

# 糖基化终产物及其受体的靶向药物治疗进展

卢梅, 张风雷 综述, 高海青 审校

(山东大学齐鲁医院老年病科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 内科学; 糖基化终产物; 糖基化终产物受体; 药物治疗

[摘要] 随着社会经济的发展及人民生活水平的提高, 糖尿病的发生率逐年增加。良好的血糖控制虽能改善糖尿病患者的症状及预后, 但其慢性并发症并未因此而停止进展。这种“高血糖记忆现象”可能与糖尿病患者体内高水平的糖基化终产物有关。糖基化终产物及其受体是目前在糖尿病各种慢性并发症中被最广泛研究并得到肯定, 本文简要概述糖基化终产物及其受体各自的特点以及靶向药物治疗进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

糖尿病引起的各种慢性并发症是真正威胁人类健康的重要原因, 糖尿病比非糖尿病人群发生心血管疾病的危险高 2~4 倍, 约 85% 的 2 型糖尿病患者死于心血管疾病。尽管良好的血糖控制能改善患者的症状及预后, 但其慢性并发症并未因此而停止进展。进一步的研究揭示这种“高血糖记忆现象”可能与糖尿病患者体内高水平的糖基化终产物(advanced glycation end product, AGE)有关, 同时 AGE 的性质也决定了它在“高血糖记忆现象”中的作用。AGE 及其受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)是目前在糖尿病各种慢性并发症中被最广泛研究和得到肯定, 本文对它们各自的特点以及药物靶向研究进展作一综述。

## 1 糖基化终产物的形成及特点

### 1.1 糖基化终产物的形成

在无酶条件下还原糖(如葡萄糖等)的醛基或酮基接触蛋白质、脂质或核酸上的游离氨基时, 即发生 Maillard 反应, 首先形成 Schiff 碱, 这步反应发生较快, 高度可逆并依赖糖的浓度, 降低糖的浓度则能逆转此反应。Schiff 碱进一步发生复杂的化学反应形成更加稳定的 Amadori 产物, 该反应过程也是可逆的。以上两个反应过程称为蛋白质的早期糖基化反应, 由于其前向反应更有优势, Amadori 产物随时间逐渐积累, 并再次经过复杂的脱水、重排、浓缩及氧化等形成不可逆的交联蛋白质产物等, 即 AGE, 这是 Maillard 反应的晚期阶段。交联的蛋白糖基化产物既参与了糖尿病并发症的发生和发展, 同时也涉及正常老化及其他疾病如 Alzheimer 病、动脉粥样硬化、炎症反应等的病理生理过程。

AGE 的形成也涉及到氧化应激, 有氧条件能加速其形成, 无氧条件则减慢其形成。Amadori 产物在过渡金属离子和氧分子存在时能转变成二羰基蛋白产物, 同时产生超氧自

由基。二羰基蛋白产物参与了 AGE 的形成, 这也被称为糖化氧化产物。AGE 一旦形成, 超氧自由基便转变成更高活性的羟自由基。因此不但氧化应激参与了 AGE 的形成过程, 而且 AGE 也能诱导更强的氧化应激参与机体损伤。

细胞内的糖及其衍生物也能产生糖基化反应并形成 AGE, 在高血糖情况下, 细胞内糖的浓度明显增加, 如果糖、3-磷酸果糖等, 这些糖的活性比葡萄糖更大, 因此细胞内形成的二羰基化合物如甲基乙二醛等明显增多, 而甲基乙二醛也是很强的交联产物, 并在糖尿病并发症中具有重要意义。

研究显示蛋白 CML 修饰产物是体内积聚的最主要的 AGE<sup>[1]</sup>。尽管进行了广泛的研究, 但体内大多数 AGE 的确切化学结构仍不十分清楚。

### 1.2 糖基化终产物的特点

AGE 的有效清除依赖正常的肾功能, 肾功能的降低将导致 AGE 在体内的积聚。AGE 的代谢是通过与巨噬细胞特异性受体结合, 被巨噬细胞吞噬并降解为小的可溶性多肽, 然后释放经肾脏清除。糖基化过程要经过几周时间才能完成, 因此它主要影响长周期蛋白质如胶原蛋白、晶状体蛋白等, 也可通过影响脂质和核酸造成机体损伤。

大多数 AGE 都具有独特的生化特性: 颜色呈棕色; 有特有的荧光特性, 在 370 nm 激发, 440 nm 释放荧光; 具有交联性, 蛋白质等大分子物质能以糖基化为桥梁连成更大的物质, 即使去除糖, 它们之间仍能通过侧链交联, 形成分子量极大的物质; 对蛋白酶等稳定, 不易被降解; 许多细胞如巨噬细胞、系膜细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等表面均能表达与 AGE 结合的受体, 通过 AGE 受体相互作用可以影响这些细胞的结构和功能。

AGE 可广泛存在于血液及各种组织中, 正常人体内 AGE 水平随年龄增长可缓慢增加, 但是在糖尿病状态下 AGE 能加速形成。研究显示, AGE 通过多种病理机制参与糖尿病慢性并发症的发生和发展, 概括起来分为两类, 即受体介导的途径和非受体介导的途径<sup>[2,3]</sup>。而前者是 AGE 造成糖尿病慢性并发症和心血管疾病的主要机制。目前认为 RAGE 是 AGE 介导慢性并发症和心血管系统损伤的主要受体, 并被证实是一信号传导受体。而其他受体主要参与 AGE 的代谢及

[收稿日期] 2007-11-07

[修回日期] 2008-05-23

[作者简介] 卢梅, 硕士, 主要从事老年冠心病及糖尿病慢性并发症的研究, E-mail 为 lumer1220@yahoo.com.cn。张风雷, 博士, 主治医师, 主要从事老年冠心病及糖尿病心血管并发症研究。通讯作者高海青, 教授, 博士研究生导师, 主要从事老年冠心病的病因学及发病机制研究, E-mail 为 gaohaiqing52@hotmail.com。

清除。

## 2 糖基化终产物受体的结构及生物学作用

AGE 与其细胞表面受体结合在糖尿病慢性并发症的病理进程中起关键作用,能与 AGE 结合的受体很多,但其中研究最多、作用最明确的是 RAGE,且已证实 RAGE 介导了 AGE 的主要致病作用。RAGE 是免疫球蛋白超家族的细胞膜表面分子,由细胞外区、跨膜区及细胞内区组成,细胞外区由一个 V 型区及两个 C 型区组成,能结合配体,而细胞内区较短,由 43 个氨基酸组成,且带有高度电荷,能结合细胞内的信号传导分子,在 RAGE 信号传导中起关键作用。RAGE 最初是从牛肺上皮细胞中提取出来的,它能与体外制备或糖尿病患者体内分离的 AGE 结合,诱导细胞内各种信号级联反应。多种细胞如单核巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞等均能表达 RAGE,正常情况下其表达量很低,但在某些病理条件下表达增加并能持续数年,且配体与 RAGE 表达之间存在正反馈调节机制,在血管系统 AGE 等配体增多的病变部位往往伴随着 RAGE 表达的增加,这种正反馈调节被认为能促进并延长 RAGE 与配体结合的致病作用。

## 3 糖基化终产物及其受体的药物治疗进展

鉴于 AGE 及其受体 RAGE 在糖尿病慢性并发症中所起的关键作用,减少 AGE 形成、抑制 AGE 交联反应及阻断 AGE-RAGE 相互作用有助于糖尿病慢性并发症的防治。另外,抗氧化剂通过影响 AGE 形成及其与受体的结合,在糖尿病慢性并发症防治中的作用日益受到重视,目前此类药物的研制开发也是研究热点之一。

### 3.1 减少糖基化终产物形成

**3.1.1 氨基胍** 氨基胍是亲核的胍类化合物,它第一次被表明能抑制体内及体外 AGE 的形成,并能阻止血管壁蛋白的交联反应。涉及的机制可能与氨基胍能捕获活性羰基前体有关。另外,氨基胍还具有金属螯合及抗氧化活性,能猝灭羟自由基及脂质过氧化。动物实验证实,氨基胍干预糖尿病大鼠能明显减少肾内球管部位、视网膜微血管及神经部位 AGE 含量,并减轻蛋白尿及系膜增生,减少视网膜毛细血管周细胞丢失,改善神经血流及传导。在 2 型糖尿病大鼠模型中,可观察到氨基胍至少部分通过抑制 AGE 在动脉管壁胶原上的沉积,改善血液动力学<sup>[4,5]</sup>。氨基胍在低剂量时降低低密度脂蛋白和甘油三酯水平,升高高密度脂蛋白水平,但高剂量没有影响,另外也观察到视网膜病变进展减慢,但血清肌苷倍增时间减慢不具有统计学意义<sup>[6]</sup>。动物实验虽然证实氨基胍对糖尿病并发症的有效性,但临床试验却没有取得成功,这与氨基胍快速的肾脏清除、体内药理学浓度下羰基前体捕获能力较低及其毒性有关。

**3.1.2 血管紧张素转化酶抑制剂与血管紧张素(Ⅱ)受体拮抗剂** 替莫普利和奥美沙坦通过影响活性羰基前体的产生,可能发挥潜在的清除羟基和螯合 Fenton 反应所必需的过渡金属的作用,而抑制 AGE 和 CML 的形成,它们抑制 AGE

形成的作用甚至强于氨基胍<sup>[7,8]</sup>。

**3.1.3 吡哆胺** 吡哆胺即维生素 B<sub>6</sub>,通过干扰 Amadori 后的氧化反应强烈抑制 Amadori 源性 CML 的合成,也能通过俘获低分子量的活性羰基前体而抑制 AGE 形成。另外,吡哆胺能降低血液中不对称性二甲基精氨酸(ADMA)的浓度,进而改善内皮功能。在糖尿病大鼠的组织培养中,已证实吡哆胺能升高醛糖还原酶的活性且能与 AGE 的前体反应。在渐进性 2 型糖尿病肾病 C57 BL/6 db/db 大鼠模型中,吡哆胺能增强依那普利的作用,二者联合能减慢渐进性 2 型糖尿病肾病的进展,降低总死亡率<sup>[9]</sup>。

**3.1.4 芳香族化合物** LR-90、LR-9 及 LR-74 能抑制 AGE 形成,但作用机制还未完全明确。实验表明它们能直接作用于几个二羰基化合物,如乙二醛、甲基乙二醛及羟乙醛等,也具有很强的 Cu<sup>2+</sup> 螯合作用<sup>[10,11]</sup>。LR-90 可以抑制人类单核细胞内的炎症反应,能显著抑制 S100b 诱导的 RAGE 表达和包括单核细胞化学诱导蛋白 1,  $\gamma$  干扰素诱导的蛋白 10 和环氧合酶 2 在内的促炎症基因,并呈剂量依赖性<sup>[12]</sup>。

**3.1.5 苯磷硫胺** 苯磷硫胺是维生素 B<sub>1</sub> 的脂溶性衍生物,能抑制转酮醇酶的活性,将丙糖酵解产物转向还原性戊糖途径,进而减少细胞内 AGE 形成。苯磷硫胺能抑制三条主要的参与糖尿病诱导的血管和神经损害的生化通路。

**3.1.6 OBP-9195** OBP-9195 是另一胍类衍生物,作用机制与氨基胍相似,但其对羰基前体的捕获能力及金属螯合作用要强于氨基胍。不幸的是,此药已经无法用于临床试验,因为它能特征性地俘获维生素 B<sub>6</sub>,造成维生素 B<sub>6</sub> 缺乏综合征<sup>[7]</sup>。

**3.1.7 降糖药** 吡格列酮、丁二胍、二甲双胍及血管扩张剂己酮可可碱对 AGE 形成也具有潜在的抑制作用。二甲双胍是能与诸如丙酮醛等活性二羰基前体反应的双胍类,而丁二胍通过其氨基捕获丙酮醛的活性羰基从而减少 AGE 的形成,且对 AGE 的抑制作用更强。氨基胍和二甲双胍能减少 CML 的形成,增加高密度脂蛋白介导的细胞胆固醇外流速率<sup>[13]</sup>。

**3.1.8 单细胞小球藻** 已有试验证实单细胞小球藻可以抑制细胞内 AGE 形成,长期口服绿藻类可以降低糖尿病微血管并发症的发病率和进展<sup>[14]</sup>,但机制尚不明,目前尚处于假说阶段。

**3.1.9 AST-120** 已有试验表明长期口服 AST-120 可与食源性 CML 结合,从而降低血浆和组织中 AGE 的水平<sup>[15]</sup>。

**3.1.10 他汀类** 有试验证实阿托伐他汀能降低组织中 AGE 浓度,并依赖于其降脂能力;另外,借助于抗氧化作用,在体外肝癌细胞内它还可以阻止 AGE 与 C 反应蛋白的信号转导表达<sup>[16]</sup>。

**3.1.11 越桔黄酮、沙棘籽渣黄酮和沙棘果渣黄酮** 据报道它们对 AGE 形成的抑制作用显著优于盐酸氨基胍。而金耳子实体多糖和金耳菌丝体多糖虽有具有降血糖的作用,但对体外 AGE 形成体系中的抑制作用较弱<sup>[17]</sup>。

### 3.2 抑制糖基化终产物交联反应

AGE 交联是不可逆的,但近年来开发出了一类 AGE 交

联断裂药物,使糖尿病并发症的逆转具有很大的可能性。

**3.2.1 多嘧啶序列结合蛋白** 多嘧啶序列结合蛋白 (polypyrimidine tract binding protein, PTB), 是第一个能断裂 AGE 交联的药物,作用机制不清,能减少绑定到红细胞上免疫球蛋白的数量,阻止或逆转血管壁 AGE 的聚集<sup>[18]</sup>。

**3.2.2 ALT-711** 由于 PTB 的不稳定特性,以后又研发了另一个同类药物,即 ALT-711。动物实验证实,ALT-711 能逆转糖尿病模型大动脉硬度的增加,改善动脉顺应性,降低脉搏传导速度,并能减少动脉粥样硬化斑块面积,另外也改善左心室功能,降低心肌 iv 型和 Ⅲ型胶原含量<sup>[19]</sup>。在 93 位 50 岁以上患者中,8 周 ALT-711 治疗明显降低了血压,增加了动脉弹性,而且具有很好的耐受性。另一临床试验显示舒张型心力衰竭患者给予 ALT-711 治疗后能减少左心室重量,改善左心室舒张期充盈,并提高生活质量<sup>[20]</sup>。ALT-711 和 ACEI 均可显著减轻糖尿病肾病的蛋白尿,但联合治疗并没有体现出优越性。

**3.2.3 甲基溴化铵** 甲基溴化铵(N-phenacyl-4, 5-dimethylthiazolium bromide, DMPTB)可以降低体内和体外晶状体蛋白的交联。用 DMPTB 处理预糖化的 αA- 晶体蛋白,DMPTB 可以降解交联的高分子量聚合物为低分子量蛋白<sup>[21]</sup>。

### 3.3 阻断糖基化终产物及其受体相互作用

RAGE 是 AGE 信号转导受体,AGE-RAGE 促进 ROS 的产生,促进膜的氧化,增加膜的通透性,并激活磷脂酶 A2 (PLA2),参与血管炎症反应。阻断细胞表面 RAGE 能抑制 AGE 引起的血管病理改变进程,这可能成为今后防治糖尿病血管病变的一个新的靶点。常用的阻断药物包括 sRAGE 和抗 RAGE 抗体。

**3.3.1 sRAGE** sRAGE 是 AGE 的“诱饵受体”,能特异结合 AGE,但不具有胞内部分,因而阻断 AGE-RAGE 相互作用,在 db/db 鼠,sRAGE 治疗能降低蛋白尿、肾小球硬化及基底膜增厚;在糖尿病载脂蛋白 E 缺陷鼠,sRAGE 干预则抑制主动脉血管细胞粘附分子 1、组织因子、转化生长因子 β、纤维连接蛋白及 Ⅲ型胶原表达,相同的动物模型也显示 sRAGE 能抑制动脉粥样硬化斑块进展<sup>[22]</sup>。但是由于细胞表面 RAGE 裂解可以产生内源性 sRAGE,有日本有学者报道称,血浆 sRAGE 在 2 型糖尿病患者体内显著升高,可作为其炎症生物标记,并与冠状动脉疾病呈正相关<sup>[23,24]</sup>。而且在非糖尿病一般人群中,血浆 sRAGE 亦与循环中 AGE 水平正相关。另外,sRAGE 也可与肝素结合,调节它在细胞外液和细胞表面的分布。

**3.3.2 抗 RAGE 抗体** 通过封闭靶细胞膜 RAGE 而起到 AGE-RAGE 阻断作用,抗 RAGE 抗体治疗 db/db 鼠能降低肾重量及尿蛋白,抑制系膜增生,并校正肌酐清除率和肾小球基膜增厚,相似的结果也出现在 1 型糖尿病模型中<sup>[25,26]</sup>。与对照组 db/+ 鼠相比,来源于胰岛素抵抗和 db/db 鼠的血管平滑肌细胞表现出增强的 RAGE 表达,Src 活化和迁移,抗 RAGE 抗体可以阻断此进程。抗 RAGE 抗体可阻断 AGE 诱导的血管糜蛋白酶表达,而糜蛋白酶对 AGE 诱导的血管紧张素 Ⅱ起主要作用,故对糖尿病微血管并发症的发生起到改

善作用<sup>[27]</sup>。

**3.3.3 低分子量肝素** 作为阴离子聚合物,低分子量肝素约以 17 nmol/L 的平衡解离常数封闭单核细胞表面 RAGE,阻断 AGE 对单核细胞的刺激作用。对糖尿病肾病大鼠进行低分子量肝素治疗,能显著减少蛋白尿,增加肾小球细胞数目,减少系膜扩张和肾小球硬化,并呈剂量依赖性<sup>[28,29]</sup>。

### 3.4 抗氧化剂

氧化应激既参与了 AGE 的形成过程,也参与了 AGE 与 RAGE 结合的病理生理过程,因此抗氧化剂具有一定的治疗能力。

**3.4.1 维生素 E** 研究报道,亲脂性的自由基清除剂维生素 E 能减少糖尿病患者动脉壁 AGE 的聚集,然而却不能有效的防止糖尿病并发症;对糖尿病患者血浆胆固醇氧化产物的降低也没有统计学意义<sup>[30]</sup>。研究表明,富含维生素 C、维生素 E 和类胡萝卜素的高抗氧化剂摄入可减低氧化 DNA 损伤。维生素 E 可作为红细胞内的抗氧化剂并提升血红蛋白 E 携带者的抗氧化水平。

**3.4.2 Minodronate** 一种含氮的二碳磷酸盐化合物,通过其抗氧化特性抑制细胞内 AGE 诱导的 ROS 产生和核因子 κB 的活化,进而抑制内皮细胞血管细胞粘附分子 1 表达<sup>[31]</sup>。

**3.4.3 黄酮类提取物** 植物来源的黄酮类提取物拥有抗氧化活性,并具有很强的 AGE 抑制特性,黄酮类摄入与颈动脉内膜中膜厚度负相关;黄酮醇、二氢黄酮、黄酮与癌症、心血管疾病以及糖尿病的慢性并发症呈负相关<sup>[32]</sup>。

**3.4.4 葡萄原花青素** 葡萄原花青素是从葡萄籽中提取的一种多酚类化合物,属生物黄酮类,具有强大的抗氧化和抗非酶糖基化作用。葡萄籽原花青素能抑制糖尿病大鼠体内蛋白的非酶性糖基化反应,体外试验表明葡萄籽原花青素也能选择性抑制 AGE-BSA 诱导的内皮细胞血管细胞粘附分子 1 表达,但没有影响到细胞间粘附分子 1 表达,另外也发现其抑制内皮细胞及海马 RAGE 的表达,并阻断 AGE 与 RAGE 之间相互作用<sup>[33,34]</sup>。

**3.4.5 α-硫辛酸** α-硫辛酸能改善因年龄和疾病造成的大脑认知障碍和线粒体功能障碍,提高体内抗氧化剂的水平,并修复关键酶的活性,因而被视为“线粒体营养素”,目前在临床上已有应用<sup>[35]</sup>。

## 4 结语

糖尿病及其各种慢性并发症已成为“健康杀手”,严重威胁着人类健康,降低了生活质量。目前防治重点的仍是严格控制血糖,但患者的依从性及血糖控制满意度仍然堪忧。深入研究揭示,虽然糖基化反应在正常机体也在缓慢进行,但是在持续高血糖条件下该反应显著加速,AGE 形成明显增加,并且具有高度不可逆性,即使高血糖被纠正,AGE 水平也不能回复到正常,而是在组织中蓄积,继续造成对组织的损害。因此抑制 AGE 的形成或者阻断 AGE 的作用是控制糖尿病慢性并发症的关键。鉴于 AGE 及其受体 RAGE 在糖尿病慢性并发症的病理进展中占有重要地位,因此抗 AGE 治疗策略将有望成为今后防治糖尿病并发症的新方向,通过对

AGE 病理生理机制的继续深入研究也将促进抗 AGE 药物的研发,造福于人类。

# [参考文献]

- [1] Schalkwijk CG, Baidoshvili A, Stehouwer CD, et al. Increased accumulation of the glycoxidation product Nε-carboxymethyl lysine in hearts of diabetic patients: generation and characterisation of a monoclonal anti-CML antibody [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1636** (2-3): 82-89.
- [2] Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, **63** (4): 582-592.
- [3] Basta G, Del Turco S, De Caterina R. Advanced glycation endproducts: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes [J]. *Recent Prog Med*, 2004, **95** (2): 67-80.
- [4] Chang KC, Tseng CD, Wu MS, et al. Aminoguanidine prevents arterial stiffening in a new rat model of type 2 diabetes [J]. *Eur J Clin Invest*, 2006, **36** (8): 528-535.
- [5] Wu MS, Liang JT, Lin YD, et al. Aminoguanidine prevents the impairment of cardiac pumping mechanics in rats with streptozotocin and nicotinamide-induced type 2 diabetes [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, Epub ahead of print.
- [6] Bolton WK, Catran DC, Williams ME, et al. Randomized trial of an inhibitor of formation of advanced glycation end products in diabetic nephropathy [J]. *Am J Nephrol*, 2004, **24** (1): 32-40.
- [7] Miyata T, Yamamoto M, Iizuhara Y. From molecular footprints of disease to new therapeutic interventions in diabetic nephropathy [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2005, **1043**: 740-749.
- [8] Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, et al. Olmesartan blocks advanced glycation end products (AGE)-induced angiogenesis in vitro by suppressing receptor for AGE (RAGE) expression [J]. *Microvasc Res*, 2008, **75** (1): 130-134.
- [9] Zheng F, Zeng YJ, Plati AR, et al. Combined AGE inhibition and ACEI decreases the progression of established diabetic nephropathy in B6 db/db mice [J]. *Kidney Int*, 2006, **70** (3): 507-514.
- [10] Figarola JL, Loera S, Weng Y, et al. LR-90 prevents dyslipidaemia and diabetic nephropathy in the Zucker diabetic fatty rat [J]. *Diabetologia*, 2008, **51** (5): 882-91.
- [11] Bhatwadekar A, Glenn JV, Figarola JL, et al. A new advanced glycation inhibitor, LR-90, prevents experimental diabetic retinopathy in rats [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, **92** (4): 545-547.
- [12] Figarola JL, Shanmugam N, Natarajan R, et al. Anti-inflammatory effects of the advanced glycation end product inhibitor LR-90 in human monocytes [J]. *Diabetes*, 2007, **56** (3): 647-55.
- [13] Machado AP, Pinto RS, Moyses ZP, et al. Aminoguanidine and metformin prevent the reduced rate of HDL-mediated cell cholesterol efflux induced by formation of advanced glycation end products [J]. *J Biochem Cell Biol*, 2006, **38** (3): 392-403.
- [14] Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H. Therapeutic potentials of unicellular green alga *Chlorella* in advanced glycation end product (AGE)-related disorders [J]. *Med Hypotheses*, 2005, **65** (5): 953-955.
- [15] Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, et al. Oral administration of AST-120 (Kremezin) is a promising therapeutic strategy for advanced glycation end product (AGE)-related disorders [J]. *Med Hypotheses*, 2007, **69** (3): 666-668.
- [16] Yamagishi S, Nakamura K, Matsui T, et al. A novel pleiotropic effect of atorvastatin on advanced glycation end product (AGE)-related disorders [J]. *Med Hypotheses*, 2007, **69** (2): 338-340.
- [17] 庄秀园, 瞿伟菁, 杨现艳. 几种中药有效成分对糖基化终产物形成的抑制作用[J]. *中成药*, 2006, **28**(5): 732-734.
- [18] Desai K, Wu L. Methylglyoxal and advanced glycation endproducts: new therapeutic horizons [J]? *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov*, 2007, **2** (2): 89-99.
- [19] Forbes JM, Yee LT, Thallas V, et al. Advanced glycation end product interventions reduce diabetes-accelerated atherosclerosis [J]. *Diabetes*, 2004, **53** (7): 1813-823.
- [20] Little WC, Zile MR, Kitzman DW, et al. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2005, **11** (3): 191-195.
- [21] Hollenbach S, Thampi P, Viswanathan T, et al. Cleavage of in vitro and in vivo formed lens protein cross-links by a novel cross-link breaker [J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, **243** (1-2): 73-80.
- [22] Kislinger T, Tanji N, Wendt T, et al. Receptor for advanced glycation end products mediates inflammation and enhanced expression of tissue factor in vasculature of diabetic apolipoprotein E-null mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **21** (6): 905-910.
- [23] Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease [J]. *Diab Metab Res Rev*, 2007, **23** (5): 368-371.
- [24] Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H, et al. Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes [J]. *Mol Med*, 2007, **13** (3-4): 185-189.
- [25] Bro S, Flyvbjerg A, Binder CJ, et al. A neutralizing antibody against receptor for advanced glycation end products (RAGE) reduces atherosclerosis in uremic mice [J]. *Atherosclerosis*, 2008, [Epub ahead of print].
- [26] Jensen LJ, Denner L, Schrijvers BF, et al. Renal effects of a neutralising RAGE antibody in long-term streptozotocin diabetic mice [J]. *J Endocrinol*, 2006, **188** (3): 493-501.
- [27] Koka V, Wang W, Huang XR, et al. Advanced glycation end products activate a chymase-dependent angiotensin II-generating pathway in diabetic complications [J]. *Circulation*, 2006, **113** (10): 1353-360.
- [28] Myint KM, Yamamoto Y, Doi T, et al. RAGE control of diabetic nephropathy in a mouse model: effects of RAGE gene disruption and administration of low-molecular weight heparin [J]. *Diabetes*, 2006, **55** (9): 2510-522.
- [29] Lewis EJ, Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy: implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin [J]. *Diabetes Care*, 2008, **31**(Suppl 2): S202-S207.
- [30] Guardiola F, Tres A, Codony R, et al. Lack of effect of oral supplementation with antioxidants on cholesterol oxidation product concentration of human plasma, as revealed by an improved gas chromatography method [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2007, **389** (1): 277-289.
- [31] Yamagishi S, Matsui T, Nakamura K, et al. Minodronate, a nitrogen-containing bisphosphonate, inhibits advanced glycation end product-induced vascular cell adhesion molecule-1 expression in endothelial cells by suppressing reactive oxygen species generation [J]. *J Tissue React*, 2005, **27** (4): 189-195.
- [32] Graf BA, Milbury PE, Blumberg JB. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence [J]. *J Med Food*, 2005, **8** (3): 281-290.
- [33] Zhang FL, Gao HQ, Wu JM, et al. Selective inhibition by grape seed proanthocyanidin extracts of cell adhesion molecule expression induced by advanced glycation end products in endothelial cells [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, **48** (2): 47-53.
- [34] Xu L, Li B, Cheng M, et al. Oral Administration of Grape Seed Proanthocyanidin Extracts Downregulate RAGE Dependent Nuclear Factor Kappa Bp65 Expression in the Hippocampus of Streptozotocin Induced Diabetic Rats [J]. *Exp Clin Endocrinol Diab*, 2008, **116** (4): 215-224.
- [35] Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age-associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview [J]. *Neurochem Res*, 2008, **33** (1): 194-203.

(此文编辑 陈临溪,文玉珊)