



马迎飞, 中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学工程研究中心副研究员。先后在美国加州大学圣迭戈分校、纽约大学医学院作为博士后、研究科学家。2016年入选深圳市孔雀人才计划。长期从事环境微生物组学、噬菌体组、人体微生物组和病毒组的研究工作, 先后承担国家自然科学基金面上项目、深圳市基础研究布局、深圳市基础研究探索、深圳市技术攻关等多项科研项目。

人体肠道病毒组学研究进展

漆亚榕, 樊继强, 马迎飞*

中国科学院深圳先进技术研究院, 生物医药与技术研究所, 合成生物学工程研究中心, 广东 深圳 518055

摘要: 人体微生物组计划开展近 10 年来, 大量的研究显示人体微生物通过各种方式深刻地影响着人体健康。人体肠道内丰富多样的病毒构成了肠道病毒组, 是人体微生物组的重要组成部分, 和人体健康密切相关。本文综述了近些年国际上人体肠道病毒组研究的最新进展, 分别从人体肠道病毒组的组成特征、肠道病毒组-细菌组-人体之间的相互作用及其对人体健康的影响、病毒组研究的技术策略及挑战等方面进行了论述, 探讨了肠道病毒组在人体疾病预防和治疗领域应用的可行性。

关键词: 人肠道病毒组, 噬菌体, 人感染病毒, 人体健康

人体微生物组(human microbiome)是人体内外表面所有微生物所携带遗传物质的总称。人体内微生物细胞的数量是人细胞数量的 10 倍, 其所编码的基因数目总和是人类基因组所编码的基因数目总和的 100 倍。美国人体微生物组计划(human microbiome project, HMP)的开展极大地促进了人体微生物组学的发展, 揭示了人体内外表面微生物菌群与人体健康密切相关^[1]。人体微生物的组成非常复杂, 包括细菌、真菌、人感染病毒、专一性感染细菌的噬菌体等, 这些微生物之间相互作用, 维持人体内环境的动态平衡, 影响着人体的健康(图 1)^[2]。

基金项目: 深圳市科创委基础研究学科布局项目(JCYJ20160229201759414); 深圳市科创委技术攻关项目(JSGG20160229145252927); 深圳市科创委基础研究探索(JCYJ20160122143446357); 国家自然科学基金(31570115); 深圳市孔雀团队项目(KQTD2015033117210153)

*通信作者。Tel: +86-755-86585243; E-mail: yingfei.ma@siat.ac.cn

收稿日期: 2017-02-14; 修回日期: 2017-03-27; 网络出版日期: 2017-03-29

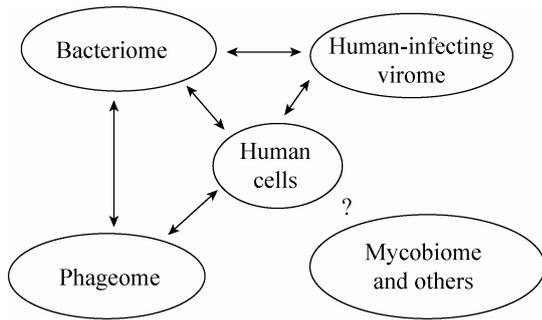


图 1. 人体肠道内病毒组-细菌组-人体间的相互关系^[2]
Figure 1. Interactions of human gut cells with phageome, human virome, and bacteriome^[2].

人体肠道病毒组(human gut virome)是指人体肠道中所有病毒(virus)或病毒颗粒物(virus-like particle)及其所携带遗传信息的总称,包括人感染病毒和专一性感染细菌的病毒——噬菌体(phage),是人体微生物组的重要组成部分。人体肠道内病毒颗粒物的含量至少为 10^9 个/g 粪便,其中,噬菌体在数量上远超过人感染病毒,被称为噬菌体组(phageome)^[3]。肠道病毒是肠道生态系统的组成部分,噬菌体在细菌群落的结构和功能调节中扮演了重要角色^[4]。目前,病毒组的研究迎来了一个崭新的阶段,高通量测序技术和生物信息分析方法的发展为研究人体肠道病毒组的构成及功能等生态学特征提供了必要的支持,使系统水平的复杂微生物群落研究成为可能。

1 人体肠道病毒组的组成

人体肠道病毒组组成复杂,并且存在显著的个体差异^[5]。人体肠道病毒组主要为原核病毒即噬菌体,达到 90%以上^[6]。这些病毒以 DNA 病毒为主,伴有少数 RNA 病毒^[7]。人体肠道病毒组的相关研究首次见于 2003 年,研究者通过鸟枪测序法对分离自健康成人粪便的病毒颗粒物进行了测序,该研究估计成人粪便样品中大约有 1200 种病毒,多为长尾噬菌体科(Siphoviridae)^[8]。

人体肠道病毒组中,温和噬菌体(temperate phage)占绝大多数。温和噬菌体也称溶源性噬菌体(lysogenic phage),它感染宿主细菌后不会立即引起细菌裂解,而是与宿主细胞建立一种共生关系。温和噬菌体在感染宿主菌的过程中,会根据环境来调节其裂解-溶原决策。例如,芽孢杆菌(*Bacillus*)噬菌体能够产生一种多肽分子并释放到环境中作为交流信号,在之后的感染中,子代噬菌体通过感知多肽分子的浓度来决定是否进入溶原状态,如当多肽分子浓度较高时则进入溶原状态。人粪便样本中的病毒种类与细菌种类的比值接近 1:1,低于海洋环境等自然生态系统中病毒种类与细菌种类的比值(约 10:1),说明人体肠道环境中噬菌体的生活方式不同于其他环境中捕食性的病毒-细菌动态关系模式^[9]。

人体肠道为包括噬菌体在内的人体微生物提供了理想的生存环境。人肠道病毒组的组成会随着环境、年龄、饮食及生活方式等因素的变化而改变^[10]。人体肠道微生物的形成始于婴儿出生,并在 2-3 岁内形成类似于成人肠道微生物组的组成结构。在这段时间内,真核病毒及细菌组不断扩张,同时噬菌体构成不断变化,噬菌体-细菌的关系呈现为高捕食者-低被捕食者的持续变化关系^[11]。在一项对 1 周大健康婴儿肠道 DNA 病毒组的特征研究中,研究者对比了产后 1 周和 2 周婴儿粪便微生物群落中病毒的丰度,结果表明,在生命的初期阶段,病毒群落组成变化剧烈,超过半数的在第 1 周出现的病毒种类在第 2 周检测不到^[12]。这种婴儿时期肠道病毒组的不稳定性与婴儿肠道微生物组构成的快速变化相一致^[13]。

与婴儿时期肠道病毒组变化剧烈的特征不同,成人肠道病毒组具有一定的稳定性。人体肠道噬菌体组的纵向变化与多样性产生逆转录因子

(Diversity Generating Retroelements ,DGRs)和病毒编码的规律成簇间隔短回文重复序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats arrays , CRISPR arrays)有关^[3]。在一项研究中,研究者在 1 年中的 3 个时间点对成人同卵双胞胎及其母亲的粪便样品进行研究,结果表明,家庭成员间的肠道微生物组比其他入具有更高的相似性,暗示了环境暴露在人体肠道微生物群落形成过程中的重要作用;同时,研究显示双胞胎与其母亲间的病毒组差异远远大于相应的细菌组差异,表明个体之间的病毒组存在明显的差异^[5]。尽管个体之间的病毒组差异明显,成人个体内部的病毒组的纵向变化却很小。在 1 年内,人体内超过 95%的噬菌体型保持不变,其中以 DNA 病毒为主,主要为少数基因相似度超过 99%的温和噬菌体^[5]。此外,最新发现的一种可能专一感染拟杆菌(*Bacteroides*)的噬菌体株 crAssphage (cross-Assembled phage)广泛分布在人群中,说明人体肠道噬菌体可能在群体性水平存在一定的特征^[14]。另外,健康成人在一项为期 8 天的研究期内摄入了规定的饮食,研究显示粪便样品中的细菌群落和病毒群落都发生了明显的变化;并且,相同饮食的个体之间的微生物群落差异在晚期时间点有了降低,说明饮食对人体肠道细菌组和病毒组都有影响^[7]。

2 肠道病毒组与人体健康

长久以来,人们对病毒的认识局限于病毒感染人体并引起病症。但是,人类基因组和微生物组研究显示病毒与人体间存在着更广泛的相互作用。有些病毒对人体是无害的,甚至是有益的;有些病毒对人体的作用是有害或者有益会随着环境的变化而改变^[15]。一般来说,完全适应人体环

境的病毒不会产生临床症状,它们通过与宿主间达成平衡来避免逆选择作用;另外,某些病毒甚至能够参与宿主的生理生化过程。通过大规模的元基因组分析,我们揭示了在美国健康人群中 HPV (human papillomavirus)感染率高达 67%,但这些人并未表现出明显的症状^[16]。此外,我们最新的研究显示,HIV (human immunodeficiency virus)的感染可以导致病人肠道微生物组的显著变化^[17]。总体来说,病毒-宿主间的关系是动态的共同进化关系。

肠道病毒的数量巨大,暗示了肠道病毒对人体健康的影响可能主要是正面的。早期的肠道病毒感染能够产生有益影响,如年轻时的病毒感染可能有助于免疫系统的发育,从而抵抗随后的感染和阻止导致过敏症的过度免疫反应。早期,已知人感染病毒中的多瘤病毒仅有 2 种能感染人类。利用宏基因组方法,研究人员鉴定出了 13 种已知的多瘤病毒株,并将其中一些病毒与免疫抑制器官移植患者、艾滋病患者的神经或肾脏损伤、皮肤癌等疾病相关联^[18]。另外,炎症性肠病的发生需要遗传因素、细菌和诺如病毒共同作用^[19]。但是,并非所有的人感染病毒对人体是有害的,研究发现诺如病毒感染小鼠 2 周后有助于小鼠恢复肠道表层细胞数量及功能,可以部分代替肠道菌群的功能,并且还有助于恢复肠道免疫系统功能^[20]。

早期研究显示,噬菌体含有对宿主细菌有利的基因,比如毒力因子相关基因,同时,噬菌体可以通过基因的水平转移使细菌快速产生对药物的抗性,并对人体健康造成一定程度的影响。研究人员指出,人们可能忽略了病毒在肥胖症、糖尿病和常见炎症性肠病(inflammatory bowel disease ,IBD)中起到的作用。Virgin 等人分别研究

了生活在芝加哥、波士顿和英国的 3 组克罗恩病或溃疡性结肠炎患者,将患者粪便病毒 DNA 与同一地区(有时甚至是同一个家庭)的健康人进行比较,结果表明,炎症性肠病患者肠道内的病毒多样性明显增加,大多为噬菌体^[21]。据推测,炎症性肠病可能使肠道细菌死亡并释放出噬菌体,也可能是有新的噬菌体进入肠道,影响了消化系统或微生物组,进而引发疾病。在一项人肠道病毒组研究中,研究者对采集自 12 个人的粪便样品进行了病毒颗粒物宏基因组分析,识别出了 51 个高变位点,蛋白结构预测显示,有一部分与 Ig 免疫球蛋白超家族相类似^[22]。有研究显示,噬菌体通过类 Ig 免疫球蛋白和人肠道粘膜相结合,帮助人体抵抗细菌的感染^[23]。

在双胞胎肠道病毒组的研究中,结果显示,肠道噬菌体含有丰富的与厌氧核苷酸合成、细胞壁合成和降解等生理过程相关的基因,还包括改变宿主细菌受体及防止重复感染的基因^[5]。另外,很多噬菌体基因编码与碳水化合物的转移和利用有关的基因,尤其在肠道环境中,碳水化合物的利用是一个重要的适应因子;同时,基因的水平转移使得噬菌体基因组中的碳水化合物代谢利用相关基因能够进入宿主细菌,这对宿主细菌在肠道中的稳定生存是有利的。目前,噬菌体中大量的与新陈代谢、适应因子相关的基因在肠道微生物生态系统中的功能仍然有待深入研究。

3 病毒组研究的主要方法和策略

目前,病毒组研究仍然面临着很多挑战。首先,由于病毒的极端多样性,病毒之间不存在类似于细菌 16S rRNA 基因的保守序列,且不同病毒序列之间序列差异性极大。其次,缺少病毒参考

数据库,最新的 NCBI 数据库中,收录的具有全长病毒基因组序列仅有 7011 株(2017/02/01)。再者,在微生物组的宏基因组测序中,来自病毒基因组的 DNA 在微生物群落的总 DNA 中所占比例非常小,这是因为大多数病毒的基因组太小,尤其是其在低水平存在的情况下很难获得^[24]。病毒宏基因组学是一种新兴的病毒组学研究技术,它突破了传统技术方法的局限,而直接以环境中所有病毒的遗传物质为研究对象,可以快速地鉴定出环境中所有的病毒组成,从而是一种发现新病毒、监控病毒变异的分子流行病学研究的有力手段。目前,病毒宏基因组学的研究已经鉴定出了许多新型病毒,并显示了病毒与疾病的相关性,这将仍然是一个具有挑战性的任务和未来临床研究的重点。

病毒组研究的分析流程主要包括病毒颗粒的分离纯化,病毒 DNA 的提取、测序、分类、注释,病毒基因组的组装、相似性分析、新型病毒鉴定等(图 2)^[9]。RNA 病毒可以反转录成 DNA 再进行扩增,也可以采用全转录组扩增法(whole transcriptome amplification, WTA)。目前,病毒组数据库正在发展壮大,常见的数据库包括欧洲生物信息协会数据库(European bioinformatics institute database, EBI)、以及 NCBI Viral Database 等。病毒序列的分类注释完成后,需要对病毒组的多样性进行表征。病毒组的相似性可视化表征方法包括主成分分析(principal coordinate analysis, PCA)和空间聚类(hierarchical clustering)等多维还原方法。CD-Hit-est 是常用的病毒序列聚类方法,CD-Hit 聚类表可以用来分析样品的 α 多样性和 β 多样性。由于大多数病毒组数据与已有的数据库缺乏相似性,病毒组的非相似性分析方法也得到了发展,如重叠谱噬菌体群(phage communities from contig spectrum, PHACCS)。

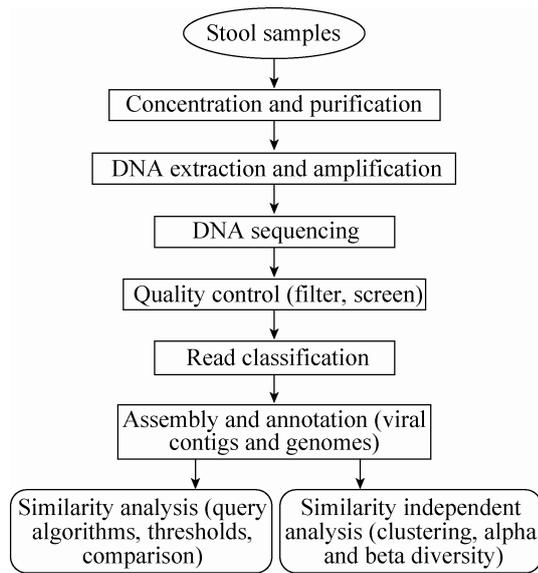


图 2. 肠道病毒组分析的一般流程^[9]

Figure 2. General analysis flow in human gut virome^[9].

4 病毒组研究的应用与展望

肠道病毒组在人体健康调节方面有重要的应用潜力，人体肠道中含有丰富的人感染病毒和噬菌体，约有 10^{15} 个，研究开发这些病毒的应用具有很大的价值^[25]。噬菌体可以作为抗药性细菌治疗、免疫相关疾病调节、人体代谢调节等一系列问题的靶标或解决方法^[26]。未来，人体肠道病毒组的调节将在人体健康方面有重要应用。首先，噬菌体有可能克服细菌抗药性问题；其次，噬菌体可以用来调节人体肠道微生物组的组成和数量。人体内的噬菌体随年龄和健康状况而改变，为人体健康和肠道菌群靶向干预提供了生物标记 (biomarker)^[25]。

噬菌体疗法已有一定的研究历史，其中，临床噬菌体应用研究自噬菌体发现就已经开始，如使用噬菌体治疗人杆菌痢疾^[27]。最近，噬菌体作为部分替代抗生素用于治疗耐药菌感染性疾病的

疗法又得到了重视。首先，致病菌的广泛抗药性很普遍，并且抗药基因的水平转移加速了这种趋势，亟需一种新的抗菌疗法的出现；其次，过去 10 年抗生素的发展缓慢，而噬菌体因其具有易于生产、良好的宿主特异性、可基因操作等特点而成为一种潜在的优势疗法。此外，利用噬菌体来解决细菌抗药性比抗生素简单有效，一种细菌可以分离出多种噬菌体；更重要的是，噬菌体可以通过同步变异来应对其宿主细菌的抗药性。基于噬菌体的特性，在噬菌体疗法广泛应用前需要解决一系列问题，如生物污染，应用安全等。

虽然肠道益生菌的工程化技术已有发展，但通过肠道病毒组的调节来调节肠道细菌组更具准确性和安全性。人暴露于人体内外环境中的数百万种噬菌体病毒中，而未发现噬菌体对人体的有害表现，因此，人体微生物组源的噬菌体具有用来制作噬菌体药物的潜力。随着肠道病毒组的工程化技术发展，制造出能够影响肠道细菌和人体代谢的病毒，尤其是噬菌体，可以作为患者特异性的靶向治疗方式，改善微生物群落结构。

5 小结

人体肠道病毒在长期的进化过程中与人体系统形成了一种博弈稳态。人体肠道病毒组能够通过直接或间接的方式对人体肠道微生物产生作用，从而对人体健康产生有利或有害的影响。目前，病毒组对人体健康的潜在影响有待进一步研究。随着研究的深入，病毒组数据库的建立有望促进一种进行病毒组研究的统一标准的形成。大量健康数据的获得可为人体病毒组与人体疾病间相互关系的群体性分析提供基础，有望建立人体健康状况评价的统一标准，并开发相应的检测产

品。未来,人体病毒组研究有望在人体疾病诊断、个体化医疗、噬菌体疗法及生物技术开发等方面获得重要应用。

参 考 文 献

- [1] The Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. *Nature*, 2012, 486(7402): 215–221.
- [2] Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blotière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(43): 16731–16736.
- [3] Minot S, Bryson A, Chehoud C, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Rapid evolution of the human gut virome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America of the United States of America*, 2013, 110(30): 12450–12455.
- [4] Brüssow H. Bacteriophage-host interaction: from splendid isolation into a messy reality. *Current Opinion in Microbiology*, 2013, 16(4): 500–506.
- [5] Reyes A, Haynes M, Hanson N, Angly FE, Heath AC, Rohwer F, Gordon JI. Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*, 2010, 466(7304): 334–338.
- [6] Reyes A, Semenkovich NP, Whiteson K, Rohwer F, Gordon JI. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10(9): 607–617.
- [7] Minot S, Sinha R, Chen J, Li HZ, Keilbaugh SA, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Research*, 2011, 21(10): 1616–1625.
- [8] Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, Rohwer F. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(20): 6220–6223.
- [9] Reyes A. Metagenomic analyses of the human gut virome. Doctor Dissertation of Washington University, 2013.
- [10] Lecuit M, Eloit M. The human virome: new tools and concepts. *Trends in Microbiology*, 2013, 21(10): 510–515.
- [11] Lim ES, Zhou YJ, Zhao GY, Bauer IK, Droit L, Ndao IM, Warner BB, Tarr PI, Wang D, Holtz LR. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Nature Medicine*, 2015, 21(10): 1228–1234.
- [12] Breitbart M, Haynes M, Kelley S, Angly F, Edwards RA, Felts B, Mahaffy JM, Mueller J, Nulton J, Rayhawk S, Rodriguez-Brito B, Salamon P, Rohwer F. Viral diversity and dynamics in an infant gut. *Research in Microbiology*, 2008, 159(5): 367–373.
- [13] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486(7402): 222–227.
- [14] Dutilh BE, Cassman N, McNair K, Sanchez SE, Silva GGZ, Boling L, Barr JJ, Speth DR, Seguritan V, Aziz RK, Felts B, Dinsdale EA, Mokili JL, Edwards RA. A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nature Communications*, 2014, 5: 4498.
- [15] Parker MT. An ecological framework of the human virome provides classification of current knowledge and identifies areas of forthcoming discovery. *Yale Journal of Biology & Medicine*, 2016, 89(3): 339–351.
- [16] Ma YF, Madupu R, Karaoz U, Nossa CW, Yang LY, Yooseph S, Yachimski PS, Brodie EL, Nelson KE, Pei ZH. Human papillomavirus community in healthy persons, defined by metagenomics analysis of human microbiome project shotgun sequencing data sets. *Journal of Virology*, 2014, 88(9): 4786–4797.
- [17] Sun Y, Ma YF, Lin P, Tang YW, Yang LY, Shen YZ, Zhang RF, Liu L, Cheng J, Shao JS, Qi TK, Tang Y, Cai RT, Guan LQ, Luo B, Sun MY, Li B, Pei ZH, Lu HZ. Fecal bacterial microbiome diversity in chronic HIV-infected patients in China. *Emerging Microbes & Infections*, 2016, 5(4): e31.
- [18] DeCaprio JA, Garcea RL. A cornucopia of human polyomaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 2013, 11(4): 264–276.
- [19] Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2012, 9(10): 599–608.
- [20] Cadwell K. Expanding the role of the virome: Commensalism in the gut. *Journal of Virology*, 2015, 89(4): 1951–1953.
- [21] Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao GY, Fleshner P,

- Stappenbeck TS, McGovern DPB, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*, 2015, 160(3): 447–460.
- [22] Minot S, Grunberg S, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD. Hypervariable loci in the human gut virome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(10): 3962–3966.
- [23] Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, Stotland A, Wolkowicz R, Cutting AS, Doran KS, Salamon P, Youle M, Rohwer F. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(26): 10771–10776.
- [24] Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell*, 2009, 138(1): 30–50.
- [25] Dalmaso M, Hill C, Ross RP. Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends in Microbiology*, 2014, 22(7): 399–405.
- [26] Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Digestive & Liver Disease*, 2015, 47(12): 1007–1012.
- [27] Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, 45(3): 649–659.

Research progresses in human gut virome

Yarong Qi, Jiqiang Fan, Yingfei Ma*

Center for Synthetic Biology Research, Institute of Biomedicine and Biotechnology, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, Guangdong Province, China

Abstract: Human Microbiome Project has been initiated for 10 years. Many studies revealed the crucial roles of human microbiome in human health and diseases. Human virome including human viruses and bacterial phages is a key component of human microbiome and can be associated with human health. Here, by reviewing the latest research progresses in human gut virome studies, we show the features of human gut virome, interactions between human virome, bacteriome and human cells, impacts on human health, as well as strategies and challenges in human gut virome study. We further explore the feasibility in using human gut virome for medical applications.

Keywords: human gut virome, bacteriophage, human virus, human health

(本文责编: 张晓丽)

Supported by Shenzhen Fundamental Research Grants (JCYJ20160229201759414, JSGG20160229145252927, JCYJ20160122143446357), by the National Natural Science Foundation of China (31570115) and by the Shenzhen Peacock Team Project (KQTD2015033117210153)

*Corresponding author. Tel: +86-755-86585243; E-mail: yingfei.ma@siat.ac.cn

Received: 14 February 2017; Revised: 27 March 2017; Published online: 29 March 2017