

文章编号:1673-1689(2010)02-0161-06

# 体内美拉德反应及其产物的病理作用研究进展

刘翼翔, 景浩\*

(中国农业大学 食品科学与营养工程学院, 北京 300081)

**摘要:** 体内美拉德反应(Maillard reaction)是普遍存在于生物体中的还原糖与蛋白质之间的化学反应,其反应过程及产物十分复杂,反应终产物被称为晚期糖基化终产物(Advanced Glycation Endproducts, AGEs)。越来越多的研究表明,体内美拉德反应在疾病发生发展过程中起着重要作用。本文就体内美拉德反应的机制(包括反应过程、重要的反应中间产物和终产物)、在疾病发生发展过程的作用及其美拉德反应抑制剂的研究进行综述。

**关键词:** 美拉德反应;晚期糖基化终产物;诱导疾病作用;AGEs 抑制剂

**中图分类号:** R 151.2

**文献标识码:** A

## Advances in Pathological Effects of Maillard Reaction Products in vivo

LIU Yi-xiang, HAO Jing\*

(College of Food Science & Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 300081, China)

**Abstract:** Maillard reaction is one of the common reactions between reducing sugar and protein in vivo, and is very complex in both the reaction process and its products and the end products of this reaction named as advanced glycation endproducts (AGEs). It was widely accepted that many human diseases origin from Maillard reaction. This review focused on the mechanisms of Maillard reaction in vivo, the relationships between AGEs and some diseases, and the progress of the inhibitors.

**Key words:** maillard reaction, advanced glycation endproducts (AGEs), inducing diseases, anti-AGE agents

美拉德反应最早是由 20 世纪最著名的法国生物学家 Louis - Camille Maillard 在 1912 年发现的<sup>[1]</sup>。美拉德反应在食品科学与技术中起着非常重要的作用<sup>[2]</sup>:一方面,可以改善食品的颜色、风味和质地并产生有益的活性物质;另一方面,能产生有毒有害物质、降低食品的营养价值(特别是对蛋白质的破坏)<sup>[3]</sup>。人体环境适宜的温度和复杂的物

质体系为美拉德反应的发生创造了良好的条件<sup>[4]</sup>。在此环境下,机体内的糖和蛋白质等就会发生非酶促褐变反应,使功能蛋白质发生化学修饰,改变其生物功能,是参与许多疾病发生过程的化学反应之一。体内美拉德反应的实质是蛋白质上的亲核基团(如赖氨酸、精氨酸、组氨酸和半胱氨酸残基)与糖、脂质及其衍生物(如羟醛、二羰基化合物及环氧

收稿日期:2009-04-02

基金项目:国家自然科学基金资助项目(40771185)。

作者简介:刘翼翔(1982-),男,重庆人,博士研究生,主要从事营养与食品安全方面的研究。Email:lyxjmu@163.com

\*通信作者:景浩(1957-),男,湖北红安人,加拿大籍,教授,博士生导师,主要从事分子营养、毒理学以及食品安全方面的研究。Email:hao.haojing@gmail.com

化合物等)的亲电子基团之间的反应<sup>[5]</sup>。越来越多研究表明,AGEs与许多疾病的病理机制有关:糖尿病、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化以及衰老等<sup>[6]</sup>。因此,如何抑制AGEs的形成已引起了人们的广泛关注。本文主要就体内美拉德反应的机制、该反应在疾病发生过程中的作用以及如何抑制该反应进行综述。

## 1 体内美拉德反应的特点及机制

### 1.1 体内美拉德反应的特点

体内美拉德反应十分复杂,其反应特点归纳起来主要有:第一,参与体内美拉德反应的蛋白质的半衰期较长,如结缔组织中的胶原蛋白、血液中的血清白蛋白等<sup>[5]</sup>;第二,蛋白质的糖基化能力与其等电点、表面亲和性、氨基酸在蛋白质中的结合位点以及氨基酸残基的种类等有关:蛋白质中心的氨基酸残基首先糖基化,其次才是C末端和N末端的残基<sup>[7]</sup>,而且蛋白质上的碱性氨基酸残基比酸性氨

基酸残基更易糖基化<sup>[8]</sup>;第三,还原糖可以通过多种途径参与美拉德反应,如葡萄糖不仅直接参与AGEs的合成,还可通过自动氧化、糖代谢以及加糖作用等产生二羰基化合物并参与形成AGEs<sup>[9]</sup>;第四,在体内美拉德反应过程中,羰基和氨基之间的反应可经历两次:首先是糖类的羰基与氨基酸或蛋白质的氨基发生缩合,其次是糖基化蛋白上的自由氨基与活性羰基化合物之间的反应;第五,氧化反应在美拉德反应过程中起着重要的作用。此外,能在较低温度下进行反应是体内美拉德反应的另一个显著的特点,是机体内能发生美拉德反应的重要前提。

### 1.2 体内美拉德反应的机制

1.2.1 体内美拉德反应的过程 经典美拉德反应将其反应过程划分为三个阶段(如图1所示)。但体内美拉德反应十分复杂,反应过程中的中间产物的形成、终产物的种类及测定等都不完全清楚。

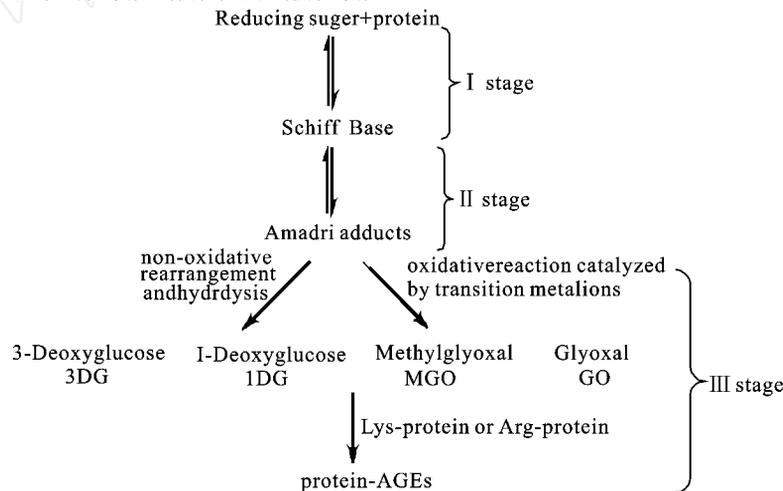


图1 美拉德反应过程

Fig.1 The scheme of the Maillard reaction

一般规律是葡萄糖与氨基酸、蛋白质、磷脂和核酸等发生非酶促糖基化反应,形成可逆的希夫碱产物<sup>[8-10]</sup>,接着希夫碱转化成更稳定的共价 Amadori 重排产物<sup>[10]</sup>。最后这些 Amadori 产物进一步重排形成不可逆的 AGEs<sup>[10]</sup>。

### 1.2.2 体内美拉德反应的重要中间产物及其来源

活性羰基化合物是体内美拉德反应的重要中间产物和引发进一步反应的活性物质,其浓度越大,反应越容易进行。活性羰基化合物的主要来源之一是还原糖。在反应的早期,还原糖的羰基与蛋白质的氨基缩合。随后,通过降解、氧化以及糖代谢途径等还原糖转化成活性羰基化合物<sup>[9]</sup>。但是,在所有胞内还原糖中(如葡萄糖、岩藻糖、葡萄糖-6-磷

酸,3-磷酸甘油醛等),葡萄糖参与形成AGEs的速率最慢<sup>[10]</sup>。除葡萄糖外,体内其它糖类物质也是产生活性羰基化合物的重要来源。果糖-3-磷酸在美拉德反应早期经多步降解可形成3-脱氧葡萄糖醛酮(3-Deoxyglucosone, 3-DG),磷酸丙糖在糖酵解过程中经降解可形成丙酮醛类(Methylglyoxal, MG)<sup>[11]</sup>。

非糖类物质(如脂质、氨基酸、抗坏血酸等)也是形成活性羰基化合物的重要来源<sup>[10]</sup>。脂质经氧化作用形成活性羰基化合物并参与美拉德反应得到的终产物称之为晚期脂质过氧化终产物(Advanced lipid peroxidation endproducts, ALEs)<sup>[5]</sup>。乙二醇(Ethylene glycol, EG)以及丙二醛(Malond-

ialdehyde, MDA) 等都可以通过脂质过氧化形成<sup>[11][12]</sup>。羧甲基赖氨酸(N-carboxymethyllysine, CML)既可以由葡萄糖产生又可以由脂肪酸产生,因此,它既是 AGEs 也是 AL Es<sup>[12]</sup>。

**1.2.3 体内美拉德反应产物及检测方法** AGEs 最初被认为是一类黄褐色、具有荧光特性并能和蛋白质形成耦联物的物质。随后的研究表明,部分 AGEs(如 CML)既没有颜色也不具有荧光特性,和蛋白也不能形成耦联物<sup>[10]</sup>。AGEs 的种类很多,只有很小部分在结构上已经明确<sup>[9]</sup>。AGEs 和 AL Es 在化学结构上可能是相同的,因为它们可以来源于相同的活性羰基化合物与蛋白质。但是,AL Es 和 AGEs 在性质上也有差异。例如,随着年龄的增加,组织蛋白会发生美拉德反应并生成 AGEs,使组织变硬、变脆,但并没有发现有 AL Es 的生成<sup>[5]</sup>。某些 AL Es,如丙二醛-赖氨酸、4-羟基壬烯醛-赖氨酸等含有羰基,可以进一步参与反应,而其它一些 AL Es 易于被酸或碱水解<sup>[5]</sup>。体内美拉德反应产物除了终产物 AGEs/ AL Es 外,还有在美拉德反应早期生成的 Amadori 产物。由于 Amadori 产物的不稳定性,其检测和结构分析就更为复杂。研究得最为透彻的 Amadori 产物是血红蛋白 A<sub>1c</sub>,它是由血红蛋白链 N 末端的缬氨酸与葡萄糖缩合形成的<sup>[13]</sup>。

由于体内美拉德反应是在十分复杂的体系下进行的,如血液、细胞基质等,并且受检测方法的局限,因此定量检测体内各种 AGEs 十分困难<sup>[14]</sup>。目前常结合组织染色法、石蜡切片法及组织免疫化学法定量分析组织或器官中生成的 AGEs<sup>[15]</sup>。特异性的抗体可以用于识别和分析特异的 AGEs,常用的抗体是 CML 抗体,常用于 CML 的测定<sup>[14]</sup>。Takeuchi 等<sup>[10]</sup>还发现了非特异 CML 抗体,可识别

糖尿病人的透析血浆中 5 种不同的 AGEs。

**1.2.4 氧化反应在体内美拉德反应中的作用** 体内美拉德反应中伴随着氧化反应,许多活性氧自由基参与形成活性羰基化合物,如图 2 所示。自由基作用是体内美拉德反应的重要机理之一<sup>[16]</sup>。此外,某些非美拉德反应系统中的氧化反应通过提供氧自由基间接参与了体内美拉德反应。因此,活性氧自由基的来源有两种途径,其一来源于细胞的氧化损伤;其二来源与美拉德反应自身<sup>[11]</sup>。在许多病理条件下(如衰老),体内美拉德反应与氧化反应可以相互影响、相互促进。Lloyd 等<sup>[16]</sup>将活性羰基化合物二羟丙酮(Dihydroxyacetone, DHA)涂抹到无毛小鼠的皮肤上,利用电子自旋共振技术(electron spin resonance, ESR)分析,发现小鼠皮肤组织蛋白发生了美拉德反应,并产生了大量的活性氧自由基。眼睛晶状体蛋白质的氧化是白内障发生的重要原因,但在白内障晶状体沉淀物中可以检测出美拉德反应产物 pentosidine<sup>[17]</sup>,这说明在白内障的发生过程中氧化反应和美拉德反应有着密切的联系。事实上,在蛋白质的糖基化过程中也存在着氧化反应,如对色氨酸残基的氧化<sup>[17]</sup>。因此,氧化反应与糖基化反应都是形成美拉德反应产物的重要机制。

## 2 AGEs 与疾病的关系

体内美拉德反应产物 AGEs 的形成和积累与许多疾病有着密切关系:糖尿病、动脉粥样硬化以及衰老等<sup>[9,6]</sup>。此外,AGEs 还与神经性疾病有关,如阿尔茨海默病、帕金森以及肌萎缩侧索硬化等<sup>[10]</sup>。但在不同的疾病中,AGEs 所起的致病机理也不同。

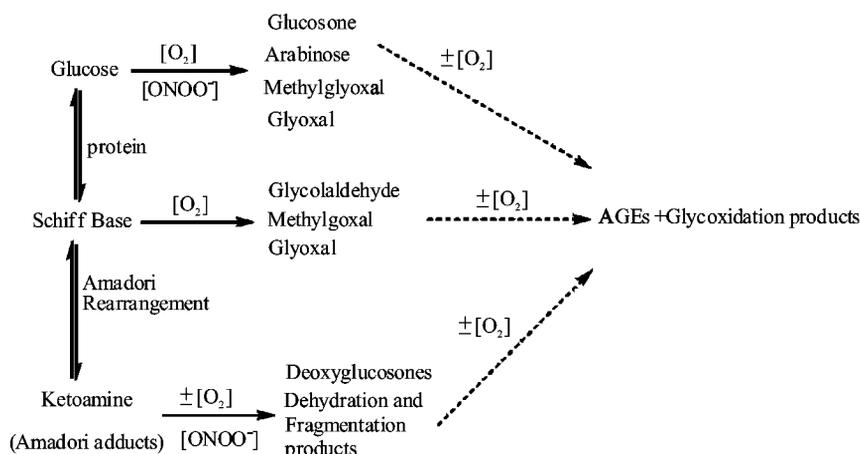


图 2 活性氧自由基参与美拉德反应

Fig. 2 Active oxidative and free radicals take part in the Maillard reaction

## 2.1 体内美拉德反应的病理学机制

**2.1.1 美拉德反应与衰老** 还原糖对组织蛋白的非酶修饰是衰老的一个重要特征<sup>[18]</sup>。在衰老过程中,胶原蛋白等组织蛋白的溶解性及其它化学性质会发生改变<sup>[9]</sup>。相关研究表明,随着人的年龄的增加,胶原蛋白中的AGEs,如CML、羧乙基赖氨酸(N-Carboxyethyllysine, CEL)等的含量会越来越高,褐色及荧光效应也随之增加<sup>[18]</sup>。Verzijl等<sup>[18]</sup>研究发现人体软骨中AGEs的含量随年龄的升高而增加,在小于20岁时,人软骨中的AGEs含量非常低,但在20~80岁,软骨中的CML和CEL可以分别增加27倍和6倍,而褐色及荧光效应则可以分别增加3倍和5倍。Odetti等<sup>[9]</sup>利用扫描电镜观察不同年龄小鼠尾部胶原纤维的大小,发现年龄大的老鼠的胶原蛋白的耦联度要比年龄小的大,且年龄大的老鼠的尾部纤维束也较大。可以看出,AGEs在衰老过程中与组织形态改变密切相关,与自由基在诱导衰老过程中起着同样重要的作用<sup>[19]</sup>。

**2.1.2 美拉德反应与肾脏疾病** AGEs在诱导糖尿病综合症发生方面起着重要作用。人血清白蛋白的半衰期长达19~20天,在体内极易发生美拉德反应,其糖基化程度与糖尿病病情的发展有关,常作为检测糖尿病病情的重要指标<sup>[7]</sup>。Akagawa等<sup>[11]</sup>认为糖尿病人血清白蛋白的糖基化修饰与该蛋白上赖氨酸残基的氧化脱氨有关。高血糖常常被认为是导致糖尿病综合症的主要原因之一。然而,糖尿病人血液中高含量的AGEs并不一定与高血糖相关。Miyata等<sup>[12]</sup>发现,糖尿病人血浆中CML和丙二醛赖氨酸(Malondialdehydelysine, MDAL)的含量显著比正常人高。但与非糖尿病型肾脏病人相比,血浆中CML和MDAL的含量并无明显差异。这说明,CML和MDAL的积累与血糖浓度升高无关。羟乙醛(Glycolaldehyde, GA)是美拉德反应的中间产物之一,它与蛋白质进一步反应形成AGEs,如GA-pyridine。利用免疫化学染色法在健康的及糖尿病人的肾脏中都可以检测出GA-pyridine,但在肾脏中的检出部位不同。Greven等<sup>[15]</sup>研究发现,在健康肾脏中的近端及末端管状上皮细胞、肾小管的内皮及平滑肌细胞、肾小球上皮细胞都有发现GA-pyridine,但是在肾小球膜及内皮并没有发现GA-pyridine。和健康的肾脏相比,具有肾小球膜疾病的肾脏中,如肾小球膜增生性肾小球肾炎,GA-pyridine在肾小球膜及内皮上有大量的积累<sup>[15]</sup>。AGEs对肾脏的毒害机理可能与氧化损伤有关。当AGEs和细胞上的

RAGE相结合时,会诱导活性氧自由基的产生,从而对细胞产生氧化损伤<sup>[20]</sup>。

**2.1.3 美拉德反应与神经系统疾病** 神经性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病及肌萎缩侧索硬化病等是老年人高发的疾病<sup>[10]</sup>。与美拉德反应相关的蛋白修饰所引起的蛋白质耦联是引起阿尔茨海默病的生化原因之一<sup>[16]</sup>。淀粉样斑块和神经纤维元缠结是阿尔茨海默病人大脑组织的形态学特征,且它们含有大量的AGEs<sup>[19]</sup>。神经细胞和大脑微血管内表皮细胞能表达大量RAGE,并与AGEs相互作用后,改变了这些细胞的功能,并表达IL-1、IL-6等细胞因子,从而引起神经元变性死亡<sup>[21]</sup>。肌萎缩侧索硬化病是超氧化物歧化酶1(SOD1)基因突变所引起的一种家族性遗传病,研究表明,AGEs对SOD1的修饰可以增加该基因的突变可能性,此外,经AGEs修饰的SOD1不能被溶酶体系统所消除,从而引起细胞毒性<sup>[8]</sup>。因此,引发神经性疾病的机理之一是由美拉德反应引起的对相关蛋白的修饰。

**2.1.4 体内美拉德反应与心血管疾病及癌症** 心血管疾病如动脉粥样硬化的病理机制之一是血管壁的胶原蛋白和血液中的葡萄糖发生的美拉德反应<sup>[13]</sup>。AGEs修饰的蛋白相互之间可以进一步发生耦联作用,从而减弱血管壁和心肌的柔韧性<sup>[17]</sup>。另外,有研究显示,AGEs可促使血管平滑肌细胞增生,是引起糖尿病冠状动脉疾病的机制之一<sup>[22]</sup>。

AGEs与癌症也有密切关系。与传染性疾病(如脊髓灰质炎或天花等)不同,癌症是由基因突变引起的<sup>[19]</sup>。研究表明,自由基和AGEs都参与了癌症发生的生化过程,不仅与黑色素瘤的生长有关,而且还与其扩散及转移密切相关<sup>[19]</sup>。

## 2.2 美拉德反应对代谢信号调节系统的影响

AGEs与细胞上的特异性受体RAGE结合,从而调节细胞的代谢功能。Ca<sup>2+</sup>是细胞信号传递的第二信使,通过与细胞上的特异性蛋白结合并改变其结构,从而发挥其生物功能。因此,细胞中Ca<sup>2+</sup>浓度的变化会影响细胞正常的代谢活动<sup>[21]</sup>。Aronson等<sup>[13]</sup>发现AGEs能与心肌细胞结合,阻碍了Ca<sup>2+</sup>的运输,并且随着RAGE表达的增加,这种阻碍作用更加显著<sup>[14]</sup>。此外,AGEs与细胞上的RAGE结合,可引起细胞氧化损伤及产生炎症反应。

一般认为AGEs与RAGE相结合是通过结构特异性识别的。但也存在不同的观点。CHO-SR细胞表达的巨噬细胞消除受体特异性识别并结合乙酰-低密度脂蛋白,最终将其分解。Araki等<sup>[23]</sup>研

究发现该受体对 AGE-BSA (bovine serum albumin) 也有同样效果。但巨噬细胞消除受体与 RAGE 是不同的:(1)分子量不同;(2)肝素可以有效地抑制 AGE-BSA 结合到巨噬细胞表面,但对乙酰-低密度脂蛋白无效;(3)交叉竞争实验表明,AGE-BSA 和乙酰-低密度脂蛋白与巨噬细胞之间的结合为非对称性选择<sup>[23]</sup>。由于 AGE 蛋白和乙酰-低密度脂蛋白都具有聚阴离子特性,而这两种受体都具有相似的聚阳离子特性,因此 AGEs 与 RAGE 相结合可能与带电性质的差异有关。

此外,巯基蛋白质,特别是酶类,在调节细胞代谢过程中起着重要的作用,如对细胞损伤修复反应和适应性调节等。这些亲电子基团能够与活性羰基化合物反应并通过 Cannizzaro 重排生成巯基修饰物质,如巯基-AGE 和硫代羧甲基半胱氨酸<sup>[5]</sup>。对这些功能蛋白的修饰,不仅仅是改变了它们的结构,也打乱了细胞的正常代谢过程。

### 3 抑制 AGEs 的形成

由于 AGEs 与疾病发生过程有着密切的联系,因此抑制 AGEs 的生成已成为人们关注的焦点。健康的生活习惯,包括限制糖的摄入,减少紫外线的照射,保持良好的心态,以及及时释放压力都可以有效地抑制 AGEs 的生成。

但是,在疾病发生过程中,仅利用这些手段抑制 AGEs 的生成是不够的。人们花了大量的人力与财力寻找有抑制 AGEs 生成或降解已存在的 AGEs 的药物。早期的研究发现,氨基胍可以有效地抑制 AGEs 的生成,可以减少大鼠血浆、心脏、肾脏及血管中的 AGEs<sup>[6]</sup>。遗憾的是,氨基胍对人体有较大的副作用,如引起胃肠道功能紊乱、破坏肺

功能以及引起血管炎等<sup>[14]</sup>。其它毒副作用相对较小的药物逐渐被开发出来,例如吡哆胺对肾脏的毒副作用较小,已经被应用于临床。但是,这些药物都并不能降解和破坏已经形成的 AGEs。肌肽是由-丙氨酸和 L-组氨酸构成的小肽,不仅可以有效地抑制 AGEs 的形成以及蛋白质的耦联,还可以抑制脂质过氧化和自由基对细胞的氧化损伤,而且具有毒副作用小的优点<sup>[19]</sup>。但是到目前为止还没有文献报道肌肽在临床实验上的应用。最近研究表明,天然类黄酮物质具有很好的抑制 AGEs 的活性。类黄酮物质抑制 AGEs 的生成可能与其抗氧化活性有关<sup>[24]</sup>,如原花青素通过捕获活性羰基化合物而抑制 AGEs 的生成<sup>[25]</sup>。抑制 AGEs 的生成是治疗糖尿病综合症及相关疾病的机理之一<sup>[26]</sup>,因此,天然类黄酮物质具有潜在的药物开发价值。

### 4 结 语

体内美拉德反应机制非常复杂,是由多种反应组成的复杂体系,氧化反应就是其中的重要反应之一。活性羰基化合物是美拉德反应重要的中间产物,AGEs 为反应终产物。体内美拉德反应与许多疾病的发生有关,其机理可能与该反应引起的对功能蛋白的修饰、氧化损伤有关。此外,AGEs 还可通过与 RAGE 结合破坏细胞的正常代谢活动。目前,对抑制 AGEs 药物的研究已取得了一定成就,部分效果显著、毒副作用小的药物已得到广泛的应用,特别是天然黄酮类产物越来越引起人们的注意。因此,进一步深入了解美拉德反应的机制及其与相关疾病的关系,不仅有助于揭示部分疾病的发生机理,而且也为疾病的治疗和药物的正确选择提供了重要的信息。

### 参考文献(References):

- [1] Billaud C & Adrian J. Louis-Camille Maillard, 1878-1936[J]. *Food Reviews International*, 2003, 19: 345 - 374.
- [2] Jing H & Nakamura S. Production and use of Maillard products as oxidative stress modulators[J]. *Journal of Medicinal Food*, 2005, 8 (3): 291 - 298.
- [3] Mlotkiewicz J A. What is the Maillard reaction? In: *The Maillard Reaction in Foods and Medicine* (O'Brien J, Nursten HE, Crabbe MJC and Ames JM, eds.) [M], U K: Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998. 1 - 8.
- [4] Baylies J W. The role of AGEs in aging: causation or correlation[J]. *Experimental Gerontology*, 2001, 360: 1527 - 1537.
- [5] Thorpe1 S R and Baynes J W. Maillard reaction products in tissue proteins: New products and new perspectives[J]. *Amino Acids*, 2003, 25: 275 - 281.
- [6] Nersten H. The Maillard reaction: chemistry, biochemistry and implications[J]. *Chemistry & Industry*, 2005, 8: 24 - 25.
- [7] Barzegar A, Movahedi M, Sattarahmady N, et al. Spectroscopic studies of the effects of glycation of human serum albumin on L-Trp binding[J]. *Protein and Peptide Letters*, 2007, 14: 13 - 18.

- [ 8 ] Kato S, Nakashina K, Horiuchi S, et al. Formation of advanced glycation end-product-modified superoxide dismutase-1 (SOD-1) is one of the mechanisms responsible for inclusions common to familial amyotrophic lateral sclerosis patients with SOD1 gene mutation, and transgenic mice expressing human SOD1 gene mutation[J]. **Neuropathology**, 2001, 21: 67 - 81.
- [ 9 ] Odetti P, Aragno I, Garibaldi S, et al. Role of advanced glycation end products in aging collagen[J]. **Gerontology**, 1998, 44: 187 - 191.
- [10] Takeuchi M & Makita Z. Alternative routes for the formation of immunochemically distinct advanced glycation end-products In Vivo[J]. **Current Molecular Medicine**, 2001, 1: 305 - 315.
- [11] Akagawa M, Sasaki T & Suyama K. Oxidative deamination of lysine residue in plasma protein of diabetic rats[J]. **European Journal of Biochemistry**, 2002, 269: 5451 - 5458.
- [12] Miyata T, Fi M X, Kuroicwa K, et al. Autoxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uremic plasma: Is there oxidative stress in uremia? [J]. **Kidney International**, 1998, 54: 1290 - 1295.
- [13] Aronson D. Pharmacological prevention of cardiovascular aging-targeting the Maillard reaction[J]. **British Journal of Pharmacology**, 2004, 142: 1055 - 1058.
- [14] Henle T. AGEs in foods: Do they play a role in uremia? [J]. **Kidney International**, 2003, 63: 145 - 147.
- [15] Greven W L, Anders F, Nagai R, et al. Mesangial accumulation of GA-pyridine, a novel glycolaldehyde-derived AGE, in human renal disease[J]. **Kidney International**, 2005, 68: 595 - 602.
- [16] Lloyd R V, Fong A J & Sayre R M. In vivo formation of maillard reaction free radicals in mouse skin[J]. **Journal of Investigative Dermatology**, 2001, 117: 740 - 742.
- [17] Smith M A, Taneda S, Richey P L, et al. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology[J]. **Neurobiology of Aging**, 1994, 91: 5710 - 5714.
- [18] Verzijl N, Degroot J, Oldehinkel E, et al. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen[J]. **Biochemistry**, 2000, 350: 381 - 387.
- [19] Rosick E R and Mpii D. How garnosine protects against AGE-related disease[J]. **Life extension**, 2007: 53 - 56.
- [20] Nishigaki I, Rajendran P, Venugopal R, et al. Effect of extract of pomegranate (*Punica granatum* L.) on glycated protein-iron chelate-induced toxicity: an in vitro study on human umbilical-vein endothelial cells[J]. **Journal of Health Science**, 2008, 54(4): 441 - 449.
- [21] Miller M C, Tavares R, Johanson C E, et al. Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease[J]. **Brain Research**, 2008, 1230: 273 - 280.
- [22] Yoon Y W, Kang T S, Lee B K, et al. Pathobiological role of advanced glycation endproducts via mitogen-activated protein kinase dependent pathway in the diabetic vasculopathy[J]. **Experimental and Molecular Medicine**, 2008, 40(4): 398 - 406.
- [23] Araki N, Higashi T, Mori T, et al. Macrophage scavenger receptor mediates the endocytic uptake and degradation of advanced glycation end products of the Maillard reaction[J]. **European Journal of Biochemistry**, 1995, 230: 408 - 415.
- [24] Wu C H & Yen G C. Inhibitory effect of naturally occurring flavonoids on the formation of advanced glycation endproducts[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2005, 53, 3167 - 3173.
- [25] Peng X F, Cheng K W, Ma J Y, et al. Cinnamon bark proanthocyanidins as reactive carbonyl scavengers to prevent the formation of advanced glycation endproducts[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2008, 56(6): 1907 - 1911.
- [26] Jung H A, Yoon N Y, Kang S S, et al. Inhibitory activities of prenylated flavonoids from *Sophora flavescens* against aldose reductase and generation of advanced glycation endproducts[J]. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, 2008, 60(9): 1227 - 1236.

(责任编辑:杨萌)