

末端糖基化产物抑制剂的研究进展

张红城¹, 王光新^{1,2}, 罗照明¹, 曾小雄², 董捷^{1,*}

(1. 中国农业科学院蜜蜂研究所, 北京 100093; 2. 南京农业大学食品科技学院, 江苏 南京 210095)

摘要: 目前研究表明人体的衰老和糖尿病的一些并发症, 都与体内的糖基化反应(美拉德反应)所产生的末端糖基化产物有关。为了延迟体内的糖基化反应, 末端糖基化产物抑制剂成为了相关研究领域的热点。为此, 从末端糖基化产物的形成原理、病理学危害、抑制机理及天然产物中的抑制剂方面做阐述, 并对未来研究领域进行展望。

关键词: 末端糖基化产物; 抑制剂; 研究进展

Research Progress on Inhibitors of Advanced Glycation Endproducts

ZHANG Hong-cheng¹, WANG Guang-xin^{1,2}, LUO Zhao-ming¹, ZENG Xiao-xiong², DONG Jie^{1,*}

(1. Bee Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100093, China

2. College of Food Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

Abstract: Advanced glycation endproducts (AGEs), which are produced by glycation reaction related to the Maillard reaction, are involved in accelerated aging and diabetic complication. A huge body of literature has reported AGE research and developing AGE inhibitors has been a hot topic of intensive studies recently. In this review, we provide an outline of the formation of AGEs, their pathological damage, and the mechanisms underlying the anti-glycation and anti-glycation properties of foodstuffs. Prospects for future direction are also discussed.

Key words: advanced glycation endproducts (AGEs); inhibitor; research progress

中图分类号: S896

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)17-0297-06

末端糖基化产物是非酶促反应的主要产物, 它不仅能够在所加工贮藏的食物中产生^[1], 而且在机体中随着年龄的增长也能缓慢的产生积累^[2], 不过不像在食物中那样, 能够快速的累积起来而达到对人体产生损害的程度。但是当人体出现某些疾病的时候会加速体内末端糖基化产物的产生, 如在糖尿病人^[3]和动脉粥样硬化病人^[4]体内末端糖基化产物集聚速度加快, 含量增高, 从而引起血管堵塞和一些相应的并发症, 进而夺取人们的生命。

随着社会的发展, 人们对于末端糖基化产物的认识不断的加深, 明白了其具有多种生理副作用, 因而国内外对如何抑制或消除末端糖基化产物, 进行了不断深入的研究, 并取得一定的成果, 开发出了一些能够很好抑制末端糖基化产物形成的药物及保健食品, 大大地降低了其对人体的病理危害。为此, 本文从末端糖基化产物的形成、病理学的危害、抑制机理及食物抑制

剂方面对近 10 年以来的研究成果做简单的阐述, 并对未来进行展望。

1 末端糖基化产物的形成

美拉德反应(Maillard reaction)是一种非酶褐变反应, 是食物中的还原糖(碳水化合物)与氨基酸或蛋白质在常温或加热时发生的一系列复杂的反应, 其结果是生成了棕黑色的大分子物质类黑素或称拟黑素^[5], 其中美拉德反应最终形成的物质叫做糖基化末端产物(advanced glycation endproducts, AGEs)。

在人体中也有类似体外美拉德反应的非酶促糖基化反应, 但其反应过程和机理比体外要复杂, 例如有些细胞内蛋白通过糖基化反应使某些功能改变或者消失^[6]。一般来说, 不论末端糖基化产物形成的机理多么复杂, 大致可以把糖基化产物的形成途径分为两大类: 一类是传统的糖基化反应, 主要是还原性糖中的羰基直接和蛋

收稿日期: 2012-04-10

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划项目(2011BAD33B04); 国家蜂产业技术体系资助项目(CARS-45-KXJ18)

作者简介: 张红城(1967—), 男, 副研究员, 博士, 研究方向为食品生物技术。E-mail: zzhc@sohu.com

* 通信作者: 董捷(1966—), 女, 研究员, 硕士, 研究方向为功能食品与生物活性物质。E-mail: jiedon@126.com

白质中的自由氨基反应生成的末端产物；另一类是非传统的糖基化反应，它是指人体内有别传统直接反应，通过氧化而间接反应产生的末端糖基化产物。

1.1 传统形成途径

传统的末端糖基化产物是指蛋白质的氨基和还原性糖的羰基之间通过非酶促糖基化反应形成的一类结合物。这种外在生成的末端糖基化产物首先在食品加工上被人们重视起来。随后在糖尿病人的体内也发现了末端糖基化产物，主要是糖基化血红蛋白，并将其作为对糖尿病治疗的一个监测指标^[7]，从而拉开了研究内生性末端糖基化产物的序幕。体内的蛋白糖基化反应，主要是来自蛋白质的游离氨基和还原糖的羰基的一种亲核加成反应。在反应初期，氨基和羰基反应生成可逆的希夫(Schiff)碱，这个反应发生在几小时之内，形成的Schiff碱不稳定，其结构发生重排转化为较为稳定的酮胺或阿马多瑞(Amadori)产物，这个反应要经历几天，形成的产物是不可逆的，接着它会转化为一些双羰基化合物，如3-脱氧葡萄糖醛酮。这些化合物再经过一系列化学重排和脱水反应生成不可逆的末端糖基化产物，其反应的过程如图1。人体中的这种糖基化反应主要依赖于血糖浓度的高低和持续时间的长短，以及人体中蛋白质半衰期的长短和组织对游离葡萄糖的通透性^[8]。

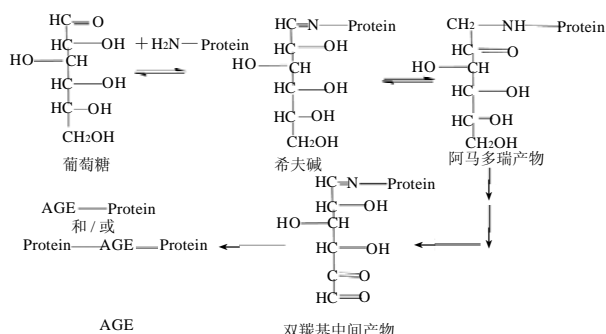


图1 还原糖和蛋白质的糖基化反应

Fig.1 Glycation reactions between reducing glucose and proteins

在这种反应中(指的这种传统途径)生成的 Amadori 产物会通过自身的脱水和氧化断裂而产生戊糖素(pentosidine)和羧甲基赖氨酸(CML)^[9]。此外最后生成的末端产物也能够进一步通过脱水交联而形成交联物质，这种物质在糖尿病人的机体中已经发现了^[10]。当然传统的糖基化反应所产生物质不仅只有这几种，其所产生的物质种类相当繁多，有些物质目前可能还没有鉴别出来。除了人体中的还原糖和蛋白质的反应归结为传统的末端糖基化外，通常把食物中的美拉德反应也包括在其中，因其反应的原理和人体中的相似，只不过人体中的更加复杂，形成的产物更加繁多更加难以测定。

1.2 非传统形成途径

在人体中还会出现与传统的反应不同的途径。当人体中存在过渡金属和氧气的时候，葡萄糖会先自身被氧化产生活性氧自由基，生成的活性氧自由基又会促使其自身氧化生成二羰基酮醛，这种物质又会和蛋白质中的自由氨基反应生成酮亚胺，进一步氧化将产生大量的末端糖基化产物。同时葡萄糖自动氧化过程还会形成乙二醛和醛糖树脂，后者中的戊糖和蛋白中的自由氨基进而反应形成戊糖素等其他相关的末端糖基化产物，通常把这种生成末端糖基化产物的途径叫做自动氧化糖基化^[11-12]。葡萄糖在降解过程中还会产生果糖和核糖，它们与蛋白质反应形成糖基化产物的速率要比葡萄糖迅速^[13-14]，这就加大了对人体的危害程度。同时在有过渡金属和氧存在的条件下，Amadori产物会被转化为含有二羰基的蛋白质化合物，它也可以参与末端糖基化产物的形成^[15]。

在细胞内的糖酵解的过程中2-甲基乙二醛被认为是重要二羰基产物，因为它不仅可以诱导细胞的凋亡^[16]而且还能够激活信号传导途径^[17]，这也是为什么末端糖基化产物在体内会产生炎症反应的原因。它的产生主要是通过3-磷酸甘油醛脱去磷酸后生成的二羟基丙酮，再通过丙糖异构酶的作用生成。当然在细胞内还有很多2-甲基乙二醛的前体物质，如苏氨酸、抗坏血酸、氨基丙酮等。体内生成的2-甲基乙二醛会和赖氨酸反应并通过进一步的氧化而产生羧乙基赖氨酸(CEL)或生成羧乙基赖氨酸二聚物(MOLD)^[18]，这些也是末端糖基化产物的一种。对于糖尿病人来说，体内一些非胰岛素依赖性细胞中过多的葡萄糖转移，是通过不断的氧化葡萄糖产生丙酸盐和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)，使其进入线粒体来降低线粒体的电子密度，从而避免超氧阴离子产生^[19]，但是这使得3-磷酸脱氢酶受到损伤，进而导致这种酶的上游有害途径被激活，如激活了蛋白激酶C和氨基己糖途径，使得基因转录增加，并且使醛糖酶被激活，增加2-甲基乙二醛含量，这也就使得末端糖基化产物含量得到了不断增加^[20]，从而对机体产生了更大的危害。

在体内除了葡萄糖的氧化外，还有脂质的氧化，主要是多不饱和脂肪酸的氧化，氧化产生的物质除了典型的末端脂质化产物外^[21]，还会产生乙二醛和2-甲基乙二醛，而乙二醛会和体内的赖氨酸反应生成羧甲基赖氨酸(CML)，或是通过进一步的反应生成乙二醛-氨基交联物(MODIC)和羧甲基赖氨酸二聚物(GOLD)^[22]。当然乙二醛还会和体内的精氨酸反应生成羧甲基精氨酸(CMA)，这已经在糖尿病人体内被证实是一种新的末端糖基化产物^[23]，该产物使病人更容易产生并发症。因而要避免多不饱和脂肪酸氧化而产生对身体有害的末端

糖基化产物。此外,在美拉德反应中还会形成氨基酸交联的产物如赖氨酸和精氨酸交联^[24],以及在食物中的蛋白质交联^[25]等,这些都无形地加大了末端糖基化产物的复杂性,给人们的分析工作带来了极大的麻烦。

在末端糖基化产物中,通常把羧甲基赖氨酸作为食物在贮藏和加工过程中美拉德反应以及生物体内葡萄糖氧化、脂质氧化、氧化应激性和羰基应激性的生物标志物^[26],羧甲基赖氨酸是最早证实的一种末端糖基化产物^[27]。随着研究的不断深入,发现在脂质氧化的结果中也会有羧甲基赖氨酸,这表明羧甲基赖氨酸可以通过多种途径形成,如前面所述的美拉德反应中间产物 Amadori 的脱水裂解产生,还有自动氧化反应产生的^[28]。因此在检测早期糖基化和脂质化产物的时候都是以其含量作为指标。并且在抗体反应中,羧甲基赖氨酸也是糖基化蛋白质的最大抗原决定簇^[29]。

综上所述,对于体内的末端糖基化产物的形成,即可以通过传统路径——美拉德反应,也可以通过非传统路径——如葡萄糖氧化、脂质氧化等生成。当然对于人体组织中的末端糖基化产物,不论其是来自体外食物中产生的,还是体内中非酶促反应所产生的,都可以将其大致分为三大类:有荧光的交联末端糖基化产物,如戊糖素;没有荧光的交联末端糖基化产物,如精氨酸-赖氨酸咪唑复合物(arginine lysine imidazole);以及没有交联的末端糖基化产物,如羧甲基赖氨酸等。

2 末端糖基化产物病理学危害

对于人体,不论是体内形成的末端糖基化产物,还是通过食物所摄食的末端糖基化产物,如果含量过多,在组织周围形成堆积,就会对身体产生危害。特别是对于糖尿病人和动脉粥样硬化的病人来说,由于体内的血糖浓度过高,极易形成糖基化蛋白质,这种蛋白糖基化会改变一些酶的活性,减少配基的连接点,改变蛋白质的半衰期以及一些物质的免疫原性^[30],从而引发一些免疫疾病,如糖尿病人容易出现肾病、失明以及瘫痪等^[8]。这也是糖尿病容易产生并发症的一个主要原因。由于糖基化会改变蛋白质的结构,使得血管中的一些蛋白质沉淀下来,从而产生了一些血管堵塞的疾病,最近的研究发现末端糖基化产物还可以影响新生血管的形成并且对新生血管进行了修饰^[31],这样就不可避免地产生一些血管疾病,加大了末端糖基化产物对人体的危害。

随着人们的年龄变大,末端糖基化产物也在人体内不断的集聚,它们通过修饰一些胶原蛋白来影响人们的生理功能^[32],使得人体的机能快速下降,从而让人们表现出衰老现象^[33],这也就使得末端糖基化产物成为研究衰老的生物标志性成分^[34]。对糖尿病人来说,因其体

内血糖浓度过高易产生末端糖基化产物,如果末端糖基化产物在人体大脑中血管和组织积累,容易产生老年痴呆症^[35];如果末端糖基化产物在人类的骨关节大量积累,它会阻碍造骨细胞的整连蛋白和细胞基质 Type I 胶原蛋白的连接^[36],从而引起关节炎。当然在有些情况下,由于使用了某些药物也会导致体内的末端糖基化产物的含量增加。最近有研究表明抗肿瘤的药物在使用的时候,会增加末端糖基化产物,而使得病人出现了心脏病的并发症^[37],这表明末端糖基化产物也会对心脏产生一定的危害。在末端糖基化产物形成的过程中会有自由基产生,这个会对 DNA 产生很大的损伤^[38]。此外,像还原性糖和磷脂酰乙醇胺反应产生的糖基化产物,会加大细胞膜的脂质氧化^[39],从而造成细胞膜的通透性的改变,使得细胞容易被裂解而死亡。也正是由于末端糖基化产物具有对身体的多种危害,所以在生活中人们不断地开发一些抑制剂来抑制其产生,从而保证身体不会或是更小地受其危害。

3 抑制末端糖基化产物的可能机理

根据末端糖基化产物形成的机理,把能够推迟和抑制末端糖基化产物形成的机理都叫做抑制机理。以此,可以确定以下几种抑制机理^[20]: 1)在末端糖基化产物形成初期,还原性单糖、脂质体和 Schiff 碱易氧化产生活性羟基和活性羰基,且氧化压力越高产生的活性羰基和二羰基就越多。因此,通过清除活性羟基降低氧化压力,可以有效地减少活性羰基和二羰基的数目,进而达到减少末端糖基化产物的生成。此外,通过激活转酮醇酶,将形成的 3-磷酸丙糖转化成磷酸戊糖,从而减少活性羰基和二羰基的生成,进而减少末端糖基化产物的形成; 2)通过螯合金属离子来达到抑制末端糖基化产物的形成。因为在体内还原性单糖和糖基化蛋白的自动氧化往往是在金属离子的催化下进行的,如果能够螯合了金属离子就可以减少甚至可以避免还原性单糖和糖基化蛋白的自动氧化,减少活性羰基的出现以此达到减少末端糖基化产物的生成; 3)通过抑制 Amadori 产物的形成,来达到减少末端糖基化产物的生成; 4)通过破坏已形成的糖基化蛋白交联物质,减少进一步生成末端糖基化物质; 5)阻断已经形成的末端糖基化产物和受体结合,这样就可以避免末端糖基化产物对人体的危害。对于已经和受体结合的末端糖基化产物复合物,通过阻断其有害的信号传送,来达到抑制末端糖基化产物对人体的危害。

在上述的抑制途径中,食物成分对末端糖基化产物的抑制机制主要集中在前 3 个,而合成的化学药物多少集中在后面 2 种。

4 天然产物中末端糖基化产物抑制剂

4.1 一些药用和食用植物的提取物抑制剂

对于药物抑制剂来说,其通常是化学合成的,这样就使得它除了具有抑制功效外,还有一定的副作用。然而在一些天然的植物中,由于其具有一一定量的可以抑制末端糖基化的活性物质,使得天然产物即可以达到抑制末端糖基化的目的,又对人体的副作用较小或者没有,这就使得利用天然产物来抑制末端糖基化产物成为了目前研究热点。

肉桂是一种常青树,属樟科。它是传统的香味剂,叶子和树干作为芳香剂和风味剂被用于烹调。传统医学研究发现,肉桂具有抗氧化、抗菌和退烧作用。Dong等^[40]研究发现肉桂树提取物可以很好地抑制末端糖基化产物的形成,其机理可能是由于肉桂提取物中的活性物质能够螯合末端糖基化产物的受体,从而使得末端糖基化产物不会对机体产生危害。Wu Juwen等^[41]研究了番石榴叶子的提取物对末端糖基化产物的抑制作用,并对其机理进行了初步的探索,发现番石榴叶子提取物可以很好地抑制末端糖基化产物的生成,而主要的机理可能是番石榴叶子提取物可以螯合金属离子,使得糖基化蛋白无法进一步氧化生成末端糖基化产物。此外,Miroliaei等^[42]研究发现蜜蜂花提取物也通过对金属离子的螯合达到对末端糖基化产物的抑制。除此之外,Matsuura等^[43]也对车前草提取物能够抑制美拉德反应的机理进行了研究,发现车前草提取物主要是通过诱捕羰基化合物来抑制美拉德反应,从而减少末端糖基化产物的生成,其抑制率比氨基胍高90倍。Jung等^[44]研究了荷叶对小鼠醛糖还原酶、末端糖基化和氧化压的作用,发现荷叶中存在的活性物质可以很好地抑制醛糖还原酶、末端糖基化及显著的降低氧化压力,这些发现都为开发天然抑制末端糖基化产物的抑制剂提供了科学依据,有利于充分利用现阶段的自然植物资源。

在日常生活中,我们经常所食用的食物中有些也具有抑制末端糖基化产物形成的作用。Peng Xiaofang等^[45]发现绿豆中含有大量的牡荆黄素和异牡荆黄素,这两种物质可以有效地捕获羰基化合物进而达到抑制末端糖基化的作用,因而多食绿豆可以有效地避免了末端糖基化产物的生成;而对冬青属中巴拉圭茶叶来说,其含有的咖啡酸和绿原酸也能够很好地抑制糖基化反应^[46],有报道称其抑制效果比绿豆还要好^[47]。Kentaro等^[48]发现菊花能够很好地抑制末端糖基化中有荧光物质和非荧光物质羧甲基赖氨酸,这也是由于其中含有大量的绿原酸。Rudnicki等^[49]研究也发现了西番莲属具有很好的抗氧化和抑制末端糖基化的作用,这有利于加大对莲蓬属的开发和利用。Rout等^[50]从石榴皮中分离出了多聚寡糖,

能够很好地抑制末端糖基化,而Huang Shangming等^[51]研究发现,香子兰中的香草酸可以抑制由末端糖基化所导致的神经细胞凋亡,这有利于减少正常细胞的凋亡,从而减缓人体衰老;Ardestani等^[52]利用乙酸乙酯从香叶科植物中提取到能够抑制末端糖基化多酚类和黄酮类物质,这就为开发天然的抑制末端糖基化制剂提供了良好的物料来源。此外,一些研究者发现水果和蔬菜对糖尿病及其并发症有一定的抑制作用,这主要是由于其含有一定量的芸香苷和黄酮类物质,能够抑制葡萄糖和糖化蛋白的氧化,进而能够抑制末端糖基化产物的生成^[53-56]。

4.2 微生物类抑制剂

在自然界中,除了人们日常接触的植物易被人们开发利用外,微生物也成为了研究人员关注的另一个焦点。微生物易于培养,占地面积小,且繁殖周期短,这使得它能够被用于工业化生产,现代生物制药就利用这一优点来实现工业化规模。藻类作为微生物的一个分支,由于其含有多种活性物质,使其具有较为广泛的生理活性功能。研究发现,海藻就具有抑制糖尿病并发病的作用^[57-58],与大型的海藻相比,微藻含有多种生物活性物质并且具有免疫调价和刺激白细胞增生等生物调节性作用^[59]。Sun Zheng等^[60]利用葡萄糖-牛血清白蛋白模型研究了20种微藻提取物对末端糖基化产物的抑制作用,结果发现用乙酸乙酯从绿藻和硅藻中提取活性物质,其对于末端糖基化抑制率高于氨基胍。这说明绿藻和硅藻可以用于抑制末端糖基化,有望成为末端糖基化产物抑制剂的原料。

4.3 发酵类产物抑制剂

在日常生活中,发酵类食物与我们息息相关,如所喝的白酒、烹调用的醋和酱油等,因其具有一定的色香味而受到人们的喜爱,成为生活中必不可少的食物。除了作为日常生活食物外,发酵类食物还可以作为功能性食品被开发利用。Ye Xiujuan等^[61]研究了发酵白酒后剩下的大米残渣、发酵醋后的土豆残渣、蒸馏白酒以及醋对末端糖基化产物的抑制作用,结果发现发酵后的大米残渣和醋对末端糖基化产物的抑制效果最好,其可能的机理是通过清除活性自由基来达到抑制末端糖基化产物的形成。这就表明在日常生活中,人们可以通过摄食一些发酵产品来维护机体健康,特别是对糖尿病来说应该多摄食醋,这样可以避免身体中产生过多的末端糖基化产物。

5 结 语

末端糖基化反应是起始于羰基和游离氨基反应,但是由于进一步的复杂反应导致形成的产物种类繁多,结

构也相当的复杂,而且有的物质对人体损害的具体机理还不明确。同样有些抑制剂的抑制机制也不知道。这就要求人们在以后的研究中,通过更加先进的实验仪器和更加合理的实验设计来了解更多的末端糖基化产物及其结构,理解其对人体损害的机理,探索出各种抑制剂的抑制机制,进而能开发更加有效末端糖基化产物的抑制剂。

参考文献:

- [1] BOSCH L, ALEGRIA A, FARRE R, et al. Fluorescence and color as markers for the Maillard reaction in milk-cereal based infant foods during storage[J]. Food Chemistry, 2007, 105: 1135-1143.
- [2] SELLI D R. Ageing promotes the increase of early glycation Amadori product as assessed by *e-N*-(2-furoylmethyl)-*L*-lysine (furosine) levels in rodent skin collagen. The relationship to dietary restriction and glycoxidation[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 1997, 95: 81-99.
- [3] DAVIDSON J A. Treatment of the patient with diabetes: importance of maintaining target HbA1c levels[J]. Current Medical Research Opinion, 2004, 20: 1919-1927.
- [4] BAYNES J W, THORPE S R. Glycation and lipoxidation in atherogenesis[J]. Free Radical Biologica Medicine, 2000, 28: 1708-1716.
- [5] REDDY V P, BEYAZ A. Inhibitors of the Maillard reaction and AGE breakers as therapeutics for multiple diseases[J]. Drug Discovery Today, 2006, 11: 646-654.
- [6] GIARDINO I, EDELSTEIN D, BROWNLEE M. Nonenzymatic glycosylation *in vitro* and in bovine endothelial cells alters basic fibroblast growth factor activity: a model for intracellular glycosylation in diabetes[J]. J Clin Invest, 1994, 94: 110-117.
- [7] GRAHAM J J, RYALL R G, WISE P H. Glycosylated haemoglobin and relative polycythaemia in diabetes[J]. Mellitus Diabetologia, 1980, 18: 205-207.
- [8] AHMED N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 67: 3-21.
- [9] MONNIER V M. Intervention against the Maillard reaction *in vivo*[J]. Archives Biochemistry Biophysics, 2003, 419: 1-15.
- [10] AOKI S I, HASEGAWA G J, SHIGETE H F, et al. Crossline levels in serum and erythrocyte membrane proteins from patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2000, 48: 119-125.
- [11] MOH A, SAKATA N, NOMA A, et al. Glycoxidation and lipoperoxidation in the collagen of the myocardium in hemodialysis patients[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 429.
- [12] JEFF U M D. Reducing oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: a primary care call to action[J]. Insulin, 2008, 3: 176-184.
- [13] TAKAGI Y L, KASHIWAGI A, TANAKA Y, et al. Significance of fructose-induced protein oxidation and formation of advanced glycation end product[J]. Journal of diabetes and Its complication, 1995, 9: 87-91.
- [14] VALENCIA J V, WELDON S C, QUINN D, et al. Advanced glycation end product ligands for the receptor for advanced glycation end products: biochemical characterization and formation kinetics[J]. Analytical Biochemistry, 2004, 324: 68-78.
- [15] SHIMADA S, TANAKA Y, OHMURA C, et al. *N*-(carboxymethyl) valine residues in hemoglobin(CMV-Hb) reflect accumulation of oxidative stress in diabetic patients[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2005, 69: 272-278.
- [16] LIU Bingfen, MIYATA S, MIYAZAKI H, et al. Methyglyoxal induces apoptosis in rat mesangial cells[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 83-85.
- [17] MIYATA S, MIYAZAKI H, LIU Bingfen, et al. Activation of MAP kinase superfamily signaling pathways by methyglyoxal[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 87-89.
- [18] NAGAI R, FUJIWARA Y, KATSUMI, et al. Immunochemical detection of *N*^ε-(carboxyethyl)lysine using a specific antibody[J]. Journal of Immunological Methods, 2008, 332: 112-120.
- [19] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414: 813-820.
- [20] PEYROUX J, STERNBERG M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pharmacological inhibition in diabetes[J]. Pathologie Biologie, 2006, 54: 405-419.
- [21] BAYNES J W, THORPE S R. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2000, 28: 1708-1716.
- [22] GLOMB M A, LANG G. Isolation and characterization of glyoxal-arginine modification[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2001, 49: 1493-1501.
- [23] ODANI H, LIJIMA K, NAKATA M, et al. Identification of *N*^ε-carboxymethylarginine, as a new advanced glycation endproduct in serum proteins of diabetic patients[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 295-301.
- [24] BIEMEL K M, REIHL O, LEDERER M O, et al. Formation pathway for lysine-arginine cross-links derived from hexoses and pentose by Maillard processes[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 255-261.
- [25] GERRARD J A. Protein cross-linking in food: mechanisms, consequences, application[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 211-215.
- [26] THORPE S R, BAYNES J W. CML: a brief history[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 91-99.
- [27] AHMED M U, THORPE S R, BAYNES J W. Identification of *N*^ε-(carboxymethyl)lysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein[J]. Journal of Biological Chemistry, 1986, 261: 4889-4894.
- [28] UNNO Y, NAGAI R, HORIUCHI S, et al. Formation pathways of *N*^ε-(carboxymethyl)lysine and dicarbonyl compounds by peroxynitrite[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 73-76.
- [29] REDDY S, BICHLER J, WELLS-KNECHT K J, et al. *N*^ε-(carboxymethyl)lysine is a dominant advanced glycation end product (AGE) antigen in tissue proteins[J]. Biochemistry, 1995, 34: 10872-10878.
- [30] VLASSARA H, PALACE M R. Diabetes and advanced glycation endproducts[J]. Journal of International Medicine, 2002, 251: 87-101.
- [31] FRANCIS-SEDLAK M E, MOYA M L, HUANG Jungju, et al. Collagen glycation alters neovascularization *in vitro* and *in vivo*[J]. Microvascular Research, 2010, 80(1): 3-9.
- [32] EHRLICH H, HANKEA T, FROLOV A, et al. Modification of collagen *in vitro* with respect to formation of *N*^ε-carboxymethyllysine[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2009, 44: 51-56.
- [33] KASPER M, RICHARD H W F. Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs)[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2001, 32: 233-243.
- [34] SIMM A, WAGNER J, GURSINSKY T, et al. Advanced glycation endproducts: a biomarker for age as an outcome predictor after cardiac surgery[J]. Experimental Gerontology, 2007, 42: 668-675.
- [35] SRIKANTH V, MACZUREK A, PHAN T, et al. Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer's disease[J].

- Neurobiology of Aging, 2011, 32: 763-777.
- [36] MCCARTHY A D, UEMURA T, ETCHEVERRY S B, et al. Advanced glycation endproducts interfere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type- I collagen matrix[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2004, 36: 840-848.
- [37] MORIYAMA T, KEMI K, OKUMURA K, et al. Involvement of advanced glycation end-products, pentosidine and N^{ϵ} -(carboxymethyl) lysine, in doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats[J]. Toxicology, 2010, 268: 89-97.
- [38] YEN G C, LIAO C M. Effect of Maillard reaction products on DNA damage in human cells and their possible mechanisms[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 321-325.
- [39] YAMADA M, OAK J H, NAKAGAWA K, et al. Amadori-glycated phosphatidylethanolamine induces lipid peroxidation in membrane model [J]. International Congress Series, 2002, 1245: 61-64.
- [40] DONG H, YOUNG S, NAN H. Extract of Cassiae Semen and its major compound inhibit S100b-induced TGF- β 1 and fibronectin expression in mouse glomerular mesangial cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 641: 7-14.
- [41] WU Juwen, HSIEH C, WANG H, 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.
- [42] MIROLIAEI M, KHAZAEI S, MOSHKELGOSHA S, et al. Inhibitory effects of Lemon balm (*Melissa officinalis*, L.) extract on the formation of advanced glycation end products[J]. Food Chemistry, 2011, 129(2): 267-271.
- [43] MATSUURA N, SASAKI C, ARADATE C, et al. Plantagoside as Maillard reaction inhibitor: its inhibitory mechanism and application[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 411- 412.
- [44] JUNG H A, JUNG Y J, YOON N Y, et al. Inhibitory effects of *Nelumbo nucifera* leaves on rat lens aldose reductase, advanced glycation endproducts formation, and oxidative stress[J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46: 3818-3826.
- [45] PENG Xiaofang, ZHENG Zongping, CHENG Kawing, et al. Inhibitory effect of mung bean extract and its constituents vitexin and isovitexin on the formation of advanced glycation endproducts[J]. Food Chemistry, 2008, 106: 475-481.
- [46] GUGLIUCCI A, DEBORAH H M B, 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.
- [47] LUNCEFORD N, GUGLIUCCI A. *Ilex paraguariensis* extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea[J]. Fitoterapia, 2005, 76: 419-427.
- [48] KENTARO T N, HIROSHI S, MIYUKI H. Inhibitory effects of *Chrysanthemum* species extracts on formation of advanced glycation end products [J]. Food Chemistry, 2009, 116: 854-859.
- [49] RUDNICKI M, OLIVEIRA M R D, PEREIRA T D V, et al. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts[J]. Food Chemistry, 2007, 100: 719-724.
- [50] ROUT S, BANERJEE R. Free radical scavenging, anti-glycation and tyrosinase inhibition properties of a polysaccharide fraction isolated from the rind from *Punica granatum*[J]. Bioresource Technology, 2007, 98: 3159-3163.
- [51] HUANG Shangming, HSU Chinlin, CHUANG Hongchih, et al. Inhibitory effect of vanillic acid on methylglyoxal-mediated glycation in apoptotic Neuro-2A cells[J]. NeuroToxicology, 2008, 29: 1016-1022.
- [52] ARDESTANI A, YAZDANPARAST R. Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Teucrium polium* on *in vitro* protein glycoxidation[J]. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45: 2402-2411.
- [53] DANIEL C L, DEREK D S, ELAINE L J, et al. Inhibition of advanced glycation end product formation on collagen by rutin and its metabolites [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2006, 17: 531-540.
- [54] NAGASAWA T, TABATA N, ITO Y, et al. Suppression of early and advanced glycation by dietary water-soluble rutin derivative in diabetic rats[J]. International Congress Series, 2002, 1245: 403-405.
- [55] PASHIKANTIS, DAVID R D A, GILBERT A B, et al. Rutin metabolites: novel inhibitors of nonoxidative advanced glycation end products[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2010, 48: 656-663.
- [56] 小堀珍珠子. 農産物成分成分の炎症, がんおよび糖尿病予防に関わる機能の解析[J]. 日本食品科学工学会誌, 2009, 56: 614-619.
- [57] UCHIYAMA S, YAMAGUCHI M. Preventive effect of marine alga *Sagassum horneri* extract on bone loss in streptozotocin-diabetic rats *in vivo*[J]. Journal of Health Science, 2003, 49: 149-155.
- [58] OKADA Y, ISHIMARU A, SUZUKI R, et al. A new phloroglucinol derivative from the brown alga *Eisenia bicyclis*: potential for the effective treatment of diabetic complications[J]. Journal of Natural Product, 2004, 67: 103-105.
- [59] SINGH S, KATE, B N, BANERJEE U C. Bioactive compounds from cyanobacteria and microalgae: an overview[J]. Critical Reviews in Biotechnology, 2005, 25: 73-95.
- [60] SUN Zheng, WANG Mingfu, CHEN Feng, et al. Inhibitory effects of microalgal extracts on the formation of advanced glycation endproducts (AGEs)[J]. Food Chemistry, 2010, 120: 261-267.
- [61] YE Xiujuan, NG T B, NAGAI R. Inhibitory effect of fermentation by products on formation of advanced glycation end-products[J]. Food Chemistry, 2010, 121: 1039-1045.