

肝细胞癌影像组学研究进展及其在临床的应用

夏弘婧*, 鲍海华#, 曹云太, 谭华清

青海大学附属医院影像中心, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月19日; 录用日期: 2023年5月11日; 发布日期: 2023年5月22日

摘要

肝细胞癌(HCC)是世界上第六大常见癌症,也是癌症相关死亡的第三大原因。虽然目前HCC的诊断方案正在不断完善,但HCC的预后仍不理想。影像组学作为一个新的领域,可从不同类型的图像中提取高通量成像数据,在手术前无创地建立模型并预测临床结果。已发表的关于HCC放射组学分析的研究提供了令人鼓舞的数据,证明了在预测肿瘤生物学、分子谱、治疗后反应和结果方面的潜在效用,所以本文将从影像组学的基本流程入手,结合其在临床不同方面的应用进行综述。

关键词

肝癌, 影像组学, 临床应用

Progress in Imaging Omics Research of Hepatocellular Carcinoma and Its Clinical Application

Hongjing Xia*, Haihua Bao#, Yuntai Cao, Huaqing Tan

Imaging Center, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 19th, 2023; accepted: May 11th, 2023; published: May 22nd, 2023

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common cancer in the world and the third leading cause of cancer-related deaths. Although the diagnostic protocol for HCC is currently being continuously improved, the prognosis of HCC is still not ideal. Imaging omics, as a new field, can ex-

*第一作者。

#通讯作者。

tract high-throughput imaging data from different types of images, non-invasively establish models before surgery, and predict clinical outcomes. The published research on radiomics analysis of HCC provides encouraging data, demonstrating its potential utility in predicting tumor biology, molecular spectra, post treatment reactions, and outcomes. Therefore, this article will start with the basic process of radiomics and review its clinical applications in different aspects.

Keywords

Liver Cancer, Imaging Omics, Clinical Application

Copyright © 2023 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

HCC 是全球第六位常见恶性肿瘤、第三位癌症相关死亡原因[1], 我国肝癌发病率和死亡率占全球的 46.7%, 并呈逐年上升趋势[2], 肝癌相关死亡率上升的部分原因是由于肝细胞癌的筛查和早期发现的局限性。因为肝癌早期大多无明显表现, 大多数 HCC 是在晚期确诊的, 此时治疗方案有限, 预后普遍较差。早期发现意味着更好的预后, 小于 2 cm 的肿瘤存活率更高, 而较大的肿瘤[3]的存活率预计在 10% 以下。

在现行的指南中, 病理学诊断是诊断 HCC 的“金标准”[4], 但由于完整的病理诊断需要先通过手术获得病变标本, 导致了病理诊断的滞后, 且术前的病理穿刺为有创检查, 获得标本有限, 因此对病灶的评估程度较为有限。而影像学检查作为一种无创的检查手段, 包括超声造影(Contrast-Enhanced Ultrasound)、电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)、正电子发射断层扫描(Positron Emission Computed Tomography, PET)和磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI) [5] [6], 除了日常诊断所需外, 还包含了肉眼不可见的大量高维度信息。影像组学作为图像分析的一种新方法, 可高通量地从 CT、PET 和 MRI 等影像中提取大量高级、定量的影像特征, 筛选出最有价值的影像组学特征, 通过分析和建模后达到预测临床终点、病理类型、基因表达及肿瘤行为的目的, 从而为 HCC 的精准诊断、疗效评估及预后预测方面提供了可能[7]。因此本文将概述影像组学在 HCC 诊疗领域中的应用, 回顾其局限性, 并讨论未来发展方向。

2. 影像组学流程

影像组学是一种从医学影像(一般指 CT、PET、MRI)中高通量地提取并分析大量高级且定量的影像学数据去探索其与临床结果相关性的研究方法[8]。影像组学的处理流程通常包括以下 4 个方面: 1) 图像的获取; 2) 感兴趣区域(Region Of Interest, ROI)的分割(自动、半自动或手动分割); 3) 影像组学特征的提取; 4) 数据的降维; 5) 模型建立和验证。

图像采集是指以尽可能减少所提取数值数据变化的方式来收集和重建成像研究的过程。图像分割指研究者对经过筛选后的影像图像进行感兴趣区勾画。特征提取是提取图像中属于特征性信息的方法及过程, 而从图像中蕴含的海量特征中筛选出与所研究问题相关性最高的特征的过程即为降维。通过训练样本学习一个映射或者函数, 建立起相应的分类模型后就可以应用该模型对新数据进行分类, 这一过程即为模型建立。常见的影像组学模型类型包括各种统计方法和机器学习方法, 如支持向量机、随机森林、线性回归及逻辑回归等。

3. HCC 相关的影像组学研究

由于 HCC 病变在生物学水平上显示出的实质性差异、肿瘤间的异质性,以及肿瘤内的组织病理学和分子基因组水平异质性,影像组学在肝癌的分级、分型到肝癌患者预后的预测使有关 HCC 的影像组学成为近年来的研究热点,有望让患者获得个性化、精准化治疗,改善患者预后。

3.1. 病变类型鉴别

临床中常用的肝癌影像学筛查方式包括[9]超声、CT 和 MRI 等,在肝癌的诊断及分期分级中起着重要的作用。HCC 作为发病率最高的原发性肝癌,是唯一可根据增强影像特征来确诊的实体瘤。然而,一些非 HCC 病变在常规影像学上与 HCC 表现较难区分。所以,基于影像学的非侵入式的术前准确鉴别、诊断对于临床决策和术后评估具有重要意义。Jin [10]等人用 AK 软件(artificial intelligence kit, V3.2.0, GE healthcare)预处理动脉期及门静脉期的 CT 图像, LASSO 回归筛选出最有用的 radiomics 特征,用多因素 logistic 回归方法,将 radiomics 特征与临床危险因素纳入综合模型,得到动脉期的 radiomics 特征有更高的 AUC,综合模型鉴别诊断效能最高的结论,此研究表明 radiomics 特征可以提高临床危险因素鉴别混合型肝癌与肝内胆管细胞癌的能力。Liu [11]等人基于 MRI、CT 放射组学特征表明, MRI 特征显示肝内胆管细胞癌(cHCC-CC)与非 cHCC-CC 的鉴别表现最佳, AUC 最高为 0.77 (SD 0.19),而 CT 的鉴别价值有限。MRI 增强期、预对比和门静脉期 CT 在区分 HCC 与非 HCC 方面表现优异 MRI 的 AUC 为 0.79 (SD 0.07)至 0.81 (SD 0.13), CT 的 AUC 分别为 0.81 (SD 0.06)和 0.71 (SD 0.15)。Wang [12]等人分别对病变动脉期、门脉期及延迟期的图像进行纹理分析,比较和分析所得数据结果,发现 CT 纹理参数对鉴别与肝脏局灶性结节性增生(FNH)与 HCC 有一定帮助,可促进临床决策。以上说明 MRI 和 CT 放射组学特征使用机器学习分析对 cHCC-CC 与 HCC 和胆管癌(CC)的区分具有良好的预测性能,并对治疗决策具有潜在的影响。Liang [13]等人通过随机森林(RF)算法,分别基于 CT 和 MRI 影像组学特征构建两个影像组学模型,经 10 倍交叉验证,平均 AUCs 分别为 0.966 (CT 数据)和 0.971 (MRI 数据),得到基于 CT 和 MRI 图像的放射组学模型在区分肝脏上皮样血管平滑肌脂肪瘤(HEAML)与肝癌(HCC)以及局灶性结节性增生(FNH)方面表现良好的结果,可能成为制定个体化治疗策略的潜在诊断工具。这些研究体现了机器学习和深度学习在肝癌鉴别诊断中的价值,促进了影像组学的发展。

3.2. 肝癌 MVI 预测

多项研究报告称, MVI 是 HCC 术后早期复发和生存不良的有效独立预测因子[14] [15] [16],是肝癌患者手术治疗后早期复发的重要独立影响因子。MVI 定义为微小肿瘤侵犯肝内较小血管,包括门静脉或肝动脉的微血管和小淋巴管[17]。术前进行肝癌 MVI 的准确评估和预测可以帮助医生及时调整治疗策略,降低术后复发风险,改善患者预后,对肝癌患者的个体化精准治疗具有重要的临床意义。Lei 等人[18]的研究表明,包括包膜直径、数量、状态、边界、位置和典型的 CT 图像动态模式在内的 CT 诺莫图,可以实现对乙肝相关 HCC 患者 MVI 的最佳术前预测。Ma [19]等人对此工作直接延伸,从经组织学证实的伴有或不伴有 MVI 的 157 例 HCC 患者中,手术前通过 CT 的动脉期(AP)、门静脉期(PVP)和延迟期(DP)提取放射组学特征并收集临床因子(CF)数据,建立预测 HCC MVI 的诺莫图。在训练数据集和验证数据集中,诺莫图都实现了良好的校准,各自的 c 指数为 0.827 和 0.820。决策曲线分析也表明,所提出的诺莫图在临床上是有用的,相应的净效益为 0.357,此研究表明了放射组学图可预测 HCC 患者术前 MVI,并可作为指导后续个体化治疗的有效临床工具。Xu [20]等人开发了一种整合大规模临床和成像模式的计算方法,即将 MVI 相关放射学评分(r 评分)、临床因素和放射学评分纳入一个预测模型,结果发现与肿瘤大小和瘤内异质性相关的放射组学是 MVI 最重要的预测特征。这些研究为肝癌 MVI 的术前评估和预测提供了一

种新的方法。

3.3. 肝癌的免疫特征预测

研究表明, HCC 患者预后与肿瘤大小和数量有密切的关系, 除了肿瘤的大小和数量外, 组织学分级、微观血管浸润、微血管密度、上皮 - 间质转变等组织病理特征也是 HCC 治疗策略中重要的预后因素[21]。HCC 多变的生物学特征, 包括肿瘤的异质性, 对患者的预后起着决定性作用[22]。目前的 HCC 分期系统没有考虑到上述组织学, 也没有考虑到肿瘤的分子特征, 除了大小、病变数量和是否存在大血管侵犯, 这些也被证明在患者预后和生存中起着重要作用[23]。Wu [24]等人研究表明细胞核中的 Ki-67 蛋白与细胞增殖有关, 可能表明肿瘤的侵袭性, Ki-67 高表达与晚期 HCC 显著相关, 包括分化差、肿瘤大小、多瘤结节、转移、肝硬化和静脉侵犯等特征, 提示 Ki-67 可能是 HCC 患者的不良预后因素。自 1988 年 Filmus [25]等人首次发现 GPC3 以来, GPC3 已成为 HCC 的一种新的肿瘤生物标志物。Fu [26]等探讨了 15 种临床病理特征与 GPC3 表达之间的关系, 发现肿瘤数量、AFP 水平、TNM 分期与 GPC3 有显著相关性。Yasuda [27]等发现 GPC3 表达随 HCC 分化程度的降低而增加。这些研究只做了统计相关性分析, 而没有建立模型和评估预测的表现。未来, 可以结合 MRI 和 CT 数据, 探讨 GPC3 的预测性能。

3.4. 肝癌的复发预测

HCC 是世界范围内癌症死亡的第三大常见原因[28], 当前指南建议将手术切除作为 HCC 患者的一线选择, 但其术后复发率仍然很高[29], 而且没有可靠的预测工具。最近, 两种肝肿瘤术后早期复发(ERASL)模型被专门用来预测 HCC 复发; 然而, 它们的鉴别能力几乎不令人满意[30]。而最近的一些研究表明, 影像组学对此有一些帮助。JI 等[31]基于动脉期及门静脉期 CT 图像建立影像组学模型, 与单独临床变量所构建的模型相比可显著提高预测早期复发的准确性。而结合血清甲胎蛋白、白蛋白 - 胆红素分级、肝硬化、肿瘤边缘等多种临床危险因素的影像组学模型, 更有助于预测肝细胞癌的早期复发率[32] [33] [34]。Hamm CA 等人[35]开发了一种基于卷积神经网络(CNN)的概念并在 MRI 上对 6 类 494 个肝脏病变进行了分类, 该系统显示 92% 的准确度, 92% 的灵敏度和 98% 的特异性, 相比于放射科医生的 60%/70% 的敏感性, 他们的结果显示了 90% 的敏感性。Shan 等[36]从肿瘤及其周围提取特征, 分别建立综合影像组学特征与血清甲胎蛋白水平和肿瘤数量的术前模型、将微血管侵犯和卫星结节纳入其中的术后模型, 研究发现结合 CT 瘤周图像的影像组学模式, 在预测肝细胞癌术后早期复发的有效性优于基于 CT 图像病灶影像学特征建立的影像组学模式。

目前, 影像组学已经形成了一套完整的理论体系和技术框架[37], 其在肿瘤的鉴别诊断、治疗策略的选择、疗效的预测和预后评估等方面显示出巨大的潜力。但未来影像组学也可在图像的精确分割、标准化影像学特征和建立更大的数据库与更多的多中心合作方面进一步完善, 相信随着影像组学与人工智能的不断完善与发展, 其会在临床中发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] Villanueva, A. (2019) Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, **380**, 1450-1462. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Kumari, R., Sahu, M.K., Tripathy, A., Uthansingh, K. and Behera, M. Hepatocellular Carcinoma Treatment: Hurdles, Advances and Prospects. *Hepatic Oncology*, **5**, Article No. HEP08. <https://doi.org/10.2217/hep-2018-0002>
- [4] 周正平, 纪小龙. 肝细胞癌介入治疗后切除病肝标本 4 例病理学观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(10):

- 1167-1169. <https://doi.org/10.13315/j.cnki.cjcep.2012.10.037>
- [5] Hricak, H. (2011) Oncologic Imaging: A Guiding Hand of Personalized Cancer Care. *Radiology*, **259**, 633-640. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110252>
- [6] Sharma, B., Martin, A., Stanway, S., Johnston, S.R.D. and Constantinidou, A. (2012) Imaging in Oncology—Over a Century of Advances. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **9**, 728-737. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.195>
- [7] 侯震, 李双双, 闫婧, 万遂人. 影像组学在食管癌放疗中的应用研究进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(3): 236-240.
- [8] Lambin, P., Rios-Velazquez, E., Leijenaar, R., et al. (2012) Radiomics: Extracting More Information from Medical Images Using Advanced Feature Analysis. *European Journal of Cancer*, **48**, 441-446. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.036>
- [9] 刘同刚. MiR-709 下调 GPC5 表达促进肝癌细胞增殖、侵袭和转移的机制研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [10] 金玉梅, 王叶武, 张军, 程彦达, 冯敏, 宋彬. 影像组学在混合型肝癌与肝内胆管细胞癌鉴别诊断中的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2021, 19(11): 118-122+126.
- [11] Liu, X., Khalvati, F., Namdar, K., et al. (2021) Can Machine Learning Radiomics Provide Pre-Operative Differentiation of Combined Hepatocellular Cholangiocarcinoma from Hepatocellular Carcinoma and Cholangiocarcinoma to Inform Optimal Treatment Planning? *European Radiology*, **31**, 244-255. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07119-7>
- [12] 王慧慧, 赵心明, 郭炜, 邢古生, 杨蕾, 朱正, 梁萌. 增强 CT 纹理特征在鉴别肝脏局灶性结节性增生与肝细胞肝癌中的应用价值[J]. 癌症进展, 2017, 15(5): 576-579+583.
- [13] Liang, W., Shao, J., Liu, W., et al. (2020) Differentiating Hepatic Epithelioid Angiomyolipoma from Hepatocellular Carcinoma and Focal Nodular Hyperplasia via Radiomics Models. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 564307. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.564307>
- [14] Miyata, R., Tanimoto, A., Wakabayashi, G., et al. (2006) Accuracy of Preoperative Prediction of Microinvasion of Portal Vein in Hepatocellular Carcinoma Using Superparamagnetic Iron Oxide-Enhanced Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography during Hepatic Angiography. *Journal of Gastroenterology*, **41**, 987-995. <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1890-2>
- [15] Bakr, S., Echegaray, S., Shah, R., et al. (2017) Noninvasive Radiomics Signature Based on Quantitative Analysis of Computed Tomography Images as a Surrogate for Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study. *Journal of Medical Imaging*, **4**, Article ID: 041303. <https://doi.org/10.1117/1.JMI.4.4.041303>
- [16] Ma, X., Wei, J., Gu, D., et al. (2019) Preoperative Radiomics Nomogram for Microvascular Invasion Prediction in Hepatocellular Carcinoma Using Contrast-Enhanced CT. *European Radiology*, **29**, 3595-3605. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5985-y>
- [17] Yang, L., Gu, D., Wei, J., et al. (2019) A Radiomics Nomogram for Preoperative Prediction of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, **8**, 373-386. <https://doi.org/10.1159/000494099>
- [18] Sasaki, A., Kai, S., Iwashita, Y., et al. (2005) Microsatellite Distribution and Indication for Locoregional Therapy in Small Hepatocellular Carcinoma. *Cancer*, **103**, 299-306. <https://doi.org/10.1002/cncr.20798>
- [19] Ng, I.O.L., Lai, E.C.S., Fan, S.T., Ng, M.M.T. and So, M.K.P. (1995) Prognostic Significance of Pathologic Features of Hepatocellular Carcinoma a Multivariate Analysis of 278 Patients. *Cancer*, **76**, 2443-2448. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951215\)76:12<2443::AID-CNCR2820761207>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951215)76:12<2443::AID-CNCR2820761207>3.0.CO;2-F)
- [20] Xu, X., Zhang, H.-L., Liu, Q.-P., et al. (2019) Radiomic Analysis of Contrast-Enhanced CT Predicts Microvascular Invasion and Outcome in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **70**, 1133-1144. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.023>
- [21] Okusaka, T., Okada, S., Ueno, H., et al. (2002) Satellite Lesions in Patients with Small Hepatocellular Carcinoma with Reference to Clinicopathologic Features. *Cancer*, **95**, 1931-1937. <https://doi.org/10.1002/cncr.10892>
- [22] 宁培钢, 高飞, 海金金, 武明辉, 陈健, 朱绍成, 王梅云, 史大鹏. 基于增强 CT 放射组学预测肝细胞肝癌病理分级[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(7): 1051-1056. <https://doi.org/10.13929/j.issn.1003-3289.2020.07.026>
- [23] Bruix, J. and Sherman, M. (2005) Management of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, **42**, 1208-1236. <https://doi.org/10.1002/hep.20933>
- [24] Wu, M.H., Tan, H.N., Gao, F., Hai, J.J., et al. (2019) Predicting the Grade of Hepatocellular Carcinoma Based on Non-Contrast-Enhanced MRI Radiomics Signature. *European Radiology*, **29**, 2802-2811. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5787-2>
- [25] Filmus, J., Capurro, M. and Rast, J. (2008) Glypicans. *Genome Biology*, **9**, Article No. 224. <https://doi.org/10.1186/gb-2008-9-5-224>

- [26] Fu, S.-J., Qi, C.-Y., Xiao, W.-K., Li, S.-Q., Peng, B.-G. and Liang, L.-J. (2013) Glypican-3 Is a Potential Prognostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma after Curative Resection. *Surgery*, **154**, 536-544. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.02.014>
- [27] Yasuda, E., Kumada, T., Toyoda, H., *et al.* (2010) Evaluation for Clinical Utility of GPC3, Measured by a Commercially Available ELISA Kit with Glypican-3 (GPC3) Antibody, as a Serological and Histological Marker for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology Research*, **40**, 477-485. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2010.00624.x>
- [28] 殷燮灵, 陈钟. 复发性肝癌重复肝切除术与射频消融治疗现状[J]. 南通大学学报(医学版), 2019, 39(2): 104-108. <https://doi.org/10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2019.02.007>
- [29] 王勇, 任翱, 唐元贵. 脾脏体积对肝癌术后预后的意义[J]. 肝脏, 2018, 23(8): 733-735. <https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.08.028>
- [30] Chan, A.W.H., Zhong, J., Berhane, S., *et al.* (2018) Development of Pre and Post-Operative Models to Predict Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Surgical Resection. *Journal of Hepatology*, **69**, 1284-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.027>
- [31] Ji, G.-W., Zhu, F.-P., Xu, Q., *et al.* (2019) Machine-Learning Analysis of Contrast-Enhanced CT Radiomics Predicts Recurrence of Hepatocellular Carcinoma after Resection: A Multi-Institutional Study. *EBioMedicine*, **50**, 156-165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.057>
- [32] Guo, D.H., Gu, D.S., Wang, H.H., *et al.* (2019) Radiomics Analysis Enables Recurrence Prediction for Hepatocellular Carcinoma after Liver Transplantation. *European Journal of Radiology*, **117**, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.05.010>
- [33] Zhang, Z., Jiang, H.Y., Chen, J., *et al.* (2019) Hepatocellular Carcinoma: Radiomics Nomogram on Gadoteric Acid-Enhanced MR Imaging for Early Postoperative Recurrence Prediction. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0209-5>
- [34] Yuan, C.W., Wang, Z.C., Gu, D. S., *et al.* (2019) Prediction Early Recurrence of Hepatocellular Carcinoma Eligible for Curative Ablation Using a Radiomics Nomogram. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0207-7>
- [35] Hamm, C.A., Wang, C.J., Savic, L.J., Ferrante, M., Schobert, I., Schlachter, T., *et al.* (2019) Deep Learning for Liver Tumor Diagnosis Part I: Development of a Convolutional Neural Network Classifier for Multi-Phasic MRI. *European Radiology*, **29**, 3338-3347. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06205-9>
- [36] Shan, Q.-Y., Hu, H.-T., Feng, S.-T., *et al.* (2019) CT-Based Peritumoral Radiomics Signatures to Predict Early Recurrence in Hepatocellular Carcinoma after Curative Tumor Resection or Ablation. *Cancer Imaging*, **19**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0197-5>
- [37] 魏炜, 刘振宇, 王硕, 田捷. 影像组学技术研究进展及其在结直肠癌中的临床应用[J]. 中国生物医学工程学报, 2018, 37(5): 513-520.