

# 人体结肠与肾脏组织全场光学断层成像研究

周亚文<sup>1</sup>, 高万荣<sup>1</sup>, 徐新宇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南京理工大学电子工程与光电技术学院, 江苏 南京 210094;

<sup>2</sup>江苏省肿瘤医院病理科, 江苏 南京 210009

**摘要** 用全场光学相干层析成像(FFOCT)系统对人体离体结肠组织与肾脏组织进行了高分辨率层析成像。该系统基于 Linnik 干涉系统,采用白光光源照明,理论分辨率可达  $0.5 \mu\text{m}$ 。通过面阵电荷耦合元件(CCD)采集多张样品和参考镜的干涉图,以四步移相法获取层析图。运用该系统对人体肾组织进行成像,基于肾的组织学切片特征成功辨认肾组织结构;运用系统对人体结肠组织及结肠腺癌组织进行成像,以组织学切片图像为对照,分析正常结肠组织与结肠腺癌组织的 FFOCT 断层图像,验证了该成像系统对人体癌变组织的鉴别能力,研究结果为 FFOCT 技术的临床诊断应用打下了基础。

**关键词** 医用光学; 全场光学相干层析成像技术; 移相干涉术; 人体组织

中图分类号 TN247

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0607002

## Imaging of Human Kidney and Colon Tissues with Full-Field Optical Coherence Tomography

Zhou Yawen<sup>1</sup>, Gao Wanrong<sup>1</sup>, Xu Xinyu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Electronic and Optical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing, Jiangsu 210094, China;

<sup>2</sup>Department of Pathology, Jiangsu Provincial Tumor Hospital, Nanjing, Jiangsu 210009, China

**Abstract** High resolution tomography images of human *ex vivo* kidney and colon tissues are obtained by using full-field optical coherence tomography (FFOCT) system. The experimental setup is based on a Linnik-type interferometer illuminated by a low coherence lamp. The theoretical resolution of the system is  $0.5 \mu\text{m}$ . Series of interferometric images of sample and reference mirror are obtained by a charge-coupled device (CCD) and four-step phase-shifting algorithm. This experimental setup is used to image human kidney, and kidney tissue structures are successfully identified based on characteristic of histological slices of the kidney. The system is used to image human colon tissue and colonic adenocarcinoma tissue. On the basis of histological slices images, the ability of the FFOCT system identifying human cancer tissue is verified with the analysis of the colonic tissue and colonic adenocarcinoma tissue tomography images. The results of the study lay the foundation for future clinical diagnosis and application for FFOCT.

**Key words** medical optics; full-field optical coherence tomography; phase-shifting interferometry; human tissue

**OCIS codes** 110.4500; 170.6900; 180.3170; 170.3880

## 1 引言

光学相干层析成像技术(OCT)是 20 世纪 90

年代逐渐发展起来的一种新型层析成像技术<sup>[1]</sup>,其信号来自于生物组织后向散射光与参考光的弱相干干涉,利用光的干涉条件制作光学切片,结合扫描技

收稿日期: 2017-10-26; 收到修改稿日期: 2017-12-26

基金项目: 国家自然科学基金(61275198, 60978069)、国家重点研发计划“重大科学仪器设备开发”重点专项(2017YFF0107100)

作者简介: 周亚文(1993—),男,硕士研究生,主要从事生物医学成像方面的研究。E-mail: 2415658914@qq.com

导师简介: 高万荣(1961—),男,博士,教授,主要从事生物医学成像方面的研究。

E-mail: wgao@njjust.edu(通信联系人)

术可以重构出生物组织的三维结构。OCT 具有非接触、低侵入、实时动态成像、分辨率高、成本低的特点,在临床诊疗方面具有广泛应用。

全场光学相干层析成像技术(FFOCT)于1998年由Beaureparie等提出<sup>[2-3]</sup>。FFOCT采用面阵电荷耦合元件(CCD)为探测器并行成像,无需横向扫描即可获得样品的二维图像。与逐点扫描成像相比具有更高的分辨率与更快的成像速度,在人体医学诊断中具有广阔的发展前景。2001年,de Martino等<sup>[4]</sup>发展了基于Linnik干涉结构的FFOCT系统;2002年,Laude等<sup>[5]</sup>使用卤素灯作为FFOCT系统光源,获得了 $1.1\ \mu\text{m}$ 的轴向分辨率。2004年,Dubois等<sup>[6]</sup>采用中心波长为 $700\ \text{nm}$ 、带宽为 $300\ \text{nm}$ 的宽带卤钨灯照明,得到了 $1\ \mu\text{m}$ 以下的纵横分辨率;2013年,本课题组采用中心波长为 $550\ \text{nm}$ 、带宽为 $200\ \text{nm}$ 的卤钨灯也获得了 $1\ \mu\text{m}$ 的轴向分辨率<sup>[7]</sup>。针对FFOCT扫描时横向分辨率会随扫描深度增加而降低的问题,各研究小组分别提出动态调焦<sup>[8]</sup>和衍射<sup>[9]</sup>等算法,进一步提高了FFOCT系统实际横向分辨率。

近年来,对活体生物组织和细胞成像是研究的热点。美国Cornell大学威尔医学院对新鲜的人体肺叶切除标本的FFOCT层析图像进行了分析<sup>[10-11]</sup>;美国圣路易斯华盛顿大学生物医学工程系对卵巢FFOCT层析图像进行了分类与分析<sup>[12]</sup>;法国Boccar小组对离体乳腺、脑、皮肤等组织进行了层析实验<sup>[13]</sup>,对小鼠肝脏与肾脏进行了动态层析成像,利用癌变组织与正常组织边界处高度活跃的白细胞界定癌变组织区域<sup>[14]</sup>;本课题组建立了FFOCT的理论模型<sup>[15-17]</sup>,获取了正常和癌变人体肝组织的高分辨率光学断层图像<sup>[7,18]</sup>,这些研究的目的是探索FFOCT应用于临床诊断的有关问题。

本课题组基于Linnik结构干涉显微系统搭建了光学系统,运用中心波长为 $550\ \text{nm}$ 、光谱带宽为 $200\ \text{nm}$ 的白光光源(具有极低的相干长度)并采用科勒照明系统获取均匀的照明光。本文利用该系统获取人体肾皮质、正常结肠组织和结肠腺癌组织的FFOCT断层图像。依据肾皮质组织学结构知识,辨认肾脏中的结构与功能单元;依据组织切片的区别,分析正常结肠上皮组织与结肠腺癌组织的FFOCT断层图像的特征,以及癌变前后的变化,证实了该系统对人体癌变组织的鉴别能力,为临床诊断应用打下了基础。

## 2 FFOCT 系统原理与实验装置

本课题组采用卤钨灯光源,光谱范围约为 $200\ \text{nm}$ ,中心波长为 $550\ \text{nm}$ ,经科勒照明系统提供平行光照明,理论纵向分辨率为 $0.5\ \mu\text{m}$ 。一对完全相同的显微物镜( $20\times$ ,数值孔径 $NA=0.5$ ),理论横向分辨率为 $0.7\ \mu\text{m}$ 。实验测得该FFOCT系统的纵向分辨率为 $1.3\ \mu\text{m}$ ,横向分辨率为 $1.65\ \mu\text{m}$ <sup>[18]</sup>。使用钇铝石榴石晶体(YAG)作为参考镜,并使用压电陶瓷(PZT)进行四步移相调制光程,提取干涉信号。用面阵CCD采集干涉信号(像元大小为 $7.4\ \mu\text{m}\times 7.4\ \mu\text{m}$ ,帧率为 $110\ \text{frame/s}$ )。实际测量时根据样品的不同,系统成像深度为 $100\sim 300\ \mu\text{m}$ 。

采用普通光学显微镜观察较厚的生物组织时,由于物镜焦面以外的组织反射(散射)的光信号也被接收,因而无法观察到较厚组织内部的细节。FFOCT基于弱相干干涉成像,只对物镜焦面上的薄层样品进行成像,这样的薄层被称为光学切片。光学切片越薄,显微镜的分辨能力就越高。

图1为FFOCT实验系统示意图。图1(a)是基于科勒照明系统改进的系统照明光路。光源经透镜L1成像在孔径光阑AS处,视场光阑FS位于透镜L2的前焦平面处,用于控制照明范围大小,而后L2将光源的一次像成像至显微物镜的后焦面上,显微物镜将光源的二次像成像在无限远处,即显微物镜出射平行光。图1(b)中,照明光经分光棱镜BS分为两束,分别由样品臂与参考臂的显微物镜聚焦在样品与参考镜上,两臂返回的光场发生干涉并最终被CCD接收。为获取干涉信号,样品臂与参考臂的光程差必须小于光源的相干长度,本课题组使用白光作为光源,相干长度为 $1.5\ \mu\text{m}$ 。实验时只要保证四步移相的初始与结束位置包含在相干长度之内即可。

CCD上接收到的信号可以表示为

$$I(x, y) = I_0(x, y) + A_i(x, y) \cos[\phi(x, y)], \quad (1)$$

式中: $I_0(x, y)$ 为背景光,主要是两臂光学器件的反射光和样品反射(散射)光中不与参考光发生干涉的部分; $\cos[\phi(x, y)]$ 为干涉信号; $A_i(x, y)$ 为层析图像。为从CCD接收的信号中分离出层析图像,应用四步移相法,改变参考臂光程,此时CCD接收到的信号可以表示为

$$I_n(x, y) = I_0 + A_i(x, y) \cos\left[\phi(x, y) + \frac{\pi}{2}(n-1)\right], \quad n = 1, 2, 3, 4, \quad (2)$$

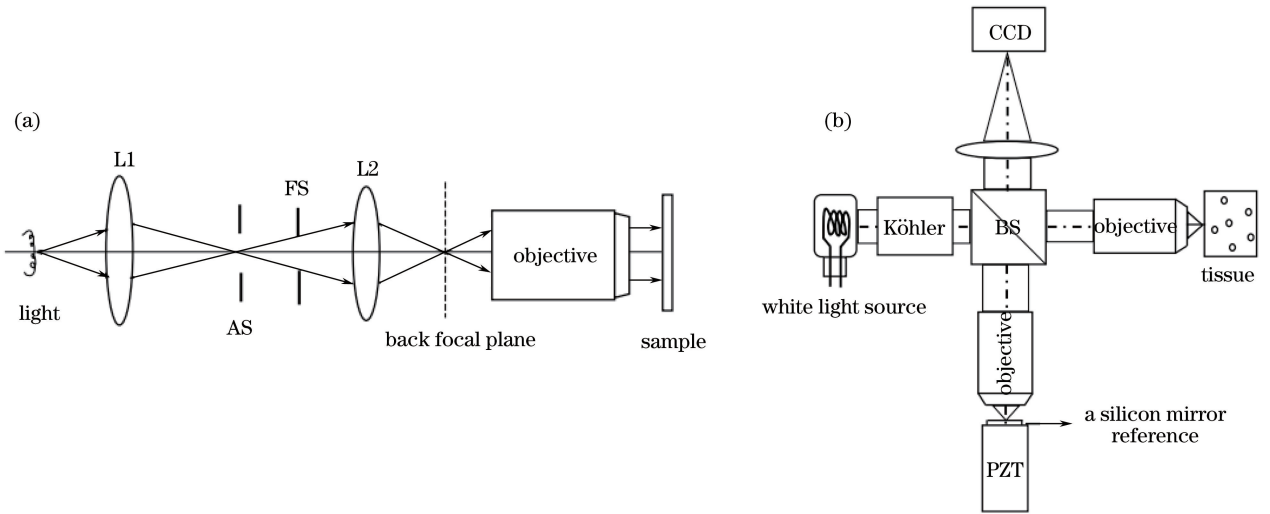


图 1 全场光学相干层析成像系统

Fig. 1 Full-field optical coherence tomography system

可以得到层析图像信息为

$$A_i(x, y) = \left[ \left( \frac{I_1 - I_4 + I_2 - I_3}{8 \sin \phi \cos^2 \phi} \right)^2 + \left( \frac{I_1 + I_4 - I_2 - I_3}{\sin^2 \phi \cos \phi} \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3)$$

式中： $I_1$ 、 $I_2$ 、 $I_3$ 、 $I_4$  分别为参考臂移相  $0$ 、 $\pi/2$ 、 $\pi$ 、 $3\pi/2$  时 CCD 所接收到的信号。

### 3 人体组织成像

#### 3.1 人体肾组织成像分析

##### 3.1.1 肾脏组织学简述

肾脏是人的重要排泄器官,其主要功能是过滤形成尿并排出代谢废物,调节体内的电解质和酸碱平衡。肾脏中肾单位是肾的结构和功能单位,由肾小体和肾小管两部分组成,每个肾约有  $10^6$  个以上的肾单

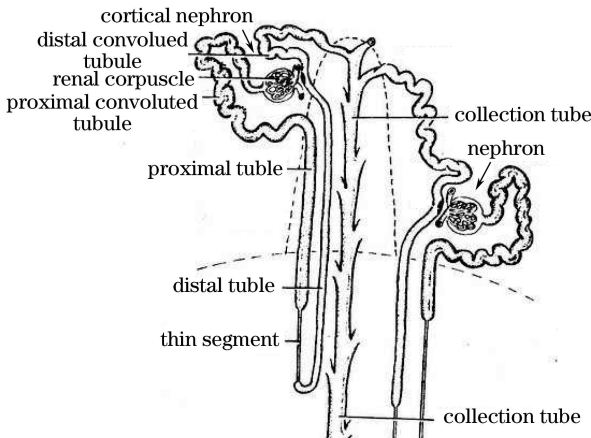


图 2 肾单位结构图<sup>[19]</sup>

Fig. 2 Nephron structure<sup>[19]</sup>

位。单个肾单位结构如图 2 所示:肾小管的起始段近端小管曲部与肾小体相连并盘绕在肾小体附近,而后离开肾皮质从髓放线向下进入肾锥体,再折返经过髓放线回到肾皮质。其间肾小管根据其形态分为近端小管直部、细段和远端小管直部。远端小管直部回到肾皮质后,在肾皮质内盘绕回其连接的肾小体附近,称为远端小管曲部,最后汇入集合管<sup>[19]</sup>。

图 3 为肾皮质的组织学切片图像。一般肾小体是直径约为  $150 \sim 250 \mu\text{m}$  的球形结构,由肾小囊和肾小球组成,大多数位于肾皮质之中,如图 3 所示,中央部分即为一个肾小体。肾小管则是由单层上皮细胞围成的小管,其外部为基膜及少量的结缔组织。如前段所述,肾小管在肾皮质中能够被观察到的是近端小管曲部和远端小管曲部,其余部位一般位于肾髓质中,如图 3 所示,肾小体周边盘绕着众多的曲小管。近端小管曲部(图中以 p 标出)直径约为  $50 \mu\text{m}$ ,细胞分界不清,管腔不规则。生理情况下其

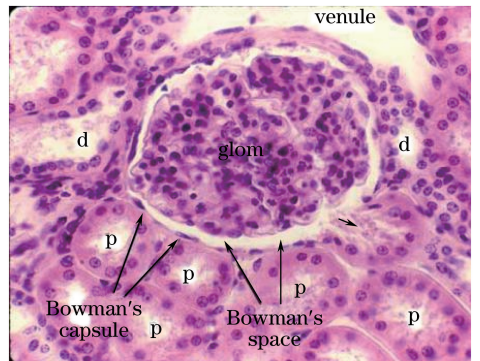


图 3 肾皮质组织学切片<sup>[20]</sup>

Fig. 3 Histology sections of renal cortex<sup>[20]</sup>

管腔处于扩张状态,病变时原尿减少,近端小管曲部将逐渐缩小直至闭合。远端小管曲部(图中以 d 标出)直径约为  $40\ \mu\text{m}$ ,细胞分界较清楚,管腔相对较大且较为规则。

### 3.1.2 FFOCT 成像结果

实验采用 FFOCT 系统对人体离体肾皮质组织成像进行观察。肾皮质组织样品经福尔马林溶液浸泡一周,组织样本取出观察前经清水洗净,稍许压平以尽可能使样品表面平整。

图 4 显示了人体离体肾组织的 FFOCT 断层图像,正常的肾皮质结构主要由肾小球及大量的肾小

管组成的肾小体构成,如图 4(a)所示。在图 4(a)中可见模糊的肾小球结构,肾小体周边囊泡结构清晰,肾小体外环绕众多的曲小管。图 4(b)为对肾皮质另一位置的成像,除肾小体结构外,肾小管横切面也较为清晰。红色箭头指向近端小管曲部的内腔,其内腔形状不规则;白色箭头指向远端小管曲部,其内腔形状较为规则;其余小管未见明显的内腔结构,无法判断其在肾小管中所处的具体部位。此外还可见肾小体连接部分的近端小管曲部。图 4(c)和图 4(d)分别是肾样品对应区域的组织切片图像,FFOCT 图像中对应的组织结构已在切片图像中标出。

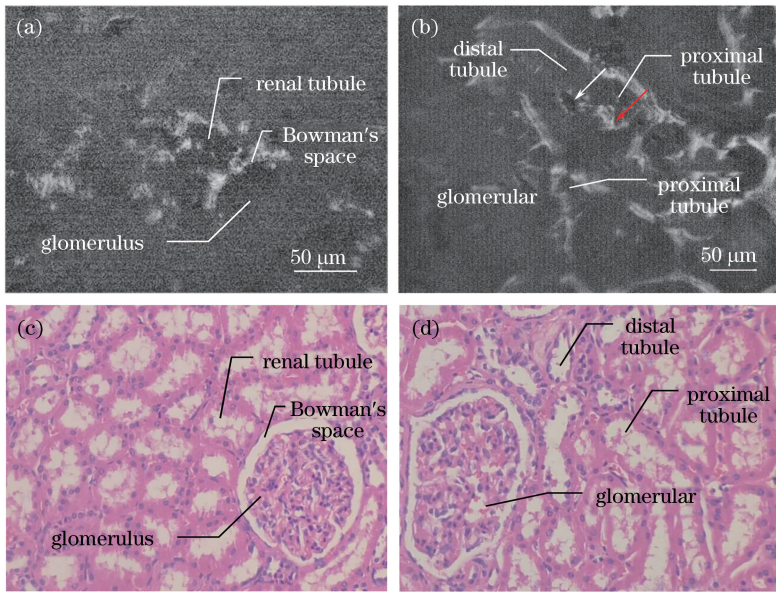


图 4 肾皮质 FFOCT 断层图像。(a)肾小体周边结构;(b)肾皮质结构(箭头指向小管内腔);(c)(d)对应位置的组织学切片图

Fig. 4 Cross-sectional images of kidney cortex obtained with FFOCT. (a) Structures around renal corpuscle;

(b) structure of renal cortex (arrow points to tube cavity); (c) and (d) histology section images of corresponding positions

FFOCT 图像较为清晰地再现了肾小球、肾小囊和肾小管曲部,体现了肾组织中基本功能单元的结构特点,对肾组织病变引起的肾单位形态变化具备反映能力。肾小球承担着血液过滤的重任,肾小管则具有重吸收、分泌和排泄的功能,它们的形态是否正常与肾脏能否正常运作息息相关,如肾硬化会引起肾小球坍塌并纤维化、肾小管萎缩等。在肾癌切除手术的切除范围确定中,预计 FFOCT 能够观察到肾癌变引起癌周组织发炎硬化现象<sup>[21]</sup>,能够起到辅助判断的作用。

## 3.2 正常结肠与结肠腺癌成像分析

### 3.2.1 结肠组织病理学简述

结肠腺癌是结肠腺上皮来源的恶性肿瘤,其肿瘤组织主要存在于结肠组织的粘膜上皮。为验证 FFOCT 对结肠腺癌病理的分辨能力,需要了解正

常结肠组织与结肠腺癌组织的基本特征,了解癌症发生时结肠组织上皮所发生的变化。

如图 5 所示,正常的结肠上皮组织由固有层、黏膜肌层和黏膜下层组成。其中固有层中包含大量的肠腺,肠腺中分布着杯状细胞,如图 6(a)中红色箭

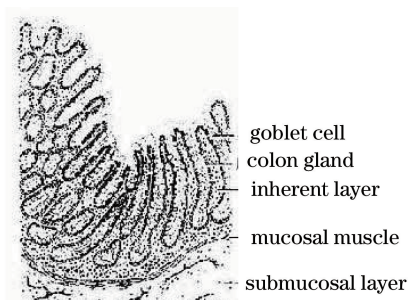


图 5 结肠上皮组织结构<sup>[22]</sup>

Fig. 5 Structure of colonic epithelial tissue<sup>[22]</sup>

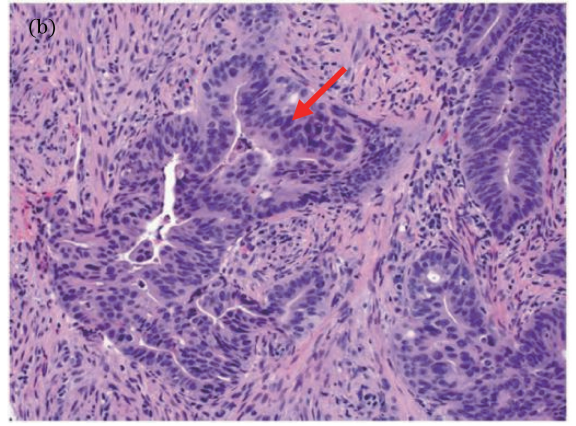
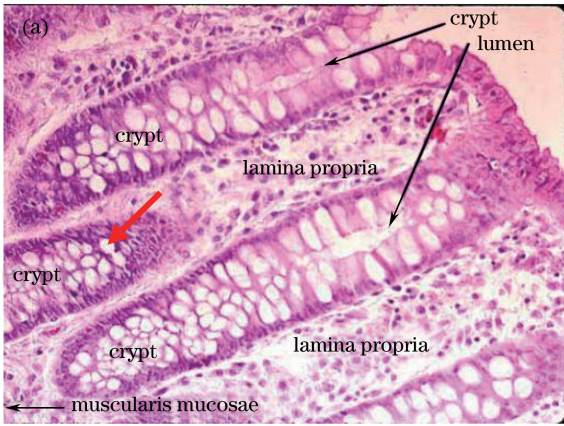


图 6 人体正常结肠腺上皮组织与肿瘤腺体形态学差异。(a) 200 倍放大正常结肠上皮, 红色箭头指向杯状细胞<sup>[23]</sup>; (b) 200 倍放大腺泡状肿瘤组织, 无杯状细胞, 红色箭头指向肿瘤组织细胞<sup>[24]</sup>

Fig. 6 Morphology differences of normal colonic glandular epithelium and colonic adenocarcinoma. (a) 200 times amplification of normal colonic epithelium, red arrow points to goblet cells<sup>[23]</sup>; (b) 200 times amplification of tumor tissue, no goblet cells, red arrow points to tumor tissue cells<sup>[24]</sup>

头指向杯状细胞。杯状细胞较大的细胞质预计将在 FFOCT 成像中产生良好的后向散射信号。

结肠的癌症肿瘤组织一般分三种生长模式: 固体团状、带状和腺泡或管状生长。其中腺泡或管状生长的肿瘤组织在形态上十分类似于腺体, 但它们是由单一种类的细胞排列而成的, 细胞质为细小的颗粒状。如图 6(b) 所示, 这种颗粒状的细胞质与正常细胞的区别是辨别肿瘤组织的标志。腺癌腺体中只能看见大量密集深染异型性明显的细胞核, 细胞呈现单复制未分化的状态, 看不见正常的杯状细胞。

### 3.2.2 FFOCT 成像结果

图 7 显示了人体结肠组织的 FFOCT 断层图像, 如 3.2.1 节所述, 正常结肠组织上皮部分主要由

固有层和黏膜肌层构成, 肠腺结构可以在图 7 分界线上方的固有层中看见, 标出的肠腺直径约为  $50\ \mu\text{m}$ 。肠腺中规则排列的杯状细胞亦能够辨认, 其中箭头所指即为肠腺中的一个杯状细胞, 其较大的细胞质有着良好的后向散射信号。分界线下方为黏膜肌层, 能够看见细微的横纹状结构。图 7(b) 为样品对应的组织学切片图像, 箭头指向正常肠腺中的一个杯状细胞。对比 FFOCT 图像与组织切片图像, 由于杯状细胞内的黏原颗粒会被染料溶解, 组织学切片中的杯状细胞呈空泡状, 而 FFOCT 图像中可以辨认出杯状细胞的细胞质。杯状细胞是由肠腺底部的多能干细胞分化而成的黏液分泌细胞, 它的存在是肠腺细胞正常分化的表征。

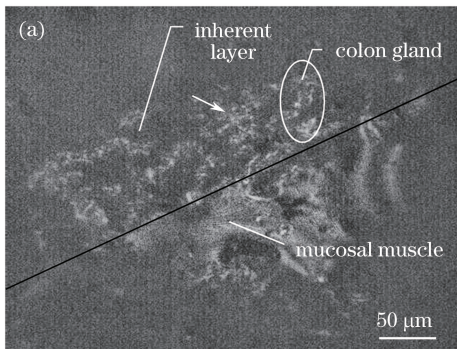


图 7 正常结肠组织。(a) FFOCT 图像; (b) 对应的组织切片图像

Fig. 7 Normal colon tissue. (a) FFOCT image; (b) image of the corresponding histology section

图 8 显示了结肠癌组织 FFOCT 断层图像, 在固有层部位有腺样结构, 但腺体不规则, 如 3.2.1 节所述, 癌变腺体由细胞质呈颗粒状的癌变细胞排列而

成, 腺体中没有杯状细胞存在。FFOCT 图像中无法清晰地分辨出单个细胞。图 8(c) 为对应的组织学切片图像, 与 FFOCT 观察结果一致, 细胞无明显分化。

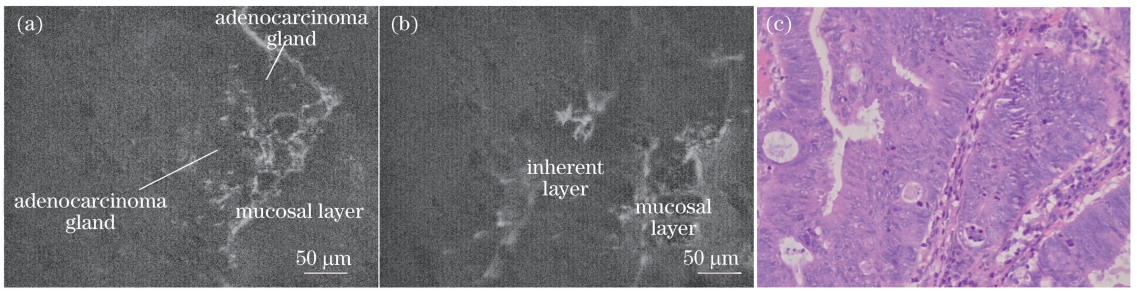


图 8 结肠腺癌组织的 FFOCT 图像。(a)距表面 10  $\mu\text{m}$ ,腺体不规则,腺体中无杯状细胞;  
(b)距表面 30  $\mu\text{m}$ ,右下方为黏膜肌层,右上方为固有层;(c)对应的组织切片图像

Fig. 8 Images of colon adenocarcinoma tissue obtained with FFOCT. (a) Irregular glands 10  $\mu\text{m}$  away from surface, none goblet cells in gland; (b) muscularis mucosae in bottom right and lamina propria in upper right 30  $\mu\text{m}$  away from surface; (c) corresponding histology section image

通过比较图 7(a)和图 8(a)可以看出,正常结肠上皮组织具有清晰的肠腺结构,能够辨认肠腺中规则排列的杯状细胞,整体上具有相对均匀的反射结构;而图 8(b)的断层图相对模糊,虽然存在腺体状结构,但腺体不规则。在固有层位置的类似于肠腺的组织结构紧密,整体散射率较为一致,没有杯状细胞存在,可以判断为癌变的结肠上皮组织。

## 4 结 论

基于空间分辨率为微米级的 FFOCT 系统获取了人体肾皮质、结肠与结肠腺癌组织的高分辨率光学断层图像,通过辨识肾脏的基本功能单位、区分正常结肠和结肠腺癌组织,验证了 FFOCT 系统在人体病变组织临床诊断中的实用能力。在检验组织是否癌变、确定癌组织切除范围、判断癌组织切除效果等方面,快速的 FFOCT 可以为常规组织学切片诊断提供辅助。FFOCT 低侵入、成像速度快的特性使其在临床医学诊断中有着极大的应用潜力。

## 参 考 文 献

- [1] Drexler W, Fujimoto J G. Optical coherence tomography: technology and applications[M]. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2008.
- [2] Gale D M, Pether M I, Dainty J C. Linnik microscope imaging of integrated circuit structures[J]. Applied Optics, 1996, 35(1): 131-148.
- [3] Beaurepaire E, Boccara A C, Lebec M, et al. Full field optical coherence microscopy[J]. Optics Letters, 1998, 23(4): 244-246.
- [4] de Martino A, Carrara D, Drevillon B, et al. Full-field OCT with thermal light[C]. SPIE, 2001, 4431: 38-42.
- [5] Laude B, de Martino A, Drévillon B, et al. Full-field optical coherence tomography with thermal light[J]. Applied Optics, 2002, 41(31): 6637-6645.
- [6] Dubois A, Moneron G, Grieve K, et al. Three-dimensional cellular-level imaging using full-field optical coherence tomography[J]. Physics in Medicine and Biology, 2004, 49(7): 1227-1234.
- [7] Gao W R. Fourier spectrum analysis of full-field optical coherence tomography for tissue imaging[J]. Proceedings of the Royal Society A, 2015, 471(2179): 20150099.
- [8] Qi B, Himmer A P, Gordon L M, et al. Dynamic focus control in high-speed optical coherence tomography based on a microelectromechanical mirror[J]. Optics Communications, 2004, 232(1/2/3/4/5/6): 123-128.
- [9] Yu L F, Rao B, Zhang J, et al. Improved lateral resolution in optical coherence tomography by digital focusing using two-dimensional numerical diffraction method[J]. Optics Express, 2007, 15(12): 7634-7641.
- [10] Jain M, Narula N, Salamoon B, et al. Full-field optical coherence tomography for the analysis of fresh unstained human lobectomy specimens[J]. Journal of Pathology Informatics, 2013, 4: 26.
- [11] Jain M, Robinson B D, Salamoon B, et al. Rapid evaluation of fresh *ex vivo* kidney tissue with full-field optical coherence tomography[J]. Journal of Pathology Informatics, 2015, 6: 53.
- [12] Nandy S, Sanders M, Zhu Q. Classification and analysis of human ovarian tissue using full field optical coherence tomography[J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(12): 5182-5187.
- [13] Dalimier E, Assayag O, Harms F, et al. Assessment of breast, brain and skin pathological tissue using full field OCM[J]. Optical Coherence Tomography, 2015: 813-838.
- [14] Apelian C, Harms F, Thouvenin O, et al. Dynamic

- full field optical coherence tomography: subcellular metabolic contrast revealed in tissues by interferometric signals temporal analysis [J]. Biomedical Optics Express, 2016, 7(4): 1511-1524.
- [15] Gao W R. Effects of temporal and spatial coherence on resolution in full-field optical coherence tomography[J]. Journal of Modern Optics, 2015, 62(21): 1764-1774.
- [16] Gao W R, Zhu Y. Fractal analysis of en face tomographic images obtained with full field optical coherence tomography [J]. Annalen der Physik, 2017, 529(3): 1600216.
- [17] Zhu Y, Gao W R, Zhou Y, *et al.* Rapid and high-resolution imaging of human liver specimens by full-field optical coherence tomography [J]. Journal of Biomedical Optics, 2015, 20(11): 116010.
- [18] Zhu Y, Gao W R. High-resolution full-field optical coherence tomography for biological tissue [J]. Chinese Journal of Lasers, 2014, 41(8): 0804002. 朱越, 高万荣. 全场高分辨生物组织光学层析成像 [J]. 中国激光, 2014, 41(8): 0804002.
- [19] 组织学/肾单位 [EB/OL]. [2011-11-06]. <http://www.a-hospital.com/w/%E7%BB%84%E7%BB%87%E5%AD%A6/%E8%82%BE%E5%8D%95%E4%BD%8D>.
- [20] King D. Renal corpuscle, in renal cortex [EB/OL]. [2013-08-18]. <http://www.siumed.edu/~dking2/crr/RN002b.htm>.
- [21] Montagne P, Ducesne I, Anract J, *et al.* Quality control and primo-diagnosis of transurethral bladder resections with full-field OCT [C]. SPIE, 2017, 10038: 1003805.
- [22] 组织学/盲肠与结肠. [EB/OL]. [2011-11-06]. <http://www.a-hospital.com/w/%E7%BB%84%E7%BB%87%E5%AD%A6/%E7%9B%B2%E8%82%A0%E4%B8%8E%E7%BB%93%E8%82%A0>.
- [23] King D. Colon, mucosa [EB/OL]. [2002-02-14]. <http://www.siumed.edu/~dking2/erg/GI183b.htm>.
- [24] Fleming M, Ravula S, Tatishchev S F, *et al.* Colorectal carcinoma: pathologic aspects [J]. Journal of Gastrointestinal Oncology, 2012, 3(3): 153-173.