

## 松樹皮提取物 (Pine bark Extract)

含有“**低聚合原花青素(OPCs)**”，

低聚合原花青素 (Oligomeric Proantho Cyanidins, OPCs) 是原花青素 (procyanidine) 中分子量較小的一類，更容易被人體吸收，從而更好地發揮作用。

現代社會中的各種因素，如大氣污染、電子輻射、垃圾食品，以及人們不健康的生活方式，如吸煙、酗酒、熬夜等，這些都可以造成體內過多地產生自由基，**自由基會傷害人體**的各個層面，如皮膚、血管、和其他組織器官；在微觀層面它傷害細胞，引起細胞功能障礙，甚至引起細胞遺傳物質 DNA 的損傷和突變，引起嚴重後果。



Pine Bark Extract 中的 OPCs 具有強大的抗氧化能力，能夠有效清除自由基，它的**抗氧化能力比傳統抗氧化物質——維他命 C 高 20 倍；比維他命 E 高 50 倍**。另外 OPCs 能令維他命 C、E 的更好地發揮效用，可增強維生素 C 的功效，延長維生素 C 在人體內發生功效的時間。Pine Bark Extract 具有**增強肌膚彈性、淡斑、減少皺紋；保護心血管健康；天然抗炎，舒緩敏感反應，改善鼻敏感和哮喘症狀；減少下肢腫脹，改善靜脈曲張的症狀；保護視力；穩定血糖等多種功效**。

### A. Pine Bark Extract 對皮膚功效



**Pine Bark Extract 能保護皮膚膠原蛋白和彈性蛋白**

Pine Bark Extract 能夠與皮膚的膠原蛋白和彈性蛋白緊密結合[Grimm et al., 2004]，並**保護膠原蛋白和彈性蛋白免受酶降解**。因而有利於保持皮膚的彈性，令鬆弛的皮膚變得緊緻細膩，預防和減少皺紋，從而發揮抗衰老的功效。

**Pine Bark Extract 增加皮膚彈性**

一項 62 名女性參與的「雙盲、安慰劑對照研究」中 (Double-blind, Placebo-control Study)，服用 Pine Bark Extract 6 周後**皮膚彈性比服用安慰劑的對照組增加 9%**。連續服用 Pine Bark Extract 12 周，**皮膚的光滑性比服用安慰劑的對照組提高 6%**[Segger et al., 2004]。

**Pine Bark Extract 增強皮膚血液微循環**

Pine Bark Extract **增強血管內皮 (Vascular endothelium) 生成一氧化氮 (NO) 的能力**，NO 是幫助動脈擴張，令組織器官的血流供應達到最佳水平的重要介質 [Fitzpatrick et al., 1998]。因此服用 Pine Bark Extract 能**改善皮膚血液循環和供氧**[Belcaro et al., 2005]。改善皮膚血液循環能保證皮膚得到各種重要營養物質，以及更加良好的水分滋潤，排除廢物，維持皮膚活力，以及幫助皮膚損傷部位加快修復。

## Pine Bark Extract 具有天然抗炎作用，能減輕紫外線損傷，抗衰老



皮膚暴露於紫外線會增加氧自由基生成，氧自由基會破壞皮膚細胞和結締組織（connective tissue）。這個破壞過程能進一步激發免疫反應，活化的免疫細胞釋放更多的活性氧（reactive oxygen species, ROS）和基質金屬蛋白酶（MMP, matrix metalloproteinase），這些物質將進一步降解膠原蛋白和彈性蛋白，從而對皮膚造成損傷。Pine Bark Extract 能抑制炎症因子（NF-kB），從而控制免疫細胞的活化，發揮天然抗炎作用，從而保護皮膚。

臨床研究證實：健康志願者服用 Pine Bark Extract 能顯著抑制炎症因子 NF-kB 達 15% [Grimm et al., 2006]。健康志願者服用 Pine Bark Extract 能抑制紫外線暴露造成的炎症反應，從而減少紫外線造成的損傷[Saliou et al., 2001]。

在臨床試驗中，補充 Pine Bark Extract（1mg/ kg/ 日）4 周後，測定導致個體首次出現皮膚發紅所需的紫外線劑量（最小紅斑量；Minimal Erythema Dose, MED），結果顯示導致曬傷所需的紫外線劑量（MED）增加了 60%，也就是說補充 Pine Bark Extract 之後個體抵抗紫外線的能力提高了 60%。當 Pine Bark Extract 口服劑量增至每公斤體重 1.7mg/日，服用 4 周，MED 值增加了 85%（個體抵抗紫外線的能力提高了 85%）。

臨床研究顯示，口服 Pine Bark Extract 還能防止長期紫外線暴露引發的皮膚惡性腫瘤。這些結果說明 Pine Bark Extract 具有重要的光保護（photo-protective）和抗光老化作用（antiphotageing）。

## Pine Bark Extract 天然美白

體外試驗顯示 Pine Bark Extract 能抑制黑色素細胞的酪氨酸激酶（tyrosine kinase），從而減少皮膚黑色素生成 [Yasumuro et al., 2006]。臨床研究證實 Pine Bark Extract 能有效減少人體皮膚色素沉著區域。

科學研究發現：氧化應激（Oxidative stress）產生的自由基會導致皮膚過度產生色素沉著（黃褐斑或黑斑）。Pine Bark Extract 能夠有效清除自由基，從而減少色斑的形成。在一項臨床研究中：給予 30 名女性口服 Pine Bark Extract 一個月後皮膚色素沉著區域的面積減少了 37% [Ni et al., 2002]。更重要的是，參與試驗的女性的平均色素沉著密度降低了 22%（即減淡 22%）。該試驗中，使用 Pine Bark Extract 能美白皮膚，且不產生副作用。



## Pine Bark Extract 具有卓越的抗氧化、清除自由基的能力

實驗室數據和人體臨床試驗都表明 Pine Bark Extract 是強效抗氧化劑 [Chida et al., 1999]。Pine Bark Extract 能中和多種氧自由基。而且它能防止維生素 C、E 發生氧化作用，並能將氧化後的維生素 C 再回復到生物活性形式[Rohdewald, 2002]。臨床研究中，給予 25 名志願者口服 Pine Bark Extract 3 周，**血液氧自由基吸收能力 (ORAC)** 顯著增加 40% [Deveraj et al., 2002]。

Pine Bark Extract 是非常好的護膚補充劑，能為皮膚提供廣泛的經臨床證實的健康益處。

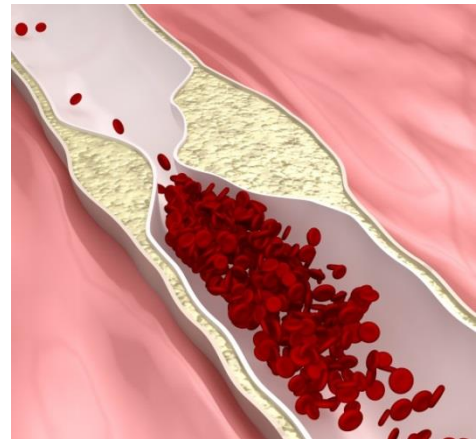
- 抗氧化性
- 增加皮膚彈性
- 天然抗炎活性
- 改善皮膚血液循環
- 抗光老化和防曬
- 降低皮膚色素沉著(淡斑)

### 參考文獻

- Belcaro G et al. Venous ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with local use of Pine bark extract. *Angiology* 56: 699-705, 2005.
- Blazsó G et al. Pine bark extract accelerates wound healing and reduces scar formation. *Phytother Res* 18: 579-581, 2004.
- Chida M et al. In vitro testing of antioxidants and biochemical end-point in bovine retinal tissue. *Ophthalmic Res* 31: 407-415, 1999.
- Devaraj S et al. Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. *Lipids* 37: 931-934, 2002.
- Fitzpatrick et al. Endothelium-dependent vascular effects of Pine bark extract. *J Cardiovas Pharmacol* 32: 509-515, 1998.
- Grimm T et al. Antioxidant activity and inhibition of matrix-metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract. *Free Rad Biol Med* 36: 811-822, 2004.
- Grimm T et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract. *J Inflamm* 3: 1-15, 2006.
- Segger D et al. Supplementation with Evelle improves skin smoothness and elasticity in a double-blind, placebo-controlled study with 62 women. *J Dermatol Treat* 15: 222-226, 2004.
- Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract, a herbal medication with a diverse pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40(4): 158-168, 2002.
- Saliou C et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Rad Biol Med* 30: 154-160, 2001.
- Yasumuro M et al. Inhibition of melanogenesis by pine bark extract containing procyanidins. Manuscript in preparation 2006.

## B. Pine Bark Extract 保護心血管系統

高血壓、高血脂、炎症、高血糖，以及血小板活性異常升高是危害心血管健康的五大風險因素。Pine Bark Extract 能夠令血管內皮細胞產生 NO 的功能正常化（NO 能夠舒張血管）、血壓和血小板功能正常化，以及改善血脂和血糖值，從而緩解潛在的心血管健康風險因素。臨床研究表明，Pine Bark Extract 可有效促進心血管健康。研究中包括了健康人群，以及處於高風險狀態的人群，還研究了 Pine Bark Extract 作為輔助藥物對正在服用心血管處方藥物的人群的作用。



### Pine Bark Extract 可幫助舒張血管

大多數心血管疾病患者血管舒張功能障礙（高血壓）是因為血管內皮生成一氧化氮（Nitric Oxide, NO），一種舒張血管的物質的功能障礙。NO 由血管內皮細胞合成，它穿過血管壁進行擴散，並最終作用於血管平滑肌中的特定受體，令平滑肌鬆弛，血管擴張。此外，一氧化氮還可降低血小板聚合的傾向，進而防止血栓形成。年齡增長、高血壓、動脈粥樣硬化、糖尿病等多種因素可導致內皮細胞合成 NO 的能力降低，導致慢性血管收縮，血壓升高，血流不順暢、增加血栓形成的風險。**Pine Bark Extract 提高內皮細胞中一氧化氮合酶（Endothelial Nitric Oxide Synthase, eNOS）的活性，令身體可以更加有效地利用 L-精氨酸（L-arginine）合成一氧化氮（NO），從而達到舒張血管，預防血栓形成的作用。**

### Pine Bark Extract 可提升心血管疾病患者的血管內皮功能

一項在冠狀動脈疾病患者中進行的「雙盲、安慰劑對照、交叉研究」（Double-blind, Placebo control, Cross-over experiment）表明，服用 Pine Bark Extract 令血管內皮功能有明顯提升 [Enseleit et al., 2010]。研究中使用 Pine Bark Extract 的患者的血管舒張量增加了 33%。因此使用 Pine Bark Extract 作為心血管疾病的輔助治療有助於恢復機體的血管舒張功能，降低和穩定血壓。

### Pine Bark Extract 可令血壓正常化



多數情況下，血管內皮功能的減退是血壓升高的重要原因。使用 Pine Bark Extract 令內皮功能的改善，能增加血管舒張能力。在一項「雙盲、安慰劑對照、交叉研究」（Double-blind, Placebo control, Cross-over experiment）中，研究者以尚未服用高血壓藥物的臨界性高血壓患者為研究對象，探討 Pine Bark Extract 對他們的作用。結果顯示使用 Pine Bark Extract 進行 8 周治療後可有效降低患者血壓 [Hosseini et al, 2001]。

研究者進一步以正在使用藥物硝苯地平（Nifedipine，20mg/天）進行治療的高血壓患者為研究對象，測試了 Pine Bark Extract 對這些患者的作用。患者在服用硝苯地平的同時服用了 Pine Bark Extract。研究者每隔兩周都對硝苯地平劑量進行調整，維持血壓低於 130mmHg。結果顯示 60% 的患者在服用 Pine Bark Extract 後都可以在維持血壓在健康範圍的同時將服用硝苯地平的劑量降低一半 [Liu et al, 2004]。

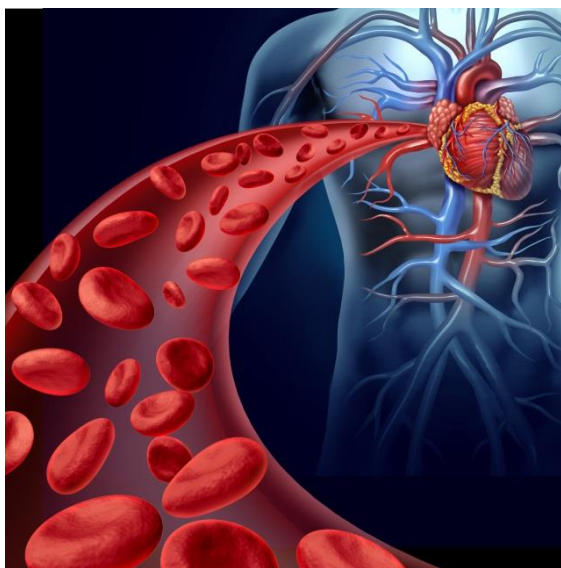
此外，Pine Bark Extract 還在患者身上表現出了顯著的修復受損內皮功能作用，表現在血管收縮內皮素-1（Vasoconstriction endothelin-1）顯著降低，而有助於血管舒張的 NO 和環前列腺素（Prostacyclin）則增加。

### Pine Bark Extract 可改善高血壓患者的腎功能和心血管風險指標 CRP 值

在高血壓患者中，腎功能損傷十分常見。所以除了降低血壓，保護腎功能也是高血壓管理和治療中的一個重要目標。

一項研究中，在之前未接受治療並伴有腎功能損傷早期跡象（以尿白蛋白水準升高作為判斷標準）的患者中，以 Pine Bark Extract 作為輔助藥劑並結合降血壓藥物雷米普利（Ramipril，一種血管張力素 I 型轉化酶抑制劑 ACE inhibitor，簡稱為 ACEI）進行六個月的治療 [Cesarone et al., 2010]。六個月後，僅服用雷米普利的患者血壓值為 123/88mmHg，而輔以服用 Pine Bark Extract 的患者血壓值為 119/83mmHg。同時服用 Pine Bark Extract 和雷米普利的一組患者 24 小時內尿白蛋白的量從基線值(研究開始時)的 91mg/日降至 39mg/日，而僅服用雷米普利的一組患者僅由 87mg/日降至了 64mg/日。Pine Bark Extract 能帶來腎功能的提升和明顯增加腎臟皮質血液流速（相比于僅服用雷米普利一組）。用藥六個月後，服用 Pine Bark Extract 的患者心血管風險指標 C 反應蛋白 (C Reactive Protein, CRP) 從 2.2mg/dL 降至 1.1mg/dL，而僅服用雷米普利的一組 CRP 的下降則不明顯（從 2.1 mg/dL 降至 1.8mg/dL）。

### Pine Bark Extract 可改善糖尿病代謝綜合征患者的血壓和腎功能



糖尿病代謝綜合征的主要特性之一為高血壓。存在代謝綜合征的患者在服用 Pine Bark Extract 六個月後，肥胖、高血壓、高血糖、高膽固醇等參數大部分得到明顯改善 [Stuard et al., 2010]。相比於僅服用降血壓藥賴諾普利 (Lisinopril) 的對照組，同時服用 Pine Bark Extract 和賴諾普利的患者的血壓、糖化血紅蛋白 (HbA1c) 值、身體品質指數 (body mass index, BMI) 均明顯達到較為健康的水準，而且總血膽固醇值和 HDL 值也較為理想。患者的 24 小時尿白蛋白值降低和腎臟皮質血液流速改善說明：腎功能也得到了明顯的改善。

在一項關於 II 型糖尿病和高血壓患者（服用藥物為降血壓藥“賴諾普利”和降血糖藥物）的「雙盲、安慰劑對照研究」（Double-blind, Placebo control experiment）中，Pine Bark Extract 能明顯降低血壓，而且半數患者所需服用降血壓藥物的劑量也有減少 [Zibadi et al., 2008]。服用 Pine Bark Extract 的患者體內的血管收縮內皮素-1

（Vasoconstriction endothelin - 1）明顯降低，說明其血管內皮功能也得到了提升。另外，服用 Pine Bark Extract 的患者的尿白蛋白值明顯降低，腎功能改善。研究顯示 Pine Bark Extract 可令臨界性高血壓患者血壓趨於正常，且在作為標準高血壓治療輔助藥劑使用時，**Pine Bark Extract 可以進一步改善血壓值，從而可以對服用的降血壓藥物進行調整，減小劑量。**另外，服用 Pine Bark Extract 的患者血糖控制情況顯著改善。高血糖對心血管健康而言是一個巨大的威脅，而多項臨床試驗表明 Pine Bark Extract 能夠抑制十二指腸內的  $\alpha$  葡萄糖苷酶，從而延緩糖分在腸道內的吸收，以令血糖值趨於正常。

### 關於 Pine Bark Extract 所帶來血壓方面益處的臨床研究綜述

研究	患者用藥	Pine Bark Extract 益處	參考文獻
Hosseini (美國)	無	血壓從140/94降至133/92mmHg，降幅明顯	Nutr Res 2001
Yang (臺灣)	無	血壓從116/72降至112/70mmHg，降幅明顯	ActaObstetriciaetGynecol 2007
Liu (中國)	鈣通道阻滯劑	維持收縮壓 $\leq 130$ mmHg, 所需的原先藥物減少	Life Sci 2004
Zibadi (美國)	ACE抑制劑	所需的原先藥物減少，血壓有了進一步降低	Nutr Res 2008
Cesarone (義大利)	ACE抑制劑	在使用ACE抑制劑時聯合使用Pine Bark Extract可進一步降低血壓值	J Cardiovasc Pharmacol 2010
Stuard (義大利)	ACE抑制劑	在使用ACE抑制劑時聯合使用Pine Bark Extract可進一步降低血壓值	Panminerva Med 2010

### Pine Bark Extract 令血小板活性正常化，降低血栓形成風險

高血壓、動脈粥樣硬化和糖尿病都會造成血管壁損壞、內皮功能受損，進而導致血小板的聚集和活性增加，令血液凝固性增加，加上血液動力學變化等因素，容易造成血栓形成，堵塞血管（栓塞），造成心肌梗塞、腦梗塞(中風)等可能危害生命的嚴重問題發生。**Pine Bark Extract 令內皮產生一氧化氮(NO)增加，一氧化氮可顯著降低血小板活性，預防血栓形成，從而防治心腦血管疾病。**

吸煙者體內普遍存在血小板聚集和活性增加的情況，研究者比較了吸煙者服用 Pine Bark Extract 前後兩小時的血液參數。其結果清楚表明，僅使用 25mg 劑量的 Pine Bark Extract 也能夠令血小板活性的顯著降低 [Pütter et al., 1999]。進一步的研究表明，使用 Pine Bark Extract 可以抑制煙民血小板中血栓素(thromboxane)的釋放，令其恢復到健康人群的水準 [Araghi-Niknamet al., 1999]。

在試驗中，**Pine Bark Extract 在控制血小板活性方面表現出了與阿司匹林相同的效果** [Pütter 等，1998]。與此同時，使用 Pine Bark Extract 不會導致增加出血傾向和胃腸道潰瘍等副作用，而使用阿司匹林常出現增加出血傾向、出血時間延長等副作用。

一項研究用 Pine Bark Extract 對存在血栓風險的 200 名受試者進行了測試 [Belcaro et al.,2004]。受試者在長途旅行期間，均保持坐姿超過 8 小時，這會導致腿部靜脈血液聚集（包括血瘀症狀），在某些人身上甚至會造成血栓形成。結果表明，未服用 Pine Bark Extract 的 97 名受試者中，共出現了 5 個（5.15%）過渡性血栓情況（Transitional Thrombosis）。與之相對的是，服用 Pine Bark Extract 治療的受試者在長途飛行中無一人出現血栓情況。

### Pine Bark Extract 可改善血脂狀況

目前為止，科學家已在五個臨床試驗中證實 Pine Bark Extract 具有減少低密度脂蛋白膽固醇（LDL, “壞膽固醇”），增加高密度脂蛋白膽固醇（HDL, “好膽固醇”）的作用。

[Devaraj et al, 2002]。使用 Pine Bark Extract 進行 6 周的治療可以顯著增加 HDL 的量，並降低 LDL 的量。



一項使用 Pine Bark Extract 對靜脈功能不全和血脂異常的患者進行治療的研究發現，患者的血脂得到了明顯改善（Koch 2002）。研究中的患者均存在嚴重血脂異常情況，平均總膽固醇含量為 264mg/dL、LDL 為 169mg/dL、HDL 為 46mg/dL。僅僅在服用 Pine Bark Extract 四周後，血液中總膽固醇、LDL、HDL 的含量就已分別變為 212、147 和 51mg/dL。

對於中度血膽固醇超標人群，在服用 Pine Bark Extract 三個月後，總膽固醇量和 LDL 量分別降低了 9.4% 和 16%，而 HDL 的量則增加了 5.5% [Durackova et al., 2003]。

一項包含了 200 名患者的大型「雙盲、安慰劑對照臨床試驗」(Double-blind, Placebo-control experiment)表明，在六個月的治療期內，服用 Pine Bark Extract 的患者體內的 LDL 值下降 9.9%，HDL 值增加了 4.6% [Yang et al., 2007]。

一項關於 II 型糖尿病患者的研究表明，使用 Pine Bark Extract 進行三個月的治療後，LDL 數值從 106.4 mg/dL 降至了 93.7 mg/dL，其降幅為 12%。[Zibadi et al., 2008]。

研究結論：使用 Pine Bark Extract 可顯著改善動脈粥樣硬化患者的相關指標，有助於防止動脈粥樣化的形成。

### 參考文獻

- Araghi-Niknam M, Hosseini S, Larson D, Rohdewald P, Watson RR. Pine Bark Extract reduces platelet aggregation. *Integ Med* 2 (2/3): 73-77, 1999.
- Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Ricci A, Ippolito E, Dugall M, Griffin M, Ruffini I, Acerbi G, Vinciguerra MG, Bavera P, Di Renzo A, Errichi BM, Cerritelli F. Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pine Bark Extract. *Clin Appl Thromb Hemost* 10: 373-377, 2004.
- Cesarone MR, Belcaro G, Stuard S, Schönlaue F, DiRenzo A, Grossi MG, Dugall M, Cornelli U, Cacchio M, Gizzi G, Pellegrini L. Kidney Flow and Function in Hypertension: Protective Effects of Pine Bark Extract in Hypertensive Participants – A Controlled Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 15: 41-46, 2010.
- Devaraj S, Vega-López S, Kaul N, Schönlaue F, Rohdewald P, Jialal I.

Supplementation with a pine bark extract rich in Pine Bark Extract increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile.  
Lipids 37: 931-934, 2002.

Durackova Z, Trebaticky B, Novotny V, Zitnanova A, Breza J.  
Lipid metabolism and erectile function improvement by Pine Bark Extract, extract from the bark of Pinus pinaster in patients suffering from erectile dysfunction – a pilot study.  
Nutr Res 23: 1189-1198, 2003.

Enseleit F, Sudano I, Wolfrum M, Périat D, Winnik S, Krasniqi N, Matter CM, Neidhart M, Ruschitzka F, Noll G.  
Pine Bark Extract Improves Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease.  
Submitted 2010

Hosseini S, Lee J, Sepulveda RT, Fagan T, Rohdewald P, Watson RR.  
A Randomized, double blind, placebo controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of Pine Bark Extract in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients.  
Nutr Res 21: 67-76, 2001.

Koch R.  
Comparative study of Venostasin® and Pine Bark Extract in chronic venous insufficiency.  
Phytother Res 16:1-5, 2002.

Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P.  
Pine Bark Extract, improves endothelial function of hypertensive patients.  
Life Sciences 74: 855-862, 2004.

Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y.  
Pine Bark Extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans.  
Hypertens Res 30: 775-780, 2007.

Pütter M, Grottemeyer KHM, Würthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, Rohdewald P.  
Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by Aspirin and Pine Bark Extract.  
Thromb Res 95: 155-161, 1999.

Stuard S, Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, Dugall M, Cornelli U, Gizzi G, Pellegrini L, Rohdewald PJ.  
Kidney function in metabolic syndrome may be improved with Pine Bark Extract.  
Panminerva Med 52(Suppl. 1): 27-32, 2010.

Yang H-M, Liao M-N, Yuan ZS, Liao M-F, Rohdewald P.  
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pine Bark Extract on the climacteric syndrome in perimenopausal women.  
Acta Obstet Gynecol Scand 86: 978-985, 2007.

Zibadi S, Qianli Y, Rohdewald P, Larson DF, Watson RR.  
Impact of Pine Bark Extract on left ventricular remodeling induced by L-NAME administration.  
Cardiovasc Toxicol 7:10-18. 2007.

### C. Pine Bark Extract 呼吸系統功效

花粉、灰塵和動物毛髮等過敏原在某些人身上會引發免疫系統的反應。當過敏者接觸這些過敏原時，免疫系統中的肥大細胞就會釋放組織胺 (Histamine)，組織胺會引起噴嚏、鼻塞、咳嗽、喘息、發癢和支氣管腫脹等過敏症狀，這些症狀可見於鼻敏感和哮喘等患者。另外，煙草煙霧或汽車尾氣等化學刺激物、某些藥物、冷風甚至運動或心理作用也可導致哮喘發作。這些情況在現代都市非常常見。

#### Pine Bark Extract 可以令免疫系統正常化

在對人體作用的研究中，Pine Bark Extract 表現出多種抗炎效用[Grimmet al., 2006]。Pine Bark Extract 對使用者血液中 NF-kB 的平均抑制水平達 15%。NF-kB 掌控著大多數炎症因子(如白三烯 (Leukotrienes) 等)的表達，所以被稱為炎症“總開關”。炎症因子在敏感反應發作中發揮重要作用，抑制 NF-kB 可舒緩哮喘等敏感反應，減少敏感反應發作次數。臨床試驗中受試者持續使用 Pine Bark Extract，他們被啟動的免疫細胞明顯減少分泌結締組織降解酶－基質金屬蛋白酶 (MMP-9) [Grimm et al., 2006]。MMP-9 能夠極大地影響哮喘患者的肺功能，所以減少 MMP-9 能夠舒緩哮喘症狀，提升患者肺功能。



## Pine Bark Extract 具備抗組織胺的效力

人體內的肥大細胞 (Mastocyte) 遇到刺激物會釋放組織胺 (Histamine)，進而引發炎症反應，而 **Pine Bark Extract 可以抑制組織胺釋放，從而緩解炎症反應**[Sharma et al.,2002]。研究人員在臨床實驗中發現 Pine Bark Extract 對組織胺釋放的抑制作用與西醫廣泛使用的抗組織胺劑“色甘酸鈉 (Sodium Cromoglycate)”的效用不相上下。

## Pine Bark Extract 用於哮喘管理

為了研究 Pine Bark Extract 的效用，22 個遭受哮喘病痛達 1-16 年的患者 (18-50 歲) 參與了一項「雙盲、安慰劑對照和交叉實驗」(Double-blind, Placebo-control, Cross-over experiment) [Hosseini et al., 2001]。患者被隨機分配到 Pine Bark Extract 組和安慰劑對照組，前者每日服用 1mg/lb 體重的 Pine Bark Extract，後者服用 4 周安慰劑。

之後使用肺量計 (Pneumonometer) 測定“一秒用力呼氣容積”(Forced expiratory volume in one second, FEV1)，評估患者的氣管功能。(患者最大深吸氣後做最大呼氣，最大呼氣第一秒呼出的氣量的容積就是 FEV1)。實驗開始時哮喘患者氣管收縮，FEV1 數值為 59%，接受 4 周 Pine Bark Extract 治療後患者 FEV1 數值為 71%，情況明顯改善。

哮喘嚴重程度以 0-4 分評級：0 分無症狀，1 分表現為輕度氣喘，2 分中度氣喘，3 分嚴重氣喘。治療前的平均症狀評分為 2.23，而使用安慰劑組的症狀評分為 2.79，達到“嚴重”氣喘水準。**使用 Pine Bark Extract 組的平均症狀評分顯著下降至 1.75，為“中度”氣喘。**

與研究開始時的數值，以及安慰劑組的數值對比，Pine Bark Extract 能顯著降低患者血液中白三烯 (Leukotriene) 值，而且過程中沒有產生嚴重副作用。隨著血液中促發炎介質白三烯的減少，氣管功能得到穩步提升 (白三烯可吸引免疫細胞進入支氣管並啟動免疫細胞，從而導致哮喘患者的支氣管收縮和堵塞)。研究顯示服用 Pine Bark Extract 的患者呼吸能力普遍都得到了改善。

## Pine Bark Extract 用於兒童哮喘管理

臨床統計顯示：兒童哮喘發生率在越發達、環境衛生越好的國家和地區，反而發生率更高，而且大多數在 5 歲前患病。這個情況本身影響兒童成長，對兒童造成痛苦。另外也令家長非常憂心。然而傳統西醫治療兒童哮喘到目前為止並沒有很好的方法，主要只是應用抗過敏藥物(口服或呼吸道吸入)來壓制症狀，並沒有從問題的本質上來處理，這令許多兒童患者錯失良好的治療時機，而成為慢性患者，需要長期服用類固醇等藥物，並承受由此帶來的一系列副作用。而臨床應用顯示 Pine Bark Extract 能夠平衡哮喘患者的免疫系統，並且沒有傷害身體的副作用。



在一項臨床試驗中：60 個兒童參加了「雙盲和安慰劑對照研究」，試驗兒童患有輕度至中度哮喘，年齡 6-18 歲不等，試驗為期 3 個月 [Lau et al. 2004]。試驗兒童的用藥記錄為：其中 9 個患者口服治療哮喘藥物---安可來® (紮魯司特 Zafirlukast)。所有患者均依靠急救吸入器 (舒喘寧) 來控制哮喘發作。試驗中 30 個兒童患者被分配到 Pine Bark Extract 組 (1mg / lb / 日)，其他 30 個兒童進入安慰劑對照組，服用 3 個月安慰劑。

研究表明接受 1 個月 Pine Bark Extract 治療後，患者的呼吸得到改善 (FEV1 法測定)。2-3 個月的治療後呼吸能力得到顯著改善，但安慰劑組無任何效果。哮喘嚴重程度以 0-4 分評級。在基準狀態下(研究剛開始時測定，未服用 pine bark extract 之前)，平均症狀評分為 2.3，處於 2-3 分之內，即介乎中度 (“稍微令人不安”) 和嚴重 (“影響日常活動”) 之間。在 Pine Bark Extract 治療期間，症狀逐漸舒緩並在實驗結束時達到 0.2，即幾乎無症狀。而安慰劑組效果不明顯，症狀評分在實驗結束時仍高於 2。

服用 Pine Bark Extract 的患者尿液檢查發現隨著發炎介質 (白三烯) 的減少，氣管功能得到穩步提升。(白三烯可引發炎症和支氣管收縮)。1 個月 Pine Bark Extract 治療後，白三烯水準顯著降低，隨後在整個實驗過程中持續下降。而安慰劑對白三烯水平沒有影響。

本研究的結果最引人注目是因為嚴重哮喘發作的頻率降低，所以患者需要使用急救吸入器的頻率顯著降低。1 個月後，30 個服用 Pine Bark Extract 的兒童中有 8 個不再需要急救吸入器，在 2 個月和 3 個月的治療後，完全脫離急救吸入器的患者分別增至 12 個和 18 個。此項研究的作者總結 Pine Bark Extract 是一種能夠將兒童哮喘控制在輕微至中度水準的有效、安全的營養療法。

#### 參考文獻

- Grimm T et al.  
Inhibition of NF-kB activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract.  
J Inflamm 3: 1-15, 2006.
- Hosseini S et al.  
Pine bark extract in the management of asthma.  
Journal of Medicinal Food, 4: 201-209, 2001.
- Lau BHS et al.  
Pine bark extract as an adjunct in the management of childhood asthma.  
J Asthma 41: 825-832, 2004.
- Rohdewald P.  
A review of the French maritime pine bark extract, an herbal medication with a diverse pharmacology.  
Int J Clin Pharmacol Ther 40(4): 158-168, 2002.
- Sharma SC et al.  
Pine bark extract inhibits the release of histamine from mast cells.  
Phytother. Res. 17: 66-69, 2003.

## D. Pine Bark Extract 與靜脈健康

人體的心臟通過動脈向身體各組織和器官供血，之後血液中的氧分和營養物質得到吸收，然後這些血液通過靜脈被輸送回心臟。與動脈血通過心臟主動噴射輸出不同，靜脈血是通過靜脈血管中一系列瓣膜的壓縮而被動輸送的，其血液運動朝著心臟一個方向。小腿靜脈中的血液到達心臟的路程最長，因此受到的重力作用也最大。當靜脈瓣無法完全抵抗重力作用時，血液就將在下肢彙聚，靜脈血管內的壓力太高，會導致血管內的液體穿過血管壁進入組織中，導致人體出現腿部和足部腫脹。腫脹可以造成淋巴引流阻塞，令腫脹現象持續，並逐漸引發慢性靜脈功能不全症狀。腫脹造成的阻塞和壓力可能會導致組織器官中的動脈血灌注障礙，令組織供氧障礙和營養物質缺乏。如果腫脹繼續發展，將會出現腿部和足部皮膚瘙癢、疼痛、腿部抽筋或乏力、皮膚色素減退和靜脈曲張出現。

若對上述症狀未採取治療措施，情況將進一步惡化，導致皮膚中微小的毛細血管破裂，造成褐色斑點和創傷處難以痊癒的情況（潰瘍）。還有出現血栓的嚴重風險，血栓可以阻塞血管，甚至有可能隨著血流循行到身體的其他部位，造成相關器官和組織梗塞。長時期的站姿或坐姿、妊娠、體重過重將會增加慢性靜脈功能不全（Chronic Venous Insufficiency, CVI）的風險，這一點應該引起都市人的重視。

### Pine Bark Extract 改善血管功能，減少組織液滲出

研究證實 Pine Bark Extract 在健康受試者和心血管疾病患者身上都可以令血管內皮細胞功能提升[Nishioka et al., 2007; Enseleit et al., 2012]。通過修復 CVI 患者受損的內皮細胞功能，Pine Bark Extract 可改善血液循環、降低血壓，令滲出毛細血管壁的組織液的流量正常化。更多研究表明，Pine Bark Extract 可增加血管壁強度，提高其抗壓性，從而減少血管內的液體滲出到組織。Pine Bark Extract 增強血管強度的原理在於它能增強血管基底膜的膠原蛋白和抑制基質金屬蛋白酶（Matrix Metalloproteinases, MMPs）對結締組織的破壞。

### Pine Bark Extract 有助於預防和減輕身體腫脹



眾所周知，當乘客坐飛機經歷長時間飛行後，一般小腿和足部都會出現一定程度的腫脹。尤其是如果搭飛機時脫掉鞋子，當飛機到達目的地的時候再穿上鞋，就更容易留意到腫脹的情況。所以在一項研究中，研究者在起飛前和剛著陸後對乘客腳踝周長進行了測量，從中瞭解 Pine Bark Extract 對減輕身體腫脹的作用。該實驗包括了 169 名乘坐 7 到 12 小時國際航班的健康人群 [Cesarone et al., 2005]。研究中，服用安慰劑的乘客在著陸後腳踝周長平均增加了 11%。另一組在起飛前服用 Pine Bark Extract 的乘客腳踝腫脹程度僅為服用安慰劑的乘客的一半。

### Pine Bark Extract 在緩解腿部腫脹方面要比壓力襪更有效

在一般醫療手段中，緩解腿部腫脹的標準療法為使用壓力襪，以平衡重力的影響。在一項研究中，研究者使用應變容積描記術（Strain Gauge Plethysmography）對因 CVI 而出現水腫的患者進行了體積描記。結果表明 Pine Bark Extract 在緩解水腫方面效果更好

(可將水腫減少 35%)，而在使用壓力襪的對照組中，水腫消除率為 13%[Cesarone et al., 2010]。第三組穿著壓力襪並口服 Pine Bark Extract 的受試者腳踝腫脹總消除率增至了 41%。所以使用 Pine Bark Extract 緩解腫脹的效果明顯優於使用壓力襪。另外，如果使用壓力襪治療的患者能夠加用 Pine Bark Extract，將會收到更好的效果。

### Pine Bark Extract 可快速改善靜脈功能不全症狀

迄今為止，已有涵蓋 1000 多名患者的 25 項臨床研究表明 Pine Bark Extract 可為患者帶來靜脈健康相關的益處[Gulati, 2013]。

一項「雙盲、安慰劑對照研究」表明，**使用 Pine Bark Extract 治療 30 天後，腫脹、腿部感覺沉重和腿痛這三種最為常見的症狀均得到了顯著改善**[Arcangeli, 2000]。繼續使用 Pine Bark Extract 進行 30 天治療後，症狀得到進一步的緩解。服用安慰劑的一組症狀沒有明顯變化。兩組患者腫脹、腿部疼痛和腿部沉重感等臨床症狀相關結果如下：

使用藥物	症狀	疼痛	腫脹	沉重感
Pine Bark Extract (60 天)		減輕 64%	減輕 64%	減輕 54%
安慰劑(60 天)		無差異	無差異	無差異

進一步的研究顯示 Pine Bark Extract 能夠顯著改善嚴重靜脈功能不全患者(動態靜脈壓大於 50mmHg)的症狀[Cesarone et al., 2006]。一項對照研究表明，Pine Bark Extract 對所有研究關注的症狀都具有療效，如腿部躁動不安感、疼痛、水腫和皮膚色素減退等。研究中對上述症狀進行綜合評分[0-10 分]，在治療開始時的評分為 8.3 分，在**使用 Pine Bark Extract 進行治療後，症狀將得到快速緩解，在兩周後舒緩 42%到 4.8 分，四周後舒緩 57%到 3.6 分，使用 Pine Bark Extract 八周後，舒緩 60%到 3.3 分。**在研究中即使是嚴重靜脈功能不全的患者的症狀都得到顯著改善。

### Pine Bark Extract 可加速靜脈性潰瘍的痊癒

長期存在慢性靜脈功能不全 (CVI) 的患者，可能會出現靜脈性潰瘍。這是由於嚴重的腫脹情況會阻礙下肢和足部的血液供應，導致皮膚的營養物質和氧分供應障礙。起初皮膚將變為紅色，並隨後褪為暗紅色或棕色，最終將會出現難以痊癒的創口 (靜脈性潰瘍)。研究表明，使用 Pine Bark Extract 可以顯著改善靜脈性潰瘍癒合情況。

在治療靜脈性潰瘍的試驗中：對照組患者僅接受定期創口清理、消毒和包紮。實驗組的患者在清創、消毒、包紮的基礎上加上口服 Pine Bark Extract，發現可以顯著加速癒合過程。在經過六周的 Pine Bark Extract 治療後，靜脈性潰瘍基本癒合[Belcaro et al.,2005]。

研究發現，服用Pine Bark Extract的患者靜脈性潰瘍位置附近皮膚的氧分壓 (Partial Dermal Pressures “PDP” of O<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>) 有顯著的增加，與此同時，二氧化碳分壓 (PDP of CO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>) 降低，這說明該位置的血液循環改善。研究認為**服用Pine Bark Extract 後患者血液供給皮膚的氧分和營養物質改善**，這是加快靜脈性潰瘍痊癒的原因。

### Pine Bark Extract 要比其他治療靜脈問題的藥物 (Phlebotonic) 更為有效

目前市面上已有許多用於改善靜脈功能不全症狀的產品。已有多個對照研究比較了 Pine Bark Extract 與其他現存療法在改善靜脈功能不全方面的作用。

在一項包含 86 名靜脈功能不全患者的研究中，研究者將 Pine Bark Extract 與 Daflon® 進行了比較，後者的活性成分為地奧司明（Diosmin）和橘皮苷類黃酮（Hesperidin Flavonoids）[Cesarone et al., 2006]。在為期八周的研究中，患者每日服用 1g Daflon® 或 150mg Pine Bark Extract，在使用應變容積描記術（Strain Gauge Plethysmography）進行體積描記後可見，使用 Pine Bark Extract 的一組在四周治療後踝部腫脹情況降低了 24%，而使用 Daflon® 的一組僅降低了 11%。在經過八周的治療後 Pine Bark Extract 減少腫脹達 34%，而 Daflon® 僅減少 18%，**Pine Bark Extract 明顯表現出了比 Daflon® 更好的去水腫效果。**

研究進一步調查了患者疼痛、多動腿綜合症、皮膚變化、腫脹感等症狀，結果顯示使用 Pine Bark Extract 在緩解這些症狀方面可得到理想的結果，而使用 Daflon® 需要更高的劑量和服用較長的時間才能達到緩和症狀的目的。研究真皮 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 分壓，使用 Pine Bark Extract 一組都有了明顯的改善。其中，服用 Pine Bark Extract 一組 O<sub>2</sub> 分壓（pO<sub>2</sub>）的增幅為 16%，而 CO<sub>2</sub> 分壓（pCO<sub>2</sub>）的降幅為 15%。而服用 Daflon® 一組的 O<sub>2</sub> 分壓的增幅僅為 3%，而 CO<sub>2</sub> 分壓的降幅僅為 0.9%。

另一項研究比較了 Pine Bark Extract 與七葉樹種子提取物（Horse Chestnut Seed Extract）Venostasin® 的效果。**在經過兩周的治療後，Pine Bark Extract 已表現出了更好的緩解下肢腫脹功效，在治療四周後症狀進一步改善。**相比之下，使用 Venostasin® 的一組即使在治療四周後水腫症狀僅得到了輕微的、不明顯的緩解 [Koch et al., 2002]。

研究者將 Pine Bark Extract 加入現有的治療靜脈功能不全的藥物中，並進行了更進一步的試驗。如向黃酮類化合物曲克蘆丁（Venoruton®）中加入 4% 的 Pine Bark Extract。在一項對比研究中，靜脈功能不全患者服用了 940mg 的曲克蘆丁和 40mg 的 Pine Bark Extract，而對照組僅服用了曲克蘆丁 [Riccioni et al., 2004]。結果顯示加入低劑量的 Pine Bark Extract 可令曲克蘆丁（troxerutin）藥效明顯增強。而且在中止治療一個月後，聯合使用 Pine Bark Extract 和曲克蘆丁的一組症狀仍有著進一步的改善，而僅使用曲克蘆丁的一組症狀則迅速反彈。

臨床對照研究表明，**使用 Pine Bark Extract 要比其他治療靜脈問題的藥物（Phlebotonics）更為有效。** [Gulati, 2013]

Pine Bark Extract 在緩解腫脹方面，比七葉樹種子提取物 Venostasin® 效果更為明顯	Koch, 2002
Pine Bark Extract 比 Daflon® (地奧司明及橘皮苷類黃酮) 更為有效。	Cesarone et al., 2006
在藥物曲克蘆丁中加入 Pine Bark Extract 相比於其單獨使用藥效更為持久。	Riccione et al., 2004

25 項包括超過 1000 名受試者的研究都表明 Pine Bark Extract 有助於靜脈健康 [Gulati, 2013]。

對於健康個體（如飛機乘客）而言，Pine Bark Extract 有助於緩解足部和踝部的腫脹情況。	Cesarone et al., 2005
Pine Bark Extract 可有效緩解中度及重度靜脈功能不全症狀，且具有持續效果。	Arcangeli, 2000
Pine Bark Extract 要比其他治療靜脈問題的藥物更能有效緩解靜脈功能不全症狀。	Koch, 2002 Cesarone et al., 2006
Pine Bark Extract 可作為防止靜脈功能不全症狀加重的預防措施	Errichi et al., 2011

Pine Bark Extract 具有相當好的安全性記錄。[Oliff, 2009]

**參考文獻**

Arcangeli P.

Pine bark extract in chronic venous insufficiency.

Fitoterapia 71(3): 236-244, 2000.

Belcaro G et al.

Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pine bark extract.

Clin Appl Thromb Hemost 10(4): 373-377, 2004.

Belcaro G et al.

Venous ulcers: Microcirculatory improvement and faster healing with local use of Pine bark extract.

Angiology 56(6): 699-705, 2005.

Belcaro G et al.

Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with Pine bark extract.

Clin Appl Thromb Hemost 12(4): 440-444, 2006.

Cesarone MR et al.

Prevention of edema in long flights with Pine bark extract.

Clin Appl Thromb Hemost 11(3): 289-294, 2005.

Cesarone MR et al.

Rapid relief of signs/symptoms in chronic venous microangiopathy with Pine bark extract: A prospective, controlled study.

Angiology 57(5): 569-576, 2006.

Cesarone MR et al.

Comparison of Pine bark extract and Daflon® in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study.

Clin Appl Thromb Hemost 12(2): 205-212, 2006.

Cesarone MR et al.

Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pine bark extract: A prospective, controlled study.

Phytomed 17(11): 835-839, 2010.

Enseleit F et al.

Effects of Pine bark extract on endothelial function in patients with stable coronary artery disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over study.

Eur Heart J 33(13): 1589-1597, 2012.

Errichi BM et al.

Prevention of post thrombotic syndrome with Pine bark extract in a twelve month study.

Panminerva Med 53(3 Suppl 1): 21-27, 2011.

Gulati OP

Pine bark extract in Chronic Venous Insufficiency and Related Venous Disorders.

Phytother Res. 2013 Jun 15. doi: 10.1002/ptr.5019. [Epub ahead of print]

Koch R.

Comparative study of Venostasin® and Pine bark extract in chronic venous insufficiency.

Phytother Res 16(Suppl 1):S1-5, 2002.

Nishioka K et al.

French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans.

Hypertens Res 30(9): 775-780, 2007.

Oliff H.

American Botanical Council Proprietary Botanical Ingredient Scientific and Clinical Monograph – Pine bark extract.

Austin, Texas: American Botanical Council; 2009.

Pütter M et al.

Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by Aspirin and Pine bark extract. Thromb Res 95(4): 155-161, 1999.

Riccioni C et al.

Effectiveness of Troxerutin in association with Pine bark extract in the pharmacological treatment of venous insufficiency.

Minerva Cardioangiol 52(1): 43-48, 2004.

## E. Pine Bark Extract 舒緩經期不適

### Pine Bark Extract 具有天然抗炎作用

治療經痛常用撲熱息痛 (Paracetamol)，或者非類固醇類抗炎藥 (NSAID)，如阿司匹林、布洛芬 (Ibuprofen)。這些藥物雖然可以減輕經期疼痛，但這些止痛藥對人體具有副作用，例如可引發胃腸道潰瘍，如果大劑量使用，更可能導致嚴重併發症 (如大劑量使用 Paracetamol 可造成肝臟永久性損害，甚至肝衰竭)。



前列腺素(PG2)是導致發炎和疼痛的重要物質，PG2的合成過程需要「環氧化酶 (COX)」的參與。一項臨床研究表明，使用 Pine Bark Extract 可抑制 COX。研究顯示使用 Pine Bark Extract 後，人體內 COX-1 與 COX-2 都受到顯著抑制，抑制率分別為 22.5%與 14.7%，從而達到舒緩疼痛的作用 [Schäfer et al., 2006]。此外，研究表明連續使用 5 天 Pine Bark Extract 後，NF-KB 可降低 15.8% (NF-kB 是觸發所有促炎介質產生的重要物質，它有“炎症主開關”之稱) [Grimm et al., 2006]，所以 Pine Bark Extract 能夠舒緩經期炎症和疼痛。此外，Pine Bark Extract 可促進傷口癒合過程，並能穩定毛細血管，從而有助於子宮內膜加速恢復。

### 日本婦科醫生發現 Pine Bark Extract 可舒緩經期疼痛

在一項臨床試驗中，兩名日本婦科醫生對 Pine Bark Extract 進行了研究，以觀察其能否減輕經期疼痛。**39 個經痛或子宮內膜異位症婦女在月經前 7 天開始接受 Pine Bark Extract 治療，每日給予劑量為 30mg，結果發現多數婦女的腹痛和痙攣得到改善** [Kohama & Suzuki, 1999]。

### Pine Bark Extract 緩解經期疼痛的試驗

在日本開展的一項臨床試驗中，對 47 個被診斷為有經痛症狀的婦女進行了研究。在整個試驗過程中，這些患者的痛感和止痛藥的使用情況都被記錄在案，該試驗包括三個完整的月經週期。患者第一個月經週期未使用 Pine Bark Extract，期間對患者疼痛水準和止痛藥使用情況進行記錄。此後，婦女每日服用 Pine Bark Extract 直至完成兩個完整的月經週期。結果表明，**女性在服用 Pine Bark Extract 的兩個週期中，患者疼痛明顯減輕，與治療前相比，疼痛評分下降了 36%。女性經歷經痛的時間同樣也有所減少，從治療前平均為 3.9 天到第一週期的 3.6 天以及第二週期的 3.3 天。而且服用 Pine Bark Extract 期間患者需要使用的止痛藥量降低。**

在另外一項由日本四家醫院開展的「隨機、雙盲、安慰劑對照研究」中，對 116 個有經期疼痛的女性進行了研究 [Suzuki et al., 2007]。在接受 Pine Bark Extract 治療前的兩個月經週期中，研究人員對這些女性的經痛情況與止痛藥使用情況進行了記錄。在後兩個月經週期期間，將女性隨機分組，一組每日給予 Pine Bark Extract，另一組每日給予安慰劑。此後，停止該治療方案，調查症狀復發情況。發現**月經期間使用 Pine Bark Extract 可減輕疼痛，患者所需要使用的止痛藥量明顯減少。經痛持續時間也有所減少，治療前平均經痛時間為 2.1 天，治療後三個連續月經週期平均經痛時間分別為 1.3、1.3 以及 1.2 天。而且停止服用 Pine Bark Extract 後，沒有出現症狀反彈。**

## 子宮內膜異位

子宮內膜異位是一種疾病，子宮內膜原本僅生長在子宮腔內，該組織在月經期間脫落。在子宮內膜異位的患者身上，子宮內膜向子宮外的組織移動，然後在這些部位生長，最常見的部位是卵巢、輸卵管、甚至膀胱和腸道，發病機制目前仍不清楚。這些在不正常位置生長的子宮內膜會如同正常子宮內膜一樣有週期性地生長和脫落，並導致出血，炎症和疼痛。西醫治療子宮內膜異位症常用激素、消炎藥，或阻斷雌激素生成的藥物（如亮丙瑞林（Leuporelin）），嚴重的情況需要手術治療。這些藥物經常產生嚴重的副作用，如胃腸道潰瘍、骨質疏鬆、增高乳腺癌和子宮肌瘤，以及卵巢腫瘤的風險。而且這些藥物在中斷使用後，出現症狀復發的概率較大。

## Pine Bark Extract 治療子宮內膜異位

一項包含 58 個子宮內膜異位患者的臨床研究中，患者被分為兩組，一組接受 Pine Bark Extract，另一組接受亮丙瑞林（Leuporelin）[Kohama et al., 2007]。這些女性在參與該研究前 6 個月均接受了子宮內膜異位症手術治療，但術後她們均出現了中度至重度復發性子宮內膜異位症，且拒絕再次接受手術治療。

**研究中使用 Pine Bark Extract 能逐漸降低經期疼痛，從初始嚴重疼痛到試驗結束時中度疼痛。治療期間，疼痛評分顯著降低了 33%。**相比之下，雖然短期來看亮丙瑞林止痛效果更強，但會抑制正常月經，而且在停藥後 24 小時內，出現症狀急劇反彈。

特異性抗原 CA-125 在子宮內膜異位症的患者身上會升高。血清 CA-125 是一項評估子宮內膜異位症嚴重程度的重要標誌物。**Pine Bark Extract 可顯著降低血清 CA-125，這表明在異常位置增生的子宮內膜開始減少。**相比之下，雖然亮丙瑞林降低 CA-125 的幅度更大，但中斷使用後，會出現明顯反彈。

如預期一樣，治療期間亮丙瑞林會顯著降低女性雌激素水平，而引發相應的副作用，如潮熱、骨痛、惡心等。相反，**在整個治療過程中，Pine Bark Extract 不會影響女性雌激素水平。**研究結果表明，**Pine Bark Extract 可顯著改善子宮內膜異位症的症狀，同時幾乎無副作用，而且效果持久，在停止使用後不會出現症狀的快速反彈。**



臨床研究表明，Pine Bark Extract 可顯著改善女性經期綜合症。

- 舒緩月經期間的疼痛
- 天然抗炎活性
- 止痛藥量減少
- 經痛時間減少
- 改善子宮內膜異位症
- 雌激素水平不受影響



**參考文獻**

- French L.  
Dysmenorrhea  
Am Fam Phys 71: 285-291, 2005.
- Grimm T, Chovanova Z, Muchova J et al.  
Inhibition of NF-kB activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract.  
J Inflamm 3: 1-15, 2006.
- Kohama T, Suzuki N,  
The treatment of gynaecological disorders with pine bark extract.  
Eur Bull Drug Res 7(2): 30-32, 1999.
- Kohama T, Suzuki N, Ohno S et al.  
Analgesic efficacy French L. Dysmenorrhea.  
Am Fam Phys 71: 285-291, 2005.
- Kohama T, Suzuki N, Ohno S et al.  
Analgesic efficacy of pine bark extract in dysmenorrhea. An open clinical trial.  
J Reprod Med 49(10): 828-832, 2004.
- Kohama T, Herai K, Inoue M.  
Effect of French maritime pine bark extract on endometriosis as compared with Leuprorelin acetate.  
J Rep Med, in print, 2007.
- Schäfer A, Chovanova Z, Muchova J et al.  
Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract.  
Biomed & Pharmacother 60: 5-9, 2006.
- Suzuki N, Uebaba K, Kohama T et al.  
Effect of French Maritime Pine Bark Extract on Dysmenorrhea:  
a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.  
J Reprod Med, in print 2007.

**F. Pine Bark Extract 保護關節健康**

隨著年齡增加，關節出現磨損而且，關節內的“緩衝軟骨”會逐漸退化。軟骨的明顯磨損會影響關節組織，這種組織創傷會導致局部炎症，從而導致關節靈活性下降及疼痛。炎症細胞會通過分泌活性氧(reactive oxygen species)、炎症因子，以及退行性酶---基質金屬蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs)，從而加速關節退化，還可能加劇疼痛。

**Pine Bark Extract 有效抑制關節的炎症**

Pine Bark Extract 在體內能舒緩骨關節炎的病理過程。研究表明使用 Pine Bark Extract 能夠抑制 NF-kB 達 15.8% [Grimm et al., 2006]。NF-kB 是啟動和促進炎症的“總開關”，能夠控制幾乎所有在關節炎中起破壞性作用的促炎因子的活動。由於 Pine Bark Extract 能夠抑制 NF-kB，使用者體內的免疫細胞生成的基質金屬蛋白酶 (MMP) 減少 (在關節炎患者體內，MMP 會使骨膠原蛋白退化)，所以 Pine Bark Extract 能夠保護關節，減少炎症和退化[Grimm et al., 2006]。此外還發現，使用 Pine Bark Extract 能夠自然抑制人體內環氧合酶(COX, Cyclooxygenase)的生成，減輕關節疼痛。(因為 COX 參與人體發炎部位前列腺素 (PG2) 生成，PG2 是導致疼痛的物質。) [Schäfer et al., 2006]。

採用從 Pine Bark Extract 使用者血液中獲得的白細胞進行實驗，結果表明 Pine Bark Extract 具有抗炎性：Pine Bark Extract 顯著抑制了環氧合酶 (COX-2) 以及 5-脂氧合酶 (5-LOX) 和 5-脂氧化酶-活化蛋白 (FLAP) 的合成，COX-2、5-LOX、FLAP 都是炎症發展過程中的重要物質。使用 Pine Bark Extract 5 天后，COX-2 生成下降了 78%，白細胞中 75.5% 的 5-LOX 基因表達受到抑制 [Canali et al., 2008]。

## Pine Bark Extract 可減少骨關節炎患者體內的炎症標誌物 CRP



一項針對55個骨關節炎患者的研究證實Pine Bark Extract能夠顯著降低72%的炎症標誌物C-反應蛋白（C Reactive Protein, CRP）。此外，該項研究還發現在骨關節炎患者中活性氧化物（reactive oxygen species, ROS）降低了30%（ROS是生物有氧代謝過程中的一種副產品，包括氧離子、過氧化物和含氧自由基等，可以對細胞和基因結構造成損壞）[Belcaro et al., 2008]。該研究結果證明Pine Bark

Extract能夠有效抑制骨關節炎患者的炎症。

### 三項 Pine Bark Extract 改善骨關節炎的臨床試驗

到目前為止，骨關節炎症狀的改善情況已經在三項「雙盲、安慰劑對照研究」中得到驗證。三項研究均是利用完善的 WOMAC（骨關節炎指數）評分對原發性膝骨關節炎（I級或II級）的關節疼痛、關節僵硬以及功能進行評估。

#### a. 使用 Pine Bark Extract 改善骨關節炎（Osteoarthritis）的第一項預臨床試驗（First pilot trial）

亞利桑那州圖森大學進行的第一項預臨床試驗證明 Pine Bark Extract 能夠改善骨關節炎患者疼痛和症狀[Farid et al., 2007]。在該試驗中，37名患者在使用選擇性 COX-2 抑制劑藥物(NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug, 非甾體抗炎藥)進行治療的基礎上，再聯合使用 Pine Bark Extract 或安慰劑，為期三個月。服用 Pine Bark Extract 的患者自一個月後疼痛逐漸減輕，兩個月後相對安慰劑組情況顯著改善。使用3個月後，Pine Bark Extract 組患者的疼痛減少了43%、關節僵硬程度減輕35%，身體功能改善52%，而安慰劑組無明顯變化。聯合使用 Pine Bark Extract 的患者對 NSAID 的需求明顯降低，在試驗期間患者需要服用鎮痛藥物的天數也減少。相比之下，在為期三個月的試驗中，安慰劑組對止痛藥需求增加。

#### b. 使用 Pine Bark Extract 治療 100 名骨關節炎患者的第二項臨床試驗

這是一項在歐洲進行的規模更大的研究，包含100個患者[Cisar 等人，2008年]。該項研究結果與之前的研究結果一致：在三個月的治療過程中，使用 Pine Bark Extract 治療的患者疼痛逐漸減輕。在使用第一個月後就發現患者的情況改善，兩個月後患者病情得到進一步改善，與安慰劑組比較，形成明顯對比。在患者停止服用 Pine Bark Extract 之後的兩個星期進行跟進調查，沒有發現疼痛和其他症狀的復發。在這個研究中再次顯示：當服用 Pine Bark Extract 期間，患者所需的止痛藥物顯著減少。

#### c. 使用 Pine Bark Extract 治療 156 名骨關節炎患者的第三項臨床試驗

使用 Pine Bark Extract 治療 156 名骨關節炎患者的第三項臨床試驗在義大利進行。經過3個月的 Pine Bark Extract 治療後，疼痛評分從平均 17.3（表示極度疼痛，最高為 20 分）降低至 7.7 分，而安慰劑組對照中，疼痛評分無明顯變化。Pine Bark Extract 治療組的僵硬評分從 6.6 分（評分 0 至 8 分）降至 3.1 分，而關節生理功能受影響評分從平均 55.3 分（評分為 0 至 68）降至 23.8 分。安慰劑對照組的僵硬評分沒有變化，且在身體功能評分中只有極小程度的改善。患者在使用 Pine Bark Extract 治療期間所需服用

的 NSAID 消炎藥減少了 58%，而安慰劑對照組中只減少了 1%。該項研究還發現服用 Pine Bark Extract 的患者由於 NSAID 消炎藥攝取量減少，胃腸道併發症顯著減少。

在這項研究中，研究人員也研究了疾病對包括情感在內的社會功能的不利影響。上述社會功能包括與家人和朋友互動能力以及參與社區活動和教堂活動的能力。上述情感包括沮喪、煩躁、孤獨等方面。經過 3 個月的 Pine Bark Extract 治療後，這些不利影響的整體評估下降，從研究開始時的平均值 31.4 降至 11.5 分。

在監護條件下這項研究也採用跑步機對患者的活動能力進行了評估。經過 3 個月的 Pine Bark Extract 治療後，患者可以步行的距離從平均 68 米增加至 198 米，而安慰劑對照組患者僅從 65 米提高至 88 米。

### 證明 Pine Bark Extract 對骨關節炎患者具有療效的三項臨床試驗的概述

		經過 3 個月的 Pine Bark Extract 治療後，關節炎症狀相對基線水準的緩解情況 (* 治療 2 個月後)		
研究者	患者數目	疼痛	僵硬	身體功能
Farid et al.	37	- 43 %	- 35 %	+ 52 %
Cisar et al.	100	- 40 %	- 40 %*	+ 22 %*
Belcaro et al.	156	- 55 %	- 53 %	+ 56 %

臨床研究表明，Pine Bark Extract 可為骨關節炎患者帶來明顯的益處：

- 純天然，能夠非常有效減輕關節疼痛；改善關節僵硬
- 恢復關節生理功能，改善關節活動性
- 減少患者原本服用的關節疼痛所需的鎮痛藥物

#### 參考文獻

- Belcaro G et al.  
Treatment of osteoarthritis with Pine bark extract. The SVOS (San Valentino osteo-arthritis study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res* 22: 518-523, 2008.
- Belcaro G et al.  
Variations in C-reactive protein, plasma free radicals and fibrinogen values in patients with osteoarthritis treated with Pine bark extract. *Redox Report*, in print, 2008.
- Canali R et al.  
Pine bark extract as molecular tool for controlling inflammatory pathways 5-LOX and COX-2 in humans. Manuscript in preparation, 2008.
- Cisar P et al.  
Effect of pine bark extract on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* in print 2008.
- Farid R et al.  
Pine bark extract supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutr Res* 27: 692-697, 2007.
- Grimm T et al.  
Inhibition of NF- $\kappa$ B activation and MMP-9 secretion by plasma of human volunteers after ingestion of maritime pine bark extract. *J Inflamm* 3: 1-15, 2006.
- Schäfer A et al.  
Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract. *Biomed & Pharmacother* 60: 5-9, 2006.
- Schäfer A, Chovanova Z, Muchova J et al.  
Inhibition of COX-1 and COX-2 activity by plasma of human volunteers after ingestion of French maritime pine bark extract. *Biomed & Pharmacother* 60: 5-9, 2006.

## G. Pine Bark Extract 用於眼睛保健

隨著人體的衰老，眼睛晶狀體逐漸變得僵硬，導致晶狀體適應性下降，晶狀體還會出現濁斑，感光視錐細胞和視杆細胞的功能也可能出現衰退，這些都會令視力下降，功能障礙。如果加上生活方式和飲食習慣不良，紫外線、糖尿病等因素則會加重氧化應激，增加自由基的產生，加上疾病和疲勞導致的病理變化，從而對眼睛造成損害。



### Pine Bark Extract 能為眼睛提供有力保護

Pine Bark Extract 具有強大的體內抗氧化活性，能夠清除自由基，為視網膜脂質提供更有力的保護 [Chida et al., 1999]。

人們已經發現類胡蘿蔔素（葉黃素）能夠保護視網膜黃斑免受氧化損傷。科學研究顯示，運用葉黃素聯合 Pine Bark Extract 對視網膜進行保護，能夠在這兩個成分各自對視網膜的抗氧化保護作用基礎上，將視網膜脂質抗氧化效率再提高 60% [Nakanishi- Ueda et al., 2006]。

### Pine Bark Extract 能保護視網膜毛細血管

視力與視網膜毛細血管系統的健康狀況有至關重要的聯繫。糖尿病患者病情發展，可以出現眼部併發症，主要是視網膜毛細血管的損傷，導致黃斑水腫和斑點狀出血，最終影響視力。Pine Bark Extract 能夠增強視網膜毛細血管，改善視網膜毛細血管的內皮功能，有助於減輕體液和血液滲漏到視網膜中，以及為視網膜提供更好的血液微循環。

### Pine Bark Extract 保護糖尿病患者視力的臨床研究

對 1200 名糖尿病患者進行 6 項臨床研究，結果表明 **Pine Bark Extract 能夠有效抑制視網膜病變進展，並能保護糖尿病患者視力**。Pine Bark Extract 能夠穩定和封閉滲漏性視網膜毛細血管，阻止血液進一步流出。在某些病例中，甚至出現視力敏銳度提高。

在一項「雙盲研究」中，將 Pine Bark Extract 與另一種常用於減緩糖尿病視網膜病的化合物（羥苯磺酸鈣（Dexium））進行療效比較。在德國維爾茨堡大學醫院眼科部，16 個糖尿病視網膜病變患者被分為兩組，分別服用 Pine Bark Extract（120mg/天，為期 6 天；然後 80mg/天）或者 Dexium（2-3 片，相當於每天 1000-1500mg 的羥苯磺酸鈣），為期 6 個月 [Leydhecker, 1986]。治療前後對所有患者的整個視網膜進行了全景拍片。此外，本研究除了觀察出血情況外，重點是研究殘留在視網膜中的因毛細血管體液滲漏導致的滲出物和脂質沉積。7 位彼此獨立的眼科醫生在對患者用藥不知情的情況下對出血和滲出物的改善情況進行評價，結果無論是視網膜出血還是滲出物，大部分服用 Pine Bark Extract 的患者均得到了改善。**該研究結果表明 Pine Bark Extract 相對於 Dexium 療效更佳。**

## 針對 1169 名患者的多中心研究 ( Multi-centre study )

Pine Bark Extract 挽救視網膜病患者視力療效的最有力證據來源於一項德國的多中心研究。總共 1169 個 I 型和 II 型糖尿病的患者參與了此次研究，根據患者視網膜出血嚴重程度，Pine Bark Extract 的劑量範圍為 20mg 至 160mg，為期 6 個月，研究結果表明，6 個月後，患者平均視力沒有出現進一步喪失，說明 **Pine Bark Extract 能夠有效阻止視網膜病變進程** [Schönlau & Rohdewald, 2001]。

### 德國 1160 個患者的多中心研究

#### 患者:

- I 型和 II 型糖尿病
- 糖尿病病史自試驗開始，上限為 60 年; 平均 149 個月
- 視網膜病病史自試驗開始，上限為 26 年; 平均 1130 天
- 以前沒有進行過治療的患者占 51%, 有治療史的患者占 49%

#### 治療:

- 每日 20 mg Pine Bark Extract，每日 1-8 次
- 治療持續時間 6 個月

#### 結果:

- **Pine Bark Extract 能夠有效阻止視網膜病變的進展**
- 平均而言，視力得到中度程度的改善

#### 研究結論:

**Pine Bark Extract 對糖尿病視網膜病患者的療效較佳。**

Pine Bark Extract 能夠提供強效抗氧化保護作用，以抵抗與氧化應激相關的眼部退化過程。在眼部，Pine Bark Extract 能夠與親脂抗氧化劑(如葉黃素)產生協同作用。Pine Bark Extract 通過支援受損毛細血管的結構完整性及其功能，改善糖尿病併發症。Pine Bark Extract 能夠顯著改善毛細血管滲透性和出血。Pine Bark Extract 改善血管內皮功能，令視網膜血流灌注更順暢，有助於改善視網膜病變患者的視力。

#### 參考文獻

- Chida M et al.  
In vitro testing of antioxidants and biochemical end-points in bovine retinal tissue.  
Ophthalmic Res 31: 407-415, 1999.
- Nakanishi-Ueda T et al.  
Inhibitory effect of Lutein and Pine bark extract on lipid peroxidation in porcine retinal homogenate.  
J Clin Biochem Nutr 38: 204-210, 2006.
- Schönlau F & Rohdewald P.  
Pine bark extract for diabetic retinopathy. A review.  
Int Ophthalmol 24: 161-171, 2001.
- Spadea L & Balestrazzi E.  
Treatment of vascular retinopathies with Pine bark extract.  
Phytother Res 15: 219-223, 2001.
- Steigerwalt R et al.  
Pine bark extract improves microcirculation, retinal edema and visual acuity in early diabetic retinopathy.  
J Ocul Pharmacol Ther, submitted 2009.

## H. Pine Bark Extract 用於糖尿病治療

現代社會 II 型糖尿病的發病率不斷增加。如長期血糖水平控制不佳，將損害患者的血管。大血管的病理損傷將導致糖尿病患者罹患急性心血管疾病的風險增加三倍。毛細血管（微血管病變）的損傷將影響血液微循環，導致多種糖尿病併發症，如視力喪失、腎臟問題、足部潰瘍等。

### Pine Bark Extract 可降低血糖值

一項研究中，Pine Bark Extract 在 30 名 II 型糖尿病患者中均表現出了降血糖作用（劑量越大，效果越強），且無需進行其他藥物治療[Liu et al., 2004]。在頭三周，患者按照 50mg/天的劑量服用 Pine Bark Extract，隨後的四到六周和七到九周，其劑量分別增至 100mg/天和 200mg/天。相比於研究開始時的血糖水準，**每日服用 50mg Pine Bark Extract 可使空腹與用餐後的血糖值均有明顯降低。100mg/天和 200mg/天的 Pine Bark Extract 劑量表現出的降血糖效果更為明顯。**



試驗中，糖化血紅蛋白（HbA1c）值從試驗開始時的 8.02 降至試驗結束時的 7.37。研究發現，使用 Pine Bark Extract 並不會對體內胰島素水平產生影響，Pine Bark Extract 還可增加細胞對胰島素的敏感性。因此，對於糖尿病的防治而言，Pine Bark Extract 是一種有效的營養療法。

研究者選用 Pine Bark Extract 對正在服用雙胍類（Biguanide, 例如二甲雙胍 Metformin）或磺醯脲類藥物（Sulfonylurea）來控制高血糖症狀的 II 型糖尿病患者進行了相關測試。共有 77 名患者在日常用藥的同時服用了 Pine Bark Extract（100mg/天）或安慰劑。隨後，在為期 12 周的試驗中，每隔兩周測量一次空腹血糖值。

這些正在使用糖尿病藥物治療的患者在試驗初始空腹血糖值都比較高（分別為 12.0mmol / l [216.2mg/dL] 和 12.14mmol / l [218.7mg/dL]）。隨著治療的進行，Pine Bark Extract 令空腹血糖值逐漸降低，Pine Bark Extract 最高療效出現在用藥後的第 8 周。在整個治療期間，Pine Bark Extract 組的降血糖效果都明顯優於安慰劑組 [Liu et al., 生命科學, 2004]。

### Pine Bark Extract 可抑制糖類吸收

**Pine Bark Extract 可通過抑制腸道中  $\alpha$ -葡糖苷酶（Alpha glucoside enzyme）的活性，延緩澱粉等複糖（polysaccharide）分解為葡萄糖，從而減緩血糖上升 [Schäfer et al., 2006]。**

**Pine Bark Extract 比其他  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑（如綠茶提取物、純兒茶素和口服抗糖尿病藥物阿卡波糖 [Acarbose, 拜糖平]）的抑制糖分吸收的能力高。例如：雖然綠茶提取物也表現出了  $\alpha$ -葡糖苷酶抑制作用，但通過比較，Pine Bark Extract 的效力要高四倍 [Schäfer et al., 2006]。**

一項藥代動力學研究表明 Pine Bark Extract 進入血液前將在消化道裡存留一段時間（一般是攝入後 4 到 6 小時）[Grimm et al., 2006]。因此 Pine Bark Extract 能夠在腸道中較長時間地發揮抑制  $\alpha$ -葡糖苷酶效果。早晨攝入 Pine Bark Extract，其抑制糖分吸收效果可一直持續到午餐時間。

通過對照研究可知，Pine Bark Extract 可對糖尿病患者起到顯著的健康保護作用：

- 降低血糖（可用於抗糖尿病治療）
- 心血管病風險的降低
- 改善毛細血管健康狀況：糖尿病相關微血管病、足部潰瘍的痊癒、肌肉痙攣
- 預防和改善糖尿病視網膜病變症狀

#### 參考文獻

Belcaro G et al.

Diabetic ulcers: Microcirculatory improvement and faster healing with Pine bark extract. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 12: 318-323, 2006.

Cesarone MR et al.

Improvement of diabetic microangiopathy with Pine bark extract: A prospective, controlled study. *Angiology* 57: 431-436, 2006.

Grimm T, Skrabala R, Chovanova Z, Muchova J, Sumegova K, Liptakova A, Durackova Z, Hogger P.

Single and multiple dose pharmacokinetics of maritime pine bark extract after oral administration to healthy volunteers. *BMC Clin Pharmacol* 6: 1-12, 2006.

Liu X et al.

French maritime pine bark extract dose-dependently lowers glucose in type II diabetes patients.

*Diabetes Care* 27: 839, 2004.

Liu X et al.

Antidiabetic Effect of French Maritime Pine Bark Extract in patients with diabetes type II.

*Life Sciences*, 75: 2505-2513, 2004.

Schäfer A. and Högger P.

Oligomeric procyanidins of French maritime pine bark extract effectively inhibit  $\alpha$ -glucosidase.

*Diabetes Research and Clinical Practice* (2006) in press.

Schönlau F et al.

Pine bark extract for diabetic retinopathy.

A review. *Int Ophthal* 24: 161-171, 2002.

Spadea L et al.

Treatment of vascular retinopathies with Pine bark extract.

*Phytother Res* 15: 219-223, 2001.

Vinciguerra G et al.

Cramps and muscular pain: prevention with Pine bark extract in normal subjects, venous patients, athletes, claudicants and in diabetic microangiopathy.

*Angiology* 57: 331-339, 2006.

Watson RR.

Pine bark extract and cardiovascular health.

Review. *Evidence Based Integr Med* 1: 27-32, 2003.