

# 基于网络连接度指标的脑梗死患者脑电 信号相同步分析\*

侯凤贞<sup>1)†</sup> 戴加飞<sup>2)</sup> 刘新峰<sup>2)‡</sup> 黄晓林<sup>3)</sup>

1)(中国药科大学理学院, 南京 210009)

2)(南京军区南京总医院神经内科, 南京 210002)

3)(南京大学电子科学与工程学院, 生物医学电子研究所, 南京 210093)

(2013年10月20日收到; 2013年11月4日收到修改稿)

基于图论的脑功能网络分析是近年来的一个研究热点, 而相同步分析已被证实为揭示多导联脑电信号之间功能连接的有效工具. 针对当脑电采集系统中导联数目较少而不适用于采用图论分析的情况, 提出使用基于导联间相同步分析的网络连接度指标研究脑功能网络的关联特性和整体特性. 采用新的频带划分方法, 将0.5—30 Hz 带宽内的脑电信号划分到5个子带上, 计算了不同数据长度下各子带分量的网络连接度指标, 并对比分析了各子带分量的相对功率. 结果表明: 在对脑梗死患者的脑电图和正常人的脑电图进行分析时, 需要合理的数据长度量化不同动力学系统之间的差异; 在合理的数据长度下, 在网络连接度指标的区分效果方面, 19—24 Hz 分量信号优于其他分量, 而且仅在19—24 Hz 频带上, 脑梗死患者组的所有导联出现了与对照组的所有导联相同趋势的变化. 研究表明19—24 Hz 频带是脑梗死最佳的脑电图诊断频段, 可将该频段下的网络连接度指标作为脑梗死辅助诊断的新指标.

**关键词:** 脑电图, 相同步, 脑梗死, 复杂网络

**PACS:** 05.45.Tp, 02.10.Ox

**DOI:** 10.7498/aps.63.040506

## 1 引言

脑梗死(CI)又称为缺血性脑卒中, 中医亦称之为卒中或中风, 是指由各种原因所致的局部脑组织区域血液供应障碍, 导致脑组织缺血缺氧性病坏, 进而产生临床上对应的神经功能缺失表现的病症. 该病具有高发病率、高致残率和高死亡率的特点, 给家庭及社会造成了很大的负担. 在CI患者的临床诊断方面, 虽然目前仍以计算机断层成像(CT)和磁共振成像(MRI)检查为主, 但是这两项检查都存在着价格昂贵、不利于普及到基层医院、不能实施床边检查的不足. 此外, CT还有X射线

辐射的危害.

脑电图(EEG)是在头皮上通过电极记录的脑细胞群自发性、节律性的电活动轨迹. Mishra 等<sup>[1]</sup>研究发现, 当大脑皮质发生急性缺血时, 5 min内脑电活动即可发生改变, EEG检查可发现异常. 这预示着在CI早期诊断中EEG的价值可能优于检查大脑结构是否有明显改变的CT和MRI的价值. 此外, EEG检查以其简便无创的优势在新生儿CI的诊断中也有着重要的地位<sup>[2]</sup>.

近年来, 基于图论的复杂网络定量分析方法被迅速引入到对脑功能性网络的研究中<sup>[3-8]</sup>, 但是目前世界上这方面的研究大都是基于功能性磁共振成像数据进行的<sup>[9,10]</sup>. 究其原因在于利用多导

\* 国家自然科学基金(批准号: 61271082)、江苏省自然科学基金(批准号: BK2011565)和江苏省“青蓝”工程(批准号: 201027)资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: houfz@126.com

‡ 通讯作者. E-mail: xliu2@vip.163.com

EEG来构建复杂网络的,常规做法是将每一导联视为网络中的一个节点<sup>[8-13]</sup>,而目前在医院进行常规EEG检查时以16导联较为常见,从而导致测量网络节点数量偏少,不适用于计算常用的衡量网络特性的图论指标(如平均路径长度、聚类系数等<sup>[14]</sup>).针对脑电采集系统中导联数目较少而不适用于采用图论分析的情况,本文提出使用网络连接度指标研究脑功能网络的关联特性和整体特性.由于脑电信号是具有明显节律的信号,本文使用新的频段划分方法,考察了在不同频段上脑电分量的网络连接度指标.

当采用EEG构建无向无权网络时,若将每一导联视为网络中的一个节点,则可通过计算不同导联间一维时间序列信号之间的相关性来决定网络的拓扑结构.此时存在两个关键点:一是如何量化相关性;二是如何由相关性得出网络中相应节点间是否存在一条边的结论.鉴于相同步分析已被证实为量化脑电信号相关性的重要工具<sup>[13,15-17]</sup>,本文引入相同步指数量化相关性,并采用基于替代数据检验的方法判定两导联信号间相关性是否足够显著<sup>[13]</sup>,从而得出网络中相应节点间是否存在一条边的结论.

## 2 基于网络连接度指标的脑电信号相同步分析理论

### 2.1 两导联离散实值信号间的相位同步性分析

设两导联同步采集的离散实值信号数据长度均为 $N$ ,分别记作 $s_1(n)\{n = 1, 2, \dots, N\}$ 和 $s_2(n)\{n = 1, 2, \dots, N\}$ ,利用希尔伯特变换提取它们的瞬时相位,分别记作 $\phi_1(n)\{n = 1, 2, \dots, N\}$ 和 $\phi_2(n)\{n = 1, 2, \dots, N\}$ .本文采用同步指数法评估这两导联信号之间的同步性,计算公式如下<sup>[15]</sup>:

$$\lambda = \left| \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{j\varphi(n)} \right|, \quad (1)$$

其中, $\lambda$ 为同步指数, $\varphi(n)$ 为两导联信号的瞬时相位差,

$$\varphi(n) = \phi_1(n) - \phi_2(n). \quad (2)$$

同步指数反映了两导联信号相位同步平均趋势的平均值,其值总是位于闭区间 $[0, 1]$ 中.当

$\lambda = 1$ 时,两信号具有稳定的相位差;当 $\lambda = 0$ 时,两信号无相位同步. $\lambda$ 的特点之一是其仅对信号的相位敏感,而与每个信号的幅度无关;另一个特点是 $\lambda$ 的计算不依赖于其他参数,仅与信号本身有关<sup>[15]</sup>.但是,它不适用于宽带信号或者具有多峰谱的信号<sup>[15]</sup>.

### 2.2 基于网络连接度指标的脑电信号同步性分析

若以 $M$ 表示一个受试者一次EEG采集中总的导联数目,当计算所有两两导联EEG信号对之间的 $\lambda$ 指数时,可以获得 $M(M-1)/2$ 个同步指数值,记为 $\lambda(i)\{i = 1, 2, \dots, M(M-1)/2\}$ .当 $M$ 较大时,可以依据这些两两导联对之间的同步指数值构造脑功能性网络,然后利用图形学理论对网络的拓扑特性(如平均路径长度、聚类系数)进行分析;但是当 $M$ 较少时,构建的复杂网络中节点数偏少,复杂网络分析中常用参数(如平均路径长度和聚类系数)的意义就变得不明确了.这也是文献报道中少见对16导联脑电信号使用复杂网络理论进行分析的原因.为了实现从大脑的整体性角度入手研究少量导联脑电信号的关联特性和整体特性,基于脑网络分析的思想,我们对网络连接度指标 $\rho$ 定义如下:

$$\rho = \frac{\sum_{i=1}^{M(M-1)/2} H(\lambda(i))}{M(M-1)/2}, \quad (3)$$

其中,

$$H(\lambda(i)) = \begin{cases} 1 & (\lambda(i) > T(i)) \\ 0 & (\lambda(i) \leq T(i)) \end{cases}. \quad (4)$$

$T(i)\{i = 1, 2, \dots, M(M-1)/2\}$ 是一个阈值集合,对于不同的导联对,阈值可能不同.简言之,网络连接度指标 $\rho$ 是指在同步指数集中同步指数大于其对应阈值的同步指数数目占总同步指数数目的比例,它表征了网络中显著同步的导联对占有所有导联对的比例, $\rho$ 值越大,网络的同步性越强.

我们采用基于打乱排列次序的替代(RSS)数据法确定阈值<sup>[13]</sup>.下面给出具体的步骤.

**步骤1** 对于任意两导联原始脑电信号 $s_1(n)\{n = 1, 2, \dots, N\}$ 和 $s_2(n)\{n = 1, 2, \dots, N\}$ ,分别采用打乱排列次序法产生100组替代序列,记为 $S_1^j$ 和 $S_2^j$ ,其中 $j = 1, 2, \dots, 100$ .

**步骤2** 利用(1)式计算信号对 $S_1^j$ 和 $S_2^j$ 之间

的相位同步指数, 则可以得到100个同步指数值, 分别记为 $\lambda_j (j = 1, 2, \dots, 100)$ .

**步骤3** 对 $\lambda_j (j = 1, 2, \dots, 100)$ 按从小到大排序得到 $\lambda'_j (j = 1, 2, \dots, 100)$ , 则 $\lambda'_{95}$ 就是原始信号对 $(s_1, s_2)$ 所对应的阈值 $T$ .

### 2.3 不同频段分量脑电信号的网络连接度分析

由于脑电信号是具有明显节律的信号, 并且相位同步指数的计算也仅对窄带信号意义明确, 因此我们应用带通型数字滤波器将各导联 EEG 信号分解到 theta (4—8 Hz), alpha (8—13 Hz), beta1 (13—19 Hz), beta2 (19—24 Hz), beta3 (24—30 Hz) 5个频带上. 这里 theta, alpha, beta1 频带的划分是依据国际公认的标准, 而本文将国际公认的 beta2 (19—30 Hz) 频带划分为 beta2 (19—24 Hz) 和 beta3 (24—30 Hz) 则是考虑到“窄带信号”的要求. 滤波时采用零相位滤波器, 以避免相位失真. 对滤波后各频带的脑电信号进行网络连接度指标 $\rho$ 的计算, 分别记为 $\rho_{\text{theta}}, \rho_{\text{alpha}}, \rho_{\text{beta1}}, \rho_{\text{beta2}}, \rho_{\text{beta3}}$ .

## 3 数据处理及结果

本文实验数据采自南京军区南京总医院收治的12位CI患者和13位年龄匹配的正常人. 12位CI患者的年龄为 $62.8 \pm 16.0$  (均值 $\pm$ 标准差), 其中女性4位, 男性8位; 对照组是指经影像学检查排除了CI及其他影响大脑功能疾病的门诊头疼、头晕患者, 年龄为 $58.2 \pm 5.3$  (均值 $\pm$ 标准差), 其中女性6位, 男性7位. EEG采集设备为南京伟思医疗科技有限责任公司生产的EEG记录仪, 采样频率为1024 Hz, 带宽为0.5—30 Hz. 银/氯化银电极按照

国际10-20标准放置在FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6共16导联位置上. 所有受试者均在清醒闭目放松情况下进行EEG数据采集. 采集EEG数据后, 经去除眼动、心动、肌动等伪迹成分, 选取4 s数据段进行后续分析.

在对每位受试者选取的4 s数据段的干净EEG数据中, 每个导联信号均利用随机打乱排列次序的方法产生100个替代序列, 然后对原始序列及其相应的替代序列进行滤波, 以获得在所考察的5个频段上原始序列及其替代序列的分量. 对于不同频段上的分量, 我们按下面给出的四种方式选取不同长度的数据计算网络连接度指标 $\rho$ .

**方式1** 按照文献[13]的建议, 各频段选用不同长度的数据. 各频段数据长度的选择标准为刚好包含了5个周期的该频段最低频信号. 以theta频段(4—8 Hz)为例, 其最低频率为4 Hz, 因此在采样率为1024 Hz的情形下, 我们为该频段所设定的数据长度为 $\frac{1}{4} \times 5 \times 1024 = 1280$ 点. 以此类推, 我们为alpha, beta1, beta2, beta3频段所设定的数据长度依次为640, 393, 269, 213点.

**方式2** 各频段数据长度统一选择为1 s采集时间所对应的数据点数, 即 $1 \times 1024 = 1024$ 点.

**方式3** 各频段数据长度统一选择为2 s采集时间所对应的数据点数, 即 $2 \times 1024 = 2048$ 点.

**方式4** 各频段数据长度统一选择为3 s采集时间所对应的数据点数, 即 $3 \times 1024 = 3072$ 点.

对于CI组和对照组, 在上述四种长度设定方案下, 各频段网络连接度指标的计算结果(均值 $\pm$ 标准差)列于表1. 对于同一指标, 若在两类人群间有显著差异( $t$ 检验,  $p < 0.05$ ), 则在表1中以(\*)标出. 此外, 我们在图1中以散点形式给出了在上述四种长度设定方案下两类人群的 $\rho_{\text{beta2}}$ 值.

表1 在不同频段和不同数据长度下两类人群网络连接度指标的计算结果(均值 $\pm$ 标准差)

数据长度		$\rho_{\text{theta}}$	$\rho_{\text{alpha}}$	$\rho_{\text{beta1}}$	$\rho_{\text{beta2}}$	$\rho_{\text{beta3}}$
5个周期	对照组	$0.328 \pm 0.160$	$0.260 \pm 0.123$	$0.195 \pm 0.119$	$0.267 \pm 0.203$	$0.137 \pm 0.121$
	CI组	$0.331 \pm 0.155$	$0.212 \pm 0.129$	$0.178 \pm 0.124$	$0.154 \pm 0.126$	$0.112 \pm 0.078$
1024	对照组	$0.301 \pm 0.156$	$0.385 \pm 0.159$	$0.408 \pm 0.174$	$0.610 \pm 0.175$	$0.379 \pm 0.181$
	CI组	$0.385 \pm 0.165$	$0.266 \pm 0.126$	$0.376 \pm 0.175$	$0.297 \pm 0.101 (*)$	$0.330 \pm 0.161$
2048	对照组	$0.491 \pm 0.195$	$0.540 \pm 0.197$	$0.578 \pm 0.174$	$0.754 \pm 0.153$	$0.476 \pm 0.124$
	CI组	$0.444 \pm 0.183$	$0.412 \pm 0.151$	$0.492 \pm 0.200$	$0.431 \pm 0.123 (*)$	$0.433 \pm 0.194$
3072	对照组	$0.533 \pm 0.170$	$0.671 \pm 0.102$	$0.663 \pm 0.137$	$0.831 \pm 0.168$	$0.614 \pm 0.181$
	CI组	$0.551 \pm 0.165$	$0.502 \pm 0.184 (*)$	$0.590 \pm 0.200$	$0.521 \pm 0.173 (*)$	$0.499 \pm 0.157$

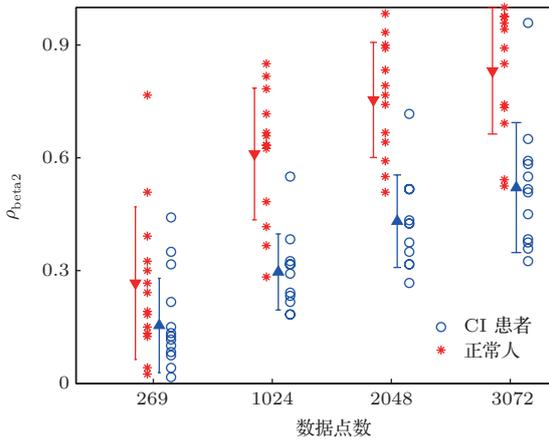


图1 不同数据长度下两类人群的  $\rho_{\text{beta}2}$

从表1和图1可以看出,随着数据长度的增加,无论是CI组还是对照组,所有频段的网络连接度指标均呈现增大趋势,这是因为利用RSS方法确定的阈值随着数据长度的增加而降低,从而导致网络中显著同步的导联对数目增多<sup>[13]</sup>.表1和图1的结果表明:在绝大多数情况下(除数据长度取5个周期以及1024点的theta频段外),CI组的 $\rho$ 均值都低于对照组的 $\rho$ 均值;虽然同属于beta频段,但在鉴别CI患者和正常人时, $\rho_{\text{beta}2}$ 的区分效果明显优于 $\rho_{\text{beta}1}$ 和 $\rho_{\text{beta}3}$ 的区分效果;同时, $\rho_{\text{beta}2}$ 的区分效果也明显优于 $\rho_{\text{theta}}$ 和 $\rho_{\text{alpha}}$ 的区分效果,我们考察的四种数据长度方案均体现出此特性;在合理的数据长度下,CI组的 $\rho_{\text{beta}2}$ 值显著低于对照组的 $\rho_{\text{beta}2}$ 值,预示着CI组在19—24 Hz频带EEG分量的同步性显著降低.

鉴于频谱分析一直是传统的脑电信号分析方

法,我们也利用傅里叶变换计算了本文采集的实验数据在0.5—30 Hz频段上的总功率,以及在本文划分的5个频段上的功率相对于总功率的比值 $R_{\text{theta}}$ ,  $R_{\text{alpha}}$ ,  $R_{\text{beta}1}$ ,  $R_{\text{beta}2}$ ,  $R_{\text{beta}3}$ .此外,我们还计算了0.5—4 Hz的delta频段的功率相对于总功率的比值 $R_{\text{delta}}$ .在数据长度为2048点时,计算得到两类人群各导联的 $R_{\text{delta}}$ ,  $R_{\text{theta}}$ ,  $R_{\text{alpha}}$ ,  $R_{\text{beta}1}$ ,  $R_{\text{beta}2}$ ,  $R_{\text{beta}3}$ 的误差棒图(均值±标准差)如图2所示.从图2可以看出:对于绝大多数导联(除FP2, F4, C4, T4外),CI组的 $R_{\text{delta}}$ 值显著高于对照组的 $R_{\text{delta}}$ 值;仅有少数导联(O1, O2, F7, F8, T3, T5),CI组的 $R_{\text{theta}}$ 值显著高于对照组的 $R_{\text{theta}}$ 值;除O1, O2导联外,CI组的 $R_{\text{alpha}}$ 值与对照组的 $R_{\text{alpha}}$ 值并无显著差异;对于所有导联,CI组的 $R_{\text{beta}1}$ 值与对照组的 $R_{\text{beta}1}$ 值均无显著差异;对于大多数导联(除FP2, F4, C4, F8, T4, T6外),CI组的 $R_{\text{beta}3}$ 值显著低于对照组的 $R_{\text{beta}3}$ 值;而对于所有导联,CI组的 $R_{\text{beta}2}$ 值均显著低于对照组的 $R_{\text{beta}2}$ 值,这一特征在其他频段并未出现.

在数据长度选择为2048点时,以实验得到两组人群的 $\rho_{\text{beta}2}$ 指标值为纵坐标,F7导联的 $R_{\text{beta}2}$ 值为横坐标绘制散点图,结果如图3所示.从图3(虚线)可以看出,对于本文实验数据而言,两类人群线性可分.因此,可联合使用基于网络连接度的相同步分析和传统的频谱分析两种方法诊断CI.本文提出的基于网络连接度的相同步分析方法可作为传统分析方法的补充.

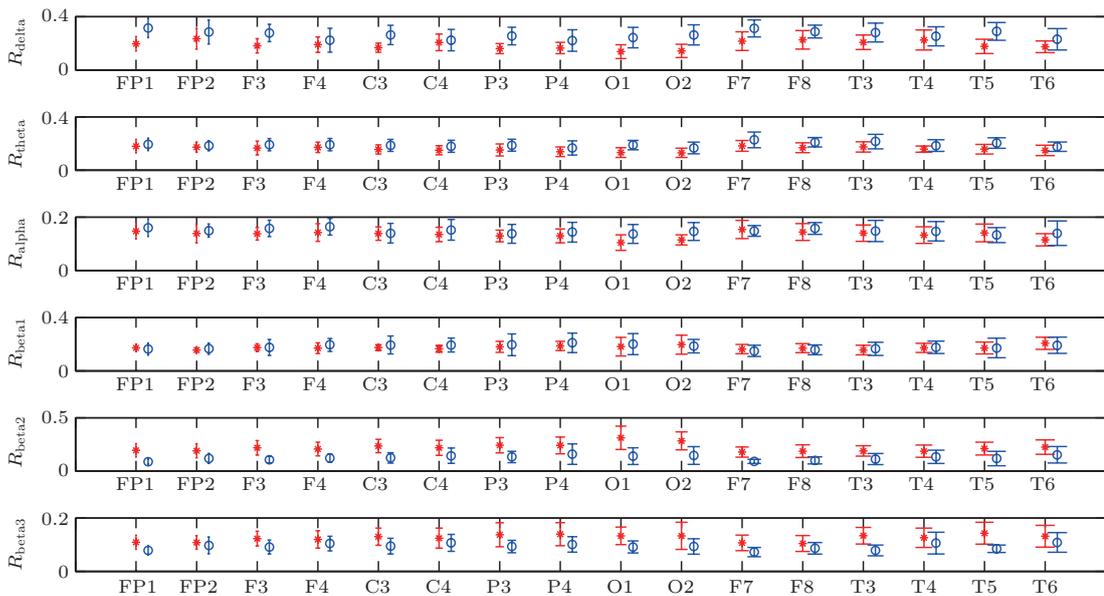


图2 各导联脑电信号相对功率的误差棒图 \*代表对照组, o代表CI组

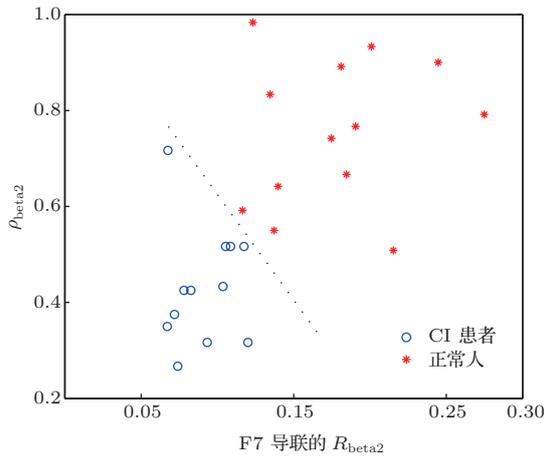


图3 联合使用 beta2 频段的相同步分析和频谱分析方法区分 CI 患者和正常人

## 4 结 论

本文利用网络连接度指标研究脑功能网络的关联特性和整体特性. 在利用基于 EEG 的网络连接度指标鉴别 CI 患者和正常人时, 需要合理的数据长度量化动力系统. 由本文的实验结果可知, 1—2 s 的 EEG 数据段较为合适.

缺血性脑卒中会引起支配区内脑组织的缺血性坏死, 这种影响在 EEG 上表现为受阻血管供应区的脑电活动发生明显的波动慢化; 而另一方面, 缺血损伤带来的脑电活动的慢化也可能延拓至全脑, 本文测试的 CI 组绝大多数导联 delta 活动(慢波)显著增强而所有导联 beta2 活动(快波)显著减弱的变化印证了这一点. 因此, 本文测试的 CI 组的 EEG 同步性减弱应与缺血损伤降低了受损脑区与其余脑区之间的功能连接以及与全脑协同工作能力下降有关. 虽然我们尚无法证明为何在 19—24 Hz 频带上这种降低最为显著, 但本文的实验结果表明 19—24 Hz 是应用 EEG 诊断 CI 的最佳频段, 可将该频段下的网络连接度指标作为脑梗死

辅助诊断的新指标.

虽然本文展示了 EEG 同步性在 CI 诊断中的应用潜力, 但实验中所用的数据量相对较少. 若要推广这项研究的结果, 一个更大的实验样本和更加多样化的数据采集是很有必要的.

## 参考文献

- [1] Mishra M, Banday M, Derakhshani R, Croom J, Camarata P J 2011 *J. Clin. Monit. Comput.* **25** 295
- [2] Zhu Y, Chen C 2011 *World Clin. Drugs* **32** 143 (in Chinese) [朱燕, 陈超 2011 世界临床药物 **32** 143]
- [3] He Y, Chen Z, Gong G L, Evans A 2009 *Neuroscientist* **15** 333
- [4] Bullmore E, Sporns O 2009 *Nat. Rev. Neurosci.* **10** 186
- [5] Rubinov M, Sporns O 2010 *Neuroimage* **52** 1059
- [6] Stam C J 2010 *Int. J. Psychophysiol.* **77** 186
- [7] van Straaten E C W, Stam C J 2013 *Eur. Neuropsychopharmacol.* **23** 7
- [8] Yin N, Xu G Z, Zhou Q 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 118704 (in Chinese)[尹宁, 徐桂芝, 周茜 2013 物理学报 **62** 118704]
- [9] Fang X L, Jiang Z L 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 7330 (in Chinese)[方小玲, 姜宗来 2007 物理学报 **56** 7330]
- [10] Bathelt J, O'Reilly H, Clayden J D, Cross J H, de Haan M 2013 *NeuroImage* **82** 595
- [11] Stam C J, Jones B F, Nolte G, Breakspear M, Scheltens P 2007 *Cereb. Cortex* **17** 92
- [12] Tijms B M, Wink A M, de Haan W, van der Flier W M, Stam C J, Scheltens P, Barkhof F 2013 *Neurobiol. Aging* **34** 2023
- [13] Sun J F, Hong X F, Tong S B 2012 *IEEE Trans. Bio-Med. Eng.* **59** 2254
- [14] Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, Chavez M, Hwang D U 2006 *Phys. Rep.* **424** 175
- [15] Quiroga R Q, Kraskov A, Kreuz T, Grassberger P 2002 *Phys. Rev. E* **65** 041903
- [16] Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A 2010 *Neuroimage* **49** 668
- [17] Li L, Jin Z L, Li B 2011 *Acta Phys. Sin.* **60** 048703 (in Chinese)[李凌, 金贞兰, 李斌 2011 物理学报 **60** 048703]

# Phase synchrony in the cerebral infarction electroencephalogram based on the degree of network-links\*

Hou Feng-Zhen<sup>1)†</sup> Dai Jia-Fei<sup>2)</sup> Liu Xin-Feng<sup>2)‡</sup> Huang Xiao-Lin<sup>3)</sup>

1) (*School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

2) (*Neurological Department, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China*)

3) (*Institute of Biomedical Electronic Engineering, School of Electronic Science and Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093, China*)

( Received 20 October 2013; revised manuscript received 4 November 2013 )

## Abstract

Recently, there has been increasing interest in applying graph theory to the quantitative analysis of brain functional networks, while phase synchronization (PS) analysis has been demonstrated to be a useful method to infer functional connectivity with multichannel neural signals, e.g., electroencephalogram (EEG). In this paper, we focus on the case that the number of channels in EEG data is not adequate for the use of graph theory analysis. The degree of network-links (DNLs), an index based on the PS analysis of all the EEG wave pairs, is proposed to study the relevant and the overall characteristics of the brain. With the help of a novel division to the frequency range 0.5–30 Hz, we analyze the DNLs in different frequency bands of the EEG signals. As a comparison, a frequency band analysis of the relative power spectrum is conducted. The results demonstrate that when the cerebral infarction (CI) patients and normal control people are analyzed, there is a need for the reasonable length of EEG data to quantify the differences between different dynamical systems; under a reasonable data length, the frequency band (19–24 Hz) yields the best accuracy for diagnosing CI, which lies within the classical beta band (13–30 Hz); furthermore, only in the 19–24 Hz band, as for the values of relative power spectrum, in each EEG channel, there presents a similar relationship between the CI group and control group. The experimental results suggest that 19–24 Hz should be the optimal range for the diagnosis of CI, further the DNLs calculated within this band serve as an assist indicator in the CI diagnosis.

**Keywords:** electroencephalogram, phase synchrony, cerebral infarction, complex network

**PACS:** 05.45.Tp, 02.10.Ox

**DOI:** [10.7498/aps.63.040506](https://doi.org/10.7498/aps.63.040506)

---

\* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 61271082), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (Grant No. BK2011565), and the “Qing Lan Program” of Jiangsu Province, China (Grant No. 201027).

† Corresponding author. E-mail: [houfz@126.com](mailto:houfz@126.com)

‡ Corresponding author. E-mail: [xliu2@vip.163.com](mailto:xliu2@vip.163.com)