

食品中晚期糖基化末端产物的研究进展

李巨秀, 房红娟, 胡徽祥, 李利霞

(西北农林科技大学食品科学与工程学院, 陕西 杨凌 712100)

摘要: 晚期糖基化末端产物(advanced glycation end products, AGEs)是还原糖与氨基酸发生非酶褐变反应的产物之一。医学研究结果表明, AGEs 与人类诸多疾病的发生有密切关系, 而膳食摄入是体内 AGEs 的重要来源。但是由于 AGEs 种类较多, 对于食品中的 AGEs 含量的检测尚缺乏标准的方法, 食品加工工艺对食品中 AGEs 形成的影响报道较少。因此, 本文从食品中 AGEs 形成、结构、检测方法及 AGEs 在体内代谢、对人体健康影响和预防措施等方面对 AGEs 进行了较系统的阐述, 为进一步研究 AGEs 奠定基础。

关键词: 食品; 晚期糖基化终末产物; 美拉德反应

Recent Advances in Research on Dietary Advanced Glycation End Products

LI Ju-xiu, FANG Hong-juan, HU Hui-xiang, LI Li-xia

(College of Food Science and Engineering, Northwest A&F University, Yangling 712100, China)

Abstract: Advanced glycation end products (AGEs) are a complex group of compounds that are formed through Maillard reaction, a nonenzymatic reaction between reducing sugars and free amino groups. AGEs contribute to the development and progression of various chronic diseases, such as vascular complications of diabetes, Alzheimer's disease, cancer growth and aging. AGEs occurs both exogenously (in food) and endogenously (in the human body). Dietary AGEs, dAGEs, are an important source of the total AGEs in the human body. However, no methods have been available for the determination of dAGEs, and there are few reports in the literature concerning the effect of food processing on AGEs formation. Consequently, the formation, structure and determination methods of dAGEs, the metabolism in the human body, the effect on the human body and prevention measures are systematically elucidated in this article with the purpose of laying the foundation for further study of AGEs.

Key words: food; advanced glycation end products; Maillard reaction

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2011)21-0293-05

晚期糖基化末端产物(advanced glycation end products, AGEs)主要是通过美拉德反应(maillard reaction)等途径形成的稳定聚合产物, 分为外源性(食品)和内源性(体内)^[1]。若人体内血清中 AGEs 含量超过一定限度, 将对健康极为不利。大量研究表明, 体内晚期糖基化末端产物的积累与人体某些疾病的发病机理有着密切关系, 如糖尿病、肾病(尿毒症)、动脉粥样硬化、衰老、心血管疾病和阿茨海默尔等疾病。饮食中摄入 AGEs 是体内 AGEs 的重要来源^[2-4]。据估计, 通过膳食摄入的 AGEs, 大约有 10% 进入血液循环, 仅有 1/3 通过肾脏排出体外, 其余 2/3 留在体内, 通过共价键与组织结合蓄积在体内, 从而对人体造成伤害, 诱发各种疾病的发生^[5-7]。但由于在食品加工中产生的 AGEs 种类繁多, 结构复杂, 对于食品中的晚期糖基化终末产物(dietary advanced glycation end products, dAGEs)的检测方法以

及食品加工工艺对 dAGEs 形成的影响报道较少, 测定全部 dAGEs 的种类和含量几乎不可能。下面将从 AGEs 的形成、结构、代谢、对人体健康的影响、检测方法以及如何降低 AGEs 的摄入等几个方面进行论述。

1 食品中的晚期糖基化终末产物

1.1 食品中 AGEs 的形成途径和机制

1912 年, 法国科学家 Maillard 首次系统分析了食品加工中还原糖与氨基酸经过一系列复杂的反应, 最终形成类黑素的过程。在此基础上, 后来的科学家总结了前人研究成果形成了“美拉德反应(Maillard reaction)”理论, 将美拉德反应分为 3 个阶段: 早期、中期和末期。晚期糖基化末端产物“Advanced Glycation End Products”一词首先是由 Brownlee 等^[8]在

收稿日期: 2011-01-26

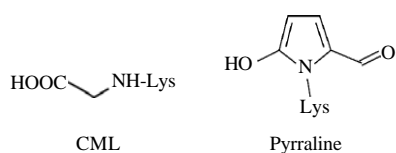
作者简介: 李巨秀(1972—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为食品化学和功能食品。E-mail: juxiuli@msn.com

1984 年关于非酶褐变对纤维蛋白酶影响作用的研究中提出的。美拉德反应经过 3 步形成 AGEs: 首先, 葡萄糖吸附到蛋白质、脂质和 DNA 的游离氨基酸(主要是赖氨酸和精氨酸)上, 通过非酶褐变途径形成薛夫碱(Schiff base)。薛夫碱经化学结构重排后形成阿马道来产物(amadori product, 也称为早期糖基化产物), 主要为二羰基化合物。赖氨酸或精氨酸与二羰基化合物反应后形成稳定的褐色终产物就是 AGEs^[1]。此外, 糖、脂肪、氨基酸氧化过程中产生活性醛, 活性醛通过共价键结合到蛋白质上形成 AGEs^[9]。

食品中的 AGEs 形成与食品加工工艺有密切关系。虽然有些未经过加工的食品中也含有 AGEs, 但可以肯定的是在食品加工过程中, 可导致 AGEs 急剧增加, 如婴幼儿配方奶粉加工后的 AGEs 含量是加工前的 100 倍之多^[5]。采用酶联免疫法系统分析了 549 种食品中 CML 和 MG 含量, 结果表明营养成分、加工温度、加工方式、加热时间对于 AGEs 的形成均有重要影响^[5-6]。食品的营养成分和 AGEs 含量有高度的相关性, 在高脂肪和高蛋白食品中具有最高的 AGEs 含量, 而富含碳水化合物、水果、蔬菜中 AGEs 含量较低。加工温度越高、加热时间越长, 食品中的 AGEs 含量越高, 而加工方式中高温油炸、烧烤比起水煮含有更高的 AGEs。此外, 水分活度、金属离子也对 AGEs 形成有一定的影响^[10]。

1.2 AGEs 的结构

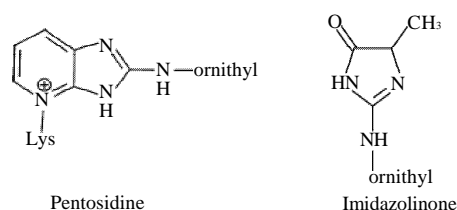
AGEs 种类繁多, 结构复杂, 只有少数产物的结构和性质比较明确。羧甲基赖氨酸(N^{ϵ} -(carboxymethyl)lysine, CML)是最主要的 AGEs 组分之一^[11]。此外, 研究较多的还有戊糖素(pentosidine)、吡咯琳(pyrraline)和丙酮醛(methylglyoxal, MG), 其中 CML 和 MG 与食品中的总 AGEs 含量有直接的相关性^[5-7, 11-12]。因此 CML 常被看做是检测食品中 AGEs 含量的主要目标产物。CML(非荧光, 非交联 AGEs)是导致蛋白质损伤的生物信号, 可以通过美拉德反应和 α -醛酮途径形成。戊糖素(一种具有荧光的蛋白交联物质)也是通过美拉德反应和 α -醛酮(乙二醛)途径形成的, 而吡咯琳(非荧光, 非交联 AGEs)只能通过美拉德反应形成。Henle 等^[13]对食品中 AGEs 的结构进行了系统的介绍, 图 1、2 分别是赖氨酸和精氨酸衍生的 AGEs 的结构, 图 3 为食品中未定量的 AGEs 的结构。



CML. 羧甲基赖氨酸; Pyrraline. 吡咯琳。

图 1 赖氨酸衍生的 AGEs^[13]

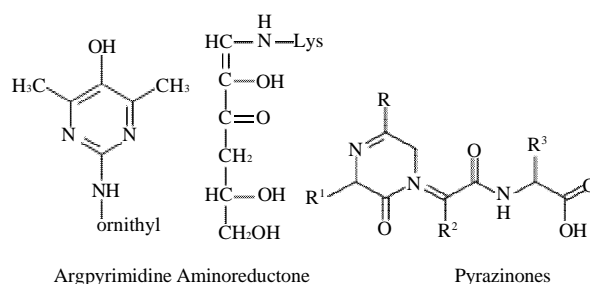
Fig.1 Structure of some lysine-derived AGEs^[13]



Pentosidine. 戊糖素; Imidazolinon. 咪唑啉酮; Ornithyl 鸟氨酸(基)。

图 2 食品中定量的精氨酸衍生的 AGEs^[13]

Fig.2 Structure of some arginine-derived AGEs^[13]



Argpyrimidine. 精氨酸嘧啶; Aminoreductones. 3-烷-2-羟基-4-羟甲基-2-环戊-1-糖基化; Pyrazinones. 羟基吡嗪。

图 3 食品中尚未定量的氨基酸衍生 AGEs^[13]

Fig.3 Structure of some other AGEs, not yet quantified in foods^[13]

1.3 晚期糖基化终末产物的检测方法

由于 AGEs 种类繁多, 结构复杂, 对于食品中 AGEs 种类和含量的测定方法报道很少。目前, 运用较多的测定方法是荧光光谱法和酶联免疫法。

1.3.1 荧光光谱法

由于 AGEs 具有自发荧光的特性, 因而可通过测定其荧光值来反映 AGEs 水平。用于测定 AGEs 的激发波长为 300~420nm, 发射波长为 350~600nm, 目前广为采用的是激发波长 370nm, 发射波长 440nm。该法是检测 AGEs 的较经典方法, 灵敏度和重复性都较好, 但特异性欠佳^[14-15]。

1.3.2 酶联免疫法

酶联免疫法是基于单克隆抗 CML 抗体(monoclonal anti-CML antibody)和单克隆抗 MG 抗体(anti-MG monoclonal antibody)检测食品中的 AGEs 含量^[16-18]。2004 年, Goldberg 等^[5]首次采用酶联免疫法(ELISA)对食品中的 AGEs(CML)进行检测, 并得出高脂高蛋白食品中 CML 含量最高, 而碳水化合物食品中 CML 含量最少, 并指出食品中 AGEs 的形成与热加工时间、温度和含水量有关。2010 年该课题组又公布了一组 2003—2008 年间测定的含有 549 种食品中 AGEs 含量的数据, 他们采用酶联免疫法对该数据库进行了扩展, 增加了 39 中食品中的

AGEs 数据(CML 和 MG, 两者之间具有很好的相关性), 进一步证明了食品营养成分和加工工艺对 AGEs 形成的影响, 温度越高, 加热时间越长, AGEs 含量越高。酸性物质如柠檬汁和醋等可以防止加工过程中形成新的 AGEs^[6]。

1.3.3 色谱分析法

高效液相色谱具有高效、高灵敏度、高分辨率的特点, 在分析 AGEs 的结构方面有其独到之处。江国荣等^[19]用带有荧光检测器的高效液相色谱仪构建流动注射分析系统(HPLC-FIA), 检测了体外制备的 AGEs。Wróbel 等^[20]用紫外和荧光检测器串联法检测血清中的 AGEs 含量, 其结果与酶联免疫法检测结果具有很好的 consistency。目前用于食品中的方法有高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱-质谱法(LC-MS-MS)、气相色谱-质谱法(GC-MS)、超高压液相色谱-质谱法(UPLC-MS), 但样品制备繁琐耗时, 应用还不够广泛^[21-22]。

1.3.4 其他方法

Ryoji 等^[23]采用放射免疫法和氨基酸分析技术对 AGE-BSA 进行了检测, 用 ¹²⁵I 对醛酮修饰的 AGEs 进行标记测定, 他们在研究碱性条件对 AGEs 形成影响的实验中采用了氨基酸分析技术对 AGEs 修饰氨基酸进行了定量测定^[9]。

2 食品中的 AGEs 与人体健康

2.1 食品中的 AGEs 在体内的代谢

食品中 AGEs 的吸收和代谢已经引起了医学、营养学等领域内科学家的关注。Geissler 等^[24]发现 5-羟甲基-2-碳醛-新戊基吡咯是通过缩氨酸转运蛋白 hPEPT1 吸收的, 该研究结果首次回答了 AGEs 的代谢问题, 但更多的 AGEs 代谢机制还需进一步研究。目前, 大部分有关食品中 AGEs 的研究均集中于 CML、吡咯琳和戊糖素。然而, 对于它们的代谢途径还没有相关的研究成果。

研究表明, 西方国家的日常膳食中含有大量的 AGEs, 是外源性 AGEs 主要来源。食品中的 AGEs 含量与食品的营养成分(高蛋白高脂肪食物中 AGEs 含量最高)和加工方式有密切关系, 随着加热时间的延长和加热程度的增加, AGEs 的形成急剧增加, 并通过膳食摄入进入体内^[5-6, 10]。

2.2 食品中的 AGEs 与人体健康

关于食品中的 AGEs 与人体健康的关系, 一直存在争论。2007 年《Molecular Nutrition & Food Research》杂志上接连发表 3 篇关于 AGEs 危害性的讨论, Sebekova 等^[25]认为过多的摄入热加工的食品可以导致糖尿病和肾病, 并且可以诱发炎症, 增强氧化应激, 促进动脉粥样硬化的发生。但 Ames^[26]却认为食品中的 AGEs 对人体

健康并没有危害。

2.2.1 有利方面

一些食品的热处理可加速美拉德反应, 赋予食品特殊的色香味。在食品工业, 美拉德反应用于焦糖生产、咖啡烘焙、面包焙烤等领域。美拉德反应产物可以添加到碳酸饮料和果汁等工业化产品中, 改善食品的色泽^[27]。Gu 等^[28]认为美拉德反应的高分子质量产物具有较强清除自由基的抗氧化活性。Hwang 等^[29]研究者采用还原糖-氨基酸模拟体系, 发现美拉德反应的产物具有较强的清除 DPPH 自由基、ABTS⁺·的能力, 同时还具有抑制 ACE 的活性, 并能抑制 HCT116 克隆癌细胞生长的作用。

2.2.2 不利影响

AGEs 物理化学性质很稳定, 无论是在细胞内还是在细胞外积累, 都会影响蛋白质功能。食物在加热过程中会产生大量的 AGEs, 且能被吸收进入体内, 这是慢性肾衰患者体内 AGEs 水平升高的一个重要原因。Ryoji 等^[9]和 Luevano-Contreras 等^[1]对体内和食品中的 AGEs 与老化之间的关系进行了阐述, 表明 AGEs 在体内的积累与糖尿病、肾病、骨骼肌减少、心血管疾病和阿茨海默疾病等老年性疾病的发病机理密切相关。Yamagishi 等^[7]认为 AGEs 会增加体内氧化应激、炎症反应, 导致血管老化和损伤。另外, 在对 90 个健康测试者的研究中, Uribarri 等^[30]研究人员利用含有 AGEs 食品的数据库分析了实验组的 3d 食物记录, 结果发现 AGEs 摄入量与血浆 AGEs 水平之间有显著的相关性, 而对照组的饮食严格限制为不含 AGEs 食物, 血浆 AGEs 水平也随之降低。这个结果与其他关于糖尿病人和肾病患者的研究结果相似。这些发现进一步说明膳食摄入是体内 AGEs 的重要来源。除了内源性 AGEs, 饮食中的 AGEs 也会与 RAGE 配体反应激活体内主要的信号转导通路。外源性 AGEs 和内源性 AGEs 可提高组织的糖基化负荷、氧化应激和细胞活化, 从而增加靶组织脆弱性导致损伤^[31-32]。Zhu 等^[33]给烫伤的小鼠饲喂高 AGEs 含量的食物, 测定了小鼠血清中 HMGB1 及其 mRNA 含量, 发现高 AGEs 含量膳食比对照组高很多, 说明膳食 AGEs 可以导致炎症增加, 推迟伤口愈合。

3 降低 AGEs 的措施

3.1 限制高 AGEs 膳食的摄入

据相关报道, 大量摄入高 AGEs 的食物可以导致组织损伤, 但可以通过控制食品 AGEs 产生来预防, 如减少烹调加热时间可降低食品中 AGEs 含量^[5-6]。通过小鼠研究结果表明, 减少膳食 AGEs 摄入可以减弱胰岛素抗性, 增强对糖尿病的预防作用, 还可以减少患有糖尿

病小鼠的糖尿病和肾病的并发症,增加伤口愈合能力。Uribarri 等^[34]发现糖尿病 1 型和 2 型患者摄入 AGEs 可以促进炎症介质的形成,但限制 AGEs 摄入可减少炎症分子如 TNF- α 和高密度反应蛋白 C(hsCRP)。有研究显示在 6 周之内限制 AGEs 的摄入可以降低循环中的 AGEs 和炎症信号分子^[35]。

3.2 加强体育锻炼

Goon 等^[36]研究了太极拳对降低体内 AGEs 的作用,以马来西亚 45 岁以上每周练两次太极拳的人为研究对象,分别测试了 0、6、12 个月的数据,结果发现太极拳组的 AGEs 和丙二醛(MDA)均有所降低。Yoshikawa 等^[37]召集了 70 个健康的女性(30~60 岁),让她们参加为期 3 个月的慢走训练,然后测定他们体内 AGEs 变化,结果显示实验组 CML 水平比对照组低,并且 CML 减少的程度和每天的步数呈负相关。上述结果表明通过体育锻炼能够有效地降低体内 AGEs 的含量。

3.3 药物干预

由于 AGEs 与人体健康有密切的相关性,可以通过摄入某些化学物质或药物来调控人体内的 AGEs。去铁胺、过氧化物酶、超氧化物歧化酶、无氧条件、氨基胍和螯合剂、巯基复合物和抗氧化剂存在时,CML 的形成均减少^[38]。抗氧化剂和 α - 醛酮清除剂,如 VC、VE、类胡萝卜素(α -carotene, β -carotene, β -cryptoxanthin, lutein, lycopene)和玉米黄素等可以阻止或者逆转神经传导速率亏损,并且可以减少体内和体外的蛋白质糖基化过程,但化学合成的 AGEs 抑制剂,如氨基胍可能导致胆固醇血症和高甘油三酯血症^[39]。

从目前国外研究成果来看,多酚类和黄酮类化合物对于 AGEs 有一定的抑制作用,如 Wu 等^[40]研究发现番石榴叶子提取物可以显著地抑制体外模型(清蛋白/葡萄糖)中 AGEs 的形成。Tsuiji-Naito 等^[41]也发现菊花(chrysanthemum)提取物可以有效地抑制 AGEs 形成。Verzelloni 等^[42]认为咖啡中也具有抑制 AGEs 形成的活性成分。Mohammad 等^[43]通过不同的体外糖基化模型分析,发现富含多酚的鼠尾草(*Salvia reuterana*)地上部分的甲醇提取物对 AGEs 的形成有较强的抑制作用。另外,这种植物的甲醇提取物表现出了明显地抑制蛋白质羰基化形成和增加蛋白质巯基水平的作用,在糖基化过程中可以保护蛋白质,防止其结构变化。

4 讨 论

目前关于食品中 AGEs 的研究存在以下问题:1)食品中 AGEs 结构多样,而现在的研究比较单一,主要集中于 CML 的研究。2)缺乏可靠的食品中 AGEs 检测方

法,难以购买到商品化的 AGEs 标准物;样品处理重现性差,即使相同的原料、食谱、工艺,也很难保证其重现性。目前主要是针对 CML 和 MG 的检测,其他的 AGEs 检测方法有待进一步研究。3)食品加工方式对 AGEs 形成的影响亟待研究,尤其是中国传统食品中 AGEs 的含量没有数据可考,以便提出合理的膳食建议。4)对于抗 AGEs 的药物机理研究较多,但是这些药物功效和安全性仍处于研究阶段。美国食品及药物管理局(FDA)批准针对 AGEs 形成和修饰的药物还需一段时间。现在,已经证明控制膳食 AGEs 摄入和参加体育锻炼是安全地减少血液循环中 AGEs 的方法。

参考文献:

- [1] LUEVANO-CONTRERAS C, CHAPMAN-NOVAKOFSK I. Dietary advanced glycation end products and aging[J]. *Nutrients*, 2010, 2: 1247-1265.
- [2] LOSSO J N, BAWADI H A, CHINTALAPATI M. Inhibition of the formation of advanced glycation end products by thymoquinone[J]. *Food Chemistry*, 2011, 28(1): 55-61.
- [3] KRAUTWALD M, MÜNCH G. Advanced glycation end products as biomarkers and gerontotoxins-A basis to explore methylglyoxal-lowering agents for Alzheimer's disease? [J]. *Experimental Gerontology*, 2010, 45: 744-751.
- [4] 冯建勋,李红艳,田建伟. 饮食中晚期糖基化终产物对健康 SD 大鼠肾脏的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 36(10): 116-119.
- [5] GOLDBERG T, CAI Weijing, PEPPA M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods[J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 2004, 104(8): 1287-1291.
- [6] URIBARRI J, WOODRUFF S, VLASSARA H, 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.
- [7] YAMAGISHI S, MATSUI T, NAKAMURA K. Possible link of food-derived advanced glycation end products (AGEs) to the development[J]. *Medical Hypotheses*, 2008, 71: 876-878.
- [8] BROWNEE M, VLASSARA H, CERAMI A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications[J]. *Ann Intern Med*, 1984, 1(10): 527-537.
- [9] RYOJI N, TAKEFUMI M, YASUHIKO Y, et al. Significance of advanced glycation end products in aging-related disease[J]. *Anti-Aging Medicine*, 2010, 7(10): 112-119.
- [10] DELGADO-ANDRADE C, SEIQUER I, HARO A, et al. Development of the Maillard reaction in foods cooked by different techniques[J]. *Food Chemistry*, 2010, 122: 145-153.
- [11] CHAO P C, HSU C C, YIN M C. Analysis of glycation products in sauces and sauce-treated foods[J]. *Food Chemistry*, 2009, 113: 262-266.
- [12] HAYASE F, TAKAHASHI Y, SASAKI S, et al. 3-Deoxyosone-related advanced glycation end products in foods and biological systems[J]. *International Congress Series*, 2002, 1245: 217-221.
- [13] HENLE T. Protein-bound advanced glycation endproducts (AGEs) as bioactive amino acid derivatives in foods[J]. *Amino Acids*, 2005, 29: 313-322.
- [14] MATIACEVICH S B, BUERA M P. A critical evaluation of fluorescence as a potential marker for the Maillard reaction[J]. *Food Chemistry*, 2006, 95: 423-430.

- [15] SCHMITT A, SCHMITT J, MÜNCH G, et al. Characterization of advanced glycation end products for biochemical studies: side chain modifications and fluorescence characteristics[J]. *Analytical Biochemistry*, 2005, 338: 201-215.
- [16] BIRLOUEZ-ARAGON I, PISCHETRIEDER M, LÈCLERE J, et al. Assessment of protein glycation markers in infant formulas[J]. *Food Chemistry*, 2004, 87: 253-259.
- [17] BOURAIS I, AMINE A, MOSCONE D, et al. Investigation of glycated protein assay for assessing heat treatment effect in food sample and protein-sugar models[J]. *Food Chemistry*, 2006, 96: 485-490.
- [18] FOGLIANO V, MONTI S M, RITLIENI A C, et al. An immunological approach to monitor protein lactosylation of heated food models systems[J]. *Food Chemistry*, 1997, 58: 53-58.
- [19] 江国荣, 朱荃, 张露蓉, 等. HPLC-FIA 法检测糖基化终末产物方法的建立[J]. *抗感染药学*, 2007(4): 66-68.
- [20] WRÓBEL K, CARAY-SEVILLA M E, NAVA L E, et al. Novel analytical approach to monitoring advanced glycosylation end products in human serum with on-line spectrophotometric and spectrofluorometric detection in a flow system[J]. *Clinical Chemistry*, 1997, 43: 1563-1569.
- [21] DRUSCH S F V, ERBERSDOBLER H F. Determination of N^ε-carboxymethyllysine in milk products by a modified reversed-phase HPLC method[J]. *Food Chemistry*, 1999, 65: 547-553.
- [22] AHMED N, MIRSHAKAR-SYAHKAL B, KENNISH L, et al. Assay of advanced glycation endproducts in selected beverages and food by liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49: 691-699.
- [23] RYOJI N, KENSHI M, XIA L, et al. Glycolaldehyde, a reactive intermediate for advanced glycation end products, plays an important role in the generation of an active ligand for the macrophage scavenger receptor[J]. *Diabetes*, 2000, 49: 1714-1723.
- [24] GEISLER S, HELLMIG M, ZWARG M, et al. Transport of the advanced glycation end products alanylpyrrolidine and pyrrolylalanine by the human proton-coupled peptide transporter hPEPT1[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 2543-2547.
- [25] SEBEKOVA K, SOMOZA V. Dietary advanced glycation endproducts (AGEs) and their health effects-PRO[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(9): 1079-1084.
- [26] AMES J M. Evidences against dietary advanced glycation endproducts being a risk to human health[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2007, 51(9): 1085-1090.
- [27] JAEGER H, JANOSITZ A, KNORR D. The Maillard reaction and its control during food processing[J]. *the Potential of Emerging Technologies* [J]. *Pathologie Biologie*, 2010, 58: 207-213.
- [28] GU F L, KIM J M, ABBAS S, et al. Structure and antioxidant activity of high molecular weight Maillard reaction products from casein-glucose[J]. *Food Chemistry*, 2010, 120: 505-511.
- [29] HWANG I G, KIM H Y, WOON K S, et al. Biological activities of Maillard reaction products (MRPs) in a sugar-amino acid model system[J]. *Food Chemistry*, 2011, 126: 221-227.
- [30] URIBARRI J, CAI W, SANDU O, et al. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043: 461-466.
- [31] CAI Weijing, GAO Qiaodi, ZHU Li, et al. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction[J]. *Mol Med*, 2002, 8: 337-346.
- [32] CAI Weijing, HE J C, ZHU Li, et al. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients[J]. *Circulation*, 2004, 110: 285-291.
- [33] ZHU Yuanchang, LAN Feifei, WEI Jiange, et al. Influence of dietary advanced glycation end products on wound healing in nondiabetic mice[J]. *Journal of Food Science*, 2011, 1: T5-T10.
- [34] URIBARRI J, STIRBAN A, SANDER D, et al. Single oral challenge by advanced glycation end products acutely impairs endothelial function in diabetic and nondiabetic subjects[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 2579-2582.
- [35] VLASSARA H, CAI W, CRANDALL J, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 2002, 99: 15596-15601.
- [36] 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]. *J Phys Act Health*, 2009, 6: 43-54.
- [37] YOSHIKAWA T, MIYAZAKI A, FUJIMOTO S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females[J]. *Med Sci Monit*, 2009, 15: H65-H73.
- [38] 魏芹, 刘乃丰. 羧甲基赖氨酸的研究进展[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2005, 24(4): 269-273.
- [39] CAMERON N E, COTTER M A. Potential therapeutic approaches to the treatment or prevention of diabetic neuropathy: evidence from experimental studies[J]. *Diabet Med*, 1993, 10: 593-605.
- [40] WU J W, HSIEH C L, WANG H Y, et al. Inhibitory effects of guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts and its active compounds on the glycation process of protein[J]. *Food Chemistry*, 2009, 113: 78-84.
- [41] TSUJI-NAITO K, SAEKI H, HAMANO M. Inhibitory effects of Chrysanthemum species extracts on formation of advanced glycation end products[J]. *Food Chemistry*, 2009, 116: 854-859.
- [42] VERZELLONI E, TAGLIAZUCCHI D, RIO D D, et al. Antiglycative and antioxidative properties of coffee fractions[J]. *Food Chemistry*, 2011, 124: 1430-1435.
- [43] MOHAMMAD A E, MOHAMMAD R K, ALI S. Salvia reuterana extract prevents formation of advanced glycation end products: an *in vitro* study[J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2010, 6(1): 33-50.