

JMJD3 在胃肠道肿瘤中的研究进展

王天宇¹ 综述, 于向阳² 审校

(1.天津医科大学南开临床学院, 天津 300070; 2.天津市南开医院胃肠外科, 天津 300110)

摘要 JMJD3 是与肿瘤发生和发展密切相关的表观遗传修饰酶。JMJD3 在胃肠道肿瘤中的表达水平存在差异, 并且与患者的临床特征和预后密切相关。JMJD3 通过调节肿瘤细胞的增殖、转移和侵袭等生物学行为, 在胃肠道肿瘤的发生和发展中起重要作用。JMJD3 可能通过调节胃肠道肿瘤干细胞特性、肿瘤免疫微环境, 影响肿瘤对治疗的反应和耐药性。因此, JMJD3 被认为是胃肠道肿瘤的潜在治疗靶点, 针对 JMJD3 的治疗策略可能为胃肠道肿瘤治疗提供新的思路和方法。

关键词 JMJD3; 胃肠道肿瘤; 表观遗传修饰; 去甲基化

中图分类号 R735

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)05-0476-04

胃肠道肿瘤作为世界范围内常见的肿瘤, 发病率占成人恶性肿瘤的 15%~20%, 每年可造成上百万人死亡^[1]。手术根治联合放、化疗是目前胃肠道肿瘤的主要治疗方式。然而, 尽管经过这些治疗, 部分患者仍然面临复发的风险; 同时, 由于这些治疗方法带来的全身毒性和低选择性, 迫切需要探索新的治疗策略^[2]。表观遗传修饰是一种影响基因表达的机制, 不涉及 DNA 序列的改变, 而是通过改变染色质结构和可及性, 来调控基因的活性。JMJD3 又被称为赖氨酸去甲基化酶 6B (lysine demethylase 6B, KDM6B), 属于 Jumonji 家族, 是一种需要铁作为辅助因子, 并依赖于氧和 α -酮戊二酸 (α -KG) 的表观遗传修饰酶, 主要通过特异性催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化 (H3K27me3) 的去甲基化而发挥作用^[3]。在结构上, JMJD3 蛋白的 C 端有一个可识别的保守结构域, 即 JmjC 结构域, 是组蛋白去甲基化的催化中心, 对基因的启动子具有催化活性, 可调节目标基因的表达^[4]。研究表明 JMJD3 在胚胎发育、细胞分化和衰老、炎症反应、免疫调节、肿瘤发展等方面均存在广泛的作用^[5]。JMJD3 可调节几种表观遗传蛋白和转录因子 (transcription factor, TFs) 的表达, 其既可作为肿瘤抑制因子引起肿瘤细胞的生长阻滞、增殖降低、凋亡增加, 也能作为一种癌基因刺激增殖相关基因的表达, 促进肿瘤细胞的生长、增殖和迁移^[6]。本文将对 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的作用及其机制展开阐述。

1 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的表达模式

基因的差异性表达是肿瘤发生和发展的驱动因素之一, 既可用于区分不同的肿瘤亚型, 预测患

者的预后和治疗响应; 也可作为潜在的治疗靶点优化肿瘤的治疗方案。研究表明 JMJD3 在包括胃肠道恶性肿瘤在内的多种肿瘤中出现差异性表达。Wang 等^[7]通过对临床中 100 例胃癌及其癌旁组织进行检测, 发现 JMJD3 主要分布在细胞质和细胞核中, 癌组织中的表达水平明显高于相应的非癌组织, 并且其表达水平与淋巴结、远处转移以及临床分期有显著相关性, 提示 JMJD3 可能是潜在的胃癌治疗新靶点。Xu 等^[8]研究也发现, JMJD3 在不同的胃癌患者中均存在过表达, JMJD3 的高表达与患者总生存期的缩短相关, 是独立的预后预测因子。在结直肠癌细胞中, Tokunaga 等^[9]发现 JMJD3 的表达下调, 随后将 151 例原发性结直肠癌标本中 JMJD3 的表达水平分为低、中、高 3 组, 并通过单因素分析、多因素分析和生存分析发现, JMJD3 低表达水平组患者的总生存期明显短于中、高表达水平组, 是结直肠癌的一个独立预测因子。综上所述, JMJD3 在胃癌中表达升高, 其过表达与胃癌的不良预后相关, 并发挥致癌的作用; 而 JMJD3 在结直肠癌中表达下调, 其下调可延长患者的总生存期, 作为结直肠癌的肿瘤抑制因子发挥作用。

2 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的作用机制

2.1 通过上皮-间充质转化 (EMT) 在结直肠癌中发挥双重作用 EMT 是形态建成和器官发育的一个基本过程, 上皮细胞与周围细胞和基底膜的连接变得松散, 并逐渐失去其特有的顶端-基底极性, 获得间质细胞的形态和生物学特性。EMT 的异常激活可增加肿瘤细胞的迁移能力和侵袭力, 并在肿瘤进展和转移中扮演关键角色。研究表明, 在结直肠癌细胞系 SW480 中, JMJD3 的表达被敲低后, EMT 诱导因子 Snail1、ZEB1 和间质标志物纤维蛋白的表达上

调,而上皮细胞标志蛋白 E-cadherin、Claudin-1 和 Claudin-7 的表达下调,提示 JMJD3 的低表达可促进结直肠癌 EMT 的发生^[10]。表皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)是一种细胞间黏附糖蛋白,在多种肿瘤中过度表达,被认为是一种潜在的肿瘤标志物,可以用于肿瘤的诊断、预后评估以及治疗策略的制定。在结肠癌细胞系 HCT116 中,EpCAM 可通过 EpICD 信号通路,增加重编程因子基因 Oct3/4、Sox2、Nanog 以及 EMT 调节因子 Snail 和 Slug 的转录,调控肿瘤的自我更新和发生、发展^[11]。Liao 等^[12]研究发现,EpCAM 的表达受表观遗传的调控, JMJD3 通过其去甲基化酶活性,使 EpCAM 基因启动子上 H3K27me3 去甲基化,激活 EpCAM 的表达,促进肿瘤细胞的增殖,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。

2.2 调节多种趋化因子的表达 趋化因子是一类能够引导免疫细胞(如 T 细胞、巨噬细胞等)定向移动的蛋白质,根据其蛋白序列中前两个半胱氨酸(C)残基的位置,可分为 4 大类:即 C-趋化因子、CXC-趋化因子、CC-趋化因子和 CX3C-趋化因子,在免疫细胞向肿瘤组织浸润的过程中发挥重要的调控作用^[13]。趋化因子的表达受表观遗传的调控, JMJD3 通过其去甲基化酶作用,使不同类型趋化因子启动子附近 H3K27me2/3 去甲基化,并促进其表达,在多种恶性肿瘤的发生、发展中起重要作用^[14]。

2.2.1 通过 CXCL12-CXCR4 信号通路促进胃癌的发生、发展 CXCR4 是趋化因子 CXCL12 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1)的受体,研究表明 CXCR4 与 CXCL12 的相互作用在部分肿瘤的血管生成、侵袭和转移中发挥重要作用^[15]。Ogawa 等^[16]通过对结直肠癌标本中 CXCR4 表达情况的检测,发现 CXCR4 高表达患者的 5 年生存率明显低于 CXCR4 阴性表达患者, CXCR4 可能是结直肠癌一种新的生存预测指标。而在胃癌中, Liu 等^[17]通过 RNA 测序发现 CXCR4 可能是 JMJD3 潜在的下游靶基因, JMJD3 可以通过其去甲基化酶活性,改变 CXCR4 启动子附近 H3K27me3 的富集,从而调控 CXCR4 在胃癌细胞系 MKN-45 中的表达,并通过 CXCL12/CXCR4 信号通路促进胃癌的发生和转移。

2.2.2 通过 CXCL9/10/11-CXCR3 信号通路抑制结直肠癌的发生、发展 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 是 CXC-趋化因子的重要成员,与它们共同的受体 CXCR3 结合,可调节免疫细胞的分化、迁移和肿瘤浸润,直接或间接影响肿瘤的生长和转移。Cao 等^[18]研究发现, CXCL11 的高表达与结直肠癌肿瘤低分

期、淋巴结和远处转移呈负相关,与总生存率呈正相关。Nagarsheth 等^[19]研究发现, JMJD3 的表达增加了结直肠癌肿瘤微环境中 Th1 型趋化因子(CXCL9 和 CXCL10)的表达,介导包括 Th1 和 CD8⁺T 细胞在内的主要抗肿瘤免疫细胞进入肿瘤微环境,增强抗肿瘤作用,抑制结直肠癌的发生、发展。

2.2.3 通过 CCR9 增强肠道抗肿瘤免疫功能 CCR9 是一种趋化因子受体,主要与其配体 CCL25(CC-趋化因子的一种)结合,发挥肠道免疫细胞迁移、免疫调节等功能,在肠道免疫系统中扮演重要角色^[20]。肠上皮内淋巴细胞(intraepithelial lymphocytes, IELs)是分布在肠黏膜上皮层内的一类免疫细胞,具有免疫监视和控制免疫逃逸的功能,在维持肠道黏膜的免疫平衡和对结直肠癌的抗肿瘤免疫中发挥重要作用。研究表明 JMJD3 能增加 CCR9 的表达,介导 TCR $\alpha\beta$ ⁺CD8 $\alpha\alpha$ ⁺ IELs 的归巢,有利于其肠道免疫功能的发挥^[21]。

2.3 通过 Notch 信号通路在结直肠癌中发挥致癌作用 Notch 信号通路是一种高度保守的细胞信号通路,在胚胎发育、组织再生和成人生理过程中发挥着重要作用,异常的 Notch 信号通路激活与许多发育缺陷和多种肿瘤的发生、发展密切相关。Notch 信号通路在胃肠道干细胞的自我更新、细胞分化和组织修复等方面发挥重要作用,其异常活化或抑制也与胃肠道肿瘤的发生、发展密切相关^[22]。研究发现, Notch1 信号转导在结直肠癌的锯齿状瘤变通路中异常激活,可通过诱导 JMJD3 的表达,降低 EPHB4 (ephrintype-B receptor 4)增强子区 H3K27me3 水平,使 EPHB4 的表达增加,促进肿瘤细胞迁移^[23]。此外,抑制 JMJD3 的表达,可提高 H3K27me3 水平,阻断奥沙利铂诱导的 Notch 信号通路的激活,改善结直肠癌患者的药物敏感性^[24]。

2.4 其他靶点和信号分子 p15INK4B 蛋白是 INK4 家族成员之一,是一种细胞周期调控因子和重要的肿瘤抑制因子。研究发现敲除 JMJD3 能够抑制结直肠癌细胞系 colo201 和 colo320 中 p15INK4B 的表达,诱导细胞周期进展和细胞增殖,减少细胞凋亡^[9]。除此之外,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为一类在细胞内转录但不编码蛋白质的 RNA 分子,同样在调节基因表达、细胞周期调控等方面发挥重要作用。ARHGAP27P1 是一种假基因衍生的 lncRNA, ARHGAP27P1 的低表达与胃癌的 TNM 分期晚期、浸润深度增加和淋巴转移密切相关,而过表达则会抑制胃癌细胞的增殖、侵袭和迁移;其作用的发挥与 JMJD3 的去甲基化作用密切相

关, JMJD3 的敲低逆转了 ARHGAP27P1 对细胞增殖和细胞周期进展的抑制作用^[25]。

3 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的治疗应用

3.1 逆转结直肠癌的化疗耐药性 目前, 化疗是胃肠道肿瘤主要治疗手段之一, 对控制肿瘤生长和扩散起着重要作用。然而在化疗过程中, 随着化疗次数的增多和给药时间的增加, 肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性, 导致化疗效果不理想。化疗耐药性的机制涉及多个层面, 肿瘤微环境的变化、肿瘤干细胞的存在以及细胞信号通路的异常都可能与化疗耐药性的产生相关^[26]。Guo 等^[27]发现一种 JTE-013 衍生物, 可显著抑制结直肠癌细胞中 JMJD3 的表达, 上调细胞中 H3K27me3 的水平, 恢复结直肠癌对 5-FU 的敏感性。使用 KDM6A/6B 抑制剂或将 KDM6A/6B 耗竭后, 细胞中 H3K27me3 水平显著升高, 并增强奥沙利铂诱导的结直肠癌细胞凋亡^[24]。这表明抑制 JMJD3 的表达可恢复结直肠癌对化疗药物的敏感性。肿瘤启动细胞(TICs)是肿瘤细胞中的一个特殊亚群, 具有类似干细胞的特性(自我更新和多向分化), 被认为是肿瘤的主要驱动力之一。它们具有较高的抗氧化能力和 DNA 修复能力, 能够抵御化疗药物的作用; 并通过激活多种细胞信号通路来调节细胞周期、凋亡和存活, 以应对外部环境的变化, 增强药物耐药性^[28]。Zhang 等^[29]发现, 靶向抑制 KDM6A/6B 通过调控关键的干细胞控制基因(如 ID1)增强子的重编程, 根除结直肠癌的肿瘤启动细胞。以上研究为 JMJD3 作为结直肠癌化疗耐药的靶点提供了潜在的理论依据, 但仍需要进一步的临床和实验研究来验证其在治疗中的有效性和安全性。

3.2 针对 JMJD3 的靶向药物在胃肠道肿瘤中的应用 研究显示, JMJD3 表达的升高或降低与胃肠道肿瘤的发展、预后、化疗耐药性等方面密切相关。因此, JMJD3 的靶向药物有望成为一种潜在的治疗策略, 通过抑制或促进 JMJD3 的表达改善肿瘤的治疗效果和预后。

3.2.1 JMJD3 的抑制剂 目前已发现多种靶向 JMJD3 的抑制剂, 其中, GSK-J4 研究最为广泛, 对包括胃肠道肿瘤在内的多种恶性肿瘤具有抑制作用。Xu 等^[8]研究表明, GSK-J4 可部分逆转胃癌细胞中 JMJD3 带来的促增殖和迁移作用。Zhang 等^[29]发现 GSK-J4 能够抑制结直肠癌细胞集落形成和迁移的能力, 并显著抑制皮下 CRC 移植瘤的生长; GSK-J4 治疗会增加结直肠癌细胞对 5-FU 的敏感性, 表明这两种化学物质联合使用可协同抑制肿瘤细胞增

殖。以上研究表明 GSK-J4 在胃肠道肿瘤的治疗中具有应用潜力, 但目前仍处于早期的研究和开发阶段, 需要更深入地了解其作用机制, 以确保治疗的安全性和有效性, 还需要进行大规模的临床试验, 以验证其在人体内的疗效和不良反应。因此, 虽然 JMJD3 抑制剂在实验研究中表现出了潜在的治疗价值, 但要将其成功应用于临床中, 仍需要面对多个方面的挑战和难题。

3.3.2 JMJD3 的激活剂 鉴于 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的双重作用, 促进 JMJD3 的表达对于部分肿瘤的治疗似乎也是可行的, 但目前对 JMJD3 激活剂的研究较少。帕立骨化醇(paricalcitol)是一种合成的活性维生素 D 类似物, 通过结合细胞内的维生素 D 受体(VDR)发挥作用, 最初用于治疗继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)等相关疾病^[30]。帕立骨化醇能够诱导乳腺癌肿瘤细胞中 JMJD3 的表达并抑制小鼠乳腺癌异种移植瘤的干性和肺转移^[31], 在结直肠癌的化学预防中发挥一定作用^[32]。但目前并没有与胃肠道肿瘤相关的临床研究, 需要在未来进一步阐明帕立骨化醇与 JMJD3 相互作用在肿瘤治疗中的作用机制, 并探索其在胃肠道肿瘤中的应用前景, 为患者提供更有有效的治疗选择。

4 总结和展望

JMJD3 作为一种重要的组蛋白去甲基化酶, 在胃肠道肿瘤中展现了多样化的作用和重要性。JMJD3 在胃肠道肿瘤中出现差异性表达, 其表达模式与胃肠道肿瘤患者的预后密切相关。JMJD3 通过多种靶点及信号通路影响了肿瘤细胞的增殖、转移和干细胞特性的维持, 并调节了肿瘤微环境中的免疫反应, 影响了肿瘤的生长和转移过程。JMJD3 还与化疗药物敏感性和耐药性相关, 其过表达可能导致肿瘤对化疗药物产生耐药性, 从而影响患者的治疗效果和预后。综合来看, JMJD3 在胃肠道肿瘤中扮演着重要的调控角色, 对 JMJD3 的深入研究有助于进一步探讨肿瘤的发生、发展及治疗。

目前针对 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的研究仍较少, 需要进一步的研究深入了解 JMJD3 在胃肠道肿瘤中的分子机制, 为新治疗策略的开发提供理论基础。同时也要开发 JMJD3 在临床实践中作为治疗靶点的潜力, 包括 JMJD3 的抑制剂或激活剂的开发应用以及是否能够与现有的治疗方案联合应用, 以提高治疗效果并减少不良反应等, 为患者提供更全面、个性化的治疗方案。总之, JMJD3 在胃肠道肿瘤治疗领域的应用前景广阔, 其研究也将为未来的肿

瘤治疗带来新的突破和进展。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] AL ZEIN M, BOUKHDOUD M, SHAMMAA H, et al. Immunotherapy and immunoevasion of colorectal cancer[J]. *Drug Discovery Today*, 2023, 28(9): 103669.
- [3] SANCHEZ A, HOUFAF KHOUFAF F Z, IDRISOU M, et al. The functions of the demethylase JMJD3 in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 968.
- [4] FARZANEH M, KUCHAKI Z, RASHID SHEYKHAHMAD F, et al. Emerging roles of JMJD3 in cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(7): 1238–1249.
- [5] ZHANG X, LIU L, YUAN X, et al. JMJD3 in the regulation of human diseases[J]. *Protein Cell*, 2019, 10(12): 864–882.
- [6] LAGUNAS-RANGEL F A. KDM6B (JMJD3) and its dual role in cancer[J]. *Biochimie*, 2021, 184: 63–71.
- [7] WANG S, WANG Y, ZHU H, et al. Expression pattern of histone lysine-specific demethylase 6B in gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(6): 491.
- [8] XU Z, XIA Y, XIAO Z, et al. Comprehensive profiling of JMJD3 in gastric cancer and its influence on patient survival[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 868.
- [9] TOKUNAGA R, SAKAMOTO Y, NAKAGAWA S, et al. The prognostic significance of histone lysine demethylase JMJD3/KDM6B in colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23(2): 678–685.
- [10] PEREIRA F, BARBÁCHANO A, SILVA J, et al. KDM6B/JMJD3 histone demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells[J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(23): 4655–4665.
- [11] LIN C W, LIAO M Y, LIN W W, et al. Epithelial cell adhesion molecule regulates tumor initiation and tumorigenesis via activating reprogramming factors and epithelial–mesenchymal transition gene expression in colon cancer[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(47): 39449–39459.
- [12] LIAO M Y, KUO M Y P, LU T Y, et al. Generation of an anti-EpCAM antibody and epigenetic regulation of EpCAM in colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4): 1788–1800.
- [13] PROPPER D J, BALKWILL F R. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(4): 237–253.
- [14] ZOU S, ZHANG D, XU Z, et al. JMJD3 promotes the epithelial–mesenchymal transition and migration of glioma cells via the CXCL12/CXCR4 axis[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 5930–5940.
- [15] BOCCHI M, DE SOUSA PEREIRA N, DE OLIVEIRA K B, et al. Involvement of CXCL12/CXCR4 axis in colorectal cancer: a mini-review[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(7): 6233–6239.
- [16] OGAWA M, WATANABE M, HASEGAWA T, et al. Expression of CXCR-4 and IDO in human colorectal cancer: an immunohistochemical approach[J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6(5): 701–704.
- [17] LIU F, WANG Y, YANG Z, et al. KDM6B promotes gastric carcinogenesis and metastasis via upregulation of CXCR4 expression[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1068.
- [18] CAO Y, JIAO N, SUN T, et al. CXCL11 correlates with antitumor immunity and an improved prognosis in colon cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 646252.
- [19] NAGARSHETH N, PENG D, KRYCZEK I, et al. PRC2 epigenetically silences Th1-type chemokines to suppress effector T-cell trafficking in colon cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 275–282.
- [20] XU B, DENG C, WU X, et al. CCR9 and CCL25: a review of their roles in tumor promotion[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9121–9132.
- [21] ZHANG H, HU Y, LIU D, et al. The histone demethylase KDM6B regulates the maturation and cytotoxicity of TCR $\alpha\beta^+$ CD8 $\alpha\alpha^+$ intestinal intraepithelial lymphocytes[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(7): 1349–1363.
- [22] FERREIRA A, ASTER J C. Notch signaling in cancer: complexity and challenges on the path to clinical translation[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 95–106.
- [23] LIAN H, JIA X, SHI N, et al. Notch signaling promotes serrated neoplasia pathway in colorectal cancer through epigenetic modification of EPHB2 and EPHB4[J]. *Cancer Manage Res*, 2018, 10: 6129–6141.
- [24] WANG Q, CHEN X, JIANG Y, et al. Elevating H3K27me3 level sensitizes colorectal cancer to oxaliplatin[J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(2): 125–137.
- [25] ZHANG G, XU Y, ZOU C, et al. Long noncoding RNA ARHGA-P27P1 inhibits gastric cancer cell proliferation and cell cycle progression through epigenetically regulating p15 and p16[J]. *Aging*, 2019, 11(20): 9090–9110.
- [26] JANICZEK-POLEWSKA M, SZYLBERG Ł, MALICKI J, et al. Role of interleukins and new perspectives in mechanisms of resistance to chemotherapy in gastric cancer[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(7): 1600.
- [27] GUO Z, ZHANG S, LIU X, et al. Design, synthesis, and evaluation of JTE-013 derivatives as novel potent S1PR2 antagonists for recovering the sensitivity of colorectal cancer to 5-fluorouracil[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 131: 106318.
- [28] HUANG H, TSUI Y M, NGIO L. Fueling HCC dynamics: interplay between tumor microenvironment and tumor initiating cells[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(5): 1105–1116.
- [29] ZHANG J, YING Y, LI M, et al. Targeted inhibition of KDM6 histone demethylases eradicates tumor-initiating cells via enhancer reprogramming in colorectal cancer[J]. *Theranostics*, 2020, 10(22): 10016–10030.
- [30] QU Y, WU Y, JIANG H. Research progress in the pharmacological actions of the multiple effects and selectivity of the vitamin D analogue paricalcitol: a narrative review[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 10(10): 11177–11190.
- [31] XUN J, WANG D, SHEN L, et al. JMJD3 suppresses stem cell-like characteristics in breast cancer cells by downregulation of Oct4 independently of its demethylase activity[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(13): 21918–21929.
- [32] ASLAM A, AHMAD J, BAGHDADI M A, et al. Chemopreventive effects of vitamin D3 and its analogue, paricalcitol, in combination with 5-fluorouracil against colorectal cancer: the role of calcium signalling molecules[J]. *Biochim Biophys Acta, Mol Basis Dis*, 2021, 1867(3): 166040.