

食品中晚期糖基化中间产物及终末产物研究进展

徐正华¹, 梁玉燊², 朱克卫¹, 吴家丽², 郑思珩¹, 凌 菁², 余裕娟¹,
张 昆², 周衡刚¹, 曾茂茂^{2*}

(1. 黄埔海关, 广州 510770; 2. 江南大学食品学院, 无锡 214122)

摘 要: 晚期糖基化终末产物是由还原糖和蛋白质、氨基酸等经过非酶催化反应生成的一系列复杂化合物总称, 在该反应中也会生成大量高活性晚期糖基化中间产物。这些产物既可以在人体内自然生成, 也可以通过食物摄入, 因其在人体内的积累和多种慢性疾病有着密切的关系, 所以在医学上得到了广泛的重视, 但是目前国内外对于食品中的晚期糖基化中间产物及终末产物研究较少。因此本文以食品中几种最具代表性的晚期糖基化中间产物和终末产物, 包括羧甲基赖氨酸、羧乙基赖氨酸、乙二醛和丙酮醛等为研究对象, 对其理化性质、形成机理及含量分布等进行了介绍, 重点对其危害和检测方法的研究进展进行了阐述, 并对未来相关研究进行了展望, 以期后续更全面深入的研究提供资料基础。

关键词: 晚期糖基化中间产物; 晚期糖基化终末产物; 羧甲基赖氨酸; 羧乙基赖氨酸; 乙二醛; 丙酮醛

Research progress on advanced glycation end products and intermediate products in foods

XU Zheng-Hua¹, LIANG Yu-Shen², ZHU Ke-Wei¹, WU Jia-Li², ZHENG Si-Heng¹, LING Jing²,
YU Yu-Juan¹, ZHANG Kun², ZHOU Heng-Gang¹, ZENG Mao-Mao^{2*}

(1. Huangpu Customs, Guangzhou 510770, China; 2. School of Food Science and Technology,
Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

ABSTRACT: Advanced glycation end products are a series complex and potential harmful compounds derive from reducing sugar reacted with protein, amino acid by non-enzymatic reaction, a large number of high-activity advanced glycation intermediate products are also produced in the reaction. These products could accumulate naturally in human bodies and be acquired by daily foods, and the accumulation of these products in bodies is closely relate with many kinds of chronic disease, thus the advanced glycation intermediate and end products get much attention in medical science. However, the related research in foods is rarely. This paper introduced some of the most representative advanced glycation intermediate and end products, including Nε-carboxymethyllysine, Nε-carboxyethyllysine, glyoxal and methylglyoxal *etc*, reviewed the research progress of physicochemical properties, formation mechanism, content distribution, hazards and detection methods of these products, and forecasted the future research, in order to provide a basis for more comprehensive and in-depth research.

KEY WORDS: advanced glycation intermediate products; advanced glycation end products; Nε-carboxymethyllysine; Nε-carboxyethyllysine; glyoxal; methylglyoxal

基金项目: 原广东出入境检验检疫局科技项目(2018GDK11)

Fund: Supported by the Science and Technology Project of Former Guangdong Entry-Exit Inspection & Quarantine Bureau (2018GDK11)

*通讯作者: 曾茂茂, 副教授, 主要研究方向为食品分析研究。E-mail: mmzeng@jiangnan.edu.cn

*Corresponding author: ZENG Mao-Mao, Associate Professor, School of Food Science and Technology, State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China. E-mail: mmzeng@jiangnan.edu.cn

1 引言

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是由葡萄糖或其他还原糖和脂质、蛋白质、多肽、氨基酸的末端游离氨基等通过美拉德反应途径生成的一系列结构复杂的共价加成物总称^[1]。目前已有超过 20 种 AGEs 被鉴定,包括羧甲基赖氨酸(Nε-carboxymethyllysine, CML)、羧乙基赖氨酸(Nε-carboxyethyllysine, CEL)、吡咯素、戊糖甘素、乙二醛-赖氨酸二聚体与丙酮醛-赖氨酸二聚体等^[2]。美拉德反应途径中,糖分子中的醛基和游离氨基反应生成希夫碱(schiff),然后发生重排形成可逆的 amadori 产物,该产物再发生氧化、脱水及化学重排、缩合等一系列反应,可生成大量高活性晚期糖基化中间产物(advanced glycation intermediate products, AGIs)^[3],如形成 CML 的中间产物乙二醛(glyoxal, GO)、形成 CEL 的中间产物丙酮醛(methylglyoxal, MGO)、形成吡咯素的中间产物 3-脱氧葡萄糖醛酮等^[4]。目前,内源性晚期糖基化中间产物及终末产物在医学上已引起广泛的重视,但国内外对食源性晚期糖基化中间产物和终末产物的研究相对较少。因此,本文着重对食源性晚期糖基化中间产物及终末产物的性质、来源、危害和检测方法等方面的研究进展进行概述,以期对食品工业发展、人类健康饮食提供安全指导,为后续更深入的晚期糖基化中间产物和终末产物抑制研究及疾病治疗奠定基础。

2 晚期糖基化终末产物及中间产物简介

目前食品领域相关研究主要围绕几种最具代表性的化合物开展,包括 CML、CEL、GO、MGO 等。CML,分子式 $C_8H_{16}N_2O_4$, CEL,分子式 $C_9H_{18}N_2O_4$,是 2 种最典型的 AGEs。Hull 等^[5]发现绝大多数食品,包括乳制品、肉和鱼制品、面包和饼干、土豆、意大利面、米饭、调味料、咖啡、蔬菜和水果等均含有 CML。Birlouez 等^[6]也发现,人体摄入较高 CML 含量的食物会导致血液中 AGEs 含量显著上升。CEL 是 CML 的同系物,和 CML 类似,CEL 同样在食品中普遍存在。与其他 AGEs 相比,CML 和 CEL 具有较高的酸稳定性,可以作为食品体系中美拉德反应的指标^[7]。

丙酮醛又名甲基乙二醛(MGO),分子式 $C_3H_4O_2$,乙二醛又名草酸醛(GO),分子式 $C_2H_2O_2$,两者都各含有 2 个羧基官能团,化学性质非常活泼,因其能反应生成不可逆的 AGEs,因此也称为晚期糖基化中间产物(AGIs)。MGO 和 GO 可以由人体内组织和细胞代谢产生,也可以在食品及加工过程中产生,并通过膳食摄入而在人体内积累。Wang 等^[8]在咖啡、奶酪和高糖饮料如可乐中均发现存在高水平的乙二醛和丙酮醛;Gilles 等^[9]也在经苹果酸-乳酸发酵后的红葡萄酒以及用贵腐葡萄酿造的甜白葡萄酒中发现存在高浓度的乙二醛和丙酮醛。研究还发现,食品中 AGIS

含量水平不仅与原材料、生产与加工工艺有关,同时也与存储、陈酿等外界条件有关,其含量会因为生产、加工工艺和贮存条件不当而产生或增加^[10]。

3 晚期糖基化中间产物及终末产物的危害

正常机体内 AGEs 和 AGIs 的浓度维持在一个相对平衡的状态,但当外源摄入过多或者内源积累达到一定浓度时,细胞和组织的正常功能会受到严重影响,导致或加剧一系列病理的反应,对机体造成很大的损伤。如 Szent^[11]研究指出,低浓度的 MGO 在人体内是无害的,但是如果其浓度超过 1 nmol/L 时就会对人体产生毒性和变异性。研究表明,AGEs 参与的疾病包括糖尿病及肾病、肝病、心脏病等并发症、动脉粥样硬化、骨性关节炎、视网膜病变、阿尔茨海默症、尿毒症、白内障等^[12-14]。作为糖尿病的致病因子,AGEs 是导致糖尿病并发症如糖尿病性肾病、肝病、视网膜病变、心脏衰竭等发生、发展的重要因素^[15]。Zheng 等^[16]的研究显示无论是患 I 型还是患 II 型糖尿病的小鼠,当用 CML 含量高的饲料喂养时,其患肾病的概率大幅提升;Vlassara 等^[17]发现高水平的 AGEs 摄入与肾病患者血清中的高水平 AGEs 浓度关系密切;而 AGEs 抑制物能够明显缓解肾衰竭恶化;Li 等^[18]研究结果表明,高含量的 CML 摄入会使肾脏和肝脏功能同时受损;王科等^[19]研究认为晚期糖基化终末产物受体基因-374T/A 多态性通过引起糖尿病患者的神经细胞凋亡进而导致视网膜病变发生。Schalkwijk 等^[20]的实验发现,在糖尿病患者心肌内的小动脉中存在高含量 CML,其含量是对照组中的 6 倍之多,是导致心脏衰竭风险增加的重要因素。

一些研究也表明,类风湿性关节炎的发生发展与 AGEs 诱导的骨胶原蛋白结构改变有关系,此种胶原蛋白结构的改变会导致骨密度发生不良变化,同时,AGEs 交联物可使心肌细胞和血管变僵硬,进而导致发生慢性心脏衰竭,长期高含量 AGEs 膳食可引发动脉粥样硬化^[21]。Diamantikandarakis 等^[22]研究指出,长期摄入的高含量 AGEs 可能会沉积在卵巢中导致荷尔蒙浓度的增加,进而影响女性生殖系统。郭宏伟等^[23]发现阿尔茨海默病动物模型大脑中的 AGEs 含量随病程进展而逐渐累积增加,表明 AGEs 也是参与阿尔茨海默病病理的主要因素之一,且贯穿病程始终。

MGO 具有直接的细胞毒性,其通过与核酸和蛋白质发生非酶糖基化反应的方式来改变 DNA 和蛋白质的功能和结构,诱导机体发生炎症及氧化应激反应,进而引起细胞凋亡和组织损伤,因此其与糖尿病及其并发症、恶性肿瘤、心血管疾病、代谢综合征、神经退行性病变等慢性疾病的发展密切相关。Akayama 等^[24]的研究指出 GO 与尿毒症、糖尿病等疾病有很大关联。也有研究称乙二醛具有致癌性、致突变性^[25]等遗传毒性。因为乙二醛的危害,欧盟

《成员国关于化妆产品的近似于法律的指令》中规定了化妆品中乙二醛的限量为 100 mg/kg; 德国联邦风险评估(Bundesinstitut für Risikobewertung, BfR)规定食品接触用纸制品中乙二醛的含量不得超过 1.5 mg/dm²。Kusunoki 等^[26]的研究指出, 与血糖浓度相比, 乙二醛、丙酮醛等 α -二羧基化合物浓度与糖尿病慢性并发症的发生发展更加直接相关。国外学者 Tan 等^[27]研究显示, 乙二醛、丙酮醛具有细胞毒性以及同 DNA/RNA 和蛋白质中的巯基、氨基发生亲核加成反应, 进而快速生成晚期糖基化终产物(AGEs)等生物特性, 促进许多慢性疾病的发展, 如糖尿病慢性并发症、慢性肾衰、视网膜病变等。

综上所述, 食源性晚期糖基化中间产物及终末产物参与了一系列疾病的发生与发展过程, 会对人体健康产生很大危害, 因此围绕其做更加深入的研究变得非常紧要。

4 晚期糖基化终末产物及中间产物的检测方法

4.1 晚期糖基化终产物(CML、CEL)的检测方法

对食品中 AGEs 的检测主要分两步, 首先是从食品基质中分离提取并富集蛋白结合态或游离态的待测物, 然后采用化学免疫法或仪器分析方法进行定量分析。

4.1.1 酶联免疫吸附法

酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)的主要原理是通过待测物、固相抗原与抗体的竞争结合反应来测定目标物含量。1999 年, TauerA 等^[28]首次成功将 ELISA 方法应用到牛奶中结合态 CML 含量检测。与仪器分析法相比, ELISA 法具有分析快速、操作方便, 前处理简单、结果易于观察等优点, 但该方法选择性和非特异性不好, 准确度不高, 易出现假阳性结果。Koito 及 Uribarri 等^[29,30]改进了传统的 ELISA 检测方法, 提高了准确度, 但还是不可避免存在一些缺点, 首先是 ELISA 法只能给出样品中 AGEs 相对值, 不能给出绝对浓度, 影响了不同分析方法间的数据比较; 其次是因为商业化的 AGEs 抗体种类较少, 导致测定目标物种类较少; 另外, 受蛋白质空间结构限制, 蛋白质上所有的 AGEs 结合位点不一定都能和相应的抗体结合, 以致结果还是出现较大误差。因此, 目前很少采用该法定量食品中 AGEs。

4.1.2 荧光光谱法

某些 AGEs 具有荧光特性, 因此可通过测定其荧光值来测定 AGEs 含量。当前普遍采用的激发波长为 370 nm、发射波长为 440 nm^[31]。该法成本较低, 与 ELISA 法相比, 检测结果更为精确和合理, 是检测 AGEs 的经典方法。但是该法只能对某些具有自发荧光特性的 AGEs 含量进行检测, 对不具备自发荧光特性的 AGEs 不能定量, 因此其应用受到了一定的限制。

4.1.3 气相色谱质谱法

相比 ELISA 法, 气相色谱质谱法(gas

chromatography-mass spectrometer, GC-MS)的选择性和准确度更高, 但因 GC-MS 在前处理时需要利用三氟乙酸酐^[32]或者三氟甲基酯^[33]等将 AGEs 的羰基和氨基都进行柱前衍生化, 以增加其挥发性, 这就使得检测时间变得冗长, 步骤繁琐, 且会降低检测灵敏度。该方法重现性和灵敏度一般, 也不适宜大批量样品分析检测, 所以 GC-MS 法目前比较少用于检测食品中的 AGEs 含量。

4.1.4 液相色谱法

高效液相色谱-荧光检测法(high performance liquid chromatography-fluorescence detection, HPLC-FLD)^[34]的原理是采用 6-氨基喹啉基-N-羟基琥珀酰亚胺氨基甲酸酯或邻苯二甲醛等对 AGEs 进行衍生化处理, 赋予原本没有荧光特性的 CML、CEL 等 AGEs 以荧光特性, 通过反相柱分离后, 使用荧光检测器进行定量分析。该法具有较好的重现性, 但该方法衍生产物稳定性差, 衍生耗时长, 基质干扰带来的离子抑制效应较大, 准确度不太理想, 其检测限也相对比较高, 对于 AGEs 含量较低的食品难以定量分析。对于食品中含量普遍较高且具较强紫外吸收的 AGEs 如吡咯素, 可以使用高效液相色谱二极管阵列检测法(high-performance liquid chromatography-diodearray detection, HPLC-DAD)进行定量分析^[35,36], 其结果准确性可以与液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)匹敌, 但是目前没有应用 HPLC-DAD 检测其他的 AGEs 报道。

4.1.5 液相色谱-质谱法

该法前处理不需要柱前衍生化^[37], 检测时间大大缩减, 步骤也相对简单, 与质谱联用后, 其灵敏度、选择性和重现性都比 HPLC 法优。但是跟其他更先进的分析方法相比, 没有很大优势。

4.1.6 液相色谱串联质谱法

近年来, 液相色谱串联质谱法越来越多被应用于食品中 AGEs 的检测^[38-41], 该法不需要柱前衍生化, 采用多重反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式来对食品离子化后的母离子和子离子进行同步监测, 杂质干扰大大降低, 选择性、灵敏度和准确度大幅提升。尤其是超高效液相色谱-串联质谱法(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS), 其灵敏度、回收率、重现性和精确性相比其他方法均有更佳表现, 同时前处理结合固相萃取柱, UPLC-MS/MS 同时分析食品中的 CML 和 CEL 只需几分钟^[42,43], 大大缩短了检测周期, 提高了效率, 目前被认为是检测 AGEs 最理想的方法, 在食品分析中的应用非常广, 涉及乳品、坚果、饮料、调味料、蔬菜水果、植物油、谷物制品和肉制品等常见食品。

4.1.7 荧光传感检测法

荧光传感检测法是近年新开发的一种简单、灵敏、快速的 AGEs 检测方法, 目前主要应用于检测食品如婴幼儿

配方奶粉、牛奶等中的 CML^[44], 主要原理是以半导体纳米材料-量子点为荧光核心, 以 3-氨基丙基 3-乙氧基硅烷为功能单体, 以四乙氧基硅烷为交联剂, 建立了 CML 分子印迹聚合物, 进而检测食品 CML 的含量。该方法前处理简单, 不需要复杂的净化过程, 线性范围良好, 因此适用于大批量样品检测, 但该方法的检出限略高, 因此不适用于食品中痕量 CML 定量检测。准确定量食品中 AGEs 含量, 可以更好评估食品中 AGEs 对人体的危害, 针对性指导人们减少摄入降低患病风险。但 AGEs 由于其种类繁多, 结构差异较大, 因此尚未有通用最优检测方法, 并且目前检测方法主要集中在 CML 和 CEL 的检测, 其他种类 AGEs 的检测方法还有待完善和开发。

4.2 晚期糖基化中间产物(GO、MGO)的检测方法

国内外报道的 GO 和 MGO 的检测方法主要集中在大气环境监测领域和医学领域, 食品领域研究很少。食品中 GO 和 MGO 检测方法主要有气相色谱法、解吸附-电喷雾离子化质谱方法、气相色谱质谱法、脉冲极谱分析法、液相色谱法、液相色谱质谱法等。

4.2.1 气相色谱法

Buckee 等^[45]曾采用气相色谱法(gas chromatography, GC)对 AGIs 进行检测, 结果显示相比于其 α -二羧基化合物, GO 和 MGO 检测重现性和灵敏度较差, 检出限高, 无法检测出食品中低含量的 GO 和 MGO, 后来《国际葡萄酒与葡萄汁分析方法大全》^[46]中规定的 GC 法检测葡萄酒中 GO、MGO、双乙酰、2,3-戊二酮的方法, 包括王晨等^[47]建立的气相色谱同时在线检测 10 种固体饮料中乙二醛和丙酮醛的方法, 都对样品衍生化条件和色谱条件进行了进一步优化, 重现性和灵敏度得到了一定程度的提高, 但是对复杂食品体系中 GO 和 MGO 检出限高, 仍是该方法的缺点。

4.2.2 解吸附-电喷雾离子化质谱方法

郭然等^[48]应用解吸附-电喷雾离子化质谱方法测定了啤酒及饮料中的 MGO, 该法的前处理步骤简单, 分析快速, 但是缺点同样是检出限高, 只适用于检测 MGO 含量高的食品。

4.2.3 气相色谱-质谱法

Yoji 等^[49]采用顶空固相微萃取联合气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)测定葡萄酒中的 AGIs、GO 和 MGO 的检出限达到 0.01 mg/L, 精密度和重现性均较不错, 但其灵敏度仍然有待提升, 并且顶空进样分析时, 硫化物容易与羧基结合, 从而使测定结果偏低。《国际葡萄酒与葡萄汁分析方法大全》^[46]中也规定了 GC-MS 法检测葡萄酒中 GO、MGO、双乙酰、2,3-戊二酮的方法, 该法精密度和准确性均较理想, 测定的灵敏度也得到了显著的提高, 但是该法也存在一定缺点, 相比液相色谱而言, 其定量限较高, 衍生反应时间长, 大约要 4~6 h 才能分析一个样品, 如果是长链或分子量大的羧基

化合物需要的时间更长; 检测温度太高, 不易用于测定丙酮醛。

4.2.4 脉冲极谱分析法

Rodrigues 等^[50]应用脉冲极谱分析法测定啤酒中 GO、MGO 和其他 AGIs 的含量, 它利用 AGIs 与邻苯二胺反应生成 2,3-二甲基喹啉后, 再用极谱分析法进行测定。该法具有较好的灵敏度, 检测限达 0.005 mg/L; 可以避免硫化物对测定的干扰, 这是较气相色谱分析优越的地方。但该方法采用的氮气脱氧是一个耗时过程, 存在一定程度的基质干扰, 这使得该方法应用面受到限制。

4.2.5 液相色谱法

Degen 等^[51]采用了 HPLC 结合内标法检测了果汁、醋和饼干中的 GO 和 MGO, 陈磊等^[52]建立了 HPLC 法检测了新西兰 Mannuka 蜂蜜中的 MGO, 《国际葡萄酒与葡萄汁分析方法大全》^[46]中也公布了 HPLC 法检测葡萄酒中 GO、MGO、双乙酰、2,3-戊二酮的方法, 采用衍生试剂邻苯二胺与葡萄酒中 AGIs 在 pH=8, 60 °C 条件下反应 3 h, 生成喹啉类衍生产物后直接进 HPLC 分析。HPLC 的一个重要优点是检测温度较低, 可以避免挥发性物质及前体物质的干扰, 检出限相对更低, 其缺点是衍生使分析时间仍冗长, 样品中杂质存在不同程度的干扰。

4.2.6 液相色谱质谱法

液相色谱与质谱仪联用后, 尤其采用三重四极杆质谱并选用 MRM 模式, 再结合柱内填料的粒径大大低于传统液相色谱柱, 耐压性很强, 且能在很低的流速下仍保持良好的分离度特性的 UPLC, 选择性、灵敏度和准确性都得到极大提升。Sabrina 等^[53]就运用 UPLC-MS/MS 的 MRM 模式结合 SPE 柱净化法测定了饮料中 GO、MGO、3-脱氧葡萄糖醛酮、葡萄糖醛酮、3-DGal、1-脱氧葡萄糖醛酮和 3,4 脱氧葡萄糖醛酮-3-烯多种 AGIs, 该法实现了一次性测定多种 AGIs, 效率高, 且回收率、检出限、灵敏度和准确性都很好, 但该方法仍然有个缺点就是其前处理仍选择了衍生化, 且加上净化步骤, 整个检测时间冗长。但目前尚未查到有文献优化采用非衍生化直接进样检测。

纵观 AGIs 检测方法进展, 目前已有的方法各有不足之处, 检测方法仍未达到理想程度, 在前处理、灵敏度和抗干扰能力等方面还有优化提升的空间。

5 展望

晚期糖基化中间产物和终末产物研究主要集中在医学和生物学领域, 食品领域多处于基础研究阶段, 更多相关产物的生成机制和毒理特性有待进一步明确, 相关检测标准与规范尚处于空白状态, 不同食品中的安全限量也尚未明确, 因此这些都为我们今后的研究工作提供了新的方向。首先, 应建立不同食品基质晚期糖基化中间产物和终末产物的检测方法, 开展不同食品中其含量数据的收集;

其次, 应进行食品中糖类、脂质和蛋白质等成分的组成和含量影响晚期糖基化中间产物和终末产物生成方面的相关研究, 深入揭示更多产物的形成机制和毒理特性; 再次, 结合消费者晚期糖基化中间产物和终末产物摄入量和对人体的危害情况进行风险评估, 建立安全限值; 此外, 还应研究不同加工方式和贮藏方法对食品中晚期糖基化中间产物和终末产物生成的影响, 并通过改善加工工艺和优化贮藏条件等方式降低或抑制其生成, 维护食品安全及消费者身体健康。

参考文献

- [1] Troise AD. Analytical strategies to depict the fate of the maillard reaction in foods [J]. *Curr Opin Food Sci*, 2018, 19(2): 15–22.
- [2] Nowotny K, Schroter D, Schreiner M, *et al*. Dietary advanced glycation end products and their relevance for human health [J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47: 55–66.
- [3] 黄启瑞. 甜香型美拉德模拟反应体系中风味物质与 α -二羰基化合物的生成及其关联性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2016.
- Huang QR. Study on the relevance and generation of flavor substances and α -dicarbonyl compounds in the sweet maillard reaction model systems [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2016.
- [4] 卢永翎, 陆敏, 王茜, 等. 1,2-二羰基化合物及晚期糖基化终末产物在蒸蛋糕中的形成与调控[J]. *食品与机械*, 2019, 2(35): 1–6.
- Lu YL, Lu M, Wang Q, *et al*. Formation and regulation of 1,2-dicarbonyl compounds and ages in steamed cakes [J]. *Food Mach*, 2019, 2(35): 1–6.
- [5] Hull G, Woodside J. N ϵ -carboxymethyllysine content of foods commonly consumed in a western style diet [J]. *Food Chem*, 2012, 131(1): 170–174.
- [6] Birlouez AI, Morales F, Fogliano V, *et al*. The health and technological implications of a better control of neoformed contaminants by the food industry [J]. *Pathol Biol*, 2010, 58(3): 235–238.
- [7] 喻佩. 美拉德反应中羧甲基赖氨酸和羧乙基赖氨酸的形成及调控机理的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- Yu P. Formation and reduction mechanism of N ϵ -carboxymethyllysine and N ϵ -carboxyethyllysine in maillard reaction [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2017.
- [8] Wang J, Chang T, *et al*. Methylglyoxal content in drinking coffee as a cytotoxic factor [J]. *Food Sci*, 2010, 75(6): 67–71.
- [9] Gilles D, Laura P, Barbe JC, *et al*. The detection of α -dicarbonyl compounds in wine by formation of quinoxaline derivatives [J]. *J Sci Food Agric*, 2000, 69(7): 1023–1029.
- [10] Delgado AC. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGEs formation [J]. *Food Funct*, 2016, 7(1): 46–57.
- [11] Szent GA. Chromatographic analysis of methylglyoxal and other α -dicarbonyls using gas-diffusion microextraction [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 1977, 74(9): 2847–2851.
- [12] Bellier J. Methylglyoxal, a potent inducer of AGEs, connects between diabetes and cancer [J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2019, 5(148): 200–211.
- [13] 豆康宁, 李超敏, 李盘欣, 等. 食品中的羧甲基赖氨酸及其危害[J]. *现代面粉工业*, 2019, 1(1): 29–31.
- Dou KN, Li CM, Li PX, *et al*. Carboxymethyl lysine in food and its harm [J]. *Mod Flour Mill Ind*, 2019, 1(1): 29–31.
- [14] 罗涵予, 李小凤. 晚期糖基化终末产物与阿尔茨海默病的关系研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2019, 35(4): 543–547.
- Luo HY, Li XF. Research progress on the relationship between advanced glycation end products and Alzheimer disease [J]. *J Mod Med Health*, 2019, 35(4): 543–547.
- [15] 郑晓茂, 茹琴, 陈琳, 等. 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[J]. *重庆医学*, 2019, 50(4): 22–26.
- Zheng XM, Ru Q, Chen L, *et al*. Progress of researchs on the effects of advanced glycation end products on diabetes and its complications [J]. *Chongqing Med*, 2019, 50(4): 22–26.
- [16] Zheng F, He C. Prevention of diabetic nephropathy in mice by a diet low in glycoxidation products [J]. *Diabetes Metab Res*, 2002, 18(3): 224–237.
- [17] Vlassara H. Advanced glycation in health and disease: role of the modern environment [J]. *Ann Ny Acad Sci*, 2005, 1043(1): 452–460.
- [18] Li M, Zeng M. Increased accumulation of protein-bound N ϵ -(carboxymethyl)lysine in tissues of healthy rats after chronic oral N ϵ -(carboxymethyl)lysine [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(5): 1658–1663.
- [19] 王科, 吕红彬, 代艳, 等. 糖尿病视网膜病变神经细胞凋亡与晚期糖基化终产物受体基因多态性的相关性研究[J]. *东南大学学报*, 2017, 36(6): 954–957.
- Wang K, Lv HB, Dai Y, *et al*. Study on the association between diabetic retinopathy neuronal apoptosis and gene polymorphism of AGEs receptor [J]. *J Southeast Univ*, 2017, 36(6): 954–957.
- [20] Schalkwijk CG, Baidoshvili A, Stehouwer CDA, *et al*. Increased accumulation of the glycoxidation product N ϵ -(carboxymethyl)lysine in hearts of diabetic patients: generation and characterisation of a monoclonal anti-CML antibody [J]. *BBA-Molecular Cell Biol Lipids*, 2004, 1636(2–3): 82–89.
- [21] 刘青波, 李虹伟. 晚期糖基化终末产物与动脉粥样硬化[J]. *中国心血管杂志*, 2018, 23(1): 87–91.
- Liu QB, Li HW. Advanced glycation end products and atherosclerosis [J]. *Chin J Cardiovasc Med*, 2018, 23(1): 87–91.
- [22] Diamantikandarakis E, Piperi C. Accumulation of dietary glycotoxins in the reproductive system of normal female rats [J]. *J Mol Med*, 2007, 85(12): 1413–1420.
- [23] 郭宏伟, 张武昌, 杨金凤, 等. 晚期糖基化终末产物在阿尔茨海默病患者中的变化及影响因素的分析[J]. *中风与神经疾病*, 2012, 29(9): 808–811.
- Guo HW, Zhang WC, Yang JF, *et al*. Changes and influence factors of advanced glycation end products in patients with alzheimer's disease [J]. *Stroke Neurol Dis*, 2012, 29(9): 808–811.
- [24] Akayama F, Aoyama I, Tsukushi S, *et al*. Immunohistochemical detection of imidazolone and N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine in aortas of hemodialysis patients [J]. *Cell Mol Biol*, 1998, 44(7): 1101–1109.
- [25] Chie F. Alkaline elution of DNA from stomach pyloric mucosa of rats treated with glyoxal [J]. *Muta Res*, 1998, 213: 227–231.
- [26] Kusunoki H, Miyata S. Relation between serum 3-DG and development of diabetic microangiopathy [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6): 1889–94.
- [27] Tan KC, Shiu SW. Serum advanced glycation end products (AGEs) are associated with insulin resistance [J]. *Diabetes Met Res Rev*, 2011, 27(5): 488–92.
- [28] Tauer A, Hasenkopf K. Determination of nepsilon-carboxymethyllysine in heated milk products by immunochemical methods [J]. *Eur Food Res*

- Technol, 1999, 209(1): 72–76.
- [29] Koito W, Araki. Conventional antibody against Nε-(carboxymethyl) lysine (CML) shows cross-reaction to Nε-(carboxyethyl) lysine (CEL): immunochemical quantification of CML with a specific antibody [J]. J Biochem, 2004, 136(6): 831–837.
- [30] Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, *et al.* Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet [J]. J Am Diet Assoc, 2010, 110(6): 911–916.
- [31] Schmitt A, Schmitt J, Münch G, *et al.* Characterization of advanced glycation end products for biochemical studies: side chain modifications and fluorescence characteristics [J]. Anal Biochem, 2005, 338(2): 201–215.
- [32] Charissou A, Ait AL, Birlouez A, *et al.* Evaluation of a gas chromatography/mass spectrometry method for the quantification of carboxymethyllysine in food samples [J]. J Chromatographia, 2007, 1140(1–2): 189–194.
- [33] Wellner A, Huettl C, Henle T, *et al.* Formation of Maillard reaction products during heat treatment of carrots [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(14): 7992–7998.
- [34] Hartkopf J, Pahlke C, Lüdemann G, *et al.* Determination of Nε-carboxymethyllysine by a reversed-phase high-performance liquid chromatography method [J]. J Chromatographia, 1994, 672(1): 242–246.
- [35] Ahmed N, Argirow OK, Minhas HS, *et al.* Assay of advanced glycation endproducts (AGEs): surveying AGEs by chromatographic assay with derivatization by 6-aminoquinolyl-N-hydroxysuccinimidyl-carbamate and application to Nε-carboxymethyl-lysine and Nε-(1-carboxyethyl) lysine modified albumin [J]. Biochem J, 2002, 36(4): 1–14.
- [36] Yaacoub R, Saliba R, Nsouli B, *et al.* Formation of lipid oxidation and isomerization products during processing of nuts and sesame seeds [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(16): 7082–7090.
- [37] Assar SH, Catherine M, Maria L, *et al.* Determination of N-carboxymethyllysine in food systems by ultra performance liquid chromatography-mass [J]. Amino Acids, 2009, 36(21): 317–326.
- [38] 贾寒冰, 申明月, 谢俊华, 等. 糖醋排骨中羧甲基赖氨酸分析方法的建立及其烹饪过程中动态变化[J]. 食品科学, 2015, 36(24): 142–146.
- Jia HB, Sheng MY, Xie JH, *et al.* Establishment of analytical method for N-carboxymethyllysine in sweet and sour pork ribs and its dynamic change during the cooking process [J]. Food Sci, 2015, 36(24): 142–146.
- [39] Hull GL, Woodside JV, Ames JM, *et al.* Nε-(carboxymethyl)lysine content of foods commonly consumed in a western style diet [J]. Food Chem, 2012, 131(1): 170–174.
- [40] Fenaille F, Parisod V, Visani P, *et al.* Modifications of milk constituents during processing: A preliminary benchmarking study [J]. Int Dairy J, 2006, 16(7): 728–739.
- [41] Zhang G, Huang G, Xiao L, *et al.* Determination of advanced glycation endproducts by LC-MS/MS in raw and roasted almonds (*prunus dulcis*) [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(22): 12037–12046.
- [42] Assar S, Moloney C. Determination of Nε-(carboxymethyl) lysine in food systems by ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Amino Acids, 2009, 36(2): 317–326.
- [43] 朱玉洁. UPLC-MS/MS 分析食物煎炸过程中 2 种晚期糖基化终末产物的研究[J]. 粮食与油脂, 2019, 32(7): 88–91.
- ZHU YJ. Analysis of two advanced glycosylation end products in fried foods by UPLC-MS/MS during frying process [J]. Cere Oil, 2019, 32(7): 88–91.
- [44] Liu H, Wu D. Development and applications of molecularly imprinted polymers based on hydrophobic CdSe/ZnS quantum dots for optosensing of Nε-(carboxymethyl) lysine in foods [J]. Food Chem, 2016, 211(52): 34–40.
- [45] Buckee GK, Mundy AP. Voltammetric detection of the dicarbonyl compound [J]. Inst Brew, 1994, 100(26): 247–253.
- [46] 李志勇, 刘青, 郭德华, 等. 国际葡萄酒与葡萄汁分析方法大全[M]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
- Li ZY, Liu Q, Guo DH, *et al.* Compendium of international methods of wine and must analysis [M]. Beijing: China Standard Press, 2015.
- [47] 王晨, 李晓明, 卢永翎, 等. 气相色谱法检测饮料中二羧基化合物[J]. 食品科学, 2015, 36(24): 235–241.
- Wang C, Li XM, Lu YL, *et al.* Detection of dicarbonyl compounds in beverages by gas chromatography [J]. Food Sci, 2015, 36(24): 235–241.
- [48] 郭然, 罗海. 解吸附-电喷雾离子化质谱方法快速检测啤酒中的甲基乙二醛[J]. 质谱学报, 2009, 139(2): 139–141.
- Guo R, Luo H. Rapid determination of methylglyoxal in beers by desorption electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Mass Spec, 2009, 139(2): 139–141.
- [49] Yoji H, Eveline JB. Assaying α-Dicarbonyl compounds in wine [J]. Agric Food Chem, 1999, 47: 612–617.
- [50] Rodrigues J, Barros A. Determination of glyoxal, methylglyoxal, diacetyl, and 2, 3-Pentanedione in fermented foods [J]. J Inst Brew, 1997, 103(28): 311–314.
- [51] Degen J, Hellwig M, Henie T, *et al.* 1,2-Dicarbonyl compounds in commonly consumed foods [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(28): 7071–7079.
- [52] 陈磊, 栾军, 费晓庆, 等. 高效液相色谱法检测新西兰 Manuka 蜂蜜中的甲基乙二醛[J]. 色谱, 2014, 32(2): 189–193.
- Chen L, Luan J, Fei XQ, *et al.* Determination of methylglyoxal in manuka honey of new zealand by high performance liquid chromatography [J]. Chin J Chromatogr, 2014, 32(2): 189–193.
- [53] Sabrina G, Marcus A, Monkia P, *et al.* Analysis of sugar degradation products with α-Dicarbonyl structure in carbonated soft drinks by UPLC-DAD-MS/MS [J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(43): 10238–10245.

(责任编辑: 于梦娇)

作者简介



徐正华, 硕士研究生, 工程师, 主要研究方向为进出口食品分析。
E-mail: xuzhiciq@163.com



曾茂茂, 博士研究生, 副教授, 主要研究方向为食品分析研究。
E-mail: mmzeng@jiangnan.edu.cn