

竹节参总皂苷改善高脂高糖饮食小鼠的神经炎症及可能的机制

王东帆¹, 王瑞¹, 袁丁², 张长城¹, 刘朝奇¹, 袁成福¹, 周志勇¹, 何毓敏¹, 顿耀艳¹, 王婷³

(1. 三峡大学医学院, 湖北宜昌 443002) (2. 三峡大学仁和医院, 湖北宜昌 443001) (3. 缺血性心脑血管疾病转化医学宜昌市重点实验室(三峡大学), 湖北宜昌 443002)

摘要: 探索了竹节参总皂苷(saponins of *Panax Japonicus*, SPJ)对高脂高糖饮食诱导小鼠脑组织炎症反应的改善效果。Balb/c 小鼠随机分为四组: 正常对照组、模型对照组、SPJ 低剂量组(16.7 mg/kg), SPJ 高剂量组(50 mg/kg), 分别给予普通饲料、高脂高糖饲料及添加不同剂量 SPJ 的高脂高糖饲料, 喂养4个月。与正常对照组比较, 模型对照组的皮层形态结构异常, 细胞凋亡增多, 小胶质细胞激活增加, 炎症相关因子表达升高。给予竹节参总皂苷干预, 可明显改善脑组织形态结构, 减少细胞凋亡和小胶质细胞活化, 减轻炎症相关因子 iNOS、COX-2 和 IL-1 β 的蛋白表达, 并抑制 NLRP3 炎症小体包括 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达。可见, 竹节参总皂苷可具有改善高脂高糖饮食小鼠的脑组织炎症反应的效果, 其机制可能与抑制 NLRP3 炎症小体的激活从而减少炎症因子表达有关。

关键词: 竹节参总皂苷; 高脂高糖饮食; 炎症反应; NLRP3 炎症小体

文章编号: 1673-9078(2018)07-8-13

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.7.002

Improvement of Neuroinflammation in Mice Induced by High-Fat-High-Fructose Diet by Saponins of *Panax Japonicus* and the Possible Underlying Mechanism

WANG Dong-fan¹, WANG Rui¹, YUAN Ding², ZHANG Chang-cheng¹, LIU Zhao-qi¹, YUAN Cheng-fu¹, ZHOU Zhi-yong¹, HE Yu-min¹, DUN Yao-yan¹, WANG Ting³

(1.College of Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)(2.Ren-He Hospital of China Three Gorges University, Yichang 443001, China)(3.Yichang Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Translational Medicine (Three Gorges University), Yichang 443002, China)

Abstract: The effects of saponins of *Panax japonicus* (SPJ) on the inflammatory response in the brain tissue of mice induced by high-fat-high-fructose diet (HFFD) were investigated. Balb/c mice were randomly divided into following groups: normal control group, model control group, SPJ-treated groups. Normal control mice were fed with standard diet, while model control group were fed with HFFD, and SPJ-treated groups were fed with HFFD combined with low-dose SPJ (16.7 mg/kg) and high dose SPJ (50 mg/kg) for 4 months. Compared with the normal control group, model control group exhibited increased cell apoptosis and microglia activation. Meanwhile, protein expression levels of inflammatory-related factors were significantly increased. Treatment mice with SPJ significantly improved the morphology and structure of brain tissue, inhibited neuronal cell apoptosis and microglia activation. In addition, SPJ significantly decreased the protein levels of inflammatory related factors such as iNOS, COX-2 and IL-1 β , and inhibited the activation of NLRP3 inflammasome including NLRP3, ASC and Caspase-1. Thus, SPJ could improve the inflammatory response of brain tissue induced by HFFD, and its underlying mechanism might related to inhibition of the activation of NLRP3 inflammasome, leading to reduced expression levels of inflammatory factors.

Key words: total saponins of *Panax japonicus* C. A. Mey.; high-fat-high-fructose diet; inflammation; NLRP3 inflammasome

收稿日期: 2018-03-07

基金项目: 三峡大学学位论文培育基金项目资助; 国家自然科学基金资助项目(81374001); 三峡大学重点实验室开放基金(2016KXN05)

作者简介: 王东帆(1990-), 女, 研究生, 研究方向: 中药药理学

通讯作者: 王婷(1979-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 中药药理学

随着人类生活水平的不断提高,人们日常食用的食物中含有大量的糖和脂肪等高能量成分,高脂高糖饮食在人们饮食结构中占有的比例成分越来越大,人们所熟知的是长期的高脂高糖饮食会导致肥胖、糖尿病和脂肪肝等代谢综合征疾病的高发病率。然而,高能量饮食也会对中枢神经系统产生较大的影响。据报道,长期高能量饮食可引起中枢神经系统病变,如产生阿尔兹海默症,认知功能障碍和抑郁症等神经退行性疾病;而中枢神经系统病变伴随着神经炎症的发生^[1,2]。大量研究结果表明,高脂高糖饮食可诱导脑组织炎症反应的发生。如高脂高糖饮食可导致小鼠海马组织结构变化,使锥体细胞大量变性,并可显著增加小鼠脑组织中炎症因子表达^[3,4]。

竹节参(*Panax japonicus* Rhizoma)是五加科人参属植物竹节参(*Panax japonicus* C.A.Mey)的干燥呈竹鞭状根茎,其主要活性成分为竹节参总皂苷(Saponins of *Panax Japonicus*, SPJ)。现代药理研究表明竹节参具有良好的抗炎活性^[5],如袁丁等人研究发现竹节参总皂苷可显著对抗小鼠耳肿胀和大鼠足肿胀模型的炎症反应^[6];竹节参总皂苷可改善LPS刺激的RAW264.7细胞炎症反应^[7]。越来越多的研究表明竹节参总皂苷对中枢神经系统具有保护作用,且对神经炎症具有良好的抑制作用。Deng等人研究发现竹节参总皂苷能够显著抑制自然衰老大鼠所致的神经炎症反应^[8];另外,竹节参总皂苷对H₂O₂诱导的SH-SY5Y神经细胞损伤具有保护作用^[9]。但是,竹节参总皂苷是否对高脂高糖饮食诱导的脑组织炎症反应有调节作用尚未见相关报道。因此,本实验以高脂高糖饮食为模型,研究竹节参总皂苷对脑组织炎症反应的影响,并探讨其可能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

1.1.1 动物及饲料

雄性Balb/c小鼠,SPF级,体重18~22 g,周龄为4~6周。三峡大学实验动物中心,动物生产许可证号((SCXK)(鄂)2008-0005)。饲养于室温20~25℃、相对湿度50%~80%、明暗交替12 h/12 h环境,自由摄食饮水。高脂高糖饲料:按照53%普通饲料,20%果糖,5%胆固醇,20%猪油,1%食盐,0.25%胆酸钠的比例压制而成,并进行辐照灭菌处理。

1.1.2 药物及试剂

竹节参购于湖北恩施州宣安县椿木营竹节参种植基地,由湖北省天然产物研究与利用重点实验室邹坤

教授鉴定。根据课题组前期研究方法,取干燥竹节参药材粗粉,采用醇提法进行竹节参总皂苷的分离和纯化^[10]。鼠单抗 iNOS (sc-7271),兔单抗 ASC(sc-514414),美国 Santa cruz 公司;兔多抗 NLRP3 (ab214185),兔多抗 IL-1 β (ab9722),美国 abcam 公司;兔单抗 COX-2 (#12282),兔单抗 β -actin (4970L),美国 cell signaling 公司;鼠单抗 Caspase-1 (NB100-56565),美国 novus 公司。山羊抗兔、山羊抗小鼠二抗,武汉科瑞有限公司。其它所用试剂均为分析纯。

1.1.3 主要仪器

Power Pac200 western blotting 电泳仪,美国 Bio-Rad; EG1150H 石蜡包埋机、TP1020 自动脱水机、EG1150C 超薄切片机,德国 Leica 公司; IX53 显微镜,日本 Olympus 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 模型与给药

将40只小鼠随机分为4组,即正常对照组、模型对照组、竹节参总皂苷低剂量组(16.7 mg/kg),竹节参总皂苷高剂量组(50 mg/kg),每组10只。分别给予普通饲料,高脂高糖饲料以及含相应剂量竹节参总皂苷的高脂高糖饲料,持续喂养4个月。

1.2.2 小鼠脑皮层组织 HE 染色

腹腔注射10%水合氯醛溶液麻醉小鼠,胸主动脉灌注生理盐水冲洗血液,然后灌注4%多聚甲醛,断头取脑固定于4%多聚甲醛。脱水后,石蜡包埋组织,4 μ m 切片进行 HE 染色,镜下观察皮层部位神经细胞形态变化。

1.2.3 Western Blot 检测小鼠脑皮层组织中相关蛋白的表达

检测 NLRP3 炎症小体、ASC、Caspase-1、iNOS 和 COX-2 蛋白的表达。提取小鼠脑皮层组织总蛋白,BCA 法进行蛋白定量,加入 Loading buffer 后 95℃ 变性 10 min。经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离,转膜,封闭,一抗 4℃ 过夜。加入二抗室温孵育 1 h,洗膜, ECL 显影。

1.2.4 免疫组织化学法检测小鼠脑皮层组织中 IL-1 β 和 Iba-1 蛋白的表达

小鼠脑组织切片常规脱蜡至水,高压抗原修复,3% H₂O₂ 室温 10 min 封闭内源性过氧化物酶, PBS 冲洗, 5% BSA 室温封闭 1 h, 甩去多余液体, 加一抗 4℃ 过夜。PBS 冲洗, 二抗室温孵育 1 h, PBS 冲洗, 镜下观察 DAB 显色。蒸馏水洗片, 苏木素复染, 脱水透明封片, 镜下观察。

1.3 统计分析

Western Blot 条带应用 Image J 软件进行灰度扫描分析,以样品各蛋白的灰度值与其内参 β -actin 的比值代表蛋白相对表达量。免疫组化用 Image Pro Plus 软件进行 IOD 扫描,用 SPSS 18.0 软件对实验数据进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组均数用单因素方差分析, $p < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠脑组织形态学的影响

脑组织皮层 HE 染色结果显示,正常对照组皮层神经细胞胞核清晰,仅有少量变性细胞。模型对照组皮层神经细胞排列散乱,且出现大量变性,细胞核固缩为三角形或不规则形状且呈深伊红色。给予竹节参总皂苷干预 4 个月后可明显改善神经细胞病理变化,结果如图 1 所示。

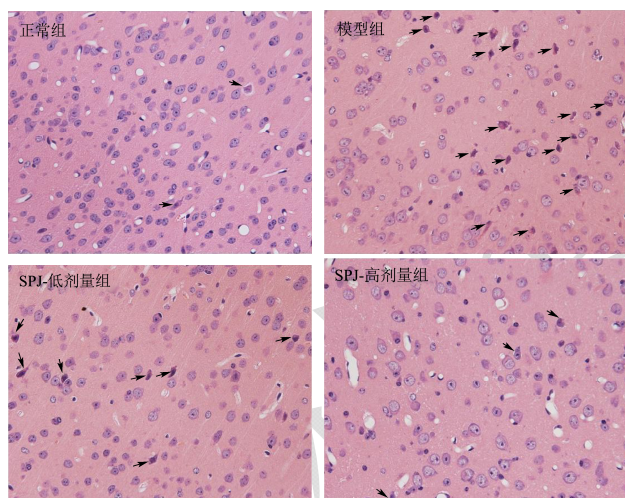


图 1 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠皮层神经细胞形态的影响 ($\times 400$)

Fig.1 Effect of SPJ on the morphology of cortical neurons in HFFD mice ($\times 400$)

2.2 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠脑皮层组织中小胶质细胞活化的影响

小胶质细胞是中枢神经系统内关键的免疫细胞,是对神经炎症免疫应答的主要神经细胞。有研究发现高脂饮食能够引起小鼠脑组织海马齿状回区小胶质细胞的活化及其数量的增多^[11], Iba-1 抗体可特异性标记小胶质细胞。本研究通过免疫组化染色标记小胶质细

胞,同样也发现高脂高糖饲料喂养的模型对照组小鼠脑皮层组织中小胶质细胞数量较正常对照组明显增多,经竹节参总皂苷的干预后,小鼠脑皮层中小胶质细胞数量显著减少。结果如图 2 所示。

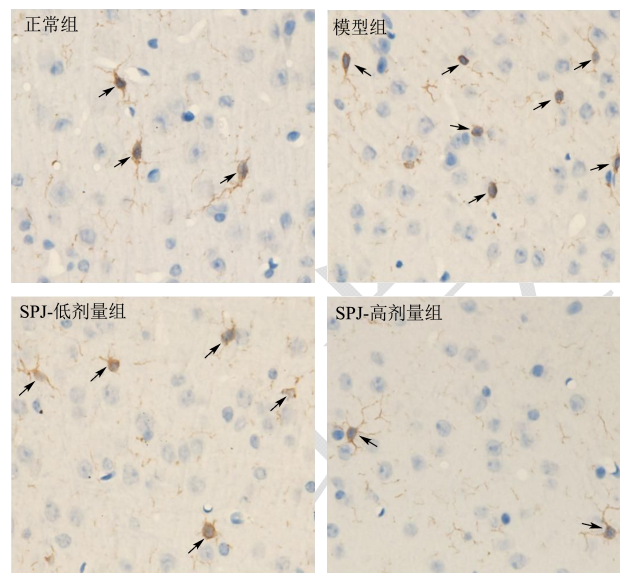


图 2 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠皮层组织中小胶质细胞活化的影响 ($\times 400$)

Fig.2 Effect of SPJ on the activation of microglia in the cortex of HFFD mice ($\times 400$)

注: 与正常对照组相比, # $p < 0.05$; 与模型对照组相比, ** $p < 0.01$ 。

2.3 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠皮层组织中炎症因子 COX-2 和 iNOS 蛋白表达影响

环氧合酶 2(cyclooxygenase, COX-2)是合成前列腺素过程中一个重要的诱导型限速酶,参与机体的炎症反应,其在正常状态下细胞内的活性极低,当炎症发生时会在神经元中呈现高表达水平。生理状态下,由神经胶质细胞表达的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)仅有少量表达,炎症发生时其活性增强并催化释放大量的 NO,产生神经毒性。这两种酶与炎症反应有密切关系。Western

blot 结果显示,与正常对照组相比,模型对照组小鼠脑皮层组织中 COX-2 和 iNOS 蛋白表达水平显著升高 ($p<0.01$ 或 $p<0.05$),竹节参总皂苷干预后可显著减少 COX-2 和 iNOS 的蛋白表达水平 ($p<0.05$ 或 $p<0.01$),结果如图 3 所示。

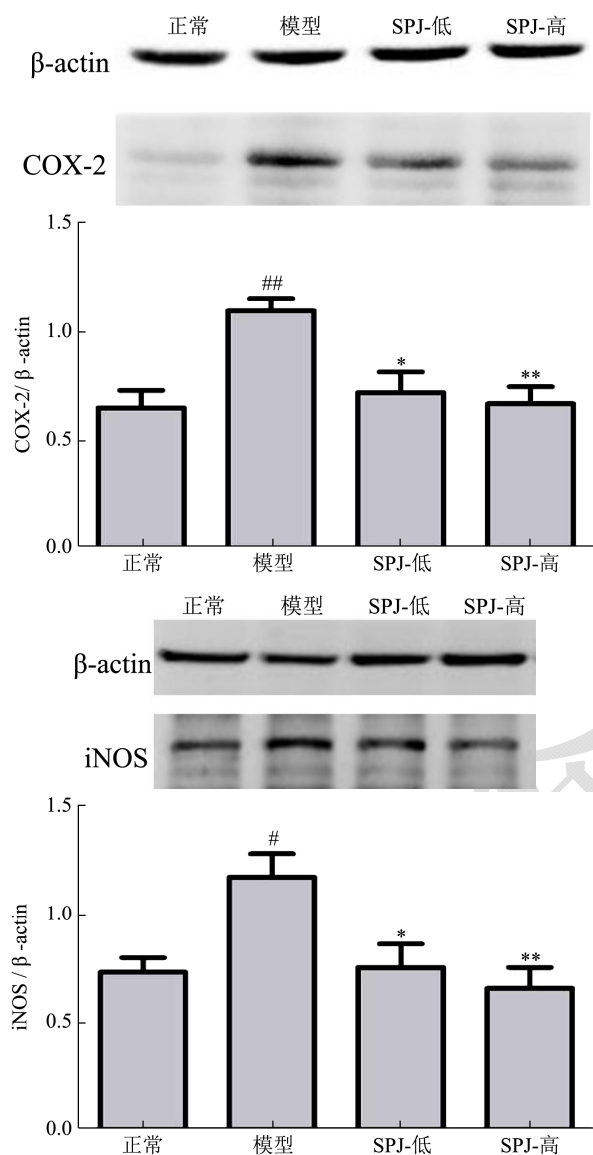


图3 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠皮层组织中炎症因子 COX2 和 iNOS 蛋白表达的影响

Fig.3 Effect of SPJ on the expression of COX2 and iNOS in the cortex of HFFD mice

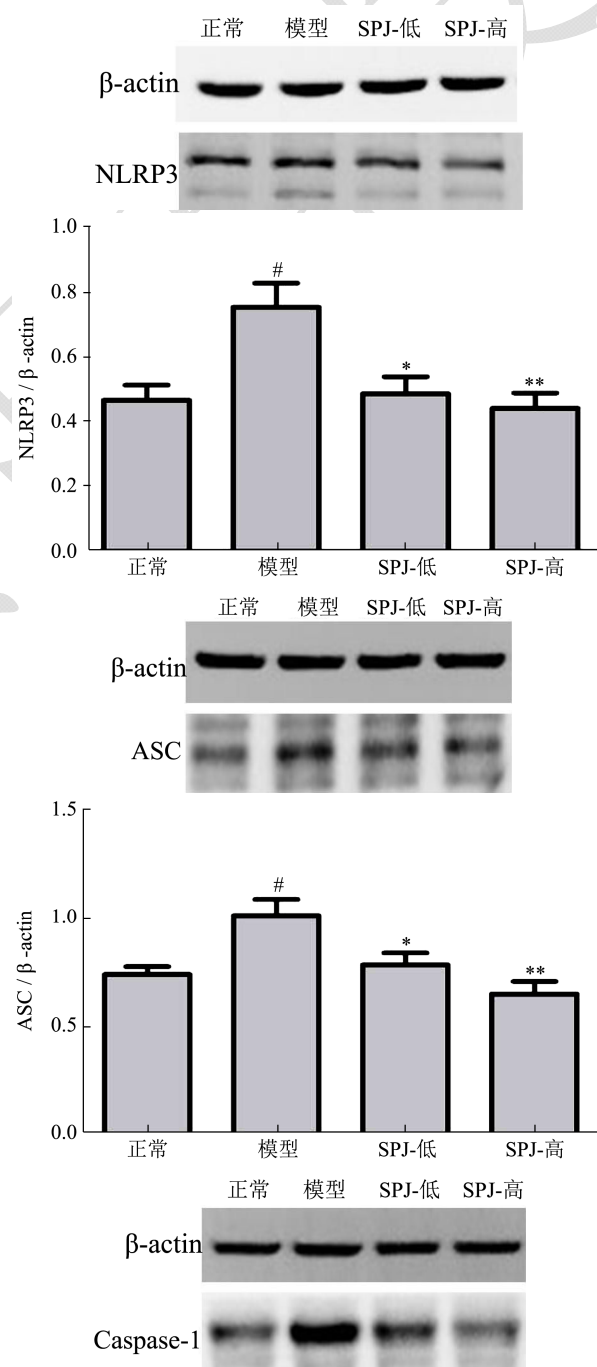
注:与正常对照组相比,[#] $p<0.05$,^{##} $p<0.01$;与模型对照组相比,^{*} $p<0.05$,^{**} $p<0.01$ 。

2.4 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠皮层组织中 NLRP3 炎症小体相关因子表达的影响

NLRP3 炎症小体是由模式识别蛋白 NLRP3,接

头蛋白即凋亡相关点状蛋白 (ASC) 和效应分子半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1) 组成,活化的 Caspase-1 能进一步促进 IL-1 β 的成熟与分泌,诱导神经炎症反应^[12]。NLRP3 炎症小体参与多种神经退行性疾病的发生与发展,与神经炎症反应关系密切。

Western blot 结果所显示,与正常的对照组相比,模型的对照组皮层的组织中 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白表达的水平均显著地升高 ($p<0.05$);竹节参总皂苷干预后可显著减少 NLRP3、ASC、Caspase-1 的蛋白表达的水平 ($p<0.05$ 或 $p<0.01$),其结果见图 4。



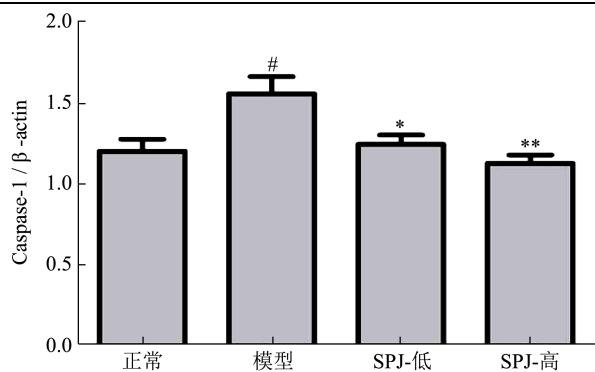


图4 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠NLRP3炎症小体相关因子表达的影响

Fig.4 Effect of SPJ on the expression of NLRP3 inflammasome in HFFD mice

注: 与正常对照组相比, [#] $p<0.05$; 与模型对照组相比, ^{*} $p<0.05$, ^{**} $p<0.01$ 。

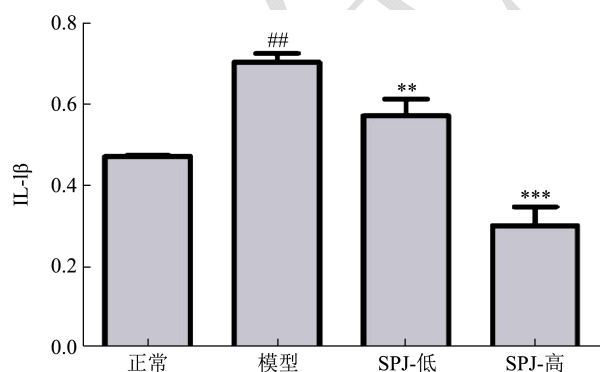
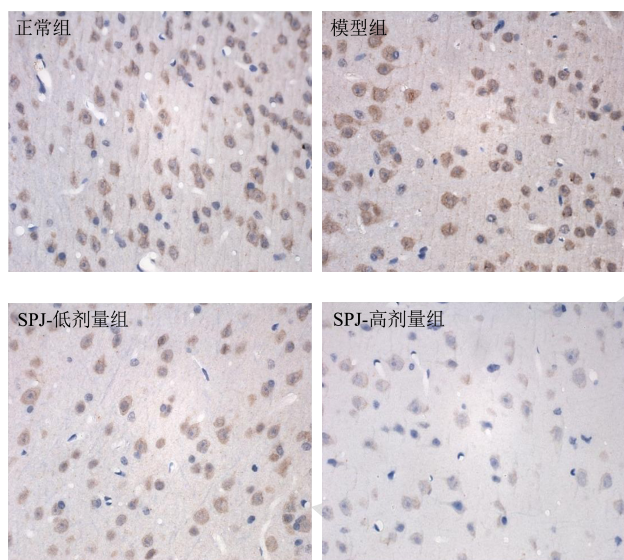


图5 竹节参总皂苷对高脂高糖饮食小鼠皮层组织中 IL-1β 表达的影响 (×400)

Fig.5 Effect of SPJ on the expression of IL-1β in the cortex of HFFD mice (×400)

注: 与正常对照组相比, ^{##} $p<0.01$; 与模型对照组相比, ^{**} $p<0.01$, ^{***} $p<0.001$ 。

IL-1β 免疫组化染色结果显示, 与正常对照组相

比, 模型对照组小鼠皮层组织 IL-1β 表达显著升高 ($p<0.01$); 竹节参总皂苷干预后可显著减少 IL-1β 的表达水平 ($p<0.01$ 或 $p<0.001$), 结果如图 5 所示。

3 讨论

小胶质细胞是中枢神经系统内关键的免疫细胞, 是对神经炎症免疫应答的主要神经细胞。高脂高糖饮食可引起小胶质细胞活化并释放炎症因子引起神经炎症反应^[13,14]。T Kaur 研究发现高脂饮食使青年雌性大鼠海马和皮层组织中小胶质细胞显著增多, 且显著上调 iNOS、COX-2、IL-1β 等炎症因子的蛋白表达水平^[15]。J Yang 等人研究发现高脂饮食 8 周小鼠下丘脑组织中小胶质细胞标记物 Iba-1 以及炎症因子 IL-1β 的蛋白表达水平显著升高, 且高脂条件下培养的 BV2 小胶质细胞中 iNOS、IL-1β 的 mRNA 水平显著升高^[16]。本研究发现, 高脂高糖饮食四个月后小鼠皮层组织中变性细胞增多, 小胶质细胞数量增加, 且炎症因子 iNOS 和 COX-2 的蛋白表达水平显著增多; 给予竹节参总皂苷干预后可显著改善小鼠脑皮层组织病理变化, 减少小胶质细胞的数量, 并减少炎症相关因子 iNOS 和 COX-2 的蛋白表达, 这提示竹节参总皂苷能减轻高脂高糖饮食诱导的小鼠脑组织炎症反应。

大量研究表明, NLRP3 炎症小体参与阿尔兹海默症、帕金森病等多种神经退行性疾病的发生发展^[17,18]。有研究发现 BV2 小胶质细胞神经炎症模型中炎症因子 IL-1β 的表达上调, 同时 NLRP3 炎症小体蛋白表达量显著升高, 给予 NLRP3 炎症小体抑制剂后, 可显著抑制 BV2 小胶质细胞的活化并减轻 LPS 所致的炎症反应^[19]。JL Sobesky^[20]研究发现短期高脂饮食可激活大鼠海马组织中的小胶质细胞, 且 NLRP3 炎症小体蛋白表达水平、IL-1β 的 mRNA 水平显著升高。邓丽丽等^[21]人研究发现竹节参总皂苷可显著下调自然衰老大鼠脑组织中 NLRP3 炎症小体及炎症因子 IL-1β 的蛋白表达水平, 发挥神经保护作用。本实验结果显示, 竹节参总皂苷能减轻高脂高糖饮食诱导的小鼠脑组织炎症反应, 进一步的机制研究发现竹节参总皂苷可显著抑制 NLRP3 炎症小体、ACS、Caspase-1 的蛋白表达, 说明竹节参总皂苷可通过抑制 NLRP3 炎症小体及其下游炎症因子的表达而抑制神经炎症反应。

4 结论

长期高脂高糖饮食使机体处于慢性炎症状态, 我们的研究发现高脂高糖饮食可引起小鼠脑组织神经炎症反应, 使皮层锥体细胞大量变性, 小胶质细胞活化, 炎症因子表达水平显著升高; 经竹节参总皂苷干预后,

高脂高糖饲养的小鼠脑组织炎症反应明显减轻,且NLRP3炎症小体及其下游炎症因子IL-1 β 的表达水平显著降低。因此我们得出结论:竹节参总皂苷可减轻高脂高糖饮食小鼠脑组织的炎症反应,其机制可能与抑制NLRP3炎症小体的活化从而减少炎症相关因子的释放有关。本研究为高脂高糖饮食导致的中枢神经系统炎症反应的防治提供了新的思路。

参考文献

- [1] Choi D K, Koppula S, Choi M, et al. Recent developments in the inhibitors of neuroinflammation and neurodegeneration: inflammatory oxidative enzymes as a drug target [J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2010, 20(11): 1531-1546
- [2] Pistell P J, Morrison C D, Gupta S, et al. Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation [J]. Journal of Neuroimmunology, 2010, 219(1-2): 25
- [3] Mi Y, Qi G, Fan R, et al. EGCG ameliorates high-fat- and high-fructose-induced cognitive defects by regulating the IRS/AKT and ERK/CREB/BDNF [J]. FASEB Journal Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2017:fj.201700400RR
- [4] Kalivarathan J, Chandrasekaran S P, Kalaivanan K, et al. Apigenin attenuates hippocampal oxidative events, inflammation and pathological alterations in rats fed high fat, fructose diet [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 89:323
- [5] 武秋爽,陈平,张庆文.竹节参化学成分、药理活性及分析方法研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(6):46-54
WU Qiu-shuang, CHEN Ping, ZHANG Qing-wen. Research progress in chemical composition, pharmacological activity and analytical methods of *Panax japonicus* [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2016, 12(6): 46-54
- [6] 袁丁,鲁科明,张长城.竹节参总皂苷抗炎作用的研究[J].湖北中医杂志,2008,30(4):7-8
YUAN Ding, LU Ke-ming, ZHANG Chang-cheng. Study on the anti-inflammatory effect of total saponins of *Panax japonicus* [J]. Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine, 2008, 30(4): 7-8
- [7] Dai Y W, Yuan D, Wan J Z, et al. Study on protective effect of total saponins of *Panax japonicus* on LPS-induced RAW264.7 cell inflammation through NF-kappaB pathway [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2014, 39(11): 2076-2080
- [8] Deng L L, Yuan D, Zhou Z Y, et al. Saponins from *Panax japonicus* attenuate age-related neuroinflammation via regulation of the mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappa B signaling pathways [J]. Neural Regeneration Research, 2017, 12(11): 1877-1884
- [9] Deng L L, Wan J Z, Yuan D, et al. Protective effects of total saponins from *Panax japonicus* on H₂O₂ induced injury via mitochondria pathway in SH-SY5Y cells [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2015, 38(8): 1690
- [10] 何毓敏,鲁科明,袁丁,等.竹节参总皂苷的制备工艺及含量测定[J].中国中药杂志,2008,33(22):2607-2611
HE Yu-min, LU Ke-ming, YUAN Ding, et al. Preparation technology and content determination of total saponins of *Panax japonicus* [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2008, 33(22): 2607-2611
- [11] Carey A N, Gildawie K R, Rovnak A, et al. Blueberry supplementation attenuates microglia activation and increases neuroplasticity in mice consuming a high-fat diet [J]. Nutritional Neuroscience, 2017, 1: 1
- [12] Coll R C, Laj O, Schroder K. Questions and controversies in innate immune research: what is the physiological role of NLRP3? [J]. Cell Death Discovery, 2016, 2: 16019
- [13] Argente-Arizón P, Guerra-Cantera S, Garcia-Segura L M, et al. Glial cells and energy balance [J]. Journal of Molecular Endocrinology, 2016, 58(1): R59
- [14] S Tapia-González, Lhav M García-Segura, M Tena-Sempere, et al. Activation of microglia in specific hypothalamic nuclei and the cerebellum of adult rats exposed to neonatal overnutrition [J]. Journal of Neuroendocrinology, 2011, 23(4): 365-370
- [15] Kaur T, Kaur G. Withania somnifera as a potential candidate to ameliorate high fat diet-induced anxiety and neuroinflammation [J]. Journal of Neuroinflammation, 2017, 14(1): 201
- [16] Yang J, Kim C S, Tu T H, et al. Quercetin protects obesity-induced hypothalamic inflammation by reducing microglia-mediated inflammatory responses via HO-1 induction [J]. Nutrients, 2017, 9(7): 650
- [17] Dansokho C, Heneka M T. Neuroinflammatory responses in Alzheimer's disease [J]. Journal of Neural Transmission, 2017, 608-621: 1-9
- [18] Li D, Yang H, Ma J, et al. MicroRNA-30e regulates neuroinflammation in MPTP model of Parkinson's disease by targeting Nlrp3 [J]. Human Cell, 2017, 6: 1-10
- [19] 潘杨.NLRP3炎症小体在帕金森病神经炎症中的作用及治疗学意义研究[D].南京:南京医科大学,2016
PAN Yang. Role of NLRP3 inflammasome in the

- neuroinflammation of Parkinson 's disease and its therapeutic significance [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2016
- [20] Sobesky J L, Barrientos R M, De May H S, et al. High-fat diet consumption disrupts memory and primes elevations in hippocampal IL-1 β , an effect that can be prevented with dietary reversal or IL-1 receptor antagonism [J]. *Brain Behavior & Immunity*, 2014, 42: 22
- [21] 邓丽丽,王佳文,袁丁,等.竹节参总皂苷通过 NLRP1 和 NLRP3 炎症小体途径减轻衰老大鼠神经细胞凋亡的作用研究[J].*中草药*,2017,48(23):4941-4951
- DENG Li-li, WANG Jia-wen, YUAN Ding, et al. Effect of *Panax japonicus* saponins on neuronal apoptosis in aging rats through NLRP1 and NLRP3 inflammasome [J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2017, 48(23): 4941-4951