

## 琥珀酸脱氢酶A对胃癌增殖、迁移和侵袭的影响及意义

高抒扬<sup>1</sup>,余炎滔<sup>1</sup>,陈邦权<sup>1</sup>,孙倩男<sup>1,2</sup>,刘宾<sup>1</sup>,王道荣<sup>1,3</sup>

(1. 江苏省苏北人民医院,大连医科大学扬州临床医学院胃肠外科,江苏 扬州 225001; 2. 江苏省苏北人民医院医学实验研究中心,江苏 扬州 225001; 3. 扬州市消化病/代谢病基础与临床转化重点实验室,江苏 扬州 225001)

**摘要** **目的** 检测琥珀酸脱氢酶A (SDHA) 在胃癌组织及细胞中的表达水平,探讨其对胃癌增殖、迁移和侵袭能力的影响。**方法** 通过免疫组织化学法检测 SDHA 在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况。结合Western blotting检测SDHA在正常胃上皮细胞与胃癌细胞中的表达。通过Transwell实验、划痕实验、CCK-8实验、克隆形成实验进一步研究异常表达SDHA对胃癌细胞迁移、侵袭和增殖能力的影响。**结果** 免疫组织化学及Western blotting结果提示,SDHA在胃癌组织及胃癌细胞中高表达。敲低及过表达SDHA可影响胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭。此外,SDHA表达与肿瘤免疫浸润显著相关。**结论** SDHA能够促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭,有望成为胃癌治疗的潜在靶点。

**关键词** 胃癌; 琥珀酸脱氢酶A; 线粒体; 增殖; 迁移; 侵袭

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 0258-4646(2024)04-0309-07

网络出版地址 <https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20240408.1007.024>

DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2024.04.004

### Effect and significance of succinate dehydrogenase A on proliferation, migration, and invasion of gastric cancer

GAO Shuyang<sup>1</sup>, YU Yantao<sup>1</sup>, CHEN Bangquan<sup>1</sup>, SUN Qiannan<sup>1,2</sup>, LIU Bin<sup>1</sup>, WANG Daorong<sup>1,3</sup>

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Clinical College of Dalian Medical University, Yangzhou 225001, China; 2. Medical Experimental Research Center, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China; 3. Key Laboratory of Gastrointestinal Disease/Metabolic Disease Basic and Clinical Translational Laboratory of Yangzhou City, Yangzhou 225001, China)

**Abstract** **Objective** To explore the effect of succinate dehydrogenase A (SDHA) on the biological characteristics of gastric cancer cells by detecting its expression level in gastric cancer tissues and cells. **Methods** The expression of SDHA in gastric cancer and paraneoplastic tissues was analyzed using immunohistochemistry (IHC). Combined with Western blotting to detect SDHA expression in normal gastric epithelial and gastric cancer cells, the Transwell, scratch, Cell Counting Kit-8 (CCK-8), and colony formation assays were used to further investigate the effects of abnormal SDHA expression on the migration, invasion, and proliferation ability of gastric cancer cells. **Results** IHC and Western blotting results showed that SDHA was highly expressed in gastric cancer tissues and cells. Knockdown and overexpression of SDHA affected the proliferation, migration, and invasion abilities of gastric cancer cells. In addition, SDHA expression was significantly correlated with tumor immune infiltration. **Conclusion** SDHA affects the prognosis of patients with gastric cancer, alters the biological functions of gastric cancer cells, and is therefore a potential target for gastric cancer therapy.

**Keywords** gastric cancer; succinate dehydrogenase A; mitochondria; proliferation; migration and infestation; invasion

胃癌的发病率和死亡率分别居全球第5位和第3位<sup>[1]</sup>。尽管术后化疗、靶向治疗和免疫治疗已在一定程度上改善了胃癌患者的预后,但因其高死亡率和复发率,预后仍不尽如人意<sup>[2]</sup>。目前,尚无可靠的生物标志物或技术能够准确评估胃癌患者的生存

期<sup>[3]</sup>。因此,迫切需要寻找新的胃癌治疗靶点,为临床诊治提供新的研究方向。

Warburg效应<sup>[4]</sup>是癌症代谢的既定特征,是指肿瘤细胞优先通过糖酵解途径使用葡萄糖,而不是使用线粒体中的氧化磷酸化所产生的能量。癌细胞对糖酵解的依赖在一定程度上归因于线粒体功能的失调<sup>[5]</sup>。琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)又称线粒体复合物II,参与柠檬酸循环和电子传递,能直接连接线粒体电子传递链与三羧酸循环。SDH由SDHA、SDHB、SDHC和SDHD 4个亚基组成,亚基包含

基金项目:国家自然科学基金(81972269)

作者简介:高抒扬(1998-),男,硕士研究生。

通信作者:王道荣, E-mail: wdaorong666@sina.com

收稿日期:2023-07-05

网络出版时间:2024-04-10 21:00:20

辅助因子FAD和琥珀酸的结合位点<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明,SDH复合物的正确组装对其功能至关重要。SDH亚基的基因突变所致组装缺陷可导致多种病变,包括副神经节瘤<sup>[8]</sup>、胃肠道间质瘤<sup>[9]</sup>。然而,SDHA在胃癌中的作用及其对胃癌预后的影响未见研究,因此,本研究拟通过体外实验探讨SDHA在胃癌细胞中的表达及其对胃癌细胞增殖和迁移侵袭的影响,旨在为胃癌的治疗提供新的靶点。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞及培养:胃上皮细胞系GES-1及胃癌细胞系AGS、N87、MKN45、HGC-27购自中国科学院上海细胞库。细胞系用含10%胎牛血清(美国Gibco公司)的RPMI 1640培养基(北京索莱宝有限公司)在37℃、5%CO<sub>2</sub>恒温培养箱(美国Thermo公司)中培养。

1.1.2 组织样本收集:收集2020年8月至2021年12月江苏省苏北人民医院胃肠外科手术切除的胃癌及相应癌旁正常组织共80对,所有癌组织标本均经病理学确诊为胃腺癌,术前未行放化疗,未合并其他肿瘤。由武汉塞维尔生物科技有限公司完成样本的组织芯片微阵列制作,提供每个芯片位点所对应的患者顺序并制成组织芯片。本研究获得江苏省苏北人民医院医学伦理委员会审核批准(2019KY-022)。所有患者均已签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色:将石蜡切片置于60℃烤箱中,冷却后用二甲苯及乙醇脱蜡;ddH<sub>2</sub>O冲洗后将切片放入柠檬酸钠缓冲液抗原修复;用磷酸盐缓冲液漂洗;依次滴加内源性过氧化物酶阻断剂、山羊血清工作液、SDHA一抗(稀释1:70),4℃过夜。次日加入生物素标记的山羊抗小鼠/兔IgG聚合物,辣根酶标记链霉卵白素工作液;DAB显色;载玻片浸入苏木精;流水冲洗;梯度乙醇脱水,封片。采用NDP view2软件观察并扫描对比。由2名病理科医师独立阅片,并根据染色强度和染色面积进行定量分析。染色强度评分:0分(无色),1分(黄色),2分(棕色),3分(深棕色)。阳性细胞的百分比评分:≤5%为0分,>5%~25%为1分,>25%~50%为2分,>50%~75%为3分,>75%为4

分。

1.2.2 Western blotting检测:取胃癌细胞系AGS、N87、MKN45、HGC-27和正常胃上皮细胞系GES-1,冰上裂解15 min,经4℃13 000 r/min离心15 min,取蛋白上清保存。用BCA蛋白浓度检测试剂盒确定浓度,剩余部分按比例加入5×蛋白上样缓冲液,100℃煮沸5 min,冷却后以15 μL/孔上样,经8%SDS-PAGE电泳分离后,转移至PVDF膜。5%脱脂牛奶封闭1.5 h,加入一抗并4℃孵育过夜,TBST洗涤3次,10 min/次;二抗孵育1 h,TBST洗涤3次,10 min/次。化学发光显影,分析目的蛋白和GAPDH的吸光度值作为蛋白的表达量。

1.2.3 SDHA敲低siRNA及过表达质粒转染:将胃癌细胞系N87、MKN45按2×10<sup>5</sup>/孔接种至6孔板,其中3孔设为实验组,另外3孔设为阴性对照组。培养24 h后将SDHA敲低siRNA(苏州吉玛基因股份有限公司)及Lipofectamine 2000混悬液加入实验组,6 h换液,转染48 h后进行细胞功能实验。将胃癌细胞系AGS、HGC-27按2×10<sup>5</sup>/孔接种至6孔板,其中3孔设为实验组,另外3孔设为阴性对照组。培养24 h后将SDHA过表达质粒(苏州吉玛基因股份有限公司)及Lipo2000混悬液加入实验组,6 h后换液,转染48 h后进行细胞功能实验。

1.2.4 细胞迁移和侵袭能力实验:Transwell实验,向小室上室中加入200 μL(1.5×10<sup>4</sup>个细胞)无血清悬液,下室中加入500 μL含10%胎牛血清培养基。水平置于恒温培养箱中培养48 h,4%多聚甲醛固定15 min,结晶紫染色5 min,用湿棉签清除小室内部未穿出的细胞,晾干后在显微镜下观察细胞侵袭数量并拍照。细胞迁移实验,向小室上室中加入由无血清细胞培养基以1:9比例稀释的基质胶,均匀铺在小室上室中,在37℃培养箱中放置2 h。后续实验步骤同Transwell实验。

1.2.5 划痕实验:在6孔板背面循直尺均匀间距划直线,在接种了转染细胞的6孔板中使用200 μL移液枪头循直线垂直划痕。6孔板放入37℃、5%CO<sub>2</sub>恒温培养箱,于0、24 h用显微镜观察并拍照。

1.2.6 CCK-8实验:转染后细胞按1×10<sup>3</sup>/孔接种于96孔板,于24、48、72 h加入CCK-8试剂,37℃孵育2 h,测定450 nm波长吸光度(optical density, OD)值,并绘制细胞增殖曲线。

1.2.7 克隆形成实验:6孔板中加入转染后的细胞混悬液(2 mL/孔,500细胞/mL),置入37 °C、5%CO<sub>2</sub>培养箱连续培养14 d,弃培养基,用PBS洗3次,加入4-多聚甲醛(1 mL/孔)固定15 min,结晶紫染色5 min,晾干后拍照。

1.2.8 免疫细胞浸润相关性分析:通过TIMER 2.0数据库<sup>[10]</sup>,利用CIBERSORT、XCELL、TIDE、EPIC多种算法对SDHA与免疫细胞浸润相关性进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 1.3 统计学分析

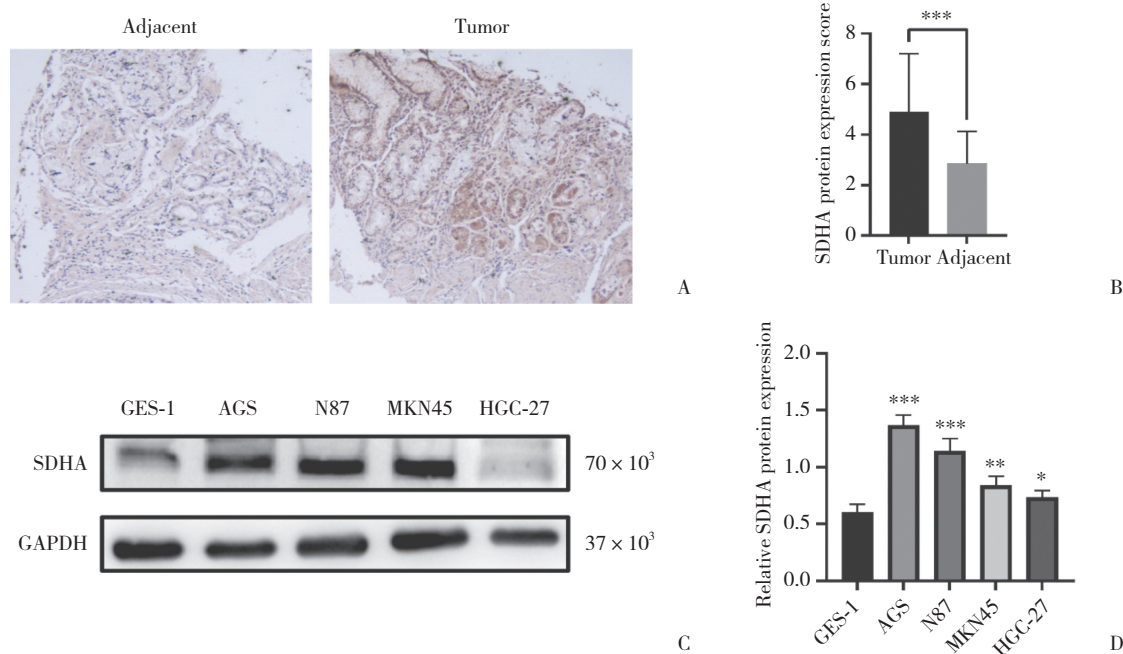
采用SPSS 24.0和GraphPad Prism 7.0软件进行统

计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组间差异比较采用 $t$ 检验;计数资料用率表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SDHA在胃癌细胞系及胃癌组织中的表达

IHC结果显示,胃癌组织中SDHA表达高于相应正常组织(图1A、1B)。Western blotting结果显示,与正常胃上皮细胞系GES-1比较,胃癌细胞系AGS、N87、MKN45、HGC-27中SDHA均呈高表达(图1C、1D),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。



A, paracancerous and tumor tissue in gastric cancer ( $\times 100$ ); B, expression of SDHA in tissue samples,  $***P < 0.001$ ; C, D, protein expression of SDHA detected by Western blotting.  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$  vs. GES-1.

图1 SDHA在胃癌组织及细胞系中表达上调

Fig.1 Upregulated expression of SDHA in gastric cancer tissues and gastric cancer cells

### 2.2 构建敲低及过表达SDHA胃癌细胞系

Western blotting结果显示,SDHA敲低组N87、MKN45细胞中SDHA表达明显减少(图2A、2B),SDHA过表达组AGS、HGC-27细胞中SDHA表达明显增多(图2C、2D),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

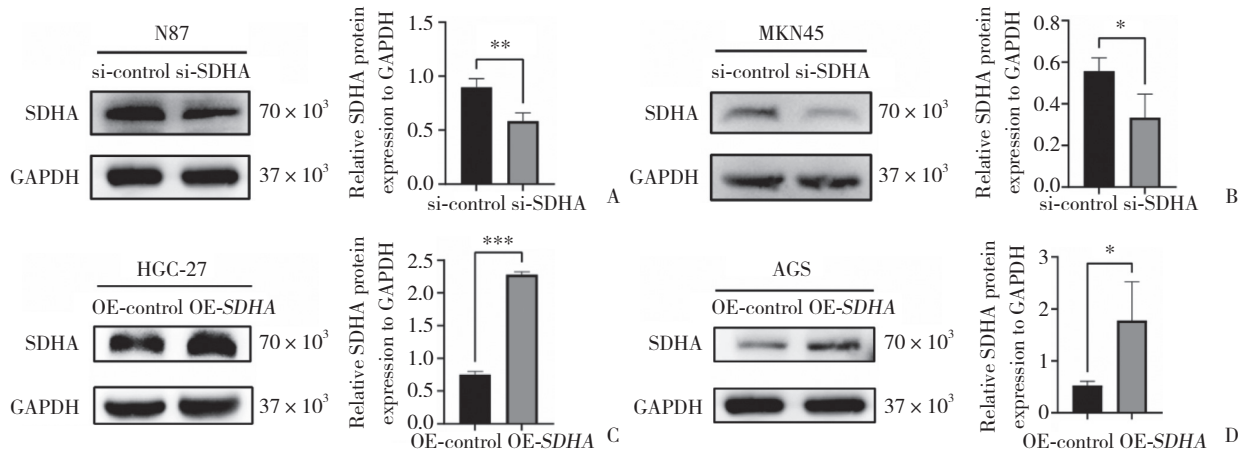
### 2.3 SDHA异常表达对胃癌细胞迁移、侵袭能力的影响

Transwell及细胞迁移、侵袭实验结果发现,SDHA敲低组N87、MKN45细胞较阴性对照组穿过细胞明

显减少(图3A、3B),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示细胞迁移、侵袭能力明显降低;SDHA过表达组AGS、HGC-27细胞较阴性对照组穿过细胞明显增加(图3C、3D),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示细胞迁移、侵袭能力明显增强。

### 2.4 SDHA异常表达对胃癌细胞迁移能力的影响

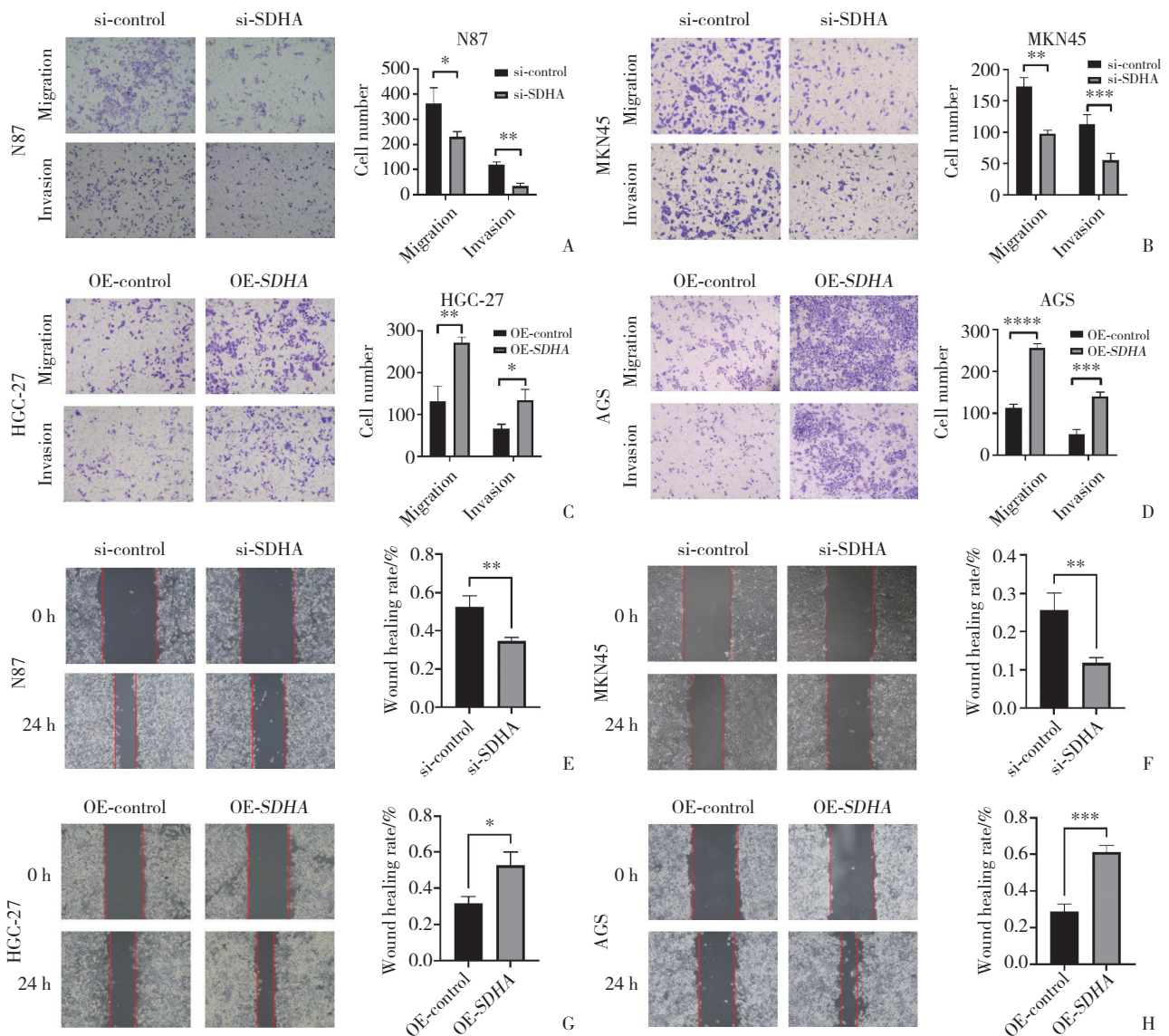
划痕实验结果显示,SDHA敲低组N87、MKN45细胞划痕愈合能力明显低于阴性对照组(图3E、3F),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明敲低SDHA



A, B, protein expression after *SDHA* knockdown; C, D, protein expression after *SDHA* overexpression. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ .

图2 敲低、过表达*SDHA*后的蛋白表达

Fig.2 Protein expression after knockdown or overexpression of *SDHA*



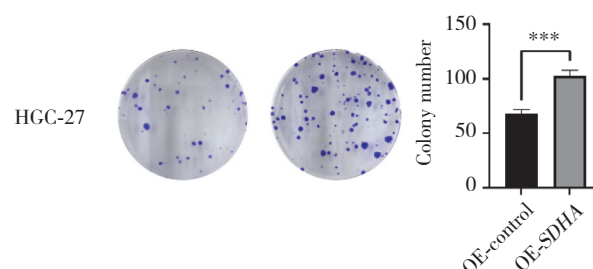
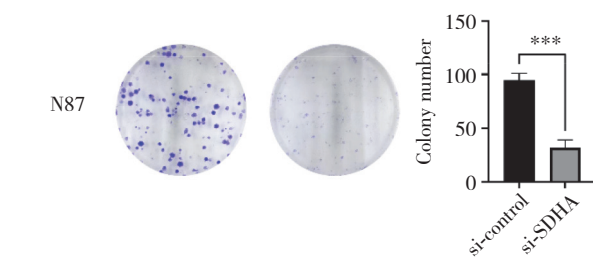
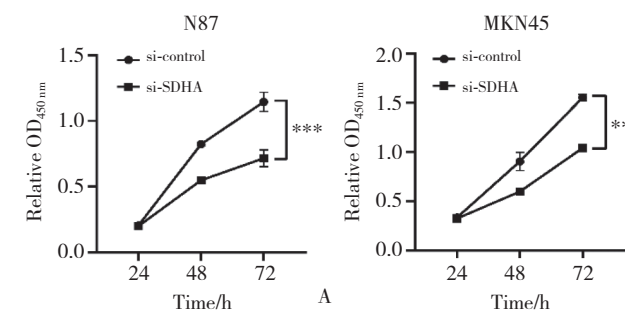
A, B, Transwell assay of *SDHA* knockdown N87/MKN45 cells; C, D, Transwell assay of *SDHA* overexpressed HGC-27/AGS cells; E, F, scratch assays of *SDHA* knockdown N87/MKN45 cells; G, H, scratch assays of *SDHA* overexpressed HGC-27/AGS cells. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ .

图3 敲低、过表达*SDHA*对胃癌细胞迁移和侵袭的影响 × 100

Fig.3 Effect of knockdown or overexpression of *SDHA* on migration and invasion of gastric cancer cells × 100

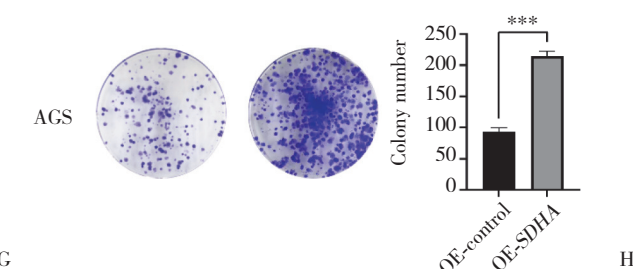
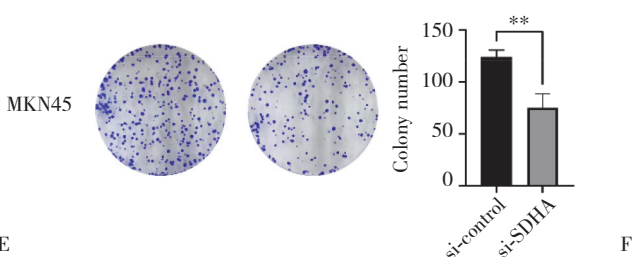
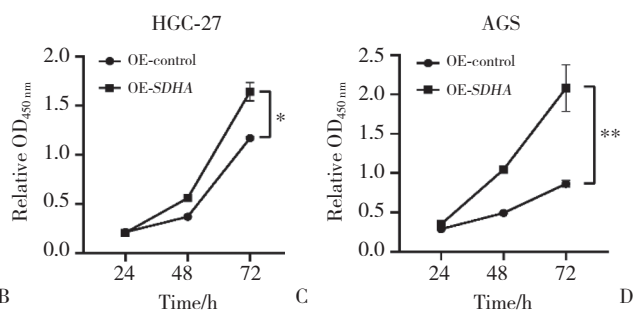
抑制了胃癌细胞的迁移能力。*SDHA*过表达组AGS、HGC-27细胞划痕愈合能力显著高于阴性对照组(图3G、3H),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明过表达*SDHA*可增强胃癌细胞的迁移能力。

## 2.5 *SDHA*异常表达对胃癌细胞增殖能力的影响



CCK-8实验结果显示,*SDHA*敲低组胃癌细胞增殖能力减弱(图4A、4B)( $P < 0.05$ ),*SDHA*过表达组胃癌细胞增殖能力增强(图4C、4D),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.6 *SDHA*异常表达对胃癌细胞克隆形成能力的影响



A, B, CCK-8 assay to assess cell proliferation capacity after *SDHA* knockdown; C, D, CCK-8 assay to assess cell proliferation capacity after *SDHA* overexpression; E, F, colony formation assay confirms that *SDHA* knockdown inhibits cell proliferation; G, H, colony formation assay confirms that *SDHA* overexpression promotes cell proliferation. Magnification of E to H,  $\times 10$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ .

图4 敲低、过表达*SDHA*后对GC细胞增殖的影响

Fig.4 Effect of knockdown or overexpression of *SDHA* on the proliferation of GC cells

平板克隆形成实验结果显示,*SDHA*敲低组N87、MKN45细胞较阴性对照组克隆形成数明显减少(图4E、4F),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );*SDHA*过表达组AGS、HGC-27细胞较阴性对照组克隆形成数明显增加(图4G、4H),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。证明*SDHA*可影响胃癌细胞克隆形成能力。

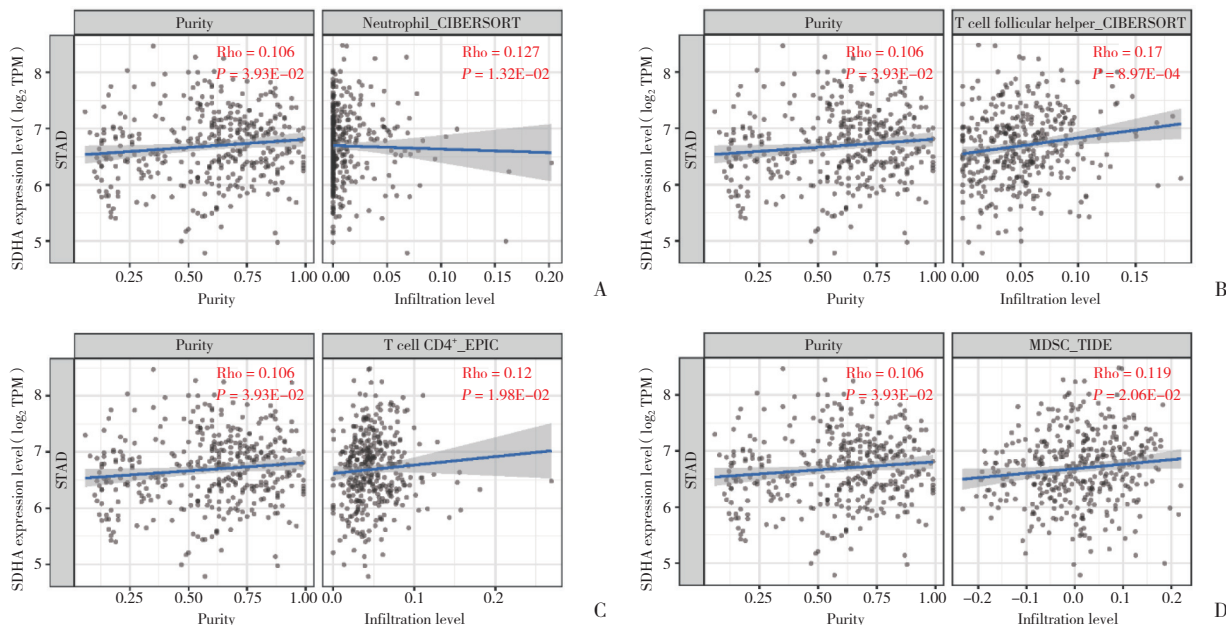
## 2.7 *SDHA*表达与胃癌肿瘤微环境中免疫细胞浸润的关系

通过TIMER 2.0数据库利用CIBERSORT等不同免疫浸润算法,观察*SDHA*表达水平与胃癌肿瘤微环境中免疫细胞的关系,结果显示,*SDHA*与胃癌肿

瘤免疫微环境中 $CD4^+$ T细胞、中性粒细胞、滤泡辅助性T细胞、髓源性抑制细胞的浸润水平均呈正相关( $P < 0.05$ ),其中与滤泡辅助性T细胞( $r = 0.17$ )关系最密切。见图5A~5D。

## 3 讨论

传统化疗对胃癌的疗效有限,晚期胃癌患者生存率目前仍较低<sup>[11]</sup>。近年来,分子靶向治疗的兴起及其对进展期胃癌的疗效使其成为极有价值的治疗手段。因此,不断寻求新的分子治疗靶点并探讨其治疗机制是目前研究的热点与难点。



A, B, CIBERSORT; C, EPIC; D, TIDE.

图5 SDHA与免疫浸润相关性分析

Fig.5 Correlation analysis between SDHA and immune infiltration

由SDHA、SDHB、SDHC和SDHD 4个亚基组成的SDH在人体进化过程中高度保守,可折叠并组装成线粒体。这些亚基中任何一个的突变均会导致整个酶复合物的不稳定并降低SDH活性,从而使致癌代谢物琥珀酸盐在肿瘤细胞质和细胞外液中异常积累<sup>[12]</sup>。琥珀酸盐在细胞转录组上的蓄积作用介导的假低氧表型诱导了代谢表型的改变,导致细胞代谢方式从线粒体呼吸到胞质糖酵解的生物能转换。另外,琥珀酸盐的积累促进上皮向间质的转化及迁移和侵袭,并促进血管的生成。除在癌症组织或血清样品中水平升高外,在食道癌、结直肠癌等不同肿瘤类型的癌症患者的尿液中也检测到琥珀酸盐。表明通过代谢组学分析可发现潜在的生物标志物。

SDH缺乏在某些罕见疾病和恶性肿瘤中已有研究<sup>[13]</sup>。SDH的突变可能促进某些疾病的病理代谢<sup>[14-15]</sup>。如SDH缺陷的胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)是一类独特的GIST。SDH突变导致细胞能量代谢缺陷,触发琥珀酸盐沉积,是SDH缺陷型GIST的关键致癌机制。其中,约半数野生型GIST患儿SDH的4个亚基中有突变,其中SDHA突变最常见<sup>[16]</sup>。在转移性葡萄膜黑色素瘤中,SDHA升高致代谢失调,伴随线粒体呼吸增加,导致耐药、肿瘤转移和患者死亡时间显著缩短<sup>[17]</sup>。

SDHA在胃癌中的作用机制目前尚未明确。本

研究结果证明了SDHA异常表达在胃癌中的潜在重要性。通过IHC检测发现,胃癌组织中SDHA表达水平高于癌旁组织。Western blotting结果显示,SDHA在胃癌细胞系中的表达高于正常胃上皮细胞。本研究还通过构建敲低、过表达SDHA胃癌细胞系,证明了SDHA异常表达可影响胃癌发展。CCK-8实验、平板克隆形成实验证实,SDHA可促进胃癌细胞的增殖,敲低SDHA可抑制胃癌细胞的增殖。通过划痕实验、Transwell实验证实了过表达SDHA可促进胃癌细胞的迁移和侵袭,敲低SDHA则能抑制胃癌细胞的迁移和侵袭能力。本研究还通过TIMER 2.0数据库利用CIBERSORT等不同免疫浸润算法发现,SDHA与胃癌肿瘤免疫微环境中CD4<sup>+</sup>T细胞等多种免疫细胞密切相关。

综上所述,本研究结果表明,SDHA不仅有望成为胃癌诊治的潜在标志物,还可能成为胃癌新的治疗靶点。

参考文献:

[1] JOSHI SS, BADGWELL BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3) : 264-279. DOI: 10.3322/caac.21657.  
 [2] JIN X, LIU ZR, YANG DX, et al. Recent progress and future perspectives of immunotherapy in advanced gastric cancer [J]. Front Immu

- with and without breast cancer [J]. *Gene*, 2014, 547 (1) : 70-76. DOI: 10.1016/j.gene.2014.06.025.
- [3] GHISLAIN I, ZIKOS E, COENS C, et al. Health-related quality of life in locally advanced and metastatic breast cancer; methodological and clinical issues in randomised controlled trials [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (7) : e294-e304. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16) 30099-7.
- [4] CHIARUGI P, GIANNONI E. Anoikis: a necessary death program for anchorage-dependent cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 76 (11) : 1352-1364. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.07.023.
- [5] KAKAVANDI E, SHAHBAHRAMI R, GOUDARZI H, et al. Anoikis resistance and oncoviruses [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (3) : 2484-2491. DOI: 10.1002/jcb.26363.
- [6] BOUDREAU NJ, JONES PL. Extracellular matrix and integrin signalling: the shape of things to come [J]. *Biochem J*, 1999, 339 (Pt 3) : 481-488.
- [7] FRISCH SM, RUOSLAHTI E. Integrins and anoikis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1997, 9 (5) : 701-706. DOI: 10.1016/s0955-0674 (97) 80124-x.
- [8] RAJENDRAM P, SINGH P, HAN KT, et al. Barriers to breast cancer screening in Singapore: a literature review [J]. *Ann Acad Med Singap*, 2022, 51 (8) : 493-501. DOI: 10.47102/annals-acadmedsg.2021329.
- [9] KWON MJ. Predictive biomarkers for molecularly targeted therapies and immunotherapies in breast cancer [J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45 (9) : 597-617. DOI: 10.1007/s12272-022-01402-5.
- [10] BAKIR B, CHIARELLA AM, PITARRESI JR, et al. EMT, MET, plasticity, and tumor metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30 (10) : 764-776. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.07.003.
- [11] NIRMALA JG, LOPUS M. Cell death mechanisms in eukaryotes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36 (2) : 145-164. DOI: 10.1007/s10565-019-09496-2.
- [12] TADDEI ML, GIANNONI E, FIASCHI T, et al. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases [J]. *J Pathol*, 2012, 226 (2) : 380-393. DOI: 10.1002/path.3000.
- [13] CHIOCCA EA, YU JS, LUKAS RV, et al. Regulatable interleukin-12 gene therapy in patients with recurrent high-grade glioma: results of a phase 1 trial [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11 (505) : eaaw5680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaw5680.
- [14] BANGALORE YOGANANDA CG, SHAH BR, VEJDANI-JAHROMI M, et al. A novel fully automated MRI-based deep-learning method for classification of IDH mutation status in brain gliomas [J]. *Neuro-oncology*, 2020, 22 (3) : 402-411. DOI: 10.1093/neuonc/noz199.
- [15] OKCU O, ÖZTÜRK Ç, ŞEN B, et al. The prognostic significance of non-lymphoid immune cells of the tumor microenvironment, including neutrophils, eosinophils, and mast cells in breast carcinomas [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2023, 65 : 152151. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152151.
- [16] IHLE CL, STRAIGN DM, CANARI JA, et al. Unique macrophage phenotypes activated by BMP signaling in breast cancer bone metastases [J]. *JCI Insight*, 2024, 9 (1) : e168517. DOI: 10.1172/jci.insight.168517.

(编辑 于 溪)

(上接第314页)

- nol, 2022, 13 : 948647. DOI: 10.3389/fimmu.2022.948647.
- [3] SLACTER AE, VOLLEBERGH MA, CASPERS IA, et al. Prognostic value of tumor markers and ctDNA in patients with resectable gastric cancer receiving perioperative treatment: results from the CRITICS trial [J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25 (2) : 401-410. DOI: 10.1007/s10120-021-01258-6.
- [4] PASCALE RM, CALVISI DF, SIMILE MM, et al. The Warburg effect 97 years after its discovery [J]. *Cancers*, 2020, 12 (10) : 2819. DOI: 10.3390/cancers12102819.
- [5] GRIGUER CE, OLIVA CR, GILLESPIE GY. Glucose metabolism heterogeneity in human and mouse malignant glioma cell lines [J]. *J Neuro Oncol*, 2005, 74 (2) : 123-133. DOI: 10.1007/s11060-004-6404-6.
- [6] ALDERA AP, GOVENDER D. Gene of the month: SDH [J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71 (2) : 95-97. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204677.
- [7] BEZAWORK-GELETA A, ROHLENA J, DONG LF, et al. Mitochondrial complex II : at the crossroads [J]. *Trends Biochem Sci*, 2017, 42 (4) : 312-325. DOI: 10.1016/j.tibs.2017.01.003.
- [8] FAVIER J, AMAR L, GIMENEZ-ROQUEPLO AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11 (2) : 101-111. DOI: 10.1038/nrendo.2014.188.
- [9] IBRAHIM A, CHOPRA S. Succinate dehydrogenase - deficient gastrointestinal stromal tumors [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144 (5) : 655-660. DOI: 10.5858/arpa.2018-0370-rs.
- [10] LI TW, FU JX, ZENG ZX, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48 (W1) : W509-W514. DOI: 10.1093/nar/gkaa047.
- [11] ALSINA M, ARRAZUBI V, DIEZ M, et al. Current developments in gastric cancer: from molecular profiling to treatment strategy [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20 (3) : 155-170. DOI: 10.1038/s41575-022-00703-w.
- [12] DALLA POZZA E, DANDO I, PACCHIANA R, et al. Regulation of succinate dehydrogenase and role of succinate in cancer [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98 : 4-14. DOI: 10.1016/j.semdb.2019.04.013.
- [13] COURAGE C, JACKSON CB, HAHN D, et al. SDHA mutation with dominant transmission results in complex II deficiency with ocular, cardiac, and neurologic involvement [J]. *American J Med Genetics Pt A*, 2017, 173 (1) : 225-230. DOI: 10.1002/ajmg.a.37986.
- [14] XU XL, ZHANG NW, GAO RX, et al. Upregulation of SDHA inhibited proliferation, migration, and invasion of clear cell renal cell carcinoma cells via inactivation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. *J Recept Signal Transduct*, 2022, 42 (2) : 180-188. DOI: 10.1080/10799893.2021.1883060.
- [15] SUN YF, XU Z, JIANG JF, et al. High expression of succinate dehydrogenase subunit A which is regulated by histone acetylation, acts as a good prognostic factor of multiple myeloma patients [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 : 563666. DOI: 10.3389/fonc.2020.563666.
- [16] BOIKOS SA, PAPPAS AS, KILLIAN JK, et al. Molecular subtypes of KIT/PDGFRAWild-type gastrointestinal stromal tumors [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2 (7) : 922. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0256.
- [17] CHATTOPADHYAY C, OBA J, ROSZIK J, et al. Elevated endogenous SDHA drives pathological metabolism in highly metastatic uveal melanoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60 (13) : 4187. DOI: 10.1167/iovs.19-28082.

(编辑 王又冬)