

白介素37对紫杉醇耐药肺腺癌细胞生物学行为的影响

唐 骏¹, 毕庆庆^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²康复大学青岛中心医院临床检验科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘 要

目的: 本研究旨在探究白介素37 (IL-37)对紫杉醇耐药肺腺癌细胞生物学的影响。方法: 利用慢病毒感染构建IL-37过表达的紫杉醇耐药A549 (A549/TAX)细胞系, 通过CCK8实验检测A549/TAX细胞对紫杉醇的耐药性以及IL-37对紫杉醇杀伤A549/TAX细胞能力的影响, 分别采用克隆形成实验、伤口愈合实验和Transwell侵袭实验研究IL-37对A549/TAX细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响, 通过荧光染色实验检测细胞内活性氧(ROS)水平, 采用实时荧光定量PCR检测IL-37和GAPDH的mRNA水平, 使用Western blot检测细胞中IL-37、聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶1 (PARP1)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3 (Caspase3)、GAPDH的蛋白表达情况。结果: 紫杉醇对A549和A549/TAX细胞均表现出浓度依赖性抗增殖作用。IL-37过表达可以在体外显著增强紫杉醇对A549/TAX细胞的杀伤作用, 并抑制A549/TAX细胞的增殖、迁移和侵袭能力。此外, IL-37过表达可以诱导耐药细胞ROS积累并促进细胞凋亡。结论: IL-37过表达抑制A549/TAX细胞增殖、迁移与侵袭能力, 还可以诱导细胞活性氧积累和细胞凋亡。

关键词

白介素37, 紫杉醇, 肺腺癌, 非小细胞肺癌

The Effect of Interleukin-37 on the Biological Behaviour of Paclitaxel-Resistant Lung Adenocarcinoma Cells

Jun Tang¹, Qingqing Bi^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Clinical Laboratory, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

*通讯作者。

Abstract

Objective: This study aims to investigate the effect of interleukin-37 (IL-37) on the biological behaviors of paclitaxel-resistant lung adenocarcinoma cells. **Methods:** A paclitaxel-resistant A549 (A549/TAX) cell line overexpressing IL-37 was established using lentiviral infection. The CCK8 assay was performed to evaluate the resistance of A549/TAX cells to paclitaxel and the effect of IL-37 on the cytotoxicity of paclitaxel against A549/TAX cells. Colony formation, wound healing, and Transwell invasion assays were conducted to assess the effects of IL-37 on the proliferation, migration, and invasion capabilities of A549/TAX cells, respectively. Fluorescent staining was used to detect intracellular reactive oxygen species (ROS) levels. Quantitative real-time PCR was employed to measure the mRNA levels of IL-37 and GAPDH. Western blot analysis was performed to examine the protein expression levels of IL-37, poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1), caspase-3, and GAPDH in the cells. **Results:** Paclitaxel exhibited a concentration-dependent anti-proliferative effect on both A549 and A549/TAX cells. Overexpression of IL-37 significantly enhanced the cytotoxic effect of paclitaxel on A549/TAX cells *in vitro* and inhibited the proliferation, migration, and invasion of A549/TAX cells. Furthermore, IL-37 overexpression induced ROS accumulation and promoted apoptosis in drug-resistant cells. **Conclusions:** Overexpression of IL-37 inhibits the proliferation, migration, and invasion of A549/TAX cells and induces ROS accumulation and apoptosis in these cells.

Keywords

Interleukin-37, Paclitaxel, Lung Adenocarcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据 2022 年国际癌症研究机构的最新估计显示, 肺癌的发病率和死亡率在全球恶性肿瘤中位居首位, 严重威胁人类生命健康[1]。非小细胞肺癌(Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC)是肺癌中常见且复杂的类型, 占据了肺癌病例的 85%左右, 其中, 肺腺癌是其中占比最高以及恶性程度最高的分型[2]。

紫杉醇(Paclitaxel, PTX)作为晚期 NSCLC 的一线化疗药物, 通过稳定微管聚合阻滞细胞周期并诱导凋亡。然而, 其临床应用常因耐药性而受到严重限制[3]。其耐药机制复杂多样, 涉及了 ABC 转运蛋白的过表达、微管蛋白结构的改变以及细胞因子、miRNA、激酶信号通路和上皮-间充质转化的参与[4][5]。因此, 克服紫杉醇耐药是 NSCLC 治疗的核心挑战, 也是改善患者预后的关键方向。

白细胞介素-37 (Interleukin-37, IL-37)是 IL-1 家族成员, 是具有抑制免疫和抗炎特性的细胞因子[6], IL-37 可以通过胞外机制与胞内机制激活下游信号通路, 从而影响细胞迁移、凋亡及炎症反应[7]。本课题组前期研究证明, IL-37 在肺腺癌患者血清与组织中含量降低, 其低表达与肺腺癌患者的进展及患者预后不良密切相关, 并且人源性重组白介素 37 (Recombinant human interleukin37, rhIL-37)可以体外抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[8][9]。

本研究旨在探讨过表达 IL-37 是否能影响紫杉醇耐药肺腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡等生物学行为。

2. 材料与方法

2.1. 主要试剂和耗材

实验使用的肺腺癌细胞系 A549 和紫杉醇耐药的肺腺癌细胞系 A549/TAX、A549/TAX 专用培养基均购自武汉普诺赛生命科技有限公司; Ham's F-12K 培养基购自美国 Thermo Fisher 科技公司; 人 IL-37 基因过表达慢病毒购自汉恒生物科技有限公司。

2.2. 细胞实验

2.2.1. 细胞培养

A549 细胞使用含 10%胎牛血清和 1%青链霉素的 Ham's F-12K 培养基培养。紫杉醇耐药 A549 细胞系(A549/TAX 细胞)、IL-37 过表达的 A549 耐药细胞(A549/TAX IL-37 细胞)及慢病毒转染对照的 A549 耐药细胞(A549/TAX NC 细胞)使用含 0.5~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 紫杉醇的专用培养基。

2.2.2. CCK8 实验

细胞融合度达到 70%~80%时,用胰酶消化细胞并将细胞分别用完全培养基重悬混匀,细胞计数并配成 1×10^5 个/mL 的细胞悬液,接种到 96 孔板,加入 100 μL 完全培养基。待细胞贴壁后,弃去完全培养基,将 A549 细胞、A549/TAX 细胞和 A549/TAX IL-37 细胞分别用完全培养基配成的 0、2、4、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 紫杉醇处理。每组每个浓度分别设 5 个平行孔和空白对照孔,空白对照孔中只加入 100 μL 完全培养基。在培养 48 h 时,在实验组各孔加入 10 μL 的 CCK8 溶液,置于细胞培养箱内避光培养 2 h,在酶标仪上 450 nm 处测定各孔吸光度(OD 值)并记录。

2.2.3. 慢病毒感染

将生长状态良好的细胞消化计数后稀释至 3×10^5 个/mL,6 孔板铺板,2 mL/孔,放入 37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 培养箱中培养过夜。第二天在细胞汇合率介于 30%至 50%时进行病毒感染(1/2 小体积感染法),吸去细胞原有培养基,加入 1 mL 含有 1 μg polybrene 的完全培养基,取值 MOI = 20,将病毒原液加入细胞中,轻轻混匀。加入慢病毒感染 4 h 后再加入 1 mL 完全培养基。感染后 24 h,吸去含有病毒的培养液,换上新鲜的完全培养液,继续培养。感染 72 h 后,进行嘌呤霉素筛选,更换加入 5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓嘌呤霉素的完全培养基。加药约 48 h 撤掉嘌呤霉素换新鲜的完全培养基培养。后期根据空细胞的生长速度进行定期药筛。嘌呤霉素筛完后,待细胞长满按适当比例传代培养。

2.2.4. 克隆形成实验

细胞融合度达到 70%~80%时,用胰酶消化细胞并计数 1000 个,接种于 6 孔板。分组后,用完全培养基培养 14 天。吸掉培养基,用 PBS 清洗漂浮细胞。甲醇固定 20 分钟,用 1%结晶紫染色 10 分钟。用相机拍摄集落照片,用 ImageJ 计数。

2.2.5. 伤口愈合实验

主在细胞融合度达到 70%~80%时,用胰酶消化并计数 5 万个细胞,接种于 6 孔板。在板的背面用马克笔画 3 条平行的直线作为标记。用含有 10%胎牛血清和 1%双抗的培养基补充至 2 mL,培养 24 h。细胞融合成单层后,用黄色无菌枪头划 3 条与标记直线垂直的划痕。去除培养基,用 PBS 清洗两次去除漂浮细胞。加入无血清培养基,拍照作为 0 小时结果。按实验设计分组,如 A549/TAX 组和 A549/TAX IL-37 组。在 24 h 和 48 h 时用显微镜拍照,每孔随机选 3 个区域。划痕面积用 ImageJ 分析。

2.2.6. Transwell 侵袭实验

先取出冰箱中的预冷无血清培养基和枪头,融化 Matrigel 胶并按 1:8 比例稀释在无血清培养基中。

将稀释后的 Matrigel 胶加入 Transwell 小室上室底部, 确保均匀铺满, 水化基底膜 30 分钟。细胞融合度达到 80% 左右时, 用胰酶消化细胞并计数 20,000 个, 加入 Transwell 小室(8 μm 孔径)。上室加入无血清培养基, 下室加入含 10% FBS 的完全培养基。培养 48 小时后, 吸掉培养基, 用 PBS 清洗一次, 甲醇固定细胞 20 分钟后用 PBS 清洗一次, 浸入 0.1% 结晶紫溶液中染色 10 分钟, 用 PBS 清洗两次以洗净未结合的结晶紫。在显微镜下随机选择 5 个视野拍照, 用 ImageJ 计数穿过小室的细胞数。

2.2.7. 实时荧光定量 PCR

弃去细胞的培养基, 用 PBS 洗涤贴壁细胞, 使用北京天根 RNA Easy Fast 动物组织/细胞总 RNA 提取试剂盒提取细胞总 RNA, 然后使用 TAKARA 一步法 RT-qPCR 试剂盒, 进行实时荧光定量 PCR 扩增。使用 Thermo Fisher 科技公司合成的 PCR 引物。并使用 7500 Fast Real-Time PCR System 实时 PCR 进行分析。 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 用于计算以 GAPDH 为参考的靶基因的相对表达。

引物由上海生工合成, 序列如表 1 所示:

Table 1. Reaction system

表 1. 反应体系

| 基因名称 | 方向 | 序列 |
|-------|----|-------------------------|
| IL-37 | F | CAGCTGAAGAAGGAGAACTGATG |
| | R | ACAATTGCAGGAGGTGCAGAT |
| GAPDH | F | CATGTTTCGTCATGGGTGTGAA |
| | R | GGCATGGACTGTGGTCATGAG |

2.2.8. Western blot

弃去细胞的培养基, 用 PBS 洗涤贴壁细胞, 然后使用 1 mL 含 10 μL PMSF 的 RIPA 缓冲液提取总蛋白, 用超声机粉碎, 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心后获得上清液, 并在 100 $^{\circ}\text{C}$ 煮沸 10 分钟。通过电泳分离总蛋白并转移到 PVDF 膜上, 将膜与 4 $^{\circ}\text{C}$ 的按比例稀释后的一抗混合, 使用抗体稀释液按照 1:10,000 的比例稀释 GAPDH (武汉三鹰生物技术有限公司, HRP-60004), 1:1000 的比例稀释 IL-37 (爱博泰克生物科技有限公司, A8206), Caspase3 (Cell Signaling Technology, 9662S) 和 PARP1 抗体(爱博泰克生物科技有限公司, A0942)。然后, 加入按照 1:7000 的比例稀释辣根酶标记山羊抗兔 IgG (H + L) 进行孵育(爱博泰克生物科技有限公司, AS014)。使用超灵敏发光溶液对蛋白质条带进行可视化。

2.2.9. ROS 测定

按实验设计将细胞分为 A549 组、A549/TAX 组、A549/TAX IL-37 组, 待细胞融合度达到 80%~90% 时, 消化、离心、细胞计数并配成 5×10^5 个/mL 的细胞悬液。六孔板中接种 2 mL/孔, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱内培养。48 小时后观察细胞状态, 当细胞长满六孔板时, 去除细胞培养液, 每孔加入经无血清培养基稀释的 DCFH-DA 探针孵育, 探针终浓度设为 10 $\mu\text{mol/L}$, 装载探针的同时按照 1:1000 的比例加入阳性对照试剂。将六孔板置于恒温细胞培养箱培养 20 分钟。弃培养液, 使用无血清培养基清洗细胞 3 次, 以去除未结合的探针。在荧光显微镜下直接观察细胞内荧光强度。

2.3. 统计分析

采用 GraphPadPrism9.5 对所有数据进行统计分析, 对仅涉及两组的实验使用 t-检验, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)。若 ANOVA 结果显著则进行 Tukey's HSD 检验。P < 0.05 认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. IL-37 在体外增强紫杉醇对 A549/TAX 的杀伤力

首先, 评估了 IL-37 对紫杉醇杀伤 A549/TAX 细胞能力的影响。为了验证 A549/TAX 细胞的耐药表型, 分别用 0、2、4、8 $\mu\text{g/mL}$ 的紫杉醇处理 A549 和 A549/TAX 细胞 48 小时, 然后采用 CCK-8 测定法评估紫杉醇对这些细胞系增殖的抑制作用。

3.2. IL-37 在体外增强紫杉醇对 A549/TAX 的杀伤力

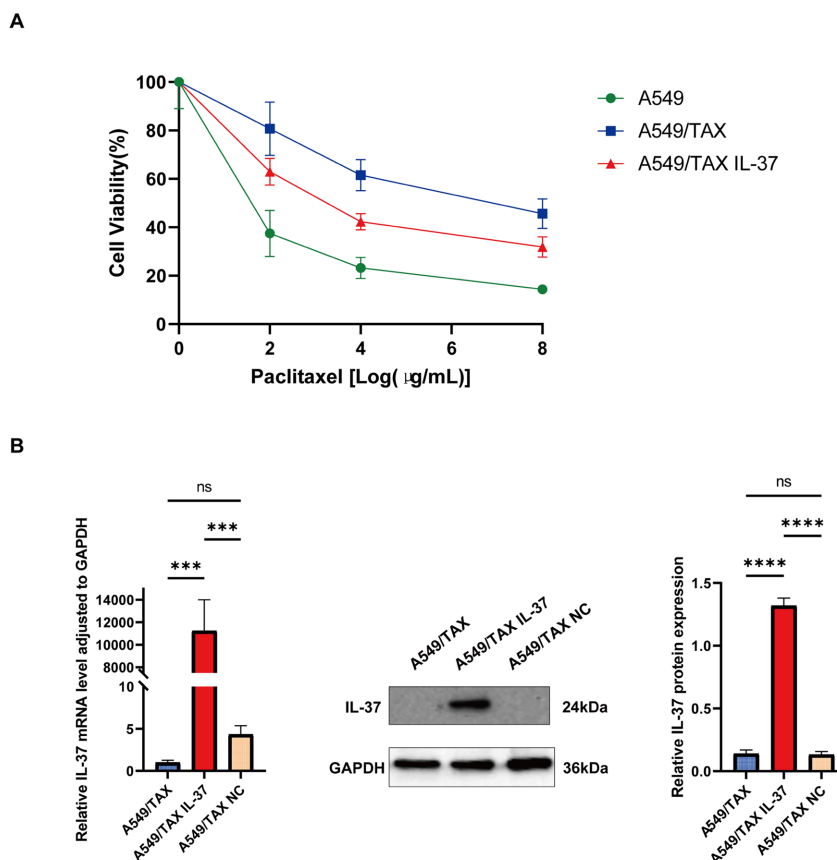


Figure 1. Upregulation of IL-37 enhanced the cytotoxic effect of paclitaxel on A549/TAX cells *in vitro*. (A) Cell viability of A549, A549/TAX and A549/TAX IL-37 cells after paclitaxel treatment detected by CCK-8 assay; (B) Relative mRNA level and relative protein expression of IL-37 in A549/TAX, A549/TAX IL-37, and A549/TAX NC cells detected by quantitative real time PCR and western blot. *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

图 1. IL-37 过表达增强了体外紫杉醇对 A549/TAX 的杀伤力。(A) CCK8 检测紫杉醇处理后 A549 细胞、A549/TAX 细胞和 A549/TAX IL-37 细胞的细胞存活率; (B) 采用实时荧光定量 PCR 法和 Western blot 法检测 IL-37 在 A549/TAX、A549/TAX IL-37 及 A549/TAX NC 细胞中的 mRNA 相对水平和相对表达。*** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$

首先, 评估了 IL-37 对紫杉醇杀伤 A549/TAX 细胞能力的影响。为了验证 A549/TAX 细胞的耐药表型, 分别用 0、2、4、8 $\mu\text{g/mL}$ 的紫杉醇处理 A549 和 A549/TAX 细胞 48 小时, 然后采用 CCK-8 测定法评估紫杉醇对这些细胞系增殖的抑制作用。结果显示紫杉醇对 A549 和 A549/TAX 细胞均表现出浓度依赖性抗增殖作用(图 1(A)), 计算得到 A549 的 IC50 值为 1.144 $\mu\text{g/mL}$, A549/TAX 的 IC50 为 6.596 $\mu\text{g/mL}$, 进一步计算耐药指数 $\text{IC}_{50}(\text{A549/TAX})/\text{IC}_{50}(\text{A549}) = 6.596/1.144 = 5.766 (>5)$, 这表明本研究中使用的 A549/TAX 细胞对紫杉醇有耐药性。由于肺腺癌细胞系中 IL-37 表达水平低, 故本研究使用慢病毒感染,

构建稳定过表达 IL-37 的 A549 紫杉醇耐药细胞用于下一步实验, 实时荧光定量 PCR 及 Western blot 检测 A549/TAX、A549/TAX IL-37 及 A549/TAX NC (慢病毒转染对照) 细胞中 IL-37 的表达, 结果显示与 A549/TAX 及 A549/TAX NC 相比, A549/TAX IL-37 细胞中 IL-37 表达显著升高(图 1(B))。随后, CCK-8 实验显示, 用不同浓度紫杉醇处理 A549/TAX 细胞和 A549/TAX IL-37 细胞 48 小时后, 根据结果(图 1(A)) 计算增敏倍数 $IC_{50}(\text{A549/TAX})/IC_{50}(\text{A549/TAX IL-37}) = 6.596/3.274 = 2.015 (>2)$, 这表明 IL-37 过表达有效增强了 A549/TAX 细胞对紫杉醇的敏感性。

3.3. IL-37 抑制 A549/TAX 细胞增殖、迁移和侵袭能力

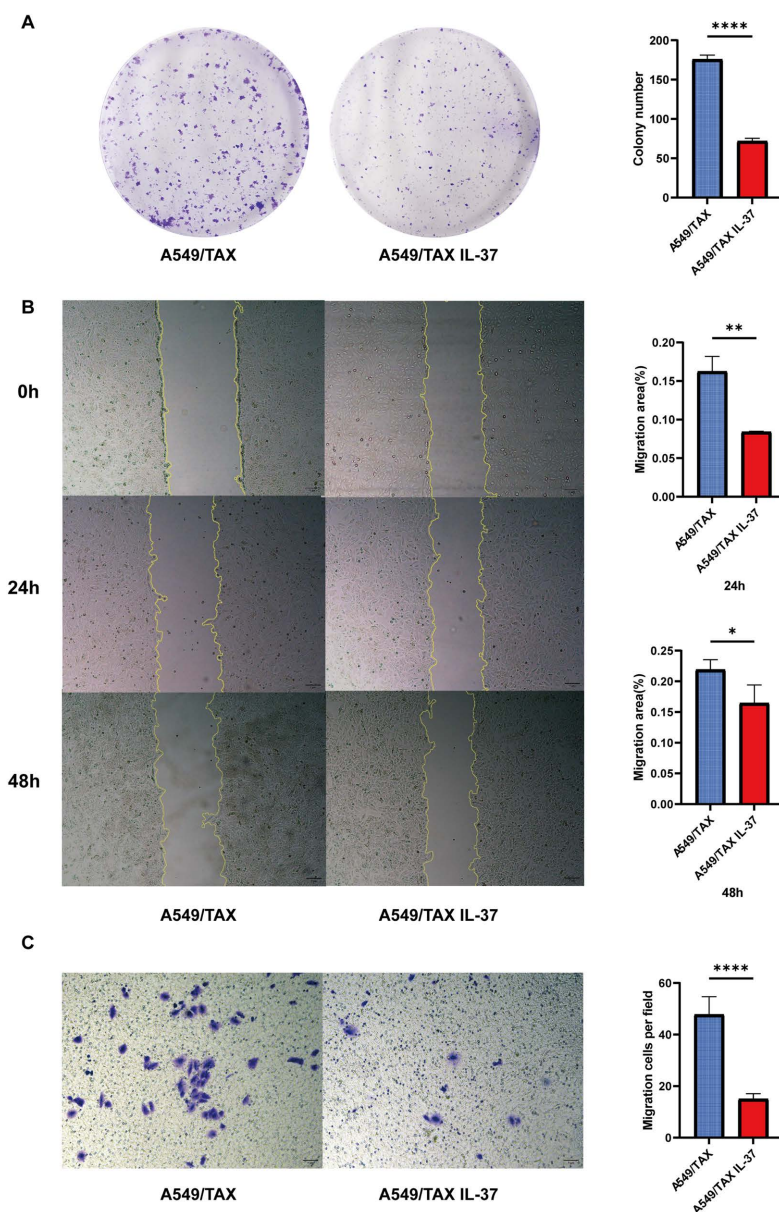


Figure 2. Upregulation of IL-37 inhibited the proliferation, migration, and invasion of A549/TAX cells. (A) Colony formation assay detected cell proliferation; (B) Wound healing assay analyzed cell migration; (C) Transwell invasion assay analyzed cell invasion. Scale bar = 1 μm . * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$

图 2. IL-37 过表达抑制了 A549/TAX 细胞增殖、迁移和侵袭。(A) 克隆形成实验检测细胞增殖; (B) 伤口愈合实验分析细胞迁移; (C) Transwell 侵袭实验分析细胞侵袭。比例尺 = 1 μm 。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$

本研究通过克隆形成试验分析 IL-37 过表达对 A549/TAX 细胞系体外生长的影响。结果显示, 与 A549/TAX 细胞相比, A549/TAX IL-37 细胞的集落数减少(图 2(A))。伤口愈合实验的结果表明, 划痕后 24 和 48 小时, A549/TAX IL-37 细胞的愈合速度受到显著抑制(图 2(B))。Transwell 侵袭实验的结果进一步证实, A549/TAX 细胞穿过基质胶的数量显著多于 A549/TAX IL-37 细胞(图 2(C))。这些数据表明, IL-37 在体外对 A549/TAX 细胞有显著的抗增殖作用, 并且抑制 A549/TAX 细胞迁移和侵袭能力。

3.4. IL-37 增加 A549/TAX 细胞的 ROS 水平

为了进一步研究 IL-37 对细胞氧化应激的影响, 本研究通过荧光染色实验检测 A549 细胞、A549/TAX 细胞和 A549/TAX IL-37 细胞的平均荧光强度来代表 ROS 的表达量。结果显示 A549 细胞内平均荧光强度低于 A549/TAX 细胞, A549/TAX 细胞内平均荧光强度低于 A549/TAX IL-37 细胞(图 3)。因此根据结果得到, IL-37 能够增加 A549/TAX 细胞 ROS 的累积, 促进耐药细胞的氧化应激。

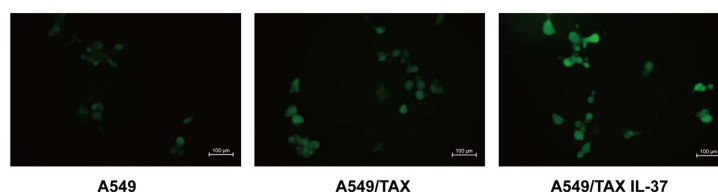


Figure 3. Mean ROS fluorescence intensity detected by fluorescence staining experiment
图 3. 荧光染色实验检测细胞 ROS 平均荧光强度

3.5. IL-37 诱导 A549/TAX 细胞凋亡

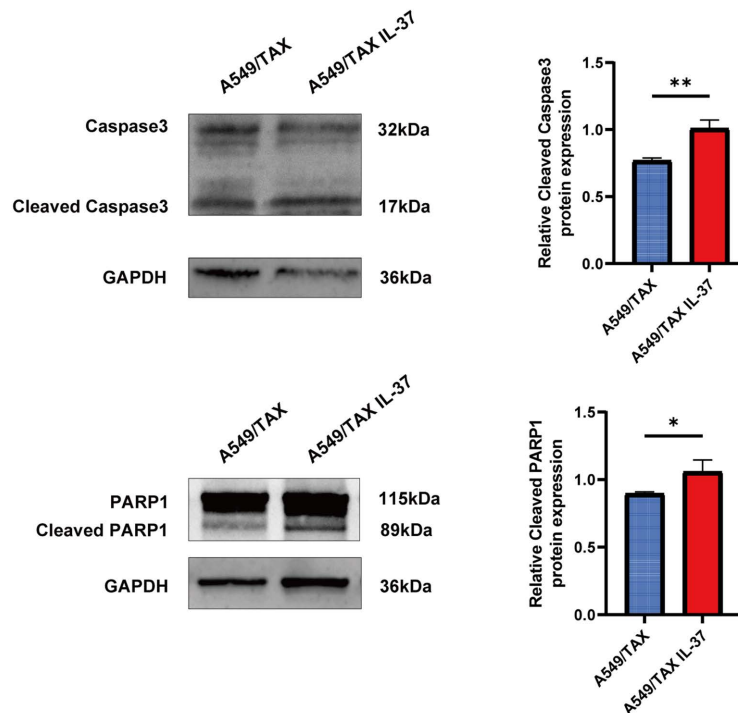


Figure 4. IL-37 induced apoptosis in A549/TAX cells via the ROS/KEAP1-NRF2 pathway. Relative expression of Cleaved caspase 3 and Cleaved PARP1 in A549/TAX and A549/TAX IL-37 cells detected by western blot. *P < 0.05, **P < 0.01

图 4. IL-37 通过 KEAP1-NRF2 通路诱导 A549/TAX 细胞凋亡。Western blot 检测 A549/TAX 细胞和 A549/TAX IL-37 细胞中 Cleaved Caspase3 和 Cleaved PARP1 的相对表达。*P < 0.05, **P < 0.01

为了明确研究 IL-37 对 A549/TAX 细胞凋亡的影响, 本研究使用 Western blot 实验评估了细胞凋亡相关蛋白的表达。结果显示, IL-37 过表达显著增加了 A549/TAX 细胞的 Cleaved Caspase3 和 Cleaved PARP1 的蛋白表达水平(图 4)。

4. 讨论

IL-37 是一种抗炎细胞因子, 并且在抑制 NSCLC 发展中发挥一定的作用[10]。本课题组前期研究表明, 外源性 rhIL-37 能够在体外抑制耐药的肺腺癌细胞增殖、迁移、侵袭, 并通过下调 MDR1 来降低紫杉醇耐药, 还能够诱导耐药肿瘤细胞 ROS 累积。其中有研究表明, 肺癌患者癌细胞内显著增加的 ROS 水平与各种放化疗耐药性的发生密切相关[11]-[13]。由于产生和消除 ROS 的系统失调, 癌细胞会有更高水平的氧化应激[14]。更重要的是, 氧化应激可以作用于肿瘤发生、细胞增殖、肿瘤转移和血管形成等方面来影响着癌症的发生和进展[15]。除此之外, Dade Rong 等人的实验还证明了可以通过氧化应激增加 NSCLC 对白蛋白结合的紫杉醇的敏感度[16]。然而, 细胞内过表达 IL-37 是否能在体外影响紫杉醇耐药肺腺癌细胞的细胞生物学行为尚不清楚。

为了探究其中机制, 本研究比较了 IL-37 过表达前后对 A549/TAX 细胞、ROS 和细胞凋亡的影响。处理后的结果显示, IL-37 过表达可以在 A549/TAX 细胞中抑制 A549/TAX 诱导 ROS 积累增值、迁移和迁徙, 引起细胞凋亡, 降低 A549/TAX 细胞对紫杉醇的耐药性。

然而本研究中尚有一些不足, 目前只研究了紫杉醇耐药的 A549 这一种肺癌细胞类型, 并且没有进一步进行体内实验去验证已经得到的结论。本研究发现 IL-37 过表达可以促进 A549/TAX 细胞的 ROS 积累和细胞凋亡, 对 A549/TAX 细胞的耐药性有着一定的影响, 需要进一步研究其中涉及的通路及机制, 如耐药相关蛋白 ABC 转运蛋白(ATP-binding cassette transporter), 上皮-间充质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT)标志物, 氧化应激相关通路 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1-NFE2 相关因子 2 (Kelch-like ECH-associated protein 1-Nuclear factor erythroid 2 related factor 2, KEAP1-NRF2)信号通路。其中, 本课题组前期发现 rhIL-37 能够在体外通过下调 MDR1 来逆转紫杉醇耐药, 而 EMT 可能不是 rhIL-37 逆转紫杉醇耐药性的机制[17]。在 IL-37 过表达的 A549/TAX 细胞中, 这需要进行进一步的实验去验证。KEAP1-NRF2 通路是控制抗氧化机制的关键分子轴[18]。有研究证明, 抑制 NRF2 通路可以使肺癌等癌细胞对化疗药物敏感[19] [20], 而 NRF2 的激活可以维持正常的细胞稳态, 助长癌细胞的快速生长和增殖[21]。

本实验研究结果表明, 在紫杉醇高耐药的 A549/TAX 细胞中, 成功过表达的 IL-37 能够有效增强紫杉醇的细胞杀伤作用, 抑制细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 并可以显著提高耐药肿瘤细胞内的 ROS 水平, 诱导细胞凋亡。

致 谢

本课题组师哥师姐前期对 IL-37 研究启发了我的研究思路, 感谢导师对我实验及学习方面的解惑和引导, 在此我表示诚挚的感谢。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Herbst, R.S., Morgensztern, D. and Boshoff, C. (2018) The Biology and Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature*, **553**, 446-454. <https://doi.org/10.1038/nature25183>
- [3] Wang, X., Hao, Y., Chen, J., Ding, P., Lv, X., Zhou, D., *et al.* (2023) Nuclear Complement C3b Promotes Paclitaxel Resistance by Assembling the SIN3A/HDAC1/2 Complex in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 351. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05869-y>

- [4] Cui, H., Arnst, K., Miller, D.D. and Li, W. (2020) Recent Advances in Elucidating Paclitaxel Resistance Mechanisms in Non-Small Cell Lung Cancer and Strategies to Overcome Drug Resistance. *Current Medicinal Chemistry*, **27**, 6573-6595. <https://doi.org/10.2174/0929867326666191016113631>
- [5] Wang, W., Wang, J., Liu, S., Ren, Y., Wang, J., Liu, S., *et al.* (2022) An EHMT2/NFYA-ALDH2 Signaling Axis Modulates the RAF Pathway to Regulate Paclitaxel Resistance in Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01579-9>
- [6] Gu, M., Jin, Y., Gao, X., Xia, W., Xu, T. and Pan, S. (2023) Novel Insights into IL-37: An Anti-Inflammatory Cytokine with Emerging Roles in Anti-Cancer Process. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1278521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1278521>
- [7] Nold, M.F., Nold-Petry, C.A., Zepp, J.A., Palmer, B.E., Bufler, P. and Dinarello, C.A. (2010) IL-37 Is a Fundamental Inhibitor of Innate Immunity. *Nature Immunology*, **11**, 1014-1022. <https://doi.org/10.1038/ni.1944>
- [8] Jiang, M., Wang, Y., Zhang, H., Ji, Y., Zhao, P., Sun, R., *et al.* (2018) IL-37 Inhibits Invasion and Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer by Suppressing the IL-6/STAT3 Signaling Pathway. *Thoracic Cancer*, **9**, 621-629. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12628>
- [9] Mu, X., Zhao, Q., Chen, W., Zhao, Y., Yan, Q., Peng, R., *et al.* (2020) IL-37 Confers Anti-Tumor Activity by Regulation of m6A Methylation. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 526866. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.526866>
- [10] Duan, F.G., Wang, M.F., Cao, Y.B. *et al.* (2019) MicroRNA-421 Confers Paclitaxel Resistance by Binding to the KEAP1 3'UTR and Predicts Poor Survival in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cell Death & Disease*, **10**, Article No. 821. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2031-1>
- [11] Zhang, J., Wise, S.G., Zuo, S., Bao, S. and Zhang, X. (2025) The Distinct Roles of IL-37 and IL-38 in Non-Small Cell Lung Carcinoma and Their Clinical Implications. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1564357. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1564357>
- [12] Zi, Y., Liao, K. and Chen, H. (2023) Cigarette Smoke Induces Gefitinib Resistance in NSCLC Cells via ROS/Sirt3/SOD₂ Pathway. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **26**, 245-256.
- [13] Ashrafi, A., Akter, Z., Modareszadeh, P., Modareszadeh, P., Berisha, E., Alemi, P.S., *et al.* (2022) Current Landscape of Therapeutic Resistance in Lung Cancer and Promising Strategies to Overcome Resistance. *Cancers*, **14**, Article No. 4562. <https://doi.org/10.3390/cancers14194562>
- [14] Tang, H., Liu, S., Yan, X., Jin, Y., He, X., Huang, H., *et al.* (2023) Inhibition of LNC EBLN3P Enhances Radiation-Induced Mitochondrial Damage in Lung Cancer Cells by Targeting the Keap1/Nrf2/HO-1 Axis. *Biology*, **12**, Article 1208. <https://doi.org/10.3390/biology12091208>
- [15] Wang, R., Zhong, L., Wang, T., Sun, T., Yang, J., Liu, X., *et al.* (2024) Inducing Ubiquitination and Degradation of TrxR1 Protein by LW-216 Promotes Apoptosis in Non-Small Cell Lung Cancer via Triggering ROS Production. *Neoplasia*, **53**, Article 101004. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2024.101004>
- [16] Gorrini, C., Harris, I.S. and Mak, T.W. (2013) Modulation of Oxidative Stress as an Anticancer Strategy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **12**, 931-947. <https://doi.org/10.1038/nrd4002>
- [17] 王梦馨, 陈文, 李晨瑜, 李志文, 牟晓峰. 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[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(5): 979-984.
- [18] Baird, L. and Dinkova-Kostova, A.T. (2011) The Cytoprotective Role of the Keap1-Nrf2 Pathway. *Archives of Toxicology*, **85**, 241-272. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0674-5>
- [19] Xiang, Y., Ye, W., Huang, C., Yu, D., Chen, H., Deng, T., *et al.* (2018) Brusatol Enhances the Chemotherapy Efficacy of Gemcitabine in Pancreatic Cancer via the Nrf2 Signalling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article 2360427. <https://doi.org/10.1155/2018/2360427>
- [20] Ren, D., Villeneuve, N.F., Jiang, T., Wu, T., Lau, A., Toppin, H.A., *et al.* (2011) Brusatol Enhances the Efficacy of Chemotherapy by Inhibiting the Nrf2-Mediated Defense Mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 1433-1438. <https://doi.org/10.1073/pnas.1014275108>
- [21] Ghareghomi, S., Habibi-Rezaei, M., Arese, M., Saso, L. and Moosavi-Movahedi, A.A. (2022) Nrf2 Modulation in Breast Cancer. *Biomedicines*, **10**, Article 2668. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102668>