

单细胞测序在淋巴瘤精准诊疗中的突破与前瞻*

王豪 陈思宇 吴盛旺 张诚 张曦 彭贤贵
(陆军军医大学第二附属医院血液病智能诊断中心, 重庆 400037)

【摘要】 淋巴瘤具有高度异质性, 而传统的高通量测序仅分析高丰度细胞的平均表现, 并不能满足淋巴瘤诊断及治疗所需的大量遗传学信息, 使其临床上精准诊疗存在挑战。单细胞测序技术能够在单个细胞水平对淋巴瘤进行分析, 捕获低丰度关键细胞信息, 从而分析肿瘤细胞之间的微环境, 进而对淋巴瘤的特性进行解析, 助力淋巴瘤的分型、精准诊断、治疗分层以及耐药机制分析。现总结单细胞测序技术分析淋巴瘤肿瘤微环境的相关研究, 并回顾其在淋巴瘤精准诊疗中带来的突破与前瞻。

【关键词】 单细胞测序; 淋巴瘤; 肿瘤异质性; 精准诊疗

【中图分类号】 R733 **【文献标志码】** A **DOI:** 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 09. 001

Breakthroughs and future perspectives of single-cell sequencing in precision lymphoma care

WANG Hao, CHEN Siyu, WU Shengwang, ZHANG Cheng, ZHANG Xi, PENG Xiangui
(Intelligent Diagnosis Center for Hematologic Diseases, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

【Abstract】 Lymphomas are highly heterogeneous, traditional bulk high-throughput sequencing only captures the average profile of abundant cells yet and fails to provide the extensive genetic information required for accurate diagnosis and therapy, posing a major challenge to precision oncology. Single-cell sequencing, however, enables analysis at the individual-cell level, retrieving low-abundance critical cellular information and dissecting the tumor micro-environment among malignant cells. Consequently, it facilitates lymphoma subtyping, precise diagnosis, therapeutic stratification, and investigation of drug-resistance mechanisms. Now this paper summarizes studies that have employed single-cell sequencing to dissect the lymphoma tumor micro-environment and discuss the breakthroughs and future prospects this technology brings to precision diagnosis and treatment of lymphoma.

【Key words】 Single-cell sequencing; Lymphoma; Tumor heterogeneity; Precision medicine

淋巴瘤是一种淋巴组织增生性的异质性恶性肿瘤, 其发病率逐年攀升, 对人类生命健康造成严重威胁。目前, 淋巴瘤病理类型复杂, 依据其病理类型可

分为非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 和霍奇金淋巴瘤 (hodgkin lymphoma, HL) 两类, 前者发病率远高于后者, 约占总发病率的 90%, 主

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目重大项目 (2024DBXM004); 重庆市技术创新与应用发展专项重大项目 (CSTB2023TIAD-STX0008)

执行编委简介: 张曦, 主任医师、教授, 博士研究生(后)导师, 长江学者特聘教授。陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心主任、中国人民解放军血液病中心(军队临床重点专科)主任。主要从事“造血干细胞移植”的临床与基础研究, 主持国家干细胞重点研发专项, 国家自然科学基金重点类项目, 军队课题重点项目, 重庆市冲刺项目、重大课题等 52 项; 在 JCO、JHO、JAMA Oncology、Blood、Lancet Haematology、JCI、Leukemia 等杂志发表 SCI 论文 146 篇, 主编专著 3 部, 副主编 3 部; 执笔行业指南 12 项, 参编 50 项; 第一完成人获国家科技进步二等奖 1 项, 中华医学科技一等奖 1 项, 重庆市科技进步一等奖 3 项、二等奖 1 项, 军队医疗/科技成果二等奖 3 项, 获批国家发明专利 68 项。目前担任中华医学会血液学分会副主任委员、中国医师协会血液科医师分会常务委员、中国抗癌协会血液肿瘤专委会副主任委员、中国血液病专科联盟副理事长、中国病理生理学会实验血液学专委会常务委员、Blood & Genomics 杂志主编; The Lancet, JHO, Nat Cell Biol, Leukemia, The Lancet Haematology, Science Bulletin, CMJ、中华血液学杂志等杂志编委和审稿专家。

引用本文: 王豪, 陈思宇, 吴盛旺, 等. 单细胞测序在淋巴瘤精准诊疗中的突破与前瞻[J]. 西部医学, 2025, 37(9): 1249-1253. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2025. 09. 001

要亚型包括 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, BCL) [弥漫大 B 细胞淋巴瘤(Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, 32%)、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL, 20%)、边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL, 8%)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL, 4%)]和 T 细胞淋巴瘤(T-cell lymphoma, TCL; 而后者主要分为结节硬化型、富于淋巴细胞型、混合细胞型、淋巴细胞消退型。淋巴瘤的确切分类对于制定治疗计划和预后至关重要。然而,上述不同淋巴瘤亚型在疾病病理生理学、进展和治疗过程中表现出明显的细胞异质性,这为临床诊断及治疗带来极大挑战。大量研究表明肿瘤微环境在淋巴瘤的发生发展中起至关重要的作用^[1]。基于上述发现,该疾病治疗策略逐渐聚集于肿瘤微环境靶向疗法,也将免疫疗法带到了淋巴瘤治疗的最前沿。其中,阻断抑制受体的抗体[例如阻断程序细胞死亡 1 配体(PD-1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)]和克服免疫逃逸[例如使用组蛋白脱乙酰化酶抑制剂和嵌合抗原受体 T(CAR-T)细胞]为目前研究的热点。上述方法虽在一定程度上将治疗策略优化得更具特异性从而提高患者生存率,但不同个体之间的反应差异较大、PD-1 耐药以及 CAR-T 失效为治疗带来挑战。

近年来,随着分子生物学和科技的发展进步,淋巴瘤的诊断、分期、重新分期及评估工具则同步更新,这其中单细胞测序(single cell sequencing, SCS)备受关注。SCS 技术因其能够在单个细胞水平上分析各基因的表达,而在精准医疗领域中展现出巨大潜力。SCS 主要类型包括单细胞基因组测序、单细胞转录组测序、单细胞表观基因组测序、空间 SCS 以及单细胞多组学测序等,而单细胞测序可以抓取单个细胞的基因表达信息、捕获细胞间变异,从而深入了解生物异质性,进而对疾病类型进行诊断、分层和治疗^[2]。因此,SCS 或许能够通过解析淋巴瘤中单个恶性和浸润性免疫细胞的遗传和转录特征,探究淋巴瘤内的遗传多样性、肿瘤微环境内恶性细胞和免疫细胞之间的相互作用,从而精确表征各种类型淋巴瘤的异质性,最终确定更有效的分子靶向诊断和治疗策略。本文旨在总结 SCS 技术在淋巴瘤精准诊疗的进展与突破,以期为淋巴瘤的诊疗提供前瞻性的思路。

1 SCS 技术在淋巴瘤精准诊疗中的应用:从机制到临床

1.1 靶向淋巴瘤异质性

1.1.1 侵袭性转化机制解析 FL 约占 NHL 20%,异质性极高。多数患者长期处于无症状、低肿瘤负荷

状态,但每年仍有 2~3% 突然转变为 DLBCL,预后急剧恶化。传统泛基因表达研究仅证实 FL 队列间高度异质,却无法解释“转化之路”。SCS 可从单细胞层面解读组织结构和分子差异,为破解转化机制提供新工具。Han 等^[3]对 20 例 FL 淋巴结和 3 例反应性淋巴结进行单细胞转录组测序,首次在 FL 肿瘤微环境中发现细胞毒性 CD4 T 细胞群;该细胞群能够通过 Tbet/EOMES 介导抗病毒免疫,但会因肿瘤细胞 MHC-II 缺失而增殖受限,进而发生肿瘤免疫逃逸。整合外显子数据则提示,CREBBP 和 EZH2 突变可能与 MHC-II 下调相关,为干预提供方向。Clémentine 等^[4]对 11 名转化前/后配对 FL、11 例六年内无进展 FL 和 2 例反应性淋巴结进行全基因组测序和转录组测序,揭示 FL 恶性细胞转化及微环境互作。研究发现,MYC 靶基因、OxPhos 和 mTOCRC1 通路随基因组畸变累积而紊乱;CD8 细胞经 CD70-CD70 轴被激活,为恶性 B 细胞提供增殖信号并自身耗竭;更重要的是,微环境互作(如 CD8 中 LAG3 浸润)比单纯恶性 B 细胞特征更能预示转化风险。上述研究通过表征恶性 B 细胞及其肿瘤微环境在转化过程中的克隆和表型共同进化,为开发创新免疫疗法提供了途径。同时利用肿瘤微环境生态系统建立和验证生物标志物,助力淋巴瘤的精准诊断和治疗。

1.1.2 罕见亚型解码 原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)属于相对罕见 NHL 亚型,同样具有高侵袭性。PCNSL 患者生存率低,临床诊治面临挑战。现行诊断金标准——淋巴结活检联合形态-免疫组化常因组织量小或患者术前激素使用史出现假阴性,而快速靶向测序灵敏度有限,故需 SCS 技术对 PCNSL 异质性及亚型进行准确、快速解码。Wei 等^[5]单细胞转录组测序分析鉴定出 PCNSL 13 个细胞亚群和 3 个功能迥异的 B 细胞亚组。其中, B 细胞-2 簇上调 NCL、LTB、NEAT1 等,正向调控 MHC-I 类抗原加工和 T 细胞毒性,这表明 B 细胞抗原呈递能力强,可与 T 细胞协同抗肿瘤;CD74 或为调节 B 细胞与其他免疫细胞间信号传导关键靶点,但该研究未鉴定表征恶性和非恶性 B 细胞。研究依据染色体畸变、组织起源、转录谱和超扩增克隆鉴定出 PCNSL 4 个恶性 B 细胞簇^[6];另一项研究^[7]对 8 例免疫功能正常 PCNS DLBCL 患者的 CD45⁺ CD19⁺ 和 CD45⁺ CD19⁻ 细胞进行单细胞转录组测序、配对单 T 细胞受体测序(TCR)和 B 细胞受体测序(BCR),发现 BCL2 高表达是 PCNS DLBCL 特有促肿瘤亚型特征,其通过上调 LYN 和 BLK 激活 B 细胞受体信号通路,促进克隆演化和免疫监视逃逸;肿

瘤免疫微环境由耗竭 CD8⁺ T 细胞和非抗原特异性 CD8⁺ T 细胞组成。上述研究均解析了 PCNSL 的肿瘤微环境,助力精准诊断和治疗。

1.2 微环境驱动的治疗抵抗 肿瘤微环境是由淋巴细胞、髓系细胞、成纤维细胞和多种分子组成的复杂体系,其特点是免疫抑制特征,通过释放抗炎细胞因子,如 IL-4 和 TGF- β ,使 T 细胞偏向 Th2 状态,并将肿瘤相关巨噬细胞极化为抗炎表型,以抑制免疫治疗^[8]。在淋巴瘤中,淋巴瘤细胞不仅依赖肿瘤微环境来生存和增殖,而且还通过特异性调控不同的机制,逃脱宿主的免疫监视,使目前的免疫治疗策略失效。目前,液体活检因具有动态检测及在 PCNS DLBCL 中表现出 100% 的灵敏度而广泛应用于分析微环境驱动的治疗抵抗。然而,该技术对样本质量要求高、成本高以及多中心之间存在信息壁垒,结果准确性有异。关于 SCS 与肿瘤微环境,一方面有研究表明 CAR-T 细胞自身受免疫微环境限制,其主要形式是 CAR-T 细胞耗竭。单细胞研究发现, CAR-T 细胞耗竭过程中,抑制性受体(PD-1、Lag3、Tim3 和 TIGIT)的表达上调,并通过 CTLA-4 抑制 PI3K/AKT 通路,最终导致 CAR-T 细胞抗肿瘤功能受损、治疗失败^[9, 10]。另一方面,肿瘤微环境中的免疫抑制细胞,包括调节性 T 细胞、髓源性抑制细胞和肿瘤相关巨噬细胞能够通过抑制 CAR-T 细胞的增殖、活化和细胞毒性,从而限制其抗肿瘤反应^[11]。有研究进一步表明肿瘤微环境中的抑制性巨噬细胞同样对免疫治疗产生抑制,即其能够通过唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 9(SIGLEC 9)-受体黏蛋白 1(mucin 1)信号通路诱导巨噬细胞表达 PD-L1、M-CSFR、CD206 和 CD163,从而将其转化为具有免疫抑制功能的肿瘤相关巨噬细胞^[12]。

1.3 诊断与分型革新 淋巴瘤的诊断及分型长期依赖形态/免疫组化,主观差异大。高通量测序的引入为淋巴瘤基因组景观提供了高分辨率、快速、深入的视图,改善了现有指南中的亚分类和患者风险分层。2022 年一项有关 FL 单细胞的研究利用质谱技术,在单细胞水平对 155 份诊断性淋巴结的肿瘤和免疫区室进行全面分析,识别出两种主要亚型:伴 *EZH2*、*TNFRSF14* 和 *MEF2B* 突变的生发中心 B 细胞(GCB)、伴滤泡辅助性 T 细胞增加的记忆 B 细胞;后者与肿瘤内表型多样性及 DLBCL 转化风险增加独立相关^[13]。另一项 DLBCL 单细胞转录组研究则将传统 ABC/GCB 二分法中的两种亚型各细分为 5~7 个功能亚群^[14]。此外,一项针对华氏巨球蛋白血症(WM)/IgM 型淋巴浆细胞淋巴瘤的研究表明,单细胞

转录组测序联合 BCR 可区分 WM 是否伴有 MBL/CLL 克隆,纠正传统免疫分型误差;同时根据 *CXCR4*、*AHNAK*、*CD23* 等表达特征,将 MYD88-mut WM 进一步分为 4 个分子亚型,并与血清 IgM 水平及治疗反应关联,以期精准诊断和治疗^[15]。

2 临床转化突破

2.1 精准治疗决策优化 传统的批量转录组测序仅报告细胞总体转录水平,对疾病的精准诊断及治疗尚有不足,一是细胞的异质性会对结果造成偏差;二是在肿瘤微环境中发挥重要作用的细胞群会因为占比低而无法通过常规转录组测序提供准确信息。SCS 则为解读肿瘤微环境细胞的异质性提供可能,而肿瘤微环境的单细胞水平解析可能革新目前淋巴瘤的治疗方法。一是助力双特异性抗体的构建,针对 41 例不同分期 DLBCL 患者的单细胞转录组测序显示复发样本中 CD74 与 IL4R 高表达,基于新靶点构建与 CD20 组合分别构建两种体外杀伤活性优于单靶点的双特异性抗体 CD20 \times CD74 和 CD20 \times IL4R^[16]。二是解析免疫治疗疗效与耐药机制,突破治疗失败难点。针对 CD20 \times CD3 双特异性抗体耐药机制的研究则通过单细胞转录组测序复发/难治性 B 细胞 NHL 患者不同阶段肿瘤活检样本,发现失活型基因突变导致的 CD20 沉默是耐药的潜在机制^[17];而另一项关于 CD19 CAR-T 治疗发生耐药的 SCS 研究则表明 CD19 基因沉默、CD20 低表达以及 CD22 缺失的多重抗原丢失是导致 T 细胞重定向治疗全面耐药的原因^[18]。三是基于解析微环境特征提出联合治疗策略,突破精准诊治难点。Xu 等^[19]采用单细胞转录组测序全面分析弥漫性大 B 细胞患者 CD58 的基因组特征,发现 CD58 缺失可以通过激活 LYN/CD22/SHP1 信号通路来增加 PD-L1 和 IDO 的表达,促进免疫逃逸,进而促进治疗耐药性,提示 HDACi + PD-1/IDO 双抑制或许是逆转耐药的新治疗策略。

2.2 动态监测体系优化 传统的淋巴瘤检测为影像学联合骨髓活检,操作繁琐、侵袭性强、使用频次受限、滞后明显。目前,新方案提出将淋巴瘤动态监测搭载上 SCS 以优化现有体系,例如诊断准确性与组织活检一致性达 70%~95% 的液体活检联合组织单细胞多组学,这一动态监测体系操作更为简易、患者风险低、使用频次更高,可达每 2~4 周一次,且能将复发/耐药预警时间提前,提高患者生存率^[20]。之前的一项循环肿瘤 DNA(ctDNA)联合 SCS 的研究证实 *IGLL5*、*CD79B*、*P2RY8*、*EVT6* 和 *KLHL6* 基因突变与 DLBCL 疾病进展风险有关。其中, *IGLL5* 基因的治疗前突变与不良预后显著相关,且与 TP53 在 GCB

亚型中共现率高达 5/7,提示两者可能协同驱动恶性 GCB 克隆扩增并参与 CAR-T 耐药^[21]。因此,SCS 动态监测可实现非侵入追踪肿瘤进展、关键基因表达及突变谱,为分型、诊断、疗效评估和耐药管理提供依据。

3 挑战与未来

SCS 作为近 10 年来的新兴技术,因其可以表征复杂疾病中表现出的异质性而备受关注,多项研究均显示出 SCS 在医学领域,特别是肿瘤疾病精准诊治中的巨大潜力,其并致力于将其已应用于复杂疾病的精准诊疗领域。然而,目前该技术尚未完全成熟,在医学领域中的落地及应用仍存在诸多挑战。一是特殊样本瓶颈,如福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织的单细胞解离,该样本特性中的交联固定会导致 RNA 断裂、胶原致密基质难以机械/酶解,最终导致从样本中分离的单细胞得率低且碎片多,虽然目前 SCS 技术针对这一问题将程序升级为 10× Genomics Fixed RNA Profiling 联合 gentleMACS 提高单细胞解离率,并增加二次 FACS-DAPI 去碎片,提升解离的活细胞比例,以达到在 25 μm 切片上能够成功建库,但上述方法得到的数据准确度不佳,未来则需进一步优化解离与标记步骤或开发 FFPE 组织样本专用逆转录酶提高全长转录本捕获率^[22];而针对脑脊液(CSF)微量样本,细胞数量低、RNA 易降解以及红细胞污染是该样本进行 SCS 所面对的主要难点。目前,裂解红细胞以及升级 SCS 技术使得解析中枢神经系统淋巴瘤微环境仅需 2000~3000 个细胞,未来则可开发微滴式单细胞捕获芯片提升微量样本(≤0.5 mL)测序成功率^[23]。二是临床落地的可行性,如 SCS 得到的单细胞分型淋巴瘤是否需要纳入 NCCN 指南。目前,2024 发布的相关指南仅把 ctDNA-MRD 列为 2B 类推荐,单细胞分型还未正式纳入。然而,有研究报道肿瘤微环境耗竭评分可提前 6 周预测 PD-1 耐药^[24];两项前瞻性研究则表明单细胞肿瘤微环境四分型联合方案患者 2 年无进展生存期提升。结合上述研究,SCS 得到的单细胞分型淋巴瘤有助于患者的精准诊断及治疗,能够提升患者生存率,有望成为新的分型标准,但需要更多的研究进一步探究完整、全面、精确的分型标准。

除上述挑战外,SCS 技术在淋巴瘤精准诊治中的应用应涵盖以下两方面:一是自体移植后微环境重建监测——新兴数字孪生模型(daGOAT 2.0)将血液生化、细胞因子与规律更新的 SCS 数据整合,构建动态评估系统,监测最佳干预时机;二是空间多组学解析淋巴结构域,基于三维肿瘤微环境评分促进治疗分

层。鉴于淋巴瘤对全球人类生命健康的持续威胁,SCS 技术的应用和升级将在解析肿瘤遗传异质性、转化演进和耐药机制中发挥关键作用。

【参考文献】

- [1] ALMEIDA T C, RIBEIRO SILVA L M, BOAVENTURA DE OLIVEIRA A M, *et al.* Cytotoxic effect of crotoxin on cancer cells and its antitumoral effects correlated to tumor microenvironment: A review [J]. *International journal of biological macromolecules*, 2023, 242(Pt 2): 124892.
- [2] SHI Y, LEE J H, KANG H, *et al.* A Two-Part Mixed Model for Differential Expression Analysis in Single-Cell High-Throughput Gene Expression Data [J]. *Genes*, 2022, 13(2): 377.
- [3] HAN G, DENG Q, MARQUES-PIUBELLI M L, *et al.* Follicular Lymphoma Microenvironment Characteristics Associated with Tumor Cell Mutations and MHC Class II Expression [J]. *Blood cancer discovery*, 2022, 3(5): 428-443.
- [4] SARKOZY C, WU S, TAKATA K, *et al.* Integrated single cell analysis reveals co-evolution of malignant B cells and tumor micro-environment in transformed follicular lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(6): 1003-1017. e6.
- [5] WEI B, LIU Z, FAN Y, *et al.* Analysis of Cellular Heterogeneity in Immune Microenvironment of Primary Central Nervous System Lymphoma by Single-Cell Sequencing [J]. *Frontiers in oncology*, 2021, 11: 683007.
- [6] HEMING M, HAESSNER S, WOLBERT J, *et al.* Intratumor heterogeneity and T cell exhaustion in primary CNS lymphoma [J]. *Genome medicine*, 2022, 14(1): 109.
- [7] LIU N, JIANG C, YAO X, *et al.* Single-cell landscape of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cell discovery*, 2023, 9(1): 55.
- [8] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [9] CHONG E A, ALANIO C, SVOBODA J, *et al.* Pembrolizumab for B-cell lymphomas relapsing after or refractory to CD19-directed CAR T-cell therapy [J]. *Blood*, 2022, 139(7): 1026-1038.
- [10] STERNER R C, STERNER R M. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies [J]. *Blood Cancer Journal*, 2021, 11(4): 69.
- [11] ANDREA A E, CHIRON A, MALLAH S, *et al.* Advances in CAR-T Cell Genetic Engineering Strategies to Overcome Hurdles in Solid Tumors Treatment [J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 830292.
- [12] GAO S, SUGIMURA R. The Single-Cell Level Perspective of the Tumor Microenvironment and Its Remodeling by CAR-T Cells [J]. *Cancer treatment and research*, 2022, 183: 275-285.
- [13] WANG X, NISSEN M, GRACIAS D, *et al.* Single-cell profiling reveals a memory B cell-like subtype of follicular lymphoma with increased transformation risk [J]. *Nature communications*, 2022, 13(1): 6772.

- [14] ZHAO Y, XU H, ZHANG M, *et al.* Single-Cell RNA-Seq and Bulk RNA-Seq Reveal Intratumoral Heterogeneity and Tumor Microenvironment Characteristics in Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Frontiers in genetics*, 2022, 13: 881345.
- [15] SKLAVENTIS-PISTOFIDIS R, KONISHI Y, HEILPERN-MALLORY D, *et al.* Single-cell RNA sequencing defines distinct disease subtypes and reveals hypo-responsiveness to interferon in asymptomatic Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *Nature communications*, 2025, 16(1): 1480.
- [16] GEANES E S, KREPEL S A, MCLENNAN R, *et al.* Development of combinatorial antibody therapies for diffuse large B cell lymphoma [J]. *Frontiers in medicine*, 2022, 9: 1034594.
- [17] JURRIAAN B-V, NATHALIE F, RAQUEL P D, *et al.* Molecular assessment of intratumoral immune cell subsets and potential mechanisms of resistance to odronextamab, a CD20×CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2024, 12(3): e008338.
- [18] CABALLERO A C, ESCRIBÀ-GARCIA L, ALVAREZ-FERNÁNDEZ C, *et al.* CAR T-Cell Therapy Predictive Response Markers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Therapeutic Options After CART19 Failure [J]. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 904497.
- [19] LI L, LI Q, NIU R, *et al.* Single-cell RNA sequencing in diffuse large B-cell lymphoma: tumor heterogeneity, microenvironment, resistance, and prognostic markers [J]. *Frontiers in oncology*, 2025, 15: 1583250.
- [20] LAKHOTIA R, ROSCHEWSKI M. Circulating tumour DNA in B-cell lymphomas: current state and future prospects [J]. *British journal of haematology*, 2021, 193(5): 867-881.
- [21] ZOU H, LIU W, WANG X, *et al.* Dynamic monitoring of circulating tumor DNA reveals outcomes and genomic alterations in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma undergoing CAR T-cell therapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008450.
- [22] GONZÁLEZ-MARTÍNEZ S, PALACIOS J, CARRETERO-BARRIO I, *et al.* Single-Cell RNA Sequencing on Formalin-Fixed and Paraffin-Embedded (FFPE) Tissue Identified Multi-Ciliary Cells in Breast Cancer [J]. *Cells*, 2025, 14(3): 197.
- [23] KAMBHAMPATI S, SONG J Y, HERRERA A F, *et al.* Barriers to achieving a cure in lymphoma [J]. *Cancer drug resistance (Alhambra, Calif)*, 2021, 4(4): 965-983.
- [24] ONG S Y, ZAIN J M. Aggressive T-cell lymphomas; 2024: Updates on diagnosis, risk stratification, and management [J]. *American journal of hematology*, 2024, 99(3): 439-456.

(收稿日期:2025-05-17;编辑:郭翠 张翰林)