

中药口服液稳定性的影响因素、药效成分转变机制及控制策略

翟涵冰^{1,2}, 胡恢权^{1,2}, 刘英^{1,2}, 祁晓旭⁴, 许锦珍⁵, 陈培武⁵, 伍振峰^{1,2,3*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004
2. 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004
3. 江西省中药绿色制造技术创新中心, 江西 南昌 330004
4. 华润江中药业股份有限公司, 江西 南昌 330006
5. 江西南昌济生制药有限责任公司, 江西 南昌 330115

摘要: 中药口服液是以中药材为原料, 经提取、浓缩、纯化等工序加工制成的口服液体制剂, 是常用的液体制剂之一。具有易于吸收、作用迅速、服用便利等优势, 在临床上得到广泛应用。但中药口服液成分复杂, 在生产和储存过程中易受温度、光照等因素影响, 发生氧化、降解、络合等反应出现沉降、浑浊、絮凝、分层等不稳定现象, 这些现象对产品质量和用药安全造成了不利影响。如何通过环境控制、澄清工艺优化、附加剂添加和新型制剂技术应用调控中药口服液稳定性是一个关键问题。基于此, 在中药口服液药效成分基础上, 深入分析影响中药口服液稳定性的因素及药效成分转变机制, 进而总结控制策略, 为中药口服液的研发和生产提供理论参考。

关键词: 中药口服液; 稳定性; 影响因素; 转变机制; 控制策略

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)11-4435-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.11.029

Influencing factors, transformation mechanism of pharmacodynamic components and control strategies for stability of traditional Chinese medicine oral liquid

ZHAI Hanbing^{1,2}, HU Huiquan^{1,2}, LIU Ying^{1,2}, QI Xiaoxu⁴, XU Jinzhen⁵, CHEN Peiwu⁵, WU Zhenfeng^{1,2,3}

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. State Key Laboratory for the Modernization of Classical and Famous Prescriptions of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
3. Jiangxi Technology Innovation Center of Green Manufacturing of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
4. China Resources Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330006, China
5. Jiangxi Nanchang Jisheng Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330115, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) oral liquid is an oral liquid preparation made from Chinese medicinal materials through processes such as extraction, concentration and purification, and it is one of the commonly used liquid preparations. It has the advantages of easy absorption, rapid action and convenient administration, and is widely used in clinical practice. However, TCM oral liquid has a complex composition. During production and storage, it is easily affected by factors such as temperature and light, and undergoes oxidation, degradation, complexation and other reactions, resulting in unstable phenomena such as sedimentation, turbidity, flocculation and stratification. These phenomena have adverse effects on product quality and medication safety. How to regulate the stability of TCM oral liquid through environmental control, clarification process optimization, additive addition and application of advanced formulation technologies is a key issue. Based on this, this paper aims to deeply analyze the factors affecting the stability of TCM oral liquid and the transformation mechanism of its active ingredients on the basis of the active ingredients of TCM oral liquid, and then summarize the control strategies, with the aim of providing theoretical references for research and development and production

收稿日期: 2025-11-04

基金项目: 江西省科技创新平台 (2022BCD43008); 国家级人才创新创业项目

作者简介: 翟涵冰, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂与评价技术。E-mail: zhaih0207@163.com

*通信作者: 伍振峰, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。E-mail: zfwu527@163.com

of TCM oral liquid.

Key words: traditional Chinese medicine oral liquid; stability; influencing factors; transformation mechanisms; control strategies

中药口服液体制剂是将中药提取物溶解或分散在液体介质中制成的,可供直接服用的一类制剂。其具有服用量小、剂量准确、吸收迅速、生物利用度高、携带方便等优点,是近年来发展迅速且常见的口服液体剂型之一。中药口服液由中药汤剂演化改进而来,其溯源可至经典古方,如东汉张仲景《伤寒论》中的白虎汤和清代名方清瘟败毒饮,是现代抗病毒口服液的基础方^[1];及至20世纪50~60年代,小青龙汤、小建中汤等经典方剂也被制成合剂供临床使用,成为中药口服液制剂的早期实践形式^[2]。经时代发展而来的中药口服液,融合了中药汤剂精髓和现代制剂工艺特点,既保留了传统汤剂的原始药效,还兼备便携性。同时,口服液的液体形态也带来了吞咽便利性,对于有吞咽功能障碍的老人小孩等特殊人群,可有效提升患者用药顺应性^[3]。然而,中药口服液制剂成分复杂,在温度、光照等因素影响下,易出现沉降、浑浊、絮凝、分层等问题,且导致这些问题发生的影响因素和转变机制错综复杂,难以精准调控,严重阻碍了中药口服液的创新研发和产业化发展。同时,高效稳定的控制技术手段仍显不足,不同技术间的协同应用也有待深入研究^[4]。若这些问题得不到有效解决,将带来多方面的危害。当中药口服液稳定性不佳,会出现有效成分含量下降的现象,使不同批次或储存后期口服液药效降低,无法保证临床疗效一致性。如银黄口服液是以金银花和黄芩提取物制成的中药口服制剂,可治疗风热感冒所致咽干、咽痛、上呼吸道感染等,其中绿原酸是金银花提取物中最重要提取成分,具有抗菌消炎的功效,但在口服液制备过程中绿原酸易发生水解和异构化,导致绿原酸含量降低,进而降低临床疗效,削弱治疗效果^[5]。同时,中药口服液稳定性不佳还会显著损害产品的外观和感官品质,引发消费者对产品质量的质疑。口服液的化学降解产物可通过改变制剂pH值、与辅料发生相互作用、协同微生物污染等方式,间接导致制剂产生异味、苦涩味等不良口感,进而影响患者的用药顺应性^[6]。此外,在生产环节,制剂产生的过量的沉淀可能堵塞灌装设备,干扰产品剂量的准确性,对生产效率和产品质量造成双重打击。因此,解决中药口服液稳定性问题具有重要的现实

意义。本文通过对影响中药口服液稳定性的主要因素与成分转变机制进行归纳探讨,总结中药口服液稳定性控制策略,为解决中药口服液的稳定性问题提供理论支持。

1 中药口服液稳定性的影响因素

中药口服液稳定性大多受温度、光照、容器材质、pH值、金属离子、微生物等因素影响,发生美拉德、氧化、降解、络合、异构化、水解、聚合等反应,从而影响中药口服液疗效、质量和安全(图1)。

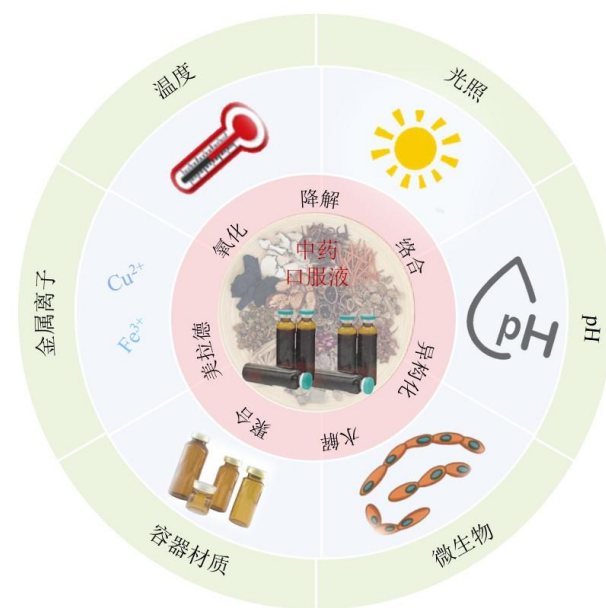


图1 中药口服液稳定性的影响因素及其成分变化反应

Fig. 1 Influencing factors for stability of traditional Chinese medicine oral liquids and changes and reactions of their components

1.1 温度

中药口服液中的有效成分,常因温度变化而出现“热溶冷析”的物理现象,温度较高时,有效成分的溶解度较好,反之,温度较低时,有效成分的溶解度较差。此外,温度变化(尤其是高温)会通过引发多种化学反应影响口服药液的稳定性。在高温条件下,药液中的还原糖(如葡萄糖、果糖)与氨基酸、蛋白质或肽类中的氨基发生美拉德反应,生成类黑素及糠醛等中间产物,这一反应不仅会造成药液色泽加深、形成黑色颗粒状沉淀,还会生成丙烯酰胺等潜在致癌物质^[7]。同时,高温可能加速多糖或天然胶体的水解,使其降解为小分子糖类或

胶体碎片, 这些水解产物因相对分子质量降低而失去稳定胶体作用, 导致溶液黏度下降、原有均一体系被破坏, 进而引发沉淀析出或液层分离^[8]。除此之外, 中药口服液中的药效成分还会因高温发生氧化、降解、络合等反应。

1.2 光照

中药口服液中常含有光敏性成分, 这类成分可在光照下介导活性氧化物生成, 继而与药物分子发生特异性反应(光氧化反应)。王海锋等^[9]发现在强光条件下, 四逆清带口服液有絮状沉淀产生, 且有效成分芍药苷含量降低, 表明光照对芍药苷的结构及含量产生重要影响。目前尚无“芍药苷光降解机制”的相关研究, 但从芍药苷结构特征分析, 其分子所含的 α -萜烷母核碳碳双键、苯甲酰基芳香环都是光敏感官能结构, 在紫外光照射下吸收光能并产生电子跃迁, 由基态跃迁至激发态, 随后通过能量转移将分子氧($^3\text{O}_2$)转化为高活性的单线态氧($^1\text{O}_2$), 该单线态氧作为关键氧化介质, 与芍药苷分子发生特异性反应, 攻击分子中的弱键或不饱和部位, 如双键和芳香环, 生成新型光降解产物^[10]。此外, 有研究发现, 绿原酸在强光下能发生表异构化、单酰化、同二酰化、异二酰化等多样化学修饰, 进而新增28种顺式异构体及多种衍生物^[11-12], 最终影响口服液稳定性。光照还可以给反应分子提供所需的活化能, 加速相关化学反应的发生。杨晓峰等^[13]在对新止咳合剂稳定性进行初步研究时发现, 合剂经强光照射后性状颜色明显变深, 究其原因, 是光照促进了儿茶素、表儿茶素等酚类氧化反应及桔梗皂苷等酯苷类的水解。

1.3 容器材质

容器材质是影响中药口服液稳定性的关键物理因素之一, 包装材料的透氧性和密封性直接决定了药液与外界环境的隔离程度。玻璃容器凭借其优异的化学惰性和高密封性, 能有效隔绝氧气、水蒸气及微生物侵入, 从而抑制酚类、黄酮类、萜类等易氧化成分的降解反应, 同时防止挥发油类成分逸失。相比之下, 塑料包装因材料透气性较高, 易加速药液氧化过程。宋瑛等^[14]研究显示抗病毒口服液中的连翘苷在玻璃瓶中贮存后含量下降率(9%)明显低于聚酯瓶(12%~13%), 这一结果证明了玻璃包装在维持成分稳定性上的优势。此外, 塑料包材在一定情况下还易吸附药效成分, 如非极性塑料(如聚丙烯)易通过疏水相互作用吸附疏水性成分

和脂溶性成分, 极性塑料(如聚氯乙烯)对极性药物分子吸附能力更强; 溶解度参数与塑料匹配度高、非离子化状态、挥发性成分(如中药挥发油)及功能性辅料(如抑菌剂苯甲醇)也常发生显著吸附, 且吸附会受塑料理化特性(极性、结晶度、增塑剂等)和环境条件(温度、湿度)的进一步影响^[15]。同时, 若容器密封性不足, 药液与空气接触后, 氧气会直接引发有效成分氧化, 导致澄清晰度下降, 同时引入空气, 可能会导致微生物繁殖风险增加, 加剧药液变质。因此, 选择高气密性与适宜的容器材质并通过严格密封工艺阻断氧气交换, 是保障中药口服液澄清晰度、延缓成分降解的关键措施。

1.4 pH值

中药口服液成分复杂, 当pH值不适时, 会引起有效成分的化学结构变化, 使中药口服液失去其原有药效。李建平等^[16]发现丹参口服液中pH值会影响药效成分丹参素和丹酚酸B稳定性, 丹酚酸B会随着pH变大而发生降解, 丹参素稳定性则呈现相反趋势, 其机制是丹酚酸B由丹参素和咖啡酸缩合而成, 常以盐的形式存在, 在一定条件下易水解成丹参素, 同时也发生氧化反应转化成原儿茶醛。健儿消食口服液在贮存过程中, 有效成分黄芩苷容易发生氧化水解反应, 生成葡萄糖醛酸, 导致口服液pH值逐渐减小并逐渐产生沉淀, 破坏制剂稳定性^[17]。因此, 可通过预先调节口服液至较高的酸值, 使潜在沉淀提前析出, 再将体系pH调回至初始值, 通过该过程, 即使口服液在后续贮存过程中酸值有所升高, 但已不具备形成沉淀的条件, 进而实现口服液澄清晰度的长期稳定。

1.5 金属离子

中药口服液中的金属离子主要源于中药材生长过程中从土壤与水中吸收的Ca、Mg等必需元素及潜在重金属, 还可由工艺用水、生产设备、辅料及包装材料迁移等多途径引入。这些金属离子(如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 等)易与含有有机酸、鞣质、蛋白质、果胶等成分的中药口服液发生络合反应, 生成难溶性络合物, 进而导致口服液颜色改变或出现浑浊。鞣质分子中含有多个酚羟基, 特别是邻位酚羟基, 这些羟基易与金属离子形成多核络状物, 如与 Fe^{3+} 发生反应时, 会生成红棕色的鞣质铁络合物^[18]。冯敬文^[19]在分析小儿清热利肺口服液中沉淀物时发现, 产生的黑色沉淀物是鞣质, 其次是白色沉淀及少量蛋白质与果胶。白色沉淀主要相是由浮

海石中的 CaCO_3 与中药的有机成分络合形成新水化合物,这验证了金属离子会与中药有机物发生络合反应这一现象。因此,在中药口服液生产中,应选用合适的生产设备和器具,优化提取工艺,如采用超声波、膜分离等技术,同时添加络合剂防止金属离子溶出,并严格控制生产环境。此外,需建立严格的检测体系,运用先进检测技术对金属离子含量进行全程监控,从而确保中药口服液符合质量标准。

1.6 微生物

中药口服液原材料大多携带有微生物、孢子和芽孢等,它们对高温、高湿、低氧有很强的适应能力,加之中药口服液具有多种软物质及蔗糖、蜂蜜等矫味剂,能为微生物繁殖提供丰富的营养物质。因此,中药口服液在加工、贮藏、运输和使用过程中极易受微生物污染,进而造成口服液的发霉变质,不仅会降低疗效,甚至产生毒性反应。丁勃等^[20]采用污染事件分析、生产过程回溯、包装分析、成分分析、阳性样品分析等步骤,对口服液中分离出的抗逆性微生物进行鉴定、分型与溯源,得出污染

菌株为乳杆菌属。针对乳杆菌属不耐高温的特性,必须建立严格的生产流程和洁净区环境控制体系,选用适宜的抗菌剂,并采用耐热玻璃瓶作为包装材料,同时进行 100 °C 的短时灭菌,可有效地解决口服液中乳杆菌属污染的问题。李辉等^[21]对 37 个品种 171 批非无菌中药制剂的调研数据进行分析,发现中药制剂水分活度越高,微生物污染及增殖的风险越高的规律,口服液的水分活度平均值为 0.966,在洗剂、口服液、露剂、糖浆剂、煎膏剂这 5 类制剂中,口服液位列第 2。根据不同微生物生长所需水分活度值不同的特点,口服液易感染的菌种是革兰阴性菌,如大肠埃希菌、沙门菌、洋葱伯克霍尔德菌复合体等。对于含糖丰富的口服液,霉菌、酵母菌等嗜糖菌增殖风险也很大。

2 口服液不稳定现象的药效成分转变机制

中药口服液成分种类繁多且复杂,主要包括苷类、多酚类、挥发油类、蛋白质类等。不同类型的成分的稳定性转变机制各异,通过深入研究其机制,可制定针对性策略,确保口服液稳定性及质量疗效。不同类别口服液名称及其不稳定成分,见表 1。

表 1 不同类别口服液名称及其不稳定成分

Table 1 Names of different types of oral liquids and their unstable components

名称	功效	不稳定成分	类别	文献
黄芪生脉口服液	益气滋阴、养心补肺	黄芪甲苷	苷类	22
三七茎叶皂苷口服液	增强免疫力	人参皂苷		23
麦味地黄口服液	滋阴养肺、益肾纳气	麦冬皂苷、五味子皂苷		24
知百安神口服液	养阴清热、除烦润燥	芒果苷		25
三勒浆口服液	抗疲劳、免疫调节、抗氧化	诃黎勒酸、缩合鞣质	多酚类	26
白术厚朴合剂	健脾除湿、温阳止痛	苍术酮	挥发油类	27
葶苈生脉口服液	益气温阳、活血利水	桂皮醛		28
通天口服液	活血化瘀、祛风止痛	藁本内酯		29
牡蛎酶解口服液	补充营养、辅助调节身体机能	游离多肽、氨基酸	蛋白质类	30
刺梨胶原蛋白复合口服液	降血糖、调血脂、抗突变、抗肿瘤、抗癌等	鱼胶原蛋白肽、多酚、维生素 C		31
复方甘草合剂	镇咳、祛痰	吗啡	其他	32
安神宁口服液	补心气、益肝血、养脑安神	花青素(花色苷矢车菊素-3-葡萄糖苷为例)		33
复方山茱萸口服液	补益肝肾、收敛固脱			34
益视口服液	滋补肝肾、益精养血			35

2.1 苷类成分

苷类成分主要受温度、pH 等因素的影响,发生水解、氧化等化学反应,使成分结构改变^[36]。黄芪生脉口服液^[22]由黄芪、党参、麦冬、五味子等组成,具有益气滋阴、养心补肺的功效,其中黄芪的主要药效成分是黄芪甲苷。Chu 等^[37]研究发现在常温的酸性、中性、碱性条件下,黄芪甲苷是黄芪中最稳

定的活性成分,但 Xu 等^[38]发现黄芪甲苷在酸性、低酸性和中性溶液中高温(95 °C)灭菌后,质量分数可保持在 90%以上,但在高温碱性溶液中低于 60%,这是由于在高温碱性条件下,黄芪甲苷会经历脱糖基化反应生成皂苷元环黄芪醇及葡萄糖、木糖,最终导致黄芪甲苷水解。不同灭菌方式对口服液稳定性也有一定影响,传统湿热灭菌以 F_0 值为灭

菌效果指标, 延长灭菌时间虽能使 F_0 值达标, 但会加剧热敏与挥发性成分破坏及降解; 降低温度缩短时间则会导致 F_0 值不足, 使微生物风险升高。传统湿热灭菌虽可靠、设备简便且成本低廉, 却不适用于含热敏及挥发性成分口服液^[39]。同属湿热灭菌的瞬时高温灭菌, 可大幅减少成分损失, 但对含热敏成分、耐热芽孢及初始微生物浓度高的制剂, 仍存在稳定性波动与微生物残留风险^[40]。辐照灭菌可规避高温损伤, 兼具穿透力强、包材兼容性好、生产周期短的优势, 且不改变口服液澄明度、pH 值、色泽及主要药效成分含量, 但其安全性尚存争议^[41-42]。三七茎叶皂苷口服液由三七茎叶制成, 具有增强免疫力的功效, 其中含量较高成分为人参皂苷 Rb_3 和人参皂苷 Rb_1 ^[23]。高温条件下, 人参皂苷 Rb_3 与人参皂苷 Rb_1 会发生水解与异构化, 导致皂苷 S 型和 R 型次级糖苷的转化, 溶解度也随之变化^[43]。人参皂苷在 pH 为 1.2 的酸性溶液中, 人参皂苷会发生水解 (降低约 80%)^[44], 生成苷元和糖。麦味地黄口服液由麦味地黄丸剂型演变而来, 主要由麦冬、五味子、熟地黄等药材配伍制成, 具有滋阴养肺、益肾纳气的功效^[24]。因中药提取浓缩液含有淀粉、树胶、蛋白质等高分子杂质, 在水中呈胶体状分散, 导致药液与杂质的分离效果差, 最终影响其澄清度^[45]。知百安神口服液^[25]由知母和百合 2 味中药组成, 主要有效成分是芒果苷, 具有养阴清热、除烦润燥之效。在储存过程中, 药液与口服液瓶盖中的橡胶材质长期接触会引起 pH 值变化, 而 pH 值变化导致芒果苷的含量降低, 使口服液药效减弱。此外, 除了 pH 影响芒果苷的稳定性外, 温度和金属离子如 Cu^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 也会使芒果苷稳定性下降^[46]。

2.2 多酚类

多酚类成分是一类结构上具有多个酚羟基的有机酸化合物, 具有抗氧化、抗炎等生理活性^[47]。含多酚类成分口服液主要受 pH、温度影响而发生分解、异构化反应, 进而出现沉淀等不稳定现象。三勒浆口服液是由三勒浆浓缩液 (余甘子汁、诃黎勒、余甘子)、L-精氨酸、L-天门冬氨酸、蜂蜜等辅料组成的保健食品, 有效成分是大量多酚成分, 具有抗疲劳、免疫调节、抗氧化等作用^[26]。在常温储存中, 三勒浆口服液短期内就会产生大量黑色或深褐色沉淀, 经成分分析得到沉淀成分主要是鞣花酸和鞣红^[48]。三勒浆口服液产生沉淀的途径机制主要有以下几项^[49]: (1)“缔合胶体陈化”途径, 这是三

勒浆口服液产生沉淀的主要途径, 鞣花酸等多酚类物质在水溶液中常以缔合胶体状态存在, 通过 Turbiscan lab 多重光散射仪对三勒浆口服液溶液体系的复杂物理相态变化进行跟踪表征发现, 三勒浆口服液中缔合胶体体系始终处于不稳定状态, 三勒浆口服液溶液相态也在不断发生变化 (缔合胶体陈化), 使得胶体粒子之间不断聚集, 为鞣花酸沉淀提供了条件。(2)“鞣花鞣质-水解-鞣花酸沉淀”途径, 当 pH 为 3 时, 三勒浆中诃黎勒酸水解生成柯里拉京与诃子次酸, 柯里拉京结构中含有没食子酰基、六羟基联苯二甲酰基结构, 水解后能生成没食子酸与鞣花酸, 因此, 鞣花酸除自身沉淀外, 鞣质降解产生的大量鞣花酸使溶液过饱和, 进而促进沉淀。(3)“儿茶素-缔合鞣质-鞣红”途径, 三勒浆口服液中儿茶素类成分聚合氧化生成鞣红沉淀, 因儿茶素类是合成缩合单宁的前体, 而鞣红是缩合单宁的氧化聚合产物, 这进一步证实了损失的儿茶素参与了鞣红的形成。

2.3 挥发油类成分

挥发油又称精油, 具有特殊气味和挥发性, 具有抗抑郁、抗焦虑、清热解毒和解暑祛邪等药理作用^[50]。含挥发油的口服液, 多数是采用乳化工工艺制备而成的水包油型液体制剂, 其常出现的物理不稳定机制主要有 2 类。一是乳析, 如负载鞣皮素的双蛋白 Pickering 乳液发生乳析的核心机制是贮藏过程中液滴间碰撞概率随时间增加而升高, 导致液滴聚集, 再加上油相和水相的密度差异, 最终引发相分离^[51]; 二是奥斯特瓦尔德熟化, 有研究发现, 砂仁精油纳米乳的稳定性主要受奥斯特瓦尔德熟化调控, 该现象机制是精油分子从小液滴向大液滴扩散迁移, 最终导致液滴直径增大、乳剂发生不可逆相分离, 其过程符合 Lifshitz-Slyozov-Wagner 理论, 且受油水界面张力、油相分子体积、油在水相中的溶解度等关键参数影响, 这些因素共同决定了奥斯特瓦尔德熟化的速率, 进而影响砂仁精油纳米乳的长期稳定性^[52]。在化学稳定性方面, 挥发油在光照、氧气、温度等诸多因素影响下, 易发生氧化、分解等反应^[53]。如白术厚朴合剂由白术厚朴汤演化而来, 由白术、厚朴、法半夏、肉桂、藿香、青皮、干姜、炙甘草 8 味中药组成, 具有健脾除湿、温阳止痛的功效^[27]。白术中主要挥发性成分为苍术酮, 在接触氧气和光照的条件时, 苍术酮易氧化转变成内酯类物质, 最终导致苍术酮成分剧烈减少, 而白

术内酯 I、III 含量增加^[54-55]。葶苈生脉口服液由红参、黄芪、桂枝、茯苓等 13 味药材组成，具有益气温阳、活血利水的功效^[28]。郑鹏等^[56]发现葶苈生脉口服液中挥发性成分桂皮醛受氧气、强光照影响含量下降，桂皮醛^[57]由不饱和双键和醛基组成，在氧气环境下易发生自动氧化反应，生成过氧化物，过氧化物的热分解也会引起复杂的氧化反应，这些氧化产物的生成和分解会导致口服液浑浊。同时，强光照也会增加桂皮醛氧化反应的速度^[58]。通天口服液是以经典名方“川芎茶调方”为基础的制剂，由川芎、赤芍、天麻、羌活、白芷等 11 味药材组成，具有活血化瘀、祛风止痛之效，其中通天口服液以川芎为“君药”，而川芎的活性成分以挥发性成分（藁本内酯）为主，是通天口服液重要药效成分之一^[29]。藁本内酯结构含有内酯键、不饱和 C=C 键和共轭双键，这些结构式是造成藁本内酯不稳定的主要原因。在光照条件下，藁本内酯的 C-3、C-8 位双键发生二聚反应生成内-(Z,Z')-(3,8,8,3',H-7)二藁本内酯；结构中 6、7 位和 3、8 位双键易氧化生成 6,7-环氧藁本内酯、洋川芎内酯 I、3,8-环氧藁本内酯及 (Z)-亚丁基苯酞，且 6,7-环氧藁本内酯会进一步水解为洋川芎内酯 I、II；此外，藁本内酯氧化、水解后的产物还可再异构化，形成 (E)-6,7-反式二羟基藁本内酯、(E)-6,7-环氧藁本内酯及 (E)-亚丁基苯酞^[59]。

2.4 蛋白质类成分

蛋白质类口服液有效成分多是经酶解后生成的小分子多肽、氨基酸，可为人体生长发育、正常新陈代谢和维持生命健康提供物质基础^[60]。此类成分易受 pH、温度影响，发生脱酰胺、变性等反应，生成溶解度较小的中间体聚集，进而产生沉淀^[61]。牡蛎酶解口服液^[30]以牡蛎为原料，经酶解、浸提、调味、澄清、灭菌等工艺制成，核心功效是补充营养、辅助调节身体机能，具有氨基酸、多肽、牛磺酸、矿物质等成分。在生产过程中，牡蛎原料中的部分未完全分解的大分子物质（如蛋白质）、细胞残渣等杂质会游离至溶液中，导致溶液浑浊并可能形成沉淀；同时，pH 值过高或过低会使酶解液中的蛋白质发生变性沉淀，进一步加剧溶液浑浊现象。刺梨胶原蛋白复合口服液^[31]以刺梨和鱼胶原蛋白肽为主要原料，富含维生素 C、多酚、黄酮和鱼胶原蛋白肽等成分，具有降血糖、调血脂、抗突变、抗肿瘤、抗癌等功能。穆兴燕等^[31]探究该口服液在不同贮藏温度下的稳定性情况时发现，随着温度升

高，分子热运动加剧，酚类物质与蛋白质分子碰撞概率增加，使二者发生络合作用形成大分子复合物，导致沉淀积累。此外，高温还会造成蛋白质与肽类的变性聚集，使其三维结构被破坏，疏水基团暴露，进而导致蛋白质分子或肽类分子之间交联形成大分子聚集体^[62]。这些聚集体以白色絮状或颗粒状沉淀形式析出，造成溶液浑浊甚至分层，该现象在含动物药或植物蛋白的口服液体剂中较为常见。

2.5 其他

生物碱类口服液在酸性条件下易与酸结合形成盐，溶解度较高，而当口服液 pH 值趋向中性或碱性时，生物碱会游离出来，导致溶解度降低^[63]。此外，生物碱还会与空气或金属离子发生氧化反应，生成难溶性的沉淀，影响口服液澄清度。如复方甘草合剂，别名棕色合剂，具有镇咳、祛痰的功效，含有具有还原性的吗啡成分，易受空气中的氧、日光和紫外线照射或铁离子的影响发生氧化反应，生成溶解度低的伪吗啡和 N-氧化吗啡，从而影响制剂澄清度^[32]。除生物碱类成分外，含有花青素的口服液也常存在稳定性问题。如含有花青素的安神宁口服液、复方山茱萸口服液及益视口服液，花青素易在口服液中经常发生褪色、沉淀、变色等不稳定现象，这些不稳定性现象主要是温度、光照、浓度、pH 等因素影响^[64]。其不稳定机制可能是花青素 C3 糖苷水解后，苷元发生水合反应生成花青素假碱形式，再异构化生成查耳酮及其同分异构体 α -二酮；或先生成假碱葡萄糖苷，随后开环生成查耳酮糖苷，再脱去糖苷成为查耳酮及其同分异构体 α -二酮，最后彻底降解成为酚酸和醛类^[65]。

3 控制策略研究

根据中药口服液活性成分性质特点与稳定性影响因素，可通过调控环境因素、澄清工艺优化、添加附加剂等控制策略，改善中药口服液稳定性（图 2）。

3.1 调控环境因素

针对中药口服液理化性质不稳定性，可贯穿中药口服液“生产-储存-使用”全程全面考虑，科学调控环境因素，制定合适的调控策略，系统增强中药口服液稳定性。

3.1.1 低温控制 高温环境易引发中药口服液中某些活性成分降解、变质、微生物滋生和澄清度下降等现象，因此全程低温控制是保障中药口服液稳定性的核心手段。传统中药口服液生产多依赖高温

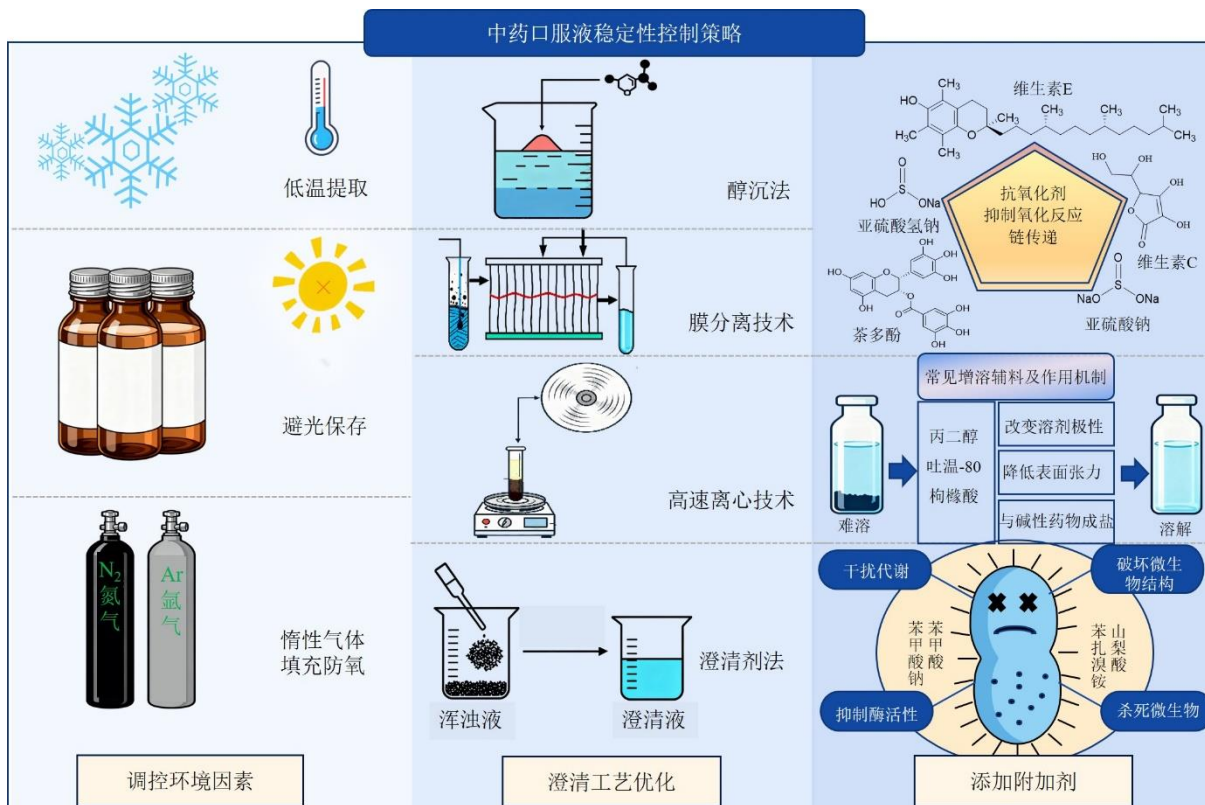


图2 中药口服液稳定性控制策略

Fig. 2 Stability control strategies for traditional Chinese medicine oral liquids

煎煮工艺，虽使药效成分浸出，但也存在活性成分降解、杂质大量浸出等弊端，因此突破传统高温煎煮局限，进行低温工艺革新具有广阔前景。任桂玲等^[66]研究出一种逆向连续循环低温提取工艺，是在低温、少溶剂、适宜粒径条件下，通过机械强制循环让浸出液自下而上连续流动，提升固液两相相对运动速度的提取方法，并将此工艺用于金莲花口服液生产。该工艺可减少提取溶剂，缩短提取浓缩时间，降低全程能源消耗，在保障有效成分高提取率的同时，也降低杂质的渗出，且解决了提取液与药渣分离时药渣堵塞滤网工业生产实际问题。这一工艺创新为解决传统高温提取模式下杂质浸出多、药效成分易损失提供了新的方案。

3.1.2 避光 中药口服液中部分光敏性活性成分易在紫外线、可见光照射下发生氧化、异构化反应，不仅导致药液颜色变深，还造成有效成分降解流失引发药效下降，因此采用棕色玻璃瓶或铝塑遮光膜包装中药口服液，可保持其稳定性。王迎利等^[67]通过对八珍益智合剂进行强光照射试验考察蔗糖、甘草苷及橙皮苷的含量变化及稳定性，发现强光下，3种成分含量显著减少，而通过避光材料

包装可以有效抑制成分含量损失并增强稳定性。高良姜口服液^[68]中高良姜素受光照后易发生氧化还原反应，在探究光线对高良姜口服液稳定性影响时发现，高良姜素含量下降6.3%，含量变化并不大，这一稳定表现主要得益于棕色玻璃瓶的避光特性，其能有效阻隔部分强光对药液成分的影响。

3.1.3 防氧 含有酚类、挥发油及维生素等成分的中药口服液遇氧易发生氧化反应，造成活性成分结构破坏、活性降低，故需通过隔氧手段提升成分的稳定性。向口服液储存容器中冲入氮气或氩气等惰性气体可置换掉容器内的氧气，能有效降低氧气对中药口服液活性成分的影响。熊林等^[69]发明了一种针对大容量口服液制剂的残氧控制工艺，方法是向灌装后的大容量口服液瓶加入液氮或液氩，5~20 s内旋紧瓶盖。此发明原理是液氮或液氩汽化后，部分氮气或氩气溶于液体，大部分氮气或氩气会将瓶顶空气挤出，从而除去顶空氧气。相较于直接充入氮气氩气，此种方法的置换氧气的的能力更高，且瓶内气压处于正压状态，能避免空气进入瓶内。

3.2 澄清工艺优化

中药口服液稳定性常受药液澄清度的影响，常

见的澄清工艺有醇沉法、膜分离技术、高速离心技术、澄清剂法等。选择合适的澄清工艺，目的是去除杂质，保留有效成分，维持体系稳定。若澄清工艺选择不当，易造成药液出现沉淀、混悬、变色等现象，不仅影响外观质量，还会影响成分活性。醇沉法是口服液常用的澄清工艺，适用于多种成分的中药浓缩液精制。由于许多杂质成分在乙醇中的溶解度较低，向提取液中加入一定浓度乙醇时，这些杂质会析出，与有效成分分离，达到提升口服液的澄清度与稳定性的目的。如质量分数 50%~60%的乙醇溶液可以去除提取液中的淀粉等杂质，60%的乙醇可以去除无机盐等杂质，80%的乙醇可以去除提取液中鞣质、水溶性色素、蛋白质、多糖等杂质^[70]。但醇沉法也存在一定的局限性，如造成有效成分损失、工艺参数难控制、操作周期长、药液稳定性差等。

膜分离技术是基于半透膜选择性透过原理，通

过供料泵提供压力，实现不同相对分子质量或粒径物质的分离^[71]，制药上常用微滤技术、超滤技术、纳滤技术 3 类，不同类别膜分离技术孔径及应用场景见表 2。膜分离技术具有分离收率高、无新杂质引入、操作温和、自动化程度高、能耗低等优势，在口服液生产的原料药精制、纯化及制备等环节应用广泛。陆安等^[75]研究发现超滤膜分离技术可以除去鱼腥草苕蓝口服液中的蛋白质杂质，使药液澄清度增加。然而中药提取液中携带大量微粒，在实际生产运行中会造成滤孔堵塞和膜表面黏附等问题。离心技术借助高速离心机产生的离心力，使药液杂质沉淀分离，具有高效、推动力大、适用范围广等优势。李娟娟等^[76]研究发现经 35 min 离心处理后，铁皮石斛口服液澄明度优良，多糖含量高且稳定性好。此外，高速离心技术联合其他澄清技术对口服液的澄清效果更优，且有效成分保留率也更高。

表 2 不同类别膜分离技术孔径及应用场景

Table 2 Pore sizes of different types of membrane separation technologies and their application scenarios

类别	孔径	应用场景	文献
微滤技术	0.1~10 μm	可分离粒径大于 0.1 μm 的细菌、胶团、微粒等不溶性物质	72
超滤技术	1~100 nm	可截留相对分子质量 $5 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 的大分子有机物（如细菌、蛋白质）、胶体及悬浮固体，适用于口服液浓缩、原料药精制	73
纳滤技术	0.5~5 nm	可截留相对分子质量 300~1 000 的小分子有机物及高价离子，可替代化学除杂工艺	74

澄清剂法指通过使用特定澄清剂，借助絮凝、沉降或吸附作用，精准去除中药口服液中导致浑浊与沉淀的杂质成分，提升药液澄清度，具有专属性强、吸附澄清效率高、安全无毒等优势。目前常用的澄清剂有壳聚糖、ZTC1+1、明胶、101 果汁澄清剂等。孔繁惠^[72]研究比较了壳聚糖、101 澄清剂、明胶絮凝 3 种方法对阿胶补血口服液的澄清效果，结果表明壳聚糖澄清法最佳，此法可以有效减少沉淀，工艺安全稳定，适用于工业化生产。ZTC1+1 是一种从食品中提取天然澄清剂，具有安全性高、无残留、澄清效率高、适用范围广的优点。范润勇等^[73]研究了多种澄清剂对调脏舒秘合剂澄清度的影响，结果显示，ZTC1+1 天然澄清剂对提高调脏舒秘合剂澄清度的综合效果最佳，可在不影响药液有效成分含量的前提下，高效解决合剂澄清度问题。

3.3 添加附加剂

添加附加剂是使中药口服液趋于稳定的重要方式，按照作用机制可分为抗氧化剂、增溶辅料、防腐剂。实际生产时常是几种附加剂协同使用，如

李佳达等^[77]探究复方苦玄参口服液制备工艺时，以苦玄参苷 IA 为指标性成分，对亚硫酸氢钠、维生素 C 和焦亚硫酸钠 3 种抗氧化剂进行筛选，最终确定添加 0.075% 焦亚硫酸钠作为抗氧化剂，并联合使用 0.25% 苯甲酸和 0.075% 山梨酸 2 种防腐剂，有效提高了复方苦玄参口服液稳定性。Scheler 等^[78]研究发现，在中性碱性环境下，仅添加高浓度甘油和丙二醇，药液中黑曲霉孢子数量减少缓慢且无法快速强效抑菌，而增溶辅料与 0.15% 防腐剂山梨酸协同作用，短期内能使孢子量快速减少 90% 左右，原理是助溶剂可能通过改变微生物细胞膜结构、增加膜通透性，帮助山梨酸进入细胞，促进山梨酸破坏细胞内的酶系统与能量代谢，增强抑菌效果。然防腐剂在口服液中能充分发挥作用，要根据药液 pH 值、添加含量合理选择。同时，安全使用防腐剂也极其重要，当苯甲酸钠与抗坏血酸共存时，且生产过程中引入 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子，在酸性基质、高温灭菌或贮存运输过程中，苯甲酸钠会发生脱羧反应，生成一级致癌物质苯^[79]。天然绿色防腐剂在药

物制剂领域具有巨大开发潜力, 如有研究评估橄榄苦苷(0.6%)、橄榄叶提取物(0.4%)及橄榄苦苷与百里香油复配体系(0.4%/0.1%)的抗菌效果, 在对地塞米松磷酸钠口服糖浆、氯化钠鼻喷雾剂、维生素D3口服滴剂3种药物制剂的加速稳定性测试中, 上述天然成分及其复配体系展现出与羟苯甲酯/丙酯等合成防腐剂相当的抗菌效果, 可抑制革兰阳/阴性菌、酵母及霉菌, 且与制剂成分相容, 不影响产品pH、外观及活性成分稳定性, 二者复配还具协同抗菌作用, 是优质天然防腐剂替代品^[80]。

3.4 新型制剂技术

在中药口服液稳定性调控领域, 新型制剂技术已有较多实验与小试成果, 目前也有部分技术已实现产业化转化, 最常见的新型制剂技术之一是纳米乳技术, 该技术在难溶性、热敏性成分的稳定性上成果显著。刘灵针等^[81]以番茄籽油为核心活性成分, 采用聚山梨酯-80表面活性剂和丙三醇助表面活性剂, 经磁力搅拌混合后, 通过24 000 r/min高速剪切预处理形成初乳液, 再以超声参数细化粒径, 最后采用急速冷却固定粒子结构, 成功构建出粒径小(90~95 nm)、PDI低、Zeta电位绝对值高且包封率超91%的纳米分散体系, 该技术不仅能通过纳米粒子的屏障作用, 提升番茄籽油在低温、室温下的贮藏稳定性, 减少光照和高温带来的氧化降解, 还能保留其显著的抗氧化活性和酪氨酸酶抑制活性, 同时提高生物利用度, 为番茄籽油在健康食品、营养补充剂领域的应用提供了高效技术路径。

微囊化技术在中药口服液制备中也同样发挥着重要作用。针对南极磷虾油水溶性差、热稳定性不佳的问题, 在口服液制备过程中采用微囊化技术, 以酪蛋白酸钠和单油酸十甘油酯为壁材对其进行包埋处理, 制成直径几微米至几百微米的微小分散体系, 并非游离油脂状态; 再经过18 000 r/min高速剪切16 min的工艺处理下, 使制得的微囊颗粒均匀分散于水相体系中, 形成稳定的微乳液, 且无游离油脂漂浮或沉淀形成, 最终产品为浅红褐色的半透明液体。经121 °C高压灭菌20 min后仍能保持均匀稳定, 无沉淀、无漂浮, 体现出良好的分散稳定性和热稳定性^[82]。

包合技术也是常用的稳定中药口服液的手段, 如钱增恺^[83]制备暑湿疫口服液时, 选用水溶性优、价格低廉的羟丙基- β -环糊精作为包合材料, 将处方中挥发性成分及连翘酯苷A、厚朴酚等苦涩味成分

包合形成稳定包合物, 此法不仅促进难溶性药效成分的溶解分散, 增强成分稳定性, 避免其氧化分解, 还掩蔽了口服液苦味提升顺应性。后续稳定性试验验证, 包合后口服液中挥发性成分、绿原酸、连翘酯苷A等药效成分含量波动均符合标准要求, 为制剂长期储存的质量稳定提供了保障, 且兼容口服液的整体制备工艺, 不影响其他辅料(如聚山梨酯80、甜菊糖苷等)的作用发挥。

除上述3类新型制剂技术外, 多用于固体制剂中稳定化调控的固体分散体、脂质体等技术, 同样具备应用于中药口服液体系的潜力与前景。在中药口服液的稳定性调控领域, 各类新型制剂技术发挥了独特且关键的作用, 不仅显著提升了制剂中活性成分的稳定性, 还在改善口服液口感、提高药物生物利用度等方面取得了突破性进展, 有力推动了相关技术的产业化转化与规模化应用。

4 结语与展望

中药口服液具有易吸收、剂量准确、方便服用等优点, 其稳定性是保证用药安全和临床疗效的前提。因此, 本文探讨了影响中药口服液稳定性的因素、转变机制, 并总结了调控策略, 为中药口服液研究和开发提供理论依据。

中药口服液稳定性常受多种因素共同影响, 且转变机制复杂, 导致精确调控中药口服液稳定性难度较大。目前, 对于中药口服液稳定性影响因素系统控制存在众多局限性, 稳定性转变机制亦有待深入研究, 在实际制药大生产时, 其稳定性更是难以保证。质量源于设计^[84]主张在研发初期通过科学分析(风险评价), 主动定义产品的关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)与关键工艺参数(critical process parameters, CPPs), 建立可控的“设计空间”, 从而将质量控制前移至产品设计阶段, 而非依赖后期检测的被动模式。在中药口服液稳定性探究领域上, 可基于质量源于设计理念, 确定中药口服液应用实施步骤: (1) 确定口服液制剂的目标质量属性, 如以中药口服液的澄清度、pH值、有效成分含量、微生物限度、稳定性等性质为质量指标; (2) 找出并确定目标制剂的CQAs, 中药材的基原与质量、提取溶剂的种类与浓度、药液的相对密度、防腐剂的用量、包装材料的相容性等均可能成为CQAs; (3) 通过科学分析等方法确定影响CQAs的CPPs, 如提取温度/时间、浓缩压力/温度、灌装速度/温度、灭菌条件等, 并明确这些CPPs与CQAs

之间的关联关系；(4) 建立限定 CPPs 范围的设计空间，比如明确提取温度的合理区间、浓缩相对密度的控制范围等，这是保障中药口服液质量稳定的核心步骤；(5) 对设计空间进行验证，检验设计空间内的工艺参数是否能稳定产出符合预期要求的产品。通过持续监控提取、浓缩、灌装等环节的关键参数，并结合留样观察等方法改进工艺，可以保证中药口服液生产过程的质量稳定。QbD 可显著降低生产风险，提升工艺灵活性，加速监管审批进程，推动质量管理从“被动检测”向“主动预防”的模式转变。但其应用中也存在局限性：(1) 针对口服液全流程的中试和工业放大 QbD 研究仍较为匮乏；(2) 中药口服液的成分更复杂、体系不稳定，对实时监测技术的需求更高，但目前过程分析技术在口服液 QbD 研究中的应用仍十分有限。

综上，QbD 在中药口服液生产中的应用前景十分广泛。为了促进 QbD 在中药口服液领域进一步深入，科研人员需立足中药口服液多成分共存、体系稳定的特性，在提取纯化工艺优化、实时监测设备开发及多维度质量控制体系构建等方面开展更深层次的探索。未来，中药口服液的稳定性有望实现精准调控，进而推动中药制剂朝着质量可控、安全高效、智能化生产的方向稳步迈进。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李洪皎, 李凌香, 牟梓君, 等. 抗病毒口服液治疗普通感冒临床应用专家共识 [J]. 中医杂志, 2021, 62(11): 1008-1012.
- [2] 胡瑞谦, 赵国君. 中药口服液的研究进展及发展前景 [J]. 包头医学院学报, 2013, 29(6): 142-144.
- [3] 祝鑫. 酸枣仁调整方口服液的制备工艺与质量控制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2024.
- [4] 刘震远, 郝豪奇, 江思琪, 等. 响应面法优化生脉饮澄清工艺及不同澄清剂对药品品质的影响 [J]. 世界中医药, 2025, 20(3): 386-392.
- [5] 魏晓妍, 霍志鹏, 陈晓鹏, 等. 绿原酸类成分溶液中的异构化动力学和机制研究 [J]. 亚太传统医药, 2025, 21(7): 41-50.
- [6] World Health Organization. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations [EB/OL]. [2025-11-15]. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/5b8947b1-8cf0-49af-93f4-9cf02cce1b1d/content>.
- [7] 彭佩瑾, 闫媛, 安广涛, 等. 中药美拉德反应研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 121-129.
- [8] 李强, 胡怀萍. 中药合剂沉淀问题的分析及处理方法 [J]. 山东医药工业, 2001, 20(2): 44-45.
- [9] 王海锋, 朱涛, 杨海燕, 等. 四逆清带口服液稳定性研究 [J]. 中国中医药科技, 2018, 25(1): 60-62.
- [10] Brunell M, Tignor S, Pierson E, et al. Photo-oxidation mechanisms in liquid pharmaceutical formulations: The overlooked role of singlet oxygen presented as a case study [J]. *Pharm Res*, 2022, 39(10): 2529-2540.
- [11] 李云聪, 王艳芳, 李佳, 等. 甜叶菊绿原酸类成分稳定性研究 [J]. 中国食品添加剂, 2021, 32(9): 73-78.
- [12] Moyo B, Tavengwa N T, Madala N E. Diverse chemical modifications of the chlorogenic acid composition of *Viscum combreticola* Engl.: A premise for the state of readiness against excessive sunlight exposure [J]. *J Photochem Photobiol B Biol*, 2022, 233: 112501.
- [13] 杨晓峰, 李惠英, 李聘, 等. 新止咳合剂稳定性的初步研究 [J]. 云南化工, 2025, 52(4): 34-38.
- [14] 宋瑛, 王红芳, 张溪杨, 等. 不同包装对抗病毒口服液中连翘苷稳定性的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2478-2480.
- [15] 王晶, 韩小旭, 赵霞. 塑料类药包材与化学药品吸附研究进展 [J/OL]. 医药导报, (2025-09-30) [2026-11-01]. <https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20250930.1144.004>.
- [16] 李建平, 肖礼娥, 肖馨. 丹参口服液中 4 个酚酸成分的稳定性考察及其相关性研究 [J]. 海峡药学, 2019, 31(7): 33-36.
- [17] 刘瑛丽, 甄中锋, 李伟, 等. 调 pH 值法用于健儿消食口服液澄清工艺的研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(15): 17-18.
- [18] Zhang L L, Guan Q H, Jiang J C, et al. Tannin complexation with metal ions and its implication on human health, environment and industry: An overview [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253: 127485.
- [19] 冯敬文. 小儿清热利肺口服液工艺优化及质量提高研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2011.
- [20] 丁勃, 刘艳, 孙铜, 等. 中药口服液微生物污染溯源分析及污染风险的评价与控制 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(10): 1311-1315.
- [21] 李辉, 马仕洪, 朱加武, 等. 高水分活度中药制剂处方分析与微生物污染风险预测 [J]. 陕西科技大学学报, 2022, 40(5): 70-75.
- [22] 刘玉魁, 余卫兵, 刘燕娟. 黄芪生脉口服液的质量控制 [J]. 中国药师, 2010, 13(2): 188-190.
- [23] 秦枫, 王艳, 吴植, 等. 免疫增强剂三七茎叶皂苷口服液的质量控制研究 [J]. 中国动物传染病学报, 2024, 32(5): 55-64.
- [24] 梅赞, 段玮, 于潜, 等. 麦味地黄口服液防腐剂及溶剂残留量研究 [J]. 药品评价, 2024, 21(8): 930-935.
- [25] 虞慧华, 李静娴, 江春霞, 等. 知百安神口服液制备工

- 艺优化及稳定性研究 [J]. 药学实践杂志, 2021, 39(6): 549-551.
- [26] 江宇柔, 余强, 李格菲, 等. 基于缔合胶体稳态重构思路的中药多酚口服液稳定性改善研究: 以三勒浆口服液为例 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7625-7632.
- [27] 魏旭, 陈飞, 王春龙, 等. 白术厚朴合剂的制备工艺研究 [J]. 中国处方药, 2025, 23(8): 17-21.
- [28] 李佳佳, 顿佳颖, 郑鹏, 等. 葶苈生脉口服液的HPLC指纹图谱研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2505-2508.
- [29] 米卓尔, 崔雨晴, 陈方超, 等. 基于HPLC指纹图谱及9个成分含量测定的通天口服液质量评价研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(4): 42-47.
- [30] 张欣彩. 牡蛎酶解口服液加工工艺研究 [D]. 保定: 河北农业大学, 2014.
- [31] 穆兴燕, 刘晓燕, 刘含, 等. 刺梨胶原蛋白复合口服液在不同温度贮藏条件下的品质及功能活性变化 [J]. 食品科技, 2025, 50(1): 120-127.
- [32] 李海兵, 谢彦兵, 肖红兵, 等. 复方甘草口服溶液制备的工艺改进 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(6): 660-662.
- [33] 宋永熙, 刘世萍, 马妍妍, 等. 安神宁口服液微生物限度检查方法的研究 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(13): 1074-1076.
- [34] 贾永艳, 田效志, 周红敏, 等. 复方山茱萸口服液絮凝工艺研究 [A] // 中华中医药学会第九届制剂学术研讨会论文集汇编 [C]. 长春: 中华中医药学会第九届制剂学术研讨会, 2008: 128-132.
- [35] 陈亚龙, 李昭, 曹林林, 等. 益视口服液质量标准提高研究 [J]. 现代中医药, 2017, 37(2): 76-80.
- [36] 艾灵, 万鑫浩, 胡恢权, 等. 中药制剂化学稳定性及其调控策略 [J]. 世界中医药, 2024, 19(14): 2196-2202.
- [37] Chu C, Liu E H, Qi L W, *et al.* Transformation of astragalosides from *Radix Astragali* under acidic, neutral, and alkaline extraction conditions monitored by LC-ESI-TOF/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(4): 314-320.
- [38] Xu L, Wei K J, Jiang J L, *et al.* Extraction optimization of astragaloside IV by response surface methodology and evaluation of its stability during sterilization and storage [J]. *Molecules*, 2021, 26(8): 2400.
- [39] 刘向萍, 袁建龙. 中药灭菌方法及典型问题分析 [J]. 中国药事, 2024, 38(11): 1282-1286.
- [40] 王子俊, 王洁昀, 王宇晖, 等. 超高温瞬时灭菌条件下特殊医学用途全营养配方食品中维生素A含量的稳定性评估 [J]. 食品与发酵工业, 2026, 52(9): 198-204.
- [41] 高娜. 辐照灭菌技术在制药行业中的应用 [J]. 化工设计通讯, 2025, 51(9): 108-110.
- [42] 冯少俊, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药灭菌工艺研究现状及问题分析 [J]. 中草药, 2015, 46(18): 2667-2673.
- [43] Cheng L Q, Ye A Q, Tao Y Q, *et al.* Oxidation and hydrolysis of ginsenoside Rg₃: An underestimated degradation pathway, isolation, and characterization of unknown degradation products [J]. *ACS Omega*, 2025, 10(15): 15732-15743.
- [44] 陆燕, 潘旭. 三七总皂苷中代表性皂苷含量测定方法学的建立及稳定性研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(2): 88-91.
- [45] 周义录, 张清盛, 陈淑君. 麦味地黄口服液制备工艺考察 [J]. 中国药师, 2008, 11(6): 667-668.
- [46] 陈毅平, 牛晓静, 陈双英. 芒果苷的稳定性及其影响因素 [J]. 华西药学杂志, 2008, 23(3): 359-361.
- [47] 黄蕾, 张香飞, 范蓓, 等. 多酚类化合物生物活性及其增效技术研究进展 [J]. 食品科技, 2025, 50(10): 224-230.
- [48] 黄浩洲, 仇敏, 唐进法, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MSE技术的三勒浆口服液上清液及沉淀部分化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 143-151.
- [49] 黄浩洲, 冉飞, 林俊芝, 等. 多酚类液体制剂精细制造关键: 多元沉淀形成原理与稳态重构 [J]. 药学学报, 2020, 55(1): 45-53.
- [50] 张潇文, 黄俊峰, 谢子鸿, 等. 中药挥发油稳定化技术及其制剂应用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5258-5266.
- [51] 王浩宇, 张舒, 冯玉超, 等. 双蛋白纳米颗粒 Pickering 乳液的构建及稳定性研究 [J]. 中国粮油学报, 2024, 39(3): 98-109.
- [52] Weerapol Y, Manmuan S, Chaothanaphat N, *et al.* Impact of fixed oil on ostwald ripening of anti-oral cancer nanoemulsions loaded with *Amomum kravanh* essential oil [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 938.
- [53] 吴意, 万娜, 刘阳, 等. 中药挥发油稳定性影响因素、变化机制及保护策略 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6900-6908.
- [54] 赵红红, 阎克里, 王虹, 等. 三产地白术挥发油氧化分解后化学成分的变化 [J]. 山西大学学报: 自然科学版, 2015, 38(3): 516-521.
- [55] 王小芳, 王芳, 张亚环, 等. 白术挥发油中苍术酮氧化反应的动力学 [J]. 应用化学, 2007, 24(3): 301-305.
- [56] 郑鹏, 李佳佳, 顿佳颖, 等. 葶苈生脉口服液中挥发油的稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2656-2658.
- [57] Yu C, Li Y L, Liang M, *et al.* Characteristics and hazards of the cinnamaldehyde oxidation process [J]. *RSC Adv*, 2020, 10(32): 19124-19133.
- [58] Xiang X L, Cheng B, Zhu B C, *et al.* High-entropy alloy nanocrystals boosting photocatalytic hydrogen evolution

- coupled with selective oxidation of cinnamyl alcohol [J]. *Chin J Catal*, 2025, 68: 326-335.
- [59] 侯效英, 高帆, 杜丽东, 等. 藁本内酯稳定性研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59(24): 2299-2305.
- [60] 程静秋, 孙家豪, 苏家杰. 基于氨基酸分析仪测定复合氨基酸口服液中 5 种中性氨基酸含量的方法研究 [J]. 广东化工, 2025, 52(16): 128-131.
- [61] 李治国, 高静, 郑爱萍. 提高蛋白质、多肽类药物稳定性的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(11): 1069-1074.
- [62] 刘紫薇, 朱明明, 王凤新, 等. 高温湿热处理对大豆分离蛋白的结构及其功能特性的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2021, 47(15): 157-164.
- [63] 郁建生, 郁建平, 胡美忠, 等. 生产工艺对博落回口服液质量稳定性影响研究 [J]. 中国兽药杂志, 2020, 54(6): 20-25.
- [64] Uzun D E, Ceyhan T, Tomas M, *et al.* Recent advances in improving anthocyanin stability in black carrots [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2025, 65(31): 7421-7443.
- [65] 黄浩洲, 张定堃, 姜红, 等. 中药口服液体剂中花青素不稳定机制及稳定剂研究进展 [J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1524-1532.
- [66] 任桂玲, 李沈明, 郭艳玲, 等. 逆向连续循环低温提取金莲花口服液工艺研究 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2022-2026.
- [67] 王迎利, 马丽娟, 牛阳, 等. 八珍益智合剂 3 种成分的含量测定及稳定性考察 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(23): 2985-2991.
- [68] 陈婷婷. 高良姜口服液的制备及其对肉鸡梭菌性肠炎的预防作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [69] 熊林, 徐小萍, 王一茜, 等. 一种大容量口服液剂剂残氧控制工艺: 中国, CN119018394A [P]. 2024-11-26.
- [70] 王枫, 李柯帆, 丁雯, 等. 中药口服液澄清剂及澄清工艺的研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 182-185.
- [71] 唐钦鑫, 李超, 牛童, 等. 浅析膜分离技术在药品生产中的应用 [J]. 天津化工, 2024, 38(6): 66-68.
- [72] 孔繁惠. 阿胶补血口服液澄清工艺研究 [J]. 人参研究, 2017, 29(5): 24-26.
- [73] 范润勇, 徐伟, 蒲立立, 等. 不同澄清剂对调脏舒秘合剂澄清度的影响 [J]. 中国药业, 2023, 32(3): 39-43.
- [74] Kruschitz A, Nidetzky B. Downstream processing technologies in the biocatalytic production of oligosaccharides [J]. *Biotechnol Adv*, 2020, 43: 107568.
- [75] 陆安, 杜红娜, 刘炳炜, 等. 膜分离技术在鱼腥草芩蓝口服液制备工艺中的应用 [J]. 中国兽药杂志, 2018, 52(10): 50-56.
- [76] 李娟娟, 郝梅梅, 李喜宏, 等. 不同澄清工艺对铁皮石斛口服液稳定性的影响 [J]. 食品科技, 2015, 40(2): 53-56.
- [77] 李佳达, 相亦飞, 牛梦楚, 等. 复方苦玄参口服液的制备工艺与质量控制 [J]. 中国畜牧兽医, 2024, 51(9): 4120-4131.
- [78] Scheler S, Saupe S, Herre A, *et al.* Preservation of liquid drug preparations for oral administration [J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(1): 357-367.
- [79] 孙莉, 黄平, 张蓉, 等. 口服液体剂中苯甲酸钠与苯污染潜在风险的关联性探究 [J]. 药学前沿, 2025, 29(8): 1321-1328.
- [80] Al-Rimawi F, Sbeih M, Amayreh M, *et al.* Evaluation of the effectiveness of natural extract as a substituent for synthetic preservatives and antioxidants in pharmaceutical preparations [J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(5): 102014.
- [81] 刘灵针, 王芊, 刘德灿, 等. 番茄籽油纳米口服液的研制 [J]. 粮食加工, 2024, 49(6): 44-49.
- [82] 张千, 余奕珂, 冀平, 等. 南极磷虾油口服液制备工艺研究 [J]. 食品科技, 2021, 46(12): 130-133.
- [83] 钱增恺. 暑湿疫口服液制备工艺及质量研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2024.
- [84] 黄玉芳, 吴秋焱, 夏明艳, 等. 基于质量源于设计理念的中药固体制剂研究概述 [J]. 江西中医药, 2025, 56(12): 77-82.

[责任编辑 赵慧亮]