

HBV 通过下调 PTEN 的表达拮抗 IFN- α 抗病毒活性

樊星语, 胡冰琪, 黄俊峰, 杨英, 刘欢欢, 张浩, 王琴, 周强, 陈礼文

摘要 目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染所致的第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因(PTEN)下调与 α -干扰素(IFN- α)抗病毒活性的相关机制。方法 在适宜条件下培养 HepG2 细胞和 HepG2.2.15 细胞,以空白载体(pcDNA3.1)和 HBV1.3 质粒分别转染 HepG2 细胞,Western blot 法检测 PTEN 蛋白质的表达;将 pcDNA3.1 和 PTEN 过表达(PTEN-OE)质粒分别瞬时转染 HepG2.2.15 细胞,化学发光法分析细胞培养上清液中 HBV 相关抗原的表达,实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)技术分析 HBV 前基因组 RNA(HBV pgRNA)表达;使用合成 RNA 双链体 poly(I:C)刺激 PTEN-OE 的细胞,qRT-PCR 技术分析 IFN- α mRNA 的表达,Western blot 法分析 JAK/STAT 信号通路中干扰素调节因子 9(IRF9)、黏病毒抗性蛋白 1(MxA)的表达。结果 瞬时表达 HBV 的 HepG2 细胞和稳定表达 HBV 的 HepG2.2.15 细胞中,PTEN 蛋白的表达降低;PTEN-OE 的 HepG2.2.15 细胞中,HBV 相关抗原及 HBV pgRNA 的表达较对照组降低,经 poly(I:C)作用后,IFN- α mRNA 水平较对照组显著升高,且 JAK/STAT 信号通路相关蛋白 IRF9、MxA 的表达增加。结论 HBV 可能通过下调 PTEN 的表达发挥拮抗 IFN- α 抗病毒活性的作用。

关键词 乙型肝炎病毒;PTEN;IFN- α ;JAK/STAT 信号通路;慢性乙型病毒性肝炎

中图分类号 R 512.6+2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)06-0953-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.06.020

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是重要的公共健康问题,感染人体后表现为急、慢性乙型肝炎,肝硬化和肝细胞癌等^[1]。尽管可使用有效的疫苗预防,但在全球范围内尚未成功根除 HBV。PTEN 是重要的抑癌基因,在人类很多癌症(如肺癌、卵巢癌、甲状腺癌、肝癌等)中发生突变或缺失,几乎一半的肝癌患者存在 PTEN 基因的缺失^[2]。有研究^[1]显示,PTEN 的磷酸酶活性正向调节干扰素

调节因子 3(IRF3)进入细胞核,发挥促进先天免疫反应作用,且此结果在 HBV 感染的细胞中得到了验证。但 HBV 感染后 IFN- α 介导的 JAK/STAT 信号通路与 PTEN 间的关系尚未完全清楚。该研究旨在分析 HBV 感染后 PTEN 下调所致的 IFN- α 的抗病毒活性变化机制,为研究抗 HBV 感染提供线索。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 HepG2 细胞、HepG2.2.15 细胞、HBV1.3 质粒、空白载体(pcDNA3.1)由安徽医科大学第二附属医院检验科留存;PTEN-OE 质粒、RNA 抽提试剂(Trizol)、引物序列购自上海生工生物公司;DMEM、0.25% 胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司;胎牛血清(FBS)、遗传霉素 G418、双抗($\times 100$ 青-链霉素溶液)、PBS 购自美国 HyClone 公司;BCA 蛋白浓度检测试剂盒购自上海碧云天生物公司;抗 PTEN、IRF9、MxA 等抗体购自英国 Abcam 公司;抗 GAPDH、山羊抗兔/鼠 IgG 抗体购自美国 Affinity 公司;LipofectamineTM 3000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司;poly(I:C)购自美国 GLP BIO 公司;ECL 底物发光试剂盒购自美国 Pierce 公司;RNA 反转录试剂盒、荧光染料 SYBR 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和转染 HepG2、HepG2.2.15 细胞采用含 10% FBS、1% 双抗的 DMEM 培养,其中 HepG2.2.15 细胞的每 100 ml 培养基中加入 320 ng 遗传霉素 G418,培养条件为 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂,待细胞生长至 90% 融合时,用胰蛋白酶消化 1~2 min,1:3 传代培养。待细胞至对数生长期,将胰蛋白酶消化的细胞均匀铺至细胞培养板,待细胞融合至 70%~80% 时使用新鲜培养基换液后进行转染。按照 LipofectamineTM 3000 试剂使用说明转染细胞,48 h 后收集细胞用于化学发光技术、qRT-PCR、Western blot 检测。

1.2.2 poly(I:C)处理细胞 HepG2.2.15 细胞转染 PTEN-OE/pcDNA3.1 质粒 36 h 后使用新鲜培养基换液,以 LipofectamineTM 3000 转染试剂向细胞中转染适量 poly(I:C),12 h 后收集细胞上清液和胞

2022-03-29 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81902056);安徽高校自然科学基金项目(编号:KJ2019A0276)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院检验科,合肥 230601

作者简介:樊星语,女,硕士研究生;

陈礼文,男,主任医师,副教授,责任作者,E-mail: chenliwen@ahmu.edu.cn

内 RNA、蛋白用于化学放光法、qRT-PCR 和 Western blot 检测。

1.2.3 HBV 相关指标定量检测 向 HepG2. 2. 15 细胞中转染 PTEN-OE 和 pcDNA3. 1 质粒,48 h 后收集细胞培养上清液,细胞上清液中乙肝表面抗原 (HBsAg)、乙肝 e 抗原 (HBeAg) 指标由雅培全自动化学发光分析仪 i4000 SR 检测。

1.2.4 qRT-PCR 实验 采用 TRIzol 法提取细胞总 RNA 进行逆转录得到 cDNA,qRT-PCR 检测 IFN-α、HBV pgRNA 的表达水平,GAPDH 作为内参。引物列表见表 1,反应条件:95 °C 预变性 2 min,95 °C 变性 15 s,55 °C 退火 15 s,72 °C 延伸 1 min。

表 1 引物序列

引物名称	序列(5'-3')
IFN-α	F:GTACTGCAGAATCTCTCCTTTCTCCT
	R:GTGTCTAGATCTGACAACCTCCCAGG
pgRNA	F:TCGGAAGCCTTAGAGTC
	R:TGCCTCGTCTCTAACA
GAPDH	F:GGAAGTGAAGGTCGGACTCAACGG
	R:CTGTGTGCATCTCTCATGGTTCAC

1.2.5 Western blot 实验 用 PBS 冲洗后各孔加含 PMSF(体积比 1 : 100)的 RIPA 裂解液,冰上裂解 30 min 后刮取细胞至 EP 管,离心(15 000 r/min,30 min,4 °C)后收集上清液并使用 BCA 法进行蛋白定量,加入 ×5 蛋白上样缓冲液,沸水中煮 10 min 后冷却。使用 SDS-PAGE (10% 分离胶 + 5% 浓缩胶)电泳分离蛋白质,蛋白信息转至 PVDF 膜后使用含 5% 脱脂牛奶的 TBST 溶液封闭 2 h,TBST 洗膜 3 次后加入一抗(抗-IRF-9 抗体:1 : 2 000;抗-MxA 抗体:1 : 1 000;抗-PTEN 抗体:1 : 1 000;抗-GAPDH 抗体:1 : 5 000)中 4 °C 振荡孵育过夜。根据一抗来源室温孵育二抗(山羊抗兔/鼠 IgG 抗体:1 : 5 000) 1 ~ 2 h,ECL 两种试剂 1 : 1 混匀后均匀滴加在膜上,使用 ECL 仪曝光显色,以 GAPDH 作为内参。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HBV 感染对 PTEN 蛋白表达的影响 HepG2 细胞同时转染 HBV1. 3 和 pcDNA3. 1 质粒,48 h 后提取蛋白,Western blot 检测 PTEN 蛋白的表达。结果显示,瞬时转染 HBV 的 HepG2 中,PTEN 蛋白的表达较对照组降低(图 1A);与 HepG2 细胞相比,稳定表达 HBV1. 3 基因组的 HepG2. 2. 15 细胞中

PTEN 蛋白的表达降低(图 1B)。因此,在 HBV 瞬时转染和稳定转染的肝癌细胞中,PTEN 蛋白表达均下调。

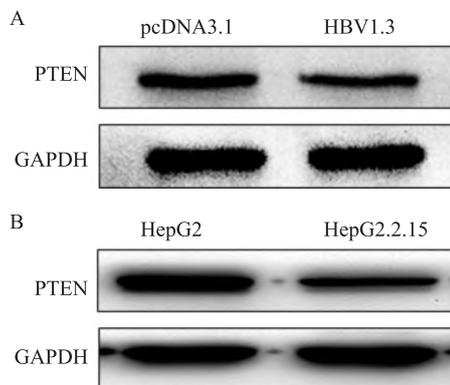


图 1 Western blot 检测瞬时转染和稳定转染 HBV 的细胞中 PTEN 蛋白的表达

A:瞬时转染 HBV 的 HepG2 中 PTEN 蛋白的表达情况;B:稳定表达 HBV1. 3 基因组的 HepG2. 2. 15 细胞中 PTEN 蛋白的表达情况

2.2 PTEN 对 HBV 表达的影响 实验结果显示,与 pcDNA3. 1 组相比,PTEN-OE 组 HBsAg、HBeAg 表达降低(图 2),差异有统计学意义($F = 83.351, P < 0.05$; $F = 396.415, P < 0.05$); PTEN-OE 组 pgRNA 表达降低(图 3),差异有统计学意义($F = 643.375, P < 0.05$),提示 PTEN 下调 HBV 相关抗原及 pgRNA 的表达。

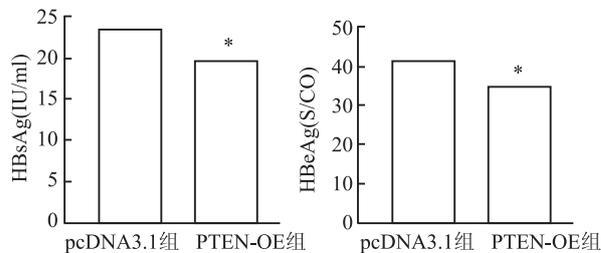


图 2 化学发光法检测 HepG 2. 2. 15 细胞转染后 HBsAg、HBeAg 的表达与空白载体 pcDNA3. 1 组比较;* $P < 0.05$

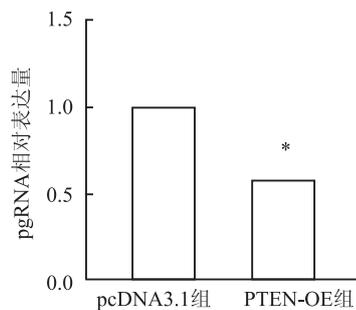


图 3 qRT-PCR 检测 HepG2. 2. 15 细胞转染后 HBV pgRNA 的表达与空白载体 pcDNA3. 1 组比较;* $P < 0.05$

2.3 PTEN 对 IFN- α 表达的影响 向 HepG2. 2. 15 细胞转染 pcDNA3. 1 和 PTEN-OE, 处理 36 h 后转染 poly(I : C) 将实验分为 4 组: pcDNA3. 1 组、pcDNA3. 1 + poly(I : C) 组、PTEN-OE 组、PTEN-OE + poly(I : C) 组。提取细胞内 RNA, qRT-PCR 技术检测细胞中 IFN- α mRNA 的表达结果显示, PTEN-OE 和 pcDNA3. 1 组 IFN- α 没有明显差异, PTEN + poly(I : C) 刺激组 IFN- α 表达水平高于 pcDNA3. 1 + poly(I : C) 刺激组 (图 4), 差异有统计学意义 ($F = 171. 549, P < 0. 05$)

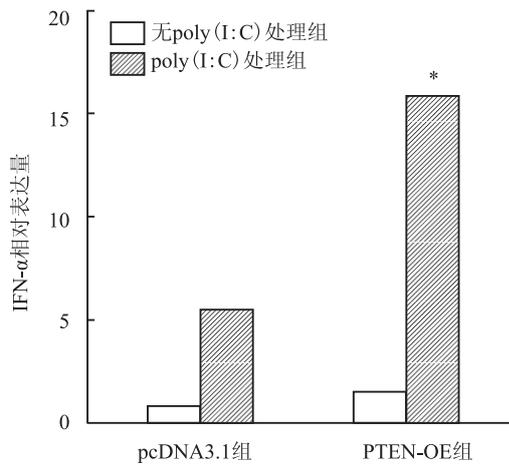


图 4 qRT-PCR 检测 HepG2. 2. 15 细胞转染和 poly(I : C) 刺激后 IFN- α mRNA 的表达
与无 poly(I : C) 处理组比较: * $P < 0. 05$

2.4 PTEN 对 MxA、IRF-9 蛋白表达的影响

Western blot 检测各组细胞中 MxA、IRF-9 蛋白表达结果显示, 与 pcDNA3. 1 组相比, PTEN-OE 的 HepG2. 2. 15 细胞中 IRF9、MxA 蛋白表达增加, 两组均使用 poly(I : C) 诱导后, PTEN-OE 组 IRF9、MxA 蛋白表达水平较空白组明显上升 (图 5)。

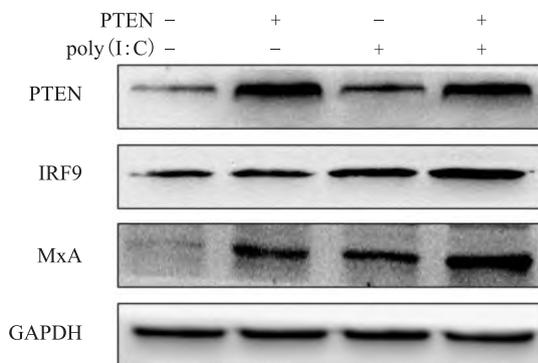


图 5 Western blot 检测 HepG2. 2. 15 细胞转染和 poly(I : C) 刺激后 IRF9、MxA 蛋白的表达

3 讨论

HBV 是一种通过血液或人体分泌物传播的 DNA 病毒, 进入宿主细胞后, 通过 HBV pgRNA 的复制, 产生松弛的环状 DNA, 最终在核内转化为共价闭合 DNA (cccDNA), 利用不同启动子, 转录 4 种 mRNA、编码 9 种病毒蛋白 (HBsAg、HBeAg、HBcAg、RT 等) 并逆转录出 HBV DNA^[3]。慢性乙型肝炎 (CHB) 是 HBV 侵犯肝脏所致的感染, 全世界有超过 2. 57 亿慢性感染者, 约 20% 的 CHB 感染者死于肝硬化、肝功能衰竭或肝细胞癌 (HCC) 的并发症, 且 HBV 感染与急慢性肝炎、肝硬化和 HCC 患者的预期寿命直接相关^[4]。尽管接种疫苗可以有效预防感染, 但目前的治疗方法只能控制和抑制病毒而不能治愈^[5], HBV 感染仍然是全球主要的健康问题之一。

PTEN 全长 200 KB, 于 1997 年由两个研究小组在研究染色体位置 10q23 时发现, 在脑、前列腺和膀胱肿瘤中显示出频繁的缺失^[6]。PTEN 的主要功能是作为磷酸肌醇磷酸酶, 通过负调节 PI3K/AKT 信号通路调节转录、翻译、细胞周期进程、诱导细胞死亡、刺激血管生成和干细胞自我更新发挥其抑癌作用^[7]。多项研究^[8-9]表明, PTEN 在 HCC 表达中降低, 并且与肿瘤等级、大小和肿瘤标志物表达相关。除了抑癌作用外, PTEN 还调节由病毒感染激活的先天免疫应答。有研究^[10]表明, 在仙台病毒 (SeV)、水泡性口炎病毒 (VSV) 或 poly(I : C) 的刺激下, PTEN 在体内参与诱导 I 型干扰素 (IFN- α 、IFN- β) 的产生, 在 Ser97 位点诱导 IRF-3 去磷酸化并促进其转移进入细胞核。目前, IFN- α 和核苷类似物是主要用于治疗 CHB 的药物^[11]。HBV 感染后, 宿主细胞释放 IFN, 所有类型的 IFN (IFN I、II 和 III) 与相应受体结合激活 JAK/STAT 信号通路, 导致 STAT1 和 STAT2 的二聚化与 IRF9 结合形成了干扰素刺激基因因子 3 (ISGF3) 复合物, 该复合物转位至细胞核并与干扰素刺激反应元件 (ISRE) 结合以促进干扰素刺激基因 (ISG) 的转录, 诱导细胞产生抗病毒蛋白 (如 MxA) 的表达^[12]。

该研究表明, 在瞬时转染和稳定表达 HBV 的肝癌细胞内, PTEN 蛋白水平均下调, 表明 HBV 感染与 PTEN 的表达存在一定相关性。为进一步探究 PTEN 的表达对 HBV 表达的影响, 以 PTEN-OE 转染稳定表达 HBV 的 HepG2. 2. 15 细胞, 研究表明 HBV 相关抗原 (HBsAg、HBeAg) 和 HBV pgRNA 表达水平

下调,HBsAg 是乙肝病毒外壳部分含表面抗原,标志 HBV 的感染,HBsAg、HBV pgRNA 是提示 HBV 病毒复制的指标,这些结果共同表明 PTEN 可能参与下调 HBV 感染后的病毒复制,与 Kim et al^[9]的研究结果一致。Poly(I:C)是一种病毒双链 RNA 类似物,可在体外诱导 IFN 的表达,发挥抗病毒作用^[13]。由于细胞本身分泌的内源性 IFN- α 含量较低,变化不易被观察到,通常采用外源 poly(I:C)同时刺激细胞以放大所研究目的基因对 IFN- α 及其信号通路的作用效果。该研究表明,PTEN 单独刺激细胞后,IFN- α 水平较对照组未产生显著差异,实验组和对照组同时外加 poly(I:C)刺激后,PTEN-OE 组 IFN- α 水平较对照组显著上升,且 PTEN-OE 促进了 HepG2. 2. 15 细胞中 JAK/STAT 通路中 IRF9、MxA 蛋白的表达。由于 PTEN 作为抑癌基因,在癌细胞中低表达,故该实验只验证了癌细胞中过表达 PTEN 后的结果。通过以上结果可以推断,HBV 感染可能通过下调 PTEN 水平发挥拮抗 IFN- α 介导的 JAK/STAT 信号通路的抗病毒作用。

参考文献

- [1] Xie Y. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1018: 11–21.
- [2] Akula S M, Abrams S L, Steelman L S, et al. RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/PTEN/AKT/mTORC1 and TP53 pathways and regulatory miRs as therapeutic targets in hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(11): 915–29.
- [3] Jiang B, Hitdt E. Intracellular trafficking of HBV particles [J]. *Cells*, 2020, 9(9):2023.
- [4] 潘正兰,管世鹤,陈礼文,等. IL-6 过表达慢病毒稳转细胞系构建及其对 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 表达影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(4): 594–9,604.
- [5] Lee H M, Banini B A. Updates on chronic HBV: current challenges and future goals [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2019, 17(2): 271–91.
- [6] Alvarez-garcia V, Tawil Y, Wise H M, et al. Mechanisms of PTEN loss in cancer: it's all about diversity [J]. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 66–79.
- [7] Carnero A, Blanco-aparicio C, Renner O, et al. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(3): 187–98.
- [8] Zhou X, Zhu H, Lu J. PTEN and hTERT gene expression and the correlation with human hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(4): 316–9.
- [9] Kim G W, Imam H, Khan M, et al. HBV-induced increased N6 Methyladenosine modification of PTEN RNA affects innate immunity and contributes to HCC [J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 533–47.
- [10] Li S, Zhu M, Pan R, et al. The tumor suppressor PTEN has a critical role in antiviral innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 241–9.
- [11] Xia Y, Stadler D, Lucifora J, et al. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha produced by T cells reduce the HBV persistence form, cccDNA, without cytolysis [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1): 194–205.
- [12] Peltekian C, Gordien E, Garreau F, et al. Human MxA protein participates to the interferon-related inhibition of hepatitis B virus replication in female transgenic mice [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(6): 965–72.
- [13] Matsumoto M, Seya T. TLR3: interferon induction by double-stranded RNA including poly(I:C) [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(7): 805–12.

HBV antagonizes the antiviral activity of IFN- α by down-regulating the expression of PTEN

Fan Xingyu, Hu Bingqi, Huang Junfeng, Yang Ying, Liu Huanhuan, Zhang Hao,
Wang Qin, Zhou Qiang, Chen Liwen

(Dept of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the mechanism of down-regulation of the phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) caused by hepatitis B virus (HBV) infection and the antiviral activity of interferon α (IFN- α). **Methods** HepG2 cells and HepG2. 2. 15 cells were cultured under suitable conditions. HepG2 cells were transfected with empty vector (pcDNA3. 1) and HBV1. 3 plasmid respectively, and the protein expression of PTEN was detected by Western blot; pcDNA3. 1 and PTEN over-expression (PTEN-OE) plasmid were transfected into HepG2. 2. 15 cells respectively. Chemiluminescence was used to analyze the expression of HBV-related antigens in the cell culture supernatant, and real-time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to analyze the expression of HBV pregenomic RNA (HBV pgRNA); the synthetic RNA duplex [poly(I:C)] was used to stimulate PTEN-OE cells, qRT-PCR was used to analyze IFN- α mRNA expression and Western blot was used to analyze the

达格列净通过丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶/内皮型一氧化氮合酶途径调节高糖环境下的内皮祖细胞功能

解丹丹,巫婷婷,赵晓彤,许慕蓉,陈明卫

摘要 目的 探讨达格列净(DAPA)对高糖环境下体外培养的大鼠内皮祖细胞(EPCs)功能的影响。方法 采用荧光染色法对SD大鼠骨髓来源EPCs进行鉴定。以EPCs为研究对象,设立对照组(CG组)、高糖组(HG组)、高糖+DAPA组(GD组)、高糖+DAPA+LY294002组(GDL组)。分别采用MTT法、流式细胞术、小管形成实验检测EPCs细胞活力、凋亡、形成小管能力。应用Western blot检测丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT)/内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号通路相关蛋白表达。结果 与CG组相比较,HG组EPCs细胞活力、形成小管能力、磷酸化AKT(p-AKT)和磷酸化eNOS(p-eNOS)的蛋白表达以及p-AKT/AKT和p-eNOS/eNOS比值均降低($P < 0.05$),而EPCs的凋亡率增加($P < 0.05$);与HG组相比较,GD组EPCs的细胞活力、形成小管能力、p-AKT和p-eNOS的蛋白表达以及p-AKT/AKT和p-eNOS/eNOS比值均增加($P < 0.05$),而EPCs的凋亡率降低($P < 0.05$);与GD组相比较,GDL组EPCs的细胞活力、形成小管能力、p-AKT和p-eNOS的蛋白表达以及p-AKT/AKT和p-eNOS/eNOS比值均降低($P < 0.05$),而EPCs的凋亡率增加($P < 0.05$)。结论 DAPA可通过AKT/eNOS途径保护EPCs免受高糖诱导的功能损害。

关键词 达格列净;糖尿病;内皮祖细胞;AKT;eNOS

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2022)06-0957-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.06.021

2022-04-17 接收

基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(编号:202004a0702-0016);安徽省自然科学基金(编号:2108085MH269)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

作者简介:解丹丹,女,硕士研究生;

陈明卫,主任医师,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: chmw1@163.com

研究^[1]表明,高血糖可损害血管内皮细胞功能,从而启动糖尿病大血管病变。有学者^[2]认为上述病变过程可能与高糖环境下内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)数量减少和功能异常有内在关系。Meta分析显示EPCs水平降低预示糖尿病患者具有较高的心血管事件、心血管死亡和全因死亡率^[3]。

作为一种新型的降糖药物,达格列净(dapagliflozin, DAPA)已广泛应用于临床。来自DAPA-HF的III期临床试验^[4]结果表明,与安慰剂相比,DAPA可显著降低受试者心血管死亡或心力衰竭恶化的风险。最近有研究^[5]表明接受DAPA治疗的2型糖尿病(T2DM)患者外周血中EPCs的数量明显增加。目前有关DAPA对EPCs的作用效应以及机制尚不清楚。因此,该研究旨在通过体外实验探讨DAPA对高糖干预下的EPCs功能影响及其机制。

1 材料与方法

1.1 材料 8周龄健康SPF级雄性SD大鼠5只,体质量(213.5±12.4)g(中国科学院上海实验动物中心);FITC标记的荆豆凝集素(FITC-Ulex europaeus agglutinin, FITC-UEA-I)(美国Sigma公司);Dil标记的乙酰化低密度脂蛋白(Dil-acetylated low density lipoprotein, Dil-acLDL)(美国Invitrogen公司);4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)(美国Sigma公司);MTT细胞增殖检测试剂盒、Annexin V-FITC细胞凋亡检测试剂盒(上海贝博生物公司);甘油醛-3-磷酸脱氢酶

expression of interferon regulatory factor 9 (IRF9) protein as well as myxovirus resistance protein 1 (MxA) protein in the JAK/STAT signaling pathway. **Results** In HepG2 cells expressing HBV transiently and HepG2.2.15 cells stably expressing HBV, the expression of PTEN protein both decreased; the expression of HBV-related antigens and HBV pgRNA decreased in PTEN-OE HepG2.2.15 cells compared with the control group. After the treatment by poly(I:C), the level of IFN- α mRNA was significantly higher than that of the control group, and the expression of IRF9 and MxA protein related to the JAK/STAT signaling pathway both increased. **Conclusion** HBV may play a role in antagonizing the antiviral activity of IFN- α by down-regulating the expression of PTEN.

Key words hepatitis B virus; PTEN; IFN- α ; JAK/STAT signaling pathway; chronic hepatitis B