

## 晚期糖基化终末产物在衰老相关疾病中的研究进展\*

沈艳玲<sup>1</sup> 张云波<sup>2</sup> 刘承红<sup>1</sup> 顾申红<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>海南医学院, 海口 570000; <sup>2</sup>海南医学院第一附属医院全科医学科, 海口 570102

**[摘要]** 衰老是人类生命体无法避免的自发的生理过程, 目前有多种学说阐释衰老的特征, 包括氧化应激、蛋白质内稳态失衡、基因稳定性降低、线粒体功能障碍、营养代谢失调等, 晚期糖基化终末产物 (AGEs) 在衰老进程中起关键作用。本文对 AGEs 导致衰老的可能机制, AGEs 与衰老相关疾病如心血管疾病、糖尿病慢性并发症、白内障、阿尔茨海默病、骨质疏松症、肌少症的关系作一综述, 为抗衰老研究、药物干预衰老相关疾病和促进老年人健康生活提供新思路。

**[关键词]** 晚期糖基化终末产物; 晚期糖基化终末产物受体; 衰老; 衰老相关疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.019

## Research Progress on Advanced Glycation End Products in Aging-related Diseases

Shen Yanling<sup>1</sup>, Zhang Yunbo<sup>2</sup>, Liu Chenghong<sup>1</sup>, Gu Shenhong<sup>2\*\*</sup>

<sup>1</sup>Hainan Medical University, Haikou 570000; <sup>2</sup>Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102

\*\* Corresponding author; Gu Shenhong, email: 1574063710@qq.com

**[Abstract]** Aging is an inherent physiological phenomenon that occurs throughout human life. Numerous theories have been proposed to elucidate the distinctive features of aging, encompassing oxidative stress, imbalances in protein homeostasis, deterioration of gene stability, mitochondrial dysfunction, and disorders in nutritional metabolism. The role of advanced glycation end products (AGEs) in the aging process is widely acknowledged. This paper aims to examine the potential mechanisms through which AGEs contribute to aging, and elucidate the association between AGEs and age-related ailments including cardiovascular diseases, chronic complications of diabetes, cataracts, Alzheimer's disease, osteoporosis, and sarcopenia. The objective is to present novel perspectives for anti-aging research, pharmaceutical interventions in age-related diseases, and the promotion of a healthy lifestyle among the elderly.

**[Key words]** Advanced glycation end products; Advanced glycation end products receptor; Aging; Age-related diseases

我国是目前全世界老年人口最多的国家, 2019 年时我国 60 岁以上的人口达 2.54 亿, 预计到 2024 年增至 4.02 亿, 衰老相关疾病带来的死亡和残疾负担不断增加, 包括心脑血管疾病、慢性呼吸道疾病、糖尿病、肌肉骨骼疾病等, 因此倡导健康老龄化非常关键<sup>[1]</sup>。晚期糖基化终末产物 (Advanced glycation end products, AGEs) 是指还原糖 (葡萄糖、果糖、戊糖等) 的羰基与蛋白质、脂肪及核酸等大分子物质的游离氨基在非酶促条件下发生不可逆性糖基化反应的终产物, 是一种具有荧光和酶稳定特性的蛋白质, 具有巨大的异质性。其与衰老相关疾病发生发展呈正相关。本文拟综述 AGEs 与衰老相关疾病发病机制的关系, 以期提供新的干预措施。

### 1 AGEs 概述

AGEs 可通过内源性或外源性途径形成, 内源性途径通常是机体正常生理代谢形成, 外源性途径主要是吸烟、高 AGEs 膳食摄入。AGEs 累积过

量可促进细胞和组织发生器质性或功能性衰退, 导致早衰或衰老相关疾病的发生。AGEs 主要积累在血管、血管内皮细胞、神经元、眼球晶状体、肾脏、肺、肝、肌肉、皮肤真皮等部位<sup>[2]</sup>。健康人群 AGEs 含量呈增龄性升高趋势, 可以作为评判老龄化进程的重要指标。AGEs 也是启动、加速退行性病变发展的危险信号, 可预估老年人感官能力下降、神经认知功能退化、身体机能减退等风险。

AGEs 可以通过氧化应激产生反应活性氧、分泌促炎细胞因子、产生异常蛋白质、改变细胞外基质、降低基因稳定性影响机体各种生理过程。AGEs 还可激活自噬信号传导维持细胞内环境稳态, 但是这个途径随着衰老而减弱<sup>[3]</sup>。在合成 AGEs 过程中涉及多个步骤, 其中包括 AGEs 前体二羰基化合物: 甲基乙二醛 (Methylglyoxal, MGO)、乙二醛 (Glyoxal, GO) 和 3-脱氧葡萄糖酮 (3-Deoxyglucosone, 3-DG), 其中 MGO 活性最高, 同时也是一种内源性毒素。二羰基化合物可以通

\* 海南省重点研发项目 (ZDYF2022SHFZ101)

\*\* 通讯作者: 顾申红, 电子邮箱 1574063710@qq.com

过氧化应激、损害血管内皮细胞屏障, 增加循环 AGEs 诱导细胞衰老。MGO 和 GO 由细胞质的乙二醛酶系统代谢, 是二羧基化合物的应激防御系统, 在维持细胞内糖基化动态平衡起关键作用, 可催化大多数 MGO、GO 代谢为低毒性的 D-乳酸<sup>[4]</sup>。3-DG 是一种高活性羰基中间体, 能和蛋白质结合产生 AGEs, 从而促进慢性和退行性疾病的发生、发展。衰老破坏了二羧基化合物形成和清除平衡, 导致其在机体内积累。当细胞防御系统无法抵御二羧基代谢物的增加, 就会导致衰老和退行性变, 这既损害了健康老龄化, 又对公共卫生医疗造成严重的负担。

AGEs 可与多个受体结合, 包括 AGEs 受体 (Advanced glycation end products receptor, RAGE)、AGEs 受体复合物 (AGE-R1、AGE-R2、AGE-R3) 和一些清道夫受体等。RAGE 是属于免疫球蛋白超家族的一种多配体识别受体成员, 通过与不同配体结合, 介导下游信号转导, 促进慢性相关疾病和衰老的发生发展。抑制 RAGE 可减轻 RAGE 介导的相关疾病, 如阿尔茨海默病、慢性炎症性疼痛、慢性心力衰竭后认知障碍等<sup>[5]</sup>。而与 RAGE 不同, 这 3 种 AGEs 受体复合物 (AGE-R1、AGE-R2、AGE-R3) 可与 AGEs 结合, 负调控体内 AGEs 产生, 抑制与此相关的衰老疾病的发生和发展<sup>[6]</sup>。AGE-R1 是一个 48 kDa 的寡糖转移酶复合物, 过表达可抑制糖尿病和衰老进程、改善肾脏不良结局。其机制一方面可能是介导 N-糖基化过程, 减少 AGEs, 另一方面可能是增加沉默调节蛋白 1 (Sirtuins, SIRT1) 的活性阻断 AGEs 诱导的 SIRT1 抑制。AGE-R2 是一种与蛋白激酶 C 底物 (80 kDa 蛋白质 80K-H) 同源的蛋白复合物, 位于内质网的葡萄糖苷酶 2 调节亚基, 在 AGEs 诱导反应的早期阶段起着重要的作用。AGE-R2 以剂量依赖方式抑制 AGEs-牛血清白蛋白与细胞膜结合, 增加细胞内受体信号转导和囊泡运输。AGE-R3 是一种结合免疫球蛋白 E 的半乳糖特异性凝集素, 参与减少 AGEs 复合物在细胞组织中的损伤作用。在半乳糖凝集素家族中, 最具代表的半乳糖凝集素-3, 可抑制年龄相关性心肌重塑, 减少衰老过程中的炎症反应, 并通过和 AGEs 配体高亲和力结合增加巨噬细胞的内存作用。

## 2 AGEs 与衰老相关疾病

### 2.1 AGEs 与心血管疾病

AGEs 与下述不良心血管事件呈正相关, 包括动脉粥样硬化、急性心肌梗死、严重心律失常、心力衰竭和心源性死亡等。AGEs 通过与 RAGE 结合, 诱导产生炎症因子和细胞内氧化应激, 引起动脉内皮细胞和心肌细胞结构和功能障碍, 加剧不良心血管事件发生风险<sup>[7]</sup>。亦可通过糖基化反应改变低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL) 正常结构, 阻止 LDL 被清除, 而 LDL 在体内过剩

可增加动脉粥样硬化的发生风险<sup>[8]</sup>。AGEs 可直接改变蛋白质、核酸和脂质的结构, 进而引起其功能改变, 使心血管弹性降低导致血管老化。AGEs 可诱发钙、铜、铁超载, 扰乱金属离子稳态, 使其相关的蛋白质构象变化, 增加细胞外基质的产生, 还可以减少 ATP 生成<sup>[9]</sup>。AGEs 还可通过内质网应激降低细胞信号转导通路 Delta-like 4/Notch 使人冠状动脉血管平滑肌细胞收缩表型转化为合成表型, 参与动脉粥样硬化的进展<sup>[10]</sup>。受体相互作用蛋白激酶 3 (Receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3) 是细胞内调节坏死性凋亡的信号蛋白, RIPK3 抑制剂可通过减少 AGEs 含量和降低钙-钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Calcium-CaM-dependent protein kinase II, CaMK II) 活性减少心肌细胞损伤<sup>[11]</sup>。另外抑制叉头框蛋白 O3/B 淋巴瘤细胞 2 和腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (Forkhead box protein O3/B cell lymphocytoma-2/adenovirus E1B interacting protein 3, FoxO3/Bnip3)、激活酪氨酸蛋白激酶 2/信号转导子和转录激活子 3 (Janus kinase 2/Signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 通路也可减轻 RAGE 介导的缺血再灌注心肌损伤<sup>[12]</sup>。因此, 揭示了 AGEs 在心血管疾病发生和发展的重要作用。

### 2.2 AGEs 与糖尿病慢性并发症

血糖正常受试者的循环 AGEs 约为 246 mU/L, 而  $\geq 450$  mU/L 的受试者患糖尿病的风险增加了 10 倍, 其主要的病理改变是 AGEs 在组织细胞的沉积<sup>[13]</sup>。糖基化过程中增加的 AGEs 是发生糖尿病微血管和大血管并发症的重要致病机制之一。而 AGEs 参与糖尿病并发症似乎与线粒体功能障碍、内质网应激、炎症细胞因子的激活、细胞外基质蛋白糖基化和促血管生成有关。AGEs 与 RAGE 结合, 激活转录因子核因子  $\kappa$ B (Nuclear factor of kappa B, NF- $\kappa$ B) 诱发氧化应激, 引起基因转录改变或基因突变, 导致糖尿病慢性并发症的发生<sup>[14]</sup>。AGEs 在视网膜周细胞、血管内皮细胞大量沉积以及介导微血管损伤和新生血管生成, 促进炎症因子黏附, 损伤视网膜毛细血管壁通透性, 破坏视网膜内屏障的完整性, 从而造成糖尿病视网膜病变的发生<sup>[15]</sup>。糖尿病心肌病患者循环血中 AGEs 含量大幅度增高, 可能是高血糖环境下心肌细胞局部堆积的 AGEs 诱导心肌血管炎症反应、心肌纤维化、细胞外基质蛋白累积、血管顺应性减退<sup>[16]</sup>。高糖环境下 AGEs 通过肾小管上皮-肌成纤维细胞转分化、细胞外基质蛋白交联和激活下游信号因子使肾脏功能减退甚至丧失<sup>[17]</sup>。说明糖尿病的发生及其并发症的严重程度均与 AGEs 密切相关。

### 2.3 AGEs 与白内障

AGEs 的累积使晶状体蛋白质变性和氧化应激可能是白内障发生的机制。白内障患者晶状体中 AGEs 的结构成分羧甲基赖氨酸的累积量高于与年

龄相匹配的非白内障患者, AGEs 的局部过度堆积诱导晶状体结构蛋白发生变性, 形成高分子聚集体<sup>[18]</sup>。AGEs 通过修饰细胞内外的蛋白质激活大量炎症因子, 诱发氧化应激损伤视网膜毛细血管通透性。表明 AGEs 与晶状体老化和白内障的形成显著相关<sup>[19]</sup>。另外 AGEs 局部大量堆积亦会造成晶状体后囊混浊纤维化, 可能是 AGEs 通过转化生长因子  $\beta 2$  介导晶状体上皮细胞发生间充质细胞转化, 当 AGEs 缺失时该过程被抑制<sup>[20]</sup>。因此, 针对这一机制, 降低 AGEs 可能对增龄性白内障具有防治作用, 对明确白内障的发病机制和探寻其治疗靶点有着很重要的意义。

#### 2.4 AGEs 与阿尔茨海默病

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 是一种以进行性认知功能障碍和日常生活能力下降为主要特征的中枢神经系统退行性疾病。AD 患者的海马锥体、海马旁的神经元核周体和神经元核周体外的脂褐素、神经胶质细胞的纤维状结构中 AGEs 含量均显著增加, 与 AD 的认知功能障碍呈正相关, 其中的机制可能有: AGEs 对  $\beta$  淀粉样蛋白 (Beta-amyloid protein,  $A\beta$ ) 和 tau 蛋白进行修饰, 干扰细胞功能和代谢; 使线粒体功能障碍, 产生大量活性氧, 诱导细胞凋亡和影响认知功能; 过度氧化应激反应和机体抗氧化能力下降; 干扰神经元细胞周期活动; 损害血脑屏障的通透性等<sup>[21]</sup>。动物研究发现,  $A\beta$ -RAGE 相互作用, 激活 NF- $\kappa$ B 通路, 增加大脑中  $A\beta$  的沉积, 促进了神经炎症及氧化应激反应, 导致血脑屏障进一步受损, 诱发认知障碍和痴呆的发作; 而 RAGE 抑制剂可抑制  $A\beta$ -RAGE 相互作用, 阻止 NF- $\kappa$ B 通路的激活, 减少炎症反应和神经元细胞死亡, 改善老年小鼠的认知功能障碍<sup>[22]</sup>。对老龄大鼠大脑内海马区和顶叶区的研究发现, 减轻膳食中 AGEs 的含量可降低 tau 蛋白磷酸化, 减轻局部炎症反应, 改善老龄大鼠的认知功能<sup>[23]</sup>。因此, AGEs 的积累和清除之间的不平衡可能是 AD 的重要发病机制。

#### 2.5 AGEs 与骨质疏松症

骨质疏松症是一种以骨含量低下、骨组织微结构破坏为特征的衰老性老年疾病。AGEs 导致骨质疏松症的机制可能是骨蛋白被 AGEs 修饰; 骨重建系数的破坏; 骨基质变性; 骨髓中多能干细胞的增殖被抑制。临床试验表明, 骨质疏松症患者 AGEs 的水平明显高于健康对照组, 其可能原因是 AGEs 通过与多个受体结合诱发氧化应激和产生大量炎症因子, 抑制正常胶原分子交联反应如 I 型胶原分子的合成与降解过程, 破坏胶原结构, 影响骨基质代谢, 促使骨质疏松的发生发展<sup>[24]</sup>。骨细胞可将细胞外的机械信号传导到细胞内以协调成骨细胞和破骨细胞的平衡和功能, 高浓度的 AGEs 可抑制骨代谢生物标志物 (如骨钙素和 NF- $\kappa$ B 受体激动剂/骨保护素) 的表达, 从而促进破骨细胞

的活性和抑制骨细胞的矿化, 破坏骨细胞在机械刺激下骨重建的过程<sup>[25]</sup>。AGEs 也会影响局部组织的神经营养导致骨量加速丢失<sup>[26]</sup>。

#### 2.6 AGEs 与肌少症

肌少症是渐进性骨骼肌结构和肌肉功能减退的一种年龄依赖性肌肉消耗疾病, 与多种疾病的不良结局有关。健康中老年人的肌肉功能会随着 AGEs 的积累而下降。AGEs 与肌少症的发生机制一方面可能是脊髓运动神经元发生凋亡, 丧失对肌纤维神经支配; 另一方面线粒体氧化能力减退、局部发生氧化应激反应和炎症因子的表达增加<sup>[27]</sup>。衰老能通过 AGE-RAGE 异常增加成体肌肉干细胞的信号转导释放炎症因子, 导致胶原蛋白稳定性降低、基底层老化、神经肌肉连接的老化、运动终板断裂<sup>[28]</sup>。AGEs 通过加剧结缔组织的僵硬度和增加局部促氧化、促炎介质的表达, 间接影响老年人的肌肉功能状态, 其机制可能是 AGEs 与 RAGE 结合, 在成肌细胞中诱导线粒体功能损伤, 发生炎症和氧化应激, 使成肌细胞死亡<sup>[29]</sup>。

#### 3 小结与展望

综上所述, 在衰老过程中, 过多的 AGEs 是心血管疾病、糖尿病慢性并发症、白内障、AD、骨质疏松症和肌少症等衰老相关疾病发生发展的高风险因素, 如何调控 AGEs 介导的老年相关疾病发生发展至关重要。虽然已有天然植物产物 (如多酚、类黄酮、胡萝卜素、生物碱、荷叶提取物) 和某些临床药物 (如吡格列酮、格列扎特、二甲双胍、司维拉姆) 可抑制 AGEs 产生从而缓解 AGEs 相关疾病。但 AGEs 介导的衰老进程中细胞衰老和细胞凋亡的具体机制还有待进一步阐明, 其是否可作为诊断、防治及监测的标志物还应深入研究, 为提示人类抗衰老研究和临床干预 AGEs 相关的衰老疾病提供新思路。

#### 参考文献

- [1] The Lancet. Population ageing in China: crisis or opportunity? [J]. *Lancet*, 2022, 400 (10366): 1821.
- [2] Wu B, Yu L, Hu P, et al. GRP78 protects CHO cells from ribosylation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865 (4): 629–637.
- [3] Guo Y, Jia X, Cui Y, et al. Sirt3-mediated mitophagy regulates AGEs-induced BMSCs senescence and senile osteoporosis [J]. *Redox Biol*, 2021, 41: 101915.
- [4] Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, et al. A role for advanced glycation end products in molecular ageing [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (12), 9881.
- [5] Singh H, Agrawal D K. Therapeutic potential of targeting the receptor for advanced glycation end products (RAGE) by small molecule inhibitors [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83 (6): 1257–1269.
- [6] Twarda-Clapa A, Olczak A, Białkowska A M, et al. Advanced glycation end-products (AGEs): formation,

- chemistry, classification, receptors, and diseases related to AGEs [J]. *Cells*, 2022, 11 (8): 1312.
- [7] Chen Q, Huang Q, Liu W, et al. Advanced glycation end products via skin autofluorescence as a new biomarker for major adverse cardiovascular events; a meta-analysis of prospective studies [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32 (5): 1083–1092.
- [8] Yamagishi S I. Role of advanced glycation endproduct (AGE)-receptor for advanced glycation endproduct (RAGE) axis in cardiovascular disease and its therapeutic intervention [J]. *Circ J*, 2019, 83 (9): 1822–1828.
- [9] Huo S, Wang Q, Shi W, et al. ATF3/SPI1/SLC31A1 signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (2): 1667.
- [10] Zhao L, Cai H, Tang Z, et al. Matrine suppresses advanced glycation end products-induced human coronary smooth muscle cells phenotype conversion by regulating endoplasmic reticulum stress-dependent Notch signaling [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 882: 173257.
- [11] Hua Y, Qian J, Cao J, et al. Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-dependent protein kinase II regulation by inhibitor of receptor interacting protein kinase 3 alleviates necroptosis in glycation end products-induced cardiomyocytes injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13): 6988.
- [12] Zhang J, Han X, Chang J, et al. Soluble RAGE attenuates myocardial I/R injuries via FoxO3-Bnip3 pathway [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79 (5): 269.
- [13] Jiménez I U, Díaz-Díaz E, Castro J S, et al. Circulating concentrations of advanced glycation end products, its association with the development of diabetes mellitus [J]. *Arch Med Res*, 2017, 48 (4): 360–369.
- [14] Chaurasiya A H, Khilari A A, Kazi R, et al. Nanopore sequencing of RAGE gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes [J]. *ACS Omega*, 2023, 8 (29): 25727–25738.
- [15] 徐新, 章秋. 晚期糖基化终末产物及其受体与糖尿病视网膜病变关系的研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11 (1): 66–69.  
Xu X, Zhang Q. Correlation between advanced glycation end products and receptors and diabetic retinopathy [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2019, 11 (1): 66–69.
- [16] 李晓燕, 钱玲玲, 王如兴. 晚期糖基化终末产物对糖尿病心肌病影响的研究进展 [J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2021, 21 (2): 3895–3898.  
Li X Y, Qiang L L, Wang R X. Research progress of the effect of advanced glycosylation end products on diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Cardiol China*, 2021, 21 (2): 3895–3898.
- [17] Lin C Y, Lin Y C, Paul C R, et al. Isoliquiritigenin ameliorates advanced glycation end-products toxicity on renal proximal tubular epithelial cells [J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37 (8): 2096–2102.
- [18] Chitra P S, Chaki D, Boiroju N K, et al. Status of oxidative stress markers, advanced glycation index, and polyol pathway in age-related cataract subjects with and without diabetes [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 200: 108230.
- [19] Nagaraj R H, Linetsky M, Stitt A W. The pathogenic role of Maillard reaction in the aging eye [J]. *Amino Acids*, 2012, 42 (4): 1205–1220.
- [20] Nam M H, Pantcheva M B, Rankenberg J, et al. Transforming growth factor-β2-mediated mesenchymal transition in lens epithelial cells is repressed in the absence of RAGE [J]. *Biochem J*, 2021, 478 (12): 2285–2296.
- [21] 马宗艳, 蔡宏斌, 葛朝明. 晚期糖基化终末产物与阿尔茨海默病的关系 [J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43 (1): 79–84.  
Ma Z Y, Cai H B, Ge Z M. Correlation of advanced glycation end products to Alzheimer's disease [J]. *Med J Chin PLA*, 2018, 43 (1): 79–84.
- [22] Fei H X, Zhang Y B, Liu T, et al. Neuroprotective effect of formononetin in ameliorating learning and memory impairment in mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82 (1): 57–64.
- [23] Yang S, Zhou H, Wang G, et al. Quercetin is protective against short-term dietary advanced glycation end products intake induced cognitive dysfunction in aged ICR mice [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44 (4): e13164.
- [24] 刘畅, 王娜, 李玉坤, 等. 晚期糖基化终末产物对骨组织细胞代谢的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (27): 4376–4382.  
Liu C, Wang N, Li Y K, et al. Effect of advanced glycation end products on metabolism of bone tissue cells [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24 (27): 4376–4382.
- [25] Yang X, Liu C J, Wang Z Z, et al. Effects of advanced glycation end products on osteocytes mechanosensitivity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 568: 151–157.
- [26] Tang S H, Li W J, Liu J R, et al. Influential factors for bone mineral density in male patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42 (4): 235–237, 241.
- [27] Daussin F N, Boulanger E, Lancel S. From mitochondria to sarcopenia: Role of inflammaging and RAGE-ligand axis implication [J]. *Exp Gerontol*, 2021, 146: 111247.
- [28] Olson L C, Redden J T, Schwartz Z, et al. Advanced glycation end-products in skeletal muscle aging [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2021, 8 (11): 168.
- [29] Granic A, Hurst C, Dismore L, et al. Advanced glycation end products in skeletal muscle health and sarcopenia: a systematic review of observational studies [J]. *Mech Ageing Dev*, 2023, 209: 111744.