

山羊 *FGF18* 基因变异及其对羊绒性状的影响

张瑞国,李少斌,王继卿,刘秀,罗玉柱

(甘肃农业大学 动物科学技术学院,甘肃省草食动物生物技术重点实验室,甘肃 兰州 730070)

摘要:为了研究 *FGF18* 基因在山羊中的多态性以及其对羊绒性状的影响,通过 PCR-SSCP 结合测序的方法对 *FGF18* 基因 3 个区域(Exon 3、Exon 4 和 Exon 5)在 3 个山羊群体(陇东绒山羊、柴达木绒山羊、中卫山羊)中的多态性进行检测,并分析基因多态性与陇东绒山羊羊绒性状的关联性。结果显示,*FGF18* 基因在 3 个山羊群体中均较保守,只在 Exon 5 发现一个同义突变(c.498T>C)。c.498T>C 位点对应的 3 种基因型 EE、EF 和 FF 在 3 个群体中均被检测到,且均处于 Hardy-Weinberg 平衡。等位基因 E 在 3 个群体中均为优势等位基因;陇东绒山羊、柴达木绒山羊和中卫山羊的优势基因型分别为 EF、EE 和 EF。FF 型陇东绒山羊的产绒量和绒层高度显著高于 EE 型和 EF 型山羊($P < 0.05$)。综上,山羊 *FGF18* 基因呈中度多态,c.498T>C 位点与陇东绒山羊的产绒量和绒层高度呈显著相关,提示若以这 2 个性状为选育目标,*FGF18* 基因可以作为分子改良的候选基因。

关键词:山羊;*FGF18*;基因变异;产绒量;绒层高度

中图分类号:Q78;S826 文献标识码:A 文章编号:1000-7091(2020)06-0202-06

doi:10.7668/hbxb.20191285



Variation of *FGF18* Gene in Goats and Its Effect on Cashmere Traits

ZHANG Ruiguo, LI Shaobin, WANG Jiqing, LIU Xiu, LUO Yuzhu

(College of Animal Science and Technology, Gansu Agricultural University, Gansu Key Laboratory of Herbivorous Animal Biotechnology, Lanzhou 730070, China)

Abstract: In order to study the polymorphism of *FGF18* gene in goats and its effect on some cashmere traits, PCR-SSCP combined sequencing method were used to analyze three regions (Exon 3, Exon 4 and Exon 5) of *FGF18* gene in three goat breeds (Longdong cashmere goat, Chaidamu cashmere goat, and Zhongwei goat), then the association between gene polymorphism and variation of Longdong cashmere goat traits was analyzed. The results showed that *FGF18* gene was conserved among the three goat breeds, and only one synonymous mutation was found in Exon 5 (c.498T>C). Three genotypes EE, EF and FF caused by c.498T>C locus were detected in all three goat breeds, and the distribution in the three goat breeds was at Hardy-Weinberg equilibrium with respect to this SNP. Allele E was the dominant allele in all three goat breeds; the dominant genotypes of Longdong cashmere goats, Chaidamu cashmere goats and Zhongwei goats were EF, EE and EF, respectively. The cashmere yield and height of Longdong cashmere goats with FF genotype goats were significantly higher than those goats with EE genotype and EF genotype ($P < 0.05$). The results showed that the *FGF18* gene was moderately polymorphic in the three goat populations and the c.498T>C site was significantly associated with the cashmere yield and the height of down layer of the Longdong cashmere goats. It was suggested that *FGF18* gene can be used as a candidate gene for molecular improvement when these two traits are used as the breeding targets.

Key words: Goat; *FGF18*; Gene variation; Cashmere yield; Height of down layer

成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factors, FGFs)是 20 世纪在大脑及垂体的组织提取物中发

收稿日期:2020-09-24

基金项目:甘肃省创新群体计划项目(18JR3RA190);甘肃省草食动物生物技术重点实验室开放课题(GKLAB-201702);甘肃农业大学创新基金项目(GSAU-ZL-2015-033);甘肃农业大学伏羲人才计划(Gaufx-03Y04)

作者简介:张瑞国(1994-),男,甘肃武威人,硕士,主要从事动物遗传育种与繁殖研究。

通讯作者:李少斌(1983-),男,山西汾阳人,副研究员,博士,主要从事动物遗传育种与繁殖研究。

罗玉柱(1962-),男,甘肃肃泰人,教授,博士,主要从事动物遗传育种与繁殖研究。

现的一种能促进成纤维细胞生长的活性物质^[1],具有多种功能的信号蛋白,在生长发育、组织修复、脂肪代谢和器官形成中起着重要作用^[2]。*FGF18* 基因是 FGF 基因家族的一员,其编码的蛋白质属于分泌蛋白,在山羊上被定位于 20 号染色体,全长 35 978 bp,含有 5 个外显子,编码 207 个氨基酸。*FGF18* 通过与 FGFs 受体结合来进行信号传导,其功能的发挥依赖于 FGFs 受体的时空表达^[3]。

FGF18 在骨的形成中起着关键作用^[4],在这方面的研究已经成为热点。进一步研究表明,*FGF18* 在毛囊的发育和生长周期也起着重要的调控作用。吴瑜瑜^[5] 研究发现,在甘肃超细毛羊胎龄第 87 ~ 108 天,*FGF18* 相对表达量逐渐升高,推测其在胎儿皮肤形成和发育过程中发挥了重要作用。在成年绵羊毛囊的生长旺盛期和缓慢期之间、颈部和腹部之间的 *FGF18* 基因表达量存在差异^[6]。*FGF18* 基因在小鼠角蛋白 5-阳性角蛋白细胞中被有条件地敲除时,毛囊的静止期会变得非常短,从而使毛囊生长周期明显缩短,表明 *FGF18* 是调节毛囊静止期的关键信号^[7]。曹校瑞等^[8] 研究表明,*FGF18* 信号可以促进小鼠毛囊从静止期进入再生长期。

目前,有关 *FGF18* 基因多态性研究报道较少,并且集中在人类上。已有的研究表明,*FGF18* 基因的遗传多态性与中国汉族膝骨关节炎^[9] 和人类的非综合征性唇腭裂^[10] 显著相关,但其多态性对毛发影响方面的研究尚未见相关报道。毛发是毛囊生长发育的产物,凡影响毛囊生长发育的信号通路或基因都能间接地影响毛发的结构和生长^[11]。鉴于

FGF18 基因对毛囊生长发育有重要影响,并且在山羊上尚未有 *FGF18* 基因多态性的研究报道,探讨其变异及其对羊绒性状的影响具有重要意义。研究结果将为丰富山羊基因组研究及其遗传改良提供基础资料。

1 材料和方法

1.1 血样的采集

采集 453 只山羊血样,其中陇东绒山羊(甘肃环县)293 只,柴达木绒山羊(青海漠河清牧场)110 只,中卫山羊(甘肃景泰)50 只。颈静脉采血,肝素钠(Heparin sodium)抗凝, -70 °C 保存。

1.2 羊绒性状数据的测定

收集 12 月龄陇东绒山羊羊绒样品,并收集记录耳号、性别、胎次和父系等信息。抓绒后对羊绒进行称质量得到产绒量;在山羊的体侧部测量绒层高度;采用投影显微镜法,用 CU 纤维细度仪测定绒纤维直径,测定工作在内蒙古农业大学动物科学学院生产与管理学实验室完成。

1.3 DNA 的提取

采用北京全式金的 EasyPure® Blood Genomic DNA Kit 试剂盒,按照其说明书提取山羊血液全基因组 DNA。

1.4 引物的设计

参照 GenBank 中山羊 *FGF18* 基因组的序列(序列号 NC_030827),应用 Primer 5 软件设计 3 对引物分别扩增 *FGF18* 基因第 3,4,5 外显子(表 1),引物由华大基因公司合成。

表 1 *FGF18* 基因各个外显子的引物序列

Tab. 1 Primer sequence of each exon of *FGF18* gene

引物 Primer	扩增片段长度/bp Amplified fragment length	引物序列(5' - 3') Primer sequence	退火温度/°C Tm	扩增范围 Application range
P1	267	Up: CTCTGCTGTGAACGTGGCTC Dn: CACCTACCATACTTGTCCCCG	62	Exon 3
P2	177	Up: GCCACTGCCCTGTGTAATA Dn: TCCCAGACCACCACTTACCT	57	Exon 4
P3	345	Up: TCTCTCTCTCCTGCAGCCT Dn: GCAGTTCTCCGTGAGTGTGA	62	Exon 5

1.5 PCR 扩增条件的建立

PCR 反应总体积 20 μ L, 上、下游引物(0.25 μ mol/L)各 0.8 μ L, *Taq* DNA 预混酶(南京诺唯赞生物技术有限公司)10 μ L, dNTP 0.8 μ L, ddH₂O 7.6 μ L。

PCR 扩增程序:94 °C 预变性 5 min;94 °C 变性 30 s,按各引物退火温度退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,35 个循环;72 °C 延伸 10 min,4 °C 保存。PCR 扩增产物用 1% 琼脂糖凝胶电泳检测。

1.6 SSCP 检测与测序

取 2 μ L 的 PCR 产物,加入 8 μ L 变性上样缓冲液(98% 去离子甲酰胺,10 mmol/L EDTA,0.025% 溴酚蓝和 0.025% 二甲苯氰),105 °C 变性 5 min 后,立即置于冰水混合物中,上样于 14% 的非变性聚丙烯酰胺凝胶(Acr: Bis = 37.5:1),在 230 V,15 °C,0.5 \times TBE 的条件下电泳 18 h。电泳结束后,将非变性聚丙烯酰胺凝胶进行银染显色^[12],然后置于 A4

纸上判型。将初步判定为纯合子样品的 PCR 扩增产物进行直接测序,序列测定由上海生工生物有限公司完成。

1.7 数据的统计与分析

用 MEGA 5 进行序列比对,利用 Popgen 32.0 软件计算有效等位基因数 (Effective number of alleles, N_e)、遗传杂合度 (Heterozygosity, H_e)、遗传纯合度 (Homozygosity, H_o) 和等位基因频率。采用 PIC 0.6 软件计算群体多态信息含量 (Polymorphism information content, PIC)。应用 SPSS 19.0 一般线性混合模型分析基因型对陇东绒山羊羊绒性状的影响。研究发现,父系对所有羊绒性状均有影响 ($P < 0.05$),所以作为随机因素纳入模型。性别对羊绒

性状有影响 ($P < 0.05$) 或潜在影响 ($P < 0.20$),所以作为固定因素纳入模型。分析模型如下:

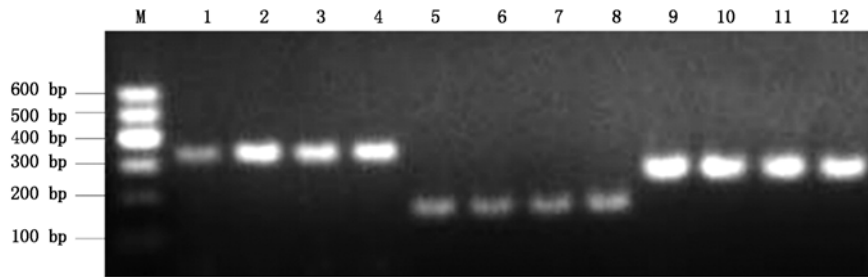
$$Y_{ijk} = \mu + G_i + F_j + S_k + e_{ijk}$$

式中, Y_{ijk} 为个体性状表型值, μ 为群体均值, G_i 为基因型效应, F_j 为父系随机效应, S_k 为性别效应, e_{ijk} 为随机误差,下标 i, j 和 k 为个体序号。

2 结果与分析

2.1 PCR 扩增产物的验证

山羊 *FGF18* 基因各扩增区的琼脂糖凝胶电泳检测结果见图 1。引物 *P1*、*P2* 和 *P3* 的目的片段分别为 267, 177, 345 bp, 扩增产物与目的片段大小一致,且特异性较好,可做后续分析。



M. Marker; 1-4. 引物 *P3* 的扩增产物; 5-8. 引物 *P2* 的扩增产物; 9-12. 引物 *P1* 的扩增产物。

M. Marker; 1-4. Amplification products of primer *P3*; 5-8. Amplification products of primer *P2*; 9-12. Amplification products of primer *P1*.

图 1 山羊引物 *P1*、*P2* 和 *P3* 扩增区琼脂糖检测

Fig. 1 Agarose test results of primers *P1*, *P2* and *P3* in goats

2.2 SSCP 检测与测序

山羊 *FGF18* 基因不同外显子扩增区的 SSCP 检测结果显示,只在 Exon 5 区检测到 3 种带型,而在其 Exon 3 和 Exon 4 区只检测到 1 种带型(图 2),表

明 Exon 3 和 Exon 4 区无多态性。在山羊 *FGF18* 的 Exon 5 区检测到的 3 种带型,对应 3 种基因型 EE、FF 和 EF,由 E 和 F 2 个等位基因构成。

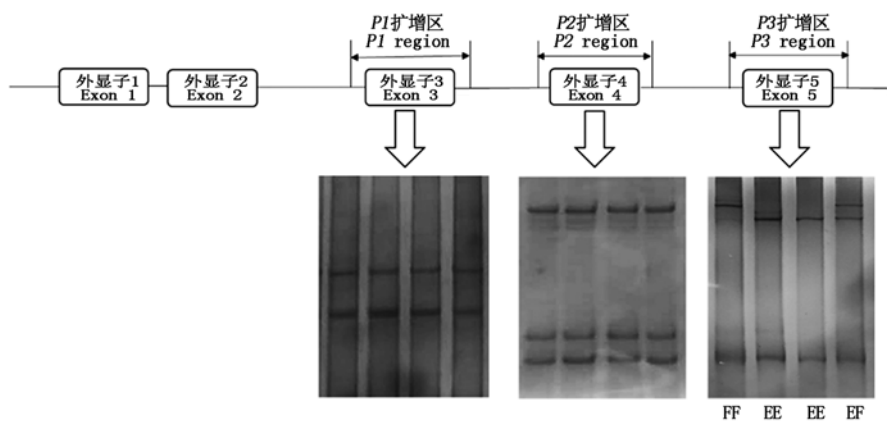


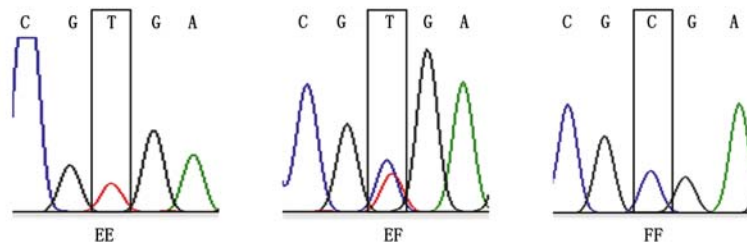
图 2 山羊 *FGF18* SSCP 检测

Fig. 2 SSCP test results of *FGF18* in goats

山羊 *FGF18* 基因的 Exon 5 区各基因型测序峰图和等位基因的序列比对结果见图 3, 4。结果显示,在山羊 *FGF18* 基因蛋白质编码区的 498 处碱基发生 T→C 的突变 (c. 498T > C)。氨基酸序列分析发现,该突变位点没有引起氨基酸种类的变化,属于同义突变。

2.3 遗传学分析

山羊 *FGF18* 基因 Exon 5 的基因型频率和等位基因频率见表 2。在 3 个山羊群体中,等位基因 E 均为优势等位基因。基因型在 3 个群体中的分布略有差异,陇东绒山羊、柴达木绒山羊和中卫山羊的优势基因型分别是 EF (46.42%)、EE (54.50%) 和 EF (48.00%)。

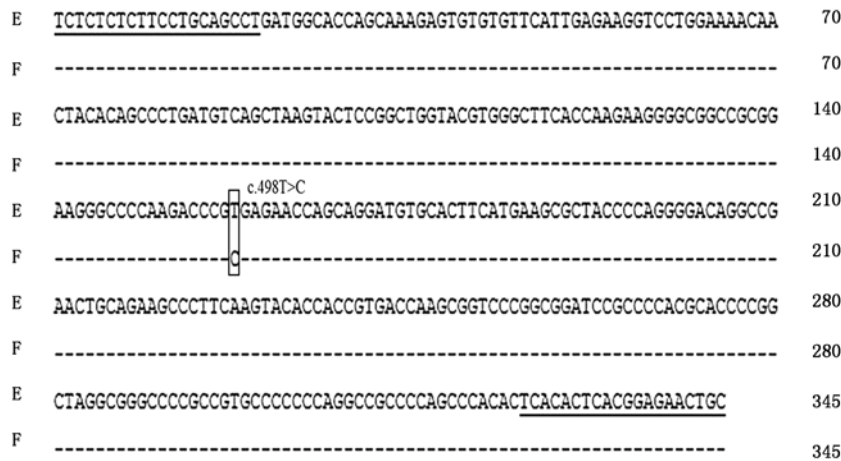


标有方框的区域表示核苷酸序列突变的区域。

The regions marked with boxes represent regions with nucleotide sequence mutations.

图 3 山羊 *FGF18* 基因 Exon 5 扩增区 3 种基因型的测序峰图

Fig. 3 Sequencing peaks of 3 genotypes in Exon 5 amplification region of goat *FGF18* gene



标有下划线处表示引物序列。

The underlined areas indicate the design area of primers.

图 4 山羊 *FGF18* 基因 Exon 5 扩增区序列比对

Fig. 4 Sequence alignment of Exon 5 amplification region of *FGF18* gene in goats

表 2 *FGF18* 基因 Exon 5 在 3 个山羊品种中的基因型频率和等位基因频率

Tab.2 Genotype frequency and allele frequency of Exon 5 of *FGF18* gene in three goat breeds

群体 Population	数量 Number	等位基因频率/% Allelic frequency		基因型频率/% Genotype frequency		
		E	F	EE	EF	FF
陇东绒山羊 Longdong Cashmere goat	293	68.60	31.40	45.39	46.42	8.19
柴达木绒山羊 Chaidamu Cashmere goat	110	70.91	29.09	54.50	32.70	12.70
中卫山羊 Zhongwei goat	50	60.00	40.00	36.00	48.00	16.00

陇东绒山羊、柴达木绒山羊和中卫山羊的 *FGF18* 基因的纯合度 (H_o)、杂合度 (H_e)、有效等位基因数 (N_e) 和多态信息含量 (PIC) 等遗传参数见表 3。陇东绒山羊、柴达木绒山羊和中卫山羊的 *FGF18* 基因 Exon 5 区的 PIC 值都处于 0.25 ~ 0.50,

均表现为中度多态。经 Hardy-Weinberg 平衡检验, *FGF18* 基因 Exon 5 区在 3 个山羊群体中都处于 Hardy-Weinberg 平衡 ($P > 0.05$), 说明 *FGF18* 基因 Exon 5 区在这 3 个山羊群体中都达到了遗传平衡。

表 3 *FGF18* 基因在 3 个山羊品种中的遗传多态参数和 Hardy-Weinberg 平衡检测

Tab.3 Genetic parameters and Hardy-Weinberg balance of *FGF18* gene in three goat breeds

群体 Population	遗传多态参数 Genetic polymorphism parameters				卡方 Chi-Square χ^2
	有效等位基因数 N_e	纯合度 H_o	杂合度 H_e	多态信息含量 PIC	
陇东绒山羊 Longdong Cashmere goat	1.76	0.54	0.46	0.34	1.68 ($P = 0.194$)
柴达木绒山羊 Chaidamu Cashmere goat	1.70	0.67	0.33	0.33	2.58 ($P = 0.108$)
中卫山羊 Zhongwei goat	1.92	0.52	0.48	0.36	0.01 ($P = 0.943$)

2.4 山羊 *FGF18* 不同基因型对陇东绒山羊羊绒性状的影响

从表 4 可知,FF 型山羊的产绒量和绒层高度显著

高于 EE 型和 EF 型山羊 ($P < 0.05$),EE 型和 EF 型山羊的产绒量和绒层高度没有显著差异 ($P > 0.05$)。各基因型山羊的羊绒纤维直径没有显著差异 ($P > 0.05$)。

表 4 山羊 *FGF18* 基因的不同基因型对陇东绒山羊羊绒性状的影响

Tab. 4 Effects of different *FGF18* genotypes on cashmere traits of Longdong cashmere goats

基因型 Genotype	数量/只 Number	产绒量/g Cashmere yield	羊绒纤维直径/ μm Cashmere diameter	绒层高度/cm Height of down layer
EE	133	415.634 \pm 4.207b	13.629 \pm 0.039a	4.229 \pm 0.047b
EF	136	409.886 \pm 4.172b	13.571 \pm 0.039a	4.209 \pm 0.046b
FF	24	437.880 \pm 8.484a	13.710 \pm 0.079a	4.414 \pm 0.094a

注:同列不同小写字母表示差异显著 ($P < 0.05$)。

Note: Different lowercase letters in the same column indicate significant differences ($P < 0.05$).

3 讨论与结论

FGFs 家族关于毛发方面的研究越来越被重视,已经有许多成员被发现与毛发的生长有关,如 *FGF1*、*FGF2*、*FGF5*、*FGF7*、*FGF18*、*FGF20*、*FGF22* 等 FGFs 家族成员均被发现存在于皮肤和毛囊细胞中表达,参与皮肤再生和毛发生长的过程^[13]。研究该家族成员在山羊中的表达调控、遗传变异等分子生物学内容,具有重要的理论和实践意义。

本研究首次研究了山羊 *FGF18* 基因第 3,4,5 外显子的突变情况,结果显示,在山羊 3 个扩增区域仅检测到一个突变位点 c.498T > C,表明该基因在这 3 个山羊品种中比较保守。有研究表明,*FGF18* 的基因在进化过程中高度保守^[14-15],核苷酸的变异程度较低,这与本试验结果相一致。*FGF18* 基因的保守可能与其功能有关,它参与了一系列重要的生命活动过程,如脑的发育、腺垂体的分化和增殖、骨骼生长发育和胚胎发育等^[16]。本研究结果表明,*FGF18* 基因 c.498T > C 位点在陇东绒山羊、柴达木绒山羊和中卫山羊中都符合 Hardy-Weinberg 平衡,说明经过了选择和进化,该位点在 3 个群体中都达到了遗传平衡。c.498T > C 位点对应的 3 种基因型在这 3 个山羊品种的分布存在差异,造成这种差异的原因有很多,比如其选育史、生活环境和品种特性等。本研究发现,*FGF18* 基因的变异能同时对产绒量和绒层高度产生显著影响,这与绒层高度和产绒量之间表型相关^[17] 相一致,2 个性状的表型相关系数是 0.490 ($0.3 < |r| \leq 0.7$),呈中度的正相关^[17],推测其变异可能通过影响其中一个性状而对另一个性状产生间接影响。目前,关于 *FGF18* 基因变异对毛绒性状的研究未见报道,但有研究表明,*FGF18* 基因能通过影响毛囊的周期来调节毛发的生长^[8,13]。毛囊周期大致分为 3 个阶段,生长期、退化期和静止期^[18],毛囊周期的变化会影响毛发的生长。Kawano 等^[13] 把 *FGF18* 蛋白皮下注射到 5 只毛囊处于静止期

的小鼠中,发现有 4 只小鼠的毛囊开始生长,说明 *FGF18* 能促进毛囊从静止期向再生长期的转变。Vandenabeele 等^[19] 研究发现,*FGF18* 蛋白的表达量在患有季节周期性侧面脱发的狗和正常狗中差异显著,表明 *FGF18* 基因与毛发的生长相关。以上研究都说明 *FGF18* 基因对毛发的生长起到重要的调控作用,提示其变异能对毛绒的性状产生一定影响。

虽然本研究在山羊 *FGF18* 外显子中发现的 c.498T > C 位点是同义突变,没有引起氨基酸的变化,但也可能对基因的功能产生影响。大量的研究结果表明,同义突变会从许多方面(基因剪接、mRNA 稳定性、折叠和翻译、蛋白质折叠和基于 miRNA 的表达调控等)影响基因的功能,与各种疾病存在一定的联系^[20]。*FGF18* 对羊绒性状的影响也可能是与 *FGF10* 等附近基因连锁造成的。山羊的 *FGF10* 和 *FGF18* 基因都位于同一条染色体上,并且 *FGF10* 基因也能调控毛囊的周期^[21]。

绒山羊产绒量、绒纤维直径、绒层高度是衡量生产性能的 3 个重要指标。育种中,在绒纤维直径保持不变的情况下,提高产绒量、增加绒层高度是十分必要的。产绒量是衡量山羊经济价值的重要指标,在绒山羊的鉴定和选种中起到指导作用。绒层高度也是山羊重要的经济性状,与产绒量联系紧密。在绒山羊生产中,产绒量和绒层高度提高是符合生产需求的。FF 型山羊的产绒量和绒层高度均高于其他基因型山羊,提示若以这 2 个性状为选育目标,应该提高群体中 FF 型山羊的比例。在 3 个山羊群体中,FF 型山羊的比例均是最低的,说明山羊 *FGF18* 基因 c.498T > C 变异位点受人工选育的程度较低。

本研究在陇东绒山羊、柴达木绒山羊和中卫山羊的第 3,4,5 外显子只检测到了一个突变位点 c.498T > C,该位点在这 3 个山羊群体中均呈中度多态,并且都符合 Hardy-Weinberg 平衡。在陇东绒山羊中,c.498T > C 位点对产绒量和绒层高度影响显著,提示若以这 2 个性状为选育目标,*FGF18* 基

因可以作为分子改良的候选基因。

参考文献:

- [1] 耿亚楠,张宏艳. *FGF23* 基因多态性与川崎病及其冠状动脉损伤的相关性[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1107-1111. doi:10.7499/j.issn.1008-8830.2015.10.018.
Geng Y N, Zhang H Y. Association of *FGF23* gene polymorphism with Kawasaki disease and coronary artery lesions [J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2015, 17(10): 1107-1111.
- [2] Ohta H, Itoh N. Roles of FGFs as adipokines in adipose tissue development, remodeling, and metabolism [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2014, 5(14): 18-22. doi:10.3389/fendo.2014.00018.
- [3] Marie P J. Fibroblast growth factor signaling controlling osteoblast differentiation [J]. *Gene*, 2003, 316(1): 23-32. doi:10.1016/S0378-1119(03)00748-0.
- [4] Ohbayashi N, Shibayama M, Kurotaki Y, Imanishi M, Fujimori T, Itoh N, Takada S. FGF18 is required for normal cell proliferation and differentiation during osteogenesis and chondrogenesis [J]. *Genes & Development*, 2002, 16(7): 870-879. doi:10.1101/gad.965702.
- [5] 吴瑜瑜. 甘肃超细毛羊胎儿发育中后期毛囊形态发生中 *Wnt10b*, β -*catenin* 及 *FGF18* 基因表达研究[D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2013.
Wu Y Y. *Wnt10b*, β -*catenin*, *FGF18* expression in hair follicle morphogenesis during late embryonic development in Gansu superfine wool sheep [D]. Lanzhou: Gansu Agricultural University, 2013.
- [6] 柳楠, 刘鲁梅, 程明, 刘开东, 于维敏, 刘积凤, 赵金山, 贺建宁. 敖汉细毛羊毛囊 *FGF10*, *FGF18* 和 *FGFR3* 基因差异表达的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2015, 46(3): 362-372. doi:10.11843/j.issn.0366-6964.2015.03.003.
Liu N, Liu L M, Cheng M, Liu K D, Yu W M, Liu J F, Zhao J S, He J N. Study on *FGF10*, *FGF18* and *FGFR3* gene differential expression in hair follicle of Aohan fine-wool sheep [J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2015, 46(3): 362-372.
- [7] Kimura-Ueki M, Oda Y, Oki J, Komi-Kuramochi A, Honda E, Asada M, Suzuki M, Imamura T. Hair cycle resting phase is regulated by cyclic epithelial FGF18 signaling [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2012, 132(5): 1338-1345. doi:10.1038/jid.2011.490.
- [8] 曹校瑞, 高淑媛, 牛姝, 程筋琪, 赫晓燕. 成纤维细胞生长因子 FGF11、13、18 对小鼠毛囊第一生长周期作用的研究[J]. 中国兽医杂志, 2019, 55(3): 33-38.
Cao X R, Gao S Y, Niu S, Cheng J Q, He X Y. Effects of fibroblast growth factors 11, 13 and 18 on the first growth cycle of hair follicles in mice [J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2019, 55(3): 33-38.
- [9] 程宏宇, 万伟东, 周小平, 刘小俊, 郭芳芳, 杨顺路, 崔毓桂, 刘嘉茵. 环境暴露和 *FGF18*、*FGFR1*、*FGF10* 和 *PVRL2* 等基因多态性与 NSCL/P 的关系[J]. 江苏医药, 2010, 36(20): 2361-2363. doi:10.19460/j.cnki.0253-3685.2010.20.001.
Cheng H Y, Wan W D, Zhou X P, Liu X J, Guo F F, Yang S L, Cui Y G, Liu J Y. Relationship of environmental exposure and gene polymorphisms of *FGF18*, *FGFR1*, *FGF10* and *PVRL2* with NSCL/P [J]. *Jiangsu Medical Journal*, 2010, 36(20): 2361-2363.
- [10] Zhao T Y, Zhao J J, Ma C, Wei J, Wei B, Liu J B. Evaluation of relationship between common variants in *FGF18* gene and knee osteoarthritis susceptibility [J]. *Archives of Medical Research*, 2020, 51(1): 76-81. doi:10.1016/j.arcmed.2019.12.007.
- [11] 王宁, 荣恩光, 闫晓红. 毛囊发育与毛发生产研究进展[J]. 东北农业大学学报, 2012, 43(9): 6-11. doi:10.19720/j.cnki.issn.1005-9369.2012.09.002.
Wang N, Rong E G, Yan X H. Research progress of hair follicle development and hair production [J]. *Journal of Northeast Agricultural University*, 2012, 43(9): 6-11.
- [12] Byun S O, Fang Q, Zhou H, Hickford J G H. An effective method for silver-staining DNA in large numbers of polyacrylamide gels [J]. *Analytical Biochemistry*, 2009, 385(1): 174-175. doi:10.1016/j.ab.2008.10.024.
- [13] Kawano M, Komi-Kuramochi A, Asada M, Suzuki M, Oki J, Jiang J, Imamura T. Comprehensive analysis of FGF and FGFR expression in skin: FGF18 is highly expressed in hair follicles and capable of inducing anagen from telogen stage hair follicles [J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2005, 124(5): 877-885. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23693.x.
- [14] Hu C T, Qiu W R, Wang Y P, Hill D, Ring B D, Scull S, Bolon B, DeRose M, Luethy R, Simonet W S, Arakawa T, Danilenko D M. FGF-18, a novel member of the fibroblast growth factor family, stimulates hepatic and intestinal proliferation [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1998, 18(10): 6063-6074. doi:10.1128/MCB.18.10.6063.
- [15] 田枫, 崔燕, 潘阳阳, 魏博, 禹尧, 余四九. 牦牛 *FGF18* 基因的克隆及其在子宫中表达水平的检测[J]. 中国兽医科学, 2014, 44(5): 532-537. doi:10.16656/j.issn.1673-4696.2014.05.017.
Tian F, Cui Y, Pan Y Y, Wei B, Yu Y, Yu S J. Cloning of *Bos grunniens FGF18* gene and detection of its expression profile in the uterus of yak [J]. *Chinese Veterinary Science*, 2014, 44(5): 532-537.
- [16] 翟凤, 吴美玉, 程继亮, 黄金枝, 李校莹, 姜潮. FGF18 在脊椎动物胚胎发育中的表达和调控作用[J]. 安徽农业科学, 2016, 44(12): 130-132. doi:10.13989/j.cnki.0517-6611.2016.12.041.
Zhai F, Wu M Y, Cheng J L, Huang J Z, Li X K, Jiang C. Expression and regulatory role of fibroblast growth factor 18 on embryonic development in vertebrates [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2016, 44(12): 130-132.
- [17] Wang J Q, Che L J, Hickford J G H, Zhou H T, Hao Z Y, Luo Y Z, Hu J, Liu X, Li S B. Identification of the caprine Keratin-Associated Protein 20-2 (KAP20-2) gene and its effect on cashmere traits [J]. *Genes*, 2017, 8(11): 328. doi:10.3390/genes8110328.
- [18] Morgan B A. The dermal papilla: an instructive niche for epithelial stem and progenitor cells in development and regeneration of the hair follicle [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 4(7): 015180. doi:10.1101/cshperspect.a015180.
- [19] Vandenabeele S, Daminet S, Van H L, Farver T, Cock D E. Comparison of FGF18 protein concentration in normal canine hair follicles versus dogs with seasonal recurrent flank alopecia [J]. *Veterinary Dermatology*, 2010, 21(2): 209-213. doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00835.x.
- [20] Gotea V, Gartner J J, Qutob N, Elnitshi L, Samuels Y. The functional relevance of somatic synonymous mutations in melanoma and other cancers [J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2015, 28(6): 673-684. doi:10.1111/pcmr.12413.
- [21] 牛姝, 程筋琪, 高淑媛, 曹校瑞, 吴晋强, 陆娜, 闫瑞琴, 赫晓燕. FGF7 亚家族在小鼠毛囊第一生长周期的表达[J]. 畜牧兽医学报, 2018, 49(3): 515-524. doi:10.11843/j.issn.0366-6964.2018.03.007.
Niu S, Cheng J Q, Gao S Y, Cao X R, Wu J Q, Lu N, Yan R Q, He X Y. Expression profile of fibroblast growth factor 7 sub-family in the first hair follicle cycle of mice skin [J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*, 2018, 49(3): 515-524.