

# 針刺對復健治療中的腦中風患者復原時間之影響

許為軫<sup>1</sup>、侯毓昌<sup>1,3,4,5,\*</sup>、李偉強<sup>2,\*</sup>、許應勃<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 衛生福利部桃園醫院中醫科，桃園，臺灣

<sup>2</sup> 衛生福利部桃園醫院復健科，桃園，臺灣

<sup>3</sup> 中原大學生物科技系，桃園，臺灣

<sup>4</sup> 長庚大學中醫學系，桃園，臺灣

<sup>5</sup> 中國醫藥大學中醫學系，臺中，臺灣

**目標：**觀察針刺對復健治療中的腦中風住院患者復原時間之影響。**方法：**以回溯性採樣方式收集 54 例腦中風偏癱患者的住院資料，其中住院期間同時接受針刺和復健者有 34 人，僅接受復健治療者有 20 人，在每次進出院時皆應用巴氏指數進行日常生活能力評定。利用 Cox 比例風險模式估計針刺對復健治療中的腦中風患者復原時間之影響。**結果：**中風病患在住院期間有接受中醫針刺和復健者，日常生活活動功能達到巴氏指數 60 分以上的機會是對照組的 5.0 倍 (HR: 5.03, p-value=0.03)，95% 信賴區間為 (1.18-21.39)，所需的時間平均比沒接受針刺者縮短 58.7 天。**結論：**腦中風患者在接受住院復健的同時接受針刺治療，能縮短中風病患從依賴轉為輔助獨立所需的時間。

**關鍵字：**針刺、腦中風

## 前言

腦中風是成人殘障最常見的原因，除了影響病患本身之外，後續照護問題對於家庭和社會也造成很大的負擔。全民健康保險局規劃之「腦血管疾病之西醫住院病患中醫輔助醫療試辦計畫」已進行多年，如何知曉這

項支出，能獲得全民健康的最大效用，是目前政府醫療部門最關切的議題。在目前實證醫學的文獻中，有研究指出針灸對中風後復健有明顯幫助 [1,2,3]。但是回顧近幾年國內外的文獻，中醫針刺對正接受西醫復健的腦中風病患的研究，多偏重於探討肢體功能恢復，例如在經過數周至一個月的針刺治療後

\* 通訊作者：通訊作者 1：侯毓昌，衛生福利部桃園醫院中醫科，地址：33004 桃園市桃園區中山路 1492 號，電話：03-3699721 分機 1241，Email：houyc0115@gmail.com

通訊作者 2：李偉強，衛生福利部桃園醫院復健科，地址：33004 桃園市桃園區中山路 1492 號，電話：03-3699721 分機 1101，Email：wk5113@gmail.com

\*：此二通訊作者貢獻相同。

在巴氏指數有顯著進步且無造成明顯副作用 [4-9]、明顯有助於降低中風後腕膝肘的痙攣 [10]、配合標準吞嚥訓練可明顯改善吞嚥功能 [11,12]、可降低運動性失語的嚴重程度 [13]、改善認知功能 [14,15] 和可明顯降低中風後患憂鬱症的風險 [16] 等，較少有關針刺對復健治療中的腦中風患者復原時間之影響。

本研究嘗試以 Cox 比例風險模式 (Cox Proportional Hazard Model) 的方法，調整影響中風患者的各種干擾因子並結合歷次評估身體功能恢復分數變化的分析，來觀察針刺對復健治療中的腦中風患者復原時間之影響。

## 材料和方法

本研究經北部某公立區域醫院人體試驗倫理委員會同意 (IRB 案號: TYGH101036)。

### 1. 資料來源

本研究回顧北部某公立區域醫院 2012 年 1 月 1 日至 12 月 31 日期間的復健科腦中風住院病患資料，摘選出包括：年齡、性別、過去病史 (是否有高血壓、糖尿病、心臟病、高血脂血症)、腦中風明確診斷及時間、是否為初次腦中風、入出院時巴氏指數 (Barthel index, BI) 和是否會診中醫針刺等相關資料。

### 2. 納入條件

(1) 西醫診斷為缺血性或出血性腦中風，(2) 均存在單側肢體功能障礙；(3) 年齡介於 30 歲至 80 歲；(4) 至少接受一個住院療程以上；(5) 巴氏指數於入出院時均有評估且被登錄者。(6) 一開始有針刺，直到巴氏指數  $\geq 60$  才沒針刺者，納入治療組；(7) 一開始沒有針刺，直到巴氏指數  $\geq 60$  才開始針刺者，納入對照組。

### 3. 排除條件

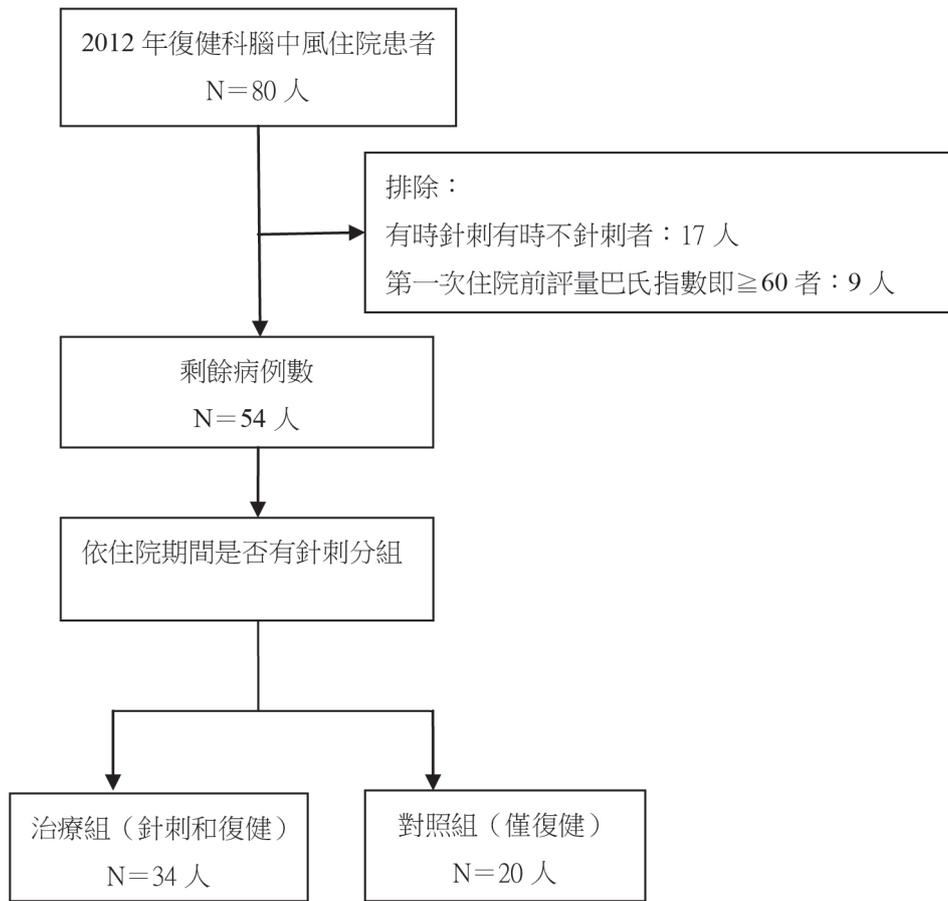
依據文獻回顧 [17,18,19]，巴氏指數達 60 分是中風病患從依賴轉為輔助獨立的關鍵分數，他們出院後再入院或死於腦中風相關原因的比例較低，因此選擇巴氏指數達到 60 分為存活分析的觀察事件。為符合保留下來進行分析的個案都是巴氏指數  $\leq 60$  期間，持續針刺或不針刺者，依以下條件進行排除：(1) 不同次住院期間，有時住院期間全程接受針刺治療，有時住院期間全程不接受針刺治療者；(2) 第一次住院時評量巴氏指數  $\geq 60$  者，予以刪除。

### 4. 研究設計

2012 年入住復健科病房腦中風病患有 80 人，經篩選後，刪除因有時針刺有時不針刺者 (17 人) 和第一次住院前評量巴氏指數  $\geq 60$  者 (9 人)，故本研究收納 54 人。依住院期間是否有針刺分為兩組：治療組 (針刺和復健) 和對照組 (僅復健) (圖一)。治療組在住院期間每週針刺治療三次，每次治療均 20 分鐘。針刺治療由輪值中醫師，經臨床評估，給予施治，固定針刺穴位為四神聰、肩髃、曲池、外關、合谷、梁丘、血海、陽陵泉、陰陵泉、懸鐘、三陰交、太衝等，另依個案各別情況，增加對症穴位，沒有使用特殊手法。復健訓練，如同對照組所述。對照組在住院期間針對肢體障礙接受物理與職能治療，若出現語言障礙或吞嚥困難時，加入語言治療。加入語言治療的病人數，治療組有 24 人，對照組有 14 人。

### 5. 分析與統計方法

本研究使用 R 統計軟體 (R version 2.15.3) 進行資料分析。針對病人的基本資料，使用描述性統計分析了解其不同項目的分佈；同時依住院時是否接受中醫針刺的狀況分



圖一 研究收案流程圖

組，連續變項使用獨立 T 檢定，類別變項使用卡方檢定。利用 Cox 比例風險模式（Cox Proportional Hazard Model）估計針刺療效，並且針對針刺參數利用 goodness-of-fit 的方式檢定是否符合 Proportional Hazard 的假設，其檢定結果  $\rho=0.17$ ，p 值為  $0.23 > 0.05$ ，也就是針刺參數符合 Proportional Hazard 的假設，因此使用 Cox 比例風險模式這個分析方式是合理的。Cox 比例風險模式控制的各項共變數的定義和說明，如附錄表一。依據配適的 Cox 比例風險模式分別用 R 統計軟體繪製出治療組和對照組的 Cox Model 的存活曲線圖，若自變數為連續資料則取平均數為預設值，

自變數為類別資料則取眾數為預設值，其操作方法，如附錄表二。經由計算 Cox Model 的存活曲線下面積，分別估算出治療組和對照組的平均達到巴氏指數 60 分的天數。

## 結果

本研究共收集了 54 位患者，其中住院時會診中醫針刺者 34 人，沒有會診中醫，只接受常規復健治療者 20 人。治療組接受最少 1 個療程，最多 5 個療程，平均 2.44 個療程；1 療程 4 周，每周 3 次針刺治療。治療組和對照組在人口特徵（年齡、性別）、腦中風種

表一 Cox 比例風險模式變數的定義與說明

變數	描述
event time	存活時間，診斷中風日期至巴氏指數達 60 分日期，以日計。
censor	設限狀態：0 = 設限；1 = 巴氏指數達 60 分。
針刺	是否接受中醫針刺治療：0 = 無；1 = 有。
收案前巴氏指數值	第一次住院前評量巴氏指數的分數。
年齡	中風時的年齡（以年計）。
性別	性別：0 = 女；1 = 男。
中風類型	中風類型：0 = 出血型；1 = 缺血型。
偏癱側	偏癱側：0 = 右側；1 = 左側。
初次中風	是否為初次中風：0 = 不是；1 = 是。
高血壓	是否有高血壓：0 = 無；1 = 有。
糖尿病	是否有糖尿病：0 = 無；1 = 有。
心臟病	是否有心臟病：0 = 無；1 = 有。
高血脂血症	是否有高血脂血症：0 = 無；1 = 有。

表二 配適的 Cox 比例風險模式的變數設定值的選取定義與說明

變數	描述
event time	存活時間，診斷中風日期至巴氏指數達 60 分日期，以日計。
censor	設限狀態：0 = 設限；1 = 巴氏指數達 60 分。
針刺	是否接受中醫針刺治療：對照組取 0 = 無；治療組取 1 = 有。
收案前巴氏指數值	第一次住院前評量巴氏指數的分數。取平均數 27 分。
年齡	中風時的年齡（以年計）。取平均數 59 歲。
性別	性別：取眾數 1 = 男。
中風類型	中風類型：取眾數 0 = 出血型。
偏癱側	偏癱側：取眾數 0 = 右側。
初次中風	是否為初次中風：取眾數 1 = 是。
高血壓	是否有高血壓：取眾數 1 = 有。
糖尿病	是否有糖尿病：取眾數 0 = 無。
心臟病	是否有心臟病：取眾數 0 = 無。
高血脂血症	是否有高血脂血症：取眾數 0 = 無。

表三 治療組與對照組背景資料分析

	治療組 (34 人)	對照組 (20 人)	P 值
男 / 女	24/10 (61.5/36.7)	15/5 (38.5/33.3)	0.73
年齡	59.3 ± 11.6	60.1 ± 12.6	0.82
缺血性 / 出血性中風	19/15 (70.4/55.6)	8/12 (29.6/44.4)	0.26
偏癱側 (左 / 右)	18/16 (75/53.3)	6/14 (25/46.7)	0.10
初次中風 (是 / 否)	30/4 (63.8/57.1)	17/3 (36.2/42.9)	0.52
收案前巴氏指數值	25.4 ± 15.0	23.5 ± 16.9	0.66
高血壓 (有 / 無)	27/7 (58.7/87.5)	19/1 (41.3/12.5)	0.12
糖尿病 (有 / 無)	13/21 (61.9/63.6)	8/12 (38.1/36.4)	0.90
心臟病 (有 / 無)	10/24 (76.9/58.5)	3/17 (23.1/41.5)	0.20
高血脂血症 (有 / 無)	9/25 (75/59.5)	3/17 (25/40.5)	0.27

註 1. 括號內為樣本數的百分比。

註 2. 年齡、巴氏指數值為平均數 ± 標準差。

類、高血壓、糖尿病、心臟病、高血脂血症、收案前巴氏指數值等，皆沒有統計上的明顯差異（表三）。

在 Cox 比例風險模式中，針刺的風險比 (hazard ratio, HR) 為 5.03，p 值為 0.03 < 0.05，95% 信賴區間為 (1.18-21.39)，所以，當控制了年齡、性別、腦中風種類、偏癱側、初次中風、高血壓、糖尿病、心臟病、高血脂血症、收案前巴氏指數值等干擾因素後，中風病患在住院期間同時接受中醫針刺和復健者，日常生活活動功能達到巴氏指數 60 分以上的機會，是僅接受復健治療者的 5 倍，達統計上顯著的差異（表四）。

經由配適的 Cox Model 的存活曲線圖，分別計算出治療組的日常生活活動功能達到巴氏指數 60 分以上所需的平均時間為 178.7 天和對照組的日常生活活動功能達到巴氏指數 60 分以上所需的平均時間為 237.4 天。所

以，當控制了年齡、性別、腦中風種類、偏癱側、初次中風、高血壓、糖尿病、心臟病、高血脂血症、收案前巴氏指數值等干擾因素後，中風病患在住院期間有接受中醫針刺者，日常生活活動功能達到巴氏指數 60 分以上所需的平均時間，比沒接受針刺者短 58.7 天（圖二）。

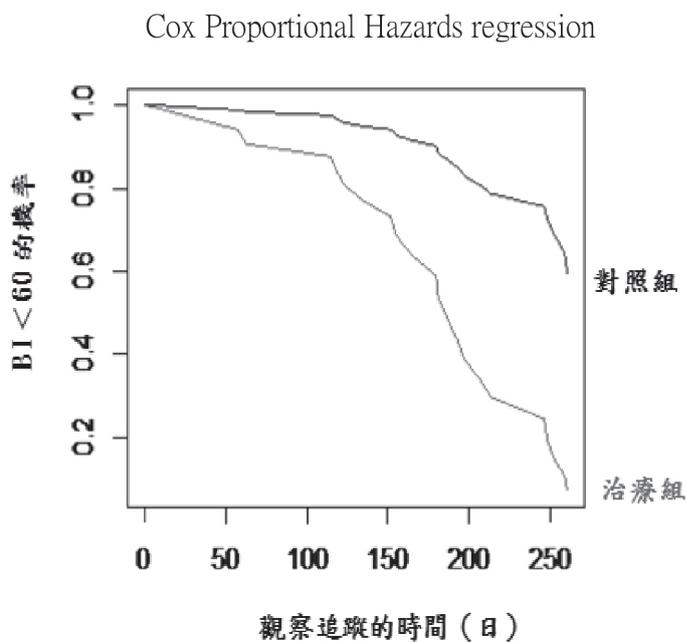
## 討論

本次研究模型中，年輕和收案前巴氏指數值高者恢復快，達統計上顯著的差異，與臨床認知一致。但是本研究所收集的是病患住院期間的資料，因此在非住院期間是否有接受針刺治療或其他輔助醫療的資訊是無法從回溯住院病歷中取得，所以依住院期間是否有針刺分組，是後續研究要討論改進的問題。

表四 Cox 比例風險模式的風險比 (HR)

變數	風險比	95% 信賴區間	P 值
針刺 (參考組=無針刺)	5.03	1.18-21.39	0.03
收案前巴氏指數值	1.06	1.01-1.11	0.02
年齡	0.94	0.90-0.99	0.01
性別	0.57	0.12-1.94	0.47
中風類型	0.70	0.19-2.54	0.59
偏癱側	0.23	0.05-0.96	0.04
初次中風	0.53	0.11-2.47	0.42
高血壓	0.83	0.24-2.88	0.77
糖尿病	0.43	0.11-1.60	0.21
心臟病	1.57	0.42-5.80	0.50
高血脂血症	1.39	0.26-7.35	0.70

註：變數的參考組說明如表一。



治療組相較於對照組達到巴氏指數 60 分的機會較高。(p= 0.028)

圖二 Cox Model 的存活曲線圖

美國的國家神經及中風疾病研究院（NINDS）於 1995 年發表的臨床試驗 [20]，發現在急性缺血性中風發病三小時內使用合成的組織胞漿素原活化劑（recombinant t-PA），可增加中風康復的機會或降低殘障等級。因此，t-PA 的使用亦是重要的預後相關因素。「台灣中風學會」的腦中風案例統計，自 2011 年 1 月至 2014 年 12 月，急性腦梗塞病患中僅有 6.6% 接受靜脈 t-PA 治療，因為 t-PA 施打率偏低，在回溯 2012 年的病歷中只有一個對照組的缺血性中風病患有明確指出使用 t-PA，本文雖然沒有在 Cox 比例風險模式中控制 t-PA 這個變數，但應不影響本文對沒使用 t-PA 的中風病患預後的觀察。研究中治療組有 4 個出血性中風病患接受過手術，對照組有 2 個出血性中風病患接受過手術。

在研究資料分析的過程中，亦有注意到因肺炎、癲癇發作或泌尿道發炎等因素，導致該次住院日常生活功能的短暫下降，等該疾病治癒後，日常生活功能就會恢復原來水準，不影響本文對中風病患巴氏指數達 60 分的追蹤觀察。但是如何在長期追蹤的研究中，有效控制這類短期疾病，對病患功能恢復時間的影響，需後續討論與改進。

Cox 比例風險模式過去多被用於研究疾病的風險因子對存活率的影響，例如：乳癌老年病人的治療以及其化學治療依順性對存活率的影響 [21]。即使用於中風方面的議題，也都是探討各種風險因子的影響，例如：發病年齡、共病指數、疾病嚴重度、入住加護單位、血脂異常有無用藥、抗血小板用藥、出院時慢性病有無繼續用藥，皆是影響腦中風患者一年後存活的重要因子 [22]；心律不整的人接受傳統中醫藥治療可以降低中風

的風險 [23]。本篇研究將其用於觀察針刺對復健治療中的腦中風患者復原時間之影響，因為需要長期追蹤病案，因此未來建立完整的資料庫，才有助於後續的類似研究。

## 研究限制

這篇研究是觀察性研究，若是樣本數大，則精確度（precision）較高。因此，針對樣本數過少僅有 54 例，其中治療組的事件數（number of events）為 15 例（15/34），對照組的事件數為 7 例（7/20）的情況，限制了本研究的精確度和外推性，希望將來能進行較大樣本數的研究。

因為是觀察性研究，以病歷回溯的方式收集資料，巴氏量表是由收治住院的復健科醫師評估填寫。另外，全民健康保險局規劃之「腦血管疾病之西醫住院病患中醫輔助醫療試辦計畫」，針刺治療由承辦中醫師，經臨床評估，給予施治，無規定固定治療模式。目前也無文獻明確指出中風應該用哪些固定穴位和治療模式來治療。因此，研究中僅從病歷中歸納出一些固定使用的穴位。

此外，臨床操作中是否接受針刺治療是由家屬自行決定，並非經由隨機分派，病歷中也沒有註明病患不接受針刺的原因。因此，無論針灸組穴位取用的一致性、醫師人數和執行的品質信效度、及隨機分組，都無法如前瞻性臨床試驗計畫的規範，這是本研究的限制。

中風的嚴重程度及中風發作到治療的時間都是重要的預後因素，因為不是大多數病患中風初發作時的處置醫院，因此，病歷中並無中風初發作時美國國家衛生研究院腦中風評估表（National Institute of Health Stroke

Scale, NIHSS) 的分數，來評量中風的嚴重程度，和中風發作到治療的時間的相關紀錄，這是本研究的限制。

## 結論

在本次病例回顧的研究中發現腦中風患者同時進行針刺結合復健治療，相較僅接受復健者，可能有益於縮短中風病患從依賴轉為輔助獨立所需的時間。然而，這項發現須進一步用較為嚴謹的隨機雙盲試驗來加以證實。

## 誌謝

感謝中研院統計所黃景祥教授在資料統計分析的指導，使得研究得以順利進行，特此致謝。

## 參考文獻

1. Chen XL, Mo CW, Lu LY, et al. Methodological quality of systematic reviews and meta-analyses on acupuncture for stroke: A review of review. *Chin J Integr Med*, 2017 Nov; 23(11):871-877.
2. Wu P, Mills E, Moher D, Seely D. Acupuncture in Poststroke Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Stroke*, 2010; 41: e171-e179.
3. Sze FK, Wong E, Or KK, et al. Does acupuncture improve motor recovery after stroke? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2002; 33:2604-2619.
4. 洪毓珮、邱駿清、吳淳惠、廖宏哲、吳宏乾，台灣中風會診針刺的療效評估。中醫藥研究論叢。2009；12(2)：129-143。
5. 唐遠雲、林建雄、游東陽、楊建中、薛宏昇、李科宏等，腦中風患者針灸推拿結合復健之臨床療效評估。中醫藥雜誌。2010；21(1,2)：53-61。
6. 張蘊綺，大腦中風住院患者復健合併針灸療效之評估（碩士論文）。台中：中國醫藥大學中西醫結合研究所，2008，34 頁。。
7. 潘天健、邱慧芳、彭昱憲、林榮志、李承洋、張宏州，中醫輔助治療對腦中風西醫住院病患的療效以及安全性臨床觀察。中西整合醫學雜誌。2012；14(4)：15-28。
8. Hsieh RL, Wang LY, Lee WC. Additional therapeutic effects of electroacupuncture in conjunction with conventional rehabilitation for patients with first-ever ischemic stroke. *J Rehabil Med*, 2007; 39: 205-211.
9. Wei YC, Sun MF, Chang KC, et al. The Pilot Scheme of Health Policy in Stroke Adjuvant Acupuncture Therapy (HPSAAT) for Acute and Subacute Ischemic Stroke in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011; 2011(689813): 1-9.
10. Lim SM, Yoo J, Lee E, et al. Acupuncture for spasticity after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015; 2015: 870398.
11. Xia W, Zheng C, Zhu S, Tang Z. Does the addition of specific acupuncture to standard swallowing training improve outcomes in patients with dysphagia after stroke? a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*, 2016; 30(3): 237-246.
12. Ye Q, Xie Y, Shi J, et al. Systematic Review on Acupuncture for Treatment of Dysphagia after

- Stroke. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017;2017: 6421852.
13. Wu Q, Hu X, Wen X, et al. Clinical study of acupuncture treatment on motor aphasia after stroke. *Technol Health Care*, 2016; 24(s2): s691-s696.
  14. Liu F1, Li ZM, Jiang YJ, Chen LD. A meta-analysis of acupuncture use in the treatment of cognitive impairment after stroke. *J Altern Complement Med*, 2014 Jul; 20(7): 535-44.
  15. Yang A, Wu HM, Tang JL, et al. Acupuncture for stroke rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 26(8): CD004131.
  16. Tseng SP, Hsu YC, Chiu CJ, Wu ST. A Population-Based Cohort Study on the Ability of Acupuncture to Reduce Post-Stroke Depression. *Medicines (Basel)*, 2017; 4(1): 16.
  17. Granger CV, Dewis LS, Peters NC, et al. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil*, 1979; 60: 14-17.
  18. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE. The stroke rehabilitation outcome study-Part I: General description. *Arch Phys Med Rehabil*, 1988; 69: 506-509.
  19. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The stroke rehabilitation outcome study-Part II: Relative merits of the total Barthel index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. *Arch Phys Med Rehabil*, 1989; 70: 100-103.
  20. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995; 333: 1581-1587.
  21. 蔡宜臻。老年乳癌病人化學治療模式及其存活之探討（碩士論文）。高雄：高雄醫學大學藥學系臨床藥學碩士班，2017，122 頁。
  22. 莊順發。針對心律不整或腦中風病人接受傳統中醫療法後發生腦中風或急性心肌梗塞其不同預防性效果的評估（博士論文）。臺南：國立成功大學生物醫學工程學系，2016，120 頁。
  23. 楊素茹。腦中風病患的存活率及其相關因素之探討（碩士論文）。臺北：國立臺北護理健康

# A Study on the Effect of Acupuncture on the Recovery Time of Stroke Inpatients under Rehabilitation

Wei-Chen Hsu<sup>1</sup>, Yu-Chang Hou<sup>1,3,4,5,\*</sup>, Wei-Keung Lee<sup>2,\*</sup>, Ying-Po Hsu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Traditional Chinese Medicine, Taoyuan General Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation, Taoyuan General Hospital, Ministry of Health and Welfare, Taoyuan, Taiwan

<sup>3</sup>Department of Bioscience Technology, Chung Yuan Christian University, Taoyuan, Taiwan

<sup>4</sup>School of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

<sup>5</sup>School of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan

**Objective:** We assessed the effect of acupuncture on the recovery time of stroke inpatients under rehabilitation. **Method:** We retrospectively collected the medical records of 54 hemiplegic stroke inpatients. Within the hospitalization period, a total of 34 patients received therapeutic intervention combined with acupuncture and rehabilitation, whereas 20 patients received rehabilitation only. The patients' performance in activities of daily living were assessed using the Barthel scale on admission and discharge. We applied the Cox proportional hazard model to estimate the effect. **Results:** For the patients who received combined acupuncture and rehabilitation therapy, the chance of a recovery of activities of daily living to a Barthel scale score  $\geq 60$  was 5.0 times greater than that of the control group ( $p = 0.03$ , 95% confidence interval: 1.18–21.39), and the amount of time taken was 58.7 days shorter. **Conclusion:** Our findings suggest that combined acupuncture and rehabilitation therapy is likely to be beneficial to shorten the time required to improve from dependency to assisted independence in activities of daily living in stroke inpatients. However, additional double-blind, randomized, control studies are needed for confirming the findings.

**Key words:** Acupuncture, Stroke

---

\*Correspondence author 1: Yu-Chang Hou, Department of Traditional Chinese Medicine, Tao-Yuan General Hospital, Department of Health, No. 1492, Jhongshan Rd., Taoyuan City, Taoyuan Country 330, Taiwan, Tel:+ 886-3-3699721 ext.1241, E-mail: houyc0115@gmail.com

\*Correspondence author 2: Wei-Keung Lee, Department of Rehabilitation, Tao-Yuan General Hospital, Department of Health, No. 1492, Jhongshan Rd., Taoyuan City, Taoyuan Country 330, Taiwan, Tel:+ 886-3-3699721 ext.1101, E-mail: wk5113@gmail.com

\*These two correspondence author equal contributed.

Received 17<sup>th</sup> January 2018, accepted 28<sup>th</sup> November 2018