·综 述·

青蒿素及其衍生物在皮肤病中的作用及机制研究进展

赵艺婷，张海艳，曹雅晶，李建丹，尹茜蝶，王佩茹*
（同济大学附属皮肤病医院，同济大学医学院光医学研究所，上海 200443）

摘要：青蒿素（artemisinin）及其衍生物是自中国传统植物黄花蒿中提取出的天然产物，青蒿素衍生物包括蒿甲醚、双氢青蒿素及青蒿琥酯等。青蒿素及其衍生物具有抗寄生虫、抗病毒、抗细菌、抗真菌、抗炎、抗肿瘤及免疫调节等多种作用，在炎症性皮肤病、光老化和皮肤肿瘤的治疗中发挥重要作用。其治疗皮肤疾病的主要作用机制包括调节免疫细胞功能、降低炎症因子水平、调节细胞信号通路及抑制肿瘤细胞增殖等。该文从疗效和作用机制方面阐述青蒿素及其衍生物对上述皮肤疾病的作用，并总结相关作用靶点及通路，为进一步研究其应用提供参考。

关键词：青蒿素；炎症性皮肤病；光老化；皮肤肿瘤
中图分类号：R28；R751　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)06-0575-08
DOI：10.13683/j.wph.2024.06.002

Progress in the study of the role and mechanism of artemisinin and its derivatives in skin diseases

ZHAO Yiting, ZHANG Haiyan, CAO Yajing, LI Jiandan, YIN Xidie, WANG Peiru*
(*Shanghai Skin Disease Hospital, Institute of Photomedicine, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200443, China*)

Abstract: Artemisinin and its derivatives, including artemether, dihydroartemisinin, artesunate, are natural products extracted from the traditional Chinese plant *Artemisia annua* L.. Artemisinin and its derivatives have anti-parasitic, anti-viral, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, anticancer, immunomodulatory and other effects, and play an important role in inflammatory skin diseases, photoaging and skin tumors. The main mechanisms of action in the treatment of skin-related diseases include regulating immune cell function, reducing the level of inflammatory factors, regulating cell signaling pathways, and inhibiting the proliferation of tumor cells. This paper described the effects of artemisinin and its derivatives on the above mentioned skin diseases in terms of therapeutic efficacy and mechanism of action, and summarized the relevant action targets and pathways, so as to provide reference for further study of its application.

Key words: artemisinin; inflammatory skin disease; photoaging; skin tumor

青蒿素及其衍生物在多种炎症、自身免疫相关疾病及肿瘤的治疗中有一定效果。免疫稳态失衡在炎症性皮肤病如特应性皮炎（atopic dermatitis，AD）、银屑病（psoriasis）、光老化及皮肤肿瘤的发生发展中发挥重要作用[1—4]。目前研究显示，青蒿素及其衍生物通过调节 Wnt/β- 连环蛋白（catenin）信号通路、核因子（nuclear factor，NF）-κB 信号通路、Janus 酪氨酸激酶（Janus tyrosine kinase，JAK）/信号转导及转录激活蛋白（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路、哺乳动

收稿日期：2023-09-20
作者简介：赵艺婷，硕士研究生，研究方向：光老化、痤疮和玫瑰痤疮。
通信作者：王佩茹，副主任医师，研究方向：光老化、痤疮和玫瑰痤疮。
基金项目：上海市科学技术委员会自然科学基金(22ZR1455400)；同济大学自主原创基础研究项目(22120220641)

物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路和 NF-E2 相关因子（nuclear factor erythroid 2-related factor，NRF）2 信号通路在多种炎症性皮肤病、光老化和皮肤肿瘤的治疗中发挥作用。鉴于上述青蒿素及其衍生物的已知生物学效应，其在炎症及免疫相关皮肤疾病以及皮肤肿瘤的治疗中有重要应用前景。本文将从其生物学效应、对皮肤病的治疗效应及作用机制、靶点和通路等作综述。

1 青蒿素及其衍生物的生物学效应

青蒿素及其衍生物最为人熟知的作用是抗疟疾（malaria），这与其分子含有内过氧化物桥密切相关[5]。青蒿素及其衍生物通过激活内过氧化物桥产生自由基，进一步使疟原虫蛋白发生烷基化，从而使其失去功能而死亡[6]。对于血吸虫病（schistosomiasis）患者，青蒿素及其衍生物可调节其免疫功能，抑制过度的炎症反应，减轻病程中的炎症损伤[7]。除抗寄生虫外，青蒿素及其衍生物可通过抑制过氧化物酶发挥抗氧化作用，同时能调节多种炎症相关信号通路及炎症递质的释放，发挥抗炎作用，并通过调节血管生成相关信号通路抑制血管生成[8]。青蒿素及其衍生物还具有抗肿瘤作用。研究显示，其作用机制与传统抗肿瘤药物有所不同，如双氢青蒿素能诱导溶酶体降解铁蛋白，通过增加细胞游离铁水平使其对铁死亡敏感[9]。

2 青蒿素及其衍生物治疗皮肤病的作用靶点及通路

2.1 Wnt/β-catenin 通路

Wnt/β-catenin 通路是一种重要的细胞信号转导通路，参与控制细胞增殖、分化及胚胎发育等生物学过程。张杰等[10]研究发现，将人皮肤成纤维细胞用紫外线（ultraviolet，UV）B 处理后，β-catenin 表达水平明显降低。激活 Wnt/β-catenin 信号通路对 UVB 诱导的皮肤光老化具有改善作用[11]。Tian 等[12]发现，青蒿琥酯通过增强 β-catenin 表达来缓解 UVB 照射引起的皮肤光老化。Wnt/β-catenin 信号通路通过调控细胞增殖在肿瘤发生发展中发挥作用[13]。Li 等[14]研究发现，Wnt/β-catenin 信号通路在黑色素瘤（melanoma）中上调。目前已有研究报道青蒿素及其衍生物可能通过阻断 β-catenin 通路抑制纤维化及肿瘤［如多发性骨髓瘤（multiple myeloma）、食管癌（esophageal cancer）］进展[15—17]。

2.2 NF-κB 信号通路

NF-κB 信号通路是一个重要的细胞信号转导通路，其可调控多种生物学过程，包括免疫应答、炎症反应、细胞增殖及细胞存活等。动物试验显示，在银屑病模型小鼠中，双氢青蒿素可通过丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）/NF-κB 信号通路抑制角质形成细胞过度增殖，同时下调其分泌的细胞因子[18]。同样，在玫瑰痤疮（acne rosacea）中，青蒿素通过 HaCaT 细胞中的 NF-κB 信号通路抑制玫瑰痤疮样炎症[19]。在 AD 中，青蒿素能抑制肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 诱导的 NF-κB 通路及其下游基因表达[20]。越来越多的研究表明，NF-κB 通路或是抗肿瘤治疗的潜在靶点[21]。双氢青蒿素可通过抑制 NF-κB/ 低氧诱导因子（hypoxia inducible factor，HIF）-1α/ 血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）通路激活以实现其对皮肤鳞状细胞癌的治疗作用[22]。

2.3 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路是一种细胞内信号转导通路，在调节细胞生长、分化和免疫应答等生理过程中起重要作用。既往研究表明，JAK/STAT 信号通路在炎症及肿瘤中发挥重要作用[23]。Li 等[24]研究发现，在经 LL-37 处理的 HaCaT 细胞中，青蒿琥酯可抑制 JAK/STAT 信号通路的激活，进而减少 TNF-α、白介素（interleukin，IL）-6、IL-8 及单核细胞趋化蛋白 -1 等促炎细胞因子的表达。在关于黑色素瘤的研究中，青蒿琥酯可抑制 STAT3 和 Src 的激活以及 STAT3 相关蛋白的表达[25]。同样双氢青蒿素可抑制头颈部鳞状细胞癌的生长，这可能是其通

过选择性阻断 JAK2/STAT3 信号通路实现的 [26]。

2.4 mTOR 信号通路

MTOR 信号通路是一种重要的细胞内信号转导通路，其在细胞代谢、生长和增殖调控中发挥关键作用。Wan 等 [27] 研究发现，青蒿琥酯能抑制成纤维细胞增殖并促进自噬体活性，以减轻手术诱导的关节纤维化，这一作用通过抑制磷脂酰肌醇 -3- 激酶进而抑制 mTOR 信号通路来实现。双氢青蒿素还可能通过调节 mTOR 信号通路调节辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg）平衡来改善银屑病炎症 [28]。

2.5 NRF2 通路

NRF2 通路主要通过激活 NRF2 蛋白，促使其转位进入细胞核，并与特定的 DNA 序列结合，从而调控与抗氧化应激相关的基因表达。Lin 等 [29] 发现，青蒿素衍生物 SM934 的抗炎和抗氧化作用与增强 NRF2 及其靶点（包括各种抗氧化酶血红素加氧酶 -1、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化氢酶及超氧化物歧化酶等）的激活密切相关。Liu 等 [30] 的研究结果提示，活化 NRF2/ 抗氧化反应元件可保护真皮成纤维细胞免受 UVA 损伤。同时，有学者指出 NRF2 缺乏会增加皮肤癌（skin cancer）的易患性，使用 NRF2 激活化合物可预防皮肤癌 [31]。作为治疗靶点，激活 NRF2 通路能改善和调节 AD 及致敏剂诱导的银屑病模型小鼠的皮肤炎症表型 [32]。

3 青蒿素及其衍生物在炎症性皮肤病中的作用

绝大多数皮肤病与免疫调节及免疫失衡有关，包括经典狭义的炎症性皮肤病，如银屑病和 AD，目前玫瑰痤疮也被认为与慢性炎症相关。此外，慢性炎症亦是皮肤光老化和皮肤衰老的重要特点 [33]。青蒿素及其衍生物可在炎症性皮肤病（如银屑病、AD、玫瑰痤疮和光老化）的治疗中发挥作用。

3.1 银屑病

银屑病是一种慢性炎症性皮肤病，既往研究证实，Th17 细胞及相关 IL-23/Th17 轴、Treg 细胞及 Th17/Treg 平衡在银屑病发病机制中具有重要作用 [34]。此外，Chen 等 [35] 的研究结果提示，组织驻留记忆性 T 细胞（tissue resident memory T cell，TRM）在银屑病的复发中发挥重要作用。

双氢青蒿素已被证明具有抗炎作用，在 AD 及银屑病等免疫性皮肤病动物模型中，以及其他系统性自身免疫性疾病动物模型中，均有报道其可调节机体免疫功能 [36]。目前研究显示，双氢青蒿素改善自身免疫性疾病的机制主要包括其对氧化应激和 NF-κB 炎症通路的抑制，以及通过 mTOR 信号调节 Th17/Treg 平衡 [28]。

Chen 等 [37] 发现，在咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠模型中使用双氢青蒿素可改善银屑病样急性皮肤损伤并减少银屑病复发。双氢青蒿素还可减少 $CD8^+$ 中央型记忆 T 细胞及 TRM 细胞数量，以进一步改善人源化 NSG 小鼠的银屑病样皮损。魏强等 [38] 也证实双氢青蒿素可改善咪喹莫特诱导的模型小鼠银屑病样皮肤炎症反应。此外，Huang 等 [39] 发现，青蒿琥酯还可通过减少引流淋巴结中的 γδT 细胞，抑制咪喹莫特诱导的银屑病模型小鼠表皮增厚及全身炎症。贾钰莹等 [40] 采用网络药理学和分子对接技术成功发现青蒿素治疗银屑病的潜在靶点，如热激蛋白 90AA1、表皮生长因子受体、MAPK14 及 MAP2K1 等。

3.2 AD

AD 是一种慢性复发性炎症性皮肤病 [41]。免疫失调尤其是 T 细胞的异常活化及调节失衡导致炎症、嗜酸性粒细胞和肥大细胞活化以及免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）E 的产生 [42]。

Bai 等 [20] 研究发现，青蒿琥酯可显著改善二硝基氯苯诱导的模型动物 AD 症状，降低皮炎评分，减少炎症细胞浸润；此外，青蒿琥酯还能抑制 IL-6、IL-17、IL-23、STAT3 及 ROR-γt 等促炎因子的表达，促进转化生长因子 -β、细胞因子信号抑制物 -3 等抑炎因子的表达。梁玉娟 [43] 研究发现，经青蒿

琥酯处理后 AD 模型小鼠皮炎评分及血清 IgE 水平降低，皮肤中 NF-κBp65、NF-κB 抑制因子 α 信使 RNA 表达量增加，IL-1β、胸腺基质淋巴细胞生成素信使 RNA 表达量减少，IL-1β、TNF-α、IL-6、磷酸化 NF-κB 抑制因子 α 及磷酸化 NF-κBp65 蛋白表达量减少。同样，薛雪等[44]证实，双氢青蒿素可改善模型小鼠的 AD 症状及皮肤损伤；高剂量双氢青蒿素能显著减少皮肤病变中肥大细胞浸润，推测可能通过靶向皮肤中的肥大细胞发挥治疗作用。

3.3 玫瑰痤疮

玫瑰痤疮是一种慢性炎症性皮肤病，临床特征表现为反复发作的潮红、红斑、肿变、丘疹、脓疱和毛细血管扩张[45]。LL37 是一种天然抗菌肽，目前认为其在玫瑰痤疮发病机制中发挥重要作用。Yoon 等[46]发现，LL-37 以核苷酸结合寡聚结构域、富含亮氨酸重复序列和含 Pyrin 结构域依赖的方式诱导玫瑰痤疮样皮肤炎症。免疫和神经皮肤调节机制的失调亦会激活相关炎症通路导致玫瑰痤疮[45]。

一项纳入 130 例玫瑰痤疮患者的临床研究显示，蒿甲醚乳剂可显著改善患者的红斑、丘疹及脓疱评分，与甲硝唑乳剂相比，蒿甲醚乳剂具有更高的安全性和更低的复发率[47]。此外，$CD4^+$ T 细胞浸润和 Th1/Th17 通路均与玫瑰痤疮病变有关，提示适应性免疫是玫瑰痤疮的重要发病机制；青蒿素及其衍生物可抑制炎症反应，并通过调节血管生成相关的细胞信号通路以抑制血管生成。Yuan 等[19]研究发现，青蒿素可减少玫瑰痤疮模型小鼠病变部位 $CD4^+$ T 细胞、巨噬细胞及中性粒细胞浸润，抑制 CXCL10、CCL20、CCL2 及 CXCL2 等免疫细胞相关趋化因子的表达。在 HaCaT 细胞中，青蒿素能显著降低 LL37 诱导的炎症生物标志物表达。此外，青蒿素可抑制玫瑰痤疮模型小鼠的血管生成，并能抑制 LL37 诱导的人脐静脉血管内皮细胞迁移。

顾多多等[48]研究发现，肥大细胞在玫瑰痤疮发病机制中具有重要作用，证实肥大细胞稳定剂能抑制肥大细胞脱颗粒和炎症递质的释放，从而发挥治疗作用。青蒿素及其衍生物能稳定肥大细胞膜，提示青蒿素及其衍生物可能通过靶向肥大细胞以实现其对玫瑰痤疮的治疗作用。

3.4 皮肤光老化

长期慢性日光暴露会导致皮肤光老化，表现为表皮厚度改变、色素异质性增加、真皮弹力纤维变性、真皮胶原蛋白降解、真皮毛细血管扩张、皮肤角质形成细胞及黑色素细胞突变[49]。López-Otín 等[50]研究发现，慢性炎症是衰老及恶性肿瘤发生的元标志。慢性炎症在衰老过程中从多方面发挥作用，包括影响细胞功能和稳态、干扰细胞通信和信号转导、促进氧化应激以及影响基因表达等。

惠海英等[51]的研究表明，双氢青蒿素通过调节凋亡蛋白及细胞因子的表达对 UVB 致小鼠光损伤发挥保护作用。Tian 等[12]指出，青蒿琥酯对皮肤光老化有抑制作用。青蒿琥酯可抑制 UVB 照射所致的 HaCaT 细胞衰老、细胞内活性氧生成、p16INK4a 表达和凋亡，促进增殖以及超氧化物歧化酶和 β-catenin 表达，且青蒿琥酯对正常细胞无毒性作用。青蒿琥酯能改善各类原因所致的细胞衰老、凋亡和氧化。

4 青蒿素及其衍生物在皮肤肿瘤治疗中的作用

皮肤肿瘤被认为是全球最常见的肿瘤类型，与其他疾病相比，皮肤肿瘤的患病率、死亡率均呈正增长[52]。青蒿素及其衍生物通过诱导肿瘤细胞生长周期阻滞、促进细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成和组织侵袭等方式实现抗肿瘤作用，并在脂溢性角化病（seborrheic keratoma）、黑色素瘤和皮肤鳞状细胞癌（skin squamous cell carcinoma，cSCC）等良恶性皮肤肿瘤中展现出良好的治疗潜力。

4.1 脂溢性角化病

脂溢性角化病是一种常见的皮肤良性肿瘤，患病率随年龄增长而升高，病因尚不明确[53]。一项开放、非随机、单中心研究纳入 11 例脂溢性角化病

患者以探究蒿甲醚凝胶的疗效[54]。所有患者选取 5 处位于胸部或上肢病灶，给予一日 2 次 3% 蒿甲醚凝胶外用，连续治疗 8 周，随后随访 4 周；同时，选取患者背部 3 处病灶，不作任何干预，以作对照。该研究采用研究者全局评估（investigator's global assessment，IGA）评分并测量其最大病灶长度来评估其临床治疗反应。结果显示，治疗 8 周后，31% 病灶的 IGA 评分达到 2 分及以上（临床相关）；在第 12 周，IGA 评分为极好应答（4 分）或完全清除（5 分）的病灶比例为 18%，IGA 评分≥ 2 分的病灶平均长度减少 51%。提示蒿甲醚具有改善脂溢性角化病的潜力。

4.2 黑色素瘤

皮肤恶性黑色素瘤是恶性度最高的肿瘤，平均生存时间为诊断后 6 ～ 10 个月[55]。Berköz 等[25]发现，青蒿琥酯在 5 μmol/L 的亚毒性剂量下通过诱导细胞凋亡抑制黑色素瘤细胞增殖。经青蒿琥酯处理的 A375 黑色素瘤细胞显示出对细胞外基质和Ⅳ型胶原的粘附抑制，从而减少黑色素瘤细胞的迁移、侵袭及集落形成。其机制还可能与抑制 STAT3 及 STAT3 相关蛋白表达有关，如基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-2、MMP-9、髓细胞白血病 -1、B 细胞淋巴瘤（B-cell lymphoma，Bcl）-xL、VEGF 和 Twist。此外，在 A375 细胞中过表达组成活性 STAT3 会减弱青蒿琥酯的抗增殖、促凋亡及抗侵袭作用。STAT3 可能是青蒿琥酯抑制黑色素瘤发展的关键通路[25]。

Yu 等[56]的研究结果提示，双氢青蒿素可抑制 B16F10 黑色素瘤细胞的增殖、迁移和集落形成。双氢青蒿素能显著降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达，增加促凋亡蛋白 Bcl 相关 X 蛋白的表达，从而激活线粒体凋亡。同时，双氢青蒿素还能显著抑制 STAT3 的磷酸化。此外，双氢青蒿素能减轻 BALB/c 小鼠黑色素瘤的严重程度及组织病理学变化，并以剂量依赖的方式抑制黑色素瘤的侵袭、迁移和集落形成。

4.3 cSCC

cSCC 是由源自表皮和附属器结构（包括毛囊皮脂腺和内分泌腺）的角质形成细胞的恶性增殖引起[57]。黑色素瘤缺乏因子（absent in melanoma，AIM）2 是一种典型的炎性小体感应受体，其主要功能是检测并响应细胞内异常的 DNA。既往研究显示，与正常皮肤相比，体内 cSCC 的 AIM2 信使 RNA 水平升高，下调 AIM2 会降低 cSCC 细胞的活力，引发细胞凋亡，从而抑制 cSCC 异种移植物的生长；此外，敲低 *AIM2* 会导致 MMP-1 和 MMP-13 的表达水平降低，削弱 cSCC 细胞的侵袭性，抑制 cSCC 异种移植血管化[58]。Wang 等[22]发现，双氢青蒿素可通过促进 A431 细胞的自噬抑制 AIM2 炎性小体通路及 NF-κB/HIF-1α/VEGF 通路，以实现其治疗作用。

5 结语

现有基础及临床研究均证实，青蒿素及其衍生物具有抗炎、抗纤维化、抗光老化及抗肿瘤等作用。青蒿素及其衍生物可能是通过调节免疫细胞功能、降低炎症因子水平以及调节细胞信号通路等方式对各种皮肤病发挥治疗作用。但目前有关青蒿素及其衍生物在皮肤病中应用的临床研究较少，需开展更多临床研究来证实青蒿素及其衍生物在人类皮肤病中的疗效。尚未有研究比较皮肤病治疗中不同青蒿素及其衍生物之间的疗效及作用机制的差异，亦需开展更多研究为青蒿素及其衍生物治疗皮肤病提供更精准的选择。

参考文献：

[1] Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype[J]. Allergol Int, 2022, 71(7): 14-24.

[2] Van de Kerkhof PC. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(7): 1778-1785.

[3] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression

accelerate the aging process in the skin[J]. Inflamm Res, 2022, 71(7-8): 817-831.

[4] Kalaora S, Nagler A, Wargo JA, *et al*. Mechanisms of immune activation and regulation: lessons from melanoma[J]. Nat Rev Cancer, 2022, 22(4): 195-207.

[5] 蒋沅岐, 董玉洁, 周福军, 等. 青蒿素及其衍生物的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(2): 599-608.

[6] 杨博, 孙毅凡, 雷瑶, 等. 青蒿素及其衍生物治疗疟疾的研究进展[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2021, 39(3): 393-402.

[7] Feng X, Cao S, Qiu F, *et al*. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L[J]. Pharmacol Ther, 2020, 216: 107650.

[8] Dai X, Zhang X, Chen W, *et al*. Dihydroartemisinin: a potential natural anticancer drug[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(2): 603-622.

[9] Chen GQ, Benthani FA, Wu J, *et al*. Artemisinin compounds sensitize cancer cells to ferroptosis by regulating iron homeostasis[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(1): 242-254.

[10] 张杰, 甘华, 刘瑾. UVB诱导人皮肤成纤维细胞改变后*β-catenin*基因表达水平的研究[J]. 西部医学, 2019, 31(1): 47-50.

[11] 饶美荣, 曾芬, 钟咪, 等. 原花青素抗UVB诱导皮肤成纤维细胞凋亡和氧化损伤的影响[J]. 中成药, 2022, 44(12): 4044-4049.

[12] Tian L, Ke D, Hong Y, *et al*. Artesunate treatment ameliorates ultraviolet irradiation-driven skin photoaging via increasing β-catenin expression[J]. Aging(Albany NY), 2021, 13(23): 25325-25341.

[13] 周董董, 陈丹丹, 邓小林, 等. 靶向Wnt/β-catenin信号通路的抗肿瘤活性分子研究进展[J]. 海南师范大学学报(自然科学版), 2023, 36(2): 223-229.

[14] Li J, Ji L, Chen J, *et al*. Wnt/β-catenin signaling pathway in skin carcinogenesis and therapy[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 964842.

[15] Wu X, Liu Y, Zhang E, *et al*. Dihydroartemisinin modulates apoptosis and autophagy in multiple myeloma through the P38/MAPK and Wnt/β-catenin signaling pathways[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6096391.

[16] Wang T, Wang J, Ren W, *et al*. Combination treatment with artemisinin and oxaliplatin inhibits tumorigenesis in esophageal cancer EC109 cell through Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Thoracic Cancer, 2020, 11(8): 2316-2324.

[17] Wang Y, Wang Y, You F, *et al*. Novel use for old drugs: The emerging role of artemisinin and its derivatives in fibrosis[J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104829.

[18] 魏强. 双氢青蒿素通过抑制角质形成细胞的增殖和促炎因子的产生改善小鼠银屑病样皮肤炎症[D]. 延边: 延边大学, 2021.

[19] Yuan X, Li J, Li Y, *et al*. Artemisinin, a potential option to inhibit inflammation and angiogenesis in rosacea[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109181.

[20] Bai XY, Liu P, Chai YW, *et al*. Artesunate attenuates 2, 4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by down-regulating Th17 cell responses in BALB/c mice[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 874: 173020.

[21] Yu H, Lin L, Zhang Z, *et al*. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209.

[22] Wang Y, Li Z, Teng M, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits activation of the AIM2 inflammasome pathway and NF-κB/HIF-1α/VEGF pathway by inducing autophagy in A431 human cutaneous squamous cell carcinoma cells[J]. Int J Med Sci, 2021, 18(12): 2705-2715.

[23] Philips R L, Wang Y, Cheon H, *et al*. JAK-STAT pathway at 30: much learned, much more to do[J]. Cell, 2022, 185(21): 3857-3876.

[24] Li T, Zeng Q, Chen X, *et al*. The therapeutic effect of artesunate on rosacea through the inhibition of the JAK/STAT signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(6): 8385-8390.

[25] Berköz M, Özkan-YIlmaz F, Özlüer-Hunt A, *et al*. Artesunate inhibits melanoma progression *in vitro* via suppressing STAT3 signaling pathway[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(2): 650-663.

[26] Jia L, Song Q, Zhou C, *et al*. Dihydroartemisinin as a putative STAT3 inhibitor, suppresses the growth of head and neck squamous cell carcinoma by targeting JAK2/STAT3 signaling[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147157.

[27] Wan Q, Chen H, Xiong G, *et al*. Artesunate protects against surgery-induced knee arthrofibrosis by activating Beclin-1-mediated autophagy via inhibition of mTOR signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 854: 149-158.

[28] Efferth T, Oesch F. The immunosuppressive activity of artemisinin – type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases[J]. Med Res Rev, 2021, 41(6): 3023-3061.

[29] Lin Z, Liu Y, Chen L, *et al*. Artemisinin analogue SM934 protects against lupus-associated antiphospholipid syndrome via activation of Nrf2 and its targets[J]. Sci China Life Sci, 2021, 64(10): 1702-1719.

[30] Liu W, Yan F, Xu Z, *et al*. Urolithin A protects human dermal fibroblasts from UVA-induced photoaging through NRF2 activation and mitophagy[J]. J Photochem Photobiol B, 2022, 232: 112462.

[31] Panieri E, Telkoparan-Akillilar P, Saso L. NRF2, a crucial modulator of skin cells protection against vitiligo, psoriasis, and cancer[J]. Biofactors, 2023, 49(2): 228-250.

[32] Ogawa T, Ishitsuka Y. The role of KEAP1-NRF2 system in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Antioxidants(Basel), 2022, 11(7): 1397.

[33] Yan Y, Yan G, Cao Z, *et al*. Single cell transcriptome profiling reveals cutaneous immune microenvironment remodeling by photodynamic therapy in photoaged skin[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1183709.

[34] Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, *et al*. Psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1301-1315.

[35] Chen L, Shen Z. Tissue-resident memory T cells and their biological characteristics in the recurrence of inflammatory skin disorders[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(1): 64-75.

[36] Qiu F, Liu J, Mo X, *et al*. Immunoregulation by artemisinin and its derivatives: a new role for old antimalarial drugs[J]. Front Immunol, 2021, 12: 751772.

[37] Chen Y, Yan Y, Liu H, *et al*. Dihydroartemisinin ameliorates psoriatic skin inflammation and its relapse by diminishing $CD8^+$ T-cell memory in wild-type and humanized mice[J]. Theranostics, 2020, 10(23): 10466-10482.

[38] 魏强, 金权鑫, 金琳博, 等. 双氢青蒿素通过抑制角质形成细胞的增殖和促炎因子的产生改善小鼠银屑病样皮肤炎症[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(5): 543-548.

[39] Huang ZZ, Xu Y, Xu M, *et al*. Artesunate alleviates imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis in BALB/c mice[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105817.

[40] 贾钰莹, 姚萍萍, 蒋柱燕, 等. 基于网络药理及分子对接预测青蒿素对银屑病的作用机制[J]. 免疫学杂志, 2023, 39(6): 546-552.

[41] Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 148(4): 927-940.

[42] Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis[J]. Lancet, 2020, 396(10247): 345-360.

[43] 梁玉娟. 青蒿琥酯对2,4-二硝基氯苯(DNCB)诱导建立的特应性皮炎小鼠模型的作用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.

[44] 薛雪, 董哲宇, 邓愉, 等. 双氢青蒿素通过调节肥大细胞浸润减轻小鼠特应性皮炎[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(10): 1480-1487.

[45] Van Zuuren EJ, Arents BWM, van der Linden MMD, *et al*. Rosacea: new concepts in classification and treatment[J]. Am J Clin Dermatol, 2021, 22(4): 457-465.

[46] Yoon SH, Hwang I, Lee E, *et al*. Antimicrobial peptide LL-37 drives rosacea-like skin inflammation in an NLRP3-dependent manner[J]. J Invest Dermatol, 2021, 141(12): 2885-2894.

[47] Wang GJ, Gao XY, Wu Y, *et al*. Evaluation of the efficacy and tolerance of artemether emulsion for the treatment of papulopustular rosacea: a randomized pilot study[J]. J Dermatol Treatment, 2019, 30(8): 809-812.

[48] 顾多多, 潘婼芯, 张悦, 等. 肥大细胞及其稳定剂在玫瑰痤疮发病机制及治疗研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2023, 39(6): 451-455.

[49] Guan LL, Lim HW, Mohammad TF. Sunscreens and photoaging: a review of current literature[J]. Am J Clin Dermatol, 2021, 22(6): 819-828.

[50] López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, *et al*. Meta-hallmarks of aging and cancer[J]. Cell Metabolism, 2023, 35(1): 12-35.

[51] 惠海英, 吴娜, 孙晶莹, 等. 双氢青蒿素对UVB照射小鼠皮肤损伤的光保护作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(10): 1061-1064.

[52] Sajadimajd S, Bahramsoltani R, Iranpanah A, *et al*. Advances on natural polyphenols as anticancer agents for skin cancer[J]. Pharmacol Res, 2020, 151: 104584.

[53] Barthelmann S, Butsch F, Lang BM, *et al*. Seborrheic keratosis[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2023, 21(3): 265-277.

[54] Härtel A, Jung T, Carter RS. Artemether for topical use in patients with seborrhoeic keratosis[J]. Br J Dermatol, 2018, 179(5): 1225-1226.

[55] Wong HN, Lewies A, Haigh M, *et al*. Anti-melanoma activities of artemisone and prenylated amino-artemisinins in combination with known anticancer drugs[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 558894.

[56] Yu R, Jin L, Li F, *et al*. Dihydroartemisinin inhibits melanoma by regulating CTL/Treg anti-tumor immunity and STAT3-mediated apoptosis via IL-10 dependent manner[J]. J Dermatol Sci, 2020, 99(3): 193-202.

[57] Chang MS, Azin M, Demehri S. Cutaneous squamous cell carcinoma: the frontier of cancer immunoprevention[J]. Annu Rev Pathol, 2022, 17(1): 101-119.

[58] Farshchian M, Nissinen L, Siljamäki E, *et al*. Tumor cell-specific AIM2 regulates growth and invasion of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(28): 45825-45836.

（编辑：王　佳）

