医学科技进步奖申报书

一、项目基本情况

专业评审组： 内科学组 **项目编号：2026-A-0152**

<table>
<tr><td rowspan="2">项目名称</td><td>中文</td><td colspan="3">白介素37在肺腺癌发生发展和诊疗中的研究及应用</td></tr>
<tr><td>英文</td><td colspan="3">Research and Application of Interleukin-37 in the Oncogenesis, Progression, Diagnosis and Treatment of Lung Adenocarcinoma</td></tr>
<tr><td colspan="2">医学研究备案编号</td><td colspan="3">无</td></tr>
<tr><td colspan="2">是否服从调剂</td><td colspan="3">是</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要完成人</td><td colspan="3">牟晓峰、王晔、赵琦、刘春旺、毕庆庆、张磊、陈娟</td></tr>
<tr><td colspan="2">主要完成单位（单位等级）</td><td colspan="3">康复大学青岛中心医院（三级甲等）</td></tr>
<tr><td colspan="2">关键词</td><td colspan="3">白介素37；肺腺癌；发生发展；诊疗</td></tr>
<tr><td colspan="2">项目名称可否公布</td><td>是</td><td>密级及保密期限</td><td>无</td></tr>
<tr><td colspan="2">申报学科</td><td>临床医学//临床诊断学//实验诊断学（检验医学）</td><td>课题经费（万元）</td><td>8</td></tr>
<tr><td colspan="2">任务来源</td><td colspan="3">市地计划</td></tr>
<tr><td colspan="2">项目起止时间</td><td>起始： 2020年1月1日</td><td colspan="2">完成： 2025年12月31日</td></tr>
<tr><td>第一完成人所在单位意见</td><td colspan="2">负责人签名：
单位（公章）：
年 月 日</td><td>推荐单位意见</td><td>负责人签名：
单位（公章）：
年 月 日</td><td>是否同意申报中华医学科技奖
第一完成人签字：
单位（公章）：
年 月 日</td></tr>
</table>

二、推荐单位意见

推荐单位	青岛市医学会		
推荐等级	二等奖		
联 系 人	张韬	**联系电话**	18661898669
通讯地址	青岛市市南区东海中路11号C1座4F	**电子邮箱**	18661898669@wo.cn

推荐意见（限600字）

1、项目背景：肺腺癌（lung adenocarcinoma）是肺癌的一种，属于非小细胞癌（约占肺癌总数80%），约75%的患者确诊时已是中晚期，治疗效果差。因此探寻肺腺癌的发病机制、化疗耐药问题，发现新型的潜在治疗靶点是亟待解决的临床问题。 2、项目成果：1）IL-37通过抑制ALKBH5的表达促进Wnt5b mRNA的m6A修饰，进而抑制Wnt5b蛋白表达，在抑制肺腺癌细胞增殖等生物学行为中发挥重要作用。2）外源性给予IL-37，可以抑制PFKFB3和GLUT1基因的蛋白表达，能够显著降低肺腺癌A549细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生量，影响肺腺癌细胞的糖酵解。 3）IL-37通过降低人多药物转运蛋白（P-gp）的表达水平和功能，逆转肺腺癌细胞紫杉醇耐药性。 3、项目意义：本研究从表观遗传学角度为IL-37干预肺腺癌细胞增殖等生物学行为提供了新的理论依据。同时，也为IL-37在肺腺癌紫杉醇耐药的治疗提供了实验依据和理论支持。 4、我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2026 年山东医学科技奖。

声明： 本单位严格按照《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作各项要求，如实提供项目申报书及相关材料，承诺遵守推荐工作纪律，保证所提供材料真实、完整、准确、有效，且不包含涉及国防和国家安全的保密内容，不存在侵犯他人知识产权等情形。提交的代表性论文中不包含已经被撤稿的论文，不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	牟晓峰	**性别**	男	**排名**	1
出生年月	1970-11-23	**出生地**	山东潍坊	**民族**	汉族
身份证号	370206197011230456	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	检验科主任	**归国人员**	否	**归国时间**	无
会员证号(专科会员)	S200802000394	**办公电话**	18660229225	**移动电话**	18660229225
学会兼职	山东省医学会医学细胞生物学分会副主任委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	muxiaofeng2005@126.com
毕业学校	青岛医学院	**毕业时间**	1993-06-30	**文化程度**	本科
技术职称	主任技师	**专业、专长**	医学检验	**最高学位**	硕士
曾获奖励及荣誉称号情况	青岛市拔尖人才；山东省临床重点专科学科带头人；临床检验诊断学平行二级学科硕士点负责人。				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目主要负责人，制定项目总体研究方案和实施计划，主持项目的总体研究工作。对所有创新点均有贡献。聚焦白介素37相关的、肺腺癌细胞糖代谢过程中PFKFB3、GLUT1等关键靶点及其信号通路的作用，以及m6A等表观遗传改变在肺腺癌发生发展中的作用。阐明了IL-37抑制肺腺癌细胞增殖迁移的分子机制。同时，也明确了IL-37能够在体内外逆转紫杉醇耐药肺腺癌细胞耐药，为IL-37在肺腺癌紫杉醇耐药的治疗提供了实验依据和理论支持。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	王晔	**性别**	女	**排名**	2
出生年月	1976-01-11	**出生地**	山东青岛	**民族**	汉族
身份证号	370203197601111220	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	科研管理科主任	**归国人员**	是	**归国时间**	2010-12-31
会员证号(专科会员)	S200802000348	**办公电话**	18660228621	**移动电话**	18660228621
学会兼职	青岛市医学会科研管理分会副主任委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	muxiaofeng2005@126.com
毕业学校	青岛大学	**毕业时间**	2011-06-30	**文化程度**	博士
技术职称	主任技师	**专业、专长**	临床医学检验	**最高学位**	博士
曾获奖励及荣誉称号情况	国家自然科学基金函审专家。青岛市五一劳动奖章获得者。				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目主要参与人，负责具体实验方案的制订、研究论文撰写、修订等工作。对所有创新点均有贡献。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	赵琦	**性别**	女	**排名**	3
出生年月	1994-01-25	**出生地**	青岛市	**民族**	汉族
身份证号	370923199401254748	**党派**	群众	**国籍**	中国
行政职务	无	**归国人员**	否	**归国时间**	无
会员证号(专科会员)	S2210040059752	**办公电话**	84961583	**移动电话**	17853287927
学会兼职	无				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	zhaoqi277@126.com
毕业学校	青岛大学	**毕业时间**	2020-06-30	**文化程度**	硕士研究生
技术职称	主治医师	**专业、专长**	临床医学检验	**最高学位**	硕士
曾获奖励及荣誉称号情况	无				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目参与人，对部分创新点有贡献。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	刘春旺	**性别**	男	**排名**	4
出生年月	1972-01-12	**出生地**	山东寿光	**民族**	汉族
身份证号	370723197201122513	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	副院长	**归国人员**	否	**归国时间**	无
会员证号(专科会员)	S200402000054	**办公电话**	13608989134	**移动电话**	13608989134
学会兼职	山东省医学会医学工程学分会委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	muxiaofeng2005@126.com
毕业学校	青岛化工学院	**毕业时间**	1996-07-01	**文化程度**	本科
技术职称	研究员	**专业、专长**	卫生管理	**最高学位**	学士
曾获奖励及荣誉称号情况	无				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目参与人，对部分创新点有贡献

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	毕庆庆	**性别**	男	**排名**	5
出生年月	1986-09-23	**出生地**	山东青岛	**民族**	汉族
身份证号	370284198609230016	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	检验科副主任	**归国人员**	否	**归国时间**	无
会员证号(专科会员)	S200802000516	**办公电话**	053284961583	**移动电话**	18561857612
学会兼职	青岛市医学会生物安全专科分会副主任委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	muxiaofeng2005@126.com
毕业学校	中国海洋大学	**毕业时间**	2013-06-27	**文化程度**	博士研究生
技术职称	副主任技师	**专业、专长**	医学检验	**最高学位**	博士
曾获奖励及荣誉称号情况	齐鲁人才工程卫生健康人才。				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目参与人，负责具体实验方案的制订、研究报过告的撰写、修订等工作。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	张磊	**性别**	男	**排名**	6
出生年月	1980-12-30	**出生地**	山东青岛	**民族**	汉族
身份证号	370283198012301014	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	检验科副主任	**归国人员**	否	**归国时间**	无
会员证号(专科会员)	S200802000470	**办公电话**	053284961583	**移动电话**	13606428120
学会兼职	山东省医学会微生物与免疫分会委员				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	13606428120@126.com
毕业学校	青岛大学	**毕业时间**	2005-06-30	**文化程度**	硕士研究生
技术职称	主任技师	**专业、专长**	医学检验	**最高学位**	硕士
曾获奖励及荣誉称号情况	无				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目参与人，对部分创新点有贡献

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

三、主要完成人情况表

姓名	陈娟	**性别**	女	**排名**	7
出生年月	1988-05-04	**出生地**	山东青岛	**民族**	汉族
身份证号	370202198805040741	**党派**	中共党员	**国籍**	中国
行政职务	检验科副主任	**归国人员**	否	**归国时间**	无
会员证号(专科会员)	S201002000824	**办公电话**	053284961583	**移动电话**	15621098611
学会兼职	山东省医学会医学病毒学分会				
工作单位	康复大学青岛中心医院	**所在地**	青岛市		
通讯地址	青岛市市北区四流南路127号			**电子邮箱**	chenjuan-xisuo@163.com
毕业学校	江苏大学	**毕业时间**	2013-06-30	**文化程度**	硕士研究生
技术职称	副主任技师	**专业、专长**	医学检验	**最高学位**	硕士
曾获奖励及荣誉称号情况	无				
参与本项目时间	自 2020年1月1日 至 2025年12月31日				

对本项目的主要学术、技术贡献（限300字）

项目参与人，对部分创新点有贡献。

声明： 本人遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作的相关要求，保证所提交材料真实有效且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如有虚假，自愿承担相应责任并接受处理。如产生争议，保证配合调查处理工作。

本人签名：

年　　月　　日

声明： 本单位确认该完成人情况表真实有效，且不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。如产生争议，同意配合调查处理工作。

单位（公章）：

年　　月　　日

四、主要完成单位情况表

<table>
<tr><td>单位名称</td><td colspan="3">康复大学青岛中心医院</td><td>单位等级</td><td>三级甲等</td></tr>
<tr><td>统一社会信用代码</td><td colspan="5">123702004274025861</td></tr>
<tr><td>排 名</td><td>1</td><td>单位性质</td><td colspan="3">公立医院</td></tr>
<tr><td>联系人</td><td>王晔</td><td>联系电话</td><td>053284961766</td><td>移动电话</td><td>18660228621</td></tr>
<tr><td>电子邮箱</td><td>yewangsd@163.com</td><td>通讯地址</td><td colspan="3">青岛市市北区四流南路127号</td></tr>
<tr><td>银行户名</td><td>康复大学青岛中心医院</td><td>银行账号</td><td>37101985010051001773</td><td>开户银行</td><td>建行青岛四流南路支行</td></tr>
<tr><td colspan="6">主要贡献（限600字）
康复大学青岛中心医院是本项目的完成单位，对所有科技创新点都有贡献。</td></tr>
<tr><td colspan="6">声明： 本单位严格遵守《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对推荐工作的相关要求，同意完成单位排名，保证所提供材料真实、完整、准确、有效，不包含涉及国防和国家安全的保密内容，不存在侵犯他人知识产权等情形。所提交代表性论文中不包含已被撤稿的论文，不存在图片误用等其他影响论文质量的情况。如有材料虚假或违纪行为，愿意承担相应责任。如产生争议，同意配合调查处理工作。

完成单位（公章）：

年 月 日</td></tr>
</table>

五、项目简介

(限 1200 字)

肺腺癌（lung adenocarcinoma）是肺癌的一种，属于非小细胞癌（约占肺癌总数80%），起源于支气管粘膜上皮，由于其发病隐匿，约75%的患者确诊时已是中晚期，且出现肿瘤转移，5年生存率低于15%。早期肺腺癌患者可通过手术治疗，而对于中晚期的患者多采用化疗、靶向治疗或者放疗。但化疗的毒副作用较大，靶向治疗虽然效果较好，但局限于基因分型，仅部分患者可以获益。**因此探寻肺腺癌的发病机制，发现新型潜在的治疗靶点是亟待解决的临床科学问题。**

肿瘤细胞显著增强的有氧糖酵解现象是肿瘤糖代谢的一个重要特征，也被称为Warburg效应。肿瘤细胞增殖还通过表观遗传修饰，使得多种促癌基因和/或抑癌基因引发细胞内信号通路显著变化，从而进一步强化Warburg效应。RNA甲基化的调控，不但影响有氧糖酵解相关的基因和信号通路，同时也影响了乳酸代谢相关的调控通路，因为有氧糖酵解的产物即为乳酸，肿瘤细胞也因此必须找到消除乳酸的方法来避免自身酸化中毒。目前研究比较深入的m6A（N6-甲基腺嘌呤）RNA甲基化通过影响mRNA的稳定性、翻译效率、可变剪接和定位等，在后转录层面参与真核基因表达调控。m6A RNA甲基化在肺腺癌的研究中报道较少。紫杉醇是肺腺癌化疗的一线药物，但临床应用紫杉醇耐药的发生率高达55%。**前期研究发现白介素-37（IL-37）在肺腺癌的进展中发挥作用，但对于 IL-37 在肺腺癌紫杉醇耐药中的作用尚不清楚。**

本研究发现：

1）本研究利用慢病毒体系，构建过表达IL-37的A549细胞系，探究过表达IL-37影响肺腺癌细胞生物学行为的可能机制，发现IL-37可使RNA去甲基化酶ALKBH5表达降低，同时促进肺腺癌细胞总体m6A含量的增加，尤其是Wnt5b mRNA的m6A修饰增加，并且抑制了Wnt5b蛋白的表达，推测IL-37可能通过依赖于m6A的方式靶向调控Wnt5b的表达，进而在抑制肺腺癌的进展中发挥重要作用。**本研究从表观遗传学角度为IL-37干预肺腺癌的生物学行为提供了新的理论依据。**

2）本研究应用一种特异性的PFKFB3的抑制剂PFK15，用PFK15处理A549细胞后检测处理前后葡萄糖摄取和乳酸产生情况。结果显示，PFK15能够有效的抑制A549细胞中PFKFB3的表达，并且能够抑制葡萄糖消耗和乳酸产生，提示rhIL-37可能通过抑制A549细胞的PFKFB3表达影响其葡萄糖摄取和乳酸的产生。**同时发现IL-37可以抑制GLUT1表达发挥类似作用，影响肺腺癌细胞的糖酵解，在肺腺癌细胞糖代谢中发挥作用。**

3）本研究使用外源人重组白介素-37（rhIL-37）处理A549耐紫杉醇细胞，比较A549细胞、A549耐紫杉醇细胞、rhIL-37处理的耐药细胞的紫杉醇杀伤率、细胞迁移、侵袭、增殖能力、ROS累积及皮下成瘤能力。进一步筛选能被rhIL-37逆转的耐药相关基因，并通过Western Blot验证差异基因在细胞及动物肿瘤组织中的表达，通过罗丹明123实验验证人多药物转运蛋白（P-gp）的功能，**探究了IL-37对紫杉醇耐药肺癌细胞体外内功能及耐药的影响及其机制，为IL-37在肺腺癌紫杉醇耐药的治疗提供实验依据和理论支持。**

六、项目详细内容

1. 立项背景（相关领域内的科技状况及问题，限 800 字）

肺腺癌（lung adenocarcinoma）是肺癌的一种，属于非小细胞癌（约占肺癌总数80%），起源于支气管粘膜上皮，由于其发病隐匿，约75%的患者确诊时已是中晚期，且出现肿瘤转移，5年生存率低于15%。早期肺腺癌患者可通过手术治疗，而对于中晚期的患者多采用化疗、靶向治疗或者放疗。但化疗的毒副作用较大，靶向治疗虽然效果较好，但局限于基因分型，仅部分患者可以获益。因此探寻肺腺癌的发病机制，发现新型潜在的治疗靶点是亟待解决的临床科学问题之一。

肿瘤细胞显著增强的有氧糖酵解现象是肿瘤糖代谢的一个重要特征，也被称为Warburg效应。肿瘤细胞增殖还通过表观遗传修饰，使得多种促癌基因和/或抑癌基因引发细胞内信号通路显著变化，从而进一步强化Warburg效应。RNA甲基化的调控，不但影响有氧糖酵解相关的基因和信号通路，同时也影响了乳酸代谢相关的调控通路，因为有氧糖酵解的产物即为乳酸，肿瘤细胞也因此必须找到消除乳酸的方法来避免自身酸化中毒。目前研究比较深入的m6A（N6-甲基腺嘌呤）RNA甲基化通过影响mRNA的稳定性、翻译效率、可变剪接和定位等，在后转录层面参与真核基因表达调控。m6A RNA甲基化在肺腺癌的研究中报道较少。紫杉醇是肺腺癌化疗的一线药物，但临床应用紫杉醇耐药的发生率高达55%。前期研究发现白介素-37（IL-37）在肺腺癌的进展中发挥作用，但对于 IL-37 在肺腺癌紫杉醇耐药中的作用尚不清楚。

2.详细科学技术内容

1）IL-37通过抑制ALKBH5的表达促进Wnt5b mRNA的m6A修饰，进而抑制Wnt5b蛋白表达，从而在抑制肺腺癌细胞增殖等生物学行为中发挥重要作用。

本研究分别使用带有荧光标签的空载体慢病毒、带有荧光标签和IL-37表达载体的慢病毒感染A549细胞，得到过表达IL-37的A549细胞（A549 IL-37组）和对照组（A549 NC组）。运用qRT-PCR、Western-blot和荧光标记检测结果证实，A549 IL-37组细胞中IL-37表达较A549 NC组显著升高，mRNA和蛋白分别升高约90%和80%倍，差异有统计学意义（tmRNA＝9.231，PmRNA＜0.05；t蛋白＝9.481，P蛋白＜0.05），见图1（A，B，C）。同样使用qRT-PCR和Western-blot技术检测两组细胞中RNA甲基相关酶的表达，结果显示A549 IL-37组与A549 NC组相比，去甲基化酶ALKBH5 mRNA及蛋白水平表达均降低约30%（tmRNA＝5.014，PmRNA＜0.05；t蛋白＝5.740，P蛋白＜0.05），结果如图1（D）和（E）所示，提示IL-37可能对A549细胞的甲基化状态存在一定影响。

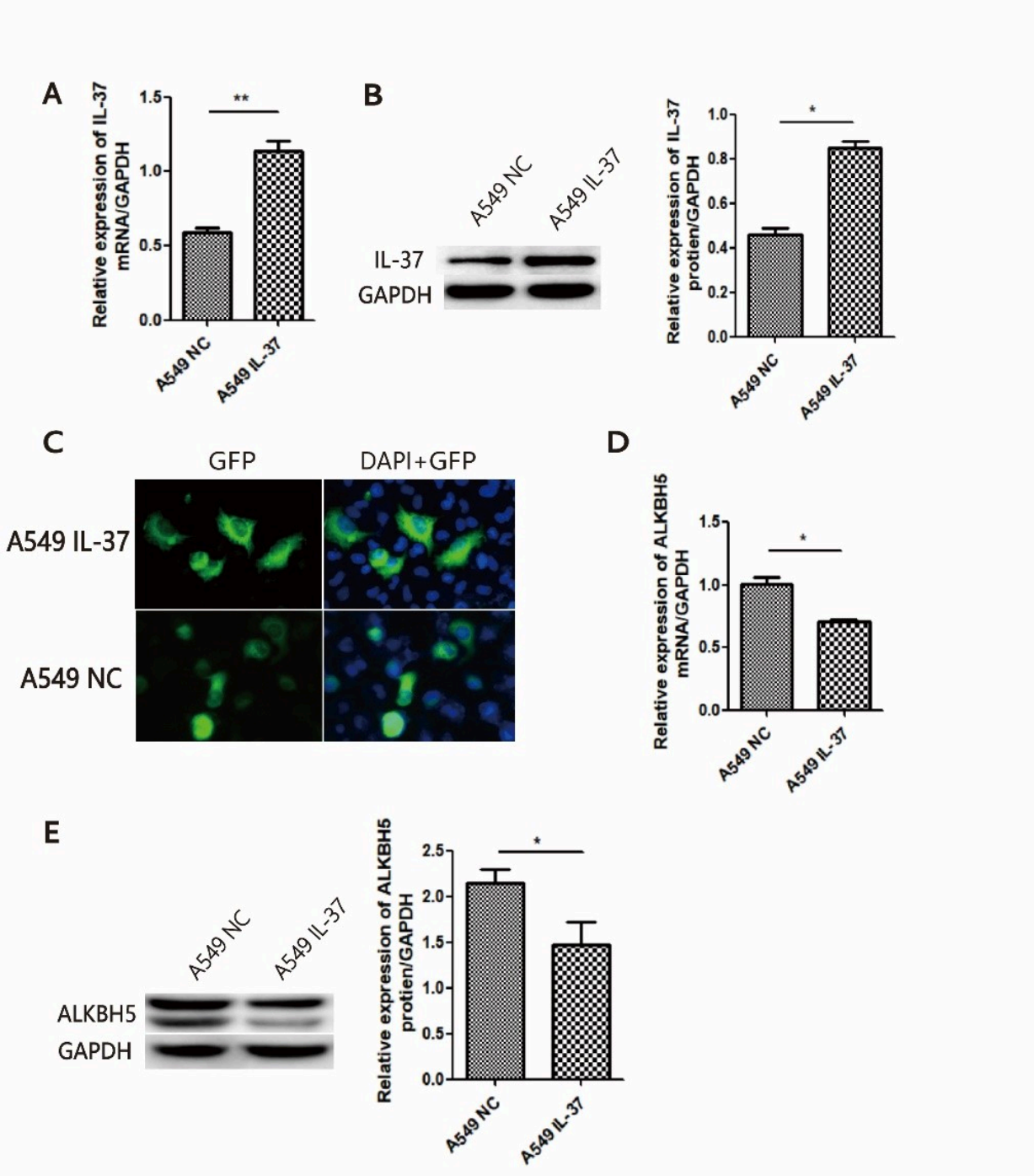


图1. A549 NC组和A549 IL-37组细胞IL-37和ALKBH5 mRNA表达差异（t＝9.231，P＜0.05）

进一步通过分析差异甲基化m6A位点，发现IL-37过表达的A549细胞中Wnt5b mRNA的m6A甲基化水平较A549 NC组细胞显著升高，升高的主要区域为5’UTR上游。提示IL-37可能影响Wnt5b mRNA的m6A修饰，进而影响Wnt5b的转录、翻译和下游生物学作用。

为进一步探讨IL-37过表达后Wnt5b m6A水平升高对Wnt5b的表达可能带来的影响，通过western-blot检测BEAS-2b、A549、A549 NC和A549 IL-37四组细胞中Wnt5b蛋白的表达。结果显示在肺腺癌细胞A549中Wnt5b蛋白表达较BEAS-2b升高约35%，差异有统计学意义（t=7.551，P＜0.05）；而A549 IL-37组中Wnt5b蛋白表达较A549 NC组显著下降约60%（t=13.6，P＜0.01），如图2所示。提示IL-37很有可能通过m6A依赖的方式调控Wnt5b的表达。

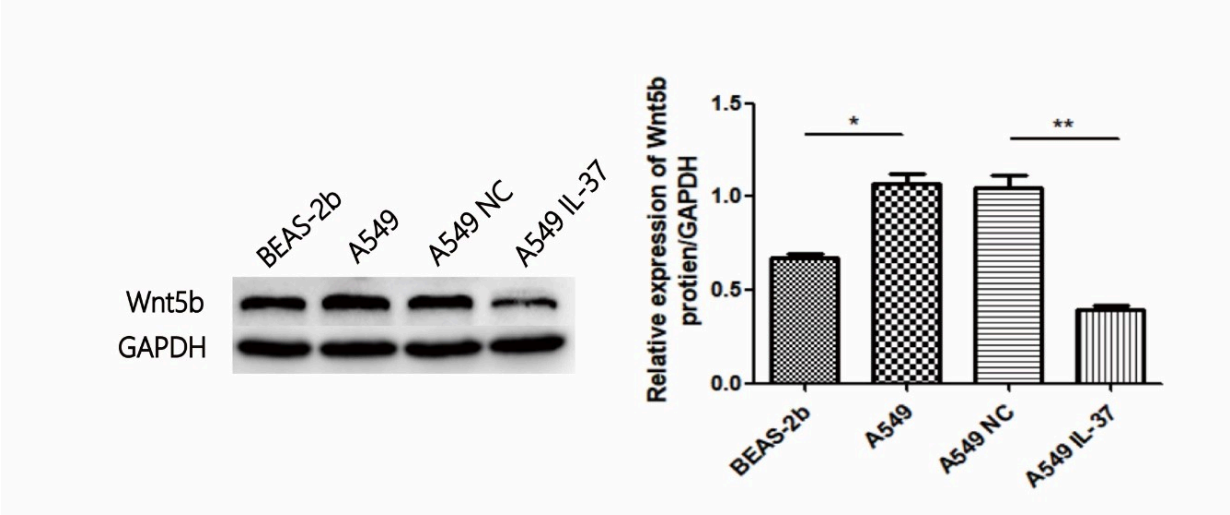


图2. BEAS-2b、A549、A549 NC和A549 IL-37细胞中Wnt5b蛋白的表达

2）外源性给予IL-37，可以抑制PFKFB3和GLUT1基因的蛋白表达，能够显著降低肺腺癌A549细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生量，影响肺腺癌细胞的糖酵解，在肺腺癌细胞糖代谢中发挥作用。

为探究A549细胞经100 ng/mL 的rhIL-37处理后HK2、PFKFB3、PKM mRNA表达的变化采用qRT-PCR技术进行检测，结果显示经rhIL-37处理后的A549细胞较处理前的A549细胞的HK2和PKM mRNA的表达没有显著差异，而PFKFB3 mRNA的表达显著减少（tPFKFB3 mRNA＝15.82，PPFKFB3 mRNA＜0.05），结果如图3所示，提示rhIL-37可能抑制A549细胞的PFKFB3 mRNA表达。为了进一步了解rhIL-37是否对A549细胞的PFKFB3蛋白水平有影响，通过Western-blot技术检测经rhIL-37处理前后的A549细胞中PFKFB3蛋白水平的表达，结果显示A549细胞经rhIL-37处理后的PFKFB3蛋白表达水平较处理前下降约20%（tPFKFB3 蛋白＝5.013，PPFKFB3蛋白＜0.05），rhIL-37可以抑制A549细胞的PFKFB3的表达。如图3所示。

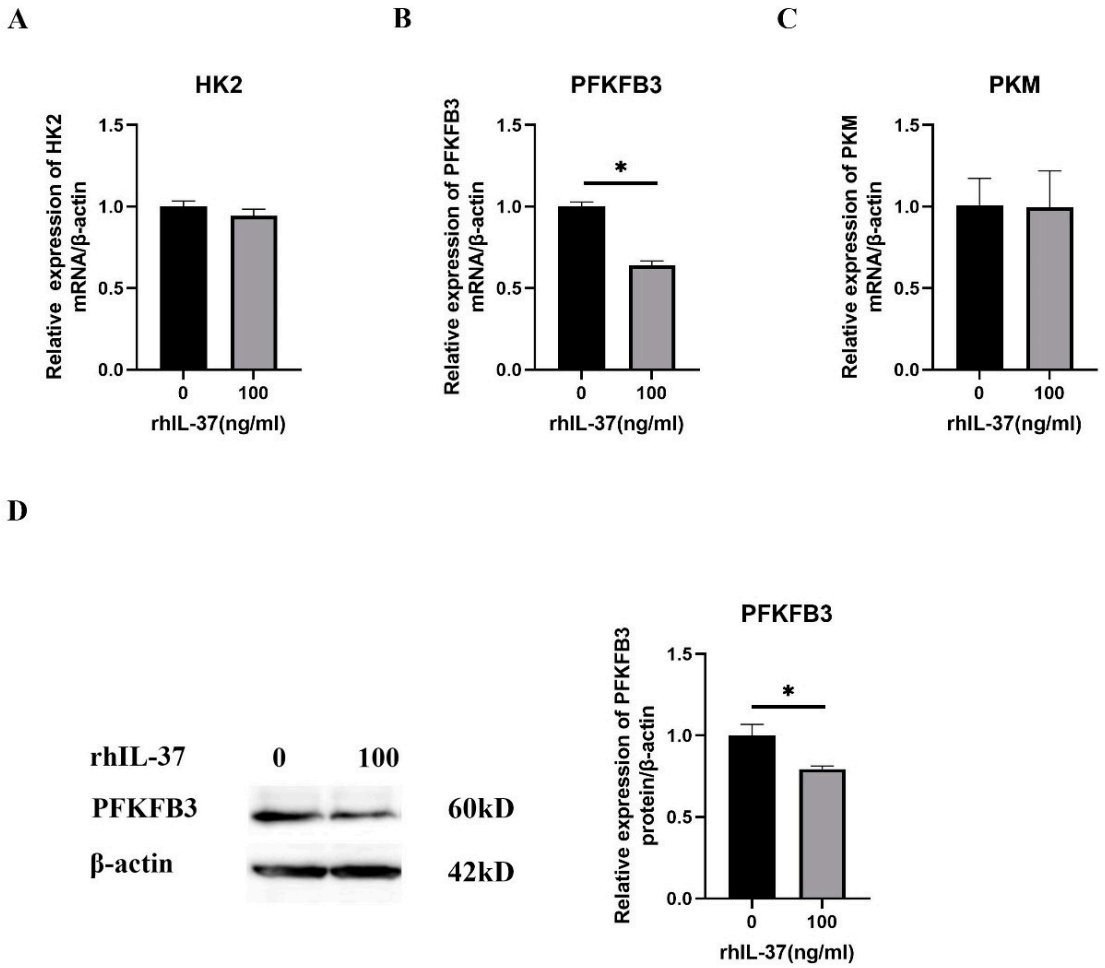


图3. rhIL-37处理A549细胞前后HK2、PFKFB3、PKM表达差异

为进一步验证PFKFB3表达量显著降低对肺腺癌A549细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生的作用，选择PFK15 10 μM的浓度处理肺腺癌A549细胞24h，收取培养液作为检测样本，检测葡萄糖摄取和乳酸产生量。与PFK15浓度为0 μM的对照组相比，10 μM浓度的PFK15能分别使葡萄糖摄取显著下降约50%，乳酸产生量显著下降约45% （t葡萄糖摄取＝25.06，P葡萄糖摄取＜0.05；t乳酸产生＝10.44，P乳酸产生＜0.05）。结果证明IL-37可以通过降低PFKFB3的表达进而抑制A549细胞葡萄糖摄取和乳酸产生量。如图4所示。

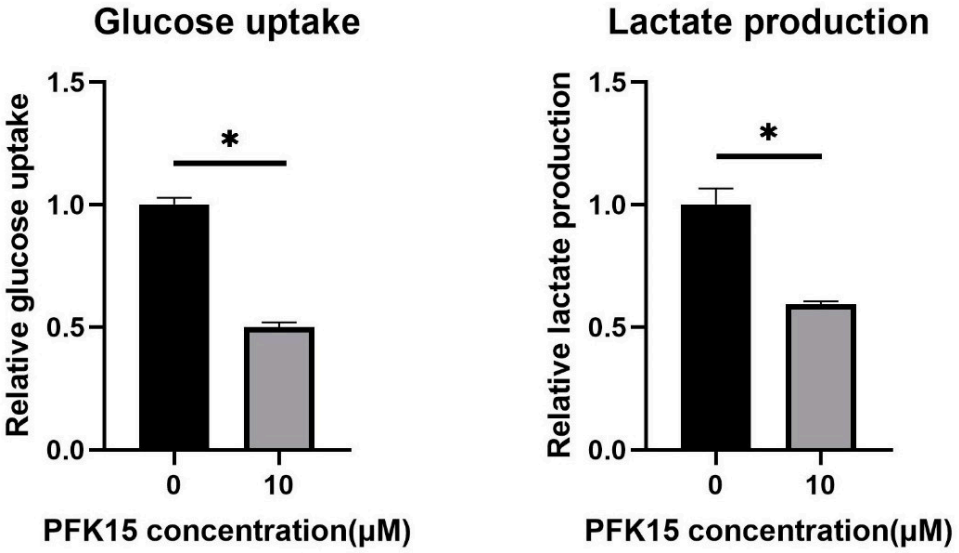


图4. PFK15浓度为10 μM时处理 A549细胞后葡萄糖摄取和乳酸产生的变化

本研究进一步探究IL-37对肺腺癌糖代谢关键基因GLUT1和PKM2表达的影响。用100ng/mL的rhIL-37处理A549细胞，qRT-PCR检测A549细胞经rhIL-37处理前后GLUT1 mRNA表达的变化，结果显示经rhIL-37处理后，A549细胞的GLUT1 mRNA的表达下降约30%，差异有统计学意义（tGLUT1 mRNA＝2.912，PGLUT1 mRNA=0.0436），如图5A所示。探究rhIL-37对A549细胞中GLUT1的蛋白表达的影响，用Western blot检测经rhIL-37处理前后A549细胞中GLUT1的蛋白表达，结果显示A549细胞经rhIL-37处理后GLUT1蛋白表达较处理前下降约30%（tGLUT1 蛋白＝8.560，P GLUT1蛋白=0.0010），差异有统计学意义，如图5B所示；而rhIL-37处理A549细胞前后对PKM2的蛋白表达无明显影响，如图5C所示。上述结果说明rhIL-37可以抑制GLUT1的表达而不能抑制PKM2的表达。

为进一步验证抑制GLUT1表达对A549细胞糖酵解的影响，用6uM BAY-876处理A549细胞以抑制GLUT1的表达，收取细胞培养液检测培养液中葡萄糖和乳酸的含量，结果显示，6μM的BAY-876处理A549细胞之后，A549细胞培养液中葡萄糖含量升高约99%，乳酸含量下降约60%，差异有统计学意义（t葡萄糖＝65.8，P葡萄糖＜0.0001；t乳酸＝15.88，P乳酸＜0.0001），如图6所示。说明抑制GLUT1表达可以抑制A549细胞中葡萄糖摄取和乳酸产生，由于IL-37可以抑制GLUT1表达，所以IL-37可通过影响GLUT1的表达影响肺腺癌A549细胞的糖酵解。

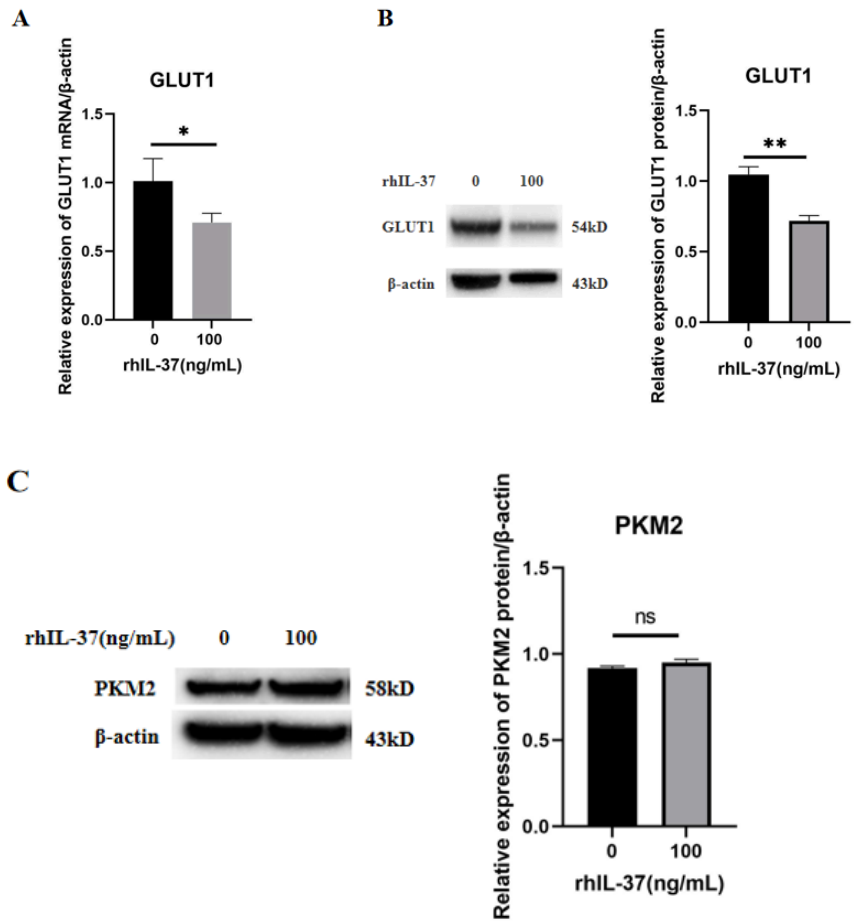


图5. rhIL-37处理A549细胞前后GLUT1及PKM2表达差异

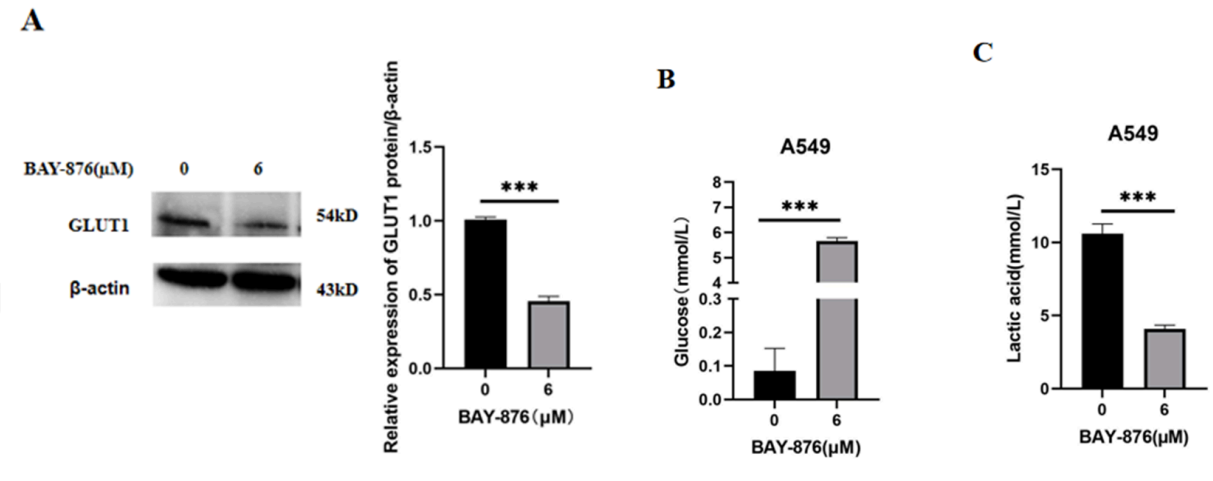


图6. BAY-876处理A549细胞前后细胞培养液中葡萄糖和乳酸含量的变化

3）IL-37通过降低人多药物转运蛋白（P-gp）的表达水平和功能，逆转肺腺癌细胞紫杉醇耐药性。

人多药物转运蛋白P-gp是MDR-1基因的产物，具有药物外排功能。它是导致各种化疗药物耐药的最相关机制之一，因此是成功治疗各种类型癌症的主要障碍。通过Western blot分析评估细胞内P-gp的表达。结果显示，A549/TAX细胞中P-gp的蛋白水平明显高于A549细胞中的蛋白水平（图7a和b）。然而，在用 TAX+rhIL-37 处理的细胞中，100 和 200 ng/mL 浓度的 rhIL-37 都能够显着抑制 P-gp 蛋白的表达，这与观察到的 mRNA 表达变化一致（图 7b 和 c）。且100 ng/mL、200 ng/mL的rhIL-37均显著抑制P-gp蛋白的表达，差异有统计学意义（P＜0.05）。

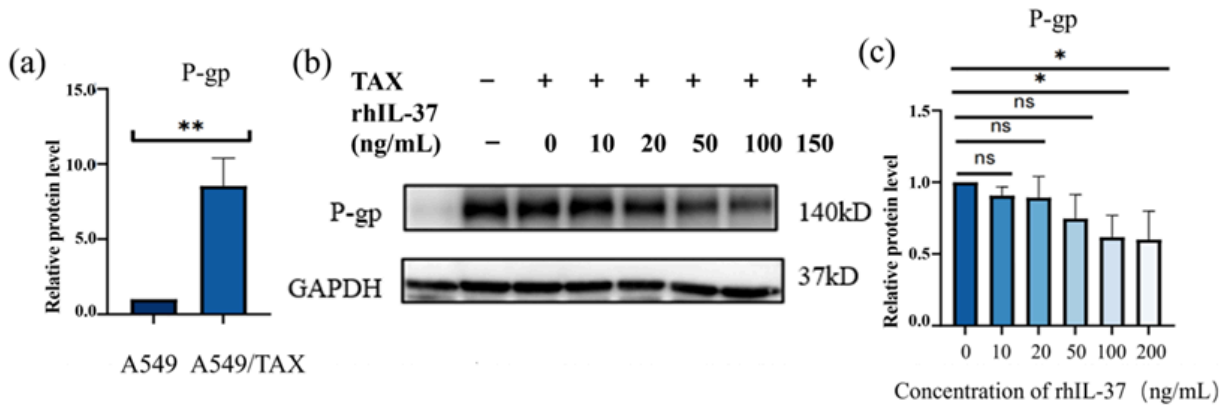


图7 蛋白质水平上MRD-1基因表达的Western Blot检测：（a）P-gp基因在A549和A549/TAX中的相对表达;（b） 不同处理下P-gp的电泳图;（c） P-gp基因在不同浓度rhIL-37下的相对表达；*P＜0.05,**P＜0.01。

此外，在肿瘤组织中观察到与细胞中相似的变化。使用RIPA缓冲液从肿瘤组织中提取的蛋白质显示，A549/TAX组肿瘤中的P-gp水平显著高于A549组。然而，在用rhIL-37处理后，A549/TAX细胞在小鼠皮肤下形成的肿瘤中P-gp的表达显着降低（图8a和b），差异均具有统计学意义（P＜0.05）。

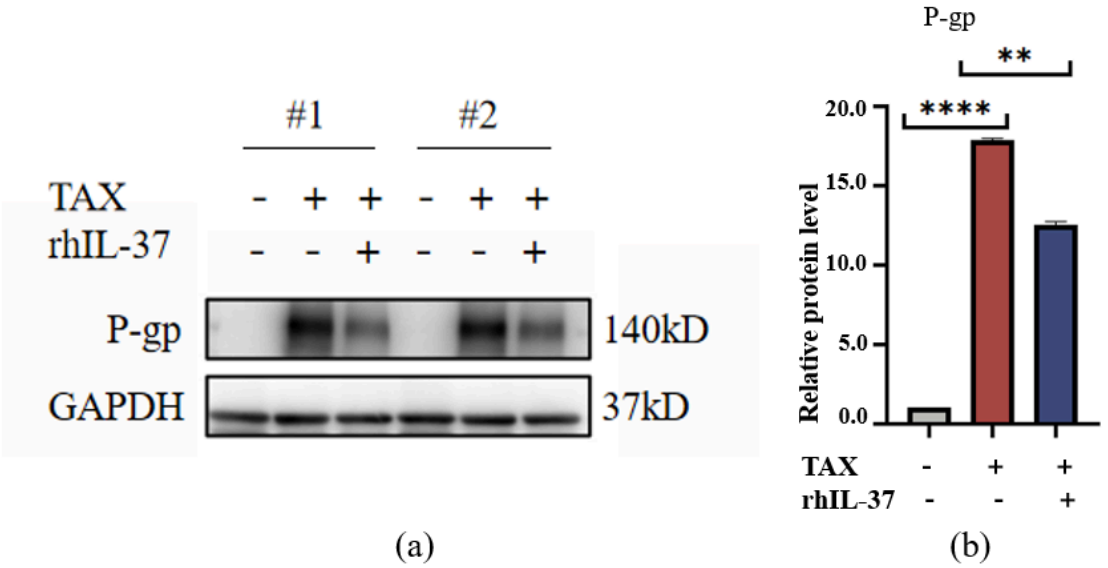


图8 动物肿瘤组织中MRD-1基因表达的Western Blot检测：（a）动物肿瘤组织中的P-gp抑制和（b）定量分析； **P＜0.01,****P＜0.0001。

P-gp 是一种典型的 MDR 转运蛋白，具有广泛的特异性。许多常用的药物，包括长春碱和紫杉烷类药物，都是P-gp底物。细胞通过P-gp介导的主动转运将这些药物转运出细胞，减少药物在细胞中的积累，导致药物疗效和药物反应性降低，最终产生耐药性。罗丹明 123 是 P-gp 的底物，可用作 P-gp 介导的转运的化合物。因此，本研究通过罗丹明123实验测试了P-gp的药物外排功能。使用流式细胞术测量细胞内的平均荧光强度。实验结果表明，与

A549细胞相比，A549/TAX细胞中的荧光强度显著降低，这表明罗丹明123在A549/TAX细胞中的积累显著低于A549细胞。这导致P-gp的药物外排功能增强，促进细胞内紫杉醇从细胞中排出，降低药物浓度，并阻止紫杉醇达到杀伤细胞的阈值。用rhIL-37处理48小时后，A549/TAX的细胞内荧光强度低于A549/TAX的细胞内荧光强度（图9a和b）。

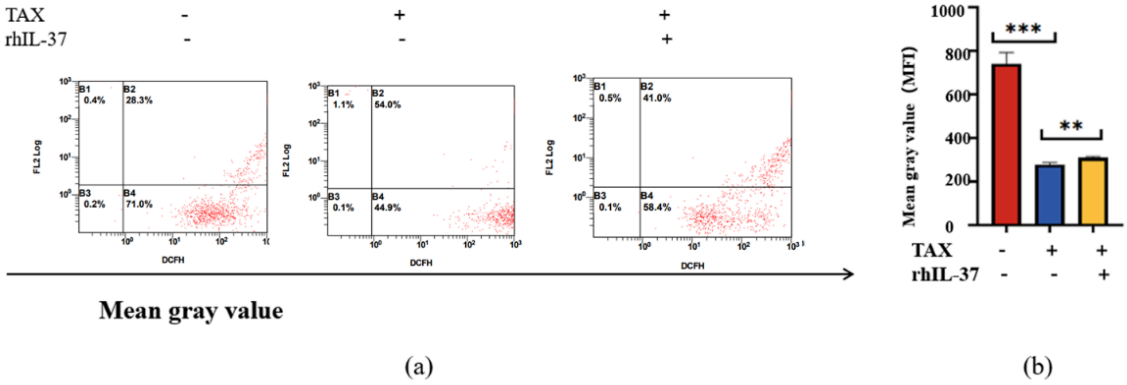


图9 rhIL-37对P-gp细胞外排功能的影响：（a）细胞中的平均荧光强度和（b）定量分析；**P＜0.01,***P＜0.001。

3.发现、发明及创新点（限 500 字）

1）IL-37通过抑制ALKBH5的表达促进Wnt5b mRNA的m6A修饰，进而抑制Wnt5b蛋白表达，从而在抑制肺腺癌细胞增殖等生物学行为中发挥重要作用。

2）外源性给予IL-37，可以抑制PFKFB3和GLUT1基因的蛋白表达，能够显著降低肺腺癌A549细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生量，影响肺腺癌细胞的糖酵解。

3）IL-37通过降低人多药物转运蛋白（P-gp）的表达水平和功能，逆转肺腺癌细胞紫杉醇耐药性。综上所述，本研究明确了IL-37在肺腺癌细胞糖代谢过程中的关键靶点及其信号通路，为阐明IL-37抑制肺腺癌细胞增殖迁移的分子机制提供理论支持。同时，也明确了IL-37能够在体内外逆转紫杉醇耐药肺腺癌细胞耐药，为IL-37在肺腺癌紫杉醇耐药的治疗提供了实验依据和理论支持。

4.保密要点（限 100 字）

无

5.与当前国内外同类研究、同类技术的综合比较（限 800 字）

1）本研究利用慢病毒体系，构建过表达IL-37的A549细胞系，探究过表达IL-37影响肺腺癌细胞生物学行为的可能机制，发现IL-37可使RNA去甲基化酶ALKBH5表达降低，同时促进肺腺癌细胞总体m6A含量的增加，尤其是Wnt5b mRNA的m6A修饰增加，并且抑制了Wnt5b蛋白的表达，推测IL-37可能通过依赖于m6A的方式靶向调控Wnt5b的表达，进而在抑制肺腺癌的进展中发挥重要作用。本研究从表观遗传学角度为IL-37干预肺腺癌的生物学行为提供了新的理论依据。

2）本研究应用一种特异性的PFKFB3的抑制剂PFK15，用PFK15处理A549细胞后检测处理前后葡萄糖摄取和乳酸产生情况。结果显示，PFK15能够有效的抑制A549细胞中PFKFB3的表达，并且能够抑制葡萄糖消耗和乳酸产生，提示rhIL-37可能通过抑制A549细胞的PFKFB3表达影响其葡萄糖摄取和乳酸的产生。同时发现IL-37可以抑制GLUT1表达发挥类似作用，影响肺腺癌细胞的糖酵解，在肺腺癌细胞糖代谢中发挥作用。

3）本研究使用外源人重组白介素-37（rhIL-37）处理A549耐紫杉醇细胞，比较A549细胞、A549耐紫杉醇细胞、rhIL-37处理的耐药细胞的紫杉醇杀伤率、细胞迁移、侵袭、增殖能力、ROS累积及皮下成瘤能力。进一步筛选能被rhIL-37逆转的耐药相关基因，并通过Western Blot验证差异基因在细胞及动物肿瘤组织中的表达，通过罗丹明123实验验证人多药物转运蛋白（P-gp）的功能，探究了IL-37对紫杉醇耐药肺癌细胞体外内功能及耐药的影响及其机制，为IL-37在肺腺癌紫杉醇耐药的治疗提供实验依据和理论支持。

6.客观评价（限 1200 字）

2024 年 7 月 1 日，青岛市中心医院委托第三方评价机构，对《白介素 37 在肺腺癌发生发展和诊疗中的研究》成果进行评价。评价机构根据国家标准 GB/T 22900-2009《科学技术研究项目评价通则》和青岛市服务业标准规范 DB 3702/ FW KJ 003—2017《科技成果标准化评价规范》，本着独立、客观、公正的原则，按照必要的程序对待评价成果实施了调查与分析，并出具本报告，评价结论如下：

该研究针对肺腺癌治疗中存在的糖代谢异常和化疗耐药问题，开展了多方面的创新研究。通过明确 IL-37 在肺腺癌细胞糖代谢过程中的关键靶点及其信号通路，研究探讨了 IL-37通过 m6A 甲基化抑制肺腺癌细胞增殖和迁移的分子机制，并揭示了 IL-37 在逆转紫杉醇耐药方面的作用及机制。针对化疗耐药性难题，该研究提出了 IL-37 抑制 P-gp 表达的策略，有效解决了患者的临床症状。针对治疗过程中常见的糖代谢异常，该研究发现 IL-37 可以通过抑制 PFKFB3 和 GLUT1 基因的蛋白表达，显著降低肺腺癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生，提供了新的治疗靶点。针对化疗耐药问题，研究表明 IL-37 能够通过降低 P-gp 的表达水平和功能，逆转肺腺癌细胞的紫杉醇耐药性，显著提高了化疗效果，降低了复发率。该成果为后续的肺腺癌研究和治疗提供了坚实的理论基础和实践依据，显著提升了肺腺癌的诊疗水平，具有显著的社会效益。该成果技术成熟度为 6 级，技术创新度为 3 级，技术先进度为 5 级。根据各指标的等级及相关著作的水平，依据项目组提供的成果查新结论，并结合专家的咨询和判断，评价该成果达到国际先进水平。

7.推广应用情况（限 5 项） **单位：万元**

序号	应用单位名称	应用技术	应用 起止时间	应用单位 联系人/电话	经济效益
1	无	无		无/-	0

应用概述（限 1 页）

利用该课题明确的靶点，检测肺腺癌肿瘤微环境中 ALKBH5 和 PFKFB3 基因的表达情况，在本院应用，可帮助临床判断肺腺癌进展程度、减轻患者的经济负担等。具有较好的社会效益。

8.近三年经济效益（限 1 页） **单位：万元**

自然年	完成单位			其他应用单位		
	新增销售额	新增利润	新增税收	新增销售额	新增利润	新增税收
2023年	0	0	0	0	0	0
2024年	0	0	0	0	0	0
2025年	0	0	0	0	0	0
累 计	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

主要经济效益指标和其他经济效益指标的有关说明：
无

9.社会效益（限 1 页）

本研究明确了与IL-37相关的、肺腺癌细胞糖代谢过程中PFKFB3、GLUT1、MDR1等关键靶点及其信号通路的作用，以及m6A等表观遗传改变在肺腺癌发生发展中的作用。为阐明IL-37抑制肺腺癌细胞增殖迁移、化疗耐药的分子机制提供理论支持。为肺癌的诊疗提供了新思路、新方法，具有临床意义和实际意义，同时对提高本市人民健康水平具有重要的社会意义。

七、代表性论文目录

序号	论文名称	发表刊物	发表时间	全部作者（按刊物发表顺序，国内作者须填写中文姓名）	通讯作者（含共同通讯作者，国内作者须填写中文姓名）	影响因子	他引总次数	SCI他引次数	证明材料	第一完成人是否参与
1	IL-37 Confers Anti-Tumor Activity by Regulation of m6A Methylation	Frontiers in Oncology	2021-01-08	Mu X, Zhao Q, Chen W, Zhao Y, Yan Q, Peng R, Zhu J, Yang C, Lan K, Gu X, Wang Y	牟晓峰	6.244	0	0	收录证明	是
2	Changing Technologies of RNA Sequencing and Their Applications in Clinical Oncology	Frontiers in Oncology	2020-04-09	Wang Y, Mashock M, Tong Z, Mu X, Chen H, Zhou X, Zhang H, Zhao G, Liu B, Li X.	李新民	6.244	0	0	收录证明	是
3	IL-37 inhibits glycolysis of lung adenocarcinoma by inhibiting the expression of PFKFB3 Oncology	Cellular and Molecular Biology	2023-12-31	Liu C, Peng R, Nie Z，Zhao L,Zhu M, Mu X	牟晓峰	1.6	0	0	收录证明	是
4	Identification of pivotal genes with prognostic evaluation value in lung adenocarcinoma	Cellular and Molecular Biology	2023-08-31	Wang Y, Wang R, Ma J, Wang T, Ma C, Gu Y,Xu Y, Wang Y	王晔	1.6	0	0	收录证明	否
5	白介素37下调多药耐药基因-1逆转肺腺癌紫杉醇耐药的研究	分子诊断与治疗杂志	2024-05-16	王梦馨，陈文，李晨瑜，李志文，牟晓峰	牟晓峰	0	0	0	收录证明	是
合计他引总次数							0			

（注：不超过10篇）

承诺：

1.知识产权归国内所有且无争议，上述论文未在省级及以上科技奖励获奖项目中使用。

2.以下情况和规定已向所有未列入项目主要完成人的作者明确告知并征得同意：

（1）上述论文用于申报本年度山东医学科技奖。

（2）未列入项目主要完成人的第一作者、通讯作者（含共同第一作者、共同通讯作者）已出具知情同意书面签字意见，与其他作者的有关知情证明材料均存档备查。

如因上述情况引起争议且不能提供相应存档备查的证据，本人愿意承担相应责任并接受处理。

第一完成人签名：

八、知识产权证明目录

序号	知识产权名称	知识产权类别	发明人(作者)	知识产权人	专利号	取得日期	国别	发明专利有效状态	证明材料	第一完成人是否参与	第一完成单位是否参与
1	白介素37的应用及对肺癌细胞RNA m6A甲基化影响的试验方法	发明专利	王晔; 陈文; 朱懿峰; 王鹏; 牟晓峰; 张春玲; 兰克涛	青岛市中心医院	ZL 2020 1 0269021.9	2021-07-30	中国	有效	专利证书	是	是

（注：不超过10项）

承诺： 上述知识产权用于申报本年度山东医学科技奖，已征得未列入项目主要完成人的其他权利人（发明专利指发明人）同意，并签署知情同意书存档备查。

第一完成人签名：

九、本项目曾获科技奖励情况

序号	获奖项目名称	获奖时间	奖项名称	奖励等级	授奖部门（单位）
1	无	2026-09-10	无	无	无

十、诚信承诺书

本项目申报山东医学科技奖，项目第一完成人及第一完成单位做出如下承诺：

1.本项目内容符合法律法规规定，不存在知识产权、完成单位、完成人争议，无学术不端、违反伦理道德或其他依法依规被禁止参与科学技术奖励活动的情形。项目所涉及科学研究行为均符合《医学科研诚信和相关行为规范》（国卫科教发[2021]7号）。

2.本项目应已全面完成科研合同、计划和任务书等要求，技术内容齐全、合格，资料完整、准确，效益计算真实。

3.本项目严格按照《山东医学科技奖管理办法》及山东省医学会对申报工作相关要求填写，保证所提交材料真实、完整、准确、有效，不存在任何违反《中华人民共和国保守国家秘密法》《科学技术保密规定》等相关法律法规及侵犯他人知识产权的情形。

4.本项目所提交知识产权证明材料均已征得未列入项目完成人的相关权利人（含发明专利的发明人）同意；所提交论文著作均已征得未列入项目完成人的相关作者同意。

5.本项目所提交相关证明材料（专利、论文、著作、应用证明、国家法律法规要求审批的批准文件等）未在历年山东医学科技奖曾获奖项目中使用，未在本年度山东医学科技奖其他申报项目中使用，也未在省级及以上科技奖励获奖项目中使用。

第一完成人（签字）：

第一完成单位（公章）：

十一、主要附件目录

序号	附件名称	上传时间	操作
1	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：论文1 IL-37 Confers Anti-Tumor_.pdf)	2026-09-08 16:11:19	查看
2	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：论文2 Changing tech.pdf)	2026-09-08 16:11:54	查看
3	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：论文3 IL 37 inhibits glycolysis.pdf)	2026-09-08 16:12:25	查看
4	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：论文4 Identification of pivotal genes.pdf)	2026-09-08 16:12:25	查看
5	主要代表性论文（限10篇） （附件名称：论文5 白介素37下调.pdf)	2026-09-08 16:12:25	查看
6	主要知识产权证明（限10项） （附件名称：发明专利 白介素37的应用及对肺癌细胞RNA m6A甲基化影响的试验方法.pdf)	2026-09-10 08:40:09	查看
7	代表性论文收录引用情况检索报告（限1项） （附件名称：SCI论文收录证明.pdf)	2026-09-10 08:46:26	查看
8	《课题结题/验收证书》或《成果评价报告》 （附件名称：2024080189-白介素37在肺腺癌 科技鉴定报告.pdf)	2026-09-08 16:45:12	查看