

泛硫乙胺临床应用进展

陈东之, 汪钊*, 陈静, 章银军, 黄海婵 (浙江工业大学, 浙江 杭州 310014)

中图分类号: R915.4

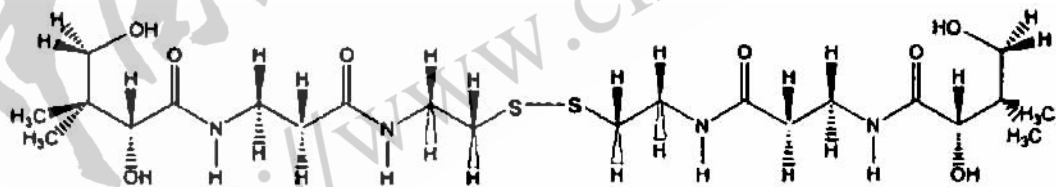
文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2005)09-0832-05

泛硫乙胺 (pantethine), 又称潘特生, 是组成辅酶 A (CoA) 的重要前体物质。CoA 是生物体内最重要的酶之一, 是生物体内众多代谢途径的辅助因子, 包括脂肪酸氧化、糖分解代谢、氨基酸分解、血红素合成、乙酰胆碱合成等。泛硫乙胺系泛酸衍生物, 在合成 CoA 的活性上比泛酸高, 因而在临床应用上效果也更好。Williams 等报道其为保加利亚乳酸杆菌的生长因子^[1]。20 世纪 60 年代, 日本第一制药以 Pantosin 作商品名销售泛硫乙胺, 临床应用 30 多年, 降血脂效果得到认可。而到了 90 年代, 随着他汀类药物的广泛使用, 泛

硫乙胺销售额逐渐下降。但是近些年来, 由于它比他汀类药物药效持续时间长及安全性好, 所以作为降血脂的辅助药物也占有一席之地。而且随着临床试验的不断深入, 泛硫乙胺的其他用途也日益被重视。目前有日本、意大利、澳大利亚、西班牙、阿根廷等国家将其作为药品使用, 而美国则将它作为营养补充剂上市。

在结构上, 泛硫乙胺可以看成泛酰巯基乙胺较稳定的二硫聚合物, 其化学名称为 D-双(N-泛酰-β-氨基乙基)二硫, 分子式是 $C_{22}H_{42}N_4O_8S_2$, 摩尔质量 554.73, 结构式为:



作者简介: 陈东之 (1980-), 男, 硕士研究生。

* 通讯作者, Tel: 0571-88320615; E-mail: hzwangzhao@163.com

泛硫乙胺表面光滑,呈无色或浅黄色,易溶于水,微溶于乙醇,不溶于乙醚、丙酮、乙酸乙酯、苯、氯仿等溶剂。

泛硫乙胺在蔬菜、蛋类、谷物、肉类等大部分食物中都有存在。而动物肝脏和酵母内则含有较高的泛酸浓度,从而在体内合成泛硫乙胺。本文综述了泛硫乙胺在降血脂等方面的临床应用进展。

1 药物动力学

口服泛硫乙胺在人体内的代谢结果还没有定论。然而,因为在分子结构上泛硫乙胺比泛酸更接近 CoA,所以泛硫乙胺在临床治疗某些疾病方面比泛酸更加有效。目前普遍被接受的观点是给药后泛硫乙胺从小肠肠腔内吸收进入肠黏膜细胞,在那儿部分泛硫乙胺被谷胱甘肽还原酶还原成泛酰巯基乙胺,其中一部分泛酰巯基乙胺又被进一步代谢成辅酶 A,余下的部分随泛硫乙胺一起被肠黏膜细胞释放进入血液循环。

在血液中,泛硫乙胺大部分被转变成泛酸和半胱胺。这些代谢产物,连同泛硫乙胺和泛酰巯基乙胺一起,被转运到肝脏,而后被肝细胞摄取,再经历各种不同的代谢过程。在肝脏,部分泛硫乙胺被还原成泛酰巯基乙胺,泛酰巯基乙胺代谢再转化成辅酶 A。

2 泛酸或泛硫乙胺缺陷症

因为泛酸或泛硫乙胺在大部分食物中都普遍存在,所以一般认为人不会出现泛酸或泛硫乙胺缺陷症。然而,如果采用泛酸激动剂则会在人类和动物身上产生缺陷症状。这些缺陷症也可能存在于那些主食中完全不含泛酸及其衍生物的人当中。其表现在:情绪低落、疲劳、虚弱、失眠、神经过敏、低血压、关节炎、抽筋、手脚疼痛、消化不良、腹泻、便秘、腹痛、恶心和易感呼吸疾病。

3 泛硫乙胺的药理作用及临床应用

3.1 降血脂作用

目前国外对泛硫乙胺的研究主要集中于它对血脂异常的治疗作用。泛硫乙胺给药一般能导致总胆固醇(-19%)、甘油三酯(-32%)、低密度脂蛋白(LDL)(-21%)和载脂蛋白 B(Apo-B)下降,同时引起高密度脂蛋白(HDL)(+23%)和载脂蛋白 A(Apo-A)升高。

泛硫乙胺作为合成 CoA 的前体物质,可以促进脂肪酸的 β -氧化。有种假设称其对脂肪酸的调脂作用源于它的代谢物半胱胺。泛硫乙胺在体内血浆中的含量较少,人体摄入的泛硫乙胺大部分代谢成泛酸和半胱胺。因为泛酸没有调脂作用,所以半胱胺可能具有这种活性。这种调脂活性可能通过抑制乙酰-CoA 羧化酶活力以及促进脂肪酸的氧化来降低甘油三酯等水平,并且通过抑制 HMG-CoA 还原酶活力使胆固醇水平降低^[2]。

3.1.1 对单纯高血脂患者的作用

泛硫乙胺对单纯高血脂患者有显著的降血脂作用。无论是对成人还是儿童,男人还是女人(包括更年期妇女)都显示了良好的效果。

Maggi 等研究了用 900mg/d 的泛硫乙胺给 30 位血脂异

常(II_a 、 II_b 和 IV 型)的病人服用的效果。6 名 II_a 型血脂异常的病人总胆固醇下降了 26%,甘油三酯下降了 28%,LDL-胆固醇下降了 38%,极低密度脂蛋白(VLDL)-胆固醇下降了 28%,载脂蛋白下降了 16%,HDL-胆固醇上升了 34%;9 名 II_b 型血脂异常的病人总胆固醇下降了 25%,甘油三酯下降了 49%,LDL-胆固醇下降了 33%,VLDL-胆固醇下降了 44%,载脂蛋白下降了 11%,HDL-胆固醇上升了 43%;15 名 IV 型血脂异常的病人总胆固醇下降了 13%,甘油三酯下降了 68%,VLDL-胆固醇下降了 53%,载脂蛋白下降了 18%,HDL-胆固醇上升了 25%^[3]。Arsenio 等也指出以泛硫乙胺作口服补充剂能显著地使油脂值趋于正常。他们给 37 名高胆固醇和高甘油三酯的病人每日口服泛硫乙胺 600mg,持续了 3 个月。在所有的组中,口服泛硫乙胺导致总胆固醇、甘油三酯、LDL 和 Apo-B 下降,同时 HDL 和 Apo-A 升高^[4]。Arsenio 等随后对 24 名血脂异常的病人用泛硫乙胺进行了一年的临床试验。血脂报告显示 II_a 和 II_b 型病人总胆固醇、LDL-胆固醇和 Apo-B 下降,同时 HDL-胆固醇和 Apo-A 上升。IV 型血脂异常病人甘油三酯有了显著的下降^[5]。Gaddi 等给 11 名 II_b 型和 15 名 IV 型血脂异常的病人服用 900mg/d 的泛硫乙胺。 II_b 型病人总胆固醇、LDL-胆固醇、甘油三酯下降,而 HDL-胆固醇上升;IV 型病人甘油三酯有明显的下降,而总胆固醇、LDL-胆固醇、HDL-胆固醇无明显变化^[6]。Bertolini 等对 7 名儿童和 65 名成人进行泛硫乙胺用药治疗。用药剂量为儿童 900mg/d,成人 1200mg/d,这样的治疗持续了 36 个月。结果,儿童组总胆固醇下降了 20%,LDL-胆固醇下降了 27%;成人组 II_a 型高脂蛋白的病人总胆固醇下降了 25%,LDL-胆固醇下降了 39%,Apo-B 下降了 34%,HDL-胆固醇稍有升高, II_b 型高脂蛋白的病人总胆固醇下降了 19.8%,LDL-胆固醇下降了 37%,Apo-B 下降了 6%,HDL-胆固醇上升了 23%,Apo-A 上升了 15%^[7]。Binaghi 等对 24 名近更年期的妇女用 900 mg/d 的泛硫乙胺治疗,16 周后 80%的人总胆固醇、LDL-胆固醇、LDL/HDL 值有了显著的降低^[8]。

3.1.2 对并发症患者的作用

泛硫乙胺对并发症患者的降血脂作用也很确切。

Murai 等 12 名脑梗塞的男病人泛硫乙胺治疗,口服剂量 1000 mg/d,结果血浆中总胆固醇、甘油三酯、磷脂、VLDL-胆固醇和 LDL-胆固醇浓度下降,HDL-胆固醇和 HDL/LDL 比值有显著的改善^[9]。Donati 等考察泛硫乙胺对 31 位正处于长期血透的血脂异常病人的作用效果。治疗平均时间为 9 个月,口服剂量 600mg/d-1200 mg/d,结果高胆固醇病人总血液胆固醇量有了明显的改善,整个小组中血清甘油三酯有明显的下降,但是 HDL-胆固醇或 Apo-A 没有明显的变化^[10]。Seghieri 等同样报道在进行血液透析的 IV 型血脂异常的病人体内甘油三酯有所下降^[11]。

泛硫乙胺对于高脂的糖尿病人同样有效^[4,5,12,13,14]。过去使用烟酸治疗糖尿病,但是烟酸会引起肝脏发炎,并升高病人体内血糖浓度。而泛硫乙胺没有这些副作用。Tonutti 等报道称用泛硫乙胺治疗伴有血脂异常的糖尿病人时,能显

著地降低甘油三酯水平^[12]。Hiramatsu 等报道称对 31 名伴有血脂异常的糖尿病人口服泛硫乙胺后,胆固醇值平均从 236mg/dl 下降到 217mg/dl,而 HDL-胆固醇平均从 40mg/dl 上升到 43mg/dl^[13]。Donati 等对 1045 名高血脂的个体进行临床研究,其中 57 名是胰岛素依赖糖尿病人,而 241 名是非胰岛素依赖。口服泛硫乙胺(900 mg/d),导致有或无糖尿病的病人脂质代谢改善^[14]。Miccoli 等发现口服泛硫乙胺后,糖尿病人总胆固醇、LDL-胆固醇、Apo-B 下降,其他的脂质参数没有改变^[15]。

3.2 对血小板的影响

泛硫乙胺具有抗血小板凝集作用,并可以阻止血小板的减少并促其恢复。它可以减少凝血噻烷产物,并且能调节血小板膜的流动性。泛硫乙胺能减少血小板膜的胆固醇量可能是使血小板凝集和增加其膜流动性的原因。Prisco 等通过补充泛硫乙胺观察到血小板总胆固醇和总磷脂含量降低,血小板磷脂中 ω -3-多不饱和脂肪酸含量增加,而血浆磷脂花生四烯酸含量下降^[16]。Gensini 等研究了口服泛硫乙胺对血小板脂质成分的影响。除了降低磷脂和胆固醇的含量,治疗也达到了降低饱和与单不饱和脂肪酸含量,而血小板磷脂中多不饱和脂肪酸含量相对增加。同时,二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸含量增加,花生四烯酸含量降低^[17]。口服泛硫乙胺可减小血小板体积,降低其微黏度^[13]、 β -血小板球蛋白^[18]。

3.3 对白内障的影响

泛硫乙胺能抑制白内障形成,其作用机制可能是与特定晶体蛋白的半胱氨酸残基形成二硫物来抑制眼睛晶体中蛋白的凝集^[19]。在对老鼠的试验中,泛硫乙胺(820 mg/kg)能抑制亚烯酸盐引起的乳浊化,当注射亚烯酸盐后,泛硫乙胺在 6h 之内表现出最强的活性^[20]。还有实验表明蛋白质凝集以及晶体乳浊化与一系列的生理和生化机制有关。服用泛硫乙胺能延缓或抑制辐射、亚烯酸盐、半乳糖、链脲菌素引起的作用^[19]。虽然现在有动物实验表明泛硫乙胺能抑制白内障的形成,但还无法说明其能治疗已有的不透明度,而且这些研究都还未涉及人体。

3.4 解毒护肝作用

泛硫乙胺具有解毒护肝的作用,它可以降低四氯化碳、卤烃、自氧化亚油酸盐、乙醛、乙醇和其它肝毒素的毒性,防止氧自由基引起的损伤,保护细胞膜。人体摄入酒精后,通过肝和泛硫乙胺能刺激乙醛脱氢酶的产生从而加速乙醛氧化反应来降低血液中的乙醛水平^[21]。有实验证实泛硫乙胺显著抑制健康无潮红反应受试者饮酒后血中乙醛浓度的升高,但是在有潮红反应的志愿者身上则看不到类似反应(这类受试者缺乏醛脱氢酶),血中乙醇浓度则在两类受试者身上都不改变^[22]。Slyshenkov 等提出上述的保护作用与泛硫乙胺能增强 CoA 的细胞水平有关。

泛硫乙胺可改善脂肪肝(也称脂肪变性)所引起的症状。脂肪肝如果不治疗就会导致其它疾病。在日本进行的一项研究,给 16 个患脂肪肝的病人以 600mg/d 的泛硫乙胺治疗 6

个月或更久以后,其中有 9 个病人痊愈^[23]。Ligas 等报道了由泛硫乙胺和磷脂胆碱氯化钙合成的制剂具有抗脂肪肝活性^[24]。泛硫乙胺可抑制肝纤维化,增加肝脏小孔,在肝炎 A 和肝炎 B 的治疗上有效。

3.5 对中枢神经系统的作用

缺乏泛硫乙胺会引起多种神经问题,如头痛、失眠、协调能力削弱、麻木、神经组织损伤^[25]。半胱胺可以消耗脑部及其周边组织的生长激素抑制素、促乳素和去甲肾上腺素。同样的,泛硫乙胺也可以消耗这些激素,但是没有半胱胺有效。一些动物实验表明静脉或腹膜内注射泛硫乙胺对生长激素抑制素、促乳素和去甲肾上腺素有作用^[26,27],但是口服泛硫乙胺则没有效果^[28]。用小鼠作研究对象的实验研究了泛硫乙胺对中枢神经传递的影响,低剂量(0.48-0.96 mM/kg SC)用泛硫乙胺会引起下丘脑去甲肾上腺素水平的降低,但是不影响多巴胺和二羟苯乙酸的浓度。而高剂量(1.95-3.90 mM/kg SC)则可以增加下丘脑多巴胺和二羟苯乙酸的浓度。体内药效 12h 后开始减退,24h 后消失^[27,28]。泛酸没有这种作用^[29]。也有报道称泛硫乙胺能影响有益脑细胞和乙酰胆碱(一种重要的神经传递素)的生成^[30]。它通过提供延长脂肪酸的必需酶从而参与正常功能脑细胞的合成^[31]。

3.6 对肾上腺功能的影响

口服泛硫乙胺对肾上腺功能有作用^[32,33]。一些动物实验表明缺乏泛酸会影响肾上腺皮质功能^[34,35]。泛硫乙胺注入到动物体内后,类固醇有显著的增加。20 个不同症状的病人口服泛硫乙胺后,由促肾上腺皮质激素激发的尿 17-羟皮质醇和血浆 11-羟皮质醇的增加有所减缓。泛硫乙胺对肾上腺功能的影响还有待研究。

4 泛硫乙胺的副作用

动物研究表明泛硫乙胺具有低毒性和较安全^[36,37]。尽管有文献报道高剂量的泛硫乙胺会使部分人增加肠蠕动(可作通便用)、消化不良、腹泻,大部分的研究者指出其几乎无副作用。通过对 24 名血脂异常的病人一年的临床试验,结果没有发现任何副作用。单纯血脂异常和同时伴有糖尿病的病人都显示了相同的结果^[38]。

5 药物相互作用

泛硫乙胺和其他大多数药物一起服用都是安全的。三环兴奋药物(丙咪嗪和其他精神药物)会与泛硫乙胺发生反应。甾族药物也可能跟泛硫乙胺起反应。左旋多巴的药效会因为泛酸的加入有所下降。

泛硫乙胺和 HMG- CoA 还原酶抑制剂(阿伐他汀,西立伐他汀,氟伐他汀,洛伐他汀,普伐他汀,辛伐他汀)联合使用可能产生累加的血脂调节的效果。

6 口服剂量

泛硫乙胺治疗血脂异常最普遍的口服剂量是 600mg/d,分三次服用。也有采用较高剂量(如 900mg/d ~ 1200 mg/d)的,虽然高剂量人也可以忍受,但是大部分人都不需要高剂量。用泛硫乙胺治疗其他疾病的适当剂量还不清楚,但大致上也差不多。

7 结论

泛硫乙胺可能由于在结构上更类似于 CoA,能够自身提供半胱胺和巯基,所以临床上治疗效果优于泛酸。泛硫乙胺可改善脂质代谢,能有效的降低高血脂病人血浆中的总胆固醇、甘油三酯、LDL 和 Apo-B,同时升高 HDL 和 Apo-A,从而治疗高胆固醇、动脉粥样硬化以及糖尿病。虽然在降血脂方面它的疗效与他汀类相比较缓慢,周期较长,但它的副作用却非常小,安全性较好,可作为辅助药物长期使用。泛硫乙胺还具有抗血小板凝集作用,并且能抑制白内障形成,解毒保肝,对中枢神经系统、肾上腺功能也有着相当大的影响。随着对泛硫乙胺代谢原理、作用机制和临床应用的不断深入研究,它必将对我们的现代人类起到越来越重要的作用。

参考文献

- [1] Williams WL, Hoff E, and Snell EE. Determination and properties of an unidentified growth factor required by lactobacillus bulgaricus[J]. J Biol Chem, 1949, 177:933-940.
- [2] Giuliana Cighetti, Marina Del Puppo, *et al.* Modulation of HMG-CoA reductase activity by pantetheine/pantethine. Biochimica et Biophysica Acta, 1988, 963:389-393.
- [3] Maggi GC, Donati C, Criscuoli G. Pantethine: A physiological lipomodulating agent, in the treatment of hyperlipidemias. Cur Ther Res, 1982, 32:380-386.
- [4] Arsenio L, Caronna S, Lateana M, *et al.* Hyperlipidemia, diabetes and atherosclerosis: efficacy of treatment with pantethine. Acta Biomed Ateneo Parmense, 1984, 55:25-42.
- [5] Arsenio L, Bodria P, Magnati G, *et al.* Effectiveness of long-term treatment with pantethine in patients with dyslipidemia. Clin Ther, 1986, 8:537-545.
- [6] Gaddi A, Descovich GC, Nosedà G, *et al.* Controlled evaluation of pantethine, a natural hypolipidemic compound, in patients with different forms of hyperlipoproteinemia. Arteriosclerosis, 1984, 50:73-83.
- [7] Bertolini S, Donati C, Elicio N, *et al.* Lipoprotein changes induced by pantethine in hyperlipoproteinemic patients: adults and children. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1986, 24:630-637.
- [8] Binaghi P, Cellina G, Lo Cicero G, *et al.* Evaluation of the cholesterol-lowering effectiveness of pantethine in women in perimenopausal age. Minerva Med, 1990, 81:475-479.
- [9] Murai A, Miyahara T, Tanaka T, *et al.* The effects of pantethine on lipid and lipoprotein abnormalities in survivors of cerebral infarction. Artery, 1985, 12:234-243.
- [10] Donati C, Barbi G, Cairo G, *et al.* Pantethine improves the lipid abnormalities of chronic hemodialysis patients: results of a multicenter clinical trial. Clin Nephrol, 1986, 25:70-74.
- [11] Seghieri G, Maffucci G, Toscano G, *et al.* Effect of therapy with pantethine in uremic patients on hemodialysis, affected by type IV hyperlipoproteinemia. G Clin Med, 1985, 66:187-192.
- [12] Tonutti L, Taboga C, Noacco C. Comparison of the efficacy of pantethine, acipimox, and bezafibrate on plasma lipids and index of cardiovascular risk in diabetics with dyslipidemia. Minerva Med, 1991, 82:657-663.
- [13] Hiramatsu K, Nozaki H, Arimori S. Influence of pantethine on platelet volume microviscosity, lipid composition and functions in diabetes mellitus with hyperlipidemia. Tokai J Exp Clin Med, 1981, 6:49-57.
- [14] Donati C, Bertieri RS, Barbi G. Pantethine, diabetes mellitus and atherosclerosis. Clinical study of 1045 patients. Clin Ter, 1989, 128:411-422.
- [15] Miccoli R, Marchetti P, Sampietro T, *et al.* Effects of pantethine on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic diabetic and non-diabetic patients. Cur Ther Res, 1984, 36:545-549.
- [16] Prisco D, Rogasi PG, Matucci M, *et al.* Effect of oral treatment with pantethine on platelet and plasma phospholipids in IIa hyperlipoproteinemia. Angiology, 1987, 38:241-247.
- [17] Gensini GF, Prisco D, Rogasi PG, *et al.* Changes in fatty acid composition of the single platelet phospholipids induced by pantethine treatment. Int J Clin Pharmacol Res, 1985, 5:309-318.
- [18] Eto M, Watanabe K, Chonan N. Lowering effect of pantethine on plasma B-thromboglobulin and lipids in diabetes mellitus. Artery, 1987, 15:1-12.
- [19] Clark JI, Livesey JC, Steele JE. Delay or inhibition of rat lens opacification using pantethine and WR-77913. Exp Eye Res, 1996, 62 (1):75-84.
- [20] Hiraoka T, Clark JI. Inhibition of lens opacification during the early stages of cataract formation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1995, 36:2550-2555.
- [21] Watanabe A, Yoshihara T, Kobayashi M, Nagashima H. Effect of oral pantethine administration on blood acetaldehyde levels following alcohol ingestion. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 1984, 81 (12):30-39.
- [22] Watanabe A, Hobara N, Kobayashi M, Nakatsukasa H, Nagashima H. Lowering of blood acetaldehyde but not ethanol concentrations by pantethine following alcohol ingestion: different effects in flushing and nonflushing subjects. Alcohol Clin Exp Res, 1985, 9 (3):272-278.
- [23] Osono Y, Hirose N, Nakajima K, Hata Y. The effects of pantethine on fatty liver and fat distribution. J Atheroscler Thromb, 2000, 7 (1):55-63.
- [24] Ligas B, Proietti C, Chiti D. Clinical study of the lipotropic activity of the preparation Fosfolip. Minerva Med, 1983, 74:835-838.
- [25] Tahiliani AG, Beinlich CJ. Pantethenic acid in health and disease. Vit Horm, 1991, 46:165-227.
- [26] Ong GL, Miaskowski C, Haldar J. Changes in oxytocin and vasopressin content in posterior pituitary and hypothalamus following pantethine treatment. Life Sci, 1990, 47:503-506.
- [27] Vecsei L, Widerlov E, Ekman R, Alling C. Dose- and time-response effects of pantethine on open-field behavior, and on central neurotransmission in rats. Pharmacol Biochem Behav, 1990, 35:165-170.
- [28] Jeitner TM, Oliver JR. The depletion of plasma prolactin by pantethine in oestrogen-primed hyperprolactinaemic rats. J Endocrinol, 1990, 124:397-402.
- [29] Vecsei L, Widerlov E, Alling C. Effects of pantethine, cysteamine and pantothenic acid on open-field behavior and brain catecholamines in rats. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1989, 300:14-21.
- [30] Smith CM, Song WO. Comparative nutrition of pantethenic acid. Nutr Biochem, 1996, 7:312-321.
- [31] Kelly G. Pantethine: A Review of its Biochemistry and Therapeutic Applications. Alternative Medicine Review, 1997, 2 (5):365-377.
- [32] Narita K, Kunema T, Narita S. Effects of pantethine on the reserve function of the adrenal cortex in nephrosis syndrome. Horumon To Rinsho, 1970, 18 (6):505-508.
- [33] Onuki M, Suzawa A. Effect of pantethine on the function of the adrenal cortex. Horumon To Rinsho, 1970, 18 (11):937-940.
- [34] Kosaka C, Okida M, Kaneyuki T, *et al.* Action of pantethine on the adrenal cortex of hypophysectomized rats. Horumon To Rinsho, 1973, 21 (5):517-525.
- [35] Onuki M, Hoshino H. Effect of pantethine on the adrenocortical

function. 1. Experimental results siung rabbits. *Horumon To Rin-sho*, 1970, 18(7):601-605.

[36] Akimoto T, Yamada A, Osada Y, *et al.* Biological studies on pantethine. IV. Acute and chronic toxicity tests of pantethine. *Vitamin*, 1966, 34:381-389.

[37] Oshima Y, Morita H, Kann AY, Tachizawa H. Biological studies

on pantethine. III. Teratogenic effects of pantethine in experimental animals. *Vitamin*, 1966, 34:326.

[38] Arsenio L, Bodria P, Magnati G, Strata A, Trovato R. Effectiveness of long-term treatment with pantethine in patients with dyslipidemia. *Clin Ther*, 1986, 8(5):537-45.

收稿日期:2004-06-24