

POLIDATINA E DERMATITE ATOPICA DELL'ADULTO: STUDIO CLINICO

Giuseppe Maria Izzo, M.D.¹; Giovanni Suffritti, M.D.²

¹ Dermatologo, Napoli, Italia; ² Research & Development di Ghimas, Casalecchio Bologna, Italia

Riassunto

Questo nostro studio clinico riporta i risultati di una sperimentazione effettuata su 128 pazienti affetti da dermatite atopica del volto, del tronco e degli arti, di grado moderato-severo.

A 64 di essi (con età media di $35,73 \pm 1,03$ anni – range $18 \div 52$; 33 maschi e 31 femmine) abbiamo prescritto un topico in crema e un detergente a base di polidatina, mentre ad altri 64 (con età media di $35,75 \pm 1,37$ anni – range $16 \div 58$; 12 maschi e 8 femmine) abbiamo aggiunto un integratore a base di polidatina in compresse da 40 mg.

Abbiamo voluto in tal modo valutare l'efficacia della polidatina sia per uso solo topico sia in abbinamento con la terapia sistemica, per confermare quanto già osservato in una nostra precedente esperienza.

Introduzione

In Italia l'informazione e la raccolta di dati epidemiologici sulla dermatite atopica sono ancora insufficienti, soprattutto nei soggetti con una forma grave, che rappresentano una minoranza. Per comprendere la portata dei problemi, causati dalla dermatite atopica, vale la pena di rifarsi a un sondaggio americano condotto su oltre 500 pazienti adulti affetti da questa malattia in forma moderata o severa. In oltre il 50% dei casi, la malattia ha avuto un impatto negativo sulla vita quotidiana. La maggioranza dei casi ha cambiato il proprio stile di vita per gestire la malattia, ad esempio scegliendo una carriera che limita le interazioni con altre persone. E ancora, la metà dei pazienti ha lamentato che la malattia ha minato la sicurezza in se stessi o che determinava problemi a riposare. Il 28% è ansioso in ragione della propria dermatite atopica, mentre il 23% delle persone si è detto addirittura depresso (in alcuni casi il paziente arriva a tentare il suicidio). Il 20%, infine, ha confessato che la malattia ha avuto effetti negativi sulla capacità di mantenere la propria occupazione.

Purtroppo le cause che scatenano la dermatite atopica non sono state ancora ben comprese, e la malattia può colpire davvero chiunque. Si manifesta con eruzioni cutanee e prurito che diviene insopportabile, tanto da provocarsi graffi e lacerazioni. Si formano delle croste spesso sanguinanti. Dal prurito si passa poi al dolore.

Chi soffre di dermatite atopica, anche in forma grave, commette spesso errori legati alla scarsa conoscenza della patologia o anche, purtroppo, alla disperazione. Alcuni di questi errori consistono nel sottoporsi a frequenti docce. Ci si lava in maniera eccessiva, senza considerare che l'acqua secca molto la pelle e quindi può avere un effetto negativo.

Dopo ogni doccia sarebbe bene idratarsi in maniera adeguata.

Alcuni pazienti non usano una giusta quantità di crema o spesso usano prodotti dannosi. Per la dermatite atopica il problema non è quantitativo ma qualitativo. E anche un uso eccessivo di creme può essere un errore. Spesso c'è un abuso di corticosteroidi topici che, se usati impropriamente o troppo a lungo, possono produrre effetti indesiderati.

Sulla base di quanto è emerso dagli studi dei ricercatori sulle promettenti capacità antiinfiammatorie della polidatina⁽¹⁾, se ne è testata l'efficacia di un trattamento in soggetti affetti da dermatite atopica di grado moderato-severo, in forme che persistenti le cui manifestazioni erano più frequentemente secche, estremamente pruriginose, con cute ispessita e lichenificata.

Polidatina

Gli stilbeni vegetali sono della famiglia delle fitoalexine, capaci di interagire con le strutture biologiche attivando processi di riparazione e meccanismi difensivi.

La polidatina è il glucoside del resveratrolo, di cui è nota la potente azione antiradicali liberi^[3].

Rispetto a esso, la polidatina ha molti vantaggi:

- Maggiore resistenza all'ossidazione enzimatica
- Penetra nella cellula tramite i trasportatori di glucosio

(1) POLIDAL, prodotto da GHIMAS S.p.A. su licenza GLURES S.r.l. – spin off accademico dell'Università Ca' Foscari di Venezia, è il risultato di ricerca italiana anche con contributo MIUR (ai sensi del D. Legs n°297/1999) con licenza brevettuale MISE 0001388133

➤ Per la sua idrosolubilità, viene assorbita totalmente

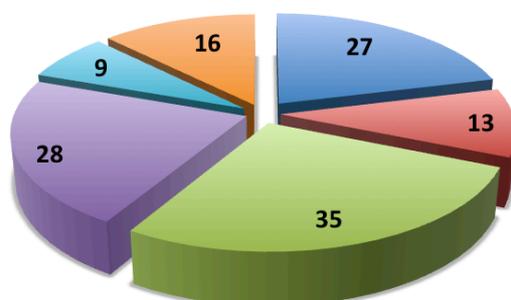
Ne consegue una biodisponibilità della polidatina 4 – 5 volte superiore a quella del resveratrolo, con una totale assenza degli effetti collaterali a livello intestinale (diarrea) determinati da elevati quantitativi di resveratrolo [1, 3, 13, 17].

Una quota di polidatina, una volta all'interno della cellula si trasforma in resveratrolo per la presenza di glicosidasi, con diffusione nei vari organi e apparati [7].

La polidatina per la sua attività antiradicali liberi e antiossidante inibisce la perossidazione lipidica che porta alla distruzione dei lipidi di membrana e determina la formazione di LDL modificate (fondamentali nella genesi degli ateromi), riducendo l'indice aterogenico, quindi con un'azione cardioprotettiva [4].

Importante è anche l'attività antinfiammatoria tramite la modulazione della produzione di acido nitrico e di citochine, sia regolatorie sia pro-infiammatorie [2, 12, 18, 19].

La polidatina è inoltre capace di mantenere anche in corso di infiammazione cutanea la produzione di beta-defensine, che normalizzano il processo infiammatorio e aumentano le difese immunitarie della pelle [5, 8, 10, 11, 14, 15, 16].



Nella prima visita è stato valutato, insieme con un'approfondita anamnesi, il quadro clinico soggettivo e oggettivo della dermatite atopica, con particolare riferimento a prurito, rossore, xerosi, lichenificazione cutanea e lesioni eczematose.

Sono stati valutati i sintomi con una scala di valutazione semi-quantitativa (0 – assente; 1 – presente di grado medio; 2 – presente di grado elevato).

I pazienti sono stati suddivisi in base al trattamento in due gruppi di pari composizione:

• **gruppo Polidatina topica** – i pazienti hanno utilizzato per due settimane (mattina e sera)

Infine l'azione antimutagenica e antitumorale, che si svolge attraverso meccanismi molecolari che coinvolgono componenti del ciclo cellulare, sia molecole che regolano l'apoptosi, sia molecole che regolano l'angiogenesi e la progressione delle metastasi [6, 9].

In questo studio clinico aperto e non controllato eseguito in un centro specializzato in dermatologia a Napoli abbiamo valutato l'efficacia della polidatina sia per l'uso topico che in combinazione con la terapia sistemica. Tutti i soggetti hanno fornito un consenso informato scritto per il trattamento, in conformità con le linee guida etiche della dichiarazione di Helsinki e le successive modifiche.

Materiali e metodi

Sulla base di quanto è emerso da precedenti studi, si è testata l'efficacia di un trattamento con polidatina di un campione di 128 pazienti, di età variabile fra i 18 e i 58 anni, 67 maschi e 61 femmine, con dermatite atopica di grado moderato-severo, a livello delle braccia (in 28 casi), del cavo popliteo (in 16 casi), del collo (in 27 casi), dei polsi (in 13 casi), retroauricolare (in 9 casi) e del volto (in 35 casi).

soltanto una crema a base di polidatina all'1,5% o una crema fluida a base di polidatina allo 0,8% (da usare in relazione all'area della superficie da trattare) in formulazioni adatte a soggetti che non tollerano sostanze allergeniche e iper-reattivi quali gli atopici, accompagnata da un detergente contenente la molecola alla concentrazione dello 0,2%.

• **gruppo Polidatina topica e sistemica** – i pazienti hanno utilizzato i medesimi topici per due settimane e hanno assunto per due mesi un integratore alimentare in compresse da 40 mg di polidatina (alla posologia di due compresse al giorno).

Il tipo di trattamento - solo dermo-cosmetici a base di polidatina o in combinazione con un integratore alimentare a base di polidatina - è stato assegnato in modo randomizzato secondo l'arruolamento dei casi.

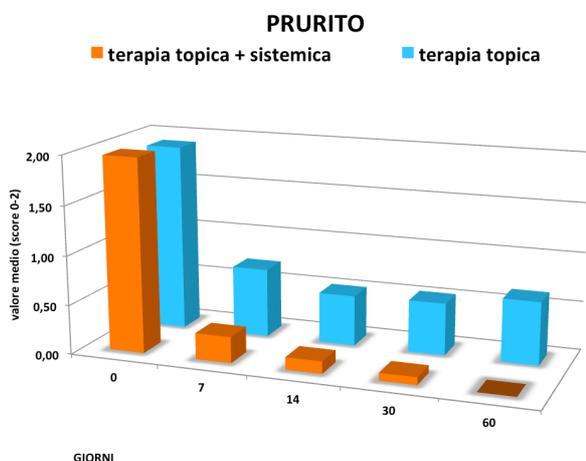
Durante la durata dello studio, tutti i pazienti hanno garantito di non utilizzare in aree con dermatite atopica altri prodotti dermocosmetici, altri tipi di sapone o detergente o altri integratori diversi dai prodotti di prova.

Dopo 7, 14, 30 e 60 giorni i pazienti sono stati rivisti, per valutare l'evoluzione dei parametri di valutazione.

Dopo 30 e 60 giorni è stato espresso un giudizio complessivo di efficacia del trattamento sia da parte del paziente sia del medico (0 – totalmente inefficace, fino a 10 – eccellente efficacia).

Valutazione dei risultati

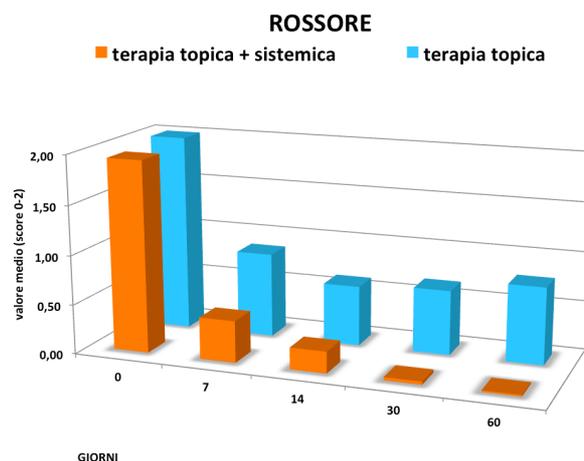
Tutti i pazienti nel corso dello studio hanno mostrato un'evidente riduzione delle lesioni e dei sintomi, con significatività statistica della variazione già dal primo controllo dopo una settimana. Si segnala in ogni modo un andamento differente nei due gruppi di trattamento.



Nel gruppo dei pazienti che hanno utilizzato il solo prodotto topico, il prurito è andato scemando con una diminuzione della gravità mediamente del 63% già dopo i primi sette giorni di trattamento e del 73% dopo 14 giorni. Va però segnalato che ai controlli successivi si è notata un'inversione di tendenza con una lieve ripresa dell'intensità di prurito in 2 pazienti su 64 dopo 14 giorni, in 4 pazienti su 64 dopo 30 giorni e in 8 pazienti su 64 dopo 60 giorni.

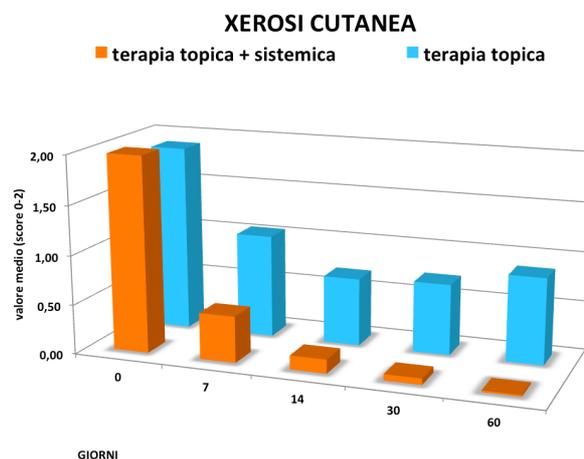
L'efficacia della terapia combinata topica e generale con polidatina nel **gruppo Polidatina topica e sistemica** è dimostrata dalla brusca riduzione del

prurito, il più temibile sintomo soggettivo della dermatite atopica, che origina o peggiora le lesioni cliniche tipiche della dermatosi. Il calo è stato dell'87% dopo 7 giorni, del 94% e del 96% dopo 14 e 30 giorni (solamente in alcuni casi permaneva un lieve prurito, precisamente in 8 pazienti dopo 14 giorni e in 5 dopo 30 giorni). Dopo 60 giorni nessun paziente lamentava prurito.



Anche l'eritema è diminuito in tutti i pazienti trattati topicamente con POLIDAL crema e detergente. Anche questo parametro ha mostrato un andamento bifasico con calo fino al 14° giorno e successivo lieve incremento, precisamente il rossore era presente nel 43% a 7 giorni, nel 30% a 14 giorni, nel 33% a 30 giorni e nel 39% a 60 giorni.

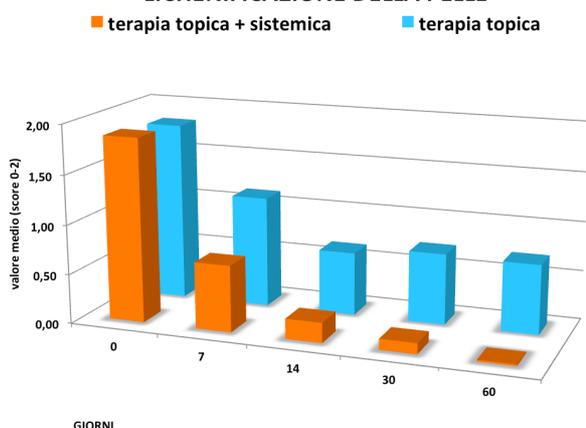
A conferma di quanto abbiamo riferito per il precedente parametro, nel gruppo di pazienti che hanno utilizzato la terapia combinata, l'eritema è diminuito rapidamente -78% a 7 giorni, -89% a 14 giorni, -98% a 30 giorni e -99% a 60 giorni (solamente in 2 casi permaneva un lieve eritema dopo 30 giorni e in 1 dopo 60 giorni).



La secchezza della cute è andata gradualmente riducendosi nella maggioranza dei pazienti che hanno usato il solo prodotto topico. Si nota ancora l'andamento bifasico con calo fino al 14° giorno e successivo lieve incremento, precisamente la xerosi cutanea presente nel 55% a 7 giorni, nel 36% a 14 giorni, nel 38% a 30 giorni e nel 46% a 60 giorni.

Nel **gruppo Polidatina topica e sistemica** la xerosi cutanea ha subito una netta riduzione d'intensità, fino a scomparire quasi totalmente (solamente un paziente presentava una lieve secchezza cutanea dopo 60 giorni).

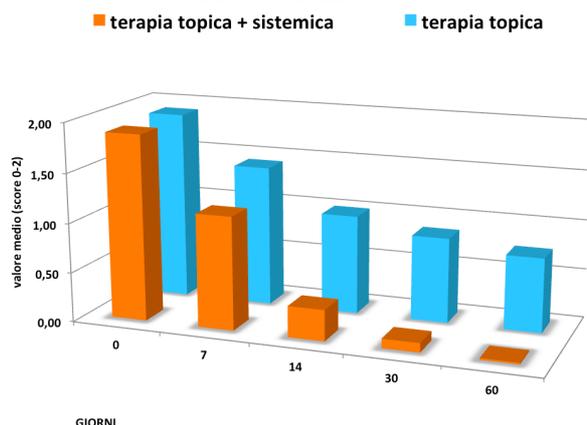
LICHENIFICAZIONE DELLA PELLE



In tutti i pazienti del **gruppo Polidatina**, la texture della cute è andata migliorando, apparendo molto meno ispessita e lichenificata. La diminuzione della gravità è stata mediamente del 38% dopo i primi sette giorni di trattamento e del 65% dopo 14 giorni. Va però segnalato che ai controlli successivi si è notata un'inversione di tendenza con stazionarietà del livello raggiunto.

Anche l'ispessimento della cute è andato ridimensionandosi nel gruppo dei casi trattato con l'associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse, con riduzione del 64% a 7 giorni, del 89% a 14 giorni, del 94% a 30 giorni e del 99% a 60 giorni (solamente in 1 caso permaneva una lieve lichenificazione cutanea dopo 60 giorni).

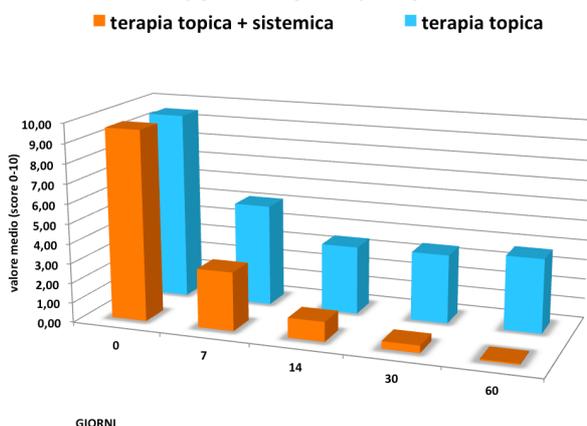
LESIONI ECZEMATOSE



Le lesioni eczematose nei pazienti che hanno utilizzato il solo prodotto topico sono gradualmente migliorate. Precisamente le lesioni eczematose erano presenti nel 75% a 7 giorni, nel 52% a 14 giorni, nel 45% a 30 giorni e nel 39% a 60 giorni

Nel gruppo di pazienti che hanno utilizzato la terapia combinata, le lesioni eczematose sono diminuite rapidamente: -39% a 7 giorni, -83% a 14 giorni, -95% a 30 giorni e -99% a 60 giorni (solamente 1 caso mostrava lievi lesioni eczematose dopo 60 giorni).

SOMMATORIA SINTOMI

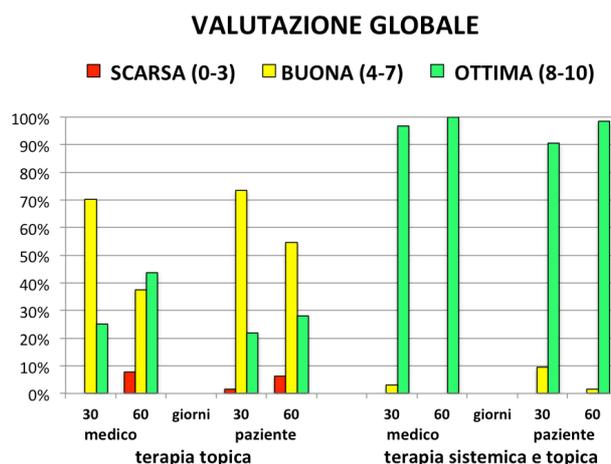
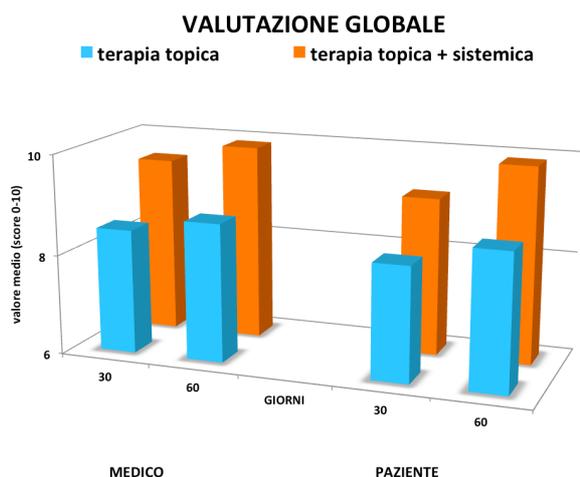


La variazione di tutti i segni e i sintomi conferma per i pazienti che hanno utilizzato il solo prodotto topico l'andamento bifasico di efficacia, con miglioramento fino al 14° giorno e successivo lieve peggioramento.

Nel gruppo dei casi trattato con l'associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse, invece, il miglioramento è stato graduale e progressivo.

Valutazione globale

Gli sperimentatori e i pazienti hanno espresso dopo 30 e 60 giorni un giudizio di efficacia generalmente simile, sebbene quello del paziente sia stato più critico.



Per gruppo dei casi trattati con la sola terapia topica sia il medico sia il paziente, dopo trenta e sessanta giorni di trattamento, ha espresso un giudizio di valutazione **molto buono** (punteggio da 8 a 10) nel 22-25% dei casi dopo trenta giorni e nel 28-44% dei casi dopo sessanta giorni di trattamento, **buono-sufficiente** (punteggio da 4 a 7) nel 70-73% dei casi dopo trenta giorni e nel 38-55% dei casi dopo sessanta giorni di trattamento, **insufficiente-scarso** (punteggio da 0 a 3) nel 0-2% dei casi dopo trenta giorni e nel 6-8% dei casi dopo sessanta giorni di trattamento.

Nei pazienti trattati con l'associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse, invece, la valutazione complessiva è stata generalmente ottima.

Si nota che mediamente i giudizi espressi da medico e paziente nel gruppo del trattamento topico sono stati

significativamente inferiori a quelli espressi nel gruppo di pazienti sottoposti al trattamento combinato POLIDAL topico + POLIDAL compresse.

Ciò conferma che la polidatina per uso topico sia efficace nel trattamento della dermatite atopica nell'adulto, ma che sia necessaria, per ottimizzare e prolungare nel tempo il risultato ottenuto, un'integrazione con la stessa molecola per via sistemica.

Tutti i pazienti sottoposti a trattamento con polidatina, sia per via topica sia per quella sistemica, non hanno segnalato effetti collaterali.

Discussione

I due gruppi di pazienti sono risultati confrontabili sia per sesso, età, peso, altezza, sia per tipologia di malattia (diagnosi e durata della dermatite atopica).

| | Terapia topica | Terapia sistemica e topica | Confronto tra gruppi |
|---|----------------|----------------------------|----------------------|
| Sesso | 33 M – 31 F | 34 M – 30 F | N.S. (*) |
| Età (anni) | 35,73 ± 1,03 | 35,75 ± 1,37 | N.S. (**) |
| Peso (Kg) | 65,11 ± 1,31 | 64,56 ± 1,47 | N.S. (**) |
| Altezza (cm) | 165,66 ± 1,20 | 168,36 ± 1,58 | N.S. (**) |
| Dermatite atopica delle braccia | 11 casi | 17 casi | N.S. (*) |
| Dermatite atopica del cavo popliteo | 8 casi | 8 casi | |
| Dermatite atopica del collo | 13 casi | 14 casi | |
| Dermatite atopica dei polsi | 8 casi | 5 casi | |
| Dermatite atopica retroauricolare | 8 casi | 1 caso | |
| Dermatite atopica del volto | 16 casi | 19 casi | |
| Durata della dermatite atopica (giorni) | 67,38 ± 6,87 | 58,11 ± 6,15 | N.S. (**) |

(*) – Test χ^2 ; (**) – T di Student a coppie

Dai dati raccolti l'intensità dei segni e dei sintomi della dermatite atopica ha evidenziato una riduzione sia nel gruppo dei trattati con la sola terapia topica sia in quelli che hanno utilizzato il trattamento combinato sistemico e topico. Appare evidente però una costante differenza tra i due gruppi. Nel gruppo trattato con la terapia topica l'andamento è stato bifasico (riduzione e poi stazionarietà o aumento), nel gruppo con trattamento associato, invece, la riduzione è stata rapida e progressiva, fino alla quasi totale scomparsa dei segni e dei sintomi.

In particolare, nel gruppo del trattamento topico il miglioramento è cessato proprio dopo 14 giorni, al termine della terapia topica e la sintomatologia è ricomparsa sebbene in modo lieve nei successivi 45 giorni di osservazione.

Tutto ciò indica che in questi casi di dermatite di grado moderato-severo la sola terapia topica non è stata totalmente risolutiva, mentre l'associazione con la terapia sistemica ha determinato il completo controllo della sintomatologia inizialmente presente. Ne consegue che il trattamento topico pur dimostrandosi efficace, specialmente nei casi con malattia più grave deve essere associato con quello sistemico per ottenere e per mantenere a lungo ottimi risultati.

Considerazioni conclusive

I cheratinociti non sono solo i sensori primari di condizioni di stress, ma anche i principali attori della risposta molto complessa che nella pelle porta al reclutamento orchestrato e all'attivazione delle cellule immunitarie, dei fibroblasti e delle cellule vascolari, che sono coinvolti nella risposta infiammatoria e nella guarigione della ferita. Il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) situato sulla membrana cellulare dei cheratinociti è una chiave di regolazione di numerosi processi essenziali alla base dello sviluppo della pelle, della sua omeostasi e della sua riparazione.

Il sistema EGFR è costituito da un gruppo di recettori di membrana associati alla tirosin-chinasi sia extracellulare sia citoplasmatica con intrinseca attività immunostimolante e pro-infiammatoria.

Il sistema EGFR è espresso attraverso tutti gli strati di epidermide umana con la maggiore presenza nello strato basale di cheratinociti epidermici.

La polidatina è in grado di normalizzare il sistema EGFR nei cheratinociti umani ^[14]. L'azione citoprotettiva della polidatina sui cheratinociti stressati è documentata *in vitro* non solo dalla riduzione della risposta infiammatoria, ma soprattutto dalla produzione da parte degli stessi

cheratinociti di β -defensine, proteine attive contro batteri, funghi e virus ^[16]. Lo studio dimostra che le defensine continuano a essere prodotte dai cheratinociti stressati se trattati con polidatina, mentre sotto stress normalmente i cheratinociti non sono più in grado di produrre defensine.

Il nostro studio conferma clinicamente, quindi, quanto già documentato *in vitro* sulle azioni della polidatina e documenta che l'applicazione di una crema a base polidatina si dimostra efficace nei segni della dermatite atopica, anche di grado moderato-severo, e che la doppia somministrazione, topica e sistemica, costituisce un efficace e sicuro supporto ai pazienti affetti da dermatite atopica, anche nelle sue forme più gravi, potendosi sostituire o utilmente accompagnare con le altre tipologie di trattamento, topico e sistemico, normalmente utilizzate nella cura delle dermatosi.

Consideriamo la polidatina pertanto una molecola veramente interessante che può essere utilmente impiegata sia in campo dermatologico, sia nella cura e nella prevenzione del foto-invecchiamento.

Sono necessari, secondo noi, altri studi clinici per valutare appieno i possibili utilizzi della molecola.

Riferimenti bibliografici

1. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, Booth TD, Crowell JA, Perloff M, Gescher AJ, Steward WP, Brenner DE. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16 (6): 1246-52.
2. Cui XY, Kim JH, Zhao X, Chen BQ, Lee BC, Pyo HB, Yun YP, Zhang YH. Antioxidative and acute anti-inflammatory effects of *Campsis grandiflora* flower. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103 (2): 223-8.
3. Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: a review of pharmacology and pharmacokinetics. *Pharm Biol.* 2013; 51 (11): 1347-54.
4. Fabris S, Momo F, Ravagnan G, Stevanato R. Antioxidant properties of resveratrol and piceid on lipid peroxidation in micelles and monolamellar liposomes. *Biophys Chem.* 2008; 135 (1-3): 76-83.
EP2087894A1 - Formulations comprising piceid and resveratrol able to prevent and inhibit lipid peroxidation - Brevetto europeo 11.02.2009
5. Fuggetta M, Mattivi F. The immunomodulating activities of resveratrol glucosides in humans. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2011; 3 (2): 81-90.
6. Fuggetta MP, D'Atri S, Lanzilli G, Tricarico M, Cannavò E, Zambruno G, Falchetti R, Ravagnan G. *In vitro* antitumour activity of resveratrol in human melanoma cells sensitive or resistant to temozolomide. *Melanoma Res.* 2004; 14 (3): 189-96.

7. Henry-Vitrac C, Desmoulière A, Girard D, Mérillon JM, Krisa S. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2006; 45 (7): 376-82.
8. Ishikawa T, Kanda N, Hau CS, Tada Y, Watanabe S. Histamine induces human beta-defensin-3 production in human keratinocytes. *Dermatol Sci*. 2009; 56 (2): 121-7.
9. Jeong ET, Jin MH, Kim MS, Chang YH, Park SG. Inhibition of melanogenesis by piceid isolated from *Polygonum cuspidatum*. *Arch Pharm Res*. 2010; 33 (9): 1331-8.
10. Kanda N, Watanabe S. Histamine enhances the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor via protein kinase α and extracellular signal-regulated kinase in human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2004; 122 (4): 863-72.
11. Kanda N, Watanabe S. Histamine enhances the production of human beta-defensin-2 in human keratinocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 293 (6): C1916-23.
12. Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by *in vitro* IL-17 modulation. *Inflammation*. 2012; 35 (1): 240-8.
13. Lv C, Zhang L, Wang Q, Liu W, Wang C, Jing X, Liu Y. Determination of piceid in rat plasma and tissues by high-performance liquid chromatographic method with UV detection. *Biomed Chromatogr*. 2006; 20 (11): 1260-6.
14. Pastore S, Lulli D, Fidanza P, Potapovich AI, Kostyuk VA, De Luca C, Mikhail'chik E, Korkina LG. Plant polyphenols regulate chemokine expression and tissue repair in human keratinocytes through interaction with cytoplasmic and nuclear components of epidermal growth factor receptor system. *Antioxid Redox Signal*. 2012; 16 (4): 314-28.
15. Potapovich AI, Lulli D, Fidanza P, Kostyuk VA, De Luca C, Pastore S, Korkina LG. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF κ B and AhR and EGFR-ERK pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011; 255 (2): 138-49.
16. Ravagnan G, De Filippis A, Carteni M, De Maria S, Cozza V, Petrazzuolo M, Tufano MA, Donnarumma G. Polydatin, a natural precursor of resveratrol, induces β -defensin production and reduces inflammatory response. *Inflammation*. 2013; 36 (1): 26-34.
17. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Jr., Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32: 1377-82.
18. Yang B, Li JJ, Cao JJ, Yang CB, Liu J, Ji QM, Liu ZG. Polydatin attenuated food allergy via store-operated calcium channels in mast cell. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (25): 3980-9.
19. Yuan M, Li J, Lv J, Mo X, Yang C, Chen X, Liu Z, Liu J. Polydatin (PD) inhibits IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis in mice by stabilizing mast cells through modulating Ca^{2+} mobilization. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012; 264 (3): 462-9.