

天然产物抑制角质形成细胞增殖抗银屑病研究进展

卢嘉琪, 夏玉凤*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年6月2日; 录用日期: 2026年7月2日; 发布日期: 2026年7月8日

摘要

银屑病是一种慢性自身免疫性疾病, 角质形成细胞在银屑病发病过程中占有重要地位, 其异常增殖是银屑病最主要的病理特征之一, 因此抑制角质形成细胞增殖是治疗银屑病的有效策略。银屑病当前难以被彻底治愈, 患者需要长期用药, 当前银屑病常用疗法存在不同局限性和副作用, 仍需继续开发新的银屑病治疗药物。天然产物具有多靶点协同、副作用相对较小的优点, 长期使用安全性更高, 因此更适合开发为银屑病治疗长期药物。本文系统综述了天然产物通过多靶点抑制角质形成细胞异常增殖的研究进展, 并指出未来需结合更精准的人源化模型与多组学技术, 以推动其临床转化。

关键词

天然产物, 银屑病, 角质形成细胞, 增殖

Research Progress on Natural Products in Treating Psoriasis by Inhibiting Keratinocyte Proliferation

Jiaqi Lu, Yufeng Xia*

School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: June 2, 2026; accepted: July 2, 2026; published: July 8, 2026

Abstract

Psoriasis is a chronic autoimmune disease in which keratinocytes play a pivotal role; their abnormal

*通讯作者。

文章引用: 卢嘉琪, 夏玉凤. 天然产物抑制角质形成细胞增殖抗银屑病研究进展[J]. 药物资讯, 2026, 15(4): 366-374.
DOI: 10.12677/pi.2026.154039

proliferation represents one of the disease's core pathological features, making the inhibition of keratinocyte hyperproliferation an effective therapeutic strategy. As psoriasis remains incurable, patients require long-term medication; however, current therapies have various limitations and side effects, underscoring the need for novel drug development. Natural products offer multi-target synergistic effects with relatively low toxicity, providing higher long-term safety and making them particularly suitable for developing sustained psoriasis treatments. This review systematically summarizes recent advances in natural products that suppress keratinocyte hyperproliferation through multi-target mechanisms, and highlights the necessity of integrating more precise humanized models and multi-omics technologies to accelerate their clinical translation.

Keywords

Natural Products, Psoriasis, Keratinocytes, Proliferation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

银屑病是一种自身免疫介导的慢性炎症性皮肤病, 全球患病率约为 2%~3% [1] [2]。其组织病理学表现为角质形成细胞过度增殖、分化异常及真皮内免疫细胞浸润。该病临床亚型分为斑块状、点滴状银、脓疱型、红皮病型及反向银屑病等, 其中最常见的斑块状银屑病约占病例总数 80%~90%, 又被称为寻常型银屑病[3]。作为系统性自身免疫性疾病, 银屑病长期持续的慢性炎症状态可累及关节(导致银屑病关节炎)、指甲等皮肤外器官, 对患者身心健康造成深远的负面影响。

一直以来, 白细胞介素-23 (IL-23)/白细胞介素-17 (IL-17)轴被认为是驱动银屑病发病的关键通路, 而角质形成细胞仅被视为执行免疫细胞功能的效应细胞[4]。随着对病理机制研究的深入, 发现角质形成细胞在银屑病发病中具有核心地位, 其增殖、分化和皮肤屏障形成功能在银屑病中存在显著异常。同时角质形成细胞在受到炎症相关细胞因子刺激后, 会反过来分泌大量促炎因子, 进一步招募并激活免疫细胞, 形成不断加剧体内炎症的恶性循环, 角质形成细胞因此从被动效应细胞转变为疾病发生和促进的参与者[5]。直接抑制角质形成细胞异常增殖不仅能直接改善临床症状, 还能从分子层面阻断疾病进展的恶性循环, 是银屑病治疗的关键目标之一[3]。

银屑病作为自身免疫性疾病仍无法被彻底治愈, 患者有长期持续用药缓解病情的需求, 当前银屑病治疗的常用方法有外用制剂、光疗和生物制剂等, 这些疗法在长期应用上存在着各自局限性, 例如, 长期使用糖皮质激素可引起皮肤萎缩、耐受, 生物制剂价格昂贵, 且具有感染可能和潜在恶性肿瘤风险, 传统免疫抑制剂则具有肝肾功能损害、骨髓抑制等系统性毒性[6]-[9]。天然产物来源于植物、微生物等自然资源, 具有多靶点调控、副作用相对较小等优势。它们可以通过抑制角质形成细胞异常增殖并协同抗炎和抗氧化来治疗银屑病, 相比传统药物更安全, 能满足银屑病患者长期用药的需求。本文系统综述了天然产物抑制角质形成细胞异常增殖的研究进展, 以推动抗银屑病药物研发的策略。

2. 具有抑制角质形成细胞增殖活性的天然产物

2.1. 结构驱动天然产物的发现

针对角质形成细胞异常增殖这一核心病理特征, 不同结构类型的天然产物主要通过干预 JAK-STAT、

PI3K/Akt/mTOR、NF- κ B 等信号枢纽, 以及调控细胞周期、氧化还原平衡与能量代谢发挥治疗作用。

在分子调控层面, JAK-STAT 信号通路是天然产物最常靶向的节点。以小檗碱、款冬酮、木犀草素-7-葡萄糖苷及紫草素为代表的生物碱、萜类及黄酮类化合物, 均能通过阻断 JAK-STAT 级联反应抑制细胞过度活化[10] [11] [12] [13]。与此同时, 针对 PI3K/Akt/mTOR 与 MAPK 通路的交叉调控也屡见不鲜, 如荜茇酰胺、漆黄素及醉茄内酯可同时干扰这两条促增殖通路, 从而有效阻滞细胞周期并诱导凋亡[14] [15] [16]。此外, 部分天然产物通过特异性调节细胞能量代谢(如橙皮苷削弱线粒体呼吸与 ATP 合成)或氧化还原稳态(如紫苏醇降低 ROS 水平、款冬酮激活 NRF2/HO-1 通路), 从微环境层面遏制角质形成细胞的克隆性扩增[11] [17] [18]。

除了上述经典药理机制外, 发掘结构新颖的活性骨架是突破现有治疗瓶颈的关键。例如, 从中药泽漆(*Euphorbia helioscopia*L.)中分离鉴定的 23 个新型二萜类化合物, 因其独特的化学结构表现出显著的增殖抑制活性, 其中化合物 13 的活性甚至优于临床常用药甲氨蝶呤[19]。同样, 从真菌 *Aspergillus undulatus* 中发现的二倍半萜 Undulanoids A-D, 展示了罕见的 6/5/5/6/5 五环骨架体系, 其代表性化合物 Undulanoid B 在 TNF- α 诱导的 HaCaT 细胞模型中表现出纳摩尔级的抑制活性($IC_{50} = 1.25 \mu M$), 且兼具高选择性[20]。这些研究提示, 通过挖掘植物与非植物资源中具有独特母核结构的天然产物, 能够为靶向角质形成细胞异常增殖提供更具创新性的先导化合物。

2.2. 天然产物的结构优化

自然界发现的天然产物在直接成药时常面临成药性差及多靶点导致的潜在副作用等问题, 而通过针对性的化学修饰得到的结构优化后的天然产物与其原型化合物相比, 可以系统地改善其水溶性、代谢稳定性及口服生物利用度等关键药学参数, 同时能有效降低非特异性毒性或显著提高药效, 提供更优的候选药物。例如, 以青蒿素为先导化合物, 基于其结构骨架修饰得到青蒿素类似物 QHS-1、QHS-2 和 QHS-3, 实验证明类似物对咪喹莫特(Imiquimod, IMQ)诱导小鼠银屑病样炎症模型的抗银屑病疗效优于原型化合物青蒿素[21]。最新研究结果以胡桃醌(Juglone)为例, 作为一种具有萘醌结构的天然产物, 其本身具有一定的细胞毒性。最新研究合成了一系列胡桃醌衍生物, 发现在 C2 位引入特定的取代基可以显著增强其抗炎活性并降低对正常细胞的毒性[22]。类似地, 紫草素(Shikonin)及其衍生物也显示出通过结构修饰改善药代动力学特性的潜力[13]。这些进展提示我们基于已有天然产物基础结构针对性优化也是新药物的有效来源之一[21]。

2.3. 已知天然产物的新疗效

对经典天然产物药理作用机制的深入研究, 为老药新用提供了理论依据, 拓宽其应用领域。白鲜碱是中药白鲜皮中生物碱的主要组成, 此前对其抗炎活性已经有了较明确的研究。近期研究首次证实白鲜碱能直接以高亲和力结合缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)并抑制其核转位, 下调其下游靶基因抗铁死亡蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)和溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11)的表达, 诱导角质形成细胞中 HIF-1 α 依赖性的铁死亡, 抑制其增殖[23]。Liu L 等围绕银屑病治疗经验方“固本祛湿化痰方”筛选出毛蕊异黄酮为该方抑制角质形成细胞增殖的关键活性成分并发现毛蕊异黄酮能直接结合角质化包膜的重要组分小富含脯氨酸蛋白 1A (SPRR1A)。该研究首次证明了 SPRR1A 作为新发现的致病靶点在银屑病中存在异常高表达并促进角质形成细胞增殖、迁移和炎症, 而毛蕊异黄酮通过抑制该靶点来发挥抗银屑病作用[24]。在转录后调控层面, 香胶甾酮被证明可通过显著上调微小核糖核酸-17-5p (miR-17-5p)表达, 阻断 JAK/STAT3 信号通路从而抑制角质形成细胞增殖[25]。此外, 研究发现三基序蛋白 14 (TRIM14)在银屑病角质形成细胞中高表达, 并通过介导肿瘤坏死因子受体相关因子 3 (TRAF3)蛋白自噬来激活 NF- κ B 通路

并促增殖,而大麻二酚可靶向 TRIM14 并抑制其表达,从而发挥治疗作用[26]。这些研究共同表明,对已知天然产物进行靶向驱动的再挖掘,是拓展其治疗适应症的有效途径。

3. 天然产物抑制角质形成细胞增殖新机制

天然药物因其多靶点、多通路协同的作用特性在银屑病治疗中拥有独特优势。近年来不仅对磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、JAK/STAT、NF- κ B 等经典促增殖/炎症通路的研究更加详细深入,同时,机制研究方向也开始转向细胞程序性死亡新模式、细胞代谢重编程与表观遗传调控等前沿领域。

3.1. 调控新型程序性死亡

细胞焦亡作为一种由炎症小体介导的程序性细胞死亡形式,被发现在银屑病角质形成细胞异常活化中扮演关键角色,抑制细胞焦亡可以切断驱动角质形成细胞异常增殖与皮肤炎症的自我放大环路,从而改善银屑病病理。汉黄芩素、重楼皂苷 I、重楼皂苷 VII、白头翁皂苷等多种结构各异的天然产物,均被证实可有效抑制由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3)炎症小体激活所引发的细胞焦亡[27]-[30]。例如,汉黄芩素处理能剂量依赖性地下调由 M5 细胞因子混合物刺激的 HaCaT 细胞中 NLRP3、活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)以及消皮素 D 氮端结构域(GSDMD-N)末端片段等关键焦亡执行蛋白的表达,同时减少炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)和细胞介素-18 (IL-18)的释放,在抑制焦亡的同时缓解炎症[27]。

铁死亡,一种由脂质过氧化驱动的铁依赖性的细胞死亡。落新妇苷通过抑制铁死亡,从而纠正角质形成细胞内铁代谢紊乱、抑制脂质过氧化、恢复抗氧化防御体系,从而阻断由线粒体损伤和 cGAS-STING 通路驱动的程序性细胞死亡,减轻炎症与细胞过度增殖,最终改善银屑病皮肤病理状态[31]。

3.2. 干预细胞代谢与表观遗传

近年研究发现天然产物也可能通过调控细胞代谢与基因表达发挥抗增殖作用。现有研究将抗增殖效应与细胞能量代谢联系起来,例如,槲皮素能通过抑制 Notch 信号通路,下调 PI3K/Akt 通路活性与葡萄糖转运蛋白 1 的表达,干扰角质形成细胞的葡萄糖摄取与代谢,从而导致细胞周期阻滞和凋亡[32]。表观遗传调控方面,紫檀芪纳米乳胶在改善 IMQ 诱导的小鼠银屑病样皮炎时,被发现能显著下调皮损中 DNA 甲基转移酶-1 的表达水平。DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)是维持 DNA 甲基化的关键酶,其下调可能通过去甲基化作用激活某些抑癌基因或抗炎基因(如双特异性磷酸酶-1)的表达,从而间接抑制 MAPK 等促增殖通路,这为天然药物的表观遗传学效应提供了直接证据[33]。

4. 天然产物发现的创新方法

当前,天然产物发现领域的研究方法持续创新,使整体新活性天然产物的开发速度与效率不断提升。这些新方法与新技术的应用,显著增强了研究的系统性、精准度和产出能力。

4.1. 高效活性筛选体系

高通量筛选技术的应用使得从庞大复杂的天然产物库中快速筛选出活性成分成为可能。例如,重楼皂苷 I 与重楼皂苷 VII 的发现均源于通过 CCK-8 法对一个包含 200 种天然化合物的分子库进行筛选,该系统高效地鉴定出了对 HaCaT 细胞增殖具有显著抑制作用的活性成分[28] [29]。类似地,为了确定中药白鲜皮中抑制角质形成细胞增殖的主要物质基础,研究人员首先用 UPLC-MS/MS 技术对其甲醇提取物进行了系统化学成分分析,鉴定了 10 个主要化合物;随后,通过 MTT 法在 HaCaT 增殖模型中对这 10 个

成分进行逐一活性评价, 从而筛选出白鲜碱的活性最强[23]。

4.2. 多组学与生物信息学驱动的机制预测

确定活性化合物后, 当前多组学技术与生物信息学的快速发展使得对天然产物发挥抗银屑病作用机制研究的方式更加快捷准确。对芒柄花素、绞股蓝皂苷、雷公藤甲素、苏木酮 A、三叶青多糖、丹参酮 I、香叶木素等化合物的机制研究, 均通过 RNA-seq 分析后, 再进行差异表达基因的 KEGG 富集分析, 成功快速准确筛选出干扰素通路、JAK/STAT、Wnt/ β -Catenin、IL-17 等具体的信号途径[34]-[40]。网络药理学预测在研究初期为后续设计验证实验提供了清晰的假设和明确的方向, 例如, 研究黑姜甲氧基黄酮、羌活、辛夷托里散、槲皮素、泽漆化合物 13、Undulanoid B 等化合物作用机制均通过首先构建“化合物-靶点-疾病”交互网络, 预测核心作用靶点(如 AKT1、STAT3、NF- κ B p65、MMP8 等)和显著富集的通路(如 PI3K-Akt、趋化因子信号通路等), 提高研究效率[19] [20] [32] [41] [42] [43]。

4.3. 高精度靶点直接结合验证

化合物与靶点直接相互作用是证明靶点正确性最有力的证据, 需要最严谨的实验证据。近年来, 一系列高精度的研究方法被广泛应用于靶点验证。Undulanoid B 与 S100A8/A9 复合物、毛蕊异黄酮与 SPRR1A 的高亲和力结合验证均采用表面等离子共振技术成功验证[20] [24]。细胞热迁移分析则通过检测化合物结合后靶蛋白热稳定性的变化, 来证实其在活细胞内的直接结合, 白鲜碱与 HIF-1 α 的结合验证采用该实验方法[23]。

5. 讨论

天然产物通过多靶点、多通路协同作用抑制角质形成细胞过度增殖, 已成为银屑病治疗策略中的重要组成部分。现有研究不仅证实了多种天然产物在体外 HaCaT 细胞模型和体内咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型中具有显著疗效, 还深入揭示了其作用于多种关键信号通路的分子机制。然而, 为了推动从基础发现向临床转化的进程, 必须对现有的实验模型局限性、不同研究结论间的异质性以及复杂的信号通路交互网络进行进一步讨论。

在评估天然产物抗银屑病活性时, 体外常用 HaCaT 细胞系, 体内常用咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样炎症模型, 但二者均存在局限性, HaCaT 细胞作为永生化人角质形成细胞系, 因其易于培养和遗传背景相对稳定而被广泛用于初步筛选[22] [44]。然而, HaCaT 细胞在长期传代过程中可能积累基因突变, 其增殖特性和对炎症因子的反应性与原代人角质形成细胞或患者体内的病变细胞存在差异。此外, HaCaT 细胞缺乏完整的表皮分化层次和免疫微环境, 无法模拟银屑病中角质形成细胞与 T 细胞、树突状细胞之间的复杂互作。IMQ 小鼠模型通过激活 TLR7/8 通路诱导类似银屑病的炎症反应, 是评价体内药效的金标准之一。该模型能够重现棘层肥厚、角化不全和炎症细胞浸润等典型病理特征, 但其本质是一种急性或亚急性的药物诱导性炎症, 与人类银屑病慢性、复发性且由 IL-23/Th17 轴主导的自身免疫病理机制存在本质区别[45]。因此, 仅依赖 IMQ 模型得出的结论可能存在偏差, 未来研究应结合人源化小鼠模型或类器官培养系统, 以更准确地模拟人类疾病的免疫微环境和角质形成细胞异常增殖状态[46]。

尽管大量研究支持天然产物的疗效, 但不同研究间仍存在结论不一致的情况。例如, 某些化合物在体外实验中显示强烈的抗增殖作用, 但在体内实验中效果不明显, 这可能归因于代谢稳定性差或组织分布不均。此外, 不同实验室使用的 IMQ 模型诱导时间、剂量以及小鼠品系差异, 也可能导致结果的可重复性问题。未来研究应建立标准化的实验协议, 并加强机制研究的深度, 特别是利用单细胞测序和空间转录组技术, 解析天然产物对银屑病皮损中不同细胞亚群的特异性影响。同时, 结合网络药理学和分子

对接技术,可以更精准地预测天然产物的潜在靶点,指导后续的实验验证和结构优化[46]。

银屑病的发病机制并非单一通路的异常,而是多个信号网络交织形成的复杂调控体系。天然产物往往通过“多成分-多靶点”的方式发挥疗效,这要求我们超越单一通路的视角,构建整合性的调控网络模型。目前研究主要集中在 JAK/STAT、MAPK/NF- κ B 等通路,但这些通路之间存在广泛的串扰(Crosstalk)。

例如,芹菜素被证实通过抑制 CDK2/E2F2 通路阻断角质形成细胞周期,从而抑制增殖[47]。与此同时,芍药苷-6'-O-苯磺酸酯则通过恢复 GRK2 与 JAK1 的共定位,抑制 JAK1 介导的信号传导[48]。值得注意的是, JAK/STAT 通路的激活往往上游依赖于 MAPK 或 NF- κ B 通路的炎症信号放大。白头翁皂苷即通过同时抑制 NF- κ B 和 STAT3 信号通路,发挥抗炎和抗增殖双重作用[30]。这种双重抑制策略可能比单一靶点抑制更具优势,因为它切断了炎症与增殖之间的正反馈循环。

综上所述,天然产物在抑制角质形成细胞增殖方面展现出巨大潜力,但需通过更严谨的模型评估、深入的机制整合,才能将其转化为高效、安全的临床治疗药物。未来的研究应聚焦于揭示多通路交互网络的动态平衡,并开发具有更高选择性和生物利用度的新型衍生物或递送系统。

6. 总结与展望

当前研究模式已从单一活性筛选拓展至结构优化和老药新用,并结合高通量筛选、多组学分析及 SPR 等高精度靶点验证技术,显著提升研究效率与机制解析深度。

然而,当前研究仍面临挑战: HaCaT 细胞和 IMQ 小鼠模型难以完全模拟人类银屑病的慢性免疫异质性,需引入人源化模型及类器官技术;多数机制研究聚焦单一通路,对多靶点协同与通路串扰的动态调控网络认知不足;天然产物的水溶性、代谢稳定性及选择性仍需通过结构修饰优化。未来需整合单细胞多组学、空间转录组等技术,系统解析天然产物的多维度调控机制,加速候选分子从临床前研究向临床试验转化,最终实现银屑病治疗创新药物的突破。

参考文献

- [1] Langley, R.G.B., Krueger, G.G. and Griffiths, C.E.M. (2005) Psoriasis: Epidemiology, Clinical Features, and Quality of Life. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **64**, ii18-ii23. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.033217>
- [2] Michalek, I.M., Loring, B. and John, S.M. (2017) A Systematic Review of Worldwide Epidemiology of Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **31**, 205-212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>
- [3] Guo, J., Zhang, H., Lin, W., Lu, L., Su, J. and Chen, X. (2023) Signaling Pathways and Targeted Therapies for Psoriasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 437. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01655-6>
- [4] Nestle, F.O., Kaplan, D.H. and Barker, J. (2009) Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, **361**, 496-509. <https://doi.org/10.1056/nejmra0804595>
- [5] Zhou, X., Chen, Y., Cui, L., Shi, Y. and Guo, C. (2022) Advances in the Pathogenesis of Psoriasis: From Keratinocyte Perspective. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04523-3>
- [6] Sandoval, A.G.W., Mahajan, A. and Buzney, E. (2024) Phototherapy for Psoriasis in the Age of Biologics. *Dermatologic Clinics*, **42**, 399-404. <https://doi.org/10.1016/j.det.2024.02.002>
- [7] Min, S., Wang, D., Xia, J., Lin, X. and Jiang, G. (2023) The Economic Burden and Quality of Life of Patients with Psoriasis Treated with Biologics in China. *Journal of Dermatological Treatment*, **34**, Article ID: 2247106. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2247106>
- [8] Leaviss, J., Carroll, C., Essat, M., van der Windt, D., Grainge, M.J., Card, T., *et al.* (2024) Prognostic Factors for Liver, Blood and Kidney Adverse Events from Glucocorticoid Sparing Immune-Suppressing Drugs in Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Prognostic Systematic Review. *RMD Open*, **10**, e003588. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003588>
- [9] Potestio, L., Tommasino, N., Lauletta, G., Feo, F., Ruggiero, A., Martora, F., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Deucravacitinib for the Management of Psoriasis: A Drug Safety Evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*, **23**, 677-685. <https://doi.org/10.1080/14740338.2024.2351462>
- [10] Sun, S., Zhang, X., Xu, M., Zhang, F., Tian, F., Cui, J., *et al.* (2019) Berberine Downregulates CDC6 and Inhibits

- Proliferation via Targeting JAK-STAT3 Signaling in Keratinocytes. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 274. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1510-8>
- [11] Lee, J., Song, K., Hiebert, P., Werner, S., Kim, T. and Kim, Y.S. (2020) Tussilagonone Ameliorates Psoriatic Features in Keratinocytes and Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Lesions in Mice via NRF2 Activation. *Journal of Investigative Dermatology*, **140**, 1223-1232.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.12.008>
 - [12] Palombo, R., Savini, I., Avigliano, L., Madonna, S., Cavani, A., Albanesi, C., *et al.* (2016) Luteolin-7-Glucoside Inhibits IL-22/STAT3 Pathway, Reducing Proliferation, Acanthosis, and Inflammation in Keratinocytes and in Mouse Psoriatic Model. *Cell Death & Disease*, **7**, e2344. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.201>
 - [13] Yu, Y.J., Xu, Y.Y., Lan, X.O., Liu, X.Y., Zhang, X.L., Gao, X.H. and Geng, L. (2019) Shikonin Induces Apoptosis and Suppresses Growth in Keratinocytes via CEBP- δ Upregulation. *International Immunopharmacology*, **72**, 511-521. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.047>
 - [14] Thatikonda, S., Pooladanda, V., Sigalapalli, D.K. and Godugu, C. (2020) Piperlongumine Regulates Epigenetic Modulation and Alleviates Psoriasis-Like Skin Inflammation via Inhibition of Hyperproliferation and Inflammation. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2212-y>
 - [15] Chamcheu, J.C., Esnault, S., Adhami, V.M., Noll, A.L., Banang-Mbeumi, S., Roy, T., *et al.* (2019) Fisetin, a 3,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone Inhibits the PI3K/Akt/mTOR and MAPK Pathways and Ameliorates Psoriasis Pathology in 2D and 3D Organotypic Human Inflammatory Skin Models. *Cells*, **8**, Article No. 1089. <https://doi.org/10.3390/cells8091089>
 - [16] Li, T., Wei, Z., Sun, Y., Wang, Q. and Kuang, H. (2019) Withanolides, Extracted from *Datura metel* L. Inhibit Keratinocyte Proliferation and Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis via the STAT3/P38/ERK1/2 Pathway. *Molecules*, **24**, Article No. 2596. <https://doi.org/10.3390/molecules24142596>
 - [17] Yalamarathi, S.S., Puppala, E.R., Abubakar, M., Saha, P., Challa, V.S., NP, S., *et al.* (2022) Perillyl Alcohol Inhibits Keratinocyte Proliferation and Attenuates Imiquimod-Induced Psoriasis Like Skin-Inflammation by Modulating NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways. *International Immunopharmacology*, **103**, Article ID: 108436. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108436>
 - [18] Li, X., Xie, X., Zhang, L., Meng, Y., Li, N., Wang, M., *et al.* (2019) Hesperidin Inhibits Keratinocyte Proliferation and Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis via the IRS-1/ERK1/2 Pathway. *Life Sciences*, **219**, 311-321. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.019>
 - [19] Zhao, Z.Z., Liang, X.B., He, H.J., Xue, G.M., Sun, Y.J., Chen, H., *et al.* (2024) Diterpenoids with Potent Anti-Psoriasis Activity from *Euphorbia helioscopia* L. *Molecules*, **29**, Article No. 4104. <https://doi.org/10.3390/molecules29174104>
 - [20] Zheng, Y., Zhang, X., Gu, X., Li, Y., Li, Q., Zhu, Y., *et al.* (2025) Undulanoids A-D: Unexpected Sesterterpenoids as Potent S100A8/A9 Complex Inhibitors for Psoriasis Treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **15**, 6495-6509. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.09.006>
 - [21] Tian, X., Peng, F., xiong, x., Xu, X., Zan, Y., Wang, X., *et al.* (2025) Artemisinin Analogues Are Effective in the Treatment of Psoriasis by Targeting ROR γ t. *Molecular Immunology*, **180**, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2025.02.006>
 - [22] Bu, T., Gong, Z., Ma, Y., Dai, L., Ma, Y., Yu, X., *et al.* (2026) Synthesis, Biological Evaluation and Structure-Activity Relationship of Juglone Derived Naphthoquinones as Potential Antipsoriatic Agents. *Biomolecules*, **16**, Article No. 802. <https://doi.org/10.3390/biom16060802>
 - [23] Wang, W., Zhang, J., Jiang, S., Rao, Z., Liu, H., Wang, L., *et al.* (2026) Dictamnine Inhibited Keratinocyte Hyperproliferation and Alleviated Psoriasis-Like Dermatitis via Blocking HIF1A-Mediated Ferroptotic Pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, **355**, Article ID: 120607. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120607>
 - [24] Liu, L., Zhao, S., Wu, Y., Zhao, Y., Lu, C. and Zhao, R. (2025) Guben-Qushi-Huayu Formula and Calycosin Improve Epidermal Barrier Function in Psoriasis by Inhibiting Small Proline-Rich Protein 1A. *Phytomedicine*, **148**, Article ID: 157395. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157395>
 - [25] Xiang, L., Shen, Y., Liu, S., Fan, B., Zhan, J., Zhou, Y., *et al.* (2025) Guggulsterone Ameliorates Psoriasis by Inhibiting Keratinocyte Proliferation and Inflammation through Induction of miR-17 Directly Targeting JAK1 and STAT3. *Biochemical Pharmacology*, **233**, Article ID: 116745. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.116745>
 - [26] Li, M., Li, D., Zhang, Y., Wang, J., Wang, S., Zhao, H., *et al.* (2025) Cannabidiol-Loaded Hydrogel Microneedle Patches Inhibit TRIM14/TRAFF3/NF- κ B Axis for the Treatment of Psoriasis. *International Journal of Biological Macromolecules*, **304**, Article ID: 140825. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140825>
 - [27] Ma, J., Ji, C., Sun, Y., Liu, D., Pan, K. and Wei, Y. (2024) Wogonin Ameliorates the Proliferation, Inflammatory Response, and Pyroptosis in Keratinocytes via NOD-Like Receptor Family Pyrin Domain Containing 3/Caspase-1/Gasdermin-D Pathway. *Immunity, Inflammation and Disease*, **12**, e1303. <https://doi.org/10.1002/iid3.1303>
 - [28] Zhou, X., Ning, J., Wu, D., Liu, Q., Jiang, W., Liu, J., *et al.* (2025) Paris Saponin VII Attenuates Psoriasiform Inflammation by Regulating STAT3/NF- κ B Signaling Pathway and Caspase-1-Induced Pyroptosis. *Molecular Medicine*, **31**,

Article No. 200. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01253-y>

- [29] Zhou, X., Chen, Q., Chen, Z., Song, B., Li, J. and Ning, J. (2026) Polyphyllin I Mitigates Psoriasiform Inflammation and Prevents Relapse by Modulating CLEC7A and Inhibiting Pyroptosis. *Phytomedicine*, **150**, Article ID: 157658. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157658>
- [30] Li, J., Qiu, H., Li, S., Han, S., He, Y., He, J., *et al.* (2024) Pulsatilla Saponin Inhibits the Proliferation of Keratinocytes and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis through the NF- κ B and STAT3 Signaling Pathways. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, **15**, 356-368. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2024.04.001>
- [31] Xu, X., Zhang, H., Chang, A., Peng, H., Li, S., Zhang, K., *et al.* (2025) Astilbin Alleviates IL-17-Induced Hyperproliferation and Inflammation in HaCaT Cells via Inhibiting Ferroptosis through the cGAS-STING Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 5075. <https://doi.org/10.3390/ijms26115075>
- [32] Chen, B.L., Zhang, W.M., Dong, X.W., Liu, J.Y. and Bai, Y.P. (2025) Quercetin Induces Keratinocytes Apoptosis via Triple Inhibition of Notch, PI3K/AKT Signaling and Glut1 in the Treatment of Psoriasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1871**, Article ID: 167879. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167879>
- [33] Sood, A. and Tikoo, K. (2025) Topical Delivery of Pterostilbene Nanoemulgel Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice. *Nanomedicine*, **20**, 791-802. <https://doi.org/10.1080/17435889.2025.2480047>
- [34] Liu, T., He, Y. and Liao, Y. (2024) Gypenosides Alleviates HaCaT Keratinocyte Hyperproliferation and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis in Mice. *Allergologia et Immunopathologia*, **52**, 22-32. <https://doi.org/10.15586/aei.v52i6.1157>
- [35] Lv, Y., Yang, L., Mao, Z., Zhou, M., Zhu, B., Chen, Y., *et al.* (2024) *Tetragium hemsleyanum* Polysaccharides Alleviate Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Lesions in Mice by Modulating the JAK/STAT3 Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **133**, Article ID: 155917. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155917>
- [36] Chen, E., Wang, L., Wang, Q., Cai, Y., Dou, Y., Qu, H., *et al.* (2025) Triptolide Alleviates Psoriasis through Inhibiting the Wnt5a/ β -Catenin Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article ID: 1534118. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1534118>
- [37] Xu, H.T., Zheng, Q., Tai, Z.G., Jiang, W.C., Xie, S.Q., Luo, Y., Fei, X.Y., *et al.* (2024) Formononetin Attenuates Psoriasiform Inflammation by Regulating Interferon Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **128**, Article ID: 155412. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155412>
- [38] Li, H., Xu, J., Liu, J., Li, J., Xu, M., Ma, P., *et al.* (2024) Sappanone a Ameliorated Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis in BALB/c Mice via Suppressing Mmp8 Expression and IL-17 Signaling Pathway. *European Journal of Pharmacology*, **978**, Article ID: 176746. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176746>
- [39] Wang, Q., Luo, X., Su, Y., Jin, Y., Kuang, Q., Li, S., *et al.* (2025) Tanshinone I Ameliorates Psoriasis-Like Dermatitis by Suppressing Inflammation and Regulating Keratinocyte Differentiation. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 539-552. <https://doi.org/10.2147/dddt.s504485>
- [40] Yang, D., Peng, M., Fu, F., Zhao, W. and Zhang, B. (2024) Diosmetin Ameliorates Psoriasis-Associated Inflammation and Keratinocyte Hyperproliferation by Modulation of PGC-1 α /YAP Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **134**, Article ID: 112248. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112248>
- [41] Liu, J., Tan, C., Shi, J., Shi, Y., Zhang, Q., Wei, Y., *et al.* (2025) Exploring the Mechanism of *Notopterygii rhizoma* Et Radix in the Treatment of Psoriasis Using a Network Pharmacology Approach and Experimental Validation. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 40422. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20133-3>
- [42] Ahn, J.Y., Lim, D.W., Kim, J.H., Park, S.Y., Park, S.D. and Lee, J.H. (2025) Sinhyotaklisan as a Potential Therapeutic for Psoriasis: Network Pharmacology and Experimental Validation. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 5082. <https://doi.org/10.3390/ijms26115082>
- [43] Zhao, Q., Bai, J., Chen, Y., Liu, X., Zhao, S., Ling, G., *et al.* (2022) An Optimized Herbal Combination for the Treatment of Liver Fibrosis: Hub Genes, Bioactive Ingredients, and Molecular Mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, **297**, Article ID: 115567. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115567>
- [44] van der Fits, L., Mourits, S., Voerman, J.S.A., Kant, M., Boon, L., Laman, J.D., *et al.* (2009) Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *The Journal of Immunology*, **182**, 5836-5845. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0802999>
- [45] Boehncke, W.H. and Schön, M.P. (2015) Psoriasis. *The Lancet*, **386**, 983-994. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61909-7)
- [46] Gangwar, R.S., Gudjonsson, J.E. and Ward, N.L. (2022) Mouse Models of Psoriasis: A Comprehensive Review. *Journal of Investigative Dermatology*, **142**, 884-897. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.06.019>
- [47] Alimujiang, A., Kang, Y., Wei, W., Zhang, Z., Bai, Y., Zhu, Y., *et al.* (2025) Apigenin Suppresses Keratinocyte Hyperproliferation and Inflammation in Psoriasis by Inhibiting CDK2/E2F2 Pathway. *Phytomedicine*, **144**, Article ID: 156486. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156486>

- [48] Tian, T., Wei, M., Guan, Y., Rao, L., Luo, T., Han, C., *et al.* (2025) Paeoniflorin-6'-o-benzene Sulfonate Inhibits Keratinocyte Proliferation by Restoring GRK2-JAK1 Colocalization in Mouse Model of Psoriasis. *Cellular Signalling*, **131**, Article ID: 111706. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.111706>