

Original Article / 원저

# 만성 저등급 염증이론을 바탕으로 한 건선의 한약치료에 대한 문헌고찰

정창운<sup>1</sup> · 전선우<sup>1</sup> · 조희근<sup>2</sup>  
청연의학연구소 (<sup>1</sup>연구원, <sup>2</sup>소장)

## Literature Review on Herbal Medicine Treatment of Psoriasis Based on Chronic Low-grade Inflammation Theory

*Sun-Woo Jeon · Chang-Woon Jeung · Hee-Geun Jo*  
Chung-yeon Medical Institute

### Abstract

**Objectives** : The aim of this study is to investigate the relationship between chronic low grade inflammation theory, psoriasis, and herbal medicine.

**Methods** : We reviewed recent studies on the relationship between chronic low-grade inflammation, psoriasis, and herbal medicine through Pubmed.

**Results** : The pathological basis for psoriasis is the action of inflammatory mediators by the activation of the immune response, which can be a cause of various cardiovascular, metabolic and psychological symptoms of psoriasis patients, in addition to skin lesions. The herbal medicines improve these inflammatory conditions and improve local lesions through herbal medicine such as *Qingdai*, which have a strong inhibitory effect on IL-17,22 production.

**Conclusions** : Herbal medicines used in psoriasis are thought to be effective not only for the improvement of local psoriasis lesions through anti-inflammatory effect but also for the improvement of systemic inflammation associated with chronic low grade inflammation.

**Key words** : Chronic Low Grade Inflammation; Systemic inflammation; Psoriasis; Herbal Medicine; Qingdai

## I. 서 론

건선은 성별과 관계없이 전세계 인구의 약 1~3%의 유병률을 보이며 호전과 악화를 반복하는 만성 염증성 피부질환이다<sup>1)</sup>. 건선의 발생원인은 아직 명확히 알려져 있지 않지만 발생 기전 상 활성화된 T세포가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고, 최근에는 건선환자에서 비만, 대사증후군 등 만성 염증질환의 유병률이 증가되어 있다는 사실들이 지속적으로 보고되고 있는 등 건선이 단순히 피부나 관절뿐 아니라 전신적인 염증반응을 보이는 질환으로 받아들여지고 있다<sup>2-4)</sup>. 특히, 건선관절염(psoriatic arthritis)은 건선환자의 10~40%에서 나타나며 뚜렷한 염증수치의 상승을 특이적 소견으로 보이는 것으로 알려져 있다<sup>5-7)</sup>.

건선에서와 같은 전신적인 만성 염증이 인체에 미치는 영향에 대한 연구가 최근 다양한 의과학 분야에서 활발히 진행되고 있다. 특히 NCD(Non-communicable Disease)의 증가를 이해하기 위한 여러 노력들을 통해 비만과 스트레스, 염증간의 상호 관계가 밝혀지고 있고, 다양한 내과적 질환뿐만 아니라 피부과질환에 있어 이와 같은 기전이 미치는 영향에 대해서도 점차 폭넓게 규명되는 추세이다<sup>8-10)</sup>.

전신적인 만성 염증이 인체에 미치는 영향 및 한약이 해당 기전에 관여할 수 있는지 여부에 대해서는 여러 선행연구가 진행 중이다. 비만이 만성 저등급 염증을 야기하며 이로 인해 고혈압, 이상지질혈증, 비알코올성 지방간염, 2형 당뇨 등 대사증후군 및 이로 인한 관상동맥질환, 허혈성뇌졸중, 만성신부전 등의 치명적 합병증이 유발될 수 있어, 염증의 장기적인 악영향이 연구를 통해 보고되었다<sup>11,12)</sup>. 더불어 만성염증으로 야기된 질환들은 한약의 항염증, 항산화, 면역조절 작용을 통해 개선될 수 있음 또한 확인되고 있다<sup>13)</sup>.

최근 건선환자에서 비만과 대사 이상의 유병률이

증가되어 있다는 사실들이 지속적으로 보고되고 있지만<sup>3,14-16)</sup>, 아직 만성 염증과 건선의 상호관계 및 해당 병태생리에 대한 한약의 작용에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상황이다. 따라서 본 연구에서는 상단 주제와 관련한 선행문헌을 포괄적으로 고찰하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## II. 연구방법

### 1. 건선과 만성 저등급 염증과의 관계

Pubmed에서 “Low-grade inflammation”, “Chronic Low-grade inflammation”을 키워드로 비만, 스트레스, 심혈관질환 및 대사증후군과 만성 저등급 염증과의 관계에 대해 보고한 연구들을 조사하여 이들 질환의 병리적 특성을 고찰하였고, “Psoriasis” AND (“Chronic Low-grade inflammation” OR “obesity” OR “stress” OR “cardiovascular disorders” OR “metabolic syndrome”)을 검색어로 역학 및 기전에 대해 설명한 연구들을 선별하여 건선과 비만, 스트레스 등과의 상호관계 및 만성 저등급 염증과의 상호관계에 대해 검토하였다.

### 2. 건선의 한약 치료

Pubmed에서 “Psoriasis Chinese Medicine”, “Psoriasis Herbal Medicine”을 키워드로 건선의 한약치료에 대해 보고된 연구들 중 항염증, 항산화 및 면역조절 작용에 대해 설명한 논문들을 선별하여 고찰하였다.

## III. 결과 및 고찰

### 1. 만성 저등급 염증(Chronic Low-grade inflammation) 이론

일반적으로 염증은 조직 손상이나 감염에 의한 생

Corresponding author : Sun-Woo Jeon, 12th floor, Sangmujungang-ro, Seo-gu, Gwangju, 61949, Korea. (Tel : 82-70-4678-0696, E-mail: oddibbo@naver.com)

•Received 2018/10/9 •Revised 2018/10/31 •Accepted 2018/11/7

리적인 반응으로 Cytokine, Chemokine 등의 염증성 인자들의 분비와 함께 다양한 면역반응이 동반되는 유기체의 자기 보호 및 상처 치유 기전을 의미한다<sup>17)</sup>. 염증반응은 반드시 감염과 같은 사건만이 아니라 심리적 스트레스나 비만과 같은 상태에서도 증가될 수 있으며, 이와 같은 유해한 환경이 조성된 경우 신체 조직은 스트레스에 의한 기능 이상이 발생할 수 있다. 환경의 영향으로 인한 경우 적응 반응으로써 추가적인 대식세포 활동이 및 소량의 백혈구와 혈장단백질이 필요해질 수 있다. 환경에 대한 적응 반응은 기저상태와 염증 상태의 중간에 있는 특성을 가지고 있다.

낮은 수준의 염증반응은 명백한 조직 손상이나 감염이 필요하지 않으며, 조직 기능과 항상성을 회복하기 위한 목적으로 활성화 되는 것이다<sup>18)</sup>. 신체조직의 기능 이상이 지속되는 경우 염증반응이 만성화 될 수 있으며, 이와 같이 감염과 무관한 장기적인 면역반응의 항진을 만성 저등급 염증(Chronic Low-grade inflammation)이라고 한다. 만성 저등급 염증은 비만, 2형 당뇨, 죽상동맥경화증, 천식 및 신경 퇴행성 질환 등에 관여하는 것으로 알려져 있으며, 질병의 발생뿐 아니라 진행에 있어서도 항상성 조절점(인슐린 감수성 또는 혈압 등)의 변화에 관여하여 병리적 작용을 나타낼 수 있다<sup>19)</sup>.

## 2. 만성 저등급 염증을 공통으로 하는 질환과 건선의 유병률 상호관계

건선은 삶의 질 저하에 큰 영향을 미치는 전신 염증 질환으로 다양한 형태, 분포, 중증도 및 임상 경과를 보인다<sup>20)</sup>. 또한, 여러 개의 흥반성 인설성 반과 판의 병변이 피부 이외에도 관절 및 손톱 침범을 보일 수 있다는 점이 특징적 소견이다.

건선의 국내 유병률은 2% 수준인 것으로 알려져 있으며, 세계적인 유병률의 경우 소아에서는 0-2.1%, 성인인구에서는 0.91-8.5% 수준으로 보고되고 있다<sup>21,22)</sup>. 최근의 연구에 따르면 소아에서 0%-1.37%, 성인에서 0.51%-11.43%로 나타나 건선의 유병률이 연

령에 따라 증가하는 특성을 보이며 이는 노화에서 증가하는 염증과의 관련성을 보여준다<sup>23,24)</sup>.

심리적 스트레스 및 비만은 만성 저등급 염증의 발생에 기여하고 있으며 이러한 염증상태가 건선에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 실제 여러 역학 연구들은 스트레스 및 비만이 건선에 대해 관여하고 있음을 보여주고 있다<sup>3,14-16)</sup>. 다양한 인구군을 대상으로 한 연구에서 스트레스가 건선에 미치는 영향에 대해 37-88% 수준으로 보고하고 있고<sup>25)</sup>, 5795명에 대해 이뤄진 대규모 조사에서는 건선에서 스트레스의 영향은 71%의 환자에서 관찰되었다고 보고하였다. 또한 이 조사에서 스트레스가 심한 사건 이후에 건선이 발생한 경우가 35%로 보고하고 있어, 건선에서 스트레스가 병인의 하나로 관여할 수 있음을 보여준다<sup>26)</sup>. 최근 진행된 스웨덴에서의 조사에서도 스트레스가 다양한 자가면역질환을 유발할 수 있으며, 심한 스트레스를 경험한 경우 건선의 위험을 증가시키는 것으로 보고하였다<sup>27)</sup>.

비만도 건선의 주요 원인으로 보고되고 있다<sup>28)</sup>. 한 체계적 문헌고찰에서는 비만인구에서 건선의 발생 위험이 증가하는 것으로 보고하였고, 이러한 위험은 특히 중증 비만 환자에서 두드러지는 것으로 보인다<sup>29)</sup>. 이외에 건선 및 건선관절염 환자에서는 비알코올성 지방간염을 포함하는 비알코올성 간질환, 죽상경화증, 대사증후군, 셀리아병, 골다공증, COPD(Chronic Obstructive Pulmonary Disease), IgA신증 등 다양한 염증질환 위험이 증가하는 것으로 보고되었다<sup>30)</sup>.

건선은 당뇨, 대사증후군, 우울, 암과 같은 다양한 만성 염증성질환과 관여되어 있으며 특히 크론병, 류마티스 관절염과 같은 자가면역질환과의 상관성도 보고되고 있다<sup>31)</sup>. 건선의 이러한 다양한 염증성 질환과의 상관성은 심혈관계 질환 위험의 증가와 같은 인자를 통해 확인되어 있으며, 이는 만성 저등급 염증과의 깊은 상관성을 보여주고 있고, 이러한 특성들을 통해 최근 건선은 전신적인 만성 염증성 질환으로 인식되고 있다<sup>32)</sup>.

### 3. 건선과 만성 저등급 염증과의 관계

건선과 스트레스 및 비만 등과의 연관성을 규명하는 정확한 기전은 아직 불분명하지만, 만성 저등급 염증과 여러 기전상의 유사성이 확인되고 있다. 건선의 병리에서 염증의 증가는 중요한 역할을 담당한다. High sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)은 낮은 농도의 CRP도 나타낼 수 있는 지표로, 전신의 염증 정도를 반영할 뿐만 아니라 비만과도 밀접한 관계가 있으며, 심혈관 질환을 예측하는 인자로서 의미가 있는 지표이다<sup>33-35</sup>. 중등도 이상의 건선 환자에서 CRP 수치의 증가가 보고된 바 있으며<sup>36</sup>, 건선환자에서 만성 저등급 염증과 밀접한 관련이 있는 비만과 대사증후군<sup>37,38</sup>의 유병률이 증가되어 있다는 사실들이 지속적으로 보고되고 있다<sup>3,14-16</sup>. 그리고 다양한 염증성 질환의 위험인자인 흡연, 음주와 건선과의 연관성도<sup>39</sup> 만성 저등급 염증과 건선 간의 상호관계를 간접적으로 보여준다<sup>40,41</sup>.

건선과 만성 저등급 염증과의 상호관계는 건선의 세포 병리에서도 확인할 수 있다. 건선은 각질세포, 수지상세포 및 T세포에 의한 선천면역 및 적응면역 체계의 장애로 항원 제시, NF- $\kappa$ B 신호전달경로의 활성화, 특히 Th17의 분화 및 IL-17의 증강과 관련된 여러 이상소견을 특징으로 한다. 이로 인하여 숙주의 면역 반응 및 면역 세포의 침윤이 진행되며 이 과정의 초기 단계에서 피드백 루프를 통해 증폭되어 만성염증의 상태가 진행된다. 지속적 염증반응이 자리잡는 과정에서 뉴클레오티드의 방출, 각질세포의 손상과 cathelicidin antimicrobial peptide(CAMP)의 조절 이상이 나타나며, 그 결과 인터페론 신호경로의 활성화와 수지상세포의 활성화가 야기되기도 한다. 건선에서 이러한 만성 염증반응은 종양괴사인자(TNF) 및 IL-17 등 인자가 억제되기 전까지 지속되며, 피부병변이 관찰되지 않더라도 활성화 상태를 유지한다. 이러한 과정에서 T세포의 분화가 초기의 Th1 우세에서 Th17 세포 프로파일로 변화되며, 이로 인해 IL-17에 의한 만성 염증이 두드러진다. 특히, 각질 세포의 경

우 TNF를 비롯해 IL-17 수용체를 발현하며 건선의 개시와 진행에 관여하는 특성을 보인다<sup>42</sup>. 이에 대응하기 위하여 NF- $\kappa$ B의 발현을 차단하는 당질코르티코이드가 광범위하게 사용되어왔으며, 최근에는 TNF 억제제, IL-17억제제 등 항체의약품의 개발이 이어지고 있다<sup>43</sup>.

### 4. 만성 저등급 염증에 대한 한약의 효과

NF- $\kappa$ B의 활성화는 만성 저등급 염증에서 발견되는 중요한 기전이다. 이에 황금, 지황, 황련, 작약, 포공영 등의 많은 한약들이 다양한 경로를 통해 NF- $\kappa$ B를 억제하고 TNF- $\alpha$ , 인터루킨, 케모카인 등 다양한 염증매개체의 발현을 감소시키는 특성을 가지고 있고<sup>44</sup>, 특히 청대(靑黛)는 뚜렷한 IL-17억제효과를 가지는 것이 보고되어 있다<sup>45</sup>.

만성 저등급 염증의 기전 및 이와 관련된 여러 염증 질환의 연구에서 NLRP3, NLRC4, AIM2 및 NLRP6 등을 포함한 여러 단백질들로 이루어진 단백질 복합체인 인플라마솜(Inflammasome)의 관여가 알려지면서 해당 기전이 건선과도 관련되어 있는지 여부에 대한 연구도 이루어지고 있다. 건선에서는 발현이 증가된 각질세포에서의 AIM2-inflammasome은 IL-1 $\beta$ 의 합성을 증가시킬 수 있으며, NLRP3 유전자의 다형성과 건선의 감수성과의 관련성이 알려졌다<sup>46</sup>. 이는 만성 저등급 염증에 의해 증가되는 반응의 하나로 강황의 Curcumin, 치자의 Genipin, 호장근의 Resveratrol 등 여러 한약 내 활성성분들이 인플라마솜의 활성화 억제에 관여한다는 것이 보고되어 있다<sup>47</sup>.

또 많은 염증성 질환에서는 주로 미토콘드리아의 호흡 증가에 의해 나타나는 반응성 산소종(Reactive Oxygen Species)으로 인한 산화스트레스와 세포의 사멸(apoptosis) 및 염증반응에 관여하는 것이 잘 알려져 있고, 건선에서도 산화스트레스와 관련된 MAPK, NF- $\kappa$ B, JNK등의 경로가 병리에 직접적으로 관여함이 보고되어 있다. 이는 항산화제가 건선치료에 사용될 수 있음을 시사하고 있고<sup>48</sup>, 황금, 시호, 황백

등 항산화 특성을 가지고 있는 많은 한약들이 건선치료에 다양하게 응용될 수 있음을 시사한다<sup>49)</sup>.

### 5. 건선에 대한 한약의 효과

건선에 대하여 다수 한약이 IL-17, 23의 조절효과를 발휘할 수 있음이 알려져 있다<sup>50,51)</sup>. 특히 IL-17억제효과를 나타내는 청대의 작용기전은 여러 연구들을 통해 보고된 바 있고 단독사용, 특히 외용제로써 유의미한 효과가 다수 확인되고 있다<sup>45,52-54)</sup>.

이외에도 한약은 다성분 생리활성물질을 바탕으로 건선에서 나타나는 복수의 염증인자에 대한 치료효과와 관여되어 있는 것으로 생각된다. 최근 건선치료에 대한 연구에서 토복령, 대청엽, 당귀, 백화사설초, 천궁, 차전초, 지부자, 반지련, 노봉방, 택사, 백선피, 감초로 조성된 처방의 실험연구를 보면 상기 처방이 NF- $\kappa$ B 및 STAT 신호 전달 경로의 활성화를 억제하며 25-hydroxyvitamin D3 (25HVD3)의 발현을 증가시켰고, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-17C, IL-1 $\beta$  및 IL-4를 감소시킨 것으로 보고됐다<sup>55)</sup>. 또 강황, 적작약, 토복령, 오매, 죽절초로 조성된 한약은 T 세포의 증식을 억제하고 mTOR 및 NF $\kappa$ B 신호 전달 경로를 모두 억제하며 Treg의 발현을 증가시켜 면역관용을 증가시키는 효능을 보였다<sup>56)</sup>. 아출은 단미제로 뚜렷한 면역조절 및 항염증효과를 보였으며<sup>57)</sup>, 고삼은 특유의 칼슘채널 차단을 통해 대증적인 효과를 나타내는 것으로 보고됐다<sup>58)</sup>.

위와 같은 연구결과를 바탕으로 한약을 활용한 전신적인 염증반응의 개선을 목표로 하는 다양한 후속 연구가 진행되고 있으며, 임상연구를 통해서도 효과성과 안전성이 입증되는 추세에 있다<sup>59,60)</sup>.

## IV. 결 론

전통적으로 건선은 피부의 비정상적인 증식으로 생각되어왔으며, 이에 따르는 만성적인 염증은 부작용

정도로 생각되어왔다. 그러나 90년대 이래 다양한 연구들이 진행되면서 건선 환자들의 높은 심혈관질환과 대사증후군의 이환율 및 대식세포와 같은 면역세포의 활성화와 이들에 의한 다양한 염증 매개체들의 의한 전신적인 반응이 관여하는 등 건선이 면역계의 이상으로 인해 발생하는 염증성 질환임이 보고되고 있다. 이러한 사실은 건선 치료에서 단순히 피부병변의 문제만으로 다루어서는 안되며 임상현장에서 전신적인 면역계 활성을 조절하는 접근이 이루어져야 한다는 것을 시사한다.

또한 건선에 사용되어온 많은 한약들은 항염증효과를 갖고 있으며 만성 저등급 염증과 관여된 전신적인 염증 개선에 효과가 있을 것으로 생각된다. 이는 건선의 주요 병리에 관여할 수 있는 비만, 스트레스, 전신염증의 개선에 뚜렷한 효과를 나타낼 것이고, 이와 함께 IL-17, 22를 표적으로 하여 작용하는 청대와 같은 본초의 병용은 국소와 전신의 문제를 아우르는 치료로서 가치를 보일 것으로 생각된다.

본 연구는 만성 저등급 염증이론을 바탕으로 한 건선의 한약치료에 대한 포괄적인 문헌고찰이라는 한계가 있었다. 이에 건선과 비만에 대한 체계적 문헌고찰, 잘 설계된 임상시험을 통해 건선에 한약치료가 국내 환자에게 주는 효과와 안전성에 대한 장기적 입증 등 본 분야에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

## ORCID

Chang-Woon Jeung  
(<https://orcid.org/0000-0001-5329-0521>)

Sun-Woo Jeon  
(<https://orcid.org/0000-0001-8832-0006>)

Hee-Geun Jo  
(<https://orcid.org/0000-0002-1805-4387>)

## References

1. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1537-41.
2. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):347-54.
3. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(5):829-35.
4. Heymann WR. Psoriasis: the heart of the matter. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):477-8.
5. Griffiths CE, Katsambas A, Dijkmans BA, Finlay AY, Ho VC, Johnston A, et al. Update on the use of ciclosporin in immune-mediated dermatoses. *Br J Dermatol.* 2006;155 Suppl 2:1-16.
6. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(4):573.
7. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):322-30.
8. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-26.
9. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci.* 2011;12(5):3117-32.
10. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013;11:200.
11. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, et al. Mechanisms of obesity-induced inflammation and insulin resistance: insights into the emerging role of nutritional strategies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:52.
12. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1492.
13. Liu C, Huang Y. Chinese Herbal Medicine on Cardiovascular Diseases and the Mechanisms of Action. *Front Pharmacol.* 2016;7:469.
14. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321-8.
15. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):982-6.
16. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):529-34.
17. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):428-35.
18. Rainer H. Straub, Carsten Schradin. Chronic inflammatory systemic diseases:

- An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs, *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1): 37-51.
19. Netea MG, Balkwill F, Chonchol M, et al. A guiding map for inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(8):826-31.
  20. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41:401-7.
  21. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
  22. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2): 377-85.
  23. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
  24. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69:4-9.
  25. Rousset L, Halioua B. Stress and psoriasis. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1165-172.
  26. Zachariae R, Zachariae H, Blomqvist K, et al. Self-reported stress reactivity and psoriasis-related stress of nordic psoriasis sufferers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18(1):27-36.
  27. Song H, Fang F, Tomasson G, et al. Association of Stress-Related Disorders With Subsequent Autoimmune Disease. *JAMA*. 2018;319(23):2388-400.
  28. Correia B, Torres T. Obesity: a key component of psoriasis. *Acta Biomed*. 2015;86(2):121-9.
  29. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2:e54.
  30. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(6):471-80.
  31. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J*. 2015;36(8):482-9c.
  32. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:3-11.
  33. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*. 2001; 103(13):1813-8.
  34. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004; 29(8):439-93.
  35. Mora S, Lee IM, Buring JE, Ridker PM. Association of physical activity and body mass index with novel and traditional

- cardiovascular biomarkers in women. *JAMA*. 2006;295(12):1412-9.
36. Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC, et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):322-30.
  37. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):649-55.
  38. Vandevoorde V, Haegeman G, Fiers W. TNF-mediated IL6 gene expression and cytotoxicity are co-inducible in TNF-resistant L929 cells. *FEBS Lett*. 1992;302(3):235-8.
  39. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of Early-Stage Psoriasis With Smoking and Male Alcohol Consumption: evidence From an Italian Case-Control Study. *Arch Dermatol*. 1999;135(12):1479-84.
  40. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130(7):1785-96.
  41. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):41-55.
  42. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082.
  43. Meng S, Lin Z, Wang Y, Wang Z, Li P, Zheng Y. Psoriasis therapy by Chinese medicine and modern agents. *Chin Med*. 2018;13:16.
  44. Guan F, Lam W, Hu R, et al. Majority of Chinese Medicine Herb Category "Qing Re Yao" Have Multiple Mechanisms of Anti-inflammatory Activity. *Sci Rep*. 2018;8(1):7416.
  45. Cheng H-M, Wu Y-C, Wang Q, et al. Clinical efficacy and IL-17 targeting mechanism of Indigo naturalis as a topical agent in moderate psoriasis. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):439.
  46. De Sá DC, Festa Neto C. Inflammasomes and dermatology. *An Bras Dermatol*. 2016;91(5):566-78.
  47. Tózsér J, Benkő S. Natural Compounds as Regulators of NLRP3 Inflammasome-Mediated IL-1 $\beta$  Production. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5460302.
  48. Lin X, Huang T, Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res*. 2016;50(6):585-95.
  49. Hirayama A, Oowada S, Ito H, et al. Clinical significance of redox effects of Kampo formulae, a traditional Japanese herbal medicine: comprehensive estimation of multiple antioxidative activities. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(1):39-48.
  50. Wang D, Gu J, Zhu W, et al. PDTCM: a systems pharmacology platform of traditional Chinese medicine for psoriasis. *Ann Med*. 2017;49(8):652-60.
  51. Wu M, Deng Y, Li S, et al. The Immunoregulatory Effects of Traditional



- Chinese Medicine on Psoriasis via its Action on Interleukin: Advances and Considerations. *Am J Chin Med.* 2018;46(4):739-50.
52. Lin YK, Chang YC, Hui RC, et al. A Chinese Herb, Indigo Naturalis, Extracted in Oil (Lindioil) Used Topically to Treat Psoriatic Nails: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2015;151(6):672-4.
53. Yan Y, Liu W, Andres P, et al. Exploratory clinical trial to evaluate the efficacy of a topical traditional chinese herbal medicine in psoriasis vulgaris. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015: 719641.
54. Lin YK, See LC, Huang YH, Comparison of indirubin concentrations in indigo naturalis ointment for psoriasis treatment: a randomized, double-blind, dosage-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):124-31.
55. Sun W, Gao Y, Yu X, et al. 'Psoriasis 1' reduces psoriasis-like skin inflammation by inhibiting the VDR-mediated nuclear NF- $\kappa$  B and STAT signaling pathways. *Mol Med Rep.* 2018;18(3):2733-43.
56. Lu C, Liu H, Jin X. Herbal Components of a Novel Formula PSORI-CM02 Interdependently Suppress Allograft Rejection and Induce CD8+CD122+PD-1+ Regulatory T Cells. *Front Pharmacol.* 2018;9:88.
57. Liu Q, Yin W, Han L, et al. Diarylheptanoid from rhizomes of *Curcuma kwangsiensis* (DCK) inhibited imiquimod-induced dendritic cells activation and Th1/Th17 differentiation. *Int Immunopharmacol.* 2018;56:339-48.
58. Geng X, Shi H, Ye F, et al. Matrine inhibits itching by lowering the activity of calcium channel. *Sci Rep.* 2018;8(1):11328.
59. Parker S, Zhang CS, Yu JJ, et al. Oral Chinese herbal medicine versus placebo for psoriasis vulgaris: A systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2017;28(1):21-31.
60. Zhang CS, Yang L, Zhang AL, et al. Is Oral Chinese Herbal Medicine Beneficial for Psoriasis Vulgaris? A Meta-Analysis of Comparisons with Acitretin. *J Altern Complement Med.* 2016;22(3):174-88.