

癌前病变及早期结直肠癌

上海交通大学医学院附属瑞金医院 赵 任 季晓频 王绍栋

1 癌前病变的定义

结直肠癌癌前病变是指被证实与结直肠癌发生密切相关的病理变化。结直肠癌癌前病变具体包括结直肠腺瘤、腺瘤病（息肉病伴异型增生）、无蒂锯齿状病变、传统锯齿状腺瘤以及炎症性肠病相关异型增生等。癌前病变的定义主要参考来源包括 WHO 消化肿瘤分类（2019 版）、中国结直肠癌癌前病变和癌前状态处理策略专家共识等多部国内外指南和专家共识。

2 腺瘤的分类及特点

腺瘤是指存在异型增生的上皮。组织学特点为细胞核大且深染，不同程度的细胞梭形、复层并缺乏极向。根据腺体结构的复杂程度、细胞分层程度及核异型程度可分为低级别与高级别。

其分类方法可分为：

2.1 按大小分类：通常根据腺瘤直径大小，将 ≤ 5 mm、5~10 mm、10~20 mm 和 >20 mm 息肉分别称为微小腺瘤、小腺瘤、大腺瘤和巨大腺瘤。

2.2 肉眼形态学分类：根据息肉形态及与黏膜平面关系进行分类，即巴黎分型。

2.2.1 隆起型

病变明显隆起于肠腔，基底部直径明显小于病变的最大直径（有蒂或亚蒂）；或病变呈半球形，基底部直径明显大于病变头部。分 3 个亚型：

A. Ip 型，即有蒂型，病变基底部有明显的蒂与肠壁相连；

B. Isp 型，即亚蒂型，病变基底部有亚蒂与肠壁相连；

C. Is 型，病变明显隆起于黏膜面，但基底无明显蒂结构，基底部直径明显小于或大于病变头端最大径。

2.2.2 平坦型

病变高度低平或平坦隆起型统称平坦型。分 5 个亚型：

A. IIa 型，病变直径 <10 mm，平坦型病变或与周围黏膜相比略高；

B. IIb 型，病变与周围黏膜几乎无高低差；

C. Ia+dep 型，即在 IIa 型病变上有浅凹陷；

D. LST-NG，非颗粒型侧向发育型腺瘤，可分为平坦型（IIa 型）及假凹陷型（IIa+IIc 型，IIc+IIa 型）；

E. LST-G，颗粒型侧向发育型腺瘤，可分

为颗粒均一型(IIa型)及结节混合型(IIa型, Is+IIa型, IIa+Is型)。

2.2.3 浅表凹陷型

病变与周围黏膜相比明显凹陷,分为4个亚型:

A. Iic型:病变略凹陷于周围正常黏膜;

B. Iic+Iia型:凹陷病变中有隆起区域;

C. Iia+Iic型:隆起型病变中有凹陷区域,但隆起相对平坦;

D. Is+IIc型:隆起型病变中有凹陷区域,但隆起相对较高,该型病变都是黏膜下层高度浸润者,目前不属内镜下治疗的适应证。

2.3 基于表面腺管开口及血管形态学的分型

2.3.1 窄带成像(narrow-band imaging, NBI)非放大内镜(magnifying endoscopy, ME)下的分类

NBI模式下,可观察血管及腺体开口形态。

2006年提出Sano分型,根据毛细血管网形态分型:I型无毛细血管改变;II型可见腺体周围毛细血管网;III型见网状毛细血管网末端及分支杂乱不规则,其中III A型具有更密集的血管网,而III B型的血管网形态几乎不可见。

2010年提出的NBI国际结直肠息肉内镜分型—NICE分型,即根据颜色、血管、表面腺管口形态分型:NICE1型表面颜色较正常组织浅或相同,表面无血管或仅有单一的花边状血管,腺管口呈黑色或白色点状,或均匀缺失,对应病理学类型可能为增生性息肉或无蒂锯齿状腺瘤/息肉;NICE2型息肉表面及血管呈棕色,腺管口为白色椭圆、管状或分支状结构,

对应病理学类型为腺瘤;NICE3型病变呈棕黑色,血管分布混乱或缺失,腺管开口极不规则或缺失,可能的病理学类型为深层黏膜下浸润癌。多项研究显示,NICE分型对息肉组织学诊断的准确率为59.5%~84.2%。

2.3.2 NBI放大内镜下的分类

根据息肉在ME-NBI下的表现结合表面腺管开口和微血管表现,2014年有人提出JNET分型:1型病变表面血管不可见,腺管口为棕色或白色点状,与周围正常组织相似,对应增生性息肉或无蒂锯齿状腺瘤;2A型病变表面毛细血管网规则,呈螺旋状或网状分布,腺管口呈管状、分支或乳头状,对应低级别上皮内瘤变(low grade dysplasia, LGD);2B型息肉表面血管不规则,分布无秩序,腺管口显示不规则或模糊,对应高级别上皮内瘤变(high grade dysplasia, HGD)或浅层黏膜下浸润癌;3型病变表面毛细血管稀疏中断,腺管开口无特定形态,对应深层黏膜下浸润癌。有研究显示,根据JNET分型,息肉判断准确率达90%。

3 结直肠癌的常用分期方法

根据美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版TNM分期系统,结直肠癌可分为0、I、II、III和IV期。结直肠癌解剖学分期推荐应用AJCC第8版TNM分期系统(表2)。

(1)原发性肿瘤(T)。Tx:原发肿瘤不能评估;T0:无原发肿瘤证据;Tis:原位癌,局限于上皮内或侵犯黏膜固有层;T1:肿瘤侵犯黏膜下层;T2:肿瘤侵犯固有肌层;T3:

肿瘤穿透固有肌层到达浆膜下层或侵犯无腹膜覆盖的结直肠旁组织；T4：肿瘤侵犯腹膜脏层或侵犯 / 粘连于邻近器官或结构；T4a：肿瘤侵犯腹膜脏层（包括大体肠管通过肿瘤穿孔和肿瘤通过炎性区域连续浸润腹膜脏层表面）；T4b：肿瘤侵犯或粘连于其他器官或结构。

(2) 区域淋巴结 (N)。Nx：区域淋巴结无法评估；N0：无区域淋巴结转移；N1：1~3 枚区域淋巴结转移（淋巴结内肿瘤最大直径 ≥ 0.2 mm）或存在任何数量的肿瘤结节并且所有可辨识的淋巴结无转移；N1a：1 枚区域淋巴结转移；N1b：2~3 枚区域淋巴结转移；N1c：浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖的结直肠组织周围内有肿瘤堆积 (Tumor Deposit, TD)，且无区域淋巴结转移；N2： ≥ 4 枚区域淋巴结转移；N2a：4~6 枚区域淋巴结转移；N2b： ≥ 7 枚区域淋巴结转移。

(3) 远处转移 (M)。M0：无远处转移的临床或放射影像学证据；M1：临床和放射影像学方法证实具有远处转移；M1a：远处转移仅局限于单个器官（如肝、肺、卵巢等），但没有腹膜转移；M1b：远处转移分布于一个以上的器官，但没有腹膜转移；M1c：存在腹膜转移，伴或不伴有其他器官转移。

随着分子通路机制研究不断深入，2015 年有学者分析了来自不同基因表达平台和不同肿瘤类型的数据集共 4 151 名 II - III 期结直肠癌患者，提出结直肠癌共识分子亚型分型法 (Consensus Molecular Subtypes classification, CMS)。CMS 根据基因组学、表观遗传学、转录组学和蛋白质组学方面将结直肠癌分为 CMS1、CMS2、CMS3、CMS4 共 4 种亚型。

表 2 AJCC 第 8 版 TNM 分期系统

TNM 分期	T	N	M	
0	Tis	0	0	
I	1	0	0	
	2	0	0	
II A	3	0	0	
II B	4a	0	0	
II C	4b	0	0	
III A	1	1a	0	
	1	1b	0	
	1	1c	0	
	2	1a	0	
	2	1b	0	
	2	1c	0	
	III B	1	2a	0
		1	2b	0
		2	2a	0
		2	2b	0
		3	1a	0
		3	1b	0
III C	3	1c	0	
	3	2a	0	
	4a	1a	0	
	4a	1b	0	
	4a	1c	0	
	4a	2a	0	
	4a	2b	0	
	4b	1a	0	
	4b	1b	0	
	4b	1c	0	
	4b	2a	0	
	4b	2b	0	
IVA	任意 T	任意 N	1a	
IVB	任意 T	任意 N	1b	
IVC	任意 T	任意 N	1c	

(1) CMS1 型：又称免疫活化型，占有结直肠癌患者总数的 14%。CMS1 型代表了高度的变异特征，微卫星高度不稳定 (MSI-H)，常伴随 BRAF 突变，CpG 岛甲基化表型 (CpG

island methylator phenotype, CIMP), 免疫浸润高, 预后相对较好。

(2) CMS2 型: 又称经典型, 占有结直肠癌患者总数的 37%。CMS2 型具有高体细胞拷贝数变异 (SCNA)。

WNT 及 MYC 信号通路是结直肠癌经典“腺瘤-腺癌”发生的关键信号通路。CMS2 型常伴有 WNT 及 MYC 信号通路的激活, 表现为 WNT 信号通路的下游靶点 APC 基因发生突变及抑癌基因 TP53 基因高度突变。

(3) CMS3 型: 又称代谢型, 占有结直肠癌患者总数的 13%, 多位于右半结肠, 病理学上多表现为中、高分化的乳头状肿瘤, 具有显著的代谢失调特征, 是结直肠癌分子亚型中唯一存在 KRAS 基因高频度突变的亚型, 并以 KRAS 基因突变为主要特征。

(4) CMS4 型: 又称间质型, 占有结直

肠癌患者总数的 23%, 以直肠癌为主, 就诊时多为晚期, 常有上皮-间充质转化 (EMT) 相关基因的上调、血管生成、TGF- β 信号通路及间质重建通路的激活, 并表现出高复发性和更低的存活率。此型的主要特征为肿瘤相关成纤维细胞 (CAFs) 浸润邻近肿瘤组织及肿瘤干细胞化。此型结直肠癌中, 可见 CAFs 浸润肿瘤间质。

4 早期结直肠癌的定义及特点

根据 1975 年日本结直肠癌研讨会上的讨论意见, 目前中国普遍将局限于结直肠黏膜层及黏膜下层的癌定义为早期结直肠癌, 其中局限于黏膜层的为黏膜内癌, 浸润至黏膜下层但未侵犯固有肌层者为黏膜下癌。

早期结直肠癌术后无需行放化疗, 实施根

表 3 大肠癌 CMS 分型特点

	CMS1 MSI 免疫活化型	CMS2 经典型	CMS3 代谢型	CMS4 间质型
微卫星不稳定性	MSI	MSS	MSS	MSS
CpG 甲基化表型	高	-	低	-
体细胞丰度	正常	高	低	高
突变	BRAF	-	KRAS	-
免疫浸润	高	低	低	正常
基质浸润	正常	低	低	高
上皮细胞 / 间质细胞	-	上皮细胞	上皮细胞	间质细胞
信号通道	High JAK/STAT	High WNT	High metabolic	High TGF β /VEGF
存活状态	预后良好	-	-	预后不良
亚型依据	具有炎症反应 高甲基化	干细胞样 腺窝样较低	肠上皮细胞样 表皮腺窝样	干细胞样 间质细胞样

治性手术可获得长期生存, 5 年局部复发率约 4.5%, 5 年无病生存率约 90%。

5 由癌前期病变演变为早期结直肠癌发生发展机制及重要分子病理基础

(1) Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是人体维持细胞、干细胞特性的重要信号通路, 涉及细胞生长、增殖和分化等生命活动, 在机体的生长发育过程中起关键作用。目前已经明确, Wnt 信号通路的异常激活将导致肠道病变, 是导致结直肠癌发生和发展的主要原因, 大约 90% 的结直肠癌患者存在该信号通路的异常。基因的损伤可使 Wnt 信号通路激活, 使非典型细胞增殖导致腺瘤形成, 而突变慢慢积累, 最终导致腺瘤进展为结直肠癌, 并引起肿瘤的侵袭、转移。Wnt/ β -catenin 通路的特点是 Wnt 与其核心受体复合物 (脂蛋白相关受体 5/6, LRP5/6) 和 Frizzled 蛋白家族的 10 个成员结合。在没有 Wnt 配体的稳定状态下, β -连环蛋白 (β -catenin) 被由糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)、酪蛋白激酶 I (CK I)、轴素 (Axin) 和腺瘤性息肉病 (APC) 组成的复合物磷酸化。Axin 是一种支持与 GSK3 β 和 APC 形成复合物的物质。一旦进入复合物, GSK3 β 促进细胞质中 β -catenin 的磷酸化, APC 介导磷酸化 β -catenin 与细胞质中泛素介导的蛋白水解途径的结合。在存在 Wnt 蛋白配体的情况下, Wnt 与其核心受体复合物结合, 通过募集胞质蛋白 Dishevelled 并阻断或破坏 Axin/GSK3/APC 复合物的形成来激活 Wnt 信号传导, 从而抑制 β -catenin 的降解导致 β -连环蛋白在细胞质

中积累。然后, 积累的 β -catenin 转移到细胞核中, 并与转录因子 T 细胞因子 / 淋巴增强因子 1 (TCF/LEF1) 结合, 启动 Wnt 靶基因的表达。

Wnt 信号通路可通过诸多生化过程促进结直肠癌的发生发展。据报道, 环状 RNA (circRNA) 在包括结直肠癌在内的各种癌症的进展中起着至关重要的作用。SP1 (SP1 转录因子) 是结直肠癌中公认的致癌基因, 被认为可以触发 Wnt/ β -catenin 通路。研究发现, hsa_circ_0026628 (circ_0026628) 是一种源自 SP1 前体 mRNA 的圆形 RNA, 在结直肠癌细胞中表达上调, 促进结直肠癌细胞增殖、迁移、EMT 和干燥。有研究表明, circ_0082182 在结直肠癌中表达上调。在功能上, circ_0082182 通过靶向 miR-411 和 miR-1205 激活 Wnt/ β -catenin 通路, 促进结直肠癌细胞增殖、细胞周期进展和转移, 同时抑制细胞凋亡和 EMT 过程。在体内, circ_0082182 通过下调 miR-411 或 miR-1205 的表达激活 Wnt/ β -catenin 通路, 从而加速结直肠癌肿瘤的发生。

APC 基因是首个被发现与结直肠癌发生相关的基因, 也是结直肠癌患者体细胞突变率最高的基因。其失活突变以及启动子区甲基化可降低由其组成的 B- 联蛋白降解复合体对 B- 联蛋白的降解作用, 导致 B- 联蛋白在胞质内的大量蓄积以及 Wnt 信号通路的异常激活, 是大多数结直肠癌的起始分子事件, 可导致正常大肠黏膜转变为息肉。荷兰阿姆斯特丹大学医学中心的研究者们通过构建 APC 基因失活介导的小鼠和人类肠癌模型, 发现 APC 介导的 β -catenin 是一种有助于维持肠道干细胞状态

的基因表达调节剂，会积极抑制邻近细胞的生长甚至诱导野生型肠道干细胞凋亡。不仅如此，携带 APC 突变的癌症干细胞相比于正常干细胞时有更强的竞争优势，这种优势是由于 APC 突变细胞能分泌 WNT 拮抗因子，不仅抑制了正常干细胞的活性，还会促进其分化。而最新研究发现，氯化锂能消除 WNT 拮抗因子的抑制作用，为预防肠癌提供了新的策略。

(2) PI3K/AKT 信号通路

PI3K 信号通路广泛存在于细胞中，是参与细胞生长、增殖、分化以及细胞周期调节的重要信号通路。近年来的研究发现，该信号通路在恶性肿瘤的发生、发展、治疗以及转归中发挥着重要作用，在一系列上游或旁路信号分子的影响下，作用于下游的信号分子对细胞的凋亡起着非常重要的调节作用。

PI3K 是一种胞内磷脂酰肌醇激酶，能够将磷脂酰肌醇或磷酸肌醇的第三位羟基磷酸化，其本身既有丝氨酸 / 苏氨酸激酶的活性，也有磷脂酰肌醇激酶的活性，由一个催化亚基 p110 和调节亚基 p85 构成。根据 p110 结构特点和底物分子的不同，PI3K 可分为 I、II、III 三个亚型，I 型又可分为 IA 和 IB 两类，其中 IA 亚型与癌症发生的关系最为密切，并可被受体酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体、小 G 蛋白 RAS 激活。上述受体蛋白接受相应信号激活后可以募集并激活 PI3K。激活的 PI3K 可以将包膜上的磷脂酰肌醇 -4,5- 二磷酸 (PIP2) 转化为磷脂酰肌醇 -3,4,5- 三磷酸 (PIP3)，后者可为磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 提供锚定位点，使其转位至细胞膜。AKT 又称蛋

白激酶 B，也是一种丝氨酸 / 苏氨酸激酶，分为 AKT1、AKT2、AKT3 三种亚型。AKT 在锚定至细胞膜后可在自身和 PDK1 的作用下发生多个丝氨酸 / 苏氨酸位点的磷酸化，得以激活并脱离 PIP3，进入胞质或核内，进一步磷酸化下游的信号分子，调控细胞的蛋白合成及细胞生长增殖和代谢。AKT 下游的信号分子中，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是一重要靶分子，包括 mTOR1 和 mTOR2 两个亚型，具有调控 mRNA 翻译过程的重要作用，进一步影响细胞增殖和血管生成。磷酸酶与张力蛋白同源物 (PTEN) 是 PI3K 信号通路的负性调控因子，有脂质磷酸酯酶活性，可将 PIP₂ 转化为 PIP，抑制 PI3K 信号通路的激活。

有研究报道在遗传性非息肉性结直肠癌中存在 PI3KCA 和 KRAS 基因明显突变，PI3KCA 和 AKT 过表达以及 PTEN 抑瘤基因缺失。PI3K/AKT/mTOR 通路的激活是结直肠癌发生发展的重要环节，包括促进蛋白质合成和影响细胞增殖。PI3K 抑制剂可抑制 mTOR 活性，阻滞 G1 期细胞周期，阻断细胞生长。Whitehall 等发现 PI3KCA 基因突变引起的 PI3K/AKT 信号通路激活可显著促进结直肠癌细胞增殖。AKT 可磷酸化 mTOR 及其下游分子传递生存信号，抑制细胞凋亡，促进结直肠癌细胞存活。综上，PI3K 轴通过促进细胞增殖、延长细胞存活、抑制细胞凋亡等途径参与结直肠癌的进展。

(3) MAPK/ERK 通路

促分裂素原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路是真核生物信号传递网络中的重要途径之一。MAPK/ERK 信号通路由一系列细胞质蛋白

组成,包括 Ras、MAPK 激酶激酶(A-Raf、B-Raf 和 Raf-1)、MAPK 激酶(MEK1、MEK2)。该途径涉及 3 种主要激酶,包括 ERK/MAPK、MAPK14 和 JNK。MAPK/ERK 信号在调节细胞增殖中的作用取决于信号从刺激因子(如应激、细胞因子、生长因子和炎症)传递到细胞核。独立于蛋白激酶 C(PKC) 机制的方式,受体酪氨酸残基的磷酸化和活化导致对接蛋白(如 Grb2)与受体的磷酸酪氨酸残基结合,随后与 Ras 鸟嘌呤核苷酸交换蛋白质(如 Sos)。激活 Sos 后,Ras 家族 GTP 酶(K-Ras、N-Ras)从非活动的 GDP 结合形式转换为活动的 GTP 结合形式。活化的 GTP-Ras 导致磷酸盐的形成并激活丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白,例如 Raf-1。相比之下,PKC 传递的信号导致 GTP 与 Ras 成员的结合增加,然后以 PKC 方式依赖的方式激活 Raf1。PKC 激活 Raf-1 后,MEK1/2 的 217 和 221 位的 2 个丝氨酸残基也被 Raf-1 磷酸化和激活。最终,ERK 家族酶被 MEK1/2 磷酸化和激活,将几个细胞质蛋白靶点磷酸化或转移到细胞核中,参与各种细胞过程的几个靶基因。与此一致,PKC 依赖性和 PKC 非依赖性机制都参与了由 EGF 等刺激因子激活的 MAPK/ERK 信号通路。

许多研究表明 MAPK/ERK 信号通路的激活,通过影响细胞增殖、凋亡和细胞生长来刺激结直肠细胞癌变。在已发表的几种机制中包括了 MAPK/ERK 成分的突变、参与肿瘤发生的靶基因的过表达和相关通路受体的上调,如 EGFR 等。这些改变不仅存在于原发性肿瘤中,也并发生在转移性肿瘤中。

多项研究表明 RAS 突变存在于结直肠癌

40%~50% 的病例中。其中 85% ~ 90% 发生在 12 或 13 位密码子,其余发生在第 61 位及 146 位密码子。点突变使 KRAS 基因激活,影响其编码蛋白的 G 蛋白结合域,导致内在 GTP 酶持续激化,RAS-RAF-MAPK 信号通路不再依赖 EGFR 上游信号而呈持续异常激活。诸多临床研究表明转移性结直肠癌患者 KRAS 基因突变状态与抗 EGFR 单抗疗效关系密切。

BRAF 突变存在于大约 10%~20% 的结直肠癌中,并且发生在结直肠癌变的早期阶段,通常与预后不良有关。因此,BRAF 突变会刺激 MAPK/ERK 信号传导,影响细胞生长、局部侵袭和转移。BRAF V600E 突变是 BRAF 突变中最常见的遗传改变,由谷氨酸残基取代缬氨酸 600 引起。几项研究报道,BRAF 突变体与 MLH1 启动子甲基化和高水平 CpG 岛甲基化表型(CIMP)导致的散发性微卫星不稳定性(MSI)高肿瘤相关。有报道称,BRAF 突变的预后作用与 MSI 状态之间没有显著关联,而 BRAF/MSI 组合可能是评估结直肠癌预后风险的分子生物标志物。一项研究发现 BRAF V600E 突变与结直肠癌的致病特征显著相关,包括 TNM 分期、分化差、MSI、CIMP 和 MLH1 甲基化等。

(4) TGF- β 通路

TGF- β 信号通路作用范围广泛,包含各种病理生理过程,如细胞的增殖分化、创伤愈合、胚胎发育、细胞外基质形成、神经系统发育以及肿瘤的发生发展。TGF- β 信号通路主要成员包括 TGF- β 超家族蛋白、TGF- β 受体以及胞质蛋白 Smads。TGF- β 超家族包括 TGF- β 、激活蛋白(activin)、抑制素(inhibin)、

骨形态发生蛋白 (Bone Morphogenetic Protein, BMP) 等。TGF- β 可进一步分为 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 三种亚型，是一种同源二聚体分泌蛋白，在正常状态下与休眠相关多肽 (Latent-Associate Peptide, LAP) 及休眠 TGF- β 结合蛋白 (Latent TGF- β Binding Protein, LTBP) 结合形成无活性的休眠复合物，储存在血小板 α 颗粒中。在微环境发生某些改变时，如血小板反应素可以改变 LTBP 的结构，促使 TGF- β 从复合物中释放，与靶细胞膜表面的 TGF- β 受体结合启动该信号通路。TGF- β 受体共有 I、II、III 三种亚型，其中 III 型受体不直接参与信号传递。I 型受体和 II 型受体均属于丝氨酸/苏氨酸激酶受体，两者通过形成异源二聚体发挥作用，其中 II 型受体的胞外段负责与 TGF- β 超家族信号结合，并激活自身胞内段的丝氨酸/苏氨酸活性，进而募集 I 型受体形成异源二聚体，并通过磷酸化作用将其活化，后者将信号传递给胞质蛋白 Smads。Smads 蛋白中有 MH1 和 MH2 两个关键结构域，分别位于氨基端和羧基端。MH1 结构域可特异性识别 DNA 序列 CAGAC；而 MH2 结构域可与转录激活蛋白或辅阻遏物相互作用，是 Smad 的功能区。依其结构和功能的不同，Smad 蛋白可大致分为三大类：受体调控型 Smad (Receptor-regulated Smad, R-Smad)，包括 1、2、3、5、8 亚型；辅助型 Smad (Common-mediator Smad, Co-Smad)，包括 4 亚型，与 R-Smad 相互作用参与信号传递；抑制型 Smad (Inhibitory Smad, I-Smad)，包括 6、7 亚型，可抑制 R-Smad 和 Co-Smad 的激活。总体而言，

2、3、4、7 亚型介导 TGF- β 的信号转导，而其他亚型参与 BMP 和激活蛋白的信号转导。活化的 T β R I 可磷酸化 R-Smad，后者与 Co-Smad 即 Smad4 结合，形成异源寡聚体复合物，然后转位进入核内，直接与 DNA 结合或与其他 DNA 结合蛋白一起发挥转录因子作用。另一方面，I-Smad 可拮抗 R-Smad 的信号传递，形成可控制 TGF- β 信号通路的负反馈环路。

对于恶性肿瘤而言，TGF- β 通路可以表现出两种截然相反的作用：在肿瘤发生初期调控细胞周期停止，抑制增殖；在肿瘤晚期则促进肿瘤细胞运动、EMT，促进肿瘤发展和转移。肿瘤微环境是肿瘤发生和发展的稳态环境，其中多种细胞表达 TGF- β 。TGF- β 通路能够作用于肿瘤微环境使肿瘤发生纤维化、血管生成，诱导免疫抑制。

6 本章小结

目前有关结直肠癌的发生途径，多数学者认同结肠腺瘤-腺癌途径。根据结肠腺瘤大小，形态学，NBI 内镜分型等，众多学者提出了不同的分类方式。结直肠癌的传统 TNM 分期目前在临床上的应用仍旧十分广泛。但随着分子通路机制的研究不断深入，结直肠癌 CMS 分型随之诞生。

结直肠癌的进展过程是由多因素作用、多基因调控的极其复杂的生物学现象，其信号转导通路亦是错综复杂。本章对研究较为成熟的几条信号通路作简要概述，包括 Wnt 信号通路、PI3K/AKT 信号通路、MAPK/ERK 通路、TGF- β 通路。