

· 基础研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251029.1457.002\(2025-10-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251029.1457.002(2025-10-29))

## RNA 甲基化酶 NSUN2 调控 SOCS3 通路促进巨噬细胞 M2 极化的机制研究\*

韩娜<sup>1</sup> 唐懿<sup>2</sup> 邓鑫霁<sup>2</sup> 袁刚军<sup>3△</sup>

(1. 重庆大学附属肿瘤医院健康体检与肿瘤筛查中心, 重庆 400030; 2. 中山大学肿瘤防治中心泌尿外科, 广州 510060; 3. 重庆大学附属肿瘤医院泌尿肿瘤科, 重庆 400030)

**[摘要]** **目的** 探讨 RNA 甲基化酶 NOP2/Sun 结构域家族成员 2(NSUN2) 调控巨噬细胞 M2 极化的作用机制。**方法** 用小干扰 RNA(siRNA) 干扰技术敲低鼠源巨噬细胞 RAW264.7 中 NSUN2 后, 分别用 RT-PCR 和流式细胞术检测细胞向 M1 和 M2 极化情况, CCK-8 试剂检测膀胱癌细胞生长情况, Western blot 实验检测细胞因子信号抑制因子(SOCS)3/JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达水平的变化情况。同时敲低 SOCS3, Western blot 实验检测 JAK2/STAT3 通路蛋白表达水平的变化情况。**结果** 敲低 NSUN2 后, 鼠源巨噬细胞 RAW264.7 内 M1 极化相关基因肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-6、一氧化氮合酶 2(NOS2) mRNA 表达水平明显增加, 细胞向 M1 极化的比例增高, 且其促进膀胱癌 MB49 细胞生长的能力降低。同时, 敲低 NSUN2 后, IL-4 诱导鼠源巨噬细胞 RAW264.7 向 M2 极化的能力下降, SOCS3 蛋白表达水平升高, JAK2、STAT3 蛋白水平及磷酸化水平下降; 若敲低 SOCS3 表达, 鼠源巨噬细胞 RAW264.7 内 JAK2 和 STAT3 蛋白磷酸化水平升高。**结论** NSUN2 调控 SOCS3/JAK2/STAT3 信号通路促进巨噬细胞向 M2 极化。

**[关键词]** 巨噬细胞; NOP2/Sun 结构域家族成员 2; 细胞因子信号抑制因子 3; M2 极化; 膀胱癌

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)03-0515-06

## Mechanism of RNA methyltransferase NSUN2 in promoting M2 polarization of macrophages via regulation of the SOCS3 pathway\*

HAN Na<sup>1</sup>, TANG Yi<sup>2</sup>, DENG Xinpei<sup>2</sup>, YUAN Gangjun<sup>3△</sup>

(1. Health Examination and Oncology Screening Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China; 2. Department of Urology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong 510060, China; 3. Department of Urology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the mechanism by which the RNA methyltransferase NOP2/Sun domain family member 2 (NSUN2) regulates M2 polarization of macrophages. **Methods** Following knock-down of NSUN2 in murine macrophage RAW264.7 cells using siRNA interference technology, M1 and M2 polarization was assessed by RT-PCR and flow cytometry, respectively. The growth of bladder cancer cells was measured with the CCK-8 assay. Changes in the expression levels of proteins in the cytokine signaling suppressor (SOCS)3/JAK2/STAT3 signaling pathway were detected by Western blot. Additionally, SOCS3 was knocked down, and alterations in JAK2/STAT3 pathway protein expression were examined by Western blot. **Results** After knockdown of NSUN2, the expression levels of M1 polarization-related genes, including tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-6, and NOS2 mRNA, in mouse-derived macrophages RAW264.7 were significantly increased, and the proportion of cells undergoing M1 polarization was elevated. Additionally, the ability of mouse-derived macrophages RAW264.7 to promote the growth of bladder cancer MB49 cells was reduced. Simultaneously, after knockdown of NSUN2, the ability of IL-4 to induce mouse-derived macrophages RAW264.7 to undergo M2 polarization decreased, the expression level of SOCS3 protein increased, and the levels and phosphorylation of JAK2 and STAT3 proteins decreased; if SOCS3 expression was knocked down, the phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 proteins in mouse-derived macrophages RAW264.7 in-

\* 基金项目: 重庆市科研机构绩效激励引导专项(cstc2022xj1120029)。△ 通信作者, E-mail: yuangj@cqu.edu.cn。

creased. **Conclusion** NSUN2 promotes M2 polarization of macrophages by regulating the SOCS3/JAK2/STAT3 signaling pathway.

**[Key words]** macrophage; NOP2/Sun domain family member 2; suppressors of cytokine signaling 3; M2 polarization; bladder cancer

肿瘤微环境中的巨噬细胞,即肿瘤相关巨噬细胞,在调控肿瘤发生、发展过程中发挥着至关重要的作用<sup>[1-2]</sup>,根据其极化状态可分为 M1 和 M2 两种表型。M1 型巨噬细胞能够分泌 IL-6、IL-12 等细胞因子,具有抗感染功能;而 M2 型巨噬细胞不仅抑制炎症反应,还能促进肿瘤细胞增殖<sup>[3-4]</sup>。本课题组既往研究结果显示,膀胱癌组织中的巨噬细胞以 M2 型为主,且可促进膀胱癌的增殖与转移<sup>[5-6]</sup>。然而,肿瘤组织中巨噬细胞向 M2 极化的具体机制尚不完全明确,有待进一步深入探讨。

巨噬细胞的极化过程受到表观遗传机制的调控,RNA 甲基化修饰是基因表达调控的重要方式之一,其中 RNA 5-甲基胞嘧啶修饰(m5C 甲基化)是目前研究较为清楚且最重要的表观遗传修饰形式之一,其在肿瘤进展中的作用已得到广泛报道<sup>[7-8]</sup>。m5C 甲基化可出现在多种 RNA 分子上,包括转运 RNA(transfer RNA, tRNA)、核糖体 RNA(ribosomal RNA, rRNA)、信使 RNA(messenger RNA, mRNA)及非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA),并分布于 mRNA 的 5' UTR、3' UTR 及编码区等位置<sup>[9]</sup>。RNA m5C 甲基化的实现依赖于 RNA 甲基转移酶的催化作用,其中 NOP2/Sun 结构域家族成员 2(NOP2/Sun domain family member 2, NSUN2)作为最主要的 RNA 甲基转移酶之一,参与 tRNA、mRNA 及 ncRNA 的甲基化修饰过程<sup>[10-11]</sup>。已有研究证实,NSUN2 介导的 mRNA m5C 甲基化在膀胱癌发生中具有重要作用<sup>[12]</sup>。然而,RNA m5C 甲基化是否参与巨噬细胞极化及功能调控,目前尚不清楚。因此,本研究旨在探讨 NSUN2 通过调控巨噬细胞极化对膀胱癌的影响,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

鼠源巨噬细胞株 RAW264.7 和鼠源膀胱癌 MB49 细胞株培养在含 10% 小牛血清、1% 青霉素-链霉素的 DMEM 培养基中,培养箱环境为 37 °C、5% CO<sub>2</sub>。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 Western blot 实验

将目的细胞离心后弃去上清液,向细胞中加入细胞裂解液并在冰上作用后进行离心,获取上清液进行蛋白浓度测定。配制十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶,依次通过上样、电泳和转膜等步骤后,用 NSUN2、

细胞因子信号抑制因子(suppressors of cytokine signaling, SOCS)3、GAPDH 等一抗孵育,然后用二抗进行相应蛋白的检测。

#### 1.2.2 细胞生长能力测定

将细胞接种到 96 孔板中培养 24~48 h 后,待细胞生长至对数生长期时,加入 CCK-8 试剂(日本 Dojindo 公司),并按照试剂说明书提供的步骤检测细胞生长情况。

#### 1.2.3 RT-PCR

将细胞离心后加入 TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司)以提取 RNA,然后按照 PCR 试剂盒(美国 ABI 公司)提供的实验步骤逐步进行,目的基因引物序列见表 1。

表 1 RT-PCR 各目的基因引物

基因	方向	序列(5'-3')
NSUN2	正向	CTC TGT TCA GCT ATT GGA CGC
	反向	TGG CAC TCC CAA ACA TAA TTT GA
GAPDH	正向	AGG TCG GTG TGA ACG GAT TTG
	反向	GGG GTC GTT GAT GGC AAC A
TNF- $\alpha$	正向	CAG GCG GTG CCT ATG TCT C
	反向	CGA TCA CCC CGA AGT TCA GTA G
NOS2	正向	GTT CTC AGC CCA ACA ATA CAA GA
	反向	GTG GAC GGG TCG ATG TCA C
Arg-1	正向	CTC CAA GCC AAA GTC CTT AGA G
	反向	GGA GCT GTC ATT AGG GAC ATC A
IL-10	正向	CTT ACT GAC TGG CAT GAG GAT CA
	反向	GCA GCT CTA GGA GCA TGT GG
Ym1	正向	GGA TTA TCA GTA CCG CAG CCT
	反向	GAA CAG TGC CTC CCT CAT AA

TNF- $\alpha$ : 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; NOS2: 一氧化氮合酶 2。

#### 1.2.4 流式细胞术

弃去培养基后,用冷 PBS 洗涤细胞 3 次,胰酶消化细胞后吹散,4% 多聚甲醛室温固定细胞 40 min 后冷 PBS 洗涤细胞,1 mL 含 0.2% Triton-X100 和 5% 血清的 PBS 重悬细胞,冰上放置 10 min,离心后依次加入一抗和荧光标记(异硫氰酸荧光素等)标记的二抗,冰上避光放置 40 min 后离心去上清液,加入 0.5 mL 1% 多聚甲醛重悬细胞,等待上机检测。鼠流式一抗包括 PE 抗鼠 F4/80、APC 抗鼠 CD86、APC 抗鼠 CD206(MMR),皆购自美国 BioLegend 公司。

#### 1.2.5 小干扰 RNA (small interfering RNA, siR-

NA) 干扰实验

采用 Lipofectamine 8000™ (Beyotime) 转染试剂, 按照试剂说明书, 将 siRNA 质粒转染 RAW264.7 细胞, 瞬时敲低目的基因在细胞中的表达。目的基因序列由上海吉玛制药技术有限公司合成, siNSUN2 正向: 5'-GCG AUG CCU UAG GAU AUU ATT-3'; 反向: 5'-UAA UAU CCU AAG GCA UCG CTT-3'。siSOCS3 正向: 5'-AAC AAG UUC CGU UGG AAA GUU-3'; 反向: 5'-CUU UCC AAC GGA ACU UGU UUG-3'。

1.2.6 IL-4 诱导细胞极化

为诱导 RAW264.7 细胞向 M2 极化, 将鼠源 IL-4 (上海碧云天生物技术有限公司) 加入细胞培养基中, 终浓度为 20 ng/mL, 药物处理时间为 48 h。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 计量资料以

$\bar{x} \pm s$  表示, 比较采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

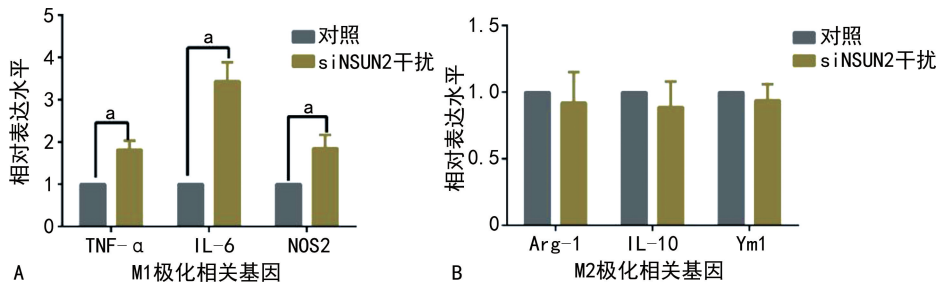
2 结果

2.1 敲低 NSUN2 对 M1、M2 极化相关基因表达的影响

鼠源巨噬细胞 RAW264.7 经 siNSUN2 干扰后, RT-PCR 检测结果显示, M1 极化相关基因肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6、一氧化氮合酶 2 (nitric oxide synthase 2, NOS2) mRNA 表达水平较对照细胞升高 ( $P < 0.05$ ), 而 M2 极化相关基因 Arg-1、IL-10、Ym1 mRNA 表达水平与对照细胞比较无明显变化 ( $P > 0.05$ ), 见图 1。

2.2 敲低 NSUN2 对细胞极化的影响

鼠源巨噬细胞 RAW264.7 经 siNSUN2 干扰后, 流式细胞术检测结果显示, M1 细胞比例明显上调, M2 比例无明显变化, 见图 2。



A: M1 极化相关基因 mRNA 表达情况; B: M2 极化相关基因 mRNA 表达情况; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ 。

图 1 RT-PCR 检测 M1、M2 极化相关基因表达情况

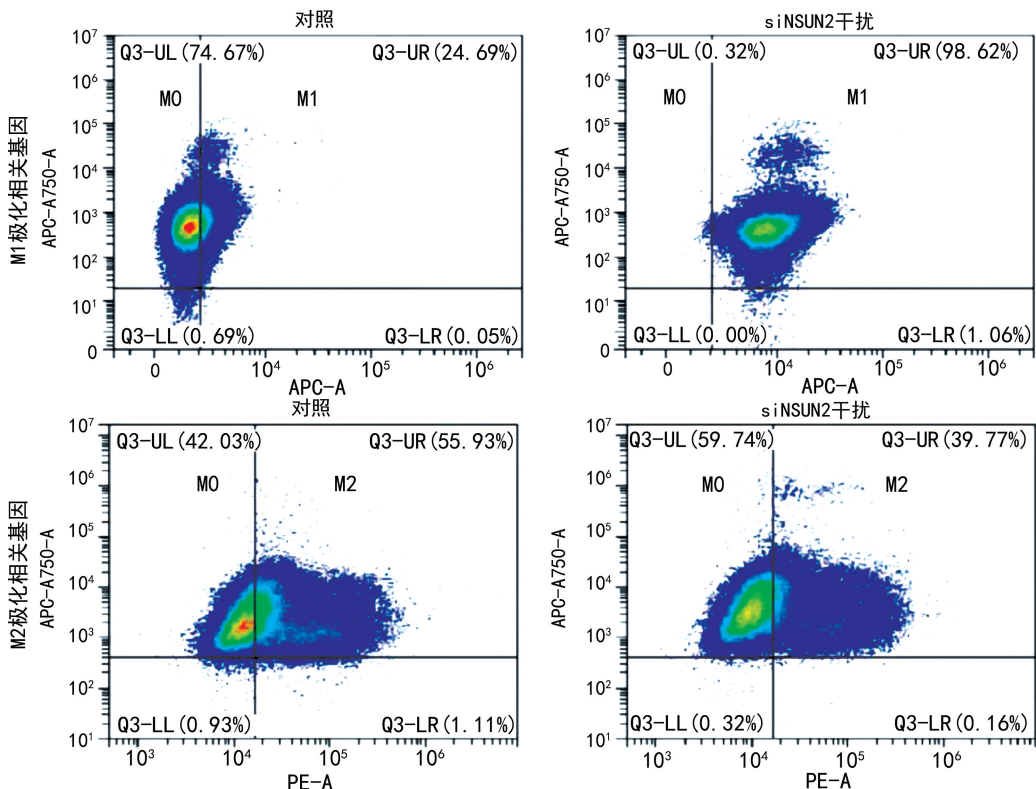


图 2 流式细胞技术检测细胞极化情况

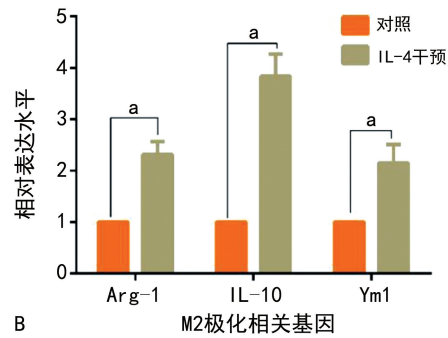
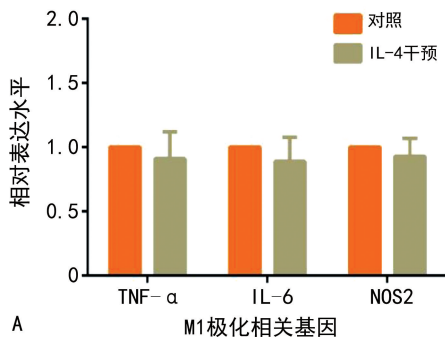
### 2.3 敲低 NSUN2 对膀胱癌细胞生长的影响

鼠源巨噬细胞 RAW264.7 经 siNSUN2 干扰后再与膀胱癌 MB49 细胞共培养, CCK-8 检测结果显示, MB49 细胞的生长能力较对照细胞减弱 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。

### 2.4 IL-4 对诱导细胞极化的影响

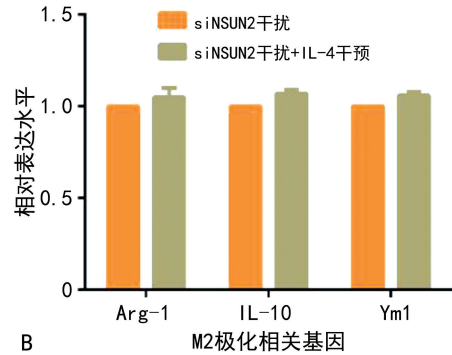
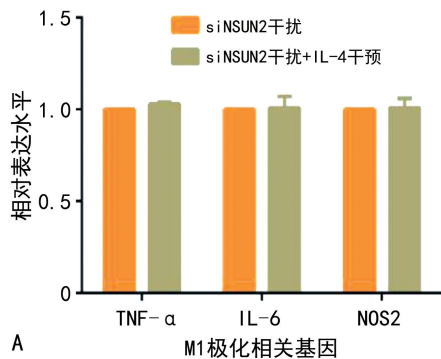
向鼠源巨噬细胞 RAW264.7 中加入外源性 IL-4 后, RT-PCR 检测结果显示, M1 极化相关基因 TNF- $\alpha$ 、IL-6、NOS2 mRNA 相对表达水平与对照细胞比较变化无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 M2 极化相关基因 Arg-1、IL-10、Ym1 mRNA 相对表达水平较对照细胞升高 ( $P < 0.05$ ), 见图 4。

### 2.5 敲低 NSUN2 对 IL-4 诱导细胞极化的影响



A: M1 极化相关基因 mRNA 表达情况; B: M2 极化相关基因 mRNA 表达情况; <sup>a</sup>:  $P < 0.05$ 。

图 4 RT-PCR 检测 M1、M2 极化相关基因表达情况



A: M1 极化相关基因 mRNA 表达情况; B: M2 极化相关基因 mRNA 表达情况。

图 5 RT-PCR 检测 M1、M2 极化相关基因表达情况

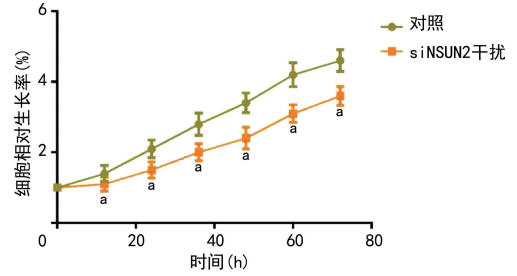
### 2.6 敲低 NSUN2 对 SOCS3/JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达的影响

鼠源巨噬细胞 RAW264.7 经 siNSUN2 干扰后, Western blot 检测结果显示, SOCS3 蛋白表达水平上调, JAK2、STAT3 总蛋白水平及磷酸化水平较对照组下降 ( $P < 0.05$ ), 见图 6。

### 2.7 敲低 SOCS3 对 JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达的影响

鼠源巨噬细胞 RAW264.7 经 SOCS3 干扰后, Western blot 检测结果显示, JAK2、STAT3 总蛋白水平及磷酸化水平较对照细胞升高 ( $P < 0.05$ ), 见图 7。

鼠源巨噬细胞 RAW264.7 经 siNSUN2 干扰后再向细胞培养基内加入 IL-4, RT-PCR 检测结果显示, M1、M2 极化相关基因 mRNA 相对表达水平与对照细胞比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见图 5。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照比较。

图 3 CCK-8 检测膀胱癌细胞生长情况

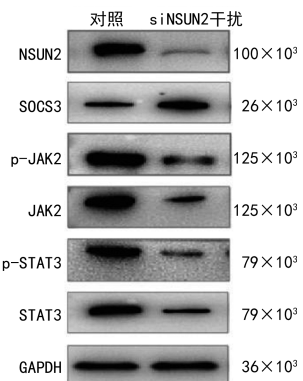


图 6 Western blot 检测 SOCS3/JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达情况

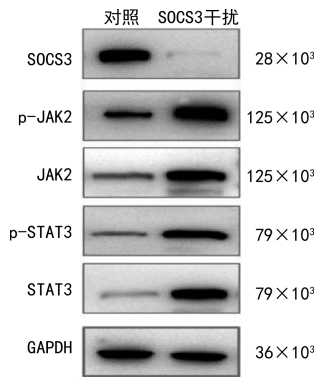


图 7 Western blot 检测 JAK2/STAT3 信号通路蛋白表达情况

### 3 讨论

研究表明,外周或骨髓中的巨噬细胞在趋化因子作用下被招募至肿瘤微环境,随后在特定细胞因子及细胞外环境因素的影响下,其细胞内 M1 或 M2 极化相关基因被转录激活,从而驱动巨噬细胞向 M1 或 M2 表型极化<sup>[13-15]</sup>。如转录因子干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)1 和 IRF5 可诱导巨噬细胞向 M1 型极化,而 IRF3 与 IRF4 则促进其向 M2 型极化<sup>[16-17]</sup>。IL-17 通过与巨噬细胞表面受体 TLR 结合,激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路并上调 M2 极化相关基因的转录,进而诱导巨噬细胞向 M2 型极化<sup>[18-19]</sup>。然而,巨噬细胞的极化表型可随微环境变化而发生动态转变。在肺癌发生初期,肿瘤浸润巨噬细胞以 M1 型为主;随着肿瘤进展,M2 型巨噬细胞逐渐占据主导<sup>[20-21]</sup>。靶向药物伊马替尼可通过抑制 JAK/STAT6 信号通路活化,促使肺癌组织内 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化<sup>[22]</sup>。因此,深入研究巨噬细胞向 M1/M2 极化的分子机制,并探索将 M2 逆转为 M1 的策略,可能为肿瘤治疗提供新的靶点。

巨噬细胞的极化过程还受表观遗传机制的调控<sup>[7,23-25]</sup>。RNA 甲基化是表观遗传调控的重要形式,其中 m5C 修饰是 RNA 甲基化的关键方式之一,但其在巨噬细胞极化中的调控作用尚不明确。NSUN2 作为重要的 RNA m5C 甲基转移酶,在肿瘤进展中的作用已得到广泛研究,然而其在巨噬细胞极化调控中的功能尚未阐明<sup>[10]</sup>。本研究结果发现,敲低鼠源巨噬细胞 RAW264.7 中 NSUN2 后,M1 极化相关基因的转录水平升高,表明敲低 NSUN2 明显改变了 RAW264.7 细胞的极化表型与功能。IL-4 是诱导巨噬细胞向 M2 极化的关键细胞因子,通过与细胞表面受体结合激活 JAK/STAT 信号通路,从而驱动 M2 型极化<sup>[26]</sup>。本研究也证实,IL-4 不仅可诱导鼠源巨噬细胞 RAW264.7 向 M2 极化,还能增强其对肿瘤细胞生长与克隆形成的促进作用。然而,在敲低 NSUN2 后,IL-4 诱导鼠源巨噬细胞 RAW264.7 向 M2 极化的能力明显减弱。以上结果提示,NSUN2 在 IL-4 介导的巨噬细胞 M2 极化过程中发挥重要作用。

SOCS3 是 SOCS 家族成员,该家族通过阻断 JAK/STAT 信号通路来抑制细胞因子对靶细胞的刺激,在免疫调节中具有重要作用<sup>[27]</sup>。在骨肉瘤中,SOCS3 可通过调控 JAK2/STAT 3 通路参与 M2 型巨噬细胞介导的肿瘤进展<sup>[28]</sup>。另有研究报道,长链非编码 RNA GRS-5 通过上调 SOCS3 表达抑制 JAK2/STAT 3 通路活性,进而促进小儿肺炎中 M1 型巨噬细胞形成;敲低 SOCS3 则阻碍 M1 型极化<sup>[29]</sup>。本研究发现,敲低鼠源巨噬细胞 RAW264.7 中 NSUN2 后,SOCS3 蛋白表达水平升高,而 JAK2 和 STAT 3 的总蛋白及其磷酸化水平均下降;相反,敲低 SOCS3 后,JAK2 和 STAT 3 的总蛋白及磷酸化水平上升。这些结果提示,NSUN2 可能通过调控 SOCS3 蛋白表达影响 JAK2/STAT 3 通路活性,进而调节巨噬细胞的极化过程。此外,本研究还发现鼠源巨噬细胞 RAW264.7 能够促进 MB49 细胞的生长,而敲低 NSUN2 可抑制该促进作用,说明 NSUN2 在巨噬细胞促进肿瘤细胞生长的过程中具有重要功能。

综上所述,本研究揭示了 RNA 甲基转移酶 NSUN2 在巨噬细胞极化调控中发挥关键作用。NSUN2 通过调控 SOCS3 蛋白表达影响 JAK2/STAT 3 通路的磷酸化活性,进而调节巨噬细胞的极化方向,并促进肿瘤细胞增殖。

**利益冲突:**所有作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] KERSTEN K, HU K H, COMBES A J, et al. Spatiotemporal co-dependency between macrophages and exhausted CD8<sup>+</sup> T cells in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 624-638.
- [2] WU Z, LIU J, DAI R, et al. Current status and future perspectives of immunotherapy in bladder cancer treatment[J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(4): 512-533.
- [3] ARAS S, ZAIDI M R. TAMEless traitors; macrophages in cancer progression and metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(11): 1583-1591.
- [4] CHENG M, CHEN S, LI K, et al. CD276-dependent efferocytosis by tumor-associated macrophages promotes immune evasion in bladder cancer[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2818.
- [5] 袁刚军, 韩娜, 谭星亮, 等. 肿瘤微环境中 M2 巨噬细胞调控 CLDN10 通路促进膀胱癌细胞的上皮-间质转化[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(23): 2525-2531.
- [6] 韩娜, 陈函, 张海燕. 巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  调控 CLDN10 通路促进膀胱癌细胞上皮-间质转化[J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(16): 1741-1747.
- [7] DONG Z, CUI H. The emerging roles of rna modifications in glioblastoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020,

- 12(3):736.
- [8] DAI Y, ZHAO S, CHEN H, et al. RNA methylation and breast cancer: insights into m6A, m7G and m5C[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 52(1):27.
- [9] SQUIRES J E, PATEL H R, NOUSCH M, et al. Widespread occurrence of 5-methylcytosine in human coding and non-coding RNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(11):5023-5033.
- [10] CHEN X, LI A, SUN B F, et al. 5-methylcytosine promotes pathogenesis of bladder cancer through stabilizing mRNAs[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(8):978-990.
- [11] WANG J Z, ZHU W, HAN J, et al. The role of the HIF-1 $\alpha$ /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(7):560-575.
- [12] WU Y, YING Y, ZHANG F, et al. NSUN2-mediated R-loop stabilization as a key driver of bladder cancer progression and cisplatin sensitivity [J]. *Cancer Lett*, 2024, 611:217416.
- [13] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3):787-795.
- [14] ZHANG W, WANG M, JI C, et al. Macrophage polarization in the tumor microenvironment: emerging roles and therapeutic potentials[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177:116930.
- [15] XU C, CHEN J, TAN M, et al. The role of macrophage polarization in ovarian cancer: from molecular mechanism to therapeutic potentials [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1543096.
- [16] FAN X, HAN J, ZHONG L, et al. Macrophage-derived GSDMD plays an essential role in atherosclerosis and cross talk between macrophages via the mitochondria-STING-IRF3/NF- $\kappa$ B axis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(6):1365-1378.
- [17] RYU S, SIDOROV S, RAVUSSIN E, et al. The matricellular protein SPARC induces inflammatory interferon-response in macrophages during aging [J]. *Immunity*, 2022, 55(9):1609-1626.
- [18] WANG X, WU S, WU W, et al. *Candida albicans* promotes oral cancer via IL-17A/IL-17RA-macrophage axis[J]. *mBio*, 2023, 14(3):e0044723.
- [19] ADACHI A, HONDA T, EGAWA G, et al. Estradiol suppresses psoriatic inflammation in mice by regulating neutrophil and macrophage functions [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(4):909-919.
- [20] REDENTE E F, DWYER-NIELD L D, MERRICK D T, et al. Tumor progression stage and anatomical site regulate tumor-associated macrophage and bone marrow-derived monocyte polarization [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(6):2972-2985.
- [21] MA J, LIU L, CHE G, et al. The M1 form of tumor-associated macrophages in non-small cell lung cancer is positively associated with survival time[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:112.
- [22] YAO Z, ZHANG J, ZHANG B, et al. Imatinib prevents lung cancer metastasis by inhibiting M2-like polarization of macrophages[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133:121-131.
- [23] LARIONOVA I, KAZAKOVA E, PATYSHEVA M, et al. Transcriptional, epigenetic and metabolic programming of tumor-associated macrophages [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1411.
- [24] YANG X, WANG X, LIU D, et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization by DNA methyltransferase 3b [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(4):565-574.
- [25] CHENG C, HUANG C, MA T T, et al. SOCS1 hypermethylation mediated by DNMT1 is associated with lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophages [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225(3):488-497.
- [26] TU Y, LIU J, KONG D, et al. Irisin drives macrophage anti-inflammatory differentiation via JAK2-STAT6-dependent activation of PPAR $\gamma$  and Nrf2 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 201:98-110.
- [27] TANG B, ZHU J, WANG Y, et al. Targeted xCT-mediated ferroptosis and protumoral polarization of macrophages is effective against HCC and enhances the efficacy of the anti-PD-1/L1 response [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(2):e2203973.
- [28] LIU W, LONG Q, ZHANG W, et al. MiRNA-221-3p derived from M2-polarized tumor-associated macrophage exosomes aggravates the growth and metastasis of osteosarcoma through SOCS3/JAK2/STAT3 axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15):19760-19775.
- [29] CHI X, DING B, ZHANG L, et al. LncRNA GAS5 promotes M1 macrophage polarization via miR-455-5p/SOCS3 pathway in childhood pneumonia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):13242-13251.