

# Plantas medicinales y derivados en el tratamiento de la psoriasis (II): índigo y otras plantas de origen asiático

*María Emilia Carretero Accame*

Como se comentó en el artículo anterior, diversas especies vegetales pueden ser utilizadas en el tratamiento de la psoriasis, destacando la calaguala (*Polypodium leucotomos*), de la que ya nos ocupamos anteriormente.

Igualmente se comentó la profusa utilización en diversas medicinas tradicionales orientales, especialmente en la China (MTC), desde hace siglos, de extractos de plantas tanto por vía oral como tópica y en preparados simples o combinaciones de las mismas o con otros fármacos o fototerapia, para tratar dicha afección. En Asia aproximadamente el 1% de la población está afectada por psoriasis (a nivel mundial, según el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, esta cifra es del 2,7%)

Es complicado seleccionar cuales son las plantas más interesantes en este campo debido a la heterogeneidad de los preparados. Se utilizan muy diversas plantas, con composiciones químicas muy diferentes. Las publicaciones se refieren muchas veces a mezclas siendo imposible comprobar cuál es la más activa, o si solo lo es alguna de ellas, etc. Además, en general, hay pocas publicaciones *in vivo* y clínicas que sean de calidad, sobre todo en lo que se refiere a dosificación, eficacia y seguridad. No obstante se comentarán a continuación los estudios más recientes sobre algunas especies vegetales utilizadas para tratar la psoriasis.

De los trabajos de revisión se puede deducir que algunas de las plantas utilizadas son: *Aloe vera*, *Angelica dahurica*, *Camptotheca acuminata*, *Centella asiatica*, *Curcuma longa*, *Eucommia ulmoides*, *Ilex paraguariensis*, *Lithospermum erythrorhizon*, *Mahonia aquifolium*, *Momordica charantia*, *Psoralea corylifolia*, *Salvia miltiorrhiza*, *Viola tricolor*, *Zingiber officinalis*, etc. (Tabla 1). También se emplean productos obtenidos de especies vegetales como el aceite de linaza, aceite de oliva, aceites esenciales, etc. y sobre todo el "*indigo naturalis*". La mayoría han demostrado actividad antiinflamatoria disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias. Otras tienen efectos antiproliferativos. Algunas también poseen actividad sobre el sistema inmune. En algún caso contienen furanocumarinas, que en presencia de luz UVA se combinan con el ADN e inhiben la hiperproliferación como los compuestos tipo psoraleno.

Se encuentran algunas patentes, por ejemplo en Estados Unidos se ha patentado un extracto hidrófilo de las hojas de una Apocynaceae asiática, *Wrightia tinctoria* (Roxb) R.Br., en forma de pomada con efecto queratolítico. O también un extracto de *Calendula officinalis* L. con actividad antipsoriásica. Igualmente se encuentran patentes de mezclas de especies o productos obtenidos de las mismas.

En el año 2013, Deng y col. publicaron un meta-análisis y revisión sistemática de los ensayos controlados y aleatorizados efectuados con una sola planta, en el tratamiento tópico de la psoriasis. Se revisaron PubMed, Cochrane library, EMBASE, y dos bases de datos chinas y se valoró la eficacia clínica y la seguridad utilizando escalas normalizadas que valoran el área afectada e índice de severidad de la psoriasis, y de los síntomas y calidad de vida. Se incluyeron en la revisión 12 ensayos de calidad metodológica variable. Cinco de ellos sobre *Mahonia aquifolium*, tres con *Aloe vera*, en dos se empleó "*Indigo naturalis*", uno con nuez de "*kuku*" (*Aleurites moluccanus*) y otro con *Camptotheca acuminata*. Tres de los extractos (*Mahonia*, *Indigo* y *Camptotheca*) han demostrado propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas y alguna más que podrían justificar su eficacia en la psoriasis, pero los ensayos clínicos con los extractos de *Mahonia*, *Indigo* y *Aloe* son muy limitados. No obstante, sí parecen ser tratamientos bien tolerados pues no se observaron efectos adversos importantes. Los autores

consideran que no es posible obtener conclusiones sólidas ya que el tamaño de las muestras es muy pequeño y la metodología limitada.

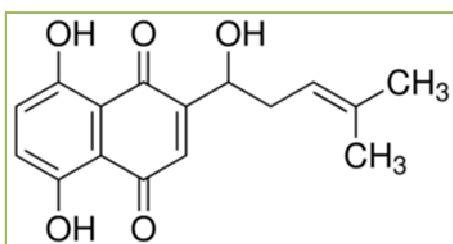
Posteriormente en 2014, el mismo equipo investigador llevó a cabo otra revisión y meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados, utilizando las mismas bases de datos que en la revisión anterior, pero en esta ocasión empleando preparados de mezclas de plantas para el tratamiento tópico de la psoriasis común.

Se incluyeron únicamente 9 estudios que cumplían los criterios fijados. Los tratamientos con los preparados se compraron con placebo y/o con un fármaco antipsoriásico. Se pudo apreciar una mejoría tanto en el área de la lesión como en el índice de severidad de la enfermedad, solo cuando se comparaba la eficacia del preparado con el placebo (mas co-intervención oral con plantas). Al igual que en el caso anterior no hubo efectos adversos importantes. Las especies más utilizadas fueron: *Sophora flavescens* (raíz) y *Lithospermum erythrorhizon* (raíz). En ensayos previos ambas plantas han demostrado poseer actividad antiinflamatoria, antiproliferativa, antiangiogénica y reparadora de tejidos, lo que podría, en parte, ser responsable de su empleo en la psoriasis. Las raíces de *Sophora flavescens* Ait. (Fabaceae) o “*Ku shen*”, incluidas en la mayoría de los preparados de aplicación tópica de la MTC, contienen alcaloides (matrina y oximatrina) y flavonoides (triflorirricina, kurarinona).

Empleando queratinocitos epidérmicos humanos (células HaCaT) y fibroblastos, se ha demostrado que el alcaloide **matrina** inhibe la sobreexpresión del receptor de neurocinina-1 (NL-1R) inducida por sustancia P y modula la producción de citocinas y quimiocinas en ambos tipos celulares. Este alcaloide es también capaz de disminuir la producción de IL-1beta, IL-8 y factores quimiotácticos, y favorecer la expresión de IFN-gamma pero sin ejercer ningún efecto sobre IL-6. Estas actividades antiinflamatorias podrían ser relevantes en su eficacia para el tratamiento de alteraciones que cursan con inflamación cutánea crónica como es la psoriasis. Matrina es además un agonista de receptores opioides *mu* y *kappa*.

La eficacia antiinflamatoria no es debida exclusivamente a los alcaloides pues también se han evidenciado efectos antiinflamatorios con extractos no alcaloídicos enriquecidos en flavonoides isoprenilados. En un modelo experimental de artritis en rata se confirmó su actividad antiinflamatoria y además se constató una potente actividad analgésica frente al dolor visceral provocado por ácido acético. En diferentes estudios *in vitro* se han verificado las actividades antiinflamatorias y antiproliferativas de algunos de estos flavonoides aislados.

Con menor frecuencia, también forman parte de los preparados antipsoriásicos de aplicación tópica las raíces de *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. (Boraginaceae) (*Zi cao*) en cuya composición se encuentran derivados naftoquinónicos (shikonina) y otros compuestos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, quinonas), alcaloides, triterpenos y polisacáridos ácidos.



Shikonina

La **shikonina** ha demostrado poseer efectos antiproliferativos en distintos tipos celulares (células cancerosas, células endoteliales y musculares lisas vasculares). Su mecanismo de acción parece estar relacionado con la promoción de la apoptosis y el bloqueo del ciclo de división celular. La aplicación tópica de esta naftoquinona es capaz de disminuir la

inflamación aguda en oreja de ratón mediante el bloqueo de la activación de NF-kappaB.

Los extractos de las raíces de esta planta han demostrado además poseer actividad antiinflamatoria en estudios *in vitro* e *in vivo*. Por ejemplo, en mastocitos humanos (HMC-1), disminuyen la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF-alfa, IL-6, IL-8) y también, como en el caso de shikonina aislada, la inhibición de la activación del factor NF-kappaB mediante la supresión de la degradación del factor inhibidor IkappaB-alfa.

Tanto los extractos de *L. erythrorrhizon* como shikonina aislada ejercen efectos beneficiosos en alteraciones de la piel. La aplicación de los extractos sobre queratinocitos epidérmicos

humanos, irradiados con luz UVB, incrementa la viabilidad celular, reduce de forma dosis dependiente la producción de interleucinas y TNF-alfa, reduce la activación de caspasa-3 y reduce la sobreexpresión de p53, evidenciando el efecto fotoprotector. Asimismo inhiben la activación de COX-2 e iNOS. Shikonina y alkanina, favorecen la proliferación del tejido granulomatoso en un modelo de cicatrización en rata. *In vitro*, el extracto acuoso a dosis bajas, favorece la cicatrización al promover la movilización pero no la proliferación de queratinocitos y fibroblastos y acelerar la síntesis lipídica.

En cobayas con hiperproliferación epidérmica inducida por una dieta deficiente en ácidos grasos esenciales, la suplementación con extractos de estas raíces es capaz de controlarla e incrementar los niveles de ceramida, probablemente como consecuencia de la disminución de su degradación. Por tanto, como ya se ha comentado, la aplicación tópica de extractos de raíces de *S. flavescens* y de *L. erythrorhizon*, solos o en combinación ejerciendo una acción sinérgica, puede ser eficaz en el tratamiento de la psoriasis.

Igualmente, los extractos de raíz de *Rubia cordifolia* L. (Rubiaceae) y el rizoma de *Coptis chinensis* Franch. (Ranunculaceae) han demostrado poseer propiedades antiproliferativas *in vitro* sobre queratinocitos epidérmicos. Estas especies se encuentran recogidas en otro ensayo de revisión sobre especies utilizadas en la MTC. En un estudio *in vitro* con células HaCaT se ha comprobado que la fracción correspondiente al acetato de etilo de un extracto etanólico de la raíz de *R. cordifolia* induce apoptosis en estas células, controlando así su proliferación, y además favorece su diferenciación terminal, acentuando la formación de la envoltura córnea. Se comprobó en el estudio que la fracción disminuía la expresión de citoqueratina 5/14, relacionada con la proliferación, mientras que por el contrario, incrementaba la expresión de citoqueratina 1/10, marcador de la diferenciación celular. Esta misma fracción, estandarizada, formulada en un gel y aplicada sobre la cola de ratón en un modelo experimental, incrementó el grosor de la capa granular y el espesor de la capa epidérmica, contrarrestando la inflamación y la hiperproliferación inducidas sobre la misma. Estos ensayos *in vitro* e *in vivo* hacen pensar que la fracción en acetato de etilo de la raíz de *R. cordifolia* podría ser un buen agente antipsoriásico. El principio activo responsable de la actividad antipsoriásica podría ser el ácido 1,4-dihidroxi-2-naftoico, estructuralmente relacionado con las naftoquinonas y precursor de los componentes antraquinónicos de esta especie vegetal, pues ha demostrado inducir la apoptosis en queratinocitos HaCaT.

Respecto a otras plantas empleadas con el mismo fin, se ha comprobado en el modelo experimental de psoriasis en cola de ratón, que un extracto etanólico obtenido a partir de gel de *Aloe vera*, induce una diferenciación significativa en la capa epidérmica, que se manifiesta por una normalización de la queratinización (ortoqueratosis), similar a la obtenida tras aplicación de tazaroteno, retinoide empleado en el tratamiento de la psoriasis. Este extracto también incrementó el espesor relativo de la capa epidérmica.

Son muy escasos los ensayos clínicos realizados con aloe en relación a la psoriasis. En uno de ellos, comparativo, aleatorizado y doble ciego, publicado en el año 2009 se comparó la eficacia de la aplicación tópica de un gel de *A. vera* frente a 0,1% de acetónido de triamcinolona. Intervinieron 80 pacientes con psoriasis de media a moderada, se emplearon escalas normalizadas de valoración (*Psoriasis Area Severity Index* (PASI) y *Dermatology Life Quality Index* (DLQI)) y el tratamiento duró 8 semanas. Al término del mismo se observó una eficacia antipsoriásica mayor en el caso del grupo tratado con el gel de aloe y similar en cuanto a la percepción de la calidad de vida.

Por otra parte, los extractos obtenidos a partir de las cortezas de la especie *Mahonia aquifolium* (Pursh.) Nutt. (= *Berberis aquifolium* Pursh.), (Berberidaceae), conocida como "uva de Oregón", se han utilizado para el tratamiento de alteraciones de la piel, principalmente dermatitis atópica y psoriasis. Se han publicado diferentes ensayos clínicos abiertos, prospectivos y aleatorizados y controlados frente a placebo, en los que parece evidenciarse su eficacia y tolerabilidad en el tratamiento de psoriasis. En biopsias de lesiones de enfermos de psoriasis se ha comprobado que incide positivamente en la hiperproliferación de

queratinocitos. Los alcaloides bisbencilisoquinoleínicos (oxyacantina, armolina, baluchistina, berbamina, obamegina, aquifolina), presentes en los extractos, han demostrado ejercer un efecto antioxidante e inhibidor de lipo-oxigenasa. Tanto berberina como berbamina y oxyacantina son capaces de controlar el crecimiento de queratinocitos.

Planta medicinal	Parte empleada	Actividad Farmacológica		Evidencia clínica en psoriasis
		Inflamación y/o	Hiperproliferación	
<i>Aloe vera</i>	gel	●●	●●	●●
<i>Angelica dahurica</i>	raíz	●		--
<i>Biota orientalis</i>	hojas	--		--
<i>Calendula officinalis</i>	flores	--		--
<i>Camptotheca acuminata</i>	corteza	--		--
<i>Centella asiatica</i>	hojas	●		--
<i>Coptis chinensis</i>	rizoma	●		--
<i>Curcuma longa</i>	rizoma curcumina	●●		--
<i>Dictamnus dasycarpus</i>	corteza de raíces	●●		--
<i>Eucommia ulmoides</i>	hojas	●●		--
<i>Lithospermum erythrorhizon</i>	raíz	●●●		●●
<i>Mahonia aquifolium</i> (= <i>Berberis aquifolium</i> )	corteza	●		●●
<i>Momordica charantia</i>	frutos inmaduros	●●		--
<i>Phellodendron amurense</i>	corteza	●●		--
<i>Polypodium leucotomos</i>	rizoma	●●●		●●
<i>Psoralea corylifolia</i>	semillas	●●		●
<i>Rehmannia glutinosa</i>	raíz	●●		●
<i>Rubia cordifolia</i>	raíz	●		●●
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	sumidad	●●●		--
<i>Scutellaria baicalaensis</i>	raíz	●●●		--
<i>Sophora flavescens</i>	raíz	●●●		●●
<i>Tribulus terrestris</i>	frutos	●		--
<i>Viola tricolor</i>	sumidad	●		--
<i>Wrightia tinctoria</i>	hojas/latex	●		--
<i>Zingiber officinalis</i>	rizoma	●●●		--

**Tabla 1.-** Algunas de las plantas más comúnmente empleadas tanto en formulaciones simples como compuestas en el tratamiento de la psoriasis, indicando la parte utilizada y la incidencia de publicaciones científicas sobre sus propiedades antiinflamatorias y/o antiproliferativas y su eficacia clínica específica en pacientes con psoriasis.

## Índigo naturalis

Uno de los remedios más empleados en China para tratar la psoriasis y al parecer, con buenos resultados, es el índigo natural. Su aplicación tópica mejora significativamente la sintomatología psoriásica, no obstante, su uso sistémico prolongado parece inducir la aparición de irritación gástrica y problemas hepáticos, de forma ocasional. Conocido en China como *Qing dai*, es un polvo azul oscuro que se prepara a partir de diversas plantas, según la zona geográfica, como *Baphicacanthus cusia* (Ness) Bremek (Acanthaceae), *Polygonum tinctoria* Ait. (Polygonaceae), *Isatis indigotica* Fort (Cruciferae), *Indigofera tinctoria* L. (Fabaceae), y *Strobilanthes formosanus* Moore (Acanthaceae). La especie asiática *Indigofera tinctoria* se considera como el verdadero índigo.

El índigo se utilizaba desde antes del siglo I de nuestra era en China para diferentes problemas de piel como eczemas, erupciones, forúnculos, etc. Se ha usado también en la MTC como antipirético, antiinflamatorio, antiviral, etc. Además de su empleo medicinal, ha sido muy utilizado desde la antigüedad (se conoce su uso desde hace más de 4000 años), para teñir los tejidos y como pigmento en pintura y decoración. Tradicionalmente en España se ha llamado índigo o añil.

No es fácil revisar las publicaciones científicas del índigo, ya que en algunos casos no queda claro de que especie vegetal se ha obtenido, si la composición química corresponde al llamado índigo natural o la planta de la que procede, cual es realmente la composición química y otros factores que dificultan el poder llegar a unas conclusiones claras.

Parece que todas las especies contienen los denominados indigoides, alcaloides bis-indólicos, principalmente indigotina (llamada en ocasiones índigo) y su isómero indirubina o indirubina. El índigo natural está formado por estos dos compuestos más alguno del mismo tipo (triptantrina) y algunos componentes no colorantes. La indigotina es colorante azul y la indirubina es de color rojo-violáceo. El *indigo naturalis* es de color azul por su elevado contenido en indigotina, pero la indirubina, aunque se encuentre en menor proporción parece ser la responsable en gran medida de los efectos del índigo. Algunas especies contienen indicán, un glucósido que se hidroliza y se transforma en indoxilo, ambos se oxidan espontáneamente a indigotina. El indoxilo también puede oxidarse a indirubina.

Diversos estudios tanto *in vitro* como *in vivo* y clínicos, han evidenciado su eficacia en el tratamiento de la psoriasis. Una gran parte de las publicaciones se deben al grupo de trabajo de Lin y colaboradores, grupo que desarrolla sus investigaciones en el ámbito hospitalario y en la universidad de Taiwán.

Se ha demostrado que el *indigo naturalis* puede regular la expresión de PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*) en lesiones psoriásicas y en cultivos de queratinocitos. Igualmente, puede aumentar la expresión génica de **involucrina**, marcador temprano de la diferenciación terminal. Estos mismos efectos se han comprobado para indirubina pero no para su isómero índigo. Posteriormente se ha demostrado además que los efectos sobre la proliferación del índigo natural e **indirubina**, pueden ser debidos, en parte, a la inhibición de la activación del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) y la expresión del gen CDC25B inducida por EGF, en queratinocitos.

Indirubina, principalmente, y sus derivados pueden inhibir la hiperproliferación y controlar la diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos; reducen la inflamación e inducen apoptosis. Triptantrina inhibe potentemente la COX-2 en células Mono Mac 6 estimuladas por LPS. Indirubina además ha mostrado inhibir la producción de interferón- $\gamma$ , IL-6 y quimiocina RANTES. En cualquier caso, los efectos inhibitorios del índigo natural no parecen deberse solo a estos tres compuestos. Posiblemente otros componentes (triterpenos, alcaloides, heterósidos, ...) también intervengan en la actividad.

En 14 pacientes con psoriasis en placas crónica se comprobó que la administración tópica de una pomada de índigo natural durante ocho semanas, resultó segura y eficaz frente al vehículo. El efecto es debido a la modulación de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos epidérmicos así como a la actividad antiinflamatoria por inhibición de la infiltración de los linfocitos T. Este efecto beneficioso se ha corroborado en un ensayo clínico aleatorizado, observador ciego, controlado con el vehículo. Participaron 42 pacientes (completaron el estudio 34) con psoriasis bilateral recalcitrante (se considera recalcitrante cuando la enfermedad se mantiene o es recurrente durante al menos dos años y ha habido al menos dos tratamientos antipsoriásicos fallidos), es decir con las mismas lesiones tipo placas en ambos lados del cuerpo. Se administró a los pacientes la pomada de índigo y el vehículo durante 12 semanas. Se observó que ninguno de los pacientes tratados con índigo empeoró de sus lesiones, en 31 de los pacientes tratados se apreció mejoría y en 25 desaparecieron o casi desaparecieron las placas.

La psoriasis puede afectar a la piel de todo el cuerpo, pero principalmente se desarrolla en el tronco, codos, rodillas, cuero cabelludo y uñas de los dedos de manos y pies. Algunos de los estudios con índigo se dedican a su efecto en psoriasis en las uñas, éstos son casos difíciles de tratar que afectan al 50% de los pacientes con dicha enfermedad. Los ensayos incluyen principalmente adultos, pero también se ha descrito algún caso pediátrico. En un ensayo piloto no controlado, se valoró la eficacia de un extracto en aceite de índigo natural sobre 32 pacientes (completaron el estudio 28), a los que se administró el producto dos veces al día

durante 24 semanas. Aunque se trata de un ensayo muy preliminar, se observó mejoría con el tratamiento.

Uno de los inconvenientes del empleo del índigo natural es que su administración tópica en el área afectada no es estética ya que colorea la piel de color azul oscuro y mancha la ropa. Ello hace que muchos pacientes abandonen el tratamiento. Con el fin de mejorar el cumplimiento el equipo de investigadores formado por Lin y col. ha desarrollado una formulación modificada en la que eliminan el colorante azul dejando únicamente un tono rojo-púrpura que es parecido al tono de la piel y mancha menos. Han llevado a cabo un estudio clínico aleatorizado, observador ciego, controlado, intrapaciente, para comparar la pomada con índigo natural bruto y modificado. El contenido en indirubina es algo superior en el preparado modificado. Éste es mejor aceptado y no presenta desventajas en cuanto a su eficacia y seguridad.

Muy recientemente (Lin y col., 2014) han publicado un estudio clínico aleatorizado, observador ciego, controlado con el vehículo, intrapaciente, sobre 31 pacientes aquejados de psoriasis en las uñas. A cada paciente se le administró de forma simétrica, el producto modificado (Lindioil) y aceite de oliva, dos veces al día, durante 12 semanas. La eficacia del producto es comparable a la obtenida con esteroides, análogos de la vitamina D3 y otros tratamientos, y además es bastante seguro como se comprueba por la prácticamente ausencia de efectos adversos. Hay que destacar que el aceite de oliva también produjo una ligera mejoría en la severidad de la psoriasis en las uñas.

Frecuentemente la psoriasis en uñas coexiste con infecciones por bacterias y hongos, por esta razón se ha estudiado *in vitro* el efecto antimicrobiano del índigo natural y de algunos de sus componentes aislados. Se han utilizado cinco cepas de bacterias Gram positivas, tres de Gram negativas y siete de hongos. El resultado ha sido positivo ya que el extracto de índigo inhibe significativamente el crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *S. epidermis* y *S. aureus* resistente a meticilina. En menor medida inhibe el crecimiento de *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*, y el efecto es muy pequeño sobre dermatofitos.

En conclusión, el índigo natural, muy utilizado y ensayado con éxito en pacientes con diferentes tipos de psoriasis, se presenta como un prometedor agente en el tratamiento tópico de la psoriasis. Sería conveniente continuar las investigaciones siendo mas precisos en cuanto a la composición de los productos ensayados y llevando a cabo ensayos clínicos con mayor número de pacientes y con rigor metodológico

## Bibliografía

- **Carvalho MC, Pires RI, Florindo WS, Cavalcanti AS.** Evidências para o uso de *Indigo naturalis* no tratamento da psoríase tipo placa: uma revisão sistemática. *Natureza on line* 2010, **8**(3): 127-31.
- **Chiang YR, Li A, Leu YL, et al.** An *in vitro* study of the antimicrobial effects of indigo naturalis prepared from *Strobilanthes formosanus* Moore. *Molecules* 2013, **18**(11): 14381-96.
- **Choi YY, Kim MH, Han JM, et al.** The anti-inflammatory potential of Cortex *Phellodendron* *in vivo* and *in vitro*: down-regulation of NO and iNOS through suppression of NF- $\kappa$ B and MAPK activation. *Int Immunopharmacol* 2014, **19**(2):214-20.
- **Dhanabal SP, Anand Raj VB, Muruganantham N, et al.** Screening of *Wrightia tinctoria* leaves for anti-psoriatic activity. *Hygeia J D Med* 2012, **4**(1): 73-8.
- **Deng S, May BH, Zhang AL, et al.** Topical herbal formulae in the management of psoriasis: systematic review with meta-analysis of clinical studies and investigation of the pharmacological actions of the main herbs. *Phytother Res* 2014, **28**(4): 480-97.
- **Deng S, May BH, Zhang AL, et al.** Plant extracts for the topical management of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013, **169**(4): 769-82.
- **Gulliver WP, Donsky HJ.** A report on three recent clinical trials using *Mahonia aquifolium* 10% topical cream and a review of the worldwide clinical experience with *Mahonia aquifolium* for the treatment of plaque psoriasis. *Am J Ther* 2005, **12**(5):398-406.
- **Hsieh WL, Lin YK, Tsai CN, et al.** Indirubin, an acting component of indigo naturalis, inhibits EGFR activation and EGF-induced CDC25B gene expression in epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2012, **67**(2): 140-6.
- **Liang CY, Lin TY, Lin YK.** Successful treatment of pediatric nail psoriasis with periodic pustular eruption using topical indigo naturalis oil extract. *Pediatric Dermatol* 2013, **30**(1): 117-9.
- **Lin YK, See LC, Huang YH, et al.** Efficacy and safety of *Indigo naturalis* extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine* 2014, **21**(7): 1015-1020.
- **Lin YK, See LC, Huang YH, et al.** Comparison of refined and crude Indigo naturalis ointment in treating psoriasis: randomized, observer-blind, controlled, intrapatient trial. *Arch Dermatol* 2012, **148**(3): 397-400.

- **Lin YK, See LC, Chang YH, et al.** Treatment of psoriatic nails with indigo naturalis oil extract: a non-controlled pilot study. *Dermatology* 2011, **223**(3): 239-43.
- **Lin ZX, Jiao BW, Che CT, et al.** Ethyl acetate fraction of the root of *Rubia cordifolia* L. inhibits keratinocyte proliferation *in vitro* and promotes keratinocyte differentiation *in vivo*: potential application for psoriasis treatment. *Phytother Res* 2010, **24**(7): 1056-64.
- **Lin YK, Leu YL, Huang TH, et al.** Anti-inflammatory effects of the extract of indigo naturalis in human neutrophils. *J Ethnopharmacol* 2009, **125**(1): 51-8.
- **Lin YK, Leu YL, Yang SH, et al.** Anti-psoriatic effects of indigo naturalis on the proliferation and differentiation of keratinocytes with indirubin as the active component. *J Ethnopharmacol* 2009, **125**(1): 51-8.
- **Lin YK, Chang CJ, Chang YC, et al.** Clinical assessment of patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using Indigo naturalis. *Arch Dermatol* 2008, **144**(11): 1457-64.
- **Lin YK, Wong WR, Chang YC, et al.** The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2007, **214**(2): 155-61.
- **May BH, Zhang AL, Zhou W, et al.** Oral herbal medicines for psoriasis: A review of clinical studies. *Chin J Integr Med* 2012, **18**(3): 172-8.
- **Mok CF, Xie CM, Sham KW, et al.** 1,4-dihydroxy-2-naphthoic acid induces apoptosis in human keratinocyte: Potential application for psoriasis treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013, 2013:792840.
- **Rahman M, Alam K, Ahmad MZ, et al.** Classical to current approach for treatment of psoriasis: A review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012, **12**(3): 287-302.
- **Tse WP, Che CT, Liu K, Lin ZX.** Evaluation of the anti-proliferative properties of selected psoriasis-treating Chinese medicines on cultured HaCaT cells. *J Ethnopharmacol* 2006, **108**(1): 133-41.
- **Zhang CS, Yu JJ, Parker S, et al.** Oral Chinese herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis vulgaris: a systematic review. *Int J Dermatol* 2014, doi: 10.1111/ijd.12607.