

肿瘤相关中性粒细胞的分型及其鉴定方法研究进展

常伦惠^{1,2}, 严国荣², 张国龙^{1,2*}

¹安徽理工大学第一附属医院, 安徽 淮南

²同济大学附属皮肤病医院光医学治疗科, 上海

收稿日期: 2025年12月5日; 录用日期: 2025年12月26日; 发布日期: 2026年1月7日

摘要

中性粒细胞是人类血液中最丰富的免疫细胞, 存在于肿瘤微环境中的中性粒细胞称为肿瘤相关中性粒细胞(Tumor-associated neutrophils, TANs), 在肿瘤发生发展中发挥重要作用。近年来, 多项研究表明, TANs与传统中性粒细胞相比显著不同, 并存在N1和N2等多种异质性亚型, 发挥抗瘤和促瘤双重效应。然而, 目前尚无统一的方法对TANs进行精准鉴定。本文综述了TANs的分子特征及鉴定方法, 有望为TANs的相关研究提供借鉴意义。

关键词

肿瘤相关中性粒细胞, 肿瘤微环境, 异质性, 分子特征, 鉴定

Research Progress on Typing and Identification Methods of Tumor Associated Neutrophils

Lunhui Chang^{1,2}, Guorong Yan², Guolong Zhang^{1,2*}

¹The First Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan Anhui

²Institute of Photomedicine, Shanghai Skin Disease Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai

Received: December 5, 2025; accepted: December 26, 2025; published: January 7, 2026

Abstract

Neutrophils are the most abundant immune cells in human blood. Neutrophils that infiltrate the tumor

*通讯作者。

文章引用: 常伦惠, 严国荣, 张国龙. 肿瘤相关中性粒细胞的分型及其鉴定方法研究进展[J]. 世界肿瘤研究, 2026, 16(1): 1-7. DOI: 10.12677/wjcr.2026.161001

microenvironment are termed tumor-associated neutrophils (TANs), which play pivotal roles in tumor initiation and progression. In recent years, accumulating studies have demonstrated that TANs exhibit distinct biological characteristics compared with their conventional counterparts in circulation, and they consist of heterogeneous subsets such as N1 and N2 phenotypes, exerting dual pro-tumorigenic and anti-tumorigenic effects. However, a standardized protocol for the accurate identification of TANs has not been established to date. This review summarizes the molecular features and identification methods of TANs, aiming to provide valuable insights for future research in this field.

Keywords

Tumor-Associated Neutrophils (TANs), Tumor Microenvironment (TME), Heterogeneity, Molecular Characteristics, Identification

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

中性粒细胞是人体免疫系统中的重要组成部分，它们在抗感染和抗肿瘤等过程中发挥关键作用。近年来，研究发现肿瘤相关中性粒细胞(Tumor-associated neutrophils, TANs)在肿瘤发生、发展中发挥重要作用。本综述旨在回顾该领域的最新研究进展，总结 TANs 的特征、分型及鉴定方式，为肿瘤的治疗提供了新的靶点和策略。

2. TANs 的特征

2.1. TANs 的起源与作用

中性粒细胞源自骨髓粒细胞单核细胞祖细胞(Granulocyte monocyte progenitor, GMP)，是人体骨髓和血液中含量最多的白细胞，占比达 55%~60%，是抵抗细菌、真菌和原生动物等病原体感染的第一道防线 [1]。在肿瘤发生、发展过程中，肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)会发生一系列改变，并伴有多种免疫细胞的浸润，其中中性粒细胞占比较高[2]。TME 中浸润的中性粒细胞被称为 TANs，是由骨髓中产生的成熟中性粒细胞，进入血液循环向肿瘤部位趋化，逐步演变而来[3]。

2.2. TANs 的寿命

中性粒细胞是终末分化型细胞，寿命较短[4][5]，早期研究发现，在人体血循环的中性粒细胞的半衰期约为 7 小时，在小鼠中为 8~10 小时[6]。传统方法通过体外培养或过继转移来估计中性粒细胞的半衰期，显示中性粒细胞在血液中可存活 8~12 小时，在组织中存活 1~2 天。然而，也有研究发现，在炎症反应期间，中性粒细胞的半衰期会延长[5][7][8]。在体内使用氩标记方法的更现代的方法表明，在稳态条件下，人类中性粒细胞的循环寿命可能长达 5 天[9]，但是这种对中性粒细胞寿命的截然不同的观点存在争议[10]。TANs 不同于普通循环条件下的中性粒细胞，肿瘤微环境中的中性粒细胞相对寿命有所延长。Melissa S.F. Ng 等[11]首次发现中性粒细胞进入肿瘤后，会在 24 小时内被肿瘤重新编程，转变成具有超长寿命的促癌亚型。肿瘤微环境中的中性粒细胞寿命显著增加，是循环中性粒细胞寿命的四倍以上。这些细胞在肿瘤微环境中能够耐受低氧和营养不足，其寿命延长了三倍，并在肿瘤核心区附近聚集，高表达血管内皮生长因子 α (VEGF α)，从而促进肿瘤血管生成和肿瘤生长。Cassetta 等[12]的研究表明肿瘤

相关单核细胞分泌的 CXCL2 和 CXCL8 可以延长中性粒细胞存活时间。

2.3. TANs 的分型

Fridlender 等[13]研究表明在 TME 中存在两种 TANs, 即发挥抑癌作用的 N1 和扮演促癌角色的 N2。N1/N2 型 TANs 概念起源于 2009 年, Fridlender 等[13]使用小鼠模型显示 TGF- β 阻断可将 TANs 从促肿瘤转为抗肿瘤。与 M1/M2 型巨噬细胞的概念类似, 该领域很快采纳了这种二分法, 但越来越多的证据表明 TANs 表现出多种表型和功能, 而不仅限于这两种状态。大多数关于 N1 和 N2 型中性粒细胞的研究主要基于动物模型[14], 但 Ohms 等[15]人的研究揭示, 在体外极化的人类中性粒细胞也展现出 N1 和 N2 亚型的特征。

2.3.1. N1 型 TANs

根据功能表型分类, N1 型肿瘤相关中性粒细胞(TANs)为抗肿瘤型 TANs。N1 型 TANs 通过直接或间接抗体依赖性细胞毒性, 以及激活 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)和树突细胞(DC)等先天性和适应性免疫细胞, 发挥抗肿瘤生长和转移的活性[16]。另外, N1 型 TANs 的 NADPH 氧化酶活性增强, 产生活性氧物质, 对肿瘤细胞具有细胞毒性[17]。

2.3.2. N2 型 TANs

根据功能表型分类, N2 型肿瘤相关中性粒细胞(TANs)为促肿瘤型 TANs。N2 型中性粒细胞寿命长、表型不成熟且细胞毒性低, 它们促进肿瘤生长、浸润、转移和血管新生, 并抑制免疫反应。N2 通过调节细胞因子和趋化因子的释放, 诱导免疫抑制, 促进肿瘤生长、血管生成和肿瘤转移[18]。

2.3.3. 其他分型

Melissa S.F. Ng 等[11]通过单细胞 RNA 测序鉴定了原位胰腺癌小鼠模型肿瘤微环境中的中性粒细胞存在 T1、T2 和 T3 三个亚群。这些亚群的转录组水平与骨髓、脾脏和外周血中的中性粒细胞存在差异。通过评估细胞核形态和成熟状态, T1 和 T2 被分别鉴定为来自未成熟和成熟中性粒细胞的过渡群体, T1 和 T2 细胞属于中间状态, 它们在肿瘤微环境中经历了分化, 但尚未达到最终的促肿瘤状态。这些 T1 和 T2 细胞可进一步重编程, 融合形成终末分化的 T3 细胞状态, T3 细胞具有促瘤作用。

Wang L 等[19]对胰腺导管腺癌(PDAC)患者的外周血多形核白细胞(PMN)及肿瘤浸润免疫细胞进行了单细胞转录组分析, 识别出四种肿瘤相关中性粒细胞(TAN)亚群: 与不良预后相关的终末分化促肿瘤亚群(TAN-1)、炎症亚群(TAN-2)、新近迁移至肿瘤微环境的过渡期亚群(TAN-3), 以及主要表达干扰素刺激基因的亚群(TAN-4)。

Wu Y 等[20]对 17 种癌症类型(来自 143 名患者的 225 个样本)的中性粒细胞进行转录组分析, 进而发现中性粒细胞在癌症病人中存在着 10 种不同的状态。

2.3.4. TANs 亚型的相互转化

在小鼠肿瘤模型中, 随着肿瘤的进展, 中性粒细胞展现出不同的异质性和可塑性, 表现出 N1 或 N2 两种不同的表型及相应功能。在 Lewis 肺癌(LLC)和 AB12 间皮瘤模型中, 观察到中性粒细胞根据肿瘤微环境的变化调整其表型和功能。肿瘤早期, 中性粒细胞在肿瘤周围组织表现较强的细胞毒性, 分泌更多 NO 和 H₂O₂。随着肿瘤进展, 这些细胞迁移至肿瘤内部, 参与促瘤活动[21]。TANs 的两种表型可互相转化, 在 TGF- β 富集的环境下, 中性粒细胞大多表现为 N2 表型; 而当 IFN- β 存在或 TGF- β 信号被抑制时, 中性粒细胞则转变为 N1 表型[13] [15] [22]。

3. TANs 的鉴定

目前常用的 TANs 鉴定方式包括从细胞形态、密度、标记物、表达产物进行区分。见表 1。

3.1. 细胞形态

普通中性粒细胞源自骨髓粒细胞单核细胞祖细胞(GMP),成熟后释放入血,以核分叶为特征[23][24]。在小鼠肿瘤中,N1和N2型TANs在形态上有所不同:N1型TANs展现出过度分裂的核特征,而N2型TANs的核则呈现圆形[15]。在HE染色下观察细胞核的形态可以初步分辨出N1和N2型TANs。但是这种方法存在误差,因为嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞,细胞核成熟后均会分叶,可被认为是N1型TANs,而单核细胞、淋巴细胞只有一个细胞核,可在形态学上被认为是N2型TANs。

3.2. 密度

在癌症患者及肿瘤小鼠模型的外周血中,已识别出至少三种中性粒细胞亚型,主要包括成熟的高密度中性粒细胞(HDNs)、成熟的低密度中性粒细胞(LDNs)以及未成熟的LDNs[25]。成熟的HDN中性粒细胞已被证实能杀伤肿瘤细胞,并被称为N1型TANs;相反,成熟的LDN中性粒细胞缺乏细胞毒性,常表现出功能受损和免疫抑制特性,归类为N2型TANs[25]-[27]。

3.3. 标记物

中性粒细胞表面标记物是指那些存在于中性粒细胞表面的抗原、受体和分子,它们用于中性粒细胞的识别、分选和鉴定。目前研究发现CD11b和CD66b作为中性粒细胞标记物可进行良好的识别及分选,它们在中性粒细胞上持续表达,与细胞位置、激活水平和疾病状态无关,且针对CD11b和CD66b的细胞分选成熟的中性粒细胞,产生高达99%纯度的中性粒细胞群[28]。CD11b和CD66b被公认为中性粒细胞活化的标志物。其中CD66b也被称为癌胚抗原相关细胞黏附分子8(CEACAM-8),其几乎仅在中性粒细胞上表达。CD66b是成熟中性粒细胞的标志物,具有较高的特异性,在TANs的研究中得到广泛应用[29][30]。CD11b+Ly6G+标记在识别TAN特异性方面同样表现出良好的效果[13]。由于种属的特异性,目前的研究显示CD66b用于标记人类TANs[29][30],CD11b用于标记小鼠TANs[13]可取得良好效果。TANs在人类结肠、肺、肝、肾、食管癌、黑色素瘤、头颈部鳞状细胞、胰腺癌的TME中被检测为CD66b+或CD15+或髓过氧化物酶(MPO+)阳性细胞亚群[12]。Melissa S.F. Ng等[11]鉴定出原位胰腺癌小鼠模型肿瘤微环境中的中性粒细胞群体中存在终末分化的促瘤的T3亚群,T3亚群细胞表达dcTRAIL-R1,这是其主要的特征性标志物。

N1和N2型TANs是根据其功能表型来进行区分,至今尚未发现区分N1和N2型TANs的特异性细胞表面标记物[13][22]。N1型和N2型TANs含有共同的标记物。N1型和N2型TANs的共同的标记物在人类中是CD15+CD16+CD66b+CD14-,在小鼠中是CD11b+Ly6G+[12]。Chen等[31]使用多重免疫荧光方法联合MPO、CD11b、CD206三种抗体分辨N1和N2型TANs。使用CD206抗体标记N2型TANs也在其他文献中有报道,但是CD206用于标记N2型TANs的方法有待验证。CD206是M2型巨噬细胞的特异性标记物,用于标记M2型巨噬细胞[32][33]。

3.4. 表达产物

N1型TANs的特征是高表达TNF α 、CCL3、ICAM-1和低表达精氨酸酶1(ARG1),N2型TANs的特征是趋化因子CCL2、CCL3、CCL4、CCL8、CCL12和CCL17,以及CXCL1、CXCL2、IL-8/CXCL8和CXCL16的上调[18]。其中趋化因子CCL17被证明主要由中性粒细胞表达,是N2型TANs中显著上调的基因之一,其表达水平随肿瘤发展而升高,并与患者的不良预后相关[34]。精氨酸酶1(ARG1),作为骨髓来源抑制性细胞(MDSCs)的标志,在N2型TANs中显著表达。研究显示,ARG1的表达增加与肿瘤发展及T细胞抑制表型相关。在晚期肿瘤患者的外周血中,ARG1+中性粒细胞的比率较早期患者明显

升高，这可能与它们抑制 T 细胞增殖的能力有关[35]。

Table 1. Different characteristics of the main TAN Subtypes (N1/N2 Types)

表 1. TANs 主要分型(N1/N2 型)的不同特征

TANs 经典类型	细胞形态	密度	标记物	表达产物
N1 型 TANs	过度分裂的细胞核	成熟的高密度中性粒细胞 (HDNs)	CD11b、CD66b、Ly6G、CD15、MPO, 其中 CD66b (人类 TANs)、CD11b+Ly6G+ (小鼠 TANs)	高表达 TNF α 、CCL3、ICAM-1 和低表达精氨酸酶 1(ARG1)
N2 型 TANs	细胞核呈圆形	成熟的低密度中性粒细胞 (LDNs)	同上 N1 型 TANs	上调趋化因子 CCL2、CCL3、CCL4、CCL8、CCL12 和 CCL17, 以及 CXCL1、CXCL2、IL-8/CXCL8 和 CXCL16

4. 总结与展望

TANs 在癌症中的作用及其重要性长期被忽视。TANs 表面标记物的研究为揭示肿瘤的发生、发展和转移机制提供了新视角，也为开发新的肿瘤诊断和治疗策略提供了潜在靶点。此外，N1、N2 型 TANs 的含量及比例也可以预测肿瘤预后。在 N1、N2 型 TANs 表面标记物研究明确的情况下，可针对 TANs 的相关特性进行肿瘤治疗。TANs 因其异质性和可塑性，在治疗策略上主要分为四类：防止中性粒细胞浸润肿瘤；清除中性粒细胞；针对其抑制分子的靶向治疗；以及促进中性粒细胞向 N1 型分化同时抑制其向 N2 型分化。晚期肿瘤患者因中性粒细胞减少症可能引发严重感染，不宜采用系统性 TANs 的耗竭治疗。此外，这些患者对常引发 TANs 减少的传统化疗药物耐受性低。因此，当前研究中的大多数中性粒细胞靶向治疗专注于调节特定中性粒细胞功能，如操控中性粒细胞的表型。因此，未来的研究目标应聚焦于精确靶向 N2 型中性粒细胞，同时保留 N1 型中性粒细胞。然而，目前关于 TANs 表面标记物的研究仍面临许多挑战和问题，需要进一步深入研究。

现有的中性粒细胞抗肿瘤或抗转移研究主要基于小鼠肿瘤模型，尽管有研究表明 TANs 可能具有抗肿瘤功能，但在癌症患者中的直接证据仍然有限。目前，大多数针对患者的研究主要依赖于体外分离的循环中性粒细胞，这限制了我们对 TANs 在体内实际作用的理解。

目前，关于肿瘤相关中性粒细胞表面标记物的研究尚处于初级阶段，仍有许多未知领域等待探索。未来研究可关注以下几个方面：(1) 利用空间多组学技术，在肿瘤微环境原位解析驱动 TANs 向 N2 表型极化的关键信号通路；(2) 开发针对肿瘤相关中性粒细胞表面标记物的特异性抗体或分子探针；(3) 研究肿瘤相关中性粒细胞表面标记物在肿瘤诊断、预后预测和疗效评估等方面的应用价值；(4) 探索通过调节肿瘤相关中性粒细胞功能和活化状态来治疗肿瘤的新途径。

基金项目

国家自然科学基金面上项目，82272761，ALA-PDT 通过 CXCL13 促进三级淋巴结构形成打破皮肤鳞状细胞癌免疫逃逸的机制研究，2023/01-2026/12。

参考文献

- [1] Mayadas, T.N., Cullere, X. and Lowell, C.A. (2014) The Multifaceted Functions of Neutrophils. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **9**, 181-218. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-020712-164023>
- [2] Jensen, H.K., Donskov, F., Marcussen, N., Nordmark, M., Lundbeck, F. and von der Maase, H. (2009) Presence of

- Intratumoral Neutrophils Is an Independent Prognostic Factor in Localized Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4709-4717. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.9498>
- [3] SenGupta, S., Subramanian, B.C. and Parent, C.A. (2018) Getting Tanned: How the Tumor Microenvironment Drives Neutrophil Recruitment. *Journal of Leukocyte Biology*, **105**, 449-462. <https://doi.org/10.1002/jlb.3ri0718-282r>
- [4] Adrover, J.M., Nicolás-Ávila, J.A. and Hidalgo, A. (2016) Aging: A Temporal Dimension for Neutrophils. *Trends in Immunology*, **37**, 334-345. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.03.005>
- [5] Basu, S., Hodgson, G., Katz, M. and Dunn, A.R. (2002) Evaluation of Role of G-CSF in the Production, Survival, and Release of Neutrophils from Bone Marrow into Circulation. *Blood*, **100**, 854-861. <https://doi.org/10.1182/blood.v100.3.854>
- [6] Galli, S.J., Borregaard, N. and Wynn, T.A. (2011) Phenotypic and Functional Plasticity of Cells of Innate Immunity: Macrophages, Mast Cells and Neutrophils. *Nature Immunology*, **12**, 1035-1044. <https://doi.org/10.1038/ni.2109>
- [7] Mayadas, T.N. and Cullere, X. (2005) Neutrophil B2 Integrins: Moderators of Life or Death Decisions. *Trends in Immunology*, **26**, 388-395. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.05.002>
- [8] Dancy, J.T., Deubelbeiss, K.A., Harker, L.A. and Finch, C.A. (1976) Neutrophil Kinetics in Man. *Journal of Clinical Investigation*, **58**, 705-715. <https://doi.org/10.1172/jci108517>
- [9] Pillay, J., den Braber, I., Vriskoop, N., Kwast, L.M., de Boer, R.J., Borghans, J.A.M., et al. (2010) *In Vivo* Labeling with ²H₂O Reveals a Human Neutrophil Lifespan of 5.4 Days. *Blood*, **116**, 625-627. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-259028>
- [10] Tofts, P.S., Chevassut, T., Cutajar, M., Dowell, N.G. and Peters, A.M. (2011) Doubts Concerning the Recently Reported Human Neutrophil Lifespan of 5.4 Days. *Blood*, **117**, 6050-6052. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-10-310532>
- [11] Ng, M.S.F., Kwok, I., Tan, L., Shi, C., Cerezo-Wallis, D., Tan, Y., et al. (2024) Deterministic Reprogramming of Neutrophils within Tumors. *Science*, **383**, eadf6493. <https://doi.org/10.1126/science.adf6493>
- [12] Cassetta, L. and Pollard, J.W. (2018) Targeting Macrophages: Therapeutic Approaches in Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 887-904. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.169>
- [13] Fridlender, Z.G., Sun, J., Kim, S., Kapoor, V., Cheng, G., Ling, L., et al. (2009) Polarization of Tumor-Associated Neutrophil Phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell*, **16**, 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.06.017>
- [14] Shaul, M.E. and Fridlender, Z.G. (2019) Tumour-Associated Neutrophils in Patients with Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **16**, 601-620. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0222-4>
- [15] Ohms, M., Möller, S. and Laskay, T. (2020) An Attempt to Polarize Human Neutrophils toward N1 and N2 Phenotypes in Vitro. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00532>
- [16] Mantovani, A., Cassatella, M.A., Costantini, C. and Jaillon, S. (2011) Neutrophils in the Activation and Regulation of Innate and Adaptive Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 519-531. <https://doi.org/10.1038/nri3024>
- [17] Granot, Z., Henke, E., Comen, E.A., King, T.A., Norton, L. and Benezra, R. (2011) Tumor Entrained Neutrophils Inhibit Seeding in the Premetastatic Lung. *Cancer Cell*, **20**, 300-314. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.012>
- [18] Masucci, M.T., Minopoli, M. and Carriero, M.V. (2019) Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy. *Frontiers in Oncology*, **9**, Article ID: 1146. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01146>
- [19] Wang, L., Liu, Y., Dai, Y., Tang, X., Yin, T., Wang, C., et al. (2023) Single-Cell RNA-Seq Analysis Reveals Bhlhe40-Driven Pro-Tumour Neutrophils with Hyperactivated Glycolysis in Pancreatic Tumour Microenvironment. *Gut*, **72**, 958-971. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326070>
- [20] Wu, Y., Ma, J., Yang, X., Nan, F., Zhang, T., Ji, S., et al. (2024) Neutrophil Profiling Illuminates Anti-Tumor Antigen-Presenting Potency. *Cell*, **187**, 1422-1439.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.02.005>
- [21] Mishalian, I., Bayuh, R., Levy, L., Zolotarov, L., Michaeli, J. and Fridlender, Z.G. (2013) Tumor-Associated Neutrophils (TAN) Develop Pro-Tumorigenic Properties during Tumor Progression. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **62**, 1745-1756. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-1476-9>
- [22] Andzinski, L., Kasnitz, N., Stahnke, S., Wu, C., Gereke, M., von Köckritz-Blickwede, M., et al. (2016) Type IIFNs Induce Anti-Tumor Polarization of Tumor Associated Neutrophils in Mice and Human. *International Journal of Cancer*, **138**, 1982-1993. <https://doi.org/10.1002/ijc.29945>
- [23] Borregaard, N. (2010) Neutrophils, from Marrow to Microbes. *Immunity*, **33**, 657-670. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.11.011>
- [24] Zhu, Y.P., Padgett, L., Dinh, H.Q., Marcovecchio, P., Blatchley, A., Wu, R., et al. (2018) Identification of an Early Unipotent Neutrophil Progenitor with Pro-Tumoral Activity in Mouse and Human Bone Marrow. *Cell Reports*, **24**, 2329-2341.e8. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.097>

- [25] Sagiv, J.Y., Michaeli, J., Assi, S., Mishalian, I., Kisos, H., Levy, L., *et al.* (2015) Phenotypic Diversity and Plasticity in Circulating Neutrophil Subpopulations in Cancer. *Cell Reports*, **10**, 562-573. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.12.039>
- [26] Brandau, S., Trellakis, S., Bruderek, K., Schmaltz, D., Steller, G., Elian, M., *et al.* (2011) Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Peripheral Blood of Cancer Patients Contain a Subset of Immature Neutrophils with Impaired Migratory Properties. *Journal of Leukocyte Biology*, **89**, 311-317. <https://doi.org/10.1189/jlb.0310162>
- [27] Lang, S., Bruderek, K., Kaspar, C., Höing, B., Kanaan, O., Dominas, N., *et al.* (2018) Clinical Relevance and Suppressive Capacity of Human Myeloid-Derived Suppressor Cell Subsets. *Clinical Cancer Research*, **24**, 4834-4844. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3726>
- [28] Lakschevitz, F.S., Hassanpour, S., Rubin, A., Fine, N., Sun, C. and Glogauer, M. (2016) Identification of Neutrophil Surface Marker Changes in Health and Inflammation Using High-Throughput Screening Flow Cytometry. *Experimental Cell Research*, **342**, 200-209. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.03.007>
- [29] Li, S., Cong, X., Gao, H., Lan, X., Li, Z., Wang, W., *et al.* (2019) Tumor-Associated Neutrophils Induce EMT by Il-17a to Promote Migration and Invasion in Gastric Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-1003-0>
- [30] Quaas, A., Pamuk, A., Klein, S., Quantius, J., Rehkaemper, J., Barutcu, A.G., *et al.* (2021) Sex-Specific Prognostic Effect of CD66b-Positive Tumor-Infiltrating Neutrophils (TANs) in Gastric and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastric Cancer*, **24**, 1213-1226. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01197-2>
- [31] Chen, Q., Yin, H., Liu, S., Shoucair, S., Ding, N., Ji, Y., *et al.* (2022) Prognostic Value of Tumor-Associated N1/N2 Neutrophil Plasticity in Patients Following Radical Resection of Pancreas Ductal Adenocarcinoma. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **10**, e005798. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005798>
- [32] Nawaz, A., Bilal, M., Fujisaka, S., Kado, T., Aslam, M.R., Ahmed, S., *et al.* (2022) Depletion of CD206+ M2-Like Macrophages Induces Fibro-Adipogenic Progenitors Activation and Muscle Regeneration. *Nature Communications*, **13**, Article No. 7058. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34191-y>
- [33] Modak, M., Mattes, A., Reiss, D., Skronska-Wasek, W., Langlois, R., Sabarth, N., *et al.* (2022) CD206+ Tumor-Associated Macrophages Cross-Present Tumor Antigen and Drive Antitumor Immunity. *JCI Insight*, **7**, e155022.
- [34] Mishalian, I., Bayuh, R., Eruslanov, E., Michaeli, J., Levy, L., Zolotarov, L., *et al.* (2014) Neutrophils Recruit Regulatory T-Cells into Tumors *via* Secretion of CCL17—A New Mechanism of Impaired Antitumor Immunity. *International Journal of Cancer*, **135**, 1178-1186. <https://doi.org/10.1002/ijc.28770>
- [35] Demers, M., Krause, D.S., Schatzberg, D., Martinod, K., Voorhees, J.R., Fuchs, T.A., *et al.* (2012) Cancers Predispose Neutrophils to Release Extracellular DNA Traps That Contribute to Cancer-Associated Thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 13076-13081. <https://doi.org/10.1073/pnas.1200419109>