

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.22.017

化痰祛痰方对高脂血症大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因的影响

张妮, 贾连群^{*}, 杨关林, 宋囡, 王志丹, 马艺鑫, 王俊岩, 曹媛

(辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室/辽宁省中医转化医学研究中心, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79 号, 110847)

摘要 目的 探讨化痰祛痰方治疗高脂血症的可能作用机制。方法 30 只 SD 大鼠随机分为空白对照组、高脂血症组、化痰祛痰组, 每组 10 只。采用高脂饲料喂饲法制备高脂血症模型后, 化痰祛痰组予化痰祛痰方煎剂 10 ml/(kg·d), 空白对照组、高脂血症组给予等体积的磷酸盐缓冲生理盐水灌胃。30 天后检测大鼠血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 含量, HE 及油红 O 染色观察肝脏形态变化及肝脏脂质沉积, PCR array 筛选大鼠肝脏自噬小体形成信号通路的相关差异基因, Realtime PCR 检测泛素样结合通路 Atg12-Atg5 通路和 LC3-PE 通路上的相关基因 mRNA 的表达水平。结果 高脂血症组大鼠肝细胞脂质沉积, 胞浆内见脂肪空泡; 化痰祛痰组大鼠肝脏脂质减少。与空白对照组比较, 高脂血症组血清 TC、LDL-C 水平显著升高、HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与高脂血症组比较, 化痰祛痰组血清 TC、LDL-C、HDL-C 水平均显著改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。PCR array 结果显示, 在参与自噬小体形成的基因中三组比较发生差异性改变的基因有 10 个。与空白对照组比较, 高脂血症组 Atg1611、Atg3、Atg4c、Atg5 基因 mRNA 表达水平均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与高脂血症组比较, 化痰祛痰组 Atg1611、Atg3、Atg4c 基因 mRNA 表达水平均显著上升 ($P < 0.05$)。结论 化痰祛痰方可能通过调节高脂血症大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因 Atg1611、Atg3、Atg4c、Atg5 mRNA 的表达, 从而改善高脂血症大鼠肝脏脂质损伤。

关键词 高脂血症; 化痰祛痰方; 自噬小体; 信号通路; 基因

高脂血症是机体脂质代谢异常的病理表现, 是机体多系统疾病的重要危险因素, 可引发动脉粥样硬化、心室重塑、心脏肥大、心功能障碍、糖尿病及其并发症、腔隙性脑梗死等临床高危疾病^[1]。肝脏作为人体内新陈代谢最活跃的器官之一, 在机体脂质代谢过程中发挥着重要的生物学作用。研究发现, 自噬是经典的细胞内能量代谢和自我更新机制, 在生物体细胞生长发育和维持机体稳态过程中发挥重要作用^[2]。自噬小体形成亦是自噬现象发生的重要生物学过程。高脂血症属于中医学“痰浊”“血瘀”范畴^[3]。本文以自噬小体形成为切入

点, 观察化痰祛痰方对高脂血症大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因的影响, 探讨化痰祛痰方对高脂血症大鼠干预的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠 30 只, 6 周龄, 体重 (200 ± 10) g, 由辽宁长生生物技术有限公司提供, 实验动物许可证号: SYXK (辽) 2013-0009。动物饲养于辽宁中医药大学实验动物中心, SPF 级, 环境温度 (22 ± 1) °C, 湿度 (50 ± 5) %, 自然光照, 正常饲料喂饲, 自由饮食饮水, 适应性喂养 7 天后进入实验阶段。

1.2 药物、试剂与仪器

化痰祛痰方由黄芪 20 g、党参 15 g、绞股兰 15 g、茯苓 15 g、丹参 15 g、川芎 10 g、法半夏 10 g、石菖蒲 10 g、郁金 10 g 组成, 以上药材均购

基金项目: 辽宁省高等学校优秀人才支持计划 (LR2015041); 辽宁省科学技术计划 (2014225004); 辽宁省自然科学基金 (2015020394); 辽宁中医药大学 2015 年度大学生创新创业训练计划 (201510162000000)

* 通讯作者: jllq-8@163.com, (024) 31207358

于辽宁中医药大学附属医院。药材浸泡 30 min 后,武火煮沸,文火煎煮 20 min,过滤汤液,反复煎 3 次,合并滤液制成水煎剂,1 ml 含生药量 1.2 g,4℃ 冷藏备用。高脂饲料配方: 73.3% 基础饲料,1.5% 胆固醇,8% 花生油,6% 蛋黄粉,6% 蔗糖,1% 谷氨酸钠,0.2% 胆盐,0.4% 甲基硫氧嘧啶,购于南京协同生物技术有限公司。总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 试剂盒 (批号: 0113011, 四川迈新生物技术有限公司); HE 染色液 (批号: C0105, 碧云天生物技术有限公司); 油红 O (批号: G1260, 美国 Sigma 公司); Trizol 试剂盒 (批号: D9108A, 日本 TaKaRa 公司); 氯仿 (批号: T10110801, 国药集团化学试剂有限公司); 二乙基焦炭酸酯水 (DEPC, 批号: 57F001100, 北京鼎国昌盛生物技术有限公司); 异丙醇 (批号: HG/T2892-2010, 天津博迪化工股份有限公司); Qiagen RT² First Strand kit (批号: 330401)、Qiagen RT² SYBR Green ROX qPCRkit (批号: 330522)、Qiagen Rat Autophagy PCR Array (批号: PARN-0804Z) 试剂盒均购自德国 Qiagen 公司。BX51-WIF 荧光显微镜 (日本奥林巴斯公司); 7500 Real-Time PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司); Veriti 96 孔热循环仪 (美国 Applied Biosystems 公司); TBA-420FR 全自动生化分析仪 (日本东芝公司); Nano2000 型超微量紫外分光光度计 (德国赛默飞世尔科技有限公司)。

1.3 动物分组、造模及给药

30 只 SD 大鼠采用随机数字表法分为空白对照组、高脂血症组、化痰祛痰组,每组 10 只。空白对照组予普通大鼠饲料喂饲,高脂血症组、化痰祛痰组予高脂饲料喂饲^[4-5],连续 60 天建立高脂血症模型。然后化痰祛痰组给予化痰祛痰方煎剂 10 ml/(kg·d),每日 1 次。空白对照组、高脂血症组每天给予等体积的磷酸盐缓冲生理盐水 (PBS) 灌胃。各组均灌胃 30 天。

1.4 标本采集

取材前禁食 12 h,不禁水,称体重,10% 水合氯醛 2.5 ml/kg 麻醉,腹主动脉取血 5~10 ml,静置 1~2 h,3000 r/min 离心 30 min,分离血清,取上清液,4℃ 保存。每组选取 6 只大鼠取肝组织,用 4% 多聚甲醛固定及冷冻。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 血脂检测 用全自动生化分析仪检测大鼠

血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 含量。

1.5.2 肝脏病理形态学观察 大鼠肝组织用 4% 多聚甲醛固定及冷冻 24 h,按苏木素-伊红 (HE) 染色常规方法进行。70%~100% 梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片 (切片厚度为 5 μm)、贴片、烤片后,用二甲苯脱蜡、70%~100% 梯度酒精复水、苏木精染色、70% 盐酸酒精分色、伊红复染后,再用 70%~100% 梯度酒精脱水、二甲苯透明,中性树胶封片石蜡包埋,荧光显微镜下观察大鼠肝组织形态。

1.5.3 油红 O 染色观察肝脏脂质沉积 肝脏样本制备冰冻切片 (6 μm),切片干燥后用 50% 乙醇水洗,油红 O 染色 8 min,50% 乙醇分化,自来水终止分化,苏木素复染,自来水反蓝,甘油明胶封片。荧光显微镜下观察大鼠肝组织脂质沉积情况。

1.5.4 PCR array 技术检测大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因 mRNA 表达 每组选取 3 只大鼠。取 100 mg 肝脏组织液氮研磨后加入 1 ml Trizol 裂解,转移至 1.5 ml 离心管中,加入 0.2 ml 氯仿,4℃ 13 500 r/min 离心 5 min,吸取上层水相,加等量的异丙醇沉淀 RNA,4℃ 13 500 r/min 离心 10 min,缓慢加入 -20℃ 的 75% 乙醇洗涤,4℃ 13 500 r/min 离心 5 min,空气风干后加入 DEPC 水溶解。超微量紫外分光光度计测定 260 nm 及 280 nm OD 值,计算 RNA 的浓度和纯度。取 0.5 μg RNA 用于 RT-PCR,按照 PCR array 试剂盒说明操作。采用^{ΔΔ}Ct 法进行数据统计分析,应用网站 <http://pcrdataanalysis.sabiosciences.com/pcr/arrayanalysis> 的 PCR 数据分析系统进行结果分析。

1.5.5 Realtime PCR 检测大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关兴趣基因 mRNA 表达水平 根据 PCR array 的筛选结果选取自噬小体形成过程中两条关键的泛素样结合通路 Atg12-Atg5 通路和 LC3-PE 通路上的相关基因即兴趣基因加以验证,按上述方法提取总 RNA,逆转录成 cDNA 模板,采用 SYBR Green 进行实时荧光 PCR。引物序列: Atg16l1, 上游: ATCTTTGGGAGACGCTCTGTC; 下游: ACTGCATTGACCTCTCCGTC, 产物长度 140 bp。Atg3, 上游: GTGGCAGCTGGAGATCACTT; 下游: ACACCGCTTGATGATGGAA, 产物长度, 138bp。Atg4c, 上游: CTTCGGAGTCCTGTGC-TACG; 下游: GTACTTCTCCACTCCGCCAG, 产物长度, 188bp。Atg5, 上游: TGTGATCCCCG-TAGACCCAA; 下游: AAACCACACGTCTCGAAG-

CA, 产物长度, 170bp。GAPDH, 上游: GTTAC-CAGGGCTGCCTTCTC; 下游: ACCAGCTTCCCAT-TCTCAGC, 产物长度, 152bp。反应参数为 95℃ 30s, 1 个循环; 95℃ 5s, 55℃ 10s, 40 个循环反应。将标准品进行倍比稀释后与待测样品同时进行反应, 制作标准曲线, 根据 Ct 值计算出待测样品目的基因及管家基因的起始浓度, 实验重复 3 次。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件处理, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析方法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血脂指标比较

表 1 示, 与空白对照组比较, 高脂血症组血清 TC 及 LDL-C 水平显著升高、HDL-C 水平显著降低 (P < 0.01), TG 水平未发生显著改变 (P > 0.05); 与高脂血症组比较, 化瘀祛痰组血清 TC、LDL-C、HDL-C 水平均显著改善 (P < 0.05 或 P < 0.01); TG 水平未发生显著改变 (P > 0.05)。

2.2 各组大鼠肝脏病理形态学及脂质沉积情况

图 1 示, HE 染色显示, 空白对照组大鼠肝细胞索排列正常, 肝细胞形态正常, 核圆、大、居中, 胞浆内无脂滴蓄积, 小叶内无炎症细胞浸润; 高脂血症组大鼠肝脏脂肪变性明显, 肝细胞肿大变

圆, 胞浆疏松, 内含大的脂肪滴, 部分细胞可见细胞核挤向胞膜, 细胞浆内可见大小不等的圆形脂肪空泡和炎性细胞; 化瘀祛痰组大鼠肝脂肪变性的程度降低, 脂质空泡的数量减少, 肝细胞体积减小。油红 O 染色显示, 空白对照组大鼠肝脏细胞边缘清晰, 胞浆丰富, 细胞内未见红色脂滴; 高脂血症组大鼠肝细胞内呈现油红着色, 脂滴增多, 呈弥漫性; 化瘀祛痰组肝细胞脂滴的数量明显减少。

2.3 各组大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因 mRNA 表达的 PCR array 技术检测结果

芯片上包含 28 个与肝脏自噬小体形成相关的基因, 其中与空白对照组比较, 高脂血症组发生改变的基因共 16 个, 分别为 Atg16l1、Atg16l2、Atg3、Atg4c、Atg5、Atg9a、Atg12、Becn1、Psen1、

表 2 各组大鼠肝脏差异性表达的基因 (变化倍数)

基因	高脂血症组/空白对照组	化瘀祛痰组/高脂血症组
Atg16l1	-13.5646	20.2147
Atg3	-4.1324	5.3931
Atg4c	-9.8134	5.8403
Atg5	-11.0880	10.8072
Becn1	-5.0313	5.0069
Psen1	-7.8429	5.2654
Park7	-16.7969	11.5805
Rab24	-4.5523	4.9548
Tm9sf1	-7.2370	4.9335
Ulk1	-9.6812	5.7022

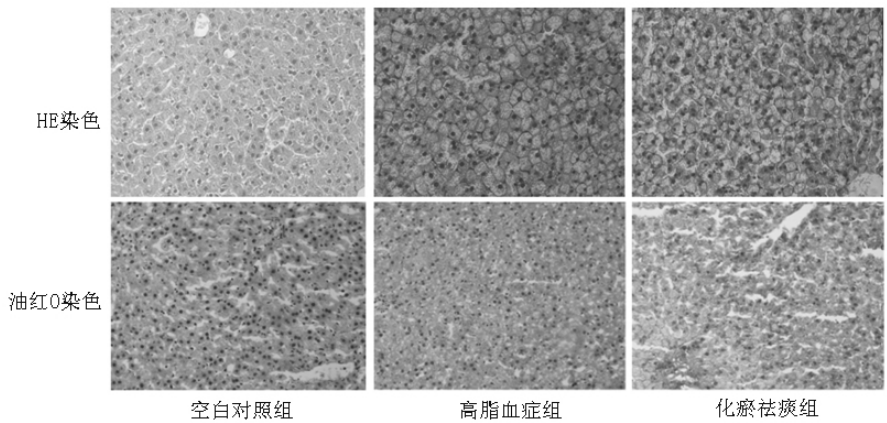


图 1 各组大鼠肝脏病理形态及脂质沉积图 (×200)

表 1 各组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 含量比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
空白对照组	10	1.40 ± 0.18	0.60 ± 0.18	1.00 ± 0.26	0.56 ± 0.08
高脂血症组	10	2.38 ± 0.36*	0.64 ± 0.19	1.39 ± 0.11*	0.39 ± 0.05*
化瘀祛痰组	10	1.52 ± 0.13 ^{△△}	0.53 ± 0.25	1.10 ± 0.25 ^{△△}	0.47 ± 0.09 [△]

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; 与空白对照组比较, * P < 0.01; 与高脂血症组比较, [△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01

表 3 各组大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因 mRNA 表达水平 Realtime PCR 检测结果比较 (β -actin, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Atg16l1	Atg3	Atg4c	Atg5
空白对照组	3	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0	1.00 $\pm$ 0
高脂血症组	3	0.39 $\pm$ 0.09 [*]	0.41 $\pm$ 0.07 ^{**}	0.38 $\pm$ 0.08 ^{**}	0.41 $\pm$ 0.11 ^{**}
化瘀祛痰组	3	0.67 $\pm$ 0.14 [△]	0.64 $\pm$ 0.09 [△]	0.66 $\pm$ 0.15 [△]	0.65 $\pm$ 0.14

注: 与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与高脂血症组比较, $\Delta P < 0.05$

Park2、Park7、Rb1cc1、Rab24、Tm9sf1、Ulk1、Wipi1; 与高脂血症组比较, 化瘀祛痰组发生改变的基因有 11 个, 分别为 Atg16l1、Atg3、Atg4b、Atg4c、Atg5、Becn1、Psen1、Park7、Rab24、Tm9sf1、Ulk1。表 2 示, 各组同时发生改变的基因有 10 个。

2.4 各组大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因 mRNA 表达水平 Realtime PCR 检测结果比较

表 3 示, 与空白对照组比较, 高脂血症组 Atg16l1、Atg3、Atg4c、Atg5 基因 mRNA 表达水平均显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与高脂血症组比较, 化瘀祛痰组 Atg16l1、Atg3、Atg4c 基因 mRNA 表达水平均显著增加 ($P < 0.05$), Atg5 基因 mRNA 表达未发生明显改变 ($P > 0.05$)。

3 讨论

高脂血症是多种临床常见疾病的重要危险因素, 亦是诱发临床高危疾病增加死亡率的独立因素^[4]。临床中高脂血症主要分为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症以及新出现的高低密度脂蛋白血症, 即高脂血症患者存在血清 TC、TG 或 LDL-C 水平增高, HDL-C 水平下降^[5]。本研究结果显示, 高脂血症组大鼠血脂水平发生异常改变, 说明造模成功; 与高脂血症组相比, 化瘀祛痰组大鼠血脂水平发生明显改善, 说明化瘀祛痰方能够降低高脂血症大鼠血脂水平。肝脏病理形态学及油红 O 染色结果表明, 化瘀祛痰方能够使大鼠肝脏组织脂质空泡数量减少, 肝细胞体积减小, 肝细胞脂滴数量减少, 说明化瘀祛痰方可在一定程度上改善高脂血症大鼠肝脏脂质损伤。

本研究采用 Rat Autophagy PCR Array 芯片, 该芯片上包含 28 个与肝脏自噬小体形成相关的基因, 其中各组比较发生显著差异性改变的基因共 10 个: Atg16l1、Atg3、Atg4c、Atg5、Becn1、Psen1、Park7、Rab24、Tm9sf1、Ulk1。根据该结果, 我们选取自噬小体形成过程中两条关键的泛素样结合通路 Atg12-Atg5 通路和 LC3-PE 通路上的相关基因, 采用 Realtime PCR 技术进行验证, 其结果与 PCR

array 检测的结果基本一致。

目前研究发现, 在分子水平上有很多蛋白参与自噬小体的形成^[6], 其中最主要的两类蛋白是泛素样蛋白 LC3 家族和自噬相关蛋白 (autophagy related protein, Atg) 家族, 其生物学过程涉及到两条泛素样结合通路 Atg12-Atg5 通路和 LC3-PE 通路^[6-10]。Atg 是一类自噬组成蛋白, 参与调节自噬启动和自噬小体的形成等过程^[11]。其中 Atg12、Atg5、Atg16l1、Atg7、Atg10 是参与 Atg12-Atg5 通路的相关基因, LC3、LC3-I、LC3-II、PE、Atg4、Atg7、Atg3 是参与 LC3-PE 通路的相关基因。本研究结果发现, 在上述两条泛素样结合通路的相关基因中, 高脂血症组 Atg16l1、Atg3、Atg4c、Atg5 基因 mRNA 水平均较空白对照组明显降低, 说明高脂血症大鼠肝脏自噬小体形成受到抑制, 肝脏自噬水平降低。化瘀祛痰组 Atg16l1、Atg3、Atg4c 基因 mRNA 水平明显增高, Atg5 虽然无明显差异, 但呈增高趋势, 说明化瘀祛痰方可能通过升高 Atg12-Atg5 通路上的 Atg16l1 和 Atg5 基因 mRNA 水平, 以及 LC3-PE 通路上的 Atg3、Atg4c 基因 mRNA 水平, 进而促进 Atg16l1-Atg5-Atg12 复合体的形成, 升高高脂血症大鼠肝脏自噬水平。

综上所述, 化瘀祛痰方可能通过调节高脂血症大鼠肝脏自噬小体形成信号通路相关基因 Atg16l1、Atg3、Atg4c、Atg5 mRNA 的表达, 从而改善高脂血症大鼠肝脏脂质损伤。然而, 自噬是动态的发生发展过程, 脂质代谢与自噬的关系十分复杂, 高脂血症大鼠肝脏自噬的演变会因时间空间的不同而发生截然不同的改变, 药物干预后其真正发挥的作用是否有益于机体生理机能的恢复仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] ZHANG F, JIA Z, GAO P, et al. Metabonomics study of atherosclerosis rats by ultra fast liquid chromatography coupled with ion trap-time of flight mass spectrometry [J]. Talanta, 2009, 79(3): 836-844.
- [2] TIWARI RV, PARAJULI P, SYLVESTER PW. Synergistic anticancer effects of combined γ -tocotrienol and oridonin and treatment is associated with the induction of autophagy

- Ⅱ. Mol Cell Biochem, 2015, 408(1/2): 123-137.
- Ⅲ 王捷频,王四旺,王剑波,等. 痰浊、血瘀与高脂血症的关系 Ⅲ. 陕西中医,2009,30(9): 1271.
- Ⅳ 朱美林,贾连群,陈阳,等. 基于 PCR array 技术探讨高脂血症大鼠肝脏 AS 信号通路相关基因 mRNA 表达 Ⅳ. 遵义医学院学报,2015,38(1): 37-40.
- Ⅴ 刘小美,方肇勤,潘志强,等. 不同高脂饲料致高脂血症大鼠模型的比较及评价 Ⅴ. 陕西中医,2008,29(12): 1680-1682.
- Ⅵ DAIMON M, OIZUMI T, KAMEDA W, et al. Association of treatment for hyperlipidemia with decreased total mortality in Japanese individuals: the Yamagata (Takahata) Study Ⅵ. J Atheroscler Thromb, 2015, 22(10): 1030-1039.
- Ⅶ 谢英,和渝斌,张世新,等. 降脂通络软胶囊联合阿托伐

- 他汀钙片治疗混合型高脂血症的临床研究 Ⅶ. 中国中西医结合杂志,2014,34(9): 1059-1063.
- Ⅷ 刘虹,邵荣光. 自噬在肿瘤发生与发展过程中的调节作用 Ⅷ. 药理学,2016,51(1): 23-28.
- Ⅸ OTOMO C, METLAGEL Z, TAKAESU G, et al. Structure of the human ATG12 ~ ATG5 conjugate required for LC3 lipidation in autophagy Ⅸ. Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(1): 59-66.
- Ⅹ MARTINEZ J, MALIREDDI RK, LU Q, et al. Molecular characterization of LC3-associated phagocytosis reveals distinct roles for Rubicon, NOX2 and autophagy proteins Ⅹ. Nat Cell Biol, 2015, 17(7): 893-906.
- Ⅺ RABINOWITZ JD, WHITE E. Autophagy and metabolism Ⅺ. Science, 2010, 330 (6009): 1344-1348.

Impact of Huayu Qutan Decoction (化痰祛瘀方) on Related Genes of Hepatic Autophagy Bodies Forming Signal Pathways of Hyperlipemia Rats

ZHANG Ni, JIA Lianqun, YANG Guanlin, SONG Nan, WANG Zhidan, MA Yixin, WANG Junyan, CAO Yuan

(Chinese Medicine Theory of Visceral Manifestations and Application Key Laboratory of Education Ministry, Liaoning University of Chinese Medicine/Chinese Medicine Translational Medicine Research Center of Liaoning, Shenyang, 110847)

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of Huayu Qutan Decoction (化痰祛瘀方) treating hyperlipemia. **Methods** Thirty rattus norvegicus (SD) rats were randomized into the blank control group, the hyperlipemia group and the Huayu Qutan group, 10 rats in each group. After hyperlipemia models were established by feeding high fat diet, the Huayu Qutan group was given Huayu Qutan Decoction solution 10 ml/(kg · d). The blank control group and the hyperlipemia group were given equivoluminal phosphate buffered saline by gavage. After 30 days, rats' serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected. Liver morphological changes and hepatic lipid deposition were examined by hematoxylin and eosin (HE) stain and oil red O stain. Related differential genes of rats' hepatic autophagy bodies forming signal pathways were screened by polymerase chain reaction (PCR) array. Realtime PCR was applied to detect the relating genes expressions in ubiquitin-like combination pathways containing Atg12-Atg5 pathway and LC3-PE pathway. **Results** There was lipid deposition in liver cells of hyperlipemia rats. Fat vacuole could be found in endochylema. Rats' liver lipid droplet was reduced in the Huayu Qutan group. Compared with the blank control group, the levels of serum TC and LDL-C in the hyperlipemia group increased significantly, while the level of HDL-C decreased ($P < 0.01$). Compared with the hyperlipemia group, the levels of serum TC, LDL-C and HDL-C in the Huayu Qutan group were all improved ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). PCR array showed that 10 genes in the genes which participated in the formation of autophagy bodies changed differently by comparison among the three groups. Compared with the blank control group, the expression levels of Atg16l1、Atg3、Atg4c、Atg5 gene mRNA in the hyperlipemia group decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the hyperlipemia group, the expression levels of Atg16l1、Atg3、Atg4c gene mRNA in the Huayu Qutan group increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Huayu Qutan Decoction might improve hyperlipemia rats' liver lipid damage by regulating hyperlipemia rats' mRNA expressions of Atg16l1, Atg3, Atg4c and Atg5, which were related genes of hepatic autophagy bodies forming signal pathways.

Keywords hyperlipemia; Huayu Qutan Decoction; autophagy body; signal pathway; gene

(收稿日期: 2016-04-20; 修回日期: 2016-07-25)

编辑: 王利芬