

# 哺乳动物毛囊周期性生长调控机制的研究进展

张 稳, 刘罗兰, 冯登侦, 李新海\*

(宁夏大学 农学院, 中国宁夏 银川 750021)

**摘要:** 毛囊是哺乳动物特有的皮肤附属器官, 循环经历着生长期、退行期和休止期, 每个时期都受一系列基因及其他相关因子的调控。目前, 关于毛囊生长发育及调控机制的研究取得了较大的进展, 尤其是在毛囊干细胞的活化、增殖、分化方面。本文简要介绍了毛囊的周期性生长过程, 概括了褪黑素及毛囊相关基因和信号通路在毛囊上的研究进展, 阐述了非编码RNA和其他相关蛋白质/细胞对毛囊周期性生长的调控机制, 期望能够为构建毛囊生长发育的分子调控网络及深入探讨毛囊周期性生长的调控机制提供借鉴, 为利用现代分子生物技术改善毛用动物绒/毛的品质提供理论依据。

**关键词:** 毛囊; 周期性生长; 毛囊干细胞(HFSC); 褪黑素; 非编码RNA; T细胞

中图分类号: Q955, S826

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2021)03-0240-09

## Advances in Regulatory Mechanisms of Mammalian Hair Follicle Periodic Growth

ZHANG Wen, LIU Luo-lan, FENG Deng-zhen, LI Xin-hai\*

(School of Agriculture, Ningxia University, Yinchuan 750021, Ningxia, China)

**Abstract:** The hair follicle is a particular skin appendage organ of mammals and undergoes the cycle of anagen, catagen, and telogen, which is regulated by a series of genes and other related factors. Now, great progress has been achieved in research on the growth, development and regulation mechanisms of hair follicles, especially activation, proliferation and differentiation of hair follicle stem cells. Herein, the periodic growth of hair follicles was introduced, and the research progresses of melatonin, hair follicle-related genes and signaling pathways were summarized. The regulation mechanisms of non-coding RNA and other related proteins/cells involved in hair follicle periodic growth were also concluded. The review provides reference for constructing molecular regulatory network of hair follicle growth and development and for further studying regulation mechanisms of periodic hair follicle growth. It also provides theoretical basis for using modern molecular biotechnology to improve the quality of animal wool/hair.

**Key words:** hair follicle; periodic growth; hair follicle stem cell (HFSC); melatonin; non-coding RNA; T cells  
(*Life Science Research*, 2021, 25(3): 240-248)

毛发是哺乳动物皮肤的衍生物, 由凹陷于皮肤真皮层的毛囊产生, 具有冷热隔离、物理保护、社交互动及感官感应等诸多生物学功能<sup>[1]</sup>, 是毛用动物的重要经济性状, 其产量和质量直接影响着养殖户的经济效益。毛囊作为产生毛发的基本单位, 其周期性生长对毛纤维的发生、生长、脱落及

再生具有关键作用。现已发现毛囊的生长发育受内分泌激素褪黑素以及一系列基因和信号通路如Wnt/ $\beta$ -catenin、骨形态发生蛋白质(bone morphogenetic protein, BMP)、成纤维细胞生长因子5 (fibroblast growth factor 5, FGF5)的调控。随着高通量测序技术的应用普及, 许多研究转向非编码RNA

收稿日期: 2020-03-06; 修回日期: 2020-05-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31960650); 宁夏回族自治区农业育种专项《宁夏优质肉羊新品种(系)》(nxnyyz20150101)

作者简介: 张稳(1995—), 女, 江苏徐州人, 硕士研究生; \*通信作者: 李新海(1979—), 男, 山东潍坊人, 博士, 宁夏大学副教授, 主要从事动物遗传育种与繁殖方向的研究, E-mail: zhumei185@163.com。

对毛囊周期性生长的调控, 目前已有一些关于微RNA (microRNA, miRNA) 及长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在毛囊生长期、退行期、休止期差异表达及靶基因调控的研究。此外, 近期研究显示毛囊的生长发育及周期性活动还涉及糖酵解酶、胶原蛋白、干细胞及免疫 T 细胞。本文简要描述了毛囊的周期性生长活动, 论述了褪黑素在毛囊生长发育中的作用以及调控毛囊周期性生长的基因及信号通路、非编码 RNA 和其他毛囊生长发育相关的蛋白质/细胞, 以期为全面揭示毛囊周期性生长的调控机制、提高毛用经济动物绒毛的产量和质量以及治疗人类毛囊疾病等提供参考。

## 1 毛囊的周期性生长

毛囊是哺乳动物皮肤特殊的附属器官, 位于皮肤的真皮层。毛囊发生于哺乳动物胚胎期, 主要依赖于真皮细胞和上皮细胞之间传递的一系列信号分子<sup>[2-3]</sup>。不同哺乳动物的毛囊形态千差万别, 但都具有毛球、毛干、内根鞘、外根鞘等基本结构(图 1)<sup>[4]</sup>。依照形成时间与结构功能特点, 毛囊可分为初级毛囊(primary follicle, PF)和次级毛囊(secondary follicle, SF)。初级毛囊由上皮细胞和真皮层细胞分化发育形成, 次级毛囊由发育中的初级毛囊分化而来<sup>[5-6]</sup>。

哺乳动物毛囊呈周期性生长, 毛囊循环经历

着生长期、退行期、休止期, 各个时期的形态变化存在很大差别<sup>[7]</sup>(图 1), 这一重要生理特征与毛囊干细胞(hair follicle stem cell, HFSC)周期性的生长、增殖、分化及真皮乳头细胞与上皮细胞之间的信号互作密切相关<sup>[8-9]</sup>。以内蒙古绒山羊为例, 其初级毛囊周期性变化不明显, 但次级毛囊具有明显的季节性周期变化。在生长期, 毛囊底端真皮乳头细胞发出的增殖信号诱导毛母质细胞快速增殖分化并向真皮层延伸形成毛干和内根鞘<sup>[10-11]</sup>, 毛囊形态结构处于动态平衡。随后, 真皮区域的毛囊可再生部位的毛母质细胞增殖减少, 毛球发生萎缩, 毛干停止分化并形成杵状毛发, 进入退行期。接着, 毛囊进入细胞活动程度最低的休止期<sup>[12]</sup>。在休止期末期, 毛球开始再生, HFSC 分化并进行增殖, 毛囊再生部分进行重建, 进入下一轮的生长期。此时杵状毛干会因新毛干的产生被顶出皮肤表层, 直至脱落。不同哺乳动物毛囊周期性生长的 3 个时期的持续时间长短不同, 表 1 对几种哺乳动物毛囊生长不同时期的持续时间进行了概括<sup>[13-16]</sup>。

## 2 毛囊周期性生长的调控机制

毛囊的周期性生长是在一个极其复杂的调控网络下进行的, 由一系列调控因子共同参与, 包括褪黑素、毛囊生长发育相关的基因及信号通路、非编码 RNA 和毛囊细胞活动相关的一些蛋白质/

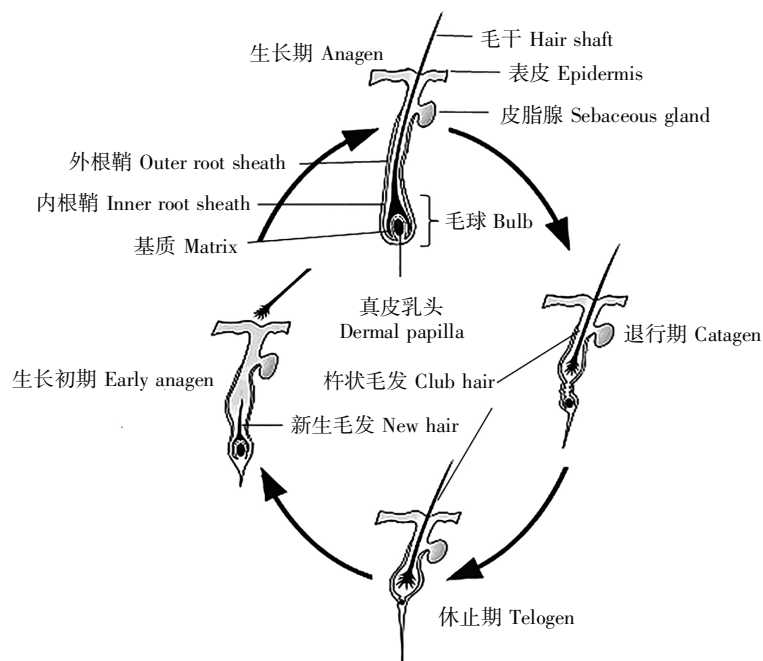


图 1 毛囊组织结构及生长周期<sup>[4,7]</sup>

Fig.1 Structure and periodic growth of hair follicles<sup>[4,7]</sup>

表1 不同哺乳动物毛囊生长周期不同阶段的持续时间  
Table 1 Duration of different stages of hair follicles in different mammals

Stages	Species				
	Homo sapiens	Mice (after birth)	Qinghai Tibetan sheep	Inner Mongolia cashmere goat	Hexi cashmere goat
Anagen	3~4 years	1~2 d	6 months (May~October)	8 months (May~December)	4 months (May~August)
Catagen	3 months	13~25 d	3 months (November~January)	1 months (January)	2 months (November~December)
Telogen	3 months	26~40 d	3 months (February~May)	3 months (February~April)	3 months (January~February)

细胞等。

## 2.1 褪黑素与毛囊生长发育

褪黑素是主要由松果体和视网膜分泌的一种高度保守的吲哚类激素<sup>[17]</sup>,在哺乳动物皮肤中也能合成和代谢<sup>[18-20]</sup>,广泛存在于多种动植物组织和器官内,通过与其受体 MTR (melatonin receptor)结合发挥着重要的生物学作用。研究发现,褪黑素在调节不同哺乳动物皮毛生长中发挥重要作用(表 2)<sup>[21-26]</sup>。早在 1969 年, Rust 等<sup>[21]</sup>在使用外源褪黑素促使白鼬过早成熟、诱导蜕皮时就发现了褪黑素在动物季节性换毛中的重要作用。Allain 等<sup>[27]</sup>在给成年雌貂埋植或者口服褪黑素时发现,其毛囊数目和毛产量大大增加,人们在獭兔<sup>[28]</sup>和内蒙古绒山羊<sup>[29-30]</sup>的研究中得到类似结果。Frank 等<sup>[31]</sup>发现,经褪黑素治疗的脱毛博美犬在数月后出现了毛发再生和增多,说明褪黑素能够促进哺乳动物毛发生长、毛囊密度增加以及诱导毛发再生。针对济宁青山羊的研究报道, *MTR-1A* 在大猾皮中的表达水平极显著高于其在胚胎期、小猾皮、成年羊背部皮肤中的表达水平,说明 *MTR-1A* 在促进初级毛囊毛纤维生长和次级毛囊发育起始阶段起正向作用<sup>[32]</sup>。由此可见,褪黑素在多种哺乳动物毛皮生长中具有正向调控作用,将其科学应用到毛皮用经济动物的养殖中,有可能带来可观的经济收益。

研究报道,埋植褪黑素能够缩短内蒙古绒山羊次级毛囊的生长周期,促进绒毛生长,提高绒毛产量,并推迟脱绒时间,但对初级毛囊生长周期和粗毛长度无显著影响<sup>[33]</sup>,这与常子丽<sup>[34]</sup>在内

蒙古绒山羊中的研究结果以及黄冬维等<sup>[35]</sup>在长毛兔上的研究结果具有一致性。此外,埋植褪黑素使 *Wnt10b* 在次级毛囊外根鞘和连接组织鞘中的表达提前 1~2 个月,进而使新绒毛的生长提前<sup>[33]</sup>。付绍印等<sup>[36]</sup>发现,在绒毛兴盛前期(6 月份)埋植褪黑素下调了 miR-203、miR-205、miR-96、miR-183、miR-199a 的表达,并提前诱发了绒毛的二次生长,其中 miR-96 的下调能够提高毛囊细胞活性,抑制毛囊细胞凋亡,推测褪黑素与转录后调控因子 miRNAs 相互联系,共同作用于皮肤毛囊生长周期,影响绒毛生长。Notch 信号通路是已知的能够调节 HFSC 生长分化和增殖的通路,该通路受到 *Numb*、*Deltex* 等基因的调控。张宁宁<sup>[37]</sup>发现,不同浓度的褪黑素均能影响 HFSC 以及 Notch 信号通路相关基因 *Notch1*、*Hes-1*、*Numb* 和 *Deltex* 的表达趋势,推测褪黑素可能与 Notch 通路相关基因相互作用影响 HFSC 的活动,从而调节毛囊生长周期。此外,Ge 等<sup>[38]</sup>通过对褪黑素处理的陕北绒山羊背部皮肤次生毛囊干细胞(gSHFSC)进行 lncRNA 测序发现,褪黑素的介导影响了黏着斑和胞外基质受体通路相关的基因,促进了毛囊的生长;其中 lncRNA TCONS\_00255106 和 TCONS\_00206163 分别靶向影响了毛囊相关基因 *COL4A2* 和 *THBS2* 的表达趋势,推测褪黑素能够影响毛囊形态发生相关基因,并通过 lncRNA 调控靶基因表达,影响 HFSC 自我更新。Jin 等<sup>[39]</sup>通过体外培养不同浓度、不同时间褪黑素处理的辽宁绒山羊成纤维细胞以及测序分析各组细胞中 lncRNA 和 mRNA

表2 褪黑素在不同哺乳动物皮毛生长中的作用  
Table 2 The role of melatonin in the fur growth of different mammals

Species	Effects
Weasel	Induction of molting <sup>[21]</sup>
Red deer	Premature molting of summer pelage <sup>[22]</sup>
Soay rams	Stimulation of molting <sup>[23]</sup>
Cashmere goat	Increase of growth initializing activity of secondary hair follicles in spring time <sup>[24]</sup>
New Zealand goat	Induction of pro-anagen <sup>[25]</sup>
Mink	Promoting formation of first winter coat and subsequent summer coats <sup>[26]</sup>

的差异表达发现, 0.2 g/L 褪黑素处理 72 h 对羊绒生长最有利, 且褪黑素通过上调 lncRNAMTC 的表达促进成纤维细胞增殖, 其过表达激活了具有相同促进作用的核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号, 推测褪黑素通过提高 lncRNAMTC 的表达激活 NF- $\kappa$ B 信号, 从而控制毛囊生长发育和毛发生长。由此可知, 褪黑素并不是单独影响毛发生长的, 它通过与相关调控因子互作, 共同调节动物毛发生长, 但其作用机制仍不明确, 有待进一步研究。总的来讲, 多角度联合探索褪黑素在动物皮毛中的作用机制有助于更好地理解影响动物毛皮品质的因素, 为生产实践提供理论基础。

## 2.2 毛囊生长发育相关的信号通路

近年来, 关于毛囊生长发育调控信号通路的研究越来越多, 尤其是 Wnt/ $\beta$ -catenin、BMP 和 FGF5 信号通路。Huelsenken 等<sup>[40]</sup>发现, 表皮中  $\beta$ -catenin 基因发生突变会导致小鼠毛囊基板形成受阻; 即使在毛囊初次形成后敲除  $\beta$ -catenin 基因, 在一次生长周期后毛囊仍会出现生长缺失。与该结果类似, Tao 等<sup>[41]</sup>发现敲除小鼠毛囊真皮乳头中的  $\beta$ -catenin 基因导致毛母质细胞凋亡, 毛囊提前进入退行期, 且激活真皮层的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号能够调控 HFSC 的毛发诱导能力并诱发皮肤的纤维化, 与下游的 BMP 及 FGF 等信号通路交互调控异位毛囊的发生。马森<sup>[42]</sup>发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的上游基因 *Wnt3*、 $\beta$ -catenin 和 *Tef3* 等的表达在陕北绒山羊毛囊生长前期缓慢上调, 在生长旺盛期达到最高, 并在退行期至休止期逐渐下降。这些研究说明, Wnt/ $\beta$ -catenin 在毛囊生长过程中起到正向调控作用, 能够促进毛囊生长初期基板形成、激活 HFSC, 使毛囊进入生长期(毛囊再生阶段)。相关研究显示, Wnt/ $\beta$ -catenin 下游信号中表达于表皮层的 *BMP2* 和真皮层的 *BMP4*、*BMP7* 在毛囊形成初期抑制基板的形成<sup>[43]</sup>, 且当 *BMP2* 基因表达于小鼠皮下脂肪和真皮层时, 其在休止期早期的表达水平较高, 而末期没有表达<sup>[44]</sup>。Song 等<sup>[45]</sup>通过 qRT-PCR 和 Western-blot 实验发现, *BMP2* 基因和 *BMPR-1A* (*BMP I* 型受体) 基因在牦牛皮肤毛囊休止期的表达量水平高, 而 BMP 的拮抗剂 Noggin 在生长期前期和中期的表达水平显著高于休止期。Noggin 通过抑制 BMP 信号促进毛囊生长, 当位于毛囊真皮凝聚物中的 Noggin 过量表达时, 真皮层中 BMP 抑制 Wnt 信号的抑制环境消失, 从而促进 HFSC 的活化, 使

毛囊进入下一轮周期的生长期<sup>[45-46]</sup>。这些结果表明, BMP 和 Noggin 在毛囊周期中的表达具有时空差异性, 可作为毛囊休止期的标记信号。需要指出的是, 相关研究对 0~6 周龄不同时期水貂皮肤组织内的 *BMP2* 表达水平进行了分析, 发现在水貂不同周龄皮肤中 *BMP2* 表达较为稳定, 推测 *BMP2* 对 0~6 周龄水貂毛囊发育无直接影响<sup>[47]</sup>。这说明 *BMP2* 在不同物种毛囊发育时期中的作用存在差异。同样能够抑制毛囊生长的 FGF5 蛋白是迄今已知的最强劲的促进毛囊从生长期向退行期转化并进入休止期的调控因子。Higgins 等<sup>[48]</sup>利用重组 *FGF5* 基因处理人皮肤毛囊, 发现其在 2~4 d 后提前进入退行期, 而对照组毛囊则在 5~7 d 进入退行期, 提示 *FGF5* 基因能够启动毛囊退行期, 抑制毛发生长。研究显示, *FGF5* 基因突变会引起猫和狗的毛发长度发生改变<sup>[49-50]</sup>, 这与梁东<sup>[51]</sup>发现的水貂绒毛长度与 *FGF5* 基因表达水平呈负相关的结果一致。*FGF5* 基因过表达会增加 *BMP4* mRNA 的表达, 从而抑制 Noggin 表达, 导致毛发生长受到抑制<sup>[52]</sup>, 这说明 FGF5 与 BMP 信号互作, 共同抑制毛囊的生长期活动。有意思的是, 赵德超等<sup>[53]</sup>研究发现埋植褪黑素会提高 *FGF5* 基因的表达, 导致绒山羊毛囊生长期提前, 促进绒山羊羊绒的生长, 这与 He<sup>[52]</sup>、Higgins<sup>[48]</sup>等的研究结果不一致, 说明 FGF5 在不同物种和不同处理条件下对毛囊的生长调控作用存在差异, 其具体作用机制需要进一步探究。

除此之外, TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )、Notch、SHH (sonic hedgehog) 等信号通路也都在毛囊的生长发育过程中起重要作用。各信号通路相互协调, 共同参与毛囊的生长发育。这些相关研究可为人为调控毛用经济动物的毛囊生长周期从而提高绒、毛产量和质量提供理论与实验基础。

## 2.2 非编码 RNA 对毛囊生长发育的调控

### 2.2.1 miRNA 调控毛囊生长发育

miRNA 是一类长度为 20~24 nt 的内源性非编码 RNA 分子, 在多种真核生物中均有分布<sup>[54]</sup>。已知的 miRNA 生物学功能有调控胚胎发生、器官分化、个体发育<sup>[55]</sup>以及多个信号通路、代谢过程<sup>[56]</sup>等。近年来研究发现, miRNA 参与哺乳动物毛囊的生长发育, 而且关于 miRNA 参与小鼠、绵羊、山羊等哺乳动物皮肤毛囊发育和周期性生长的报道越来越多。

Yi 等<sup>[57]</sup>首次描述了 miRNA 在皮肤中的特征,

并证明其在胚胎发育过程中参与单层上皮多能干细胞分化形成表皮及其附属物的生物学过程。研究报道, miRNA 成熟所需的酶基因(*Dicer* 基因)被敲除后, 发育中的毛囊细胞发生非正常的凸起, 出现毛囊形态的异常<sup>[57]</sup>, 说明 miRNA 参与构建毛囊细胞形态。Liu 等<sup>[58]</sup>发现, miR-195 可能通过靶向调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路中的 *SMAD2* (*mothers against decapentaplegic homolog 2*) 和 *FZD6* (*Frizzled 6*) 基因而在毛囊发生初期促进毛囊生长。相关研究利用测序技术分析了中国内蒙古绒山羊皮肤毛囊 3 个生长时期的 miRNA, 得到生长期、退行期、休止期特异表达的 miRNA 分别为 15 个、8 个和 7 个, 说明差异表达的 miRNA 可能通过调节毛囊细胞活动影响毛囊周期, 其在毛囊时期的转换过程中可能发挥重要作用<sup>[59]</sup>。这有利于筛选鉴定毛囊生长阶段的 miRNA 分子标记。同时, 通过人为干预相关 miRNA 调控靶基因的表达调节毛囊生长进程, 可在一定程度上避免季节因素对毛囊生长周期的影响, 从而得到高产高质的绒、毛。

### 2.2.2 lncRNA 调控毛囊生长发育

lncRNA 是一类长度超过 200 nt 且本身不具有编码能力的非编码 RNA<sup>[60]</sup>。研究发现, lncRNA 在表观遗传水平(如基因组印记、染色质修饰、剂量补偿效应)、转录及转录后水平、核内运输等重要过程发挥调控作用<sup>[61-63]</sup>。随着高通量测序技术的发展, lncRNA 在毛囊生长发育中的研究也已获得一定成果, 其中关于绒山羊皮肤毛囊的研究颇多。

研究证明, 相关 lncRNA 在绒山羊毛囊周期性生长过程的表达具有时间特异性。针对陕北绒山羊皮肤毛囊周期性生长的 lncRNA 的研究发现, 198 个 lncRNA 在生长期和休止期差异表达。其中, lnc\_00092、lnc\_000183、lnc\_000406 和 lnc\_000559 为休止期特异表达的 lncRNA; lnc\_000173 为生长期特异表达的 lncRNA, 可作为生长时期鉴定的标记 lncRNA<sup>[64]</sup>。Bai 等<sup>[65]</sup>通过研究辽宁绒山羊次级毛囊生长期和休止期的转录模式发现, 6 种已知的 lncRNA (lncRNA-599618, -599556, -599554, -599547, -599531 和 -599509) 在生长初期的表达显著高于休止期, 且均在毛囊生长期的 Wnt 信号通路中高表达, 而 4 种已知的 lncRNA (lncRNA-599528, -599518, -599511 和 -599497) 在休止期的表达显著高于生长期, 这说明生长期高表达的 6 种 lncRNA 可能与 Wnt 信号协同作用, 促进毛囊基板形成及 HFSC 的激活、分化和增殖, 从而促进

绒毛纤维生长, 而休止期高表达的 lncRNA 可能参与抑制 HFSC 的分化, 从而使毛囊处于休眠状态。这些结果为进一步揭示 lncRNA 在其他哺乳动物皮肤毛囊中的周期转换机制提供了借鉴。

研究发现, lncRNA 可通过调节下游靶基因的表达调控毛囊的生长发育。Zhou 等<sup>[66]</sup>利用多组学方法, 通过顺式和反式调节研究了 lncRNA 的靶基因, 发现角蛋白基因和角蛋白相关基因 *KRT38*、*KRT4*、*KRTAP15-1*、*KRTAP13-1* 及 *KRTAP3-1* 在毛囊生长期的表达高于退行期, 而 *KRT2*、*KRTDAP*、*KRT77* 和 *KRT80* 则相反, 推测 lncRNA 通过靶向调控毛囊相关角蛋白影响毛囊生长周期进程。Si 等<sup>[67]</sup>通过细胞转染实验发现, PlncRNA-1 转染会显著促进 HFSC 的细胞周期、增殖和分化, 且引起 *TGF- $\beta$ 1*、*Wnt3* 和  $\beta$ -catenin 基因表达的上调。此外, *TGF- $\beta$ 1* 的抑制剂会导致 HFSC 中 Wnt 和  $\beta$ -catenin 的表达水平降低, 并抑制 HF-SC 的细胞周期, 降低由 PlncRNA-1 转染诱导的细胞周期的加速。这一结果说明 PlncRNA-1 可通过 *TGF- $\beta$ 1* 基因介导的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调节 HFSC 的细胞周期, 影响其增殖和分化。Cai 等<sup>[68]</sup>发现, lncRNA5322 转染后通过上调 PI3K/Akt 信号促进 miR-21 表达, 并诱导 HFSC 的增殖和分化, 其中 miR-21 是 lncRNA5322 在 HFSC 分化时的直接靶标, 提示 miRNA 与 lncRNA 协同作用促进毛囊生长。

此外, 上文也提到 lncRNA 能通过调控基因的靶向表达, 或通过褪黑素介导, 调节毛囊生长周期的活动。而且, 有研究证实 lncRNA 在毛囊真皮乳头细胞的分化、真皮凝聚物和毛囊基板的形成及 HFSC 的增殖与分化中有重要的作用, 是次级毛囊发生时的必需因素<sup>[69]</sup>。由此可见, lncRNA 在毛囊生长发育中发挥重要作用, 并通过参与调控毛囊生长相关基因的表达、与多种信号通路互作以及褪黑素的介导发挥生物学功能。因此, 通过高通量测序技术、生物信息学手段及分子实验技术分析 lncRNA 在毛囊生长发育过程中的作用机制并构建其与其他相关调控的互作网络, 对了解毛囊生长发育的分子机理尤为重要。

## 2.3 毛囊生长发育相关的其他蛋白质/细胞

### 2.3.1 XVII 型胶原蛋白

XVII 型胶原蛋白是半桥粒的主要成分之一, 由 *COL17A1* 基因编码, 因此也被称为 COL17A1 蛋白。已有研究证实, COL17A1 蛋白参与维持

HFSC 的自我更新<sup>[70]</sup>。Matsumura 等<sup>[71]</sup>以小鼠为研究对象发现, 过表达 COL17A1 蛋白的年老小鼠仅有较少毛囊发生萎缩, 且脱毛现象减轻, HFSC 活性高, 而正常表达 COL17A1 蛋白的年老小鼠的毛囊大面积萎缩且脱毛严重, HFSC 活性低, 同时皮肤弹性变差。这说明在 COL17A1 蛋白的介导下毛囊中 HFSC 的老化情况得到抑制, 从而有助于减少脱发和皮肤衰老。这一发现对治疗人类脱发和延缓皮肤衰老具有重要意义。Liu 等<sup>[72]</sup>发现 COL17A1 蛋白表达水平的高低会影响上皮干细胞的生存能力, 高表达 COL17A1 的表皮干细胞竞争力强, 并可加快毛囊的生长发育及生长周期的更替。这些研究说明 COL17A1 蛋白的表达会影响毛囊细胞的生存能力, 从而影响毛囊周期进程。这为人工参与并调控人以及皮毛用动物(如水貂、长毛兔、绒山羊)的毛囊生长周期提供了新的实验方向, 可能有助于解决人类脱发问题以及获得高产高质的皮毛商品。

### 2.3.2 乳酸脱氢酶

乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)是一种能够催化 NADH 依赖性丙酮酸还原成乳酸和 NAD<sup>+</sup> 依赖性乳酸氧化成丙酮酸的糖酵解酶, 其能够促进 HFSC 活化, 而 HFSC 的活化和增殖是促进毛囊周期更新的先决条件<sup>[73-74]</sup>。Flores 等<sup>[74]</sup>以小鼠为研究对象, 通过酶比色法发现, LDH 在 HFSC 中的活性明显比在其他皮肤细胞中高, 且在 HFSC 大量富集。当 LDH 缺乏时, HFSC 无法被激活; 相反, 当促进乳酸产生时, HFSC 被快速激活, 毛囊进入新的循环周期, 推测乳酸的产生是 HFSC 激活的关键因素, 影响毛囊周期的更替。该结果有助于进一步探究 HFSC 活动对毛囊周期性生长的调控机制。

### 2.3.3 调节性 T 细胞

调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)是一类与机体免疫抑制相关的 T 细胞亚群, 在维持机体免疫稳态、肿瘤免疫、移植耐受等方面具有重要的调节功能<sup>[75]</sup>。小鼠和人类皮肤组织中都含有大量的 Tregs<sup>[76-77]</sup>, 且皮肤中的 Tregs 在毛囊附近富集<sup>[76, 78]</sup>, 能够促进毛囊休止期向生长期的转换。Ali 等<sup>[79]</sup>通过 RNA-seq 发现, 缺乏 Tregs 的小鼠 HFSC 中与细胞增殖相关的基因比 Tregs 丰富的对照组明显减少, 这说明 Tregs 可通过促进细胞增殖基因的表达加快 HFSC 的激活和分化, 使得毛囊生长期提前, 从而提高绒、毛的产量。以上结果从免

疫 T 细胞的角度揭示了 HFSC 的活动规律, 但其与相关基因的互作机制仍需进一步探究。

上述结果说明毛囊的周期性生长过程涉及到许多蛋白质/细胞, 它们通过直接或间接的相互作用影响毛囊细胞的生长活动, 尤其是 HFSC, 从而调控毛囊的生长周期。虽然一些关于毛囊周期性生长的新研究在糖酵解酶和免疫细胞方面已经有所突破, 但它们大多集中在对 HFSC 活动的影响上, 具体的调控机制有待进一步探究。另外, 目前相关研究多是在小鼠中进行的, 考虑到物种间毛囊生长发育的差异性, 在人、绒山羊、兔子、水貂等哺乳动物中的研究仍需要继续推进。

## 3 结语与展望

毛发作为哺乳动物皮肤的重要衍生物, 是羊、兔、水貂等哺乳动物的重要经济性状, 具有重要的研究意义。毛囊作为产生毛发的微小器官, 其周期性生长主要受到褪黑素的节律调节。此外, miRNA、lncRNA、胶原蛋白、糖酵解酶及 T 细胞等众多因素也参与其调控, 各因子之间通过促进、抑制或间接靶向等作用调控毛囊生长发育。近年来, 褪黑素、相关基因及信号通路在哺乳动物毛囊周期性生长上的研究成果颇丰, 但从非编码 RNA 靶向基因调控、非编码 RNA-mRNA 调控网络构建、代谢途径和免疫反应角度研究毛囊生长发育的报道较少, 其具体调控机制仍需进一步挖掘。由于 HFSC 是毛囊生长周期更替的关键因素, 对毛囊再生意义非凡, 因此深入研究 HFSC 的激活机制有重要意义。其中, 从基因互作、乳酸代谢途径及免疫反应等角度全方位揭示哺乳动物 HFSC 的活化机制亟待进行。

高通量测序技术的飞速发展为进一步解析哺乳动物毛囊生长发育的分子调控机制提供了有利工具。利用转录组技术进一步深入探究毛囊周期性生长转录水平上的分子调控机制; 结合多组学技术分析并构建转录后水平调控模式; 通过细胞水平和活体验证来全方位解析毛囊生长发育规律, 并将其应用到生产实践中, 可为进一步改善兔、绒山羊、水貂等毛用哺乳动物的毛皮品质提供科学的理论指导和研究方向。

## 参考文献(References):

- [1] MURRAY P J. Understanding hair follicle cycling[J]. Current Opinion in Genetics & Development, 2012, 22(6): 607-612.

- [2] RISHIKAYSH P, DEV K, DIAZ D, *et al.* Signaling involved in hair follicle morphogenesis and development[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(1): 1647–1670.
- [3] MILLAR S E. Molecular mechanisms regulating hair follicle development[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2002, 118(2): 216–225.
- [4] 张燕军, 尹俊, 李金泉, 等. 内蒙古阿尔巴斯绒山羊毛囊结构及形态发生过程研究[J]. *中国农业科学*(ZHANG Yan-jun, YIN Jun, LI Jin-quan, *et al.* Study on hair follicle structure and morphogenesis of the Inner Mongolian Arbas cashmere goat[J]. *Scientia Agricultura Sinica*), 2007, 40(5): 1017–1023.
- [5] 奈日乐. 内蒙绒山羊皮肤毛囊周期性生长及波形蛋白的作用机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学(NAI Ri-le. Mechanism Analysis of Vimentin and Periodic Growth of Hair Follicle in Inner Mongolia Cashmere Goat[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University), 2018.
- [6] 张燕军, 尹俊, 李长青, 等. 内蒙古阿尔巴斯绒山羊胎儿期皮肤毛囊发生发育规律研究[J]. *畜牧兽医学报*(ZHANG Yan-jun, YIN Jun, LI Chang-qing, *et al.* Study on development of skin and hair follicle from fetal Inner Mongolian Arbas cashmere goats[J]. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*), 2006, 37(8): 761–768.
- [7] LIU N, LI H, LIU K, *et al.* Identification of skin-expressed genes possibly associated with wool growth regulation of Aohan fine wool sheep[J]. *BMC Genetics*, 2014, 15: 144.
- [8] 杨坤, 张燕军, 韩文静, 等. 绒山羊毛囊的生长发育及其分子调控研究进展[J]. *家畜生态学报*(YANG Kun, ZHANG Yan-jun, HAN Wen-jing, *et al.* Advances in the growth and development of cashmere goat hair follicles and their molecular regulation[J]. *Acta Ecologiae Animalis Domastici*), 2016, 37(7): 1–6.
- [9] HE N, DONG Z, TAI D, *et al.* The role of Sox9 in maintaining the characteristics and pluripotency of Arbas cashmere goat hair follicle stem cells[J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(4): 1155–1165.
- [10] LIU G, LIU R, TANG X, *et al.* Expression profiling reveals genes involved in the regulation of wool follicle bulb regression and regeneration in sheep[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(5): 9152–9166.
- [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*(WANG Ning, RONG En-guang, YAN Xiaohong. Research progress of hair follicle development and hair production[J]. *Journal of Northeast Agricultural University*), 2012, 43(9): 6–12, 145.
- [12] STENN K S, COMBATESN J, EILERTSEN K J, *et al.* Hair follicle growth controls[J]. *Dermatologic Clinics*, 1996, 14(4): 543–558.
- [13] 郭雪峰, 包鹏甲, 常永芳, 等. 哺乳动物毛囊发育及调控研究进展[J]. *中国畜牧兽医*(GUO Xue-feng, BAO Peng-jia, CHANG Yong-fang, *et al.* Research progress on the development and regulation of mammalian hair follicles[J]. *China Animal Husbandry & Veterinary Medicine*), 2019, 46(2): 387–394.
- [14] 宋静, 杨发龙, 陈刚, 等. 青海藏系绵羊毛囊生长周期性变化的研究[J]. *中国兽医杂志*(SONG Jing, YANG Fa-long, CHEN Gang, *et al.* Study on the periodic change of hair follicle in Qinghai Tibetan sheep[J]. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*), 2016, 52(5): 43–44, 52.
- [15] 李玉荣, 范文斌, 李长青, 等. 内蒙绒山羊次级毛囊组织形态周期性变化研究[J]. *中国农业科学*(LI Yu-rong, FAN Wen-bin, LI Chang-qing, *et al.* Histomorphology research of the secondary follicle cycling of Inner Mongolia cashmere goat[J]. *Scientia Agricultura Sinica*), 2008, 41(11): 3920–3926.
- [16] 贺延玉, 罗玉柱, 程李香, 等. 河西绒山羊次级毛囊超微结构的周期性变化[J]. *中国农业科学*(HE Yan-yu, LUO Yu-zhu, CHENG Li-xiang, *et al.* Identification of the secondary follicle cycling of Hexi cashmere goat[J]. *Scientia Agricultura Sinica*), 2012, 45(13): 2779–2786.
- [17] BARRETT P, CONWAY S, JOCKERS R, *et al.* Cloning and functional analysis of a polymorphic variant of the ovine Mel 1a melatonin receptor[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*, 1997, 1356(3): 299–307.
- [18] SLOMINSKI A, BAKER J, ROSANO T G, *et al.* Metabolism of serotonin to *N*-acetylserotonin, melatonin, and 5-methoxytryptamine in hamster skin culture[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271(21): 12281–12286.
- [19] SLOMINSKI A, PISARCHIK A, SEMAK I, *et al.* Characterization of the serotonergic system in the C57BL/6 mouse skin[J]. *European Journal of Biochemistry*, 2003, 270(16): 3335–3344.
- [20] SLOMINSKI A, SEMAK I, PISARCHIK A, *et al.* Conversion of L-tryptophan to serotonin and melatonin in human melanoma cells[J]. *FEBS Letters*, 2002, 511(1–3): 102–106.
- [21] RUST C C, MEYER R K. Hair color, molt, and testis size in male, short-tailed weasels treated with melatonin[J]. *Science*, 1969, 165(3896): 921–922.
- [22] WEBSTER J R, SUTTIE J M, CORSON I D. Effects of melatonin implants on reproductive seasonality of male red deer (*Cervus elaphus*)[J]. *Journal of Reproduction & Fertility*, 1991, 92(1): 1–11.
- [23] LINCOLN G A, EBLING F J. Effect of constant release implants of melatonin on seasonal cycles in reproduction, prolactin secretion and moulting in rams[J]. *Journal of Reproduction & Fertility*, 1985, 73(1): 241–253.
- [24] WELCH R A S, GURNSEY M P, BETTERIDGE K, *et al.* Goat fibre response to melatonin given in spring in two consecutive years[J]. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*, 1990, 50: 335–338.
- [25] NIXON A J, CHOY V J, PARRY A L, *et al.* Fiber growth initiation in hair follicles of goats treated with melatonin[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 1993, 267(1): 47–56.
- [26] NIXON A J, ASHBY M G, SAYWELL D P, *et al.* Seasonal fiber growth cycles of ferrets (*Mustela putorius furo*) and long-term effects of melatonin treatment[J]. *Journal of Experimental Zoology*, 1995, 272(6): 435–445.
- [27] ALLAIN D, REOGEOT J. Induction of autumn moult in mink (*Mustela vison* Peale and Beauvois) with melatonin[J]. *Reproduction, Nutrition, Development*, 1980, 20(1A): 197–201.
- [28] 谷子林, 黄玉亭, 陈宝江, 等. 褪黑素(MLT)对商品獭兔被毛品质和增重的影响[J]. *中国农学通报*(GU Zi-lin, HUANG Yu-ting, CHEN Bao-jiang, *et al.* Effects of melatonin on fur quality and growth performance of rex rabbit[J]. *Chinese Agricultural Science Bulletin*), 2007, 23(8): 32–35.
- [29] YANG C H, XU J H, REN Q C, *et al.* Melatonin promotes secondary hair follicle development of early postnatal cashmere goat and improves cashmere quantity and quality by enhancing antioxidant capacity and suppressing apoptosis[J]. *Journal of Pineal Research*, 2019, 67(1): e12569.
- [30] 郭跃跃, 宋兴超, 王海军, 等. 褪黑素对毛皮动物生产性能及皮肤毛囊相关基因表达影响研究进展[J]. *动物医学进展*(GUO Yue-yue, SONG Xing-chao, WANG Hai-jun, *et al.* Progress on effects of melatonin on production performance of fur animals and skin hair follicle-related gene expression[J]. *Progress in Veterinary Medicine*), 2018, 39(11): 97–101.

- [31] FRANK L A, DONNELL R L, KANIA S A. Oestrogen receptor evaluation in Pomeranian dogs with hair cycle arrest (alopecia X) on melatonin supplementation[J]. *Veterinary Dermatology*, 2006, 17(4): 252–258.
- [32] 董彬. 济宁青山羊皮肤毛囊的发育性变化与 MTR-1A、IGF-1 和 TYR 基因的差异表达研究[D]. 泰安: 山东农业大学(DONG Bin. Studies on Developmental Changes of Hair Follicle and, Differential Expressions of MTR-1A, IGF-1 and TYR Genes in Jining Gray Goat Skins[D]. Taian: Shandong Agricultural University), 2010.
- [33] 丽春. 褪黑激素影响山羊绒生长的分子机理[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学(LI Chun. The Molecular Mechanism of Melatonin Affecting the Growth of Cashmere[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University), 2012.
- [34] 常子丽. 持续埋植褪黑素对绒山羊绒毛生长特性和相关基因影响的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学(CHANG Zi-li. Study on Effect of Constant-release Melatonin Implants on the Cashmere Growth Traits of Cashmere Goats and Related Gene[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University), 2010.
- [35] 黄冬维, 丁海生, 赵焜玲, 等. 褪黑激素对长毛兔产毛性能及兔毛品质的影响[J]. *中国草食动物科学*(HUANG Dong-wei, DING Hai-sheng, ZHAO Hui-ling, *et al.* The effect of melatonin on wool production performance and wool quality in Angora rabbit[J]. *China Herbivore Science*), 2019, 39(2): 9–12.
- [36] 付绍印, 赵宏丽, 郑竹清, 等. 褪黑激素对绒山羊皮肤中毛囊周期相关 miRNAs 表达模式的影响[J]. *遗传*(FU Shao-yin, ZHAO Hong-li, ZHEGN Zhu-qing, *et al.* Melatonin regulating the expression of miRNAs involved in hair follicle cycle of cashmere goats skin[J]. *Hereditas*), 2014, 36(12): 1235–1242.
- [37] 张宁宁. 褪黑素刺激对内蒙古白绒山羊毛囊干细胞 Notch 信号通路相关基因表达的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学(ZHANG Ning-ning. Effects of Melatonin on Notch Signaling Pathway Related Genes Expression of Hair Follicle Stem Cells in Inner Mongolia Cashmere Goat[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University), 2016.
- [38] GE W, WANG S H, SUN B, *et al.* Melatonin promotes cashmere goat (*Capra hircus*) secondary hair follicle growth: a view from integrated analysis of long non-coding and coding RNAs[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(10): 1255–1267
- [39] JIN M, CAO M, CAO Q, *et al.* Long noncoding RNA and gene expression analysis of melatonin-exposed Liaoning cashmere goat fibroblasts indicating cashmere growth[J]. *The Science of Nature*, 2018, 105: 60.
- [40] HUELSKEN J.  $\beta$ -catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin[J]. *Cell*, 2001, 105(4): 533–545.
- [41] TAO Y, YANG Q, WANG L, *et al.*  $\beta$ -catenin activation in hair follicle dermal stem cells induces ectopic hair outgrowth and skin fibrosis[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2018, 11(1): 26–38.
- [42] 马森. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关基因在绒山羊绒毛周期性再生及着色过程中的表达分析[D]. 杨凌: 西北农林科技大学(MA Sen. Expression Analysis of Genes within Wnt/ $\beta$ -catenin Signaling Pathway in Goat Cashmere Cyclical Regeneration and Pigmentation[D]. Yangling: Northwest A&F University), 2014.
- [43] SENNETT R, RENDL M. Mesenchymal-epithelial interactions during hair follicle morphogenesis and cycling[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2012, 23(8): 917–927.
- [44] PLIKUS M V, MAYER J A, DE LA CRUZ D, *et al.* Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration[J]. *Nature*, 2008, 451(7176): 340–344.
- [45] SONG L L, CUI Y, YU S J, *et al.* Expression characteristics of BMP2, BMPR-1A and Noggin in different stages of hair follicle in yak skin[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2018, 260: 18–24.
- [46] MAKSIN V P, CHRISTIAN F G, MAYUMIN I, *et al.* Regeneration of fat cells from myofibroblasts during wound healing[J]. *Science*, 2017, 355(6326): 748–752.
- [47] 王卓. 幼龄水貂毛囊发育及皮肤中  $\beta$ -catenin 和 BMP2 表达规律的研究[D]. 北京: 中国农业科学院(WANG Zhuo. Study on the Regularity of Hair Follicle Development and the Expression of  $\beta$ -catenin and BMP2 in Skin of Young Minks[D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Science), 2014.
- [48] HIGGINS C A, PETUKHOVA L, HAREL S, *et al.* FGF5 is a crucial regulator of hair length in humans[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2014, 111(29): 10648–10653.
- [49] KEHLER J S, DAVID V A, SCHAGGER A A, *et al.* Four independent mutations in the feline fibroblast growth factor 5 gene determine the long-haired phenotype in domestic cats[J]. *The Journal of Heredity*, 2007, 98(6): 555–566.
- [50] DIERKS C, MOMKE S, PHILIPP U, *et al.* Allelic heterogeneity of FGF5 mutations causes the long-hair phenotype in dogs[J]. *Animal Genetics*, 2013, 44(4): 425–431.
- [51] 梁东. FGF5 基因对水貂毛长性状的影响研究[D]. 北京: 中国农业科学院(LIANG Dong. Effects of FGF5 Gene on Hair Growth Traits in Mink[D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Science), 2011.
- [52] HE X, CHAO Y, ZHOU G, *et al.* Fibroblast growth factor 5-short (FGF5s) inhibits the activity of FGF5 in primary and secondary hair follicle dermal papilla cells of cashmere goats[J]. *Gene*, 2015, 575(2): 393–398.
- [53] 赵德超, 付绍印, 吕晓曼, 等. 褪黑素对绒山羊皮肤 FGF5 等绒毛生长相关基因的影响[J]. *中国生物工程杂志*(ZHAO De-chao, FU Shao-yin, LÜ Xiao-man, *et al.* Effect of melatonin on genes including FGF5 that related to hair growth in cashmere goat skin[J]. *China Biotechnology*), 2012, 32(6): 20–26.
- [54] SZETO C C, WANG G, NG J K, *et al.* Urinary miRNA profile for the diagnosis of IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrology*, 2019, 20: 77.
- [55] ARAVIN A A, LAGOS-QUINTANA M, YALCIN A, *et al.* The small RNA profile during *Drosophila melanogaster* development[J]. *Developmental Cell*, 2003, 5(2): 337–350.
- [56] WIENHOLDS E, PLASTERK R H A. MicroRNA function in animal development[J]. *FEBS Letters*, 2005, 579(26): 5911–5922.
- [57] YI R, O'CARROLL D, PASOLLI H A, *et al.* Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs[J]. *Nature Genetics*, 2006, 38(3): 356–362.
- [58] LIU Z, YANG F, ZHAO M. *et al.* The intragenic mRNA-microRNA regulatory network during telogen-anagen hair follicle transition in the cashmere goat[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 14227.
- [59] 蔡婷. 内蒙古绒山羊皮肤毛囊周期生长发育相关 miRNA 鉴定[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学(CAI Ting. Identification of Cycle-associated miRNAs in Inner Mongolia Cashmere Goat Skin and Hair Follicles[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University), 2014.
- [60] MERCER T R, MATTICK J S. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation[J]. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2013, 20(3): 300–307.

- [61] 刘志宇, 曹安, 蒋林树, 等. 长链非编码 RNA (lncRNA)生物学功能及其调控机制[J]. 农业生物技术学报(LIU Zhi-yu, CAO An, JIANG Lin-shu, *et al.* Biological function and regulatory mechanism of long non-coding RNA (lncRNA)[J]. Journal of Agricultural Biotechnology), 2018, 26(8): 1419–1430.
- [62] BHAT S A, AHAMD S M, MUMTAZ P T, *et al.* Long non-coding RNAs: mechanism of action and functional utility[J]. Non-coding RNA Research, 2016, 1(1): 43–50.
- [63] 杨兵, 李晓凤, 王昕. 长链非编码 RNA 在畜禽经济性状中的研究进展[J]. 畜牧兽医学报(YANG Bing, LI Xiao-feng, WANG Xin. Research progress of long noncoding RNA in economic traits of livestock[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica), 2018, 49(10): 2063–2069.
- [64] WANG S H, GE W, LUO Z, *et al.* Integrated analysis of coding genes and non-coding RNAs during hair follicle cycle of cashmere goat (*Capra hircus*)[J]. BMC Genomics, 2017, 18: 767.
- [65] BAI W L, ZHAO S J, WANG Z Y, *et al.* LncRNAs in secondary hair follicle of cashmere goat: identification, expression, and their regulatory network in Wnt signaling pathway[J]. Animal Biotechnology, 2017, 29(3): 199–211.
- [66] ZHOU G, KANG D, MA S, *et al.* Integrative analysis reveals ncRNA-mediated molecular regulatory network driving secondary hair follicle regression in cashmere goats[J]. BMC Genomics, 2018, 19: 222.
- [67] SI Y, BAI J, WU J, *et al.* LncRNA PlncRNA 1 regulates proliferation and differentiation of hair follicle stem cells through TGF- $\beta$ 1-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 17(1): 1191–1197.
- [68] CAI B, ZHENG Y, MA S, *et al.* Long non-coding RNA regulates hair follicle stem cell proliferation and differentiation through PI3K/AKT signal pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(4): 5477–5483.
- [69] YUE Y, GUO T, YUAN C, *et al.* Integrated analysis of the roles of long noncoding RNA and coding RNA expression in sheep (*Ovis aries*) skin during initiation of secondary hair follicle[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0156890.
- [70] TANIMURA S, TADOKORO Y, INOMATA K, *et al.* Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2011, 8(2): 177–187.
- [71] MATSUMURA H, MOHRI Y, BINH N T, *et al.* Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis[J]. Science, 2016, 351(6273): aad4395.
- [72] LIU N, HIROYUKI M, KATO T, *et al.* Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing[J]. Nature, 2019, 568(7752): 344–350.
- [73] CHILDERS C L, STOREY K B. Purification and characterization of a urea sensitive lactate dehydrogenase from skeletal muscle of the African clawed frog, *Xenopus laevis*[J]. Journal of Comparative Physiology B, 2019, 189(2): 271–281.
- [74] FLORES A, SCHELL J, KRALL A S, *et al.* Lactate dehydrogenase activity drives hair follicle stem cell activation[J]. Nature Cell Biology, 2017, 19(9): 1017–1026.
- [75] MARYANOVICH M, FRENETTE P S. T-regulating hair follicle stem cells[J]. Immunity, 2017, 46(6): 979–981.
- [76] RODRIGUE R S, PAULI M L, NEUHAUS I M, *et al.* Memory regulatory T cells reside in human skin[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2014, 124(3): 1027–1036.
- [77] SCHARSCHMIDT T C, VASQUEZ K S, TRUONG H A, *et al.* A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes[J]. Immunity, 2015, 43(5): 1011–1021.
- [78] GRATZ I K, TRUONG H A, YANG H, *et al.* Cutting edge: memory regulatory T cells require IL-7 and not IL-2 for their maintenance in peripheral tissues[J]. The Journal of Immunology, 2013, 190(9): 4483–4487.
- [79] ALI N, ZIRAK B, RODRIGUEZ R S, *et al.* Regulatory T cells in skin facilitate epithelial stem cell differentiation[J]. Cell, 2017, 169(6): 1119–1129.e11.