

PPAR α 激活可改善利福平合用异烟肼所致的大鼠肝损伤

王 莉, 宋育林, 何 雪

摘要 目的 观察过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 激动剂 (WY14643) 对利福平合用异烟肼所致肝损伤及其脂质过氧化、PPAR α mRNA、胆盐输出泵 (Bsep) mRNA 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) mRNA 表达的影响。方法 48 只 SD 雄性大鼠随机分为 3 组, 每组 16 只。正常对照组: 等量溶剂空腹灌胃处理; 模型组: 异烟肼 + 利福平各 50 mg/(kg·d) 空腹灌胃处理; WY14643 干预组: 异烟肼 + 利福平处理同模型组, 同时腹腔内注射 WY14643 1 mg/(kg·d)。正常对照组和模型组也同时腹腔内注射等量溶剂。于实验 2 周和 4 周分批处死大鼠, 检测大鼠血清肝生化指标、肝组织超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA), 观察其肝脏病理学改变, 并采用 RT-PCR 法检测 PPAR α 、Bsep、TNF- α mRNA 的表达。结果 ① 与正常对照组比较, 模型组血清总胆汁酸 (TBA)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、碱性磷酸酶 (ALP) 升高, 肝组织 MDA 升高, 肝组织 SOD 减少 ($P < 0.05$); 肝组织病理见肝细胞变性坏死及炎细胞浸润; 肝 PPAR α 、Bsep mRNA 表达明显降低, TNF- α mRNA 表达明显升高 ($P < 0.01$)。② 与模型组比较, WY14643 干预组肝组织 SOD 增加, MDA 降低 ($P < 0.05$), 肝脏病理学改善, 肝 PPAR α 、Bsep mRNA 表达明显升高, TNF- α mRNA 表达明显降低 ($P < 0.01$)。与 2 周模型组比较, WY14643 干预组血清 TBA、TBIL、DBIL 降低 ($P < 0.05$), 与 4 周模型组比较, WY14643 干预组血清 TBA 降低 ($P < 0.05$)。结论 PPAR α 激活可通过抗氧化、调节 PPAR α 、Bsep 和 TNF- α mRNA 表达, 改善利福平合用异烟肼所致的大鼠肝损伤。

关键词 PPAR α 激动剂; 肝损伤; 异烟肼; 利福平; Bsep; TNF- α ; 大鼠

中图分类号 R 575.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)08-1057-05

前期研究^[1]显示, 利福平合用异烟肼可致大鼠发生肝脂肪变性、炎细胞浸润及胆汁淤积。肝脂肪变性、胆汁淤积分别与脂质代谢紊乱、胆盐输出泵

(bile salt export pump, Bsep) 的表达量变化及功能缺失之间关系密切, 而 Bsep 受肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的影响^[2]。脂质代谢、Bsep、TNF- α 均为过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 的作用靶点, PPAR α 是核激素受体家族中一员, 其与维甲酸 X 受体相互作用而诱导一系列基因表达, 其中包括脂肪酸运输、线粒体脂肪酸氧化、分解代谢和炎症反应等相关基因^[3], 还参与调解胆汁酸的代谢^[4]。PPAR α 在利福平合用异烟肼致大鼠肝损伤中的作用尚不清楚, 该研究将探讨 PPAR α 激动剂 (WY14643) 对利福平合用异烟肼所致肝损伤的作用及其部分作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康成年 SD 大鼠, SPF 级, 48 只, 雄性, 6 周龄, 体重 150 ~ 180 g, 由安徽医科大学实验动物中心提供。

1.1.2 药物及试剂 WY14643 购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司 (批号 C0912); 异烟肼购自上海信谊药厂有限公司 (批号 130101); 利福平购自上海延安药业有限公司 (批号 120103); 大鼠血清生化检测试剂购自瑞士 Roche 公司; 蛋白测定试剂盒、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 测定试剂盒均由南京建成生物工程研究所生产; TRIzol、RT-PCR 的试剂盒、DNA Marker、Taq 酶等均为生工生物工程 (上海) 股份有限公司所生产。

1.1.3 仪器和设备 瑞士 Roche Modular DPP 全自动生化分析仪; Sartorius BS110S 型电子分析天平; PCR 反应扩增仪 (2720 美国 ABI 公司); 凝胶成像系统 (FR-980A 上海复日科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 药物制备 异烟肼和利福平分别制成浓度为 30 g/L 的灌胃液, 异烟肼直接溶于无菌生理盐水, 利福平溶于 0.5% 羧甲基纤维素钠制备的混悬液, 此混悬液由羧甲基纤维素钠直接与水混合制备

2014-04-02 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1208085MH155)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院消化内科, 安徽省消化疾病重点实验室, 合肥 230022

作者简介: 王 莉, 女, 硕士研究生;

宋育林, 男, 副教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: ylsongen@163.com

而成。

1.2.2 造模及分组 按照参考文献^[1]将大鼠适应性喂养 1 周后随机分为正常对照组、模型组、WY14643 干预组,每组 16 只。正常对照组、模型组、WY14643 干预组分别给予 0.9% 氯化钠注射液 10 ml/(kg·d)、异烟肼 50 mg/(kg·d) + 利福平 50 mg/(kg·d)、异烟肼 50 mg/(kg·d) + 利福平 50 mg/(kg·d),每日 1 次定时空腹灌胃。WY14643 干预组给予每日 1 次腹腔注射 WY14643 1 mg/(kg·d) 其余两组每日 1 次腹腔注射等量溶剂。连续用药 14 d 后,随机处死正常对照组、模型组、WY14643 干预组各 8 只大鼠,其余大鼠继续上述处理至第 28 天。

1.2.3 标本采集 大鼠处死前隔夜禁食禁水 12 h。处死前称量大鼠体重,水合氯醛腹腔麻醉,腹主动脉取血,留取血清标本, -20℃ 冻存待测;摘取大鼠肝脏并称肝脏湿重,各组切取肝左叶相同部位肝组织, 10% 福尔马林缓冲液固定,用于观察肝脏病理变化,并留取适量肝组织于冻存管,液氮中储存,待肝组织匀浆制备及总 RNA 提取。

1.2.4 观察指标及测定方法

1.2.4.1 一般情况 实验期间每 3 d 称大鼠体重 1 次,并观察其生长情况、精神状态、生活习性变化、毛色、大小便、食欲、对外界刺激的反应情况。

1.2.4.2 血清生化指标 全自动生化分析仪检测各组大鼠血清总胆汁酸 (total biliary acid, TBA)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、谷草转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)。

1.2.4.3 肝组织匀浆 SOD、MDA 的测定 采用考马斯亮蓝法测定肝组织蛋白浓度,采用羟胺法测定 SOD 活力,采用硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量。具体实验步骤参考说明书进行。

1.2.4.4 肝脏病理组织学检查 10% 福尔马林缓冲液固定的肝脏组织,常规脱水,石蜡包埋、切片、HE 染色。在光学显微镜下观察肝组织病理学改变。

1.2.4.5 大鼠肝组织 PPAR α 、Bsep、TNF- α mRNA 的测定 取 50~100 mg 组织液氮研磨至粉末状,置 1.5 ml 离心管中,加入 1 ml TRIzol 充分匀浆,氯仿提取,异丙醇沉淀,加入适量的无 RNase 水溶解,电泳检测 RNA 结果,将总 RNA 反转录成 cDNA 后进

行扩增。PCR 反应条件如下:95℃ 预变性 3 min,94℃ 变性 30 s,56℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 90 s,共 35 个循环。循环结束,最后 72℃ 延伸 8 min,降至 4℃ 结束反应,引物由上海生工生物工程有限公司合成,引物序列: β -actin: 上游 5'-CGTAAAGACCTCTATGCAACA-3',下游 5'-CGGACTCATCGTACTCCTGCT-3'; PPAR α : 上游 5'-AGGCTATCCCAGGCTTTGC-3',下游 5'-GCGTCTGACTCGGTCTTCTTG-3'; TNF- α : 上游 5'-GTCGTAGCAAACCACCAAGC-3',下游 5'-TCA-CAGAGCAATGACTCCAAAG-3'; Bsep: 上游 5'-GCA-CAGTTGCTGGGATTGG-3',下游 5'-TTGGCATAGCTCGGAGTATAAGA-3'。将 5 μ l 的 PCR 产物在 2% 琼脂糖凝胶中电泳后再用凝胶成像系统摄影。比较目的基因与 β -actin 条带的灰度值,分析目的基因的表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间定量资料比较采用方差分析,组内两两比较采用 SNK 和 LSD 检验。

2 结果

2.1 一般情况 正常对照组大鼠精神状态、食欲较好,毛色光泽尚可,无黄染,对外界刺激反应较灵敏。模型组大鼠精神状态较差,对外界刺激反应迟钝,食欲减退,毛色无光泽,脚掌及尾部呈明显橘红色,小便及大便颜色呈橘红色。WY14643 干预组大鼠精神状态稍差,但较模型组佳,食欲稍减退,毛色光泽稍差,脚掌及尾部呈橘红色,小便及大便颜色呈橘红染,但颜色较模型组清亮。

2.2 血清生化指标变化 方差分析结果显示 2 周 TBA、TBIL、DBIL、ALP、ALT、AST 水平及 4 周 TBA、TBIL、DBIL、ALP、ALT、AST 水平 F 值分别为 50.869、31.097、67.18、30.632、3.831、5.262; 12.141、46.768、31.914、17.769、0.697、0.067。与正常对照组比较,模型组大鼠血清 TBA、TBIL、DBIL、ALP 明显升高 ($P < 0.05$),ALT、AST 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 2 周模型组比较,2 周 WY14643 干预组大鼠血清 TBA、TBIL、DBIL 明显降低,但差异无统计学意义 ($P < 0.05$),ALT、AST、ALP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与 4 周模型组比较,4 周 WY14643 干预组大鼠血清 TBA 明显降低 ($P < 0.05$),TBIL、DBIL 降低,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),ALT、AST、ALP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表1 大鼠血清生化指标变化($n=8 \bar{x} \pm s$)

项目	2 周			4 周		
	正常对照组	模型组	WY14643 干预组	正常对照组	模型组	WY14643 干预组
TBA($\mu\text{mol/L}$)	27.45 $\pm$ 2.94	79.6 $\pm$ 15.65**	66.94 $\pm$ 9.79 [#]	21.46 $\pm$ 3.66	42.50 $\pm$ 12.25**	30.33 $\pm$ 7.56 [#]
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	1.60 $\pm$ 0.65	4.56 $\pm$ 0.90**	3.50 $\pm$ 0.71 [#]	0.98 $\pm$ 0.08	3.56 $\pm$ 0.63**	2.88 $\pm$ 0.86
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	0.63 $\pm$ 0.38	3.60 $\pm$ 0.49**	2.40 $\pm$ 0.65 ^{##}	0.21 $\pm$ 0.15	2.31 $\pm$ 0.61**	1.79 $\pm$ 0.71
ALT(U/L)	28.13 $\pm$ 4.26	31.25 $\pm$ 4.80	34.37 $\pm$ 4.47	41.00 $\pm$ 3.42	46.50 $\pm$ 12.42	40.13 $\pm$ 15.66
AST(U/L)	131.13 $\pm$ 8.87	138.00 $\pm$ 39.99	134.13 $\pm$ 7.26	136.25 $\pm$ 19.23	141.00 $\pm$ 34.04	137.3 $\pm$ 26.02
ALP(U/L)	158.63 $\pm$ 12.25	204.1 $\pm$ 12.19**	196.50 $\pm$ 12.91	84.00 $\pm$ 9.41	118.25 $\pm$ 18.72**	120.0 $\pm$ 10.84

与正常对照组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

表2 大鼠肝组织内MDA含量、SOD活性变化($n=8 \bar{x} \pm s$)

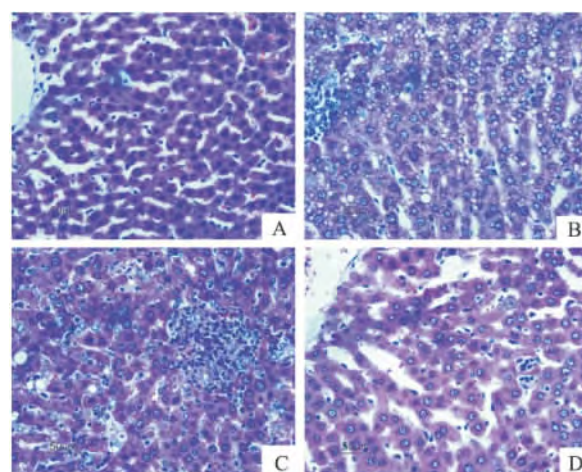
项目	2 周			4 周		
	正常对照组	模型组	WY14643 干预组	正常对照组	模型组	WY14643 干预组
MDA(nmol/mgprot)	1.65 $\pm$ 0.28	2.10 $\pm$ 0.34**	1.73 $\pm$ 0.27 [#]	1.65 $\pm$ 0.30	2.17 $\pm$ 0.44 [*]	1.78 $\pm$ 0.35 [#]
SOD(U/mgprot)	94.93 $\pm$ 9.27	71.09 $\pm$ 11.50**	84.57 $\pm$ 10.71 [#]	92.63 $\pm$ 12.59	68.50 $\pm$ 13.85**	83.98 $\pm$ 9.38 [#]

与正常对照组比较:^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与模型组比较:[#] $P<0.05$

2.3 肝组织MDA含量及SOD活性变化 方差分析结果显示2周MDA、SOD及4周MDA、SOD的 F 值分别为5.229、10.306;4.301、8.128。与正常对照组比较,模型组第2周和第4周肝组织内MDA升高,SOD降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,WY14643干预组第2周和第4周肝组织内MDA降低,SOD升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.4 肝脏形态学变化 正常对照组大鼠肝脏外观色泽暗红,被膜平滑,边缘锐利,切面光整;模型组大鼠肝脏颜色偏黄,肝脏明显肿大,被膜紧张,边缘较钝,切面油腻;WY14643干预组大鼠肝脏外观接近正常,颜色为暗红稍偏黄,肝脏无明显肿大,被膜较平滑,边缘较锐利,切面较光整。光镜下,正常对照组大鼠肝脏肝小叶结构完整,见图1A;模型组可见肝细胞不同程度的空泡变性、脂肪变性较明显,见图1B;部分小叶内可见炎细胞浸润及点状坏死,汇管区炎症明显;4周模型组以肝细胞变性坏死及炎性细胞浸润为主,见图1C;WY14643干预组大鼠肝细胞变性坏死、脂肪变性及炎细胞浸润与模型组比较均有所减轻,见图1D。

2.5 大鼠肝组织PPAR α 、Bsep、TNF- α mRNA表达 方差分析结果显示2周及4周PPAR α 、Bsep、TNF- α mRNA表达水平存在统计学差异, F 值分别为83.841、133.653、41.557;78.29、88.672、68.61。与正常对照组比较,模型组PPAR α 及Bsep mRNA表达明显降低($P<0.01$)、TNF- α mRNA表达明显增强($P<0.01$);与模型组比较,WY14643干预组

图1 各组大鼠肝脏病理学改变 HE $\times$ 400

A:正常对照组;B:2周模型组;C:4周模型组;D:4周WY14643组

PPAR α 及Bsep mRNA表达明显增强($P<0.01$)、TNF- α mRNA明显降低($P<0.01$),见图2。

3 讨论

本实验结果显示,SD大鼠给予喂养异烟肼和利福平后表现出肝细胞坏死、脂肪变性及炎性细胞浸润,同时伴有血清TBA、TBIL、DBIL、ALP升高。表明利福平合用异烟肼致肝损伤的SD大鼠模型建立成功。

PPAR α 主要在肝细胞表达,可通过调控相关基因表达,纠正肝脏脂质代谢紊乱,减轻氧化应激反应,抑制炎症因子产生和释放,减轻或阻止肝组织损伤^[3],同时参与胆汁酸的合成、转运及代谢^[4]。本研究结果显示,利福平合用异烟肼致肝损伤的同时

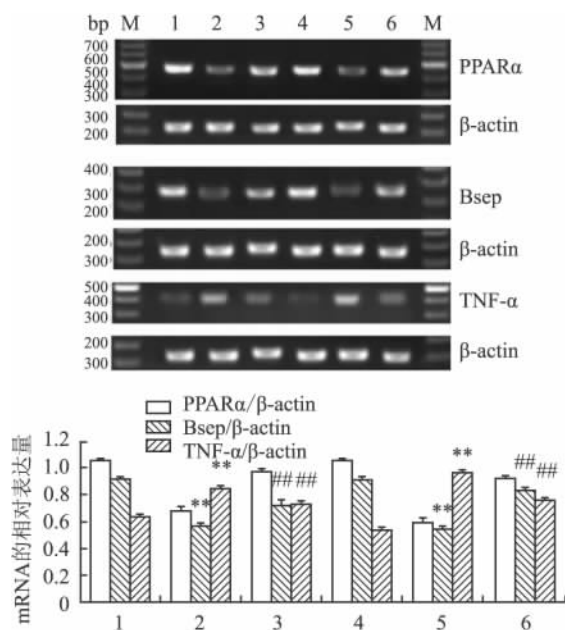


图2 各组大鼠肝细胞中 PPAR α 、Bsep、TNF- α mRNA 的表达

M: Marker; 1: 2 周正常对照组; 2: 2 周模型组; 3: 2 周 WY14643 干预组; 4: 4 周正常对照组; 5: 4 周模型组; 6: 4 周 WY14643 干预组; 与正常对照组比较: * $P < 0.01$; 与模型组比较: ### $P < 0.01$

伴有 PPAR α mRNA 表达下调, 而经过 WY14643 治疗激活 PPAR α 之后, 利福平合用异烟肼所致的肝损伤减轻, 主要表现为肝细胞坏死及炎症减轻, 脂肪变性明显减轻, 同时血清 TBA、TBIL、DBIL、ALP 降低。这些结果表明, PPAR α mRNA 表达下调在利福平合用异烟肼所致的肝损伤发病机制中起着重要的作用, 激活 PPAR α 可改善利福平合用异烟肼所致的肝损伤。

本研究结果显示: 与正常对照组比较, 模型组肝组织匀浆 MDA 含量升高、SOD 含量降低, 与前期研究^[1]结果一致。而给予 WY14643 治疗后肝组织匀浆 MDA 含量明显降低、SOD 含量明显升高, 提示 WY14643 可通过降低肝组织的氧化应激作用而减轻肝组织损伤。

Bsep 功能抑制是药物性肝损伤的机制之一^[5]。Bsep 是一种 ATP 结合盒转运体, 由 ABCB11 基因编码, 是肝细胞的毛细胆管膜上的胆汁酸外排的主要转运体, 当 Bsep 功能受损, 使胆汁酸排出障碍, 从而导致胆汁淤积^[6-7]。文献^[8]报道, 利福平致肝内胆汁淤积的机制可能与其导致肝内胆汁酸转运体 Bsep 和 Mrp2 定位改变有关。本研究结果表明, 利福平合用异烟肼可致大鼠肝脏 Bsep mRNA 表达下降。Kolouchova et al^[9]指出, 普伐他汀通过增加

Bsep mRNA 的表达而减少胆汁淤积动物的胆汁酸的血浆浓度, 同时可引起 PPAR α mRNA 表达上调。本实验 WY14643 激活 PPAR α 后, Bsep mRNA 的表达明显增加, 表明 WY14643 可能通过促进 Bsep mRNA 的表达而改善肝内胆汁淤积。

WY14643 促进 Bsep mRNA 表达的机制尚不清楚。Chen et al^[10]发现促炎因子 TNF- α 、IL-6 等的表达可减少肝组织 Bsep mRNA 的表达。本研究结果显示模型组 TNF- α mRNA 较正常对照组明显升高, 而 Bsep mRNA 表达明显下降, 而给予 WY14643 治疗后, TNF- α mRNA 表达明显降低, 同时 Bsep mRNA 表达升高, 提示 TNF- α 在这一过程中可能起到至关重要的作用。

TNF- α 是一个重要的促炎因子和免疫调节因子, TNF- α 可促进 T 细胞产生各种炎症因子, 从而促进炎症反应的发生, TNF- α 一方面具有直接的细胞毒作用, 引起肝细胞坏死, 另一方面又可引起微循环障碍导致肝细胞坏死, 同时, 还与其他炎症因子如 IL-6 相互激发, 引起级联放大反应, 进一步加重肝损伤^[11]。本研究显示给予 WY14643 处理后, 肝脏 TNF- α mRNA 的表达明显减少, 提示 WY14643 可通过降低利福平合用异烟肼所引起的炎症因子的产生, 改善利福平合用异烟肼所致的肝损伤。

综上所述, WY14643 可减轻利福平合用异烟肼所致的肝损伤, 机制可能是 WY14643 激活肝细胞 PPAR α 而降低肝组织氧化应激、上调 Bsep mRNA 表达、下调 TNF- α mRNA 的表达而起作用, 但其确切通路尚有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] 杨慧媛, 宋育林, 许建明, 等. 异烟肼利福平合用致大鼠肝损伤的实验模型[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(2): 185-9.
- [2] 白阳, 冯义朝. BSEP 的调控及其突变与胆汁淤积性肝病的关系[J]. 医学信息, 2013, 26(2): 326-7.
- [3] Kong L, Ren W, Li W, et al. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates ethanol induced steatohepatitis in mice[J]. Lipids Health Dis 2011, 10:246.
- [4] Zollner G, Wagner M, Trauner M. Nuclear receptors as drug targets in cholestasis and drug-induced hepatotoxicity[J]. Pharmacol Ther 2010, 126(3): 228-43.
- [5] Kis E, Joja E, Rajnai Z, et al. BSEP inhibition: *in vitro* screens to assess cholestatic potential of drugs[J]. Toxicol In Vitro 2012, 26(8): 1294-9.
- [6] Zhang Y, Li F, Patterson A D, et al. Abcb11 deficiency induces cholestasis coupled to impaired fatty acid oxidation in mice[J]. J

- Biol Chem 2012 287(29):24784–94.
- [7] Yoshikado T ,Takada T ,Yamamoto T , et al. Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4 [J]. Mol Pharmacol 2011 79(2):241–50.
- [8] 曹云海 陈 熙 张 程 等. 利福平对小鼠肝细胞胆汁酸转运体 Bsep 和 Mrp2 表达与定位的影响 [J]. 中国药理学通报, 2010 26(12):1581–6.
- [9] Kolouchova G ,Brackova E ,Hirsova P , et al. Pravastatin modulates liver bile acid and cholesterol homeostasis in rats with chronic cholestasis [J]. J Gastroenterol Hepatol 2011 26(10):1544–51.
- [10] Chen Y ,Song X ,Valanejad L , et al. Bile salt export pump is dysregulated with altered farnesoid X receptor isoform expression in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology 2013 57(4):1530–41.
- [11] 曾 明 王金萍 丁媛媛 等. 可舒胶囊对酒精性肝损伤大鼠血清中 NF- κ B 和 TNF- α 的影响 [J]. 东南国防医药 2013 15(1):21–3.

Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates Isoniazid and Rifampin induced liver injury in rats

Wang Li ,Song Yulin ,He Xue

(Dept of Gastroenterology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,
Key Laboratory of Digestive Disease of Anhui Province ,Hefei 230022)

Abstract Objective To observe the effects of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) agonist (WY14643) on Isoniazid and Rifampin induced liver injury in rats ,and explore its influence on the lipid peroxidation and the expression of PPAR α mRNA ,bile salt export pump(Bsep)mRNA ,tumor necrosis factor alpha(TNF- α)mRNA. **Methods** 48 male SD rats were randomly divided into 3 groups ,16 rats for each group. Normal control group was given equivalent solvent once daily. Model group was given intragastric administration of Isoniazid 50 mg/(kg · d) + Rifampin 50 mg/(kg · d). WY14643 group was given Isoniazid 50 mg/(kg · d) + Rifampin 50 mg/(kg · d) by intragastric administration and WY14643 1 mg/(kg · d) by intraperitoneal injection. The other two groups received daily intraperitoneal injection of the equivalent solvent. Every group was sacrificed respectively on day 14 and 28. The serum biochemical index of liver ,the hepatic tissue superoxide dismutase(SOD) ,malondialdehyde(MDA) were measured. The pathological changes in liver were observed. The expression of PPAR α ,Bsep ,TNF- α mRNA was detected by RT-PCR. **Results** ① Compared with normal control group ,serum total biliary acid (TBA) ,total bilirubin(TBIL) ,direct bilirubin(DBIL) ,alkaline phosphatase(ALP) in model group were significantly elevated ($P < 0.05$) ; SOD was significantly reduced ($P < 0.05$) ,MDA was significantly elevated ($P < 0.05$) ; hepatocyte necrosis ,fatty change ,inflammatory cell infiltration in rat liver of model group were observed; the expression of PPAR α ,Bsep mRNA was significantly reduced ($P < 0.01$) ,TNF- α mRNA expression was significantly elevated ($P < 0.01$). ② Compared with model group ,SOD was significantly elevated ($P < 0.05$). Hepatic tissue MDA was significantly reduced ($P < 0.05$) in WY14643 group ,the liver histological had improved. The expression of PPAR α ,Bsep mRNA was significantly elevated ($P < 0.01$) ,TNF- α mRNA expression was significantly reduced ($P < 0.01$). Compared with model group of week 2 ,serum TBA ,TBIL ,DBIL reduced in WY14643 group($P < 0.05$). Compared with model group of week 4 ,serum TBA reduced in WY14643 group($P < 0.05$). **Conclusion** Activation of PPAR α ameliorated Isoniazid and Rifampin induced liver injury through antioxidant and modulation of the expression of PPAR α ,Bsep and TNF- α mRNA.

Key words PPAR α agonist ; liver injury ; Isoniazid ; Rifampin ; Bsep ; TNF- α ; rat