concentration on adsorption capacity

由图 3 可知，在提取物溶于不同浓度乙醇时，其吸附率有明显的差异，在吸附剂为 45%乙醇时树脂对 CDCA 的吸附效果最好，由于 CDCA 水溶性较差，若醇含量过低则会有析出，而醇含量过高则会使 CDCA 的溶解度过大不易被树脂吸附，因此选择 45%乙醇为最佳吸附剂。将提取物溶于 45%乙醇上样，上样浓度分别为 4 mg/mL~12 mg/mL，由图 4 可以看出当上样浓度在 4、6 和 8 mg/mL 时的鹅去氧胆酸的泄露较多树脂过早达到穿透点，容易造成样品浪费；而浓度为 10 mg/mL 时泄漏量较低，效果最好。

2.4 解吸液浓度对 CDCA 解吸效果的影响

由图 5 知，随着解吸液浓度的提高 CDCA、CA 的解吸率都是先增大后减小，在 55%与 75%之间，CDCA 与 CA 的解吸率有明显的差别，因此，这一阶段可作为对 CDCA 与 CA 的分离梯度进行洗脱，因此在洗脱中选择 55%和 75%乙醇梯度洗脱。

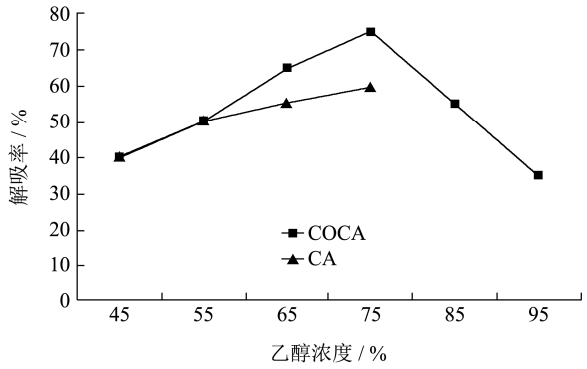

图 5 解吸液浓度对 CDCA 解吸效果的影响

Fig.5 The influence of desorption solution concentration of CDCA desorption effect

2.5 解吸速度对解吸效果的影响

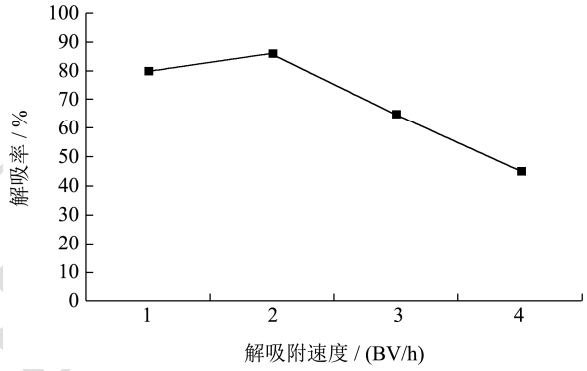

图 6 解吸速度对解吸效果的影响

Fig.6 Effect of desorption rate on desorption capacity

由图 6 可知，当解吸速度为 1.0、2.0 BV/h 时，解吸率均高于 85%，而解吸速度为 3.0、4.0 BV/h 时，解吸率显著降低。这是由于一定用量的乙醇解吸，当解吸速度太大时，会因为被树脂吸附的有效成分没有足够的时间完全溶于乙醇而造成解吸率较低；而当解吸速度太低时，虽然解吸率较高，但解吸所耗费时间较长，效率太低，且会因为流出的解吸液不够集中而导致拖尾现象的出现[10~12]。因此，选择 2.0 BV/h 为最佳解吸速度。

2.6 薄层色谱结果

按照优化后的提取工艺，对鹅去氧胆酸分离纯化，将不同洗脱剂下的洗脱液收集点板后。结果如图 7 薄层色谱板显色结果，由图可知，最左侧点为鹅去氧胆酸标准品，1~3 个柱体积时，为 CA 的薄层点，第 4~7 柱体积为 CA 与 CDCA 混合物质，第 8 柱体积处 CA 已经除去，第 9~12 柱体积将 CDCA 薄层点。由此可以发现，D101 大孔树脂在 7 个柱体积下就可以除掉胆汁中胆酸，从而得到高纯度的鹅去氧胆酸。

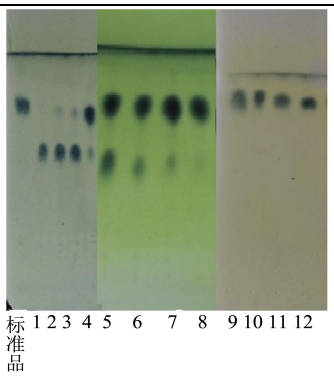

图 7 薄层色谱显色图

Fig.7 Thin layer chromatography color chart

注：左侧为标准品，此后依次为 1~3 BV 为 CA，4~7BV 为 CDCA 与 CA 的混合，8~12 为由 75%乙醇冲出 CDCA。

2.7 CDCA 纯度检测结果

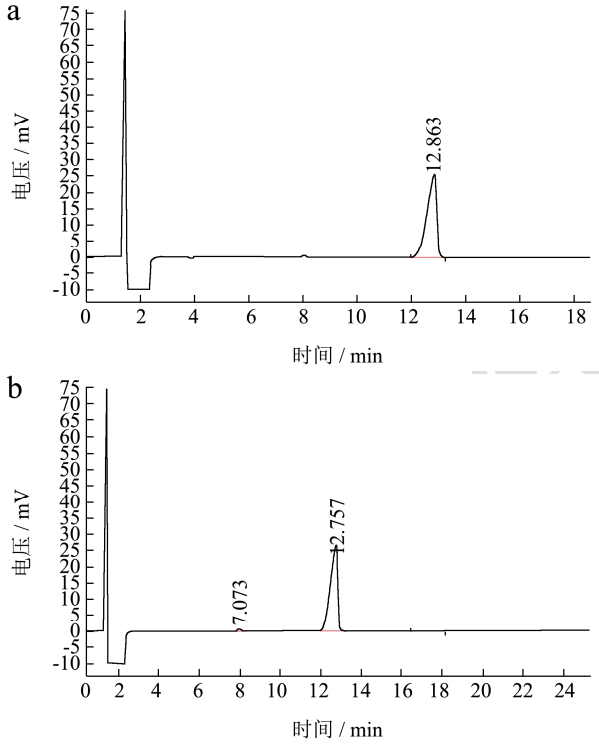

图 8 a. CDCA 标准品检测结果，b. 纯化后 CDCA 检测结果

Fig.8 a. Standard test results of CDCA, b. Purified CDCA test results

在使用 HPLC 检测 CDCA 的纯度过程中，发现使用外标一点法和外标两点检测结果相同，因此采用外标一点法进行测量，结果如图 8 所示，CDCA 标准品进样后保留时间为 12.863 min 测得峰面积 A_i 为 627267.375，而做出样品中 CDCA 得保留时间为 12.757 min 测得峰面积 A_S 615022.0275，求得 CDCA 纯度为 A_i/A_S=98%。

2.8 鹅去氧胆酸对高血脂大鼠的影响结果

2.8.1 高血脂模型大鼠造模结果

实验过程中，空白对照组大鼠状态较好，体重质量稳定上升；高脂模型组大鼠通行质量呈先增长后降低在增长的趋势。各组都不存在搏斗现象，试验期间无动物死亡状况。由表 2 可知，实验动物经过 10 d 的高脂饲料喂饲后，大鼠体质量相对空白组有显著增高（p<0.05），TG、TC 水平升高明显(p<0.05)，且给药组和模型组大鼠血清中总胆固醇和甘油三酯含量显著高于空白组(p<0.05)，说明造模结果理想。

表 2 高血脂大鼠模型的建立

Table 2 Establishment of rat model of hyperlipidemia (M±SD, n=10)

组别	TC 含量 /(mmol/L)	TG 含量 /(mmol/L)	体质量/g
空白组	1.89±0.36	0.65±0.26	208±11.62
模型组	2.86±0.31*	1.46±0.32*	227±11.75*
CDCA 低剂量组	2.89±0.27#	1.44±0.29#	226±11.69#
CDCA 中剂量组	2.87±0.29#	1.47±0.27#	228±11.72#
CDCA 高剂量组	2.84±0.32#	1.45±0.33#	227±11.74#

注：模型组与空白组比较有显著性差异，*p<0.05；给药组与空白组比较有显著性差异，#p<0.05。

2.8.2 大鼠脏器指数

由表 3 可以看出，模型组大鼠肝指数和鹅去氧胆酸给药组显著高于空白对照组(p<0.05)，说明高脂饲料的过多摄入使得脂质在大鼠的肝脏内积存，造成了大鼠肝脏重量的增加；而鹅去氧胆酸中、高组大鼠的肝脏指数显著低于模型组(p<0.05)，表明鹅去氧胆酸有利于脂质的降解，缓解了脂质在肝脏的堆积；各组间的肾指数、脾指数及心指数无显著性差异(p>0.05)，表明高脂饲料及鹅去氧胆酸未使大鼠其它脏器产生病变。

2.8.3 大鼠血清 TC、TG 和 HDL-C 的含量

由表 4 可知，高脂饲料显著增加了模型组大鼠血清的 TC、TG 及 HDL-C 水平（p<0.05），而鹅去氧胆酸中、高组大鼠血清的 TC、TG 和 HDL-C 水平显著低于模型组(p<0.05)，表明鹅去氧胆酸在一定程度上降低了高血脂大鼠的血清血脂水平。

表 3 大鼠的脏器指数

Table 3 Viscera index of rats (M±SD, n=10)

组别	肝指数	肾指数	脾指数	心指数
空白组	2.86±0.17	0.69±0.08	0.18±0.07	0.39±0.04
模型组	3.98±0.25*	0.65±0.03	0.16±0.02	0.37±0.05
CDCA 低剂量组	3.82±0.23*	0.62±0.02	0.16±0.03	0.38±0.01
CDCA 中剂量组	3.52±0.23#*	0.61±0.02	0.17±0.01	0.37±0.02
CDCA 高剂量组	3.24±0.23#*	0.67±0.02	0.18±0.01	0.36±0.02

注：给药组与空白组比较有显著性差异，*p<0.05；给药组与模型组比较有显著性差异，#p<0.05。

表 4 大鼠的血清血脂水平

Table 4 Serum lipid levels in rats (M±SD, n=10)

组别	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)
空白组	1.95±0.02	0.69±0.04	0.72±0.02
模型组	2.96±0.03*	1.86±0.02*	1.24±0.05*
CDCA 低剂量组	1.96±0.03	1.96±0.03	1.21±0.04
CDCA 中剂量组	2.16±0.03#	1.16±0.03#	0.91±0.02#*
CDCA 高剂量组	2.09±0.03#	1.04±0.03#	0.85±0.01#*

注：模型组与空白组比较有显著性差异，*p<0.05；给药组与模型组比较有显著性差异，#p<0.05。

3 结论

3.1 本实验通过对五种大孔树脂的筛选，选择了 D101 这种价格便宜，重复利用度高且对 CDCA 有较强吸附力的大孔树脂。实验过程中优化了鹅去氧胆酸的提取纯化工艺，并对纯化过程中吸附剂、上样浓度、解吸附液浓度、解析速度进行了筛选。结果表明，经过活性炭回流脱色 2 h 后的鹅去氧胆酸粗提物，用 45% 乙醇溶解上样，上样浓度为 10 mg/mL，用 55%和 75% 乙醇以 2 BV/h；流速洗脱 12 BV 得到 CDCA，经高效液相测得纯度为 98%。通过对大鼠进行高血脂造模后，灌胃鹅去氧胆酸 28 d，对大鼠生理生化指标进行测定初步评估鹅去氧胆酸的降血脂功效。

3.2 结果表明，鹅去氧胆酸中、高剂量组大鼠血清的 TC、TG 和 HDL-C 水平显著低于模型组（p<0.05），在一定程度上降低了大鼠的血清血脂水平。本研究对鹅去氧胆酸的提取纯化方法进行了优化并对其降血脂功效进行了初步探究，为该物质的研究提供了一定参考。但对于降血脂功效只是初步探究，在后续的试验中还需要深入探讨。

参考文献

[1] 胡祥正,王建敏.鹅去氧胆酸及其衍生物的制备和应用[J].化学进展,2016,28(6):814-828
HU Xiang-zheng, WANG Jian-min. Preparation and application of chenodeoxycholic acid and its derivatives [J]. Chemical Progress, 2016, 28(6): 814-828

[2] 柯尊洪,李奎鸾,向东.从动物胆汁中分离纯化鹅去氧胆酸的研究进展[J].华西药学杂志,1991,6(4):228-230
KE Zun-hong, LI Kui-luan, XIANG Dong. Research progress on separation and purification of chenodeoxycholic acid from animal bile [J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 1991, 6(4): 228-230

[3] 王国英,张宝田.从鹅鸭胆汁中提取鹅去氧胆酸[J].基层中药杂志,1996,10(4):28
WANG Guo-ying, ZHANG Bao-tian. Extraction of *Chenodeoxycholic Acid* from geese and duck bile [J]. Journal of Basic Chinese Medicine, 1996, 10(4): 28

[4] 王蕾,李德宇.从提取胆红素后废弃物中分离鹅去氧胆酸[J].新乡医学院学报,1994,11(2):177-178
WANG Lei, LI De-yu. Separation of *Chenodeoxycholic Acid* from waste after bilirubin extraction [J]. Journal of Xinxiang Medical College, 1994, 11(2): 177-178

[5] 潘现军,张晓梅.从猪胆膏中分离纯化鹅去氧胆酸的新工艺[J].河北医药,2006,28(2):147-148
PAN Xian-jun, ZHANG Xiao-mei. A new process for separation and purification of *Chenodeoxycholic Acid* from pig gall cream [J]. Hebei Medical Journal, 2006, 28(2): 147-148

[6] WAN Jun-feng, HE Jie-min, CAO Xue-jun. A novel process for preparing pure *Chenodeoxycholic Acid* from poultry bile [J]. Journal of Industrial and Engineering Chemistry, 2012, 18(1): 65-71

[7] 赵红霞.鹅去氧胆酸的提纯及其免疫、镇咳、化痰、平喘

作用研究[D].呼和浩特市:内蒙古农业大学,2002
ZHAO Hong-xia. Study on extraction of *Chenodeoxycholic Acid* and its effects of immunity, antitusis, extitusis and antiasthma [D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2002

[8] 陈秋梦,余湖长,卢静,等.鹅去胆酸提取分离[J].广东化工,2016,43(11):17-26
CHEN Qiu-meng, YU Hu-chang, LU Jing, et al. Extraction and separation of goose bile acids [J]. Guangdong Chemical Industry, 2016, 43(11): 17-26

[9] 刘雁红,胡祥正.鸭胆膏中鹅去氧胆酸的提取工艺[J].天津科技大学学报,2009,24(3):43-45
LIU Yan-hong, HU Xiang-zheng. Extracting technology of *Chenodeoxycholic Acid* in duck gall cream [J]. Journal of Tianjin University of Science & Technology, 2009, 24(3): 43-45

[10] 刘景玲,张治海,李鑫,等.大孔树脂法分离纯化大血藤中原花青素[J].食品工业科技,2017,38(1):112-115
LIU Jing-ling, ZHANG Zhi-hai, LI Xin, et al. Separation and purification of proto-anthocyanin from daxingteng by macroporous resin method [J]. Food Industry Science and Technology, 2017, 38(1): 112-115

[11] 吴海霞,吴彩娥,李婷婷,等.大孔树脂纯化银杏叶黄酮的研究[J].现代食品科技,2013,29(12):2964-2969
WU Hai-xia, WU Cai-e, LI Ting-ting, et al. Study on purification of flavonoids from ginkgo biloba l by macroporous resin [J]. Modern Food Science and Technology, 2013, 29(12): 2964-2969

[12] 刘宛玲,肖建辉,黄占旺,等.大孔树脂分离纯化麦胚黄酮研究[J].食品工业科技,2017,38(2):293-296
LIU Wan-ling, XIAO Jian-hui, HUANG Zhan-wang, et al. Study on separation and purification of flavonoids from wheat germ by macroporous resin [J]. Food Industry Science and Technology, 2017, 38(2): 293-296

[13] 朱振元,李楠,张静怡,等.雪莲果多糖降血脂及降血糖活性的研究[J]. 现代食品科技,2017,33(5):39-46
ZHU Zhen-yuan, LI Nan, ZHANG Jing-yi, et al. Study on the hypolipidemic and hypoglycemic activities of yaluguo polysaccharide [J]. Modern Food Science & Technology, 2017, 33(5): 39-46

[14] 陈大卫,李露露,黄玉军,等.具有降胆固醇功能乳酸菌对高血脂症大鼠血脂的影响[J].安徽农学通报,2017, 23(21): 16-18
CHEN Da-wei, LI Lu-lu, HUANG Yu-jun, et al. Effect of cholesterol-lowering *Lactobacillus* on blood lipid in hyperlipidemic rats [J]. Auhui Agricultural Science Bulletin, 2017, 23(21): 16-18