·综述·

胎盘铁转运蛋白研究进展

赵晋英，黄泽智 综述，李艳伟 审校

（邵阳医学高等专科学校检验系，湖南 邵阳 422001）

［中图分类号］ R714.56 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1008-8830(2009)06-0510-04

铁是生命体必不可少的微量元素，参与氧和电子转运、DNA合成及多种酶促反应等，对细胞基本功能至关重要，铁对维持妊娠及胚胎正常生长发育更为重要。研究显示胎儿每天所需的300 mg铁均通过胎盘来自于母体。当母体轻度缺铁，并不一定导致胎儿严重的发育障碍，这与胎盘主动转运铁的功能代偿性增加有关。当孕期严重缺铁性贫血（iron deficiency anemia，IDA）时则可致胎儿发育迟缓、死亡率和发病率增加，即使出生时无明显影响，成年后患高血压、智力和免疫力下降的危险性也会增加。而研究表明孕期补铁治疗的效果并不如人意，补铁过多还可致围生期血色素病的发生。胎盘作为母胎物质交换器官，胎盘铁转运受到严格调控，是一种逆浓度主动转运过程，其机制目前尚未完全认识[1,2]。了解胎盘铁转运机制及铁转运蛋白的作用，对防治围生期血色素病、孕期缺铁性贫血等对胎儿的不良影响具有重要意义。本文就胎盘铁转运相关蛋白及其在铁转运中作用的研究进展进行综述。

1 胎盘铁转运蛋白

研究显示胎盘铁转运依赖于众多铁转运蛋白相互协作，并且受到精密的调节。包括：转铁蛋白（transferrin，Tf）及其受体（transferrin receptor，TfR）、二价金属离子转运体1（divalent metal transporter，DMT1）、铁蛋白（ferritin，Fn）、遗传性血色素病蛋白（hereditary hemochromatosis protein，HFE）、膜铁转运蛋白1（ferroportin1，FP1）及铁调素（hepcidin，Hep）、含铜氧化酶、铁调节蛋白（iron regulatory proteins，IRPs）等。

1.1 转铁蛋白及转铁蛋白受体（Tf及TfR）

血液中的铁主要与Tf结合进行转运，Tf是分子量为80 kDa的单肽糖蛋白，含有两个相似的结构域，每个结构域上有一个高亲和力的Fe^{3+}结合位点。血液中的Fe^{3+}-TfR通过Tf介导进入组织细胞。目前共发现两种TfR，即TfR1和TfR2。TfR1广泛表达于机体各组织细胞，而TfR2主要表达于肝细胞、十二指肠隐窝细胞和红细胞。Tf-TfR途径是哺乳动物组织细胞生理条件下主要的摄铁途径，同样在胎盘铁转运中也起关键作用。胎盘合体滋养层细胞（syncytiotrophoblast，STB）母体侧（顶膜）主要表达TfR1，母体血液中Fe^{3+}-Tf与STB顶膜上TfR1结合成Tf-TfR复合物被内吞，在内吞小体酸性环境下，Fe^{3+}从Tf中释放，脱铁Tf和TfR被运回胞外可继续利用[3]。

1.2 二价金属离子转运体1（DMT1）

DMT1是一种含12个跨膜区域高度疏水的铁转运蛋白，广泛分布于人体组织，十二指肠表达最高。目前认为DMT1在细胞Tf-TfR的摄铁途径中发挥重要作用：内吞小体酸化环境使Fe^{3+}从Tf上释放并转变为Fe^{2+}，Fe^{2+}经内吞小体膜上的DMT1介导释入胞浆[4]。2000年Georgieff等[5]研究证实与TfR定位于STB顶膜不同，DMT1表达于胎盘STB胞浆和基底膜（胎儿面）。Gruper等[6]研究也显示DMT1主要表达于胞浆内后期的内吞小体上。DMT1在胎盘铁转运中可能的作用机制是：母体血液中Fe^{3+}-Tf与STB顶膜TfR结合成复合物被内吞后，胞浆内的DMT1再结合到内吞小体膜上，然后铁通过DMT1释入胞浆内。但Gunshin等[7]研究发现DMT1基因敲除小鼠出生时胎鼠总铁含量与野生型无差异，但出生后易患贫血，更重要的是其肝脏铁含量反而高于野生型，因而他们认为DMT1在胎盘铁转运中不是必需的。在肠道铁吸收中发挥重要作用的DMT1，在胎盘铁转运中的作用机制仍有待进一

［收稿日期］2008-11-04；［修回日期］2008-12-19
［作者简介］赵晋英，女，硕士，讲师。主攻方向：母婴铁代谢。

步证实。

1.3 铁蛋白(Fn)

Fn 是由重链和轻链组成的 24 聚体,可容纳 4 500个铁离子。组织细胞摄取的 Fe^{2+} 被 Fn 氧化为 Fe^{3+} 后转入铁核贮存,因此 Fn 被认为是一种调节细胞铁稳态的储铁形式。胎盘细胞富含 Fn,Bradley 等[8]研究发现随着孕龄增加,胎盘 Fn 逐渐增加,至足月时达高峰,这与胎儿最后 3 个月从母体获取最大量的铁,满足胎儿快速生长发育的需要相一致。孔佩艳等[9]研究发现 Fn 定位于整个滋养层细胞,但以 STB 膜表面最多。1986 年 Takami 等[10]就用放射配体分析法证实了微绒毛膜 FnR 的存在,认为胎盘滋养层细胞还可通过膜上 FnR 介导的胞饮作用摄入 Fn,是胎儿铁供给的另一个来源。另外,Moroz 等[11]研究发现胎盘 STB 表达一种新的铁蛋白 PLIF (placental immunomodulatory ferritin,PLIF),类似于 Fn 轻链,但 C 末端的氨基酸序列不同,其 mRNA 不含铁反应元件(iron response element,IRE),不受铁含量调节。这种铁蛋白的特征与睾丸高表达的一种线粒体铁蛋白极其相似[12],但是否就是线粒体铁蛋白以及这种 PLIF 与 Fn 的关系及其在胎盘铁调节中的作用如何,仍有待进一步研究。

1.4 遗传性血色素病蛋白(HFE)

HFE 是在研究遗传性血色素病时发现的一种人类主要组织相容性复合体同系物。遗传性血色素病是由于 HFE 基因 Hfe 突变而造成摄铁失调,导致体内多器官铁沉积[13]。野生型 HFE 可与 TfR 形成复合物,负性调节细胞摄铁。也有研究证实 HFE 必须与 TfR 结合才能发挥铁调节作用,HFE 能将 TfR 与 Tf 的亲和力降低 10 倍左右。早在 1997 年,Parkkila 等[14]的实验就显示 HFE 亦可表达于胎盘 STB 顶膜,而顶膜正是 Fe^{3+}-Tf 通过 TfR 介导将铁转运入滋养层细胞的位置,HFE 可与 TfR 形成复合物,负性调节胎盘滋养层细胞摄铁。在研究肠道铁吸收时发现,肠上皮细胞中 TfR/HFE/β-2M 复合物对维持细胞铁池稳态起重要作用,而胎盘组织也发现存在这种复合物,但是否能调节滋养层细胞的铁池稳态尚不清楚[14]。总之 HFE 在维持母胎铁稳态中起重要作用[6];同时也引出了一系列问题:Hfe 突变是否会影响母胎铁转运,造成胎儿铁超载;围生期血色素病是否由 Hfe 突变引起等。解决这些问题对于临床围生期血色素病、胎儿铁超载等疾病的防治将可能是重大突破。

1.5 膜铁转运蛋白 1(FP1)和铁调素(Hep)

FP1 又名金属转运蛋白 1(metal transport protein,MTP1),由 10 个跨膜区域组成,最初在小肠组织上发现,FP1 具有还原酶活性,可使胞内 Fe^{3+} 转化为 Fe^{2+},介导胞内铁跨膜外向转运[15]。Donovan 等[15]发现 FP1 也存在于胎盘组织,主要表达于胎盘 STB 胎儿侧(基侧),在母体铁向胎儿转运中起作用。Bradley 等[8]发现 FP1 随孕龄的增加在胎盘的表达增高,而孕晚期胎盘 Fn 表达和铁转运的增多均可能是 FP1 表达增高的结果。同样 Mok 等[16]在研究红细胞增多症基因突变小鼠时发现,胎鼠铁缺乏与胎盘 STB 细胞 FP1 在孕晚期表达降低有关。

近期研究显示 FP1 的功能主要受 Hep 调节。Hep 最初被证实是一种肝脏合成的抗菌多肽,可结合并促使肠上皮细胞基底侧面和巨噬细胞表面的 FP1 降解,具有负性调节铁吸收的作用[17]。铁缺乏和妊娠时,肝脏 Hep 表达下降,FP1 降解减少,肝脏和肠道其他促铁吸收蛋白基因表达升高,是孕期肠道铁吸收增加的原因[18]。而孕期 Hep 在胎盘铁吸收中的作用如何呢? Martin 等[19]利用转基因动物研究发现,Hep 过度表达时,胚胎出现严重贫血和死亡,采用 cDNA 微点阵和即时 RT-PCR 技术发现胎盘 TFR1mRNA 下调,且并不依赖于胎盘铁含量和 IRE/IRP 的活性。这些研究显示,Hep 可能通过下调胎盘铁摄入相关蛋白的转录水平而发挥作用[19],但 Hep 对胎盘 FP1 作用的研究尚未见报道,Hep 对胎盘铁摄入的调节机制仍不清楚。

1.6 含铜氧化酶

目前的研究认为参与铁代谢的含铜氧化酶包括铜蓝蛋白(ceruloplasmin,Cp)和膜铁转运辅助蛋白(hephaestin,Hp)。Cp 是一种血浆亚铁氧化酶。可能的机制是 Cp 将细胞内释出的 Fe^{2+} 转化为 Fe^{3+},以便结合到 Tf 上运输。Danzeisen 等[20]在利用 BeWo 细胞研究时发现胎盘铁释放机制也是如此,但并不是依赖于血浆 Cp,胎盘细胞自身可产生一种与膜结合的内源性 Cp。人类妊娠期胎盘也有类似的氧化酶表达。在 BeWo 细胞,这种内源性 Cp 不仅定位在内质网和高尔基复合体,在细胞核周围也有表达。Danzeisen 等[21]认为这种蛋白与血浆 Cp 发挥同样的作用,其表达量与细胞铁含量成负相关,在胎盘的铁释放中起作用。现也有人认为这种内源性 Cp 可能是 Hp。Hp 是 Cp 的同源类似物,主要表达在小肠上皮细胞基侧面,也具有氧化酶活性,在铁跨肠上皮细胞基侧面进入血液过程中发挥作用。研究发现 Hp 突变可引起性连锁性贫血,铁可以进入小肠上皮细胞,但不能通过上皮细胞基底面进入血液,造成机体铁缺乏[23]。总之,关于胎盘铜氧化酶的种

类及作用仍有待进一步证实。

1.7 铁调节蛋白(IRPs)

IRPs 是维持哺乳动物细胞铁稳态的一个重要部分,IRPs 需与 IRE 结合才能发挥铁调节作用。IRE 是在 TfR mRNA,Fn mRNA 等铁代谢蛋白mRNA 上的一段调控序列,与 IRPs 有较高的亲和力。IRPs 能感受胞内游离铁水平的变化,通过与 IRE 结合或解离,来调控相关铁代谢蛋白 mRNA 稳定或降解,从而发挥调控胞内铁水平的功能。当胞内游离铁减少时,IRPs 表达增加,与 IRE 结合,维持 TfR mRNA 稳定和促进 Fn mRNA 降解,利于铁的摄入和利用。IRPs 有 IRP1、IRP2 两种形式,IRP1 分布广泛,IRP2 主要分布于脑及小肠[23]。Nuepert 等[24]首先在体外培养的合体滋养层细胞中发现 IRP 的存在,后来 Georgieff 等[25]调查了糖尿病孕妇胎盘 IRP1、IRP2 和 TfR mRNA 的含量,发现胎盘 TfR mRNA 的含量与 IRP1 的活性呈正相关,而与 IRP2 无关。其中一些糖尿病孕妇脐带血 Fn 和胎盘铁含量降低,而胎盘 IRP1 活性和 TfR 表达却升高,这证实了胎盘的铁储量与 IRP1 的活性有关,胎盘铁摄入多少主要是由 IRP1 调节 TfR 的表达来实现。另外,Bradley 等[8]发现 IRP1 的活性可持续整个孕期,孕妇胎盘 Fn 和铁转运随孕龄的延长而增加,可能就是受 IRP1 活性持续存在所调节的。

2 妊娠期缺铁性贫血与胎盘铁转运蛋白的关系

动物实验和体外研究证实孕鼠缺铁性贫血时可通过上调 TfR 来增强滋养层细胞铁转运。2000 年 Gambling 等[26]通过给予孕鼠铁含量不同的饲料,建立不同铁状态 IDA 孕鼠模型,发现随母鼠缺铁程度的加重,胎盘 TfR1 mRNA 和蛋白表达增高,且与饲料铁含量有剂量依赖关系。在低铁培养液中,滋养层细胞的 TfR1 表达也增高[27]。KeyiKroos 等[28]研究表明,在有 2 Fe^{3+}-Tf 的培养基中滋养层细胞 TfR 合成减少了,用铁螯合剂去铁敏可刺激其合成 TfR。

孕妇合并糖尿病时,胎儿处于缺氧和红细胞增殖旺盛状态,是研究胎儿需铁增加的合适人群。1994 年 Petry 等[29]研究表明患糖尿病的足月孕妇胎盘 TfR1 数目明显增高,因此提出当胎儿需铁增加时,胎盘上调 TfR1 数目来增加铁转运。随后 Georgieff 等[25]发现 TfR1 mRNA 在糖尿病孕妇胎盘中也高度表达,胎盘 TfR1 mRNA 和蛋白水平表达都增高,更多的铁从母体转入胎盘,是向胎儿供铁的物质基础。有部分胎盘 TfR 的 N-寡糖的糖基化,三维构象发生改变,虽然 TfR 表达升高但其结合活性降低了,仍然不能缓解胎儿缺铁[30],因此临床上孕妇合并糖尿病时,胎儿易患 IDA。

大量临床资料也证实孕期缺铁时,胎盘可通过调节铁转运蛋白来满足胎儿的铁需求。廖清奎等[32]研究发现孕母轻度 IDA 时,胎盘 TfR1 数量增加, Tf 的亲和力与正常组无明显差异,而中度 IDA 时,胎盘 TfR1 数目反而降至正常,从而提出“有限无私”理论,即一般情况下,孕妇铁状态不影响胎儿按其自身需要从母体摄取铁,当孕妇缺铁或胎儿需铁增加时,可通过增加胎盘绒毛膜 TfR1 数目来维持胎儿铁状态相对稳定,但胎盘调节功能是有限的,当孕妇严重缺铁时,TfR1 数目反会下降,削弱胎盘铁摄取进而可影响胎儿铁代谢。廖清奎等[32]研究还发现妊娠中期严重缺铁的孕妇胎盘 FnR 表达显著增高,但其结合位点和解离常数未发生变化,表明胎盘也可通过改变 FnR 数量,而非 FnR 结合活性对铁转运进行调节。

另外,Gambling 等[26]检测了孕期低铁饮食大鼠胎盘其他铁转运蛋白的表达,结果发现“+IRE”DMT1 mRNA 明显升高,而“-IRE”DMT1 mRNA 无明显变化,DMT1 蛋白增高。参与胎盘铁输出的 FP1 表达无明显改变,而 Cp 活性增强。这些结果证实母体铁缺乏时,机体可通过调节胎盘其他铁转运蛋白的表达,来缓解胎儿的铁缺乏或贫血程度。

3 展望

众多铁转运蛋白参与了胎盘的铁转运,IDA 时机体可调节它们的表达来满足胎儿的铁需求。Tf-TfR 途径被认为是胎盘铁吸收的主要方式,其中 DMT1,HFE,FP1,Cp,IRPs 等也在铁转运中发挥了重要的作用;Fn-FnR 途径也是一条铁摄入途径;Verrijt 等[33]通过体外研究发现,STB 还存在非转铁蛋白铁(如抗坏血酸铁等)的吸收;另外子宫转铁蛋白(uteroferrin)可完全通过胎盘屏障,也是胎儿的供铁源[34];在肠道铁吸收中发挥作用的 β_2-微球蛋白也可表达于足月胎盘 STB 顶膜,参与胎盘的铁转运[35]。目前胎盘铁转运的机制仍然不十分清楚,深入研究和探讨胎盘铁转运蛋白及铁转运机制,将对防治妊娠期胎儿 IDA、围生期血色素病等具有重要的指导意义。

[参 考 文 献]

[1] Heaton SJ, Eady JJ, Parker ML, Gotts KL, Dainty JR, Fairweather-Tait SJ, et al. The use of BeWo cells as an in vitro model for placental iron transport[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 295(5):C1445-1453.

[2] Li YQ, Yan H, Bai B. Change in iron transporter expression in human term placenta with different maternal iron status[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008, 140(1):48-54.

[3] Bastin J, Drakesmith H, Rees M, Sargent I, Townsend A. Localisation of proteins of iron metabolism in the human placenta and liver [J]. Br J Haematol, 2006,134(5):532-543.

[4] Ke Y, Qian ZM. Brain iron metabolism: neurobiology and neurochemistry[J]. Prog Neurobiol, 2007, 83(3):149-173.

[5] Georgieff MK, Wobken JK, Welle J, Burdo JR, Connor JR. Identification and localization of divalent metal transporter-1 (DMT-1) in term human placenta [J]. Placenta, 2000, 21(8):799-804.

[6] Gruper Y, Bar J, Bacharach E, Ehrlich R. Transferrin receptor co-localizes and interacts with the hemochromatosis factor (HFE) and the divalent metal transporter-1 (DMT1) in trophoblast cells [J]. J Cell Physiol, 2005, 204(3):901-912.

[7] Gunshin H, Fujiwara Y, Custodio AO, Direnzo C, Robine S, Andrews NC. Slc11a2 is required for intestinal iron absorption and erythropoiesis but dispensable in placenta and liver [J]. J Clin Invest, 2005, 115(5):1258-1266.

[8] Bradley J, Leibold EA, Harris ZL, Wobken JD, Clarke S, Zumbrennen KB, et al. Influence of gestational age and fetal iron status on IRP activity and iron transporter protein expression in third-trimester human placenta [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 287(4):R894-901.

[9] 孔佩艳，廖清奎，罗春华，李钦伯，李丰益，符仁义，等. 铁蛋白在胎盘组织的定位及其在母-胎铁转运中的作用[J]. 中华血液学杂志，1997,18(11):575-576.

[10] Takami M, Mizumoto K, Kasuya I, Kino K, Sussman HH, Tsunoo H. Human placental ferritin receptor [J]. Biochim Biophys Acta, 1986, 884(1):31-38.

[11] Moroz C, Traub L, Maymon R, Zahalka MA. PLIF, a novel human ferritin subunit from placenta with immunosuppressive activity [J]. J Biol Chem, 2002, 277(15):12901-12905.

[12] Santambrogio P, Biasiotto G, Sanvito F, Olivieri S, Arosio P, Levi S. Mitochondrial ferritin expression in adult mouse tissues [J]. J Histochem Cytochem, 2007, 55(11):1129-1137.

[13] Fowler C. Hereditary hemochromatosis: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2008, 20(2):191-201.

[14] Parkkila S, Waheed A, Britton RS, Bacon BR, Zhou XY, Tomatsu S, et al. Association of the transferrin receptor in human placenta with HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(24):13198-13202.

[15] Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter [J]. Nature, 2000, 403 (6771):711-713.

[16] Mok H, Mendoza M, Prchal JT, Balogh P, Schumacher A. Dysregulation of ferroportin 1 interferes with spleen organogenesis in polycythaemia mice [J]. Development, 2004,131(19):4871-4881.

[17] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalisation [J]. Science, 2004, 306(5704): 2090-2093.

[18] Millard KN, Frazer DM, Wilkins SJ, Anderson GJ. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat [J]. Gut, 2004, 53(5): 655-660.

[19] Martin ME, Nicolas G, Hetet G, Vaulont S, Grandchamp B, Beaumont C. Transferrin receptor 1 mRNA is downregulated in placenta of hepcidin transgenic embryos [J]. FEBS Lett, 2004, 574(1-3):187-191.

[20] Danzeisen R, Ponnambalam S, Lea RG, Page K, Gambling L, McArdle HJ. The effect of ceruloplasmin on iron release from placental (BeWo) cells; evidence for an endogenous Cu oxidase [J]. Placenta, 2000, 21(8):805-812.

[21] Danzeisen R, Fosset C, Chariana Z, Page K, David S, McArdle HJ. Placental ceruloplasmin homolog is regulated by iron and copper and is implicated in iron metabolism [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002, 282(3):C472-478.

[22] Petrak J, Vyoral D. Hephaestin—a ferroxidase of cellular iron export [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2005,37(6):1173-1178.

[23] Ghosh MC, Tong WH, Zhang D, Ollivierre-Wilson H, Singh A, Krishna MC, et al. Tempol-mediated activation of latent iron regulatory protein activity prevents symptoms of neurodegenerative disease in IRP2 knockout mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(33):12028-12033.

[24] Neupert B, Thompson NA, Meyer C, Kühn LC. A high yield affinity purification method for specific RNA-binding proteins: isolation of the iron regulatory factor from human placenta [J]. Nucleic Acids Res, 1990, 18(1):51-55.

[25] Georgieff MK, Berry SA, Wobken JD, Leibold EA. Increased placental iron regulatory protein-1 expression in diabetic pregnancies complicated by fetal iron deficiency [J]. Placenta, 1999, 20 (1):87-93.

[26] Gambling L, Danzeisen R, Gair S, Lea RG, Charania Z, Solanky N. Effect of iron deficiency on placental transfer of iron and expression of iron transport proteins in vivo and in vitro [J]. Biochem J, 2001, 356(Pt 3):883-889.

[27] Starreveld JS, van Denderen J, Kroos MJ, van Eijk HG, van Dijk JP. Effects of iron supplementation on iron uptake by differentiating cytotrophoblasts [J]. Reprod Fertil Dev, 1996, 8(3):417-422.

[28] KeyiKroos MJ, Starreveld JS, Verrijt CE, van Eijk HG, van Dijk JP. Regulation of transferrin receptor synthesis by human cytotrophoblast cells in culture [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996, 65(2):231-234.

[29] Petry CD, Wobken JD, McKay H, Eaton MA, Seybold VS, Johnson DE. Placental transferrin receptor in diabetic pregnancies with increased fetal iron demand [J]. Am J Physiol, 1994, 267 (4 Pt 1):E507-514.

[30] Georgieff MK, Petry CD, Mills MM, McKay H, Wobken JD. Increased N-glycosylation and reduced transferrin-binding capacity of transferrin receptor isolated from placentae of diabetic women [J]. Placenta, 1997, 18(7):563-568.

[31] 廖清奎，罗春华，李强. 胎盘转铁蛋白受体对调节母婴铁代谢的作用[J]. 中华医学杂志，1992, 72(10):619-621, 640.

[32] Liao QK, Kong PA, Gao J, Li FY, Qian ZM. Expression of ferritin receptor in placental microvilli membrane in pregnant women with different iron status at mid-term gestation [J]. Eur J Clin Nutr, 2001, 55(8):651-656.

[33] Verrijt CE, Kroos MJ, Huijskes-Heins MI, van Eijk HG, van Dijk JP. Non-transferrin iron uptake by trophoblast cells in culture. Significance of a NADH-dependent ferrireductase [J]. Placenta, 1998, 19(7):525-530.

[34] Renegar RH, Bazer FW, Roberts RM. Placental transport and distribution of uteroferrin in the fetal pig [J]. Biol Reprod, 1982, 27(5):1247-1260.

[35] Leitner K, Ellinger A, Zimmer KP, Ellinger I, Fuchs R. Localization of beta 2-microglobulin in the term villous syncytiotrophoblast [J]. Histochem Cell Biol, 2002, 117(2):187-193.

（本文编辑：吉耕中）