

肠道菌群与代谢性疾病专题

· 综述 ·

食源性晚期糖基化终末产物对肠道菌群及代谢相关疾病的影响研究进展

何沙沙 张洁 管璐璐 徐积兄

南昌大学第一附属医院内分泌代谢科, 江西省内分泌代谢病临床医学研究中心, 国家代谢性疾病临床医学研究中心江西分中心, 南昌 330006

通信作者: 徐积兄, Email: Jixiong. Xu@ncu.edu.cn

【摘要】 食源性晚期糖基化终末产物(AGEs)是在食品加工过程中生成的, 长时间、干热及高温会加速 AGEs 的形成。食源性 AGEs 的过量摄入被认为与许多疾病有关。由于食源性 AGEs 大都为高分子物质, 在肠内不能被完全吸收或排泄, 而在结肠内被细菌代谢。目前食源性 AGEs 对肠道菌群的影响结果并不一致, 这可能是由于食物在加热过程中形成了其他化合物。本综述总结了关于 AGEs 的来源、吸收及其与代谢相关疾病的联系, 并汇总了目前开展的人体及动物研究对肠道微生物组成及其代谢产物的影响。

【关键词】 晚期糖基化终末产物; 美拉德反应; 肠道菌群; 代谢性疾病

基金项目: 江西省研究生创新基金支持(YC2021-B055)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220131-01060

Research progress on the effects of dietary advanced glycation end products on intestinal flora and metabolic disease He Shasha, Zhang Jie, Guan Lulu, Xu Jixiong. Department of Endocrine and Metabolism, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Clinical Research Center for Endocrine and Metabolic Disease, Jiangxi Branch of National Clinical Research Center for Metabolic Disease, Nanchang 330006, China

Corresponding author: Xu Jixiong, Email: Jixiong. Xu@ncu.edu.cn

【Abstract】 Dietary advanced glycation end products (AGEs) are produced during food processing, and long time, dry heat and high temperature will accelerate the formation of AGEs. Excessive intake of dietary AGEs is thought to be associated with many diseases. As most of the dietary AGEs are high molecular substances, they can not be completely absorbed or excreted in the intestine, but are metabolized by bacteria in the colon. At present, the effects of dietary AGEs on intestinal flora are inconsistent, which may be due to the formation of other compounds in food during heating. This review summarizes the sources and absorption of AGEs and its relationship with metabolic related diseases, as well as the effects of human and animal studies on the gut microorganisms and their metabolite composition.

【Keywords】 Advanced glycation end products; Maillard reaction; Gut microbiota; Metabolic disease

Fund program: Jiangxi Provincial Graduate Innovation Foundation (YC2021-B055)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220131-01060

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是蛋白质、氨基酸、脂质或核酸等物质游离的氨基与还原糖经过非酶促反应形成的一类稳定的终末产物的总称。最新研究表明, AGEs 在各种与衰老相关的病理状况(如糖尿病、心血管并发症、肠道微生物组相关疾病、肝脏或神经退行性疾病和癌症)的发生和发展中起着重要作用^[1]。近

年来研究数据显示, 食物中存在着大量的 AGEs, 而高温加工的高脂高热量食物是食源性 AGEs 的主要来源^[2]。当我们在对食物进行热处理时, 将会发生美拉德反应(Maillard reaction, MR), 从而改变了食物的风味和香味。该过程由最初的含游离氨基化合物和含羰基化合物发生聚合、缩合等反应形成亚胺衍生物, 也称为席夫碱, 并经过重排形成早期糖化终

末产物即 Amadori 产物,在这个阶段该反应是可逆的。Amadori 产物也可被降解形成二羰基化合物,然后进行进一步的降解、氧化、还原和缩合反应,导致不可逆转的 AGEs 形成^[2],如图 1 所示。AGEs 主要包括甲基乙二醛-氢咪唑酮(methylglyoxal-hydroimidazalone, MG-H1)、羧甲基赖氨酸(carboxymethyl lysine, CML)、羧乙基赖氨酸(carboxyethyl lysine, CEL)、戊糖素和吡咯。据估计,一部分摄入的 AGEs 未被吸收且未被排便,可能会被微生物群在肠腔内代谢,从而影响肠道微生物组成^[3]。本综述的目的是描述 AGEs 来源、吸收和代谢及相关危害,并汇总了目前开展的 AGEs 干预对肠道微生物影响的人体及动物研究。

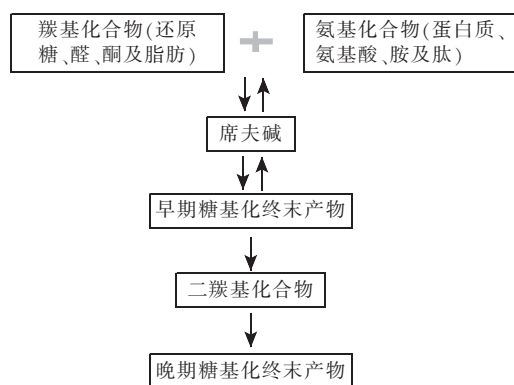


图 1 晚期糖基化终末产物的形成过程

2 AGEs 的来源

随着年龄的增长,内源性 AGEs 在体内逐渐积累,且在高血糖的情况下加速生成^[1]。内源性 AGEs 也可以通过其他途径生成,例如多元醇途径和脂质过氧化^[4]。除了如上所述可能发生的内源性 AGEs 形成之外,外源性摄入的 AGEs 可显著促进其积累。食物和吸烟是日常生活中最重要的外源性 AGE 来源。食物的化学成分、烹饪方法、食物制备的时间、温度和 pH 都可能影响 AGEs 的形成,因此富含动物源性产品和快餐食品的西式饮食是食源性 AGEs 的主要来源^[5]。与使用较低温度和含水量更多(如蒸、煮、炖)的烹饪方法相比,利用干热(油炸、煎、烘烤、烧烤)的烹饪技术将导致更多的 AGE 形成。在较高 pH 值下可有利于形成 AGEs,碱性条件下可使氨基处于去质子化状态,增加其反应性。而使用酸性成分,例如柠檬汁或醋被证明可减少 AGEs 的形成^[5]。

3 AGEs 的吸收

食源性 AGEs 在体内的吸收与代谢过程是非常复杂的。早期研究表明,大概 10%~30% 的食源性

AGEs 通过小肠进入人体血液循环,其中三分之一将通过尿液排泄出去,而剩余的三分之二则留在我们的体内^[6]。低分子(low-molecular-weight, LMW) AGEs 与高分子(high-molecular-weight, HMW) AGEs 的吸收速率是不同的,LMW 包括游离或与多肽结合的 AGEs,而 HMW 指与蛋白质结合的 AGEs。LMW 主要通过简单扩散被肠上皮细胞吸收,而 HMW 主要被肠道内皮细胞通过肽转运蛋白吸收,如肽转运蛋白 1 (peptide transporter 1, PEPTE 1)^[2]。PEPTE 1 也可用于 CML、CEL 和 MG-H1 二肽的吸收^[6]。由于 HMW 在吸收前需要被蛋白酶水解,因此不易被肠道吸收^[2]。有研究表明摄入的 AGEs 仅有 20%~50% 从粪便中排出,这表明有一定比例的 AGEs 没有被吸收也没有被排出,结肠中未吸收的 AGEs 很可能被微生物群在肠道内代谢,产生有促炎作用的物质^[3]。研究表明大肠杆菌能够将 CML 转化为另一种代谢物,即生物胺 N-羧甲基尸胺^[7]。然而,人们对食源性 AGEs 的吸收及代谢机制了解是有限的,需要进一步的研究来阐明。

4 AGEs 与代谢相关疾病

RAGE (receptor for AGEs) 是研究最为广泛 AGEs 受体,与 AGEs 的结合引起细胞内活性氧增加,并随后激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路,从而促进炎症因子的表达,包括肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和白细胞介素 1,这与许多疾病的进展有关,如糖尿病、血管疾病、关节炎、衰老、癌症和神经退行性疾病^[8]。研究表明高 AGEs 饮食是糖尿病和冠心病患者动脉粥样硬化进展的危险因素^[9]。低 AGEs 饮食对老年 2 型糖尿病患者是可行和有效的,且可显著减少认知功能的下降^[10]。一项荟萃分析也表明低 AGEs 饮食可有效降低 2 型糖尿病患者的血清胰岛素、糖化血红蛋白水平和改善胰岛素抵抗,但对炎症、氧化应激和血糖的积极作用尚缺乏一致的看法^[11]。同时,低 AGEs 饮食在改善肥胖人群的体重指数、腰围、腰臀比、瘦质量和血脂方面也具有显著效果^[12-13]。

5 AGEs 和肠道微生物

5.1 人体体外研究 利用人类粪便样本进行的体外研究证实,AGEs 可被肠道微生物群的某些成员选择性代谢。糖化牛血清白蛋白在体外使溃疡性结肠炎患者的粪便产生更多有害的细菌,而有益菌如双歧杆菌显著减少^[14]。将粪便在体外与糖化豌豆

蛋白、糖化谷蛋白或者面包皮一起孵育后^[15-17],双歧杆菌显著增加。另外一项有关面包皮对微生物菌群影响的研究发现,双歧杆菌的个体差异很大^[18]。这些发现表明,尽管糖化底物在体外确实改变了微生物组成,但在特定微生物变化的研究之间缺乏一致性,这可能是由于使用了不同的糖化底物。表 1 总结了体外研究,这些研究显示了 AGEs 对人类微生物群的影响。

5.2 人体体内研究 虽然体外研究已经对 AGEs 对人类微生物群的影响提供了一些见解,但缺乏评估人类食源性 AGEs 摄入量对体内微生物群组成的研究。2014 年的一项研究评估了 2 周高 AGEs 饮食对青少年肠道菌群的影响^[19],观察到乳酸杆菌和双歧杆菌与食源性 AGEs 摄入呈负相关。2017 年的一项研究评估了 1 个月低 AGEs 饮食对腹膜透析患者肠道菌群的影响^[20],发现低 AGEs 饮食显著降低了普雷沃菌和双歧杆菌的相对丰度,增加了 *Alistipes indistinctus*、哈氏梭菌、奇特龙梭菌和瘤胃球菌属菌群丰度。但尚需要在不同人群中进一步开展临床研究,以评估低 AGEs 饮食对微生物群组成的影响,并将这些变化与健康结果联系起来。

5.3 动物体内研究 关于食源性 AGEs 对动物体内微生物群组成已经进行了较多的研究,一项动物研究发现大鼠在添加面包皮 88 d 后,肠道乳酸杆菌丰度显著降低^[21],这也证实了高 AGEs 饮食对人类体内外肠道乳酸杆菌的影响^[16,19]。动物研究表明,热处理饮食降低了肠道微生物群的多样性和丰度,尤其是糖分解细菌,如瘤胃球菌属和拟普雷沃菌属,而一些有害细菌(脱硫弧菌和拟杆菌)则增加,并且使结肠通透性增加,从而对宿主健康产生不利影响^[22]。在大鼠中观察到肠道双歧杆菌在补充面包皮后显著减少^[21],而在另一项研究中补充面包皮后显著增加^[23]。与体外研究结果相似,体内研究也存

在差异,这限制了笔者得出统一的结论。

5.4 矛盾 关于热处理饮食是否对肠道微生物群的组成有害,进而对健康有害,仍有一些争论。当食物被热处理时,不仅 AGEs 形成,其他高分子量化合物也可形成,如类黑精,可以作为双歧杆菌的益生元^[24]。体外研究结果表明,对糖化豌豆蛋白、糖化谷蛋白和面包皮进行热处理可以观察到双歧杆菌显著增加。然而,在体内研究中,接受面包皮饮食的大鼠与对照组相比双歧杆菌显著减少^[21]。并且最近在利用添加高类黑精面包皮、低类黑精面包屑或无纤维类黑精面包模型的饮食模型中显示,与对照饮食相比,每种饮食具有相似的双歧杆菌效果,这表明面包的类黑精含量不是双歧杆菌增加的原因^[23]。因此,热处理加工食品对微生物群和健康的影响仍需要进一步阐明。

6 AGEs 与短链脂肪酸

除了测量暴露于糖化食物成分后微生物组成的变化,一些体外研究还评估了这些饮食对短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)产生的影响。溃疡性结肠炎及健康志愿者的粪便在体外与糖化蛋白发酵时,SCFAs 没有明显变化^[14-15]。然而,另外一项研究观察到健康志愿者的粪便样品与糖化谷蛋白孵育后乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐显著减少^[16]。利用糖化鱼蛋白与体外粪便样品发酵时乙酸盐有显著增加,而丙酸盐和丁酸盐无显著变化^[25]。迄今为止,基于 AGEs 饮食的人体研究暂未报告过粪便中短链脂肪酸的浓度,因此关于高 AGEs 饮食对这些微生物代谢物的影响来自动物研究。一项使用面包皮作为高 AGEs 饮食的动物研究检测到粪便中丙酸的比例显著增加了 5 倍^[21],而热处理却发现与 SCFAs 降低有关^[22]。高 AGEs 干预对粪便样本中短链脂肪酸生成的影响存在相当大的差异,这些差异可能归因于蛋白质的类型、糖化程度以及糖化蛋白质的组

表 1 人体体外粪便研究

研究	人群	高 AGEs 干预	双歧杆菌	乳酸杆菌	拟杆菌	其他菌群	总短链脂肪酸	乙酸	丙酸	丁酸
Mills 等 ^[14]	UC 患者	糖化 BSA	↓	—	↑	梭菌 ↑	NC	NC	NC	NC
	健康人	糖化 BSA	NC	—	NC	梭菌 NC	—	—	—	—
Swia̧tecka 等 ^[15]	健康人	糖化豌豆蛋白	↑	↑	↑	肠杆菌科 ↑	—	NC	NC	NC
Dell'Aquila 等 ^[16]	健康人	糖化谷蛋白	↑	↓	NC	—	—	↓	↓	↓
Borrelli 等 ^[17]	健康人	面包	↑	—	↓	—	—	—	—	—
Helou 等 ^[18]	健康人	面包	NC	—	—	肠杆菌 ↓	—	—	—	—

注:UC,溃疡性结肠炎;NC,没有改变;AGEs,晚期糖基化终末产物;BSA,牛血清蛋白

成等有关^[25]。以上研究表明 AGEs 能够在体内被肠道微生物群发酵,从而改变 SCFAs 的组成,但尚需更多的研究来分析其结果及作用的机制。

7 结论

高温且长时间加工食物容易形成食源性 AGEs,然而其对微生物群的组成产生负面影响还是正面影响,存在相互矛盾的结果。此外,发现低 AGEs 饮食对改善体重、血脂和胰岛素抵抗具有显著作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rungratanawanich W, Qu Y, Wang X, et al. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53 (2): 168-188. DOI: 10. 1038/s12276-021-00561-7.
- [2] van der Lugt T, Opperhuizen A, Bast A, et al. Dietary Advanced Glycation Endproducts and the Gastrointestinal Tract [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2814. DOI: 10. 3390/nu12092814.
- [3] Mastrocola R, Collotta D, Gaudio G, et al. Effects of exogenous dietary advanced glycation end products on the Cross-Talk mechanisms linking microbiota to metabolic inflammation [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2497. DOI: 10. 3390/nu12092497.
- [4] Sri Harsha PSC, Lavelli V. Use of Grape Pomace Phenolics to Counteract Endogenous and Exogenous Formation of Advanced Glycation End-Products [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1917. DOI: 10. 3390/nu11081917.
- [5] Gill V, Kumar V, Singh K, et al. Advanced glycation end products (AGEs) may be a striking link between modern diet and health [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 888. DOI: 10. 3390/biom9120888.
- [6] Hellwig M, Geissler S, Matthes R, et al. Transport of free and peptide-bound glycated amino acids; synthesis, transepithelial flux at Caco-2 cell monolayers, and interaction with apical membrane transport proteins [J]. *Chembiochem*, 2011, 12(8): 1270-1279. DOI: 10. 1002/cbic. 201000759.
- [7] Hellwig M, Auerbach C, Müller N, et al. Metabolization of the Advanced Glycation End Product N-ε-Carboxymethyllysine (CML) by Different Probiotic E. coli Strains [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(7): 1963-1972. DOI: 10. 1021/acs. jafc. 8b06748.
- [8] Garay-Sevilla ME, Rojas A, Portero-Otin M, et al. Dietary AGEs as Exogenous Boosters of Inflammation [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2802. DOI: 10. 3390/nu13082802.
- [9] Yubero-Serrano EM, Gutiérrez-Mariscal FM, Gómez-Luna P, et al. Dietary modulation of advanced glycation end products metabolism on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes patients; From the CORDIOPREV study [J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2022, S0214-9168 (22) 00113-9. DOI: 10. 1016/j. arteri. 2022. 08. 004.
- [10] Lotan R, Ganmore I, Livny A, et al. Design and feasibility of a randomized controlled pilot trial to reduce exposure and cognitive risk associated with advanced glycation end products in older adults with type 2 diabetes [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 614149. DOI: 10. 3389/fnut. 2021. 614149.
- [11] Oliveira JS, de Almeida C, de Souza ÂMN, et al. Effect of dietary advanced glycation end-products restriction on type 2 diabetes mellitus control: a systematic review [J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(2): 294-305. DOI: 10. 1093/nutrit/nuab020.
- [12] Ghorbaninejad P, Djafarian K, Babaei N, et al. A negative association of dietary advanced glycation end products with obesity and body composition in Iranian adults [J]. *Br J Nutr*, 2021, 125(4): 471-480. DOI: 10. 1017/S0007114520002871.
- [13] Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, et al. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2266. DOI: 10. 1038/s41598-017-02268-0.
- [14] Mills DJ, Tuohy KM, Booth J, et al. Dietary glycated protein modulates the colonic microbiota towards a more detrimental composition in ulcerative colitis patients and non-ulcerative colitis subjects [J]. *J Appl Microbiol*, 2008, 105(3): 706-714. DOI: 10. 1111/j. 1365-2672. 2008. 03783. x.
- [15] Swiańska D, Narbad A, Ridgway KP, et al. The study on the impact of glycated pea proteins on human intestinal bacteria [J]. *Int J Food Microbiol*, 2011, 145(1): 267-272. DOI: 10. 1016/j. ij-foodmicro. 2011. 01. 002.
- [16] Dell'Aquila C, Ames J, Gibson G, et al. Fermentation of heated gluten systems by gut microflora [J]. *European Food Research & Technology*, 2003, 217(5): 382-386. DOI: 10. 1007/s00217-003-0773-5.
- [17] Borrelli RC, Fogliano V. Bread crust melanoidins as potential prebiotic ingredients [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2005, 49(7): 673-678. DOI: 10. 1002/mnfr. 200500011.
- [18] Helou C, Denis S, Spatz M, et al. Insights into bread melanoidins: fate in the upper digestive tract and impact on the gut microbiota using in vitro systems [J]. *Food Funct*, 2015, 6(12): 3737-3745. DOI: 10. 1039/c5fo00836k.
- [19] Seiquer I, Rubio LA, Peinado MJ, et al. Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(7): 1552-1560. DOI: 10. 1002/mnfr. 201300847.
- [20] Yacoub R, Nugent M, Cai W, et al. Advanced glycation end products dietary restriction effects on bacterial gut microbiota in peritoneal dialysis patients; a randomized open label controlled trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184789. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0184789.
- [21] Delgado-Andrade C, Pastoriza de la Cueva S, Peinado MJ, et al. Modifications in bacterial groups and short chain fatty acid production in the gut of healthy adult rats after long-term consumption of dietary Maillard reaction products [J]. *Food Res Int*, 2017, 100(Pt 1): 134-142. DOI: 10. 1016/j. foodres. 2017. 06. 067.
- [22] Qu W, Yuan X, Zhao J, et al. Dietary advanced glycation end products modify gut microbial composition and partially increase colon permeability in rats [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(10). DOI: 10. 1002/mnfr. 201700118.
- [23] Helou C, Anton PM, Niquet-Léridon C, et al. Fecal excretion of Maillard reaction products and the gut microbiota composition of rats fed with bread crust or bread crumb [J]. *Food Funct*, 2017, 8(8): 2722-2730. DOI: 10. 1039/c7fo00430c.
- [24] Sharma JK, Sihmar M, Santal AR, et al. Barley Melanoidins; key dietary compounds with potential health benefits [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 708194. DOI: 10. 3389/fnut. 2021. 708194.
- [25] Yang Y, Wu H, Dong S, et al. Glycation of fish protein impacts its fermentation metabolites and gut microbiota during in vitro human colonic fermentation [J]. *Food Res Int*, 2018, 113: 189-196. DOI: 10. 1016/j. foodres. 2018. 07. 015.

(收稿日期: 2022-01-31)