

龚频, 裴舒亚, 韩业雯, 等. 食源性晚期糖基化终末产物对人体的健康危害研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(6): 443–451. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021030327

GONG Pin, PEI Shuya, HAN Yewen, et al. Research on the Harm of Food-derived Advanced Glycation End Products to Human Health[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(6): 443–451. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021030327

· 专题综述 ·

食源性晚期糖基化终末产物对人体的健康危害研究进展

龚 频^{1,*}, 裴舒亚¹, 韩业雯¹, 杨文娟¹, 常相娜¹, 陈福欣²
(1. 陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西西安 710021;
2. 西安科技大学化学与化工学院, 陕西西安 710021)

摘 要: 食源性晚期糖基化终末产物 (Advanced Glycation End Products, AGEs) 是指还原糖与蛋白质、核酸和脂质等大分子在非酶条件下发生美拉德反应作用生成的不可逆的共价化合物。研究表明, AGEs 与人体健康有密切联系, 参与糖尿病及其并发症、阿尔兹海默症、肠道疾病等多种疾病的发生发展。本文将近年来 AGEs 对人体健康的危害做一简要的综述, 从食源性 AGEs 出发, 重点对其危害和预防做以阐述, 以期对深入研究 AGEs 有所帮助。同时采用 AGEs 抑制剂并阻断其作用信号通路等手段防治潜在疾病的发生值得重视, 为临床治疗提供新的方向。

关键词: 食源性糖基化终末产物, 糖尿病, 危害, 预防

中图分类号: TS201.6

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)06-0443-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021030327



本文网刊:

Research on the Harm of Food-derived Advanced Glycation End Products to Human Health

GONG Pin^{1,*}, PEI Shuya¹, HAN Yewen¹, YANG Wenjuan¹, CHANG Xiangna¹, CHEN Fuxin²

(1. School of Food and Biological Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

Abstract: Food-derived advanced glycation end products (AGEs) are irreversible covalent compounds formed by Maillard reactions of reducing sugars with proteins, nucleic acids and lipids under non-enzymatic conditions. It demonstrated that AGEs are closely related to human health and involved in the occurrence and development of diabetes and its complications, Alzheimer's disease, intestinal diseases and other diseases. This paper briefly summarizes the harm of AGEs to human health in recent years, starting to foodborn AGEs, focus on its hazards and prevention, in order to help in-depth research Ages. At the same time, ages inhibitors and blocks its functional channels and other means to prevent potential diseases are worthy of attention, may provide new directions for clinical treatment.

Key words: AGEs; diabetes; harm; prevention

晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 是还原糖与蛋白质、核酸和脂质等大分子在非酶条件下作用生成的不可逆的共价化合物。还原性糖的醛基或酮基通过与蛋白等大分子的

游离氨基端反应形成不稳定的席夫碱结构, 即糖基化胺; 而席夫碱结构经过阿马多里重排进一步形成酮胺, 称为阿马多里产物; 阿马多里产物可与肽或蛋白质发生交联等一系列反应最终形成稳定的不可逆晚

收稿日期: 2021-03-29

基金项目: 西安市未央区科研创新基金 (202036); 榆林市科技计划项目 (201907); 陕西省科技厅重点产业创新链 (群)-农业领域 (2021ZDLNY04-01); 陕西省科技厅一般项目 (2019GY-138, 2020GY-236, 2021NY-161)。

作者简介/通信作者*: 龚频 (1983-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 药理生理, E-mail: gongpin@sust.edu.cn。

期糖基化终产物。AGEs 呈棕红色, 不易被酶破坏, 可在人体内逐渐积累, 与许多细胞膜特异性受体结合发挥生物学效应^[1]。研究表明, AGEs 在体内蓄积会引起一系列氧化应激等级联反应和炎症反应从而加速人体的衰老和各种疾病的发生和发展。如糖尿病及其并发症、阿尔兹海默病、肠道疾病、神经疾病、癌症等^[2]。本文就近年来国内外关于 AGEs 对人体健康的危害及分子机制研究进展做一综述, 以期对治疗糖尿病等慢性疾病提供新的方向。

1 AGEs 的分类及结构特点

AGEs 在体内有两个来源, 一是体内过量的糖和蛋白质在体内合成 AGEs; 二是通过进食将食物中存在的 AGEs 摄入体内。故 AGEs 一般分为内源性 AGEs 和外源性 AGEs。目前常见的 AGEs 有羧甲基赖氨酸(CML)、羧乙基赖氨酸(CEL)、戊糖苷素(pentosidine)、乙二醛-赖氨酸二聚体(GOLD)、吡咯素(pyrraline)等(如图 1 所示)^[2]。这些物质虽然结构不同, 但都含有赖氨酸残基。其中 CML 的分子式为 $C_8H_{16}N_2O_4$, CEL 的分子式为 $C_9H_{18}N_2O_4$ 。而 CML 可以通过各种途径形成, 包括葡萄糖与氨基赖氨酸的缩合和阿马多里产物的连续重排, 后者经历氧化并形成 CML。另一个途径是中间产物乙二醛(GO)和氨基赖氨酸之间的直接反应。因此 CML 常常被用来作为 AGEs 的测量指标。

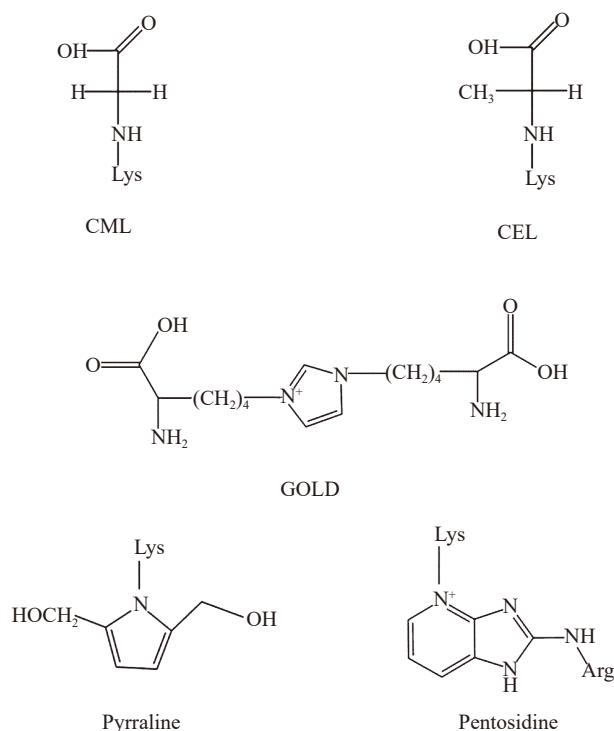


图 1 几种常见的 AGEs^[3]

Fig.1 Examples of AGEs^[3]

1.1 食源性 AGEs 生成途径

食源性 AGEs 的生成是在烹饪和热加工过程中遇到较高温度(100~250 °C)下形成的, 同时食物生产处于一个开放的系统中, 容易受到外部因素的影响,

如氧气和光线等。食品中 AGE 含量可能会根据季节、地点、保存方法的不同而不同。此外 AGEs 与食品中未知成分的相互作用也不清楚。Han 等参考内源性 CML 的生成研究了食源性 CML 的形成途径^[4]。图 2 为 AGEs 的几种生成途径^[5]。

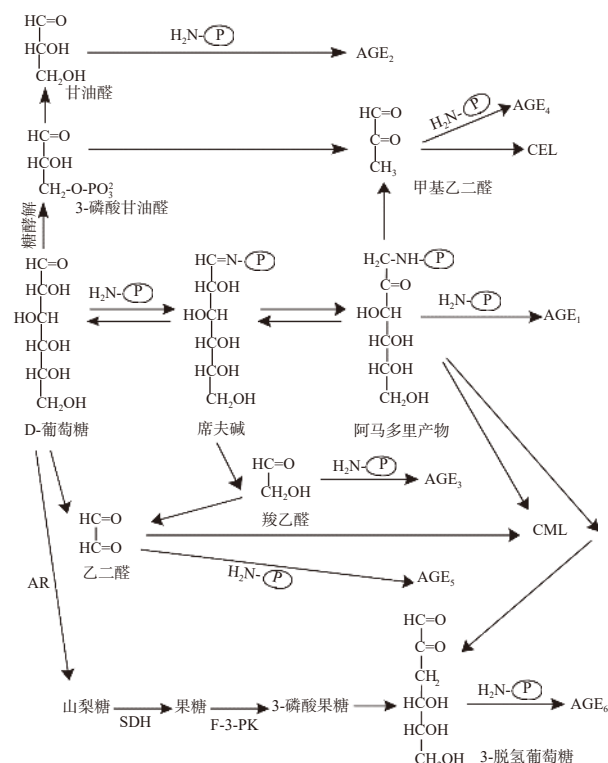


图 2 体内 AGEs 的生成途径^[5]

Fig.2 AGEs production pathway in the body^[5]

注: $H_2N-(P)$ 蛋白质的游离氨基酸残基; AR: 醛糖还原酶; SDH: 山梨醇脱氢酶; F-3-PK: 果糖-3-磷酸激酶。

1.2 食源性 AGEs 来源及其毒性作用机制

外源性 AGEs 主要来源于食物和烟草^[6], 而决定食物中 AGEs 水平高低的主要因素包括营养成分(蛋白质>脂肪>碳水化合物)、温度和加热时间、湿度、酸碱度和微量金属的存在。研究发现大部分食品中如大米面条, 肉制品及乳制品, 果蔬和调料中都含有 AGEs^[2]。比较不同加工食品的工艺后发现, 高温烘烤和油炸的食品中 AGEs 含量较高, 低温和蒸煮的食品中 AGEs 含量较低。因此, 可通过改变加工工艺, 而不是食品原料的营养成分来制定健康的饮食也是一个值得研究的方向。

表 1 挑选了一些常见食品采用 ELSA 法测量其中的 AGEs 含量(以 CML 计)。根据表 1 数据, 脂肪类食品的 AGEs 含量相对碳水类食品普遍较高。高脂肪类食品(如黄油、奶酪、蛋黄酱)可能是由于其提取工艺涉及加热的过程, 长期积累 AGEs 在其中^[8]。碳水类食物中的水分含量往往较高, 或者抗氧化剂和维生素含量较高, 这可能会减少 AGEs 的形成。此外, 在碳水类食品中, 大多数多糖由非还原糖组成, 不太可能导致 AGEs 的形成。在这碳水类食品中, 每

表 1 AGEs 在常见食品中的含量^[7]
Table 1 AGEs content in common food^[7]

食品名称	AGEs 含量(kU/g)
脂肪类	
烤杏仁	66.5
橄榄油	120
黄油	94
蛋黄酱	265
蛋白质类	
鸡肉(烘焙15 min)	58
鸡肉(油炸15 min)	61
牛肉(烘焙60 min)	22
牛肉(烘焙15 min)	60
金枪鱼(烧烤40 min)	6
金枪鱼(烘焙10 min)	51
猪肉(烧烤)	33
猪肉(油炸7 min)	47
煎蛋	27
煮鸡蛋(文火5 min)	0.9
美式奶酪	87
法式奶酪	56
豆腐(生)	8
豆腐(烘焙)	41
碳水化合物类	
全麦面包	0.5
自制煎饼	10
饼干	15
玉米片	2.3
膨化玉米谷类食品	1
即食燕麦片	0.14
薯条	15
苹果	0.13
香蕉	0.01
胡萝卜	0.1
青豆	0.2

克食品中 AGE 含量最高的是干热加工食品,如饼干、薯条和饼干。这可能是因为添加了黄油、油、奶酪、鸡蛋和坚果等成分,在干热加工过程中,这些成分加快了 AGE 的生成。虽然这些零食类食物的 AGEs 含量仍然远远低于肉类中的 AGEs,但对于那些在一天中吃多种零食或作为快餐的人来说,它们可能是一个重要的健康危害^[9]。根据表 1 中数据,比较发现加工的温度比加工工艺对食品中 AGEs 含量影响更大。用中低火在平底锅里煎鸡蛋的 AGEs 含量大约是用高火煎的鸡蛋的一半。水煮或清蒸鸡肉的 AGEs 含量不到烤鸡 AGEs 含量的四分之一。同时还有研究认为食品中 MG 含量与 CML 含量成正比,即可认为 MG 衍生成 CML。根据 Uribarri 等^[8]调查的关于纽约市地区健康成年人平均一天摄入 AGEs 含量为 14700±680 kU/d,可以以此评估是否为低或高 AGEs 饮食。根据表 1,可以看出经常食用炙烤食品,富含脂肪和深加工食品的饮食结构 AGEs 摄入量很容易超过 20000 kU/d,相反的,素食类饮食结构

或食用煮肉炖肉其 AGEs 摄入量仅为上述饮食结构的一半。因此,低 AGEs 饮食在临床上值得关注,可通过降低 AGEs 摄入量降低各种疾病的发生。除了改变加工工艺,研究发现可通过酸性条件来降低 AGEs 生成,将牛肉浸泡在醋或柠檬酸中 1 h,150 ℃烘烤 15 min,其 AGEs 含量显著下降^[8]。但目前的饮食结构偏西方,关于中式饮食 AGEs 的研究较少,还需要进一步研究。

参考内源性 AGEs 的作用机制,食源性 AGEs 的诱发病理机制可以分为两种方式。第一种为 AGEs 可以与蛋白质交联,直接改变它们的结构,从而改变它们的性质和功能,引起疾病。研究发现 AGEs 可使细胞外基质蛋白失去其弹性和机械功能^[10]。第二种为 AGEs 通过几种受体和非受体介导的机制激活细胞内信号,导致活性氧和炎性细胞因子的产生增加,从而诱导疾病发生。常见的 AGEs 受体为 RAGE, P60/OST-48 蛋白(AGEs-R1)、80K-H 磷酸蛋白(AGEs-R2)、半乳糖凝集素(AGEs-R3)等。其中 RAGE 为免疫球蛋白超家族的多配体受体,广泛存在人体的各个组织中,可参与诱导炎症反应,促进促炎细胞因子、生长因子和粘附分子表达的转录因子核因子- κ B(NF- κ B)的激活^[11]。具体来说,RAGE 通过激活 NADPH 氧化酶增加氧化应激,从而刺激 NF- κ B 增加^[12]。同时,AGEs-R1、AGEs-R2 或 AGEs-R3 等表面受体,参与调节 AGEs 的内吞和清除^[13]。

1.3 食源性 AGEs 在人体内的吸收、消化和排泄

食品中 AGEs 修饰的蛋白质可以渗透胃肠道粘蛋白层,进一步水解为双肽和三肽被吸收。研究发现低分子量的 AGEs(游离氨基酸和结合二肽和三肽的 AGEs)可以通过简单扩散或肽转运蛋白被吸收,但交联的低分子 AGEs 由于其对消化酶的抵抗力,很难被肠道吸收。除此之外,高分子量 AGEs 不能在上消化道消化,这是由于交联和蛋白质聚集。通过大肠,作为粪便排泄或作为结肠微生物的发酵底物^[14]。有研究表明,尿 CML 和粪便 CML 水平与 AGEs 摄入量有关^[15]。但经细菌发酵后,氨基酸可能进一步形成有毒代谢物的底物。根据动力学研究估计,食源性 AGEs 摄入量为 10%~30%,被肠道吸收并进入体内循环系统^[16-17]。通过放射性标记 AGEs 发现最先累积的部位为肾脏和肝脏组织,同时 AGEs 可通过循环分布在全身各个部位^[18-19]。18 名健康志愿者食用椒盐脆饼棒、咖啡或含一定量的 MRPs(果糖赖氨酸、吡咯啉、戊糖苷等)的奶油,对其尿液中的 MRPs 进行分析,发现食用椒盐脆饼棒和咖啡会导致尿样中吡咯碱和戊糖苷含量增加。在椒盐脆饼棒中存在的吡咯碱中,约有 50% 是从尿液中回收的。戊糖苷的回收率是从咖啡酿造中摄取的游离衍生物的 60%^[20]。研究发现通过对比健康大鼠和 5/6 肾切除大鼠,发现面包皮里的 CEL、CML 和戊糖苷可以被肝脏、肾脏和血浆吸收,然后经过尿液排出^[21]。这些研究表明食

品中 AGEs 会在体内积累,对人体造成危害。

2 AGEs 对糖尿病及其并发症的影响

2.1 AGEs 对糖尿病的影响

糖尿病是一种因多种因素引起的以高血糖为特征的代谢性疾病。目前,我国糖尿病发病人数高达 1.16 亿,位居世界第一,其中糖尿病年轻化的趋势越来越明显,这与食源性 AGEs 的积累有所联系。许多研究表明 AGEs 参与糖尿病的形成。其中,糖尿病人中 AGEs 含量比非糖尿病人高,宋登华等^[22]通过比较糖尿病认知功能障碍组和糖尿病非认知功能障碍组中的血清 AGEs 表达水平和 MoCA 评分,发现血清 AGEs 水平与 MoCA 评分之间呈负相关性关系,认为血清 AGEs 升高是 T2DM 患者发生认知功能障碍的一个重要危险因素。AGEs 和 AGEs 受体 (RAGE) 结合后介导细胞内一系列信号通路的激活,产生应激氧化和炎症反应,导致细胞代谢紊乱。同时细胞内 AGEs 的大量积累会破坏细胞内功能蛋白的正常生理功能,对细胞造成损伤,并引起其他并发症的产生^[23]。

2.2 AGEs 对糖尿病肾病的影响

糖尿病肾病(DKD)是最为常见的糖尿病并发症,AGEs 在肾脏组织中积累促进 DKD 的形成。研究发现 DM 患者血清及组织中的 AGEs 水平明显高于非 DM 人群,其中终末期肾衰竭(ESRD)患者 AGEs 含量约为非肾脏疾病人群的 2 倍^[24]。AGEs 参与疾病主要通过和 RAGE 结合激活相关的信号通路引起肾脏损伤。RAGE 能够在肾小管上皮细胞中表达,AGEs 与 RAGE 结合引发氧化应激,产生大量的活性氧诱发细胞自噬,导致足细胞及肾小管上皮细胞自噬轴功能异常^[25],引起肾脏损伤。同时,AGEs 引发细胞氧化应激(OS)与炎症反应,导致肾脏损伤。用高 AGEs 饲料喂养小鼠发现小鼠体内超氧化物歧化酶(SOD)升高,肾脏组织受到损伤,表明 AGEs 可能刺激细胞 OS 发生^[26]。章依峰等^[27]研究发现血清 AGEs 表达水平与糖尿病肾病患者肾损伤的程度有关,通过比较不同级别 CKD 患者血清中 AGEs 含量,得出 AGEs 的含量与肾损伤程度成正比。除此之外,研究发现 AGEs 能通过活化 mTOR 阻碍 TFEB 核转位,导致足细胞自噬障碍,引起肾脏病变^[28]。AGEs 也可能是通过引起肾小球系膜细胞和肾小管上皮细胞的表型转化参与肾病的形成^[29]。

2.3 AGEs 对糖尿病视网膜病的影响

视网膜病的发病机制复杂,苏争宏等^[30]通过研究糖尿病视网膜病变和糖尿病非视网膜病变患者中 AGEs 含量,比较晶状体羧乙基赖氨酸、戊糖苷素、咪唑酮水平。发现 AGEs 与糖尿病视网膜病变密切相关,减少糖尿病患者的晶状体 AGEs 对预防糖尿病眼部并发症具有重要的临床意义。Kowluru 等^[31]研究糖尿病大鼠视网膜,发现氧化应激水平较高,导致眼周围细胞凋亡,而这种氧化应激与抗氧化剂酶超

氧化物歧化酶活性呈负相关,使视网膜微血管受到损伤。AGEs 除了通过增加血管通透性、氧化应激作用,促进周细胞的凋亡、新生血管生成,损伤血视网膜屏障、视网膜细胞,促使 Muller 胶质细胞功能紊乱,同时还与 RAGE 结合激活下游信号通路等途径引起视网膜病变。杨洁等^[32]发现糖尿病视网膜病变神经细胞凋亡与晚期糖化终产物受体基因 374T/A 多态性等位基因关联较大,表明 AGEs 通过与 RAGE 结合导致视网膜神经细胞凋亡。

2.4 AGEs 对糖尿病周围神经病变的影响

在高糖环境下,体内 AGEs 可以通过影响炎症信号通路、氧化应激、多元醇途径等导致周围神经病变^[33]。AGEs 的过度积累会导致神经微循环血管收缩,导致损伤神经组织的结构和功能。同时,AGEs 和 RAGE 结合后激活的信号通路,导致神经组织缺氧造成神经元功能紊乱。研究证明 AGEs 与内皮细胞表面 RAGE 相互作用,使内皮一氧化氮合成酶(eNOS)丝氨酸残基磷酸化反应减弱,导致 eNOS 的活性降低一氧化氮合成减少,而使微血管舒张功能障碍^[34]。Kishore 等^[35]研究表明,AGEs 和 RAGE 结合激活 NF- κ B 通路,导致促炎基因表达,包括巨噬细胞和系膜细胞(IL-1 β 、IGF-1、TNF- α 、TGF- β)表达细胞因子和生长因子,最终诱导神经元细胞凋亡。

2.5 AGEs 对糖尿病心血管病的影响

研究表明,AGEs 与心血管疾病的形成密切相关。通过比较患有冠心病的糖尿病患者和不患有冠心病的糖尿病患者之间的血清 AGEs,发现患有冠心病的糖尿病患者的血清 AGEs 的水平显著升高,这表明 AGEs 的积累与心血管病的生成密切相关^[36]。Obayashi 等^[37]在糖尿病患者的冠状动脉粥样硬化病变中检测到 AGEs,证明了 AGEs 可能导致糖尿病患者动脉粥样硬化的产生。糖尿病患者血清 AGEs 水平升高会间接通过其血管效应(冠状动脉功能障碍、动脉粥样硬化和血栓形成)和直接通过对心肌的直接作用加速心力衰竭的发展和进展^[38]。而在前者中,AGEs 与内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞上的细胞表面受体(RAGE)结合,从而诱导广泛的信号通路,触发炎症、动脉粥样硬化形成和血管收缩,导致冠状动脉功能障碍、动脉粥样硬化和血栓形成^[39]。研究发现 AGEs-RAGE 相互作用还可以激活 NADPH 氧化酶,产生活性氧(ROS),而 ROS 通过改变蛋白质、脂质和核酸的结构和功能,削弱细胞水平的兴奋-收缩偶联,进而导致心脏功能障碍^[40]。后者通过与蛋白质进行交联促进心血管疾病的形成,心肌和/或血管胶原与 AGEs 的交联影响组织的机械性能,并导致血管弹性、心肌柔韧性的降低以及血管和心肌硬度的提高,导致舒张功能障碍。还有研究发现在糖尿病性心肌病中,AGEs 会引起 RyR 功能障碍,导致 Ca²⁺平衡紊乱,进而导致心脏收缩能力降低,AGEs 对 SERCA 的损害也会导致心脏舒张功能障碍^[41-42]。

但还有研究发现低剂量的 AGEs 可能对机体有保护作用, 用含 AGEs 的面包皮作用小鼠的心脏成纤维细胞, 发现当面包皮含量到 30 mg/mL 时, 细胞活力不受影响。这可能是作用时间短, 剂量低或者食源性 AGEs 和内源性 AGEs 结构不同, 但具体起保护作用的结构式还有待研究^[43]。

3 AGEs 对神经退行性疾病的影响

研究表明, AGEs 对神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病和其他不太常见的疾病, 如皮克病、朊病毒病和肌萎缩性侧索硬化)的产生有影响, 发现 AGEs 在目标组织中具有显著病理学特征的区域(如阿尔茨海默病的海马区、帕金森病的黑质和肌萎缩侧索硬化的腹侧脊髓)中积累^[44]。其中过量的 AGEs 会导致神经受损, 引起认知功能障碍。常见的认知功能障碍表现为海马突触可塑性受损, 通过链脲佐菌素诱导小鼠糖尿病, 检验 RAGE 信号对小鼠海马体的关系, 发现高血糖小鼠海马区的 AMPA 受体功能障碍需要 RAGE 信号, 证明 AGEs 参与认知功能障碍的形成^[45]。Choi 等^[46]在阿尔茨海默病转基因小鼠模型的星形胶质细胞中发现 RAGE 通过星形细胞炎症导致认知功能障碍。Gasparotto 等^[47]研究发现, 阻断海马体中的 RAGE 可以抑制长期的认知功能障碍。除此之外, 研究发现乙二醛在神经退行性疾病中的潜在影响。在小鼠模型中的实验证据表明, 乙二醛酶 I 在 P301L 转基因小鼠的颞叶皮层锥体神经元中过度表达^[48]。同时研究表明糖化能促进神经毒性的发生, β -淀粉样蛋白(A β)能够糖基化产生 AGEs, 而 AGEs 与 RAGE 结合激活 GSK-3 来增加 A β 的毒性, 导致神经损伤, 加快阿尔兹海默病的形成^[49]。

4 AGEs 对肺癌的影响

用高 AGE 的乳酸菌饮料(5400 U/mL)喂养小鼠发现可增加肝脏表达因子 VEGF 的表达^[50]。研究表明, AGEs 与配体结合后可激活细胞内多条信号通路, 引起炎症反应增强, 导致组织重塑, 从而引发多种肺部疾病的病理生理改变。而在 I 型肺泡上皮细胞基底膜上发现 RAGE 表达, 因此 RAGE 可被认为是 I 型肺泡上皮细胞的特异性标志物^[51]。研究发现在哺乳动物中, 肺的基础 RAGE 表达水平最高, 肺的生理性 RAGE 可能与 AT-1 细胞的粘附和扩散以及肺稳态的维持有关^[52]。许多研究表明, 肺癌的形成主要是由于自由基产生炎症反应^[53-54]。研究表明 CML 和戊糖苷可与 RAGE 的结合, 对两种非小细胞肺癌细胞系 A549 和 CALU-6 有增殖、侵袭和转移的影响^[55]。这是由于 A549 和 CALU-6 产生了转化生长因子 β (TGF- β), 这表明 CML 和戊糖苷参与了肿瘤细胞的发生和发展, 进一步促进了 ROS 和炎性细胞因子的产生。ROS 的异常产生可能上调 NF- κ B 和 MAPK 通路基因的表达。MAPK 又激活 NF- κ B 的表达。从而调节 A549 和 CALU-6 细胞中细胞间黏附分子-1、RAGE 和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的

表达。在长期的氧化应激条件下, 细胞内 ROS 的产生激活了 RAC1 介导的 NF- κ B 信号, 从而通过激活基质金属蛋白酶增强肿瘤细胞的侵袭能力^[56-57]。研究表明 RAGE 可通过激活 NF- κ B, 导致炎症途径激活, 诱导细胞因子分泌, 导致肿瘤微环境中淋巴和髓系免疫细胞数量增加, ROS 产生增加, 炎症反应导致肺损伤^[58]。可通过对这些机制通路的阻断, 来抑制肺癌的形成, 这对临床治疗肺癌具有重大意义。

5 AGEs 对肠道疾病的影响

目前已有研究表明, AGEs 在人体内肠道组织中表达。Ling 等^[59]研究发现 AGEs 在正常和糖尿病大鼠胃及小肠的上皮细胞有表达。在肠道中食源性 AGEs 可能会改变肠道菌群, 俞佼等^[60]通过比较不同膳食结构喂养的小鼠的肠道菌群结构, 发现摄入过量 AGEs 使肠道菌群群落丰富度降低, 肠道菌群组成发生改变, 使入血的内毒素增多, 导致血糖升高和胰岛素抵抗。周文君等^[61]研究发现 AGEs 干预肠道 L 细胞后, AGEs 浓度与 GLP-1 分泌水平呈负相关, 与炎症因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)分泌水平呈正相关, 表明 AGEs 与 RAGE 结合后激活 NADPH/p38 MAPK/NF- κ B 信号通路可能导致肠道细胞炎症损伤。其原因是 AGEs 氧化激活 p38MAPK 后活化 NF- κ B, 促进炎症, 从而导致细胞 GLP-1 分泌水平下降。

6 AGEs 的控制以及预防方式

综上所述, AGEs 能够对机体造成一系列的损伤, 诱导慢性疾病的发生(表 2), 因此, 如何控制 AGEs 对人体的危害值得关注。目前已知可以通过以下几种方法达到此目的: a. ACEs 人工合成抑制剂: 氨基胍作为一种合成化合物, 常用来临床治疗糖尿病等慢性疾病。研究表明氨基胍可有效减少 AGEs 的形成, 通过与糖基化中间产物发生反应, 与羰基作用生成不活跃物质, 抑制 AGEs 的生成^[1]; b. 天然抑制剂: 主要来源于药用和食用植物的多酚(酚酸类、黄酮类和芪类), 已有研究表明绿原酸对 AGEs 的形成具有抑制作用, 其主要作用于阿马多里产物向糖基化终产物转换的阶段, 可达到标准抗糖基化氨基胍剂的效果^[62]。姜黄素作为一种天然多酚类物质, 具有抗氧化, 抗炎症的功效, 对糖尿病等慢性疾病有治疗功效, 姜黄素可通过两种方式抑制 AGEs 的积累: 对丙酮醛(MGO)的清除能力和抗氧化能力^[63]。前者由于 MGO 为 AGEs 的中间产物, 可衍生成 AGEs, 姜黄素可直接清除非细胞体系和人血管内皮细胞中的 MGO 抑制 AGEs 的形成。后者由于自由基可以促进糖化过程, 姜黄素通过抗氧化即清除自由基来抑制 AGEs 的形成; c. RAGE 阻断剂: 目前发现 esRAGE 可造成与 RAGE 相反的作用, 但具体机制并不清楚。研究发现 esRAGE 可消除 AGEs 对培养细胞的影响, 并且在小鼠中过表达 esRAGE 可以逆转糖尿病血管功能障碍, 表明 esRAGE 可能在机体中起到诱骗作用: 已经提出了一种反馈机制, 通过该机制, esRAGE

表 2 AGEs 对人体的毒害及作用机制

Table 2 AGEs toxicity to human body and mechanism of action

疾病	毒害作用	作用机制
糖尿病肾病	肾脏损伤	AGEs与RAGE结合,产生大量活性氧,诱发细胞自噬/AGEs诱发氧化应激引起炎症反应 ^[25]
		AGEs活化mTOR阻碍TFEB核转位,导致足细胞自噬障碍 ^[28]
	肾组织病变	高膳食AGEs导致体内超氧化物歧化酶升高
糖尿病视网膜病变	视网膜微血管损伤	AGEs通过肾小球系膜细胞和肾小管上皮细胞的表型转化参与疾病 ^[29]
	视网膜病变	AGEs导致氧化应激水平升高,造成细胞凋亡 ^[31]
	眼周围神经凋亡	AGEs导致Muller胶质细胞功能紊乱,损伤视网膜屏障 ^[32]
糖尿病周围神经病变	神经组织功能紊乱	AGEs与RAGE结合激活下游信号通路 ^[33]
	神经元细胞凋亡	AGEs与RAGE结合导致eNOS的活性降低,微血管舒张功能障碍 ^[35]
	冠状动脉粥样硬化	AGEs与RAGE结合激活NF- κ B通路,引发炎症 ^[36]
糖尿病心血管病		AGEs与RAGE结合,触发炎症,动脉粥样硬化 ^[40]
	心脏功能障碍	AGEs与RAGE结合产生活性氧,改变蛋白质、脂质和核酸的结构和功能 ^[41]
		AGEs与蛋白质交联导致舒张功能障碍 ^[42]
神经退行性疾病	认知障碍	AGEs引起RyR功能障碍, Ca^{2+} 平衡紊乱,导致心脏功能障碍 ^[44]
	阿尔茨海默病	AGEs导致海马区的AMPA受体功能障碍 ^[46]
		AGEs与RAGE结合通过星形胶质细胞炎症导致认知障碍 ^[47]
肺癌	肺癌	AGEs与RAGE结合激活GSK-3来增加Ab的毒性,导致神经损伤 ^[51]
		CML和戊糖苷与RAGE的结合,诱导细胞A549和CALU-6产生TGF- β ^[56]
	肺脏损伤	AGEs产生氧化应激,激活MMP-2,增强肿瘤细胞侵袭能力 ^[57-58]
肠道疾病	肠道功能紊乱	AGEs与RAGE结合,激活NF- κ B,导致炎症途径激活,细胞环境中活性氧过高 ^[59]
	肠道细胞炎症	AGEs导致肠道菌群改变,内毒素增多 ^[61]
		AGEs氧化激活p38MAPK后活化NF- κ B,导致炎症反应 ^[62]

可以阻止 RAGE 信号。除此之外还有可溶性 RAGE (sRAGE)也可对 RAGE 起到阻断作用,抑制 AGEs 与 RAGE 的过度结合及其随后的炎症反应^[64-65]。

除此之外还可以通过以下手段:a.饮食控制:食源性 AGEs 的积累来源于食物,因此对食物中 AGEs 含量的控制至关重要。Jaime 等^[66]总结了临床低 AGEs 饮食治疗糖尿病和非糖尿病人群的相关研究,发现低 AGEs 饮食可以降低糖尿病人氧化水平、sAGEs 水平和炎症反应。对于健康人群低 AGEs 饮食可以降低 sAGEs 水平,但不改变内皮功能和炎症。研究发现低 AGEs 的饮食可以降低胰岛素的敏感度。同时研究发现将一组糖尿病肾病患者用司维拉姆治疗再现了低 AGEs 饮食治疗的结果,患者体内的 AGEs 和炎症标志物明显降低^[67];b.运动:运动可以调节体内血糖血脂,常被用来辅助糖尿病等慢性病的治疗。研究表明对老年受试者进行 6 个月的体力活动干预后,受试者的 BMI 和 sRAGE 显著降低。同时研究表明在 12 个月内,每周进行 2 次太极拳运动,可以降低超重人群的血清 AGEs 的浓度^[68]。

7 结论

AGEs 对人体的健康有很大的影响,AGEs 参与了糖尿病及其并发症等多种疾病的形成,目前对于 AGEs 参与疾病的分子机制还并不完全清楚,对 AGEs 与 RAGE 结合激活的不同信号通路基因进行上调和下调,寻找新的治疗手段,进一步研究给临床治疗提供新的方向,同时以 AGEs 为新的靶点,开发天然 AGEs 抑制剂,通过抑制 AGEs 的过度积累来阻碍疾病的形成,对人体的健康起到积极的指导作用。

参考文献

- [1] 周蒙婷,徐军,叶良委,等.糖基化终产物(AGEs)的形成、危害、抑制手段和功效原料的研究进展[J].现代食品,2019,24(21):57-60. [ZHOU M T, XU J, YE L W, et al. Advances in the formation, harmfulness, inhibition and effective raw materials of AGEs[J]. Modern Food, 2019, 24(21): 57-60.]
- [2] 徐正化,梁玉荣,朱克卫,等.食品中晚期糖基化中间产物及终末产物研究进展[J].食品安全质量检测学报,2020,11(5):1496-1501. [XU Z H, LIANG Y S, ZHUK W, et al. Research progress on advanced glycation end products and intermediate products in foods[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(5): 1496-1501.]
- [3] ANNA PERRONE, ANTONIO GIOVINO, JUBINA BENNY, et al. Advanced glycation end products (AGEs): Biochemistry, signaling, analytical methods, and epigenetic effects[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020: 1-18.
- [4] HAN L, LI L, LI B, et al. Review of the characteristics of food-derived and endogenous ne-carboxymethyllysine[J]. Journal of Food Protection, 2013, 76(5): 912-918.
- [5] SATO T, IWAKIM, SHIMOAITO N, et al. TAGE (toxic AGEs) theory in diabetic complications[J]. Current Molecular Medicine, 2006, 6(3): 351-358.
- [6] 张黎,任锦丽,张召锋.晚期糖基化终末产物与糖尿病血管并发症[J].中国食物与营养,2017,23(7):76-79,83. [ZHANG L, REN J L, ZHANG Z F. Advanced glycation end products and vascular complications of diabetes mellitus[J]. Food and Nutrition in China, 2017, 23(7): 76-79,83.]
- [7] GOLDBERG T, CAI W, PEPPA M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods[J]. Journal of the American Dietetic Association, 2004, 104(8): 1287-1291.

- [8] URIBARRI J, WOODRUFF S, GOODMAN S, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet[J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 2010, 110(6): 911–916.
- [9] STORY M, HAYES M, KALINA B. Availability of foods in high schools: Is there cause for concern?[J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 1996, 96: 123–126.
- [10] DELUYKER D, FERFERIEVA V, NOBEN J P, et al. Cross-linking versus RAGE: How do high molecular weight advanced glycation products induce cardiac dysfunction?[J]. *International Journal of Cardiology*, 2016, 210: 100–108.
- [11] ASADIPOOYA K, UY E M. Advanced glycation end products (AGEs), receptor for AGEs, diabetes, and bone: Review of the literature[J]. *Journal of the Endocrine Society*, 2019, 3(10): 1799–1818.
- [12] WAUTIER M P, CHAPPEY O, CORDA S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2001, 280(5): E685–E694.
- [13] CAI W, HE J C, ZHU L, et al. AGE-receptor-1 counteracts cellular oxidant stress induced by AGEs via negative regulation of p66shc-dependent FKHRL1 phosphorylation[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2008, 294(1): C145–C152.
- [14] KELLOW N J, COUGHLAN M T. Effect of diet-derived advanced glycation end products on inflammation[J]. *Nutrition Reviews*, 2015, 73(11): 737–759.
- [15] DELGADO-ANDRADEC, TESSIER F J, NIQUET-LERIDON C, et al. Study of the urinary and faecal excretion of N (epsilon)-carboxymethyllysine in young human volunteers[J]. *Amino Acids*, 2012, 43: 595–602.
- [16] KOSCHINSKY T, HE C J, MITSUHASHI T, et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy[J]. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America*, 1997, 94(12): 6474–6479.
- [17] FAIST V, ERBERSDOBLER H F. Metabolic transit and *in vivo* effects of melanoidins and precursor compounds deriving from the Maillard reaction[J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2001, 45(1): 1–12.
- [18] HE C, SABOL J, MITSUHASHI T, et al. Dietary glycotoxins: Inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration[J]. *Diabetes*, 1999, 48: 1308–1315.
- [19] BERGMANN R, HELLING R, HEICHERT C, et al. Radio fluorination and positron emission tomography (PET) as a new approach to study the *in vivo* distribution and elimination of the advanced glycation endproducts N epsilon-carboxymethyllysine (CML) and N epsilon-carboxyethyllysine (CEL)[J]. *Nahrung*, 2001, 45(3): 182–188.
- [20] FÖRSTER A, KÜHNE Y, HENLE T. Studies on absorption and elimination of dietary maillard reaction products[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1043: 474–481.
- [21] SOMOZA V, LINDENMEIER M, HOFMANN T, et al. Dietary bread crust advanced glycation end products bind to the receptor for AGEs in HEK-293 kidney cells but are rapidly excreted after oral administration to healthy and subtotaly nephrectomized rats[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1043: 492–500.
- [22] 宋登华, 孙家忠, 王进. 晚期糖基化终末产物在 2 型糖尿病认知功能障碍患者血清中的表达及临床意义[J]. *现代医学*, 2016, 44(10): 1461–1463. [SONG D H, SUN J Z, WANG J. Expression and clinical significance of advanced glycation end products in serum of patients with cognitive impairment in type 2 diabetes mellitu[J]. *Modern Medical Journal*, 2016, 44(10): 1461–1463.]
- [23] 丁珊珊, 刘星玥, 马浩. 晚期糖基化终末产物介导糖尿病慢性并发症的分子机制研究进展[J]. *江苏医药*, 2020, 46(2): 202–206. [DING S S, LIUX Y, MA H. Molecular research progress of advanced glycation end products mediating chronic complications of diabetes mellitu[J]. *Jiangsu Med J*, 2020, 46(2): 202–206.]
- [24] KUMAR P A, CHITRA P S, REDDY G B. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy[J]. *Biomol Concepts*, 2016, 7: 293–309.
- [25] 马家怡, 孙蓉, 张蔚, 等. 晚期糖基化终产物影响糖尿病肾病自噬轴的作用机制[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(S1): 233–234. [MA J Y, SUN R, ZHANG W, et al. Mechanism of advanced glycation end products affecting autophagy axis in diabetic nephropathy[J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 51(S1): 233–234.]
- [26] 张双凤, 苏亚儒, 李巨秀. 膳食中晚期糖基化终产物对大鼠肾脏的影响[J]. *食品科学*, 2013, 34: 315–320. [ZHANG S F, SU Y R, LI J X. Effect of dietary advanced glycation end products on diabetic rat kidney[J]. *Food Science*, 2013, 34: 315–320.]
- [27] 章依峰, 童孟立. 血清 AGEs、cAMP、PTH 与糖尿病肾病患者肾损伤程度的相关性分析[J]. *现代实用医学*, 2020, 32(12): 1454–1455. [ZHANG Y F, TONG M L. Analysis of the relationship between serum AGEs, cAMP, PTH and the degree of renal injury in patients with diabetic nephropathy[J]. *Modern Practical Medicine*, 2020, 32(12): 1454–1455.]
- [28] 赵星辰. 糖尿病肾病中晚期糖基化终产物通过 mTOR/TFEB 通路调控足细胞自噬的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2018. [ZHAO X C. Advanced glycation end-products regulate podocyte autophagy through mTOR/TFEB pathway in diabetic nephropathy[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2018.]
- [29] 毛永辉. 糖化终末产物在糖尿病肾小球硬化中的作用及与肾脏细胞表型转化的关系[D]. 北京: 北京大学, 2004. [MAO Y H. The role of advanced glycation end products in diabetic glomerulosclerosis and its relationship with phenotypic transformation of renal cells[D]. Beijing: Peking University, 2004.]
- [30] 苏争宏, 姜旭光. 晶状体糖基化终末产物与糖尿病视网膜病变相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(15): 32–34. [SUZ H, JIANGX G. Relationship between glycosylation end products in crystalline lens and diabetic retinopathy[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2020, 24(15): 32–34.]

- [31] KOWLURU R A. Effect of reinstitution of good glycemic control on oxidative stress and nitrate stress in diabetic rats[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 818–823.
- [32] 杨洁, 范丽勇. 醛糖还原酶和晚期糖化终产物受体对糖尿病视网膜病变神经细胞凋亡的影响[J]. *黑龙江中医药*, 2020, 49(4): 179–180. [YANG J, FAN L Y. Effects of aldose reductase and advanced glycation end products receptor on neuronal apoptosis in diabetic retinopathy[J]. *Heilongjiang Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 49(4): 179–180.]
- [33] 安春耀, 刘德山. 晚期糖基化终末产物与糖尿病周围神经病变关系新进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(15): 3062–3067. [AN C Y, LIU D S. Relationship between advanced glycation end products and diabetic peripheral neuropathy[J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(15): 3062–3067.]
- [34] XU B, CHIBBER R, RUGGIERO D, et al. Impairment of vascular endothelial nitric oxide synthase activity by advanced glycation end products[J]. *FASEB Journal*, 2003, 17(10): 1289–1291.
- [35] KISHORE L, KAUR N, SINGH R. Effect of kaempferol isolated from seeds of *Eruca sativa* on changes of pain sensitivity in streptozotocin-induced diabetic neuropathy[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4): 993–1003.
- [36] KILHOVD B K, BERG T J, BIRKELAND K I, et al. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22: 1543–1548.
- [37] OBAYASHI H, NAKANO K, SHIGETA H, et al. Formation of crossline as a fluorescent advanced glycation end product *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1996, 226: 37–41.
- [38] DORIEN D, LIZE E, VIRGINIE B. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: Focus on high molecular weight AGEs[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(9): 1535–1541.
- [39] HARTOG J W, VOORS A A, BAKKER S J, et al. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: Pathophysiology and clinical implications[J]. *European Journal of Heart Fail*, 2007, 9: 1146–1155.
- [40] HEGAB Z, GIBBONS S, NEYSES L, et al. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease[J]. *World Journal of Cardiology*, 2012, 4(4): 90–102.
- [41] BIDASEE K R, NALLANI K, YU Y, et al. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors calcium-release channels (primers)[J]. *Diabetes*, 2003, 52: 1825–1836.
- [42] BIDASEE K R, XU L, MEISSNER G, et al. Diketopyridylryanodine has three concentration-dependent effects on the cardiac calcium-release channel/ryanodine receptor[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(16): 14237–14248.
- [43] RUHS S, NASS N, SOMOZA V, et al. Maillard reaction products enriched food extract reduce the expression of myofibroblast phenotype markers[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(4): 488–95.
- [44] ILIEVA E V, AYALA V, JOVE M, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stress interplay in sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain*, 2007, 130: 3111–3123.
- [45] MOMENI Z, BAUTISTA M, NEAPETUNG J, et al. RAGE signaling is required for AMPA receptor dysfunction in the hippocampus of hyperglycemic mice[J]. *Physiology & Behavior*, 2020, 229: 113255.
- [46] CHOI B R, CHO W H, KIM J, et al. Increased expression of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2014, 46(S7): 1–10.
- [47] GASPAROTTO J, GIRARDI C S, SMOENSI N, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates sepsis-triggered amyloid- β accumulation, tau phosphorylation, and cognitive impairment[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(1): 226–244.
- [48] CHEN F, WOLLMER M A, HOERNDL F, et al. Role for glyoxalase I in Alzheimer's disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101: 7687–7692.
- [49] LI X H, DU L L, CHENG X S, et al. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of β -amyloid[J]. *Cell Death and Disease*, 2013, 4(6): 1–9.
- [50] SATO T, WU X, SHIMOGAITO N, et al. Effects of high-AGE beverage on RAGE and VEGF expressions in the liver and kidneys[J]. *European Journal of Nutrition*, 2009, 48(1): 6–11.
- [51] FERHANI N, LETUVE S, KOZHICH A, et al. Expression of high-mobility group box 1 and of receptor for advanced glycation end products in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, 181(9): 917–927.
- [52] MUKHERJEE T K, MALIK P, HOIDAL J R. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its polymorphic variants as predictive diagnostic and prognostic markers of NSCLCs: A perspective[J]. *Current Oncology Reports*, 2021, 23(1): 12.
- [53] RAHAL A, KUMAR A, SINGH V, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay[J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014: 1–19.
- [54] VILLEGAS L, STIDHAM T, NOZIK-GRAYCK E. Oxidative stress and therapeutic development in lung diseases[J]. *Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine*, 2014, 4(4): 194.
- [55] HSIA T C, YIN M C, MONG M C. Advanced glycation end-products enhance lung cancer cell invasion and migration[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(8): 1289.
- [56] KANO H, ABE T, MASUDA N, et al. Progression of non-small cell lung cancer: Diagnostic and prognostic utility of matrix metalloproteinase-2, C-reactive protein and serum amyloid A[J]. *Oncology Reports*, 2013, 29(2): 469–473.
- [57] WENG Y, CAI M, ZHU J, et al. Matrix metalloproteinase activity in early-stage lung cancer[J]. *Onkologie*, 2013, 36(5): 256–266.
- [58] LI Y, WU R, TIAN Y, et al. RAGE/NF- κ B signaling mediates lipopolysaccharide induced acute lung injury in neonate rat model[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2015, 8(8): 13371–13376.

- [59] LING X, NAGAI R, SAKASHITA N, et al. Immunohistochemical distribution and quantitative biochemical detection of advanced glycation end products in fetal to adult rats and in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Laboratory Investigation*, 2001, 81: 845–861.
- [60] 俞佼. 晚期糖基化终末产物对 C57BL/6 小鼠肠道菌群及胰岛素抵抗的影响[D]. 南昌: 南昌大学, 2017. [YU J. Effects of advanced glycation end products on intestinal flora and insulin resistance in C57BL/6 mice[D]. Nanchang: Nanchang University, 2017.]
- [61] 周文君, 张振, 许宁宁, 等. 糖基化终产物对 P38MAPK/NF- κ B 通路诱导的肠道 L 细胞损伤的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(5): 414–418. [ZHOU W J, ZHANG Z, XU N N, et al. Advanced glycation end products—induced inflammation of L cells via p38MAPK/NF— κ B signaling pathway[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 43(5): 414–418.]
- [62] GUGLIUCCI A, BASTOS D H, SCHULZE J, et al. Caffeic and chlorogenic acids in *Ilex paraguariensis* extracts are the main inhibitors of AGE generation by methylglyoxal in model proteins[J]. *Fitoterapia*, 2009, 80: 339–344.
- [63] MOHAMMAD A, SORAYYA K. Curcumin against advanced glycation end products (AGEs) and AGEs-induced detrimental agents[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(7): 1169–1177.
- [64] LEONARDIS D, BASTA G, MALLAMACI F, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end product (sRAGE) and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease (CKD)[J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2012, 22(9): 748–755.
- [65] RAPOSEIRAS-ROUBIN S, RODINO-JANEIRO B K, GRIGORIAN-SHAMAGIAN L, et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2010, 12: 1092–1100.
- [66] JAIME U, MARÍA D del C, ROSANA F, et al. Dietary advanced glycation end products and their role in health and disease[J]. *Advances in Nutrition*, 2015, 6(4): 461–473.
- [67] VLASSARA H, URIBARRI J, CAI W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, 7(6): 934–942.
- [68] GOON J A, AINI A H, MUSALMAH M, et al. Effect of Tai Chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults[J]. *Journal of Physical Activity & Health*, 2009, 6: 43–54.