

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.033

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190402.1403.002.html>(2019-04-03)

## 晚期糖基化终产物对糖尿病及其并发症的影响和干预的研究进展

郑晓茂,茹琴,陈琳综述,李超英<sup>△</sup>审校

(江汉大学武汉生物医学研究院,武汉 430056)

**[摘要]** 糖尿病是一种以持续高血糖为特征的复杂且受多因素影响的慢性代谢性疾病,持续的高血糖又是诱导和加重糖尿病及其各种并发症的重要因素之一。晚期糖基化终产物(AGEs)是在持续高血糖状态下,还原糖与蛋白质、氨基酸等大分子物质发生非酶促反应形成稳定不可逆的终末产物。AGEs 在体内积累会引起一系列氧化应激等级联反应,因而在糖尿病及其并发症如糖尿病肾病、动脉粥样硬化、糖尿病视网膜病变等的发生、发展中起着重要作用。新近研究表明,AGEs 还能直接促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡并导致胰岛  $\beta$  细胞合成和分泌胰岛素功能障碍。因此,深入研究 AGEs 对糖尿病及其并发症的影响及作用机制,探讨有效地干预保护药物的应用,对临床防治糖尿病及其并发症的发生、发展均具有重要意义。

**[关键词]** 糖基化终产物,高级;糖尿病,2型;糖尿病并发症;胰岛  $\beta$  细胞;氧化性应激

**[中图法分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2292-05

### Research progress on influence and intervention of advanced glycosylation end products on diabetes and its complications

ZHENG Xiaomao, RU Qin, CHEN Lin, LI Chaoying<sup>△</sup>

(Institute of Bio-Medical Research, Jianghan University, Wuhan, Hubei 430056, China)

**[Abstract]** Diabetes mellitus (DM) is a complex and chronic metabolic disease affected by many factors with persistent hyperglycemia as the characteristic, and persistent hyperglycemia also is one of important factors inducing and aggravating DM and its various complications. Advanced glycosylation end products (AGEs) are the stable nonreversible end products formed by nonenzymatic reactions in reducing the macromolecular materials such as sugar and protein or amino acid. AGEs accumulation in vivo will cause a series of oxidative stress cascade reactions, therefore which plays an important role in the occurrence and development of DM and its various complications such as diabetic nephropathy, arterial atherosclerosis and diabetic retinopathy. Recent studies have shown that AGEs can also promote pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis directly and cause pancreatic  $\beta$  cell dysfunction for synthesizing and secreting insulin. Therefore, the deep study on the mechanism of AGEs to DM and its complications, and the investigation on the application of effective intervention and protective drugs have important significance for the clinical prevention and treatment of occurrence and development of DM and its complications.

**[Key words]** glycosylation end products, advanced; diabetes mellitus, type 2; diabetes complications; pancreatic  $\beta$ -cells; oxidative stress

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)由法国生物化学家美拉德于 1912 年将甘氨酸和葡萄糖混合一起加热时发现,故此反应又称为 Maillard 反应<sup>[1]</sup>。AGEs 是指果糖、葡萄糖等还原糖的醛基和蛋白质、核酸、氨基酸等大分子物质的氨基,在非酶促条件下经过一系列复杂的反应后形成稳定的不可逆的终末产物。AGEs 在体内多种细胞和组织器官中蓄积,进而诱导氧化应激和炎症反应,是参与糖尿病及其并发症发生、发展的主要机制。研究证明,AGEs 对胰岛  $\beta$  细胞具有比高糖更强、作用时间

更久的毒性作用,是糖尿病及其并发症持续恶化的重要因素<sup>[2]</sup>。本文就 AGEs 形成、检测、致病机制和干预物质的研究进展进行综述。

#### 1 AGEs 的形成与检测

AGEs 的生成可分为三步<sup>[3]</sup>:(1)氨基酸、蛋白质类大分子物质末端的还原氨基和葡萄糖上的醛基在非酶条件下反应形成席夫碱,反应迅速且可逆程度高;(2)希夫碱不稳定,经过一段短暂的时间后,自发重排形成相对稳定的酮胺类化合物(Amadori 产物),反应相对缓慢并可逆,上述反应生成的产物统称为早

期糖基化终末产物；(3) Amadori 产物进一步降解、重排形成羰基化合物，接着羰基化合物与蛋白质上的自由氨基反应生成 AGEs，此步反应生成的产物非常稳定且不可逆。人体内 AGEs 的来源主要有两个方面：(1) 体内发生非酶糖基化反应，即个体在新陈代谢过程中发生糖基化反应生成一定量的 AGEs，而持续高血糖条件下极大的加速了 AGEs 的生成；(2) 除了在体内形成，AGEs 也可以通过饮食在人体内蓄积，尤其是烧烤、油炸等方式加工的食品，AGEs 含量很高，外源性 AGEs 已经成为人体内 AGEs 沉积的重要来源。

AGEs 结构复杂且呈异质性，检测 AGEs 的主要方法有<sup>[4]</sup>：(1) AGEs 具有荧光特性，因此可以通过测定荧光值来间接反映 AGEs 水平，荧光光谱法迅速简便且灵敏度高，是目前检测 AGEs 较为常用的方法；(2) 高效液相色谱法的优点是效率高、灵敏度高、分辨率高，缺点是操作过程繁琐、成本高，不利于普及；(3) 酶联免疫吸附剂测定法也是检测 AGEs 常用的方法，具有灵敏度高、特异性强的特点，但对该法对操作的要求较为严格，有时需要多次重复，比较费时费力。

在临床检测指标与方法的研究探索中，目前一致认为测定早期糖基化终末产物例如糖化血红蛋白水平，是评估糖尿病患者 8~12 周血糖控制情况的金标准。鉴于糖化血红蛋白的寿命在 120 d 左右，有研究表明与糖化血红蛋白相比，测定 AGEs 水平可反映更长时间的血糖水平控制情况<sup>[5]</sup>。通过高效液相色谱法检测糖尿病患者血清和晶状体蛋白中的 AGEs，发现糖尿病患者体内的 AGEs 显著高于非糖尿病受试者<sup>[6]</sup>。还有研究发现，利用 AGEs 具有荧光的特性，通过无创荧光光谱法检测皮肤中 AGEs 水平可以反映人体内 AGEs 总体水平<sup>[4]</sup>，此方法具有快速无创的优点，且具有更高的灵敏度，可用于糖尿病的筛查，且优于检测空腹血糖和糖化血红蛋白，具有一定的应用前景。

## 2 AGEs 的致病机制

研究表明，AGEs 参与的疾病包括糖尿病、动脉粥样硬化、视网膜病变、阿尔茨海默病、尿毒症、白内障等<sup>[7]</sup>。已有研究证明，AGEs 对胰岛  $\beta$  细胞的毒性作用比高糖更强、作用时间更久，是参与糖尿病发生、发展和持续恶化的主要因素之一<sup>[2]</sup>。AGEs 作为糖尿病的致病因子是导致糖尿病并发症发生、发展的重要因素<sup>[8]</sup>，AGEs 参与糖尿病及其并发症主要通过以下几个方面。

**2.1 AGEs 和蛋白质交联** AGEs 修饰蛋白质影响其结构和功能特性。AGEs 通过分子间的共价键与机体内的蛋白质交联或结合，改变蛋白质的生物特性，从而引起生理生化性质的变化<sup>[9-10]</sup>。如 AGEs 与 I 型胶原蛋白及弹性蛋白发生交联，导致细胞外基质面积增大，造成血管硬度增加<sup>[11]</sup>。胶原蛋白和层粘连蛋白

是基底膜中的关键蛋白，当 AGEs 在肾脏中蓄积后，胞外基质 IV 型胶原分子之间的结合能力降低，破坏空间支架结构，同时层粘连蛋白本身的多聚性降低，与 IV 型胶原分子连接性减少，肾小球基底膜支架结构孔径增大，通透性增加，从而导致蛋白尿和糖尿病肾病<sup>[12]</sup>。SINGH 等<sup>[13]</sup>发现，AGEs 在作用于基质蛋白后可以改变其结构和生物学特性，导致机体功能性损伤，如血管增厚、弹性降低和血管内皮功能障碍等。

**2.2 AGEs 与其特异受体**(receptor of advanced glycation end products, RAGE) 结合 RAGE 在多种类型的细胞上均有表达，如内皮细胞、平滑肌细胞、神经细胞、神经胶质细胞、单核细胞/巨噬细胞、成纤维细胞等<sup>[14]</sup>。AGEs 与 RAGE 相互作用后激活一系列复杂的信号转导通路，包括 ERK1/2MAPK、JAK/STAT、SAPK/JNK、MAPK、AKT、caspase-3/7 和 TGF- $\beta$ -Smad，诱导许多细胞内信号转导通路产生活性氧和活性氮，从而进一步导致不同的病理反应<sup>[15]</sup>。免疫组织化学染色法检测 RAGE 在糖尿病肾病患者肾小球中的水平，结果在肾小球系膜细胞及上皮细胞中均有明显的阳性染色，而对照样品中未检测到 RAGE 的表达<sup>[12]</sup>。RAMASAMY 等<sup>[16]</sup>发现高糖血症中 RAGE 的上调导致体内 AGEs 的加速积累，并且 AGE-RAGE 信号转导通路与糖尿病血管并发症的进展密切相关。ZHU 等<sup>[2]</sup>发现，AGEs 通过和 RAGE 相互作用，引发一系列氧化应激、炎症等级联反应，最终导致糖尿病及其并发症的发生。AGEs 可以调节和增加 RAGE 的表达，健康人群的 RAGE 表达水平很低，当 AGEs 与 RAGE 结合后，诱导的氧化应激和炎症反应增多，导致 RAGE 的表达增加。

**2.3 AGEs 对胰岛  $\beta$  细胞的直接损伤作用** 近年的研究发现，AGEs 对胰岛  $\beta$  细胞具有直接损伤作用。CAI 等<sup>[17]</sup>通过给予小鼠长期摄入 AGEs，结果发现小鼠表现出明显的肥胖和胰岛素抵抗。腺苷三磷酸(ATP)在胰岛素分泌中发挥重要作用，当体内 ATP 含量降低时，胰岛素分泌将会受到抑制。ZHAO 等<sup>[18]</sup>在分离的小鼠原代胰岛  $\beta$  细胞中发现，AGEs 通过阻断细胞色素 C 的氧化，降低 ATP 的合成，从而影响胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素。LIM 等<sup>[19]</sup>报道，AGEs 通过诱导活性氧的产生和增加 RAGE 的表达，促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡，而通过减少活性氧的产生和抑制 RAGE 能够明显减少细胞凋亡。此外还有研究报道，AGEs 通过激活 caspase-9 和抑制抗凋亡基因 Bcl-2 的表达，同时引起线粒体肿胀，促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。这些报道都证明了 AGEs 可以直接作用于胰岛  $\beta$  细胞，诱导胰岛  $\beta$  细胞发生氧化应激反应，导致胰岛素合成与分泌功能障碍，促使胰岛  $\beta$  细胞凋亡。

## 3 AGEs 的干预

AGEs 在糖尿病的发生、发展过程中起着重要的

作用,通过抑制或裂解 AGEs,阻断 AGEs 与 RAGE 的结合,以减轻其进一步诱导的氧化应激等级联反应,是目前保护胰岛  $\beta$  细胞及降低糖尿病患者并发症发生的重要手段。

**3.1 抑制 AGEs 的生成** 氨基胍作为亲核胍化物被广泛地应用于抑制 AGEs 的形成,其主要是通过阻断 Amadori 产物进一步形成羰基化合物,从而抑制 AGEs 的形成<sup>[22-24]</sup>。在体外非酶糖基化反应体系中加入 200 mmol/L 氨基胍后,AGEs 生成明显受到抑制,并且随着时间的推移,抑制率最高达到 84.26%<sup>[25]</sup>。但是临床试验发现氨基胍具有明显的不良反应,目前无法继续应用于临床。另一个研究较多的是吡哆胺,吡哆胺是一种亲核试剂,能够清除非酶糖基化和脂质过氧化过程中产生的活性羰基化合物,抑制糖基化中间产物转变为 AGEs,同时减少氧化应激反应<sup>[26-27]</sup>。给予糖尿病大鼠吡哆胺灌胃 12 周,结果发现糖尿病大鼠视皮质中 AGEs 水平明显降低,RAGE 的表达明显受到抑制<sup>[28]</sup>。吡多胺对人体无明显的不良反应,具有良好的应用前景,但是吡哆胺抑制 AGEs 的相关研究还相对较少,且对 AGEs 的最佳抑制浓度还需进一步探讨。此外,二甲双胍、阿卡波糖和维生素 C 等临床药物也被发现对 AGEs 具有一定的抑制作用。

**3.2 AGEs 裂解剂** 另外一种 AGEs 的干预手段是加入裂解剂裂解或断裂 AGEs,其优势在于可以逆转已生成的 AGEs 及其交联结构。如 N-苯乙酰噻唑 (PTB),已被证实可以有效地裂解体外已形成的 AGEs,但是 PTB 化学性质不稳定,容易发生水解而失去药理作用<sup>[29]</sup>。4,5-二甲基-3-苯乙酰噻唑氯 (ALT711)是由美国 Alteon 公司开发的一种 AGEs 及其交联结构裂解剂,在 I、II 的期临床试验中,ALT711 均表现出了对糖尿病及其慢性并发症有良好的治疗效果,但是由于经济问题 Alteon 公司已停止了 ALT711 的临床试验。

**3.3 阻断 AGEs 与 RAGE 的结合** RAGE 是 AGEs 信号转导通路的主要受体,AGEs-RAGE 信号转导通路激活后,诱导炎症因子的释放及氧化应激反应的发生,从而导致了糖尿病及其并发症的发生、发展。因此阻断 AGEs 和 RAGE 的结合是一个新型治疗靶点。目前研究较多的是可溶性 sRAGE 及抗 RAGE 抗体。sRAGE 由 RAGE 的胞外域直接脱落而成,能够竞争性的与体内 AGEs 结合,阻断了 AGEs 与 RAGE 结合引起的细胞内信号传导通路。糖尿病小鼠经 sRAGE 治疗后,蛋白尿明显降低,动脉粥样硬化及肾小球硬化明显改善<sup>[30]</sup>。抗 RAGE 抗体是通过与 RAGE 胞外区域相互作用,阻断 AGEs-RAGE 信号通路诱导的生物学效应<sup>[31]</sup>。给予抗 RAGE 抗体治疗糖尿病小鼠,超声测量小鼠后肢血流情况,发现抗

RAGE 抗体治疗组小鼠血管成像信号明显高于对照组,证明抗 RAGE 抗体对糖尿病足病具有良好的治疗效果<sup>[32]</sup>。

**3.4 通过阻断氧化应激间接抑制 AGEs 的作用** 通过降低氧化应激来保持体内自由基的稳态是治疗 AGEs 诱导的糖尿病及其并发症的另一个治疗方向<sup>[33]</sup>。用二甲双胍干预 AGEs 损伤的大鼠成骨细胞,实验结果表明二甲双胍呈剂量依赖性的减少成骨细胞的氧化应激反应及凋亡,对大鼠成骨细胞具有明显的保护作用<sup>[34]</sup>。替莫普利和奥美沙坦干预 AGE-BSA 处理的兔主动脉平滑肌细胞,与模型组相比,二者均能够明显降低细胞的氧化应激反应,减少细胞凋亡,对细胞具有明显的保护作用<sup>[35]</sup>。吡哆胺已被证明能有效抑制 AGEs 的产生,其作用机制就是通过清除非酶糖基化和脂质过氧化过程中产生的活性羰基化合物,抑制 AGEs 生成的同时减少了氧化应激反应的发生,从而对机体具有良好的保护作用<sup>[27]</sup>。

除上述药物外,目前开发的针对 AGEs 的药物还有 Glycacia 公司的 GLY-230 和同和药业有限公司的 DW-1029M,这两种药物均处于临床 II 期试验阶段,未来有望用于治疗以 AGEs 为靶点的相关疾病。然而,现在进入临床的 AGEs 靶点药物仍比较有限,因此需要深入研究其作用机制以利于开发新药物。

#### 4 天然产物对 AGEs 的干预

已有研究表明,某些天然产物或其活性成分对 AGEs 的生成具有明显的抑制作用,如具有抗氧化抗炎作用的黄酮类化合物,对 AGEs 的生成也展现出了明显的抑制效果<sup>[25]</sup>。如槲皮素,体外和体内实验中均证明能够有效地减少 AGEs 的生成及蓄积,尤其是在体外非酶糖基化实验中发现槲皮素对 AGEs 的抑制作用明显强于氨基胍<sup>[36]</sup>。此外,还有实验证明多种植物提取物的多糖对 AGEs 的生成也有抑制作用,如绿茶和芦荟多糖提取物已被证明能够明显抑制对 AGEs 的生成,且二者对 AGEs 的作用时间越长,抑制率越高<sup>[37]</sup>。

另一类研究较多的是多酚类化合物,如白藜芦醇,体外非酶糖基化体系研究发现 600  $\mu\text{g}/\text{mL}$  白藜芦醇几乎完全抑制了 AGEs 的生成<sup>[38]</sup>。采用体外制备的 AGEs 建立人脐静脉内皮细胞损伤模型给予白藜芦醇干预后,发现白藜芦醇能够明显抑制细胞色素 C 的释放和细胞 caspase-3 的活性,明显降低了 AGEs 介导的内皮细胞损伤<sup>[39]</sup>。ZHANG 等<sup>[40]</sup>用 100 mg/L 的 AGEs 和 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  白藜芦醇同时干预巨噬细胞 24 h,与模型组比发现,白藜芦醇能够明显抑制细胞内 RAGE 的表达,降低了 AGEs-RAGE 信号通路激活引起的细胞损伤。在 2 型糖尿病大鼠动物模型中给予白藜芦醇灌胃 30 d,结果发现 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量的白藜芦醇能够明显降低糖

尿病大鼠体内丙二醛、血糖、RAGE 水平,明显提高总抗氧化能力和胰岛素水平<sup>[41]</sup>,表明白藜芦醇通过降低氧化应激和下调 RAGE 的表达对糖尿病大鼠具有保护作用。

## 5 小 结

目前,关于 AGEs 的干预主要包括 AGEs 生成抑制剂、AGEs 裂解剂、RAGE 阻断剂和抗氧化剂。然而,还没有以 AGEs 为靶点的临床治疗药物,因此深入研究 AGEs 在糖尿病及其并发症中的作用机制具有重要意义,可能为防治糖尿病及其并发症提供新的靶点。

## 参 考 文 献

- [1] AJITH T A, VINODKUMAR P. Advanced glycation end products: association with the pathogenesis of diseases and the current therapeutic advances[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2016, 11(2): 118-127.
- [2] ZHU Y, SHU T, LIN Y, et al. Inhibition of the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) protects pancreatic beta-cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 404(1): 159-165.
- [3] DRENTH H, ZUIDEMA S, BUNT S, et al. The contribution of advanced glycation end product (AGE) accumulation to the decline in motor function[J]. *Eur Rev Aging Phys Act*, 2016, 13: 3.
- [4] 叶成松, 王贻坤. 晚期糖基化终末产物的特性及其检测[J]. *临床与病理杂志*, 2013, 33(2): 175-178.
- [5] HAN Y, RANDELL E, VASDEV S, et al. Plasma advanced glycation endproduct, methylglyoxal-derived hydroimidazolone is elevated in young, complication-free patients with type 1 diabetes[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(7/8): 562-529.
- [6] 许良元, 刘勇, 张弓, 等. 晚期糖基化终末产物检测方法的研究[J]. *传感器与微系统*, 2008, 27(10): 27-29, 32.
- [7] 汤运梁, 徐积兄. 糖基化终末产物与糖尿病慢性并发症研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(4): 1012-1015.
- [8] DAVIS K E, PRASAD C, VIJAYAGOPAL P A, et al. Advanced glycation end products, inflammation, and chronic metabolic diseases: links in a chain? [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(6): 989-998.
- [9] YOU J, WANG Z, XU S, et al. Advanced glycation end products impair Glucose-Stimulated insulin secretion of a pancreatic beta-cell line INS-1-3 by disturbance of microtubule cytoskeleton via p38/MAPK activation[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2006: 9073037.
- [10] 卫佳, 严喜章. 晚期糖基化终末产物与糖尿病血管病变[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(24): 4925-4926.
- [11] DELUYKER D, FERFERIEVA V, NOBEN J, et al. Cross-linking versus RAGE: how do high molecular weight advanced glycation products induce cardiac dysfunction? [J]. *Int J Cardiol*, 2016(210): 100-108.
- [12] 陈玉萍, 吴云皓, 许惠琴. 晚期糖基化终末产物致糖尿病肾病足细胞损伤的信号通路机制研究进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(16): 3206-3209.
- [13] SINGH R, BARDEN A, MORI T, et al. Advanced glycation end-products: a review [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(2): 129-146.
- [14] CHAVAKIS T, BIERHAUS A, AL-FAKHRI N, et al. The pattern recognition receptor (rage) is a counterreceptor for leukocyte integrins: a novel pathway for inflammatory cell recruitment [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(10): 1507-1515.
- [15] PATIL G V. Investigation of phosphoproteome in RAGE signaling[J]. *Proteomics*, 2015, 15(2/3): 245-259.
- [16] RAMASAMY R, YAN S F, SCHMIDT A M. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1243(1): 88-102.
- [17] CAI W, RAMDAS M, ZHU L, et al. Oral advanced glycation end products (AGEs) promote insulin resistance and diabetes by depleting the antioxidant defenses AGE receptor-1 and Sirtuin 1 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(39): 15888-15893.
- [18] ZHAO Z, ZHAO C, ZHANG X, et al. Advanced glycation end products inhibit glucose-stimulated insulin secretion through nitric oxide-dependent inhibition of cytochrome c oxidase and adenosine triphosphate synthesis[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(6): 2569-2576.
- [19] LIM M, PARK L, SHIN G, et al. Induction of apoptosis of  $\beta$  cells of the pancreas by advanced glycation end-products, important mediators of chronic complications of diabetes mellitus[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1150(1): 311-315.
- [20] 游嘉, 张文健, 娄晋宁. 糖基化终末产物对胰岛  $\beta$  细胞的损伤及作用机制研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2015, 44(7): 174-176, 179.
- [21] 朱云霞. 高级糖基化终末产物(AGEs)对糖尿病胰岛  $\beta$  细胞损伤的作用研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2013.
- [22] SERBAN A I, STANCA L, GEICU O I, et al. Extracellular matrix is modulated in advanced glycation end products milieu via a RAGE receptor dependent pathway boosted by transforming growth factor-beta 1 [J]. *J Diabetes*, 2015, 7(1): 114-124.
- [23] 李潮生, 王振花, 谭振宇, 等. 氨基胍抑制氨基胍敏感性胺氧化酶活性对糖尿病大鼠血管并发症的预防作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1213-1219.
- [24] KIM J, KIM C S, KIM Y S, et al. Jakyakgamcho-tang an dits major component, paeonia lactiflora, exhibit potent anti-glycation properties[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2016, 20(4): 60-64.
- [25] 李楠, 许文凤, 叶振南, 等. 9 种植物粗提总黄酮的体外降脂及抑制非酶糖基化的活性[J]. *江苏农业科学*, 2014, 42(6): 291-293.
- [26] 张黎, 任锦丽, 张召锋, 等. 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.
- [27] 杨丽君. 吡哆胺对高糖“代谢记忆”致糖尿病视网膜膜病变的治疗作用[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [28] 黄焱, 郑卫东, 修惠平, 等. 吡哆胺对糖尿病大鼠视网膜 AGE-RAGE 系统的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2014, 23(1): 55-59.
- [29] 吴茜, 陈亨业, 胡贝, 等. 晚期糖基化终末产物的抑制机制及抑制剂的研究进展[J]. 中国实用医药, 2012, 7(11): 237-239.
- [30] 苏文, 李虹伟, 陈晖, 等. 糖基化终末产物损伤冠状动脉平滑肌细胞 Kv 通道[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(6): 725-730.
- [31] TEKABE Y, ANTHONY T, LI Q, et al. Treatment effect with anti-RAGE F(ab)(2) antibody improves hind limb angiogenesis and blood flow in type 1 diabetic mice with left femoral artery ligation[J]. *Vasc Med*, 2015, 20(3): 212-218.
- [32] FERNANDO C D, KARUNARATNE D T, GUNAS-INGHE S D, et al. Inhibitory action on the production of advanced glycation end products (AGEs) and suppression of free radicals in vitro by a Sri Lankan polyherbal formulation Nawarathne Kalka [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16: 197.
- [33] 甄东户, 刘丽娟, 成建国, 等. 二甲双胍对糖基化终末产物诱导的成骨细胞氧化应激和凋亡的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(7): 743-748.
- [34] KAMIOKA M, ISHIBASHI T, SUGIMOTO K A, et al. Blockade of Renin-Angiotensin system attenuates advanced glycation end Products-Mediated signaling pathways[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(6): 590-600.
- [35] VOZIYAN P A, HUDSON B G. Pyridoxamine as a multi-functional pharmaceutical; targeting pathogenic glycation and oxidative damage[J]. *Life Sci*, 2005, 62(15): 1671-1681.
- [36] 唐丽霞, 朱开梅, 李典鹏, 等. 槲皮素脂质体对糖尿病大鼠肾脏糖基化终产物及其受体表达的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(1): 71-74.
- [37] 王文君, 欧阳克蕙, 许文凤, 等. 9 种植物粗多糖体外降脂及抑制非酶糖基化活性的研究[J]. 江西农业大学学报, 2013, 35(3): 593-596.
- [38] 王志强, 赵艳. 白藜芦醇抗蛋白质非酶糖基化和抗氧化活性研究[J]. 首都医药, 2004, 11(20): 16-17.
- [39] 王爱华. 白藜芦醇对血管内皮细胞糖基化损伤的保护作用[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [40] ZHANG Y, LUO Z, MA L, et al. Resveratrol prevents the impairment of advanced glycosylation end products (AGE) on macrophage lipid homeostasis by suppressing the receptor for AGE via peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation[J]. *Int J Mol Med*, 2010, 25(5): 729-734.
- [41] MORIDI H, KARIMI J, SHEIKH N, et al. Resveratrol-dependent down-regulation of receptor for advanced glycation end-products and oxidative stress in kidney of rats with diabetes[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2015, 13(2): e23542.

(收稿日期: 2019-01-11 修回日期: 2019-03-28)

(上接第 2291 页)

- [15] RABE K F, WATZ H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10082): 1931-1940.
- [16] GRABIEC A M, HUSSELL T. The role of airway macrophages in apoptotic cell clearance following acute and chronic lung inflammation [J]. *Semin Immunopathol*, 2016, 38(4): 409-423.
- [17] 曾春芳. NE 在 COPD 患者肺组织中的表达及其与巨噬细胞凋亡的相关性研究[J]. 西南医科大学学报, 2016, 40(4): 397-401.
- [18] HODGE S, HODGE G, SCICCHITANO R, et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2003, 81(4): 289-296.
- [19] ATABAI K, JAME S, AZHAR N, et al. Mfge8 diminishes the severity of tissue fibrosis in mice by binding and targeting collagen for uptake by macrophages[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3713-3722.
- [20] HODGE S, HODGE G, BROZYNA S, et al. Azithromycin increases phagocytosis of apoptotic bronchial epithelial cells by alveolar macrophages[J]. *Euro Res J*, 2006, 28(3): 486-495.
- [21] HENSON P M, COSGROVE G P, VANDIVIER R W. State of the art apoptosis and cell homeostasis in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2006, 3(6): 512-516.
- [22] VANDIVIER R W, HENSON P M, DOUGLAS I S. Burying the dead; the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease[J]. *Chest*, 2006, 129(6): 1673-1682.
- [23] ZHANG S, XIE J G, SU B T, et al. MFG-E8, a clearance glycoprotein of apoptotic cells, as a new marker of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(11): 1032-1038.
- [24] 胡娜, 崔天益. MFG-E8 和 Tims 与慢性阻塞性肺疾病相关性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [25] WANG Y, LUO G, CHEN J, et al. Cigarette smoke attenuates phagocytic ability of macrophages through down-regulating Milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) expressions[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42642.

(收稿日期: 2019-01-18 修回日期: 2019-03-23)