·综述·

薄荷脑的药理作用及开发应用现状Δ

朱帅鸣*，骆芙瑶，麻　浩，单俊杰#（军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所，北京　100850）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）13-1651-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.13.21

摘　要　薄荷脑是薄荷挥发油的主要成分，是一种单萜类有机化合物。本文对薄荷脑的药理作用及其在医药领域的开发应用现状进行系统归纳发现，薄荷脑可通过作用于瞬时受体电位（TRP）通道亚家族M成员8、5-羟色胺系统、γ-氨基丁酸系统等，保护中枢神经系统；可通过温感调节、缓解热应激压力等调节体温；可通过调控前列腺素E_2、白三烯B_4等炎症介质的产生和释放，以及TRP通道介导的细胞免疫效应发挥抗炎作用；可通过激活经典痛觉靶点，增强抑制性突触传递等发挥镇痛作用；可通过破坏角质层，促进透皮吸收；可通过调控肿瘤细胞增殖、凋亡和黏附途径等，发挥抗肿瘤作用。薄荷脑既可作为药用辅料，用于药物矫味；也可作为活性成分，在疾病治疗过程中发挥重要药理作用，具有潜在的开发价值。

关键词　薄荷脑；药理作用；开发应用

Pharmacological effects of menthol and its present development and application

ZHU Shuaiming, LUO Fuyao, MA Hao, SHAN Junjie (Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT　Menthol is the main component of mint volatile oil and a monoterpenoid organic compound. This article systematically summarizes the pharmacological effects, present development and application status of menthol. It is found that menthol can protect the central nervous system through acting on the transient receptor potential (TRP) channel subfamily M member 8, 5-hydroxytryptamine system, γ-aminobutyric acid system, etc. Menthol can regulate body temperature through temperature adjustment, relieving heat stress, and other means. It can play an anti-inflammatory role by regulating the production and release of inflammatory mediators such as prostaglandin E_2 and leukotriene B_4, and exert anti-inflammatory effects through cellular immune effect mediated by TRP channel. It can play analgesic role by activating classic pain perception targets and enhancing inhibitory synaptic transmission. It can promote transdermal absorption by destroying the stratum corneum. It can exert anti-tumor effects by regulating tumor cell proliferation, apoptosis, and adhesion pathways. Menthol can be used as a medicinal excipient for correcting the taste of drugs; it can also serve as an active ingredient and play an important pharmacological role in the treatment of disease, with potential development value.

KEYWORDS　menthol; pharmacological effects; development and application

薄荷脑，又称薄荷醇，是一种单萜类有机化合物，最早分离于唇形科薄荷属植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq.的茎和叶，是薄荷挥发油的主要成分，约占62%～87%[1]。笔者检索相关文献发现，薄荷脑具有保护中枢神经系统、调节体温、抗炎、镇痛、促透皮吸收、抗肿瘤等药理作用，在医药领域的应用前景广阔。基于此，本文对薄荷脑的药理作用进行综述，并归纳其在医药领域的应用现状，以期为薄荷脑的开发提供参考。

1　薄荷脑的药理作用

1.1　中枢神经系统保护作用

刘莉茵等[2]每天给予SD大鼠薄荷脑吸嗅1 h，连续7 d，结果发现，薄荷脑吸嗅可以显著改善大鼠的空间学习能力，并下调其海马区谷氨酸受体1（glutamate receptor 1, GluR1）和乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase, AChE）的表达量。Du等[3]以脂多糖诱导制备帕金森病大鼠模型，然后灌胃不同剂量（10、20 mg/kg）薄荷脑后发现，薄荷脑可呈剂量依赖性地减弱多巴胺受体激动引起的旋转行为，抑制大鼠中脑黑质区多巴胺能神经元的减

Δ**基金项目**　国家科技重大专项课题（No.2018ZX10725-504）

＊**第一作者**　助理研究员，博士。研究方向：中药及天然药物化学。电话：010-66874956。E-mail：zhushuaiming@aliyun.com

\# **通信作者**　研究员。研究方向：中药、天然药物的研究和开发。电话：010-66930644。E-mail：shanjunjie001@126.com

少、小胶质细胞的活化，以及肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6、诱导型一氧化氮合酶和环氧化酶2（cyclooxgenase-2，COX-2）等促炎介质的表达。Huang等[4]通过大脑中动脉闭塞手术建立了急性缺血性脑卒中小鼠模型，采用足部浸泡、背部涂抹或口服方式给予其不同质量分数（8%或16%）的薄荷脑。结果发现，连续3 d将小鼠四肢浸泡于质量分数为16%的薄荷脑溶液中，可有效减小模型小鼠的脑梗死体积，改善小鼠运动缺陷，其作用机制可能与激活外周神经系统的瞬时受体电位（transient receptor potential，TRP）通道亚家族M成员8（TRPM8）密切相关。

Wang等[5]研究发现，40 mg/kg薄荷脑可显著缩短小鼠强迫游泳实验中的不动时间，且与高选择性5-羟色胺受体3拮抗药昂丹司琼、竞争性γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）受体拮抗药荷包牡丹碱或非选择性多巴胺D_2受体拮抗药氟哌啶醇联用可逆转薄荷脑的抗抑郁作用。Zhang等[6]研究发现，薄荷脑能够直接激活海马神经元中的$GABA_A$受体，增强突触外$GABA_A$受体介导的持久性抑制作用，同时可延长癫痫模型小鼠阵挛和癫痫发作的潜伏期，进而改善神经元的过度兴奋状况。Zeng等[7]研究发现，薄荷脑可有效减少过氧化氢诱导的海马神经元凋亡，同时对具有神经毒性的β-淀粉样蛋白表现出较强的亲和力，这提示薄荷脑具有神经保护潜力。

综上所述，薄荷脑可通过作用于TRPM8、5-羟色胺系统、GABA系统和多巴胺系统等，改善中枢神经功能损伤和感觉、运动功能失调，从而保护中枢神经系统，具有治疗帕金森病、癫痫等疾病的潜力。

1.2 体温调节作用

哺乳动物的温度敏感性由一系列感觉神经元控制，这些神经元通常含有TRP通道。TRP通道广泛分布于外周及中枢神经系统，其中亚家族成员TRPA1和TRPM8在薄荷脑的温感调节中发挥重要作用。低浓度的薄荷脑可通过作用于TRPA1或TRPM8，快速增加细胞内钙离子浓度，诱导应用部位产生冷感；高浓度的薄荷脑则可提高暴露部位冷敏感阈值，进而产生刺激或灼热感[8－9]。

Hermand等[10]以随机、交叉原则在炎热潮湿环境中组织跑步运动，受试者每2 km更换1件浸泡在不同液体（常温水、低温水、常温薄荷脑溶液或低温薄荷脑溶液）中的T恤衫。结果发现，质量分数为4%的低温或常温薄荷脑溶液均可显著提高受试者的有氧运动能力。Tsutsumi等[11]组织受试者在跑步机上以固定强度的无氧阈值跑步，每间隔5 min饮水1次，或用质量分数为0.01%的薄荷脑溶液漱口，或直接摄入，直至力竭。结果发现，摄入质量分数为0.01%的薄荷脑溶液可以显著提高受试者的呼吸舒适度及运动耐力，并缓解机体力竭时对外部吸气阻力的敏感性。

Vogel等[12]组织27名受试者在高温环境下开展户外耐力运动。运动前，受试者摄入不同质量分数的薄荷脑凝胶。结果发现，受试者运动前摄入质量分数为0.1%～0.7%的薄荷脑凝胶，可有效增加机体凉爽感及舒适度。Gillis等[13]研究发现，质量分数为4.13%的薄荷脑凝胶以不同受试面积（手指、手臂或全身）暴露于机体时，可对受试者的体温调节和感知产生不同影响，其中小面积暴露于手指可获得更好的热舒适度，中面积暴露于手臂对机体的刺激感最小。

综上所述，薄荷脑外用或内用均可发挥温感调节、缓解热应激压力的作用，但是必须严格控制浓度及暴露面积，否则会对机体本身的体温调节能力和运动能力产生不良影响。

1.3 抗炎作用

炎症是机体内发生的一种复杂生物反应，其发生发展与组胺、前列腺素、白细胞介素、淋巴因子、血小板活化因子等炎症介质有关。Anter等[14]以薄荷脑（100 mg/kg）干预脓毒症模型大鼠发现，薄荷脑可显著提高模型大鼠生存率，改善其肺组织和肾组织的病理学变化，同时可降低上述组织中TNF-α、胱天蛋白酶3（caspase-3）表达水平，升高抗凋亡标志蛋白B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）及增殖细胞核抗原表达水平，这提示薄荷脑可通过抗炎途径保护脓毒症模型大鼠。Rozza等[15]每天给予背部皮肤创伤模型大鼠质量分数为0.5%的薄荷脑乳膏，结果发现，薄荷脑可显著降低模型大鼠皮肤组织中促炎细胞因子TNF-α、IL-6表达，升高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶及谷胱甘肽过氧化物酶水平，从而改善皮肤创伤。

Wang等[16]研究发现，薄荷脑可通过促进免疫球蛋白结合蛋白1的转录，降低蛋白磷酸酶6的泛素化水平，进而改善银屑病模型小鼠的皮肤炎症。Wang等[17]研究发现，薄荷脑可通过激活TRPM8受体降低心肌梗死模型小鼠的炎症水平。余煊等[18]研究发现，薄荷脑可激活ICR小鼠下丘脑和PC12细胞中TRPM8的表达，同时抑制核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）和TNF-α的表达；但在*TRPM8*敲低的PC12细胞中，薄荷脑反而激活了TNF-α的表达，这说明薄荷脑对炎症因子的抑制作用依赖于其对TRPM8的激活作用。杜渐[19]利用脂多糖诱导炎症细胞，结果发现，薄荷脑可显著下调细胞中前列

腺素 E_2（prostaglandin E_2，PGE_2）、白三烯 B_4（leukotriene B_4，LTB_4）及IL-1β的表达，从而发挥抗炎作用。

综上所述，薄荷脑可通过调控PGE_2、LTB_4、TNF-α、IL-1β等炎症介质的产生和释放，以及TRP通道介导的细胞免疫效应来发挥抗炎作用。

1.4 镇痛作用

TRP通道可感受内、外环境中多种形式的伤害性刺激，如pH改变、化学刺激、温度或渗透压改变，在机体痛觉的产生和维持过程中发挥重要作用。现代药理学研究表明，TRP的亚家族成员TRPV1、TRPA1和TRPM8受体等经典痛觉靶点，与薄荷脑的镇痛作用密切相关[20—21]。

Hilfiger等[22]通过建立急性炎症性疼痛模型大鼠，然后腹腔注射薄荷脑（100 mg/kg）后发现，薄荷脑可有效缓解模型大鼠热痛觉过敏症状。TRPV1在机体疼痛反应的发生过程中起到决定性作用，在食管神经细胞中参与了“灼烧感”的神经信号传递过程，与胃食管反流病的发生发展有着重要联系。Zhang等[23]在人食管上皮细胞HET-1A以及胃食管反流病模型小鼠中评价了薄荷脑对胃食管反流病的改善作用。结果发现，薄荷脑能够显著减轻酸性刺激引起的TRPV1表达增加、钙信号紊乱及炎症反应，减轻酸刺激下的不适感。

脊髓背角Ⅱ板层的兴奋性突触后电流（excitatory postsynaptic currents，EPSCs）在伤害性传递的调节过程中发挥关键作用，而TRP通道的激活或抑制直接影响EPSCs信号的强弱。Luo等[24]采用全细胞膜片钳技术研究了薄荷脑对脊髓背角Ⅱ板层EPSCs信号的影响，并通过基因敲除或者药物抑制探究其潜在机制。结果发现，薄荷脑可通过激活突触前TRPA1或TRPM8受体，增加兴奋性突触传递，从而使外周神经元对疼痛信号脱敏。Choi等[25]研究发现，薄荷脑以浓度依赖方式增加延髓背角神经元自发EPSCs和自发抑制性突触后电流频率，且这种效应可被TRPM8受体拮抗剂阻断，这提示薄荷脑可通过增强延髓背角中枢前馈神经回路中的抑制性突触传递发挥镇痛作用。

综上所述，薄荷脑可通过激活突触前TRPA1、TRPM8等经典的痛觉靶点，增强延髓背角中枢前馈神经回路中的抑制性突触传递，或者增加兴奋性突触传递使外周神经元对疼痛信号脱敏，发挥镇痛作用。

1.5 促进透皮吸收作用

薄荷脑可通过破坏角质层之间的分子相互作用，使肌肤表层构造变得疏散、皮肤屏障作用降低，从而使药物容易透过皮肤；或者与脂质直接作用、改变脂类特性，增强皮肤渗透性。薄荷脑现已用作槲皮素、水杨酸盐和齐多夫定等多种药物的渗透促进剂。此外，其还可与冰片合用，增强氟康唑的渗透性[26—27]。Li等[28]研究发现，薄荷脑纳米脂质体可通过减少紧密连接蛋白的表达，有效增加淋巴内皮细胞屏障的通透性，进而促进树突状细胞疫苗的淋巴结归巢。

1.6 抗肿瘤作用

Luo等[29]探究薄荷脑对结肠癌模型小鼠的改善作用发现，薄荷脑可降低肿瘤细胞增殖标志物与促炎细胞因子表达水平，减少免疫细胞浸润，抑制结肠肿瘤增大。Santo等[30]建立胃癌前病变模型小鼠，以评价薄荷脑（25或50 mg/kg）对胃癌前病变的干预作用。结果发现，薄荷脑可显著降低模型小鼠外周血白细胞的遗传毒性以及凋亡相关蛋白的表达水平，发挥抗肿瘤作用。Sidhu等[31]研究发现，薄荷脑对人宫颈癌肠转移细胞CaSki具有显著的细胞毒性，同时可调控*TP53*、*Rb1*、*CDKN1A*等基因的表达，具有较好的抗宫颈癌潜力。Naziroğlu等[32]研究发现，薄荷脑可通过干预独立于TRPM8受体的Ca^{2+}信号通路，诱导前列腺癌细胞PC-3、Du145死亡，发挥抗肿瘤作用。Faridi等[33]研究发现，薄荷脑可通过作用于caspase-10，抑制结肠癌细胞Caco-2的增殖和转移，进而诱导肠癌细胞凋亡。

综上所述，薄荷脑可以通过调控肿瘤细胞增殖、凋亡和黏附等，诱导宫颈癌细胞、前列腺癌细胞、胃癌细胞等凋亡，发挥抗肿瘤作用。

2 薄荷脑在医药领域的应用现状

2.1 薄荷脑药用概况

薄荷脑既可作为药用辅料，用于药物的矫味；也可作为活性成分，在疾病治疗过程中发挥重要药理作用[34—35]。薄荷脑已被收载于美国FDA《非活性组分指南》，可以用作口服、经皮、舌下及吸入制剂的辅料。薄荷脑作为辅料时非常安全，但使用时仍需要注意其与樟脑、苯酚、高锰酸钾、焦性没食子酸、间苯二酚等会发生配伍变化[36]。同时，薄荷脑还可作为吸收促进剂，对数十类药物（如抗生素类、解热镇痛抗炎类、镇静催眠类、抗肿瘤类、麻醉类药物等）发挥明显的促透皮吸收作用[37]。2020年版《中国药典》（一部）中收载含薄荷脑的成方制剂约50种，其中外用、内用制剂各20余种[38]。通过查询“药智网-健康产业大数据服务与赋能平台”（2017年12月至2022年7月）发现，国内上市的含薄荷脑的药品共20种，包括片剂1种、散剂2种、口服溶液剂1种、软膏剂3种、乳膏剂2种、贴剂2种、搽剂2种、外用溶液剂2种、气雾剂1种、喷雾剂1种、栓剂1种、吸入剂1种、注射剂1种。

2.2 薄荷脑在外用制剂中的应用

薄荷脑具有毒性低、促透效果好等优点，在外用制剂中应用尤为广泛。但高浓度的薄荷脑可能会破坏角质层的层状结构，从而损伤皮肤，因此，其外用时浓度应控制在1%～5%[37]。2020年版《中国药典》（一部）中收载的含薄荷脑的代表性外用制剂有：红药贴膏、伤湿止痛膏、红色正金软膏、伤疖膏等[38]。近年来，国内新上市的含薄荷脑的代表性外用制剂有：（1）散剂，如小儿复方麝香草酚撒粉、复方氯己定撒粉；（2）软膏剂，如复方薄荷脑软膏、猪胆粉薄荷脑软膏、复方硝酸咪康唑软膏；（3）乳膏剂，如樟脑薄荷柳酯乳膏、复方水杨酸甲酯乳膏；（4）贴剂，如薄荷尿素贴膏、复方水杨酸甲酯薄荷醇贴剂；（5）搽剂，如复方水杨酸甲酯薄荷脑油、复方薄荷柳酯搽剂；（6）外用溶液剂，如硫化钠薄荷脑溶液、复方达克罗宁薄荷溶液；（7）气雾剂，如复方三氯叔丁醇气雾剂；（8）喷雾剂，如复方醋酸氯己定喷剂；（9）栓剂，如复方醋酸氯己定栓等。

2.3 薄荷脑在内用制剂中的应用

通过查询“中国医药信息查询平台”及2005年版《中国药典》（一部）发现，薄荷脑内用安全剂量一般为20～100 mg/（70 kg·d）[39]。2020年版《中国药典》（一部）中收载的含薄荷脑的代表性内用制剂有：连花清瘟胶囊、川贝枇杷糖浆、感冒止咳颗粒、黄氏响声丸等[38]。近年来，国内新上市的含薄荷脑的代表性内用制剂有：（1）片剂，如复方溴丙胺太林铝镁片；（2）口服溶液剂，如苯海拉明薄荷脑糖浆；（3）吸入剂，如复方薄荷脑鼻用吸入剂；（4）注射剂，如复方盐酸利多卡因注射液等。

3 总结与展望

本文通过查阅相关文献，对薄荷脑的药理作用及其在医药领域的应用现状进行了系统归纳。薄荷脑作为一种单萜类化合物，不仅对中枢神经系统具有显著的保护作用，还具有体温调节、抗炎、镇痛、促进透皮吸收、抗肿瘤等功效，既可作为药物辅料也可作为活性成分。目前在医药领域主要应用薄荷脑的抗炎、镇痛及促进渗透的作用，制备外用贴膏剂或软膏剂，用于活血祛瘀、舒筋活络、消肿止痛、止痒消炎等；或制备内用制剂，用于清热解表、化痰散结、利咽开音、通窍消肿等。随着技术的进步和研究的深入，薄荷脑有望在医药领域发挥更多的作用，尤其在中药创新药的研发中。

参考文献

[1] 窦怀智，吴雯雯，丁黎，等. 10种薄荷含油量及薄荷醇和薄荷酮含量对比分析[J]. 香料香精化妆品，2017（6）：1-4，7.

[2] 刘莉茵，方文恒，陈君，等. 薄荷醇吸嗅对大鼠学习记忆及海马区乙酰胆碱酯酶及谷氨酸受体1表达的影响[J]. 国际药学研究杂志，2012，39（3）：238-241，260.

[3] DU J，LIU D F，ZHANG X Y，et al. Menthol protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated damage in lipopolysaccharide（LPS）-evoked model of Parkinson's disease[J]. Int Immunopharmacol，2020，85：106679.

[4] HUANG S S，SU H H，CHIEN S Y，et al. Activation of peripheral TRPM8 mitigates ischemic stroke by topically applied menthol[J]. J Neuroinflammation，2022，19（1）：192.

[5] WANG W D，JIANG Y Y，CAI E B，et al. L-menthol exhibits antidepressive-like effects mediated by the modification of 5-HTergic，GABAergic and DAergic systems[J]. Cogn Neurodyn，2019，13（2）：191-200.

[6] ZHANG X B，JIANG P，GONG N，et al. A-type GABA receptor as a central target of TRPM8 agonist menthol[J]. PLoS One，2008，3（10）：e3386.

[7] ZENG J J，WANG W J，LIN J J，et al. Purification of menthone and menthol from *Mentha haplocalyx* by suspension particle assisted solvent sublation，neuroprotective effect *in vitro* and molecular docking of menthol on amyloid-B [J]. J Chromatogr A，2022，1674：463125.

[8] KLEIN A H，SAWYER C M，CARSTENS M I，et al. Topical application of L-menthol induces heat analgesia，mechanical allodynia，and a biphasic effect on cold sensitivity in rats[J]. Behav Brain Res，2010，212（2）：179-186.

[9] FARCO J A，GRUNDMANN O. Menthol：pharmacology of an important naturally medicinal “cool”[J]. Mini Rev Med Chem，2013，13（1）：124-131.

[10] HERMAND E，COLLADO A，HUE O. Skin application of 4% menthol enhances running performance in hot and humid climate[J]. Int J Sports Med，2020，41（3）：161-167.

[11] TSUTSUMI Y，MOMMA H，EBIHARA S，et al. L-menthol administration facilitates breathing comfort during exhaustive endurance running and improves running capacity in well-trained runners：a randomized crossover study[J]. Eur J Sport Sci，2022：1-9.

[12] VOGEL R M，ROSS M L，SWANN C，et al. Athlete perceptions of flavored，menthol-enhanced energy gels ingested prior to endurance exercise in the heat[J]. J Int Soc Sports Nutr，2022，19（1）：580-592.

[13] GILLIS D J，MORIARTY J，DOUGLAS N，et al. The effect of body surface area exposure to menthol on temperature regulation and perception in men[J]. J Therm Biol，2021，99：102982.

[14] ANTER A，AHMED A S F，HAMMAD A S A，et al. The severity of acute kidney and lung injuries induced by cecal ligation and puncture is attenuated by menthol：role

of proliferating cell nuclear antigen and apoptotic markers [J]. Front Med，2022，9：904286.

[15] ROZZA A L，BESERRA F P，VIEIRA A J，et al. The use of menthol in skin wound healing-anti-inflammatory potential，antioxidant defense system stimulation and increased epithelialization[J]. Pharmaceutics，2021，13(11)：1902.

[16] WANG Z K，SUN Y，LOU F Z，et al. Targeting the transcription factor HES1 by L-menthol restores protein phosphatase 6 in keratinocytes in models of psoriasis[J]. Nat Commun，2022，13(1)：7815.

[17] WANG Q，YANG Y，CHEN K，et al. Dietary menthol attenuates inflammation and cardiac remodeling after myocardial infarction via the transient receptor potential melastatin 8[J]. Am J Hypertens，2020，33(3)：223-233.

[18] 余煊，杜力军，秦川. TRPM8参与薄荷醇对炎症因子负调控作用的机制[J]. 中国比较医学杂志，2021，31(6)：1-8.

[19] 杜渐. 薄荷醇对LPS诱导的帕金森病模型的神经保护作用及其机制[D]. 长春：吉林大学，2021.

[20] LI Z P，ZHANG H Y，WANG Y G，et al. The distinctive role of menthol in pain and analgesia：mechanisms，practices，and advances[J]. Front Mol Neurosci，2022，15：1006908.

[21] ROSENBAUM T，MORALES-LÁZARO S L，ISLAS L D. TRP channels：a journey towards a molecular understanding of pain[J]. Nat Rev Neurosci，2022，23(10)：596-610.

[22] HILFIGER L，TRIAUX Z，MARCIC C，et al. Antihyperalgesic properties of menthol and pulegone[J]. Front Pharmacol，2021，12：753873.

[23] ZHANG Z M，WU X L，ZHANG L W，et al. Menthol relieves acid reflux inflammation by regulating TRPV1 in esophageal epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun，2020，525：113-120.

[24] LUO Y H，SUN W P，FENG X J，et al. (-)-menthol increases excitatory transmission by activating both TRPM8 and TRPA1 channels in mouse spinal lamina Ⅱ layer[J]. Biochem Biophys Res Commun，2019，516(3)：825-830.

[25] CHOI I S，CHO J H，NAKAMURA M，et al. Menthol facilitates excitatory and inhibitory synaptic transmission in rat medullary dorsal horn neurons[J]. Brain Res，2021，1750：147149.

[26] WANG H J，MENG F C. The permeability enhancing mechanism of menthol on skin lipids：a molecular dynamics simulation study[J]. J Mol Model，2017，23(10)：279.

[27] HUANG C J，WANG H J，TANG L D，et al. Penetration enhancement of menthol on quercetin through skin：insights from atomistic simulation[J]. J Mol Model，2019，25(8)：235.

[28] LI X Q，WU Y，WANG S X，et al. Menthol nanoliposomes enhanced anti-tumor immunotherapy by increasing lymph node homing of dendritic cell vaccines[J]. Clin Immunol，2022，244：109119.

[29] LUO L，YAN J，CHEN B Y，et al. The effect of menthol supplement diet on colitis-induced colon tumorigenesis and intestinal microbiota[J]. Am J Transl Res，2021，13(1)：38-56.

[30] SANTO S G E，ROMUALDO G R，SANTOS L A D，et al. Modifying effects of menthol against benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in female Swiss mice [J]. Environ Toxicol，2021，36(11)：2245-2255.

[31] SIDHU H，GAUTAM L K，CAPALASH N. Unraveling the molecular mechanism of L-menthol against cervical cancer based on network pharmacology，molecular docking and *in vitro* analysis[J]. Mol Divers，2023，27(1)：323-340.

[32] NAZIROĞLU M，BLUM W，JÓSVAY K，et al. Menthol evokes Ca^{2+} signals and induces oxidative stress independently of the presence of TRPM8 (menthol) receptor in cancer cells[J]. Redox Biol，2018，14：439-449.

[33] FARIDI U，DHAWAN S S，PAL S，et al. Repurposing L-menthol for systems medicine and cancer therapeutics? L-menthol induces apoptosis through caspase 10 and by suppressing HSP90[J]. OMICS，2016，20(1)：53-64.

[34] 国家药典委员会. 各国药用辅料标准对比手册：一册[M]. 北京：中国医药科技出版社，2016：166-172.

[35] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：834-835.

[36] SHESKEY P J，COOK W G，CABLE C G. Handbook of Pharmaceutical Excipients[M]. Eighth edition. London：Pharmaceutical Press，2017：595-598.

[37] 顾健沛，闫治攀. 基于统计分析法探讨透皮促渗剂的应用研究现状[J]. 西部中医药，2020，33(7)：152-160.

[38] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：513-1741.

[39] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2005年版. 北京：中国医药科技出版社，2005：284.

（收稿日期：2022-10-18　修回日期：2023-04-25）

（编辑：唐晓莲）