

红细胞来源 α -突触核蛋白 作为早发型帕金森病生物标记物的研究

柳欣,蔡慧慧,郑元初

摘要 目的:研究早发型(发病年龄 <50 岁)帕金森病(PD)患者红细胞中是否存在 α -突触核蛋白(α -Syn)异常沉积,以及红细胞来源 α -Syn能否作为早发型PD的生物标志物。**方法:**早发型PD患者26例纳入早发型PD组,30例年龄、性别匹配的健康对照受试者纳入对照组;收集所有入组受试者的人口学及临床资料。对早发型PD组的患者进行国际运动障碍协会统一帕金森病评价量表(MDS-UPDRS)和Hoehn&Yahr(H-Y)量表、简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)测评。应用电化学发光免疫测定法检测2组红细胞中的 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度,并分析早发型PD患者红细胞来源 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度与临床指标的相关性。**结果:**早发型PD患者的 α -Syn单体和 α -Syn聚集体的水平显著高于健康对照($P=0.009$, $P<0.0001$)。在诊断效力方面,红细胞 α -Syn聚集体优于 α -Syn单体,红细胞 α -Syn聚集体诊断早发型PD的AUC为0.887(95% CI 0.794 - 0.981),敏感度为73.3%,特异度为96.2%。早发型PD组红细胞来源 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度与患者年龄、病程、H-Y分期、MDS-UPDRS-III评分、MMSE评分、MOCA评分等指标均无显著相关性($P>0.05$)。**结论:**早发型PD患者红细胞中存在 α -Syn异常沉积,红细胞来源 α -Syn特别是 α -Syn聚集体可作为早发型PD的生物标志物。

关键词 红细胞; α -突触核蛋白;早发型帕金森病;生物标记物

中图分类号 R741;R741.02;R742 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230364

本文引用格式:柳欣,蔡慧慧,郑元初. 红细胞来源 α -突触核蛋白作为早发型帕金森病生物标记物的研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2023, 18(6): 311-315.

作者单位

首都医科大学附属
北京天坛医院运动
障碍性疾病科
北京 100070

收稿日期

2023-03-19

通讯作者

郑元初

yuanchuzheng@

hotmail.com

Alpha-Synuclein Species in Red Blood Cells as Biomarkers for Early-onset Parkinson's Disease LIU Xin, CAI Hui-hui, ZHENG Yuan-chu. Center for Movement Disorders, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract Objective: To investigate the presence of abnormal α -synuclein (α -Syn) deposition in red blood cells (RBCs) in patients with early-onset Parkinson's disease (PD) and determine whether RBC-derived α -Syn could serve as a biomarker for early-onset PD. **Methods:** A total of 26 patients with early-onset PD (onset age <50 years) were included in the early-onset PD group, and 30 age- and sex-matched healthy control participants were included in the control group (HCs). Demographic and clinical data were collected for all participants. The Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), Hoehn and Yahr (H-Y) scale, Mini-Mental State Examination (MMSE), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used to assess the patients in the early-onset PD group. Electrochemiluminescence immunoassay was performed to measure the levels of α -Syn monomers and aggregates in the RBCs of both groups. The correlation between RBC-derived α -Syn levels and clinical indicators in patients with early-onset PD was analyzed. **Results:** The levels of both α -Syn monomers and aggregates in RBCs were significantly higher in patients with early-onset PD than in HCs ($P=0.009$, $P<0.0001$). In terms of diagnostic performance, RBC-derived α -Syn aggregates showed superior performance over monomers, with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.887 (95% CI 0.794-0.981), 73.3% sensitivity, and 96.2% specificity for diagnosing early-onset PD. The levels of RBC-derived α -Syn monomers and aggregates showed no significant correlation with patient age, disease duration, H-Y stage, MDS-UPDRS III score, MMSE score, or MoCA score ($P>0.05$). **Conclusion:** Abnormal α -Syn deposition was found in the RBCs of patients with early-onset PD. RBC-derived α -Syn, particularly α -Syn aggregates, could serve as a biomarker for early-onset PD.

Keywords erythrocyte; α -synuclein; early-onset Parkinson's disease; biomarker

0 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,主要临床表现为运动迟缓、肌强直、静止性震颤和姿

势平衡障碍^[1]。PD主要病理改变为黑质致密部多巴胺能神经元丢失和中枢神经系统路易小体/路易神经突形成^[2]。路易小体的主要成分是错误折叠的 α -突触核蛋白

(α -Synuclein, α -Syn)^[3]。神经病理学检查是PD诊断的“金标准”,只能通过尸检实现^[4]。目前,PD诊断主要依据病史和体格检查,在疾病早期诊断准确率有待提高^[5]。敏感性高、特异性强的PD生物标志物有助于提高诊断准确率。研究表明,PD患者病理性 α -Syn的异常沉积不仅存在于中枢神经系统,还广泛分布于外周组织、体液和粘膜细胞中^[6],如皮肤^[7,8]、血液^[9,10]、唾液^[11,12]、嗅粘膜细胞^[13,14]和口腔粘膜细胞等^[15,16]。在外周体液、组织或粘膜细胞中检测 α -Syn异常沉积,是寻找新型PD生物标记物的方法之一。与其他生物样本相比,血液是一种较易获取的临床常规生物样本。红细胞是血液中 α -Syn的主要来源,约占血液中总 α -Syn的99%^[17]。既往研究表明,PD患者红细胞中的 α -Syn单体、 α -Syn聚集体和在磷酸化 α -Syn的水平显著高于健康对照,可作为PD诊断的生物标志物,且具有较高的敏感性和特异性^[18,19]。然而, α -Syn在早发型PD(发病年龄 ≤ 50 岁)的红细胞中的表达情况尚不清楚,需要进一步研究以明确其作为早发型PD生物标志物的价值。

本研究将应用电化学发光免疫测定法检测早发型PD和健康对照的红细胞中的 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度,探讨它们作为早发型PD生物标记物的潜在价值。分析早发型PD患者组红细胞来源 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度与受试者临床指标的相关性,研究细胞来源 α -Syn的表达水平与早发型PD患者疾病严重程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2022年3月至2023年4月在北京天坛医院运动障碍性疾病科就诊的早发型PD患者(首次出现临床症状的发病年龄 ≤ 50 岁)26例纳入早发型PD组,所有患者均符合国际帕金森病和运动障碍学会2015年帕金森病临床诊断标准^[20]。排除标准:①非典型或继发性帕金森综合征;②卒中、中重度脑外伤、脑积水、脑肿瘤或脑深部电刺激手术史;③有自身免疫性疾病或其他系统性疾病;④既往严重基础性疾病;⑤患有精神类疾病,不能够配合研究。纳入同期在天坛医院体检的年龄、性别匹配的健康受试者30例作为对照组,排除遗传性疾病、神经系统病史及严重的系统性疾病。本研究得到了首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会的批准。所有参与者都知晓研究内容,并提供书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床信息收集 详细记录受试者的人口学及临床资料,包括年龄、性别、病程以及发病年龄等。

1.2.2 量表测评 由2名运动障碍专科医生完成多项PD相关运动功能及非运动功能量表评测。其中,疾病的严重程度使用运动障碍疾病协会修订统一帕金森病评定量表(MSD-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)和Hoehn and Yahr(H&Y)分期进行评估。认知功能使用简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)进行评估。

1.2.3 血液样本的采集及处理 采集受试者早晨空腹状态时的外周静脉血,使用含有乙二胺四乙酸的聚丙烯收集和储存管(BD Biosciences, CA, USA)。血样本在4℃、1500×g的离心率离心15 min,取下层2 μ L的红细胞与198 μ L预冷的STET缓冲液(ST460-500 mL, Beyotime, Beijing, China)混匀,震荡15 s后,在4℃静置30 min,随后于4℃、12000×g的离心率离心10 min,将上清液转移到新试管。

1.2.4 电化学发光免疫测定 使用Meso Scale Discovery(MSD, Rockville, MD, USA)的U-Plex板量化红细胞衍生的 α -Syn单体和 α -Syn聚集体,电化学发光免疫测定的原理是通过特异性抗体与电子富集孔内的分析物结合产生电化学发光信号。重组 α -Syn单体(12093-HNAE, Sino Biological, Beijing, China)和重组 α -Syn聚集体(ab218819, Abcam, Cambridge, MA, USA)分别作为检测 α -Syn单体和 α -Syn聚集体的标准蛋白。Sulfo-TAG标记的抗 α -Syn克隆42(610786, BD Bioscience, CA, USA)作为检测抗体。将生物素化的重组抗 α -Syn MJFR-1(ab138501, Abcam, Cambridge, MA, USA)和重组抗 α -Syn聚集体抗体 MJFR-14(ab209538, Abcam, Cambridge, MA, USA)加入96孔U-Plex板,室温下振荡(600 rpm)孵育1 h。150 μ L/孔洗涤缓冲液(MSD, Rockville, MD, USA)洗涤U-Plex板3次后,每孔加入150 μ L Diluent 35(D35, MSD, Rockville, MD, USA),室温下振荡(600 rpm)孵育1 h封闭。完成后使用洗涤缓冲液洗涤U-Plex板3次,加入50 μ L红细胞蛋白提取样本和标准蛋白,并在室温下振荡(600 rpm)孵育1 h。

使用Sulfo-TAG标记的抗 α -Syn克隆42(624096, BD Bioscience, San Jose, CA, USA)作为ECL检测的观察抗体。检测抗体的铺板浓度为1 μ g/mL,使用D35进行梯度稀释。每孔加入50 μ L检测抗体溶液。使用黏

性密封膜封闭MSD U-Plex孔板,室温下振荡(600 rpm)孵育1 h后,使用清洗缓冲液洗板3次,每次20 s,每孔加入清洗缓冲液150 μ L。然后加入150 μ L 2 $\times$ 读取缓冲液(reading buffer, MSD, Rockville, MD, USA),随后立即在Sector Imager 6000检测平台读板分析,并计算待测样本中目标蛋白浓度。

1.3 统计学分析

使用GraphPad Prism 8和SPSS 26.0进行统计分析。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数*t*检验;非正态分布的数据以中位数和四分位间距[M(Q₂₅, Q₇₅)]表示,组间比较采用独立样本秩和检验。分类变量采用卡方检验。斯皮尔曼等级相关系数用于分析不符合正态分布的计量资料之间的相关性。*P*<0.05为差异具有统计学意义。计算受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC),并计算约登指数(Youden Index),以得出最佳临界值。

2 结果

2.1 人口学及临床资料

本研究早发PD组26例患者中,男13例,女13例;平均年龄(54.8 $\pm$ 6.4)岁;病程(7.3 $\pm$ 5.2)年;“关期”H-Y分期中位数为3期,平均MDS-UPDRS III评分(36.6 $\pm$ 13.6)分,平均MMSE评分(26.7 $\pm$ 2.9)分,平均MoCA评分(22.9 $\pm$ 4.7)分。对照组30例中,男19例,女11例;平均年龄(55.3 $\pm$ 6.0)岁。2组间性别分布和平均年龄差异无统计学意义(*P*_{年龄}=0.799, *P*_{性别}=0.351)。

2.2 红细胞来源 α -Syn单体和 α -Syn聚集体水平

早发型PD组和对照组红细胞 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度见表1。与健康对照相比,早发型PD患者的红细胞 α -Syn单体浓度和红细胞 α -Syn聚集体浓度均显著增高(*P*=0.009、*P*<0.0001),见图1。

表1 2组的 α -Syn单体和聚集体浓度比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	α -Syn单体	α -Syn聚集体
对照组	30	9433 $\pm$ 1868	191 $\pm$ 30
早发型PD组	26	11631 $\pm$ 3676	246 $\pm$ 46
<i>t/z</i> 值		2.755	-4.961
<i>P</i> 值		0.009**	<i>P</i> <0.0001****

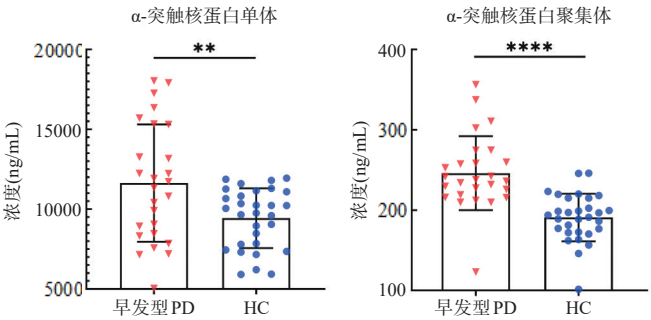
2.3 ROC曲线分析

红细胞来源 α -Syn单体诊断早发型PD的ROC曲线的AUC为0.680(95% CI 0.530-0.829),敏感度为96.7%,特异度为46.2%,红细胞来源 α -Syn单体CUT OFF值为

11895 ng/mL(图2A);红细胞来源 α -Syn聚集体诊断早发型PD的AUC为0.887(95% CI 0.794-0.981),敏感度为73.3%,特异度为96.2%,红细胞来源 α -Syn聚集体CUT OFF值为206.1 ng/mL(图2B)。

2.4 早发型PD组红细胞 α -Syn单体和 α -Syn聚集体水平与临床资料相关性分析

早发型PD组红细胞的 α -Syn单体和 α -Syn聚集体水平与年龄、病程、H-Y分期、MDS-UPDRS-III评分、MMSE评分、MOCA评分等指标均无显著相关性(*P*>0.05),见表2。



注:HC-(健康)对照组。
图1 红细胞来源 α -突触核蛋白单体和 α -突触核蛋白聚集体浓度

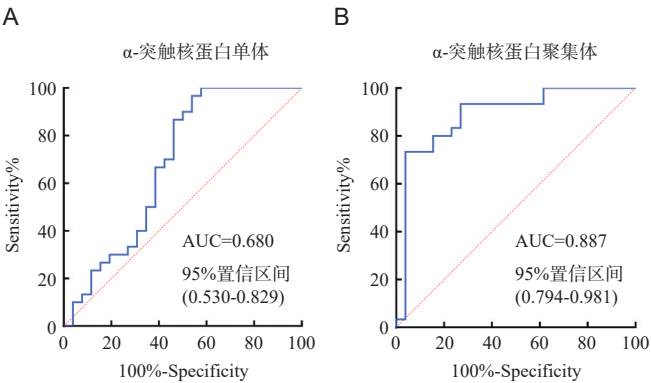


图2 红细胞来源 α -突触核蛋白单体和 α -突触核蛋白聚集体ROC曲线分析

3 讨论

本研究证实了早发型PD患者红细胞内存在 α -Syn异常沉积。红细胞来源 α -Syn电化学发光免疫测定结果显示,早发型PD患者红细胞来源 α -Syn单体和 α -Syn聚集体浓度高于健康对照受试者。红细胞来源 α -Syn特别是 α -Syn聚集体可作为早发型PD的生物标志物,具有较高的诊断效力。

在外周组织、体液和细胞中检测 α -Syn作为PD诊断生物学标记物是该领域的研究热点。目前常用于PD生物学标记物研究的生物样本包括:血液、脑脊液、皮肤组织和唾液腺组织^[21]。脑脊液是PD生物学标记

表2 早发型PD组α-Syn单体和α-Syn聚集体浓度和各临床资料相关性分析

指标	α-Syn 单体		α-Syn 聚集体	
	r值	P值	r值	P值
年龄	0.053	0.798	0.151	0.462
病程	−0.079	0.700	0.130	0.528
H-Y 分期	−0.322	0.108	0.142	0.489
MDS-UPDRS III	−0.072	0.728	0.009	0.964
MMSE	0.335	0.094	−0.036	0.860
MoCA	0.362	0.069	−0.006	0.978

物研究理想的生物样本,它能反映中枢神经系统的代谢和病理学特征^[22]。PD脑脊液中α-Syn聚集体和磷酸化α-Syn表达水平显著高于健康人群^[23]。但由于获取脑脊液需要通过腰椎穿刺,临床推广存在一定困难。另外,有研究证实了PD患者皮肤、唾液腺组织中存在α-Syn异常沉积,尤其是磷酸化α-Syn^[24]。但皮肤、唾液腺组织活检等操作存在创口出血和感染等有创风险,患者接受程度较低。相比之下,血液样本获取创伤较小,更容易被患者接受。

目前,已有多项研究探索PD患者血浆/血清中α-Syn的表达水平。一项近期的病例对照研究发现,与健康对照组相比,PD患者血清中的α-Syn水平升高,并且血清中α-Syn水平与疾病的严重程度有关^[25]。其他几项研究也发现PD患者血浆中的α-Syn水平较对照组升高,但与运动症状的程度是否相关尚无定论^[10,26-28]。值得注意的是,仍有多项研究报道PD患者血浆中的α-Syn水平低于对照组,或无明显差异^[29,30]。这种异质性可能是由于溶血导致的红细胞来源α-Syn的污染所导致。相比于血浆或血清,作为PD生物标志物,检测红细胞中的α-Syn具有更大的潜力。我们团队的前期研究证实,PD患者红细胞中的α-Syn单体、α-Syn聚集体和磷酸化α-Syn的水平显著高于健康对照,可作为PD诊断的生物标志物,且具有较高的敏感性和特异性^[18,19]。本研究是基于本团队前期PD红细胞来源α-Syn的相关研究对早发型PD人群的进一步探索。本研究证实了早发型PD患者红细胞来源α-Syn单体和α-Syn聚集体浓度高于健康对照受试者,与原发性/晚发型PD患者红细胞来源α-Syn研究结果一致。

有研究发现,病理性α-Syn聚集体可以以一种类似朊蛋白的细胞间传播方式在神经元之间传播^[31]。另有研究表明,α-Syn单体或聚集体可以通过胞外囊泡如外泌体分泌到细胞培养液中^[32]。J. Matsumoto等^[33]还发现,含有α-Syn的人红细胞来源的胞外囊泡可以通过血脑屏障进入中枢,PD患者红细胞来源胞外囊泡引起的

小胶质细胞的炎症反应要比对健康对照组更强烈。这些研究提示,外周来源α-Syn可能通过胞外囊泡从外周向中枢转运^[32,33]。作为外周α-Syn的重要来源之一,红细胞来源α-Syn可能在PD的发病机制中发挥了重要作用^[33,34]。PD患者红细胞α-Syn表达水平升高,是否可以转运到中枢神经系统,从而促进中枢神经系统的病理发展,仍有待进一步研究。

本研究存在以下局限性:①本研究缺乏疾病前驱期患者,未来需要纳入疾病前驱期患者,以探索红细胞来源α-Syn作为PD疾病前驱期的生物标志物的价值。并对前驱期患者展开长时间随访,以明确红细胞α-Syn在预测PD及相关疾病的发生的价值。②本研究样本量相对较小,未来需要扩大早发型PD队列规模以进一步验证本研究结果。③PD患者多巴胺能药物的使用可能是一个潜在的混杂因素。据报道,多巴胺可以诱导α-Syn寡聚化^[35]。多巴胺能药物的使用是否会影响红细胞来源α-Syn聚集体的浓度,还需要进一步研究。

综上所述,早发型PD患者的红细胞来源α-Syn单体和α-Syn聚集体水平明显高于健康对照组,检测红细胞中的α-Syn特别是α-Syn聚集体,可作为早发型PD的诊断生物标志物。准确识别早发型PD,有助于提高医疗和护理工作的质量,减少PD患者的痛苦,减轻患者家庭和社会的负担。

参考文献

[1] Qi S, Yin P, Wang L, et al. Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2940-2944.

[2] Poewe W, Seppi K, Tanner C, et al. Parkinson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17013.

[3] Koga S, Sekiya H, Kondru N, et al. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 83.

[4] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.

[5] Adler CH, Beach TG, Hentz JG, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study [J]. *Neurology*, 2014, 83(5): 406-412.

[6] Ma LY, Liu GL, Wang DX, et al. Alpha-Synuclein in Peripheral Tissues in Parkinson's Disease[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(2):

812-823.

- [7] Martinez-Valbuena I, Visanji NP, Olszewska DA, et al. Combining Skin α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion and Circulating Neurofilament Light Chain to Distinguish Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(3): 648-650.
- [8] Donadio V, Incensi A, El-Agnaf O, et al. Skin α -synuclein deposits differ in clinical variants of synucleinopathy: an in vivo study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14246.
- [9] Liu G, Tian C, Gao L, et al. Alpha-synuclein in erythrocyte membrane of patients with multiple system atrophy: A pilot study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60: 105-110.
- [10] Lee PH, Lee G, Park HJ, et al. The plasma alpha-synuclein levels in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2006, 113(10): 1435-1439.
- [11] Luan M, Sun Y, Chen J, et al. Diagnostic Value of Salivary Real-Time Quaking-Induced Conversion in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(5): 1059-1063.
- [12] Cao Z, Wu Y, Liu G, et al. Differential Diagnosis of Multiple System Atrophy-Parkinsonism and Parkinson's Disease Using α -Synuclein and External Anal Sphincter Electromyography[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 1043.
- [13] Bargar C, De Luca CMG, Devigili G, et al. Discrimination of MSA-P and MSA-C by RT-QulC analysis of olfactory mucosa: the first assessment of assay reproducibility between two specialized laboratories[J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 82.
- [14] De Luca CMG, Elia AE, Portaleone SM, et al. Efficient RT-QulC seeding activity for α -synuclein in olfactory mucosa samples of patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 24.
- [15] Zheng Y, Yu Z, Zhao J, et al. Oral Mucosa Derived alpha-Synuclein as a Potential Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 867528.
- [16] Zheng Y, Cai H, Zhao J, et al. Alpha-Synuclein species in oral mucosa as potential biomarkers for multiple system atrophy[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1010064.
- [17] Barbour R, Kling K, Anderson JP, et al. Red blood cells are the major source of alpha-synuclein in blood[J]. *Neurodegener Dis*, 2008, 5(2): 55-59.
- [18] Yu Z, Liu G, Li Y, et al. Erythrocytic α -Synuclein Species for Parkinson's Disease Diagnosis and the Correlations with Clinical Characteristics[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 827493.
- [19] Tian C, Liu G, Gao L, et al. Erythrocytic α -Synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 15.
- [20] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601.
- [21] Ganguly U, Singh S, Pal S, et al. Alpha-Synuclein as a Biomarker of Parkinson's Disease: Good, but Not Good Enough[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 702639.
- [22] Vieira SRL, Toffoli M, Campbell P, et al. Biofluid Biomarkers in Parkinson's Disease: Clarity Amid Controversy[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(7): 1128-1133.
- [23] Xiang C, Cong S, Tan X, et al. A meta-analysis of the diagnostic utility of biomarkers in cerebrospinal fluid in Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1): 165.
- [24] Tsukita K, Sakamaki-Tsukita H, Tanaka K, et al. Value of in vivo α -synuclein deposits in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(10): 1452-1463.
- [25] Chang CW, Yang SY, Yang CC, et al. Plasma and Serum Alpha-Synuclein as a Biomarker of Diagnosis in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1388.
- [26] Ding J, Zhang J, Wang X, et al. Relationship between the plasma levels of neurodegenerative proteins and motor subtypes of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(3): 353-360.
- [27] Lin CH, Yang SY, Horng HE, et al. Plasma α -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(10): 818-824.
- [28] Wang L, Wang G, Duan Y, et al. A Comparative Study of the Diagnostic Potential of Plasma and Erythrocytic α -Synuclein in Parkinson's Disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2019, 19(5-6): 204-210.
- [29] Li QX, Mok SS, Laughton KM, et al. Plasma alpha-synuclein is decreased in subjects with Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 583-588.
- [30] Shi M, Zabetian CP, Hancock AM, et al. Significance and confounders of peripheral DJ-1 and alpha-synuclein in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 480(1): 78-82.
- [31] George S, Rey NL, Reichenbach N, et al. α -Synuclein: the long distance runner [J]. *Brain Pathol*, 2013, 23(3): 350-357.
- [32] Emmanouilidou E, Melachroinou K, Roumeliotis T, et al. Cell-produced alpha-synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(20): 6838-6851.
- [33] Matsumoto J, Stewart T, Sheng L, et al. Transmission of α -synuclein-containing erythrocyte-derived extracellular vesicles across the blood-brain barrier via adsorptive mediated transcytosis: another mechanism for initiation and progression of Parkinson's disease[J]? *Acta Neuropathol Commun*, 2017, 5(1): 71.
- [34] Wang X, Yu S, Li F, et al. Detection of α -synuclein oligomers in red blood cells as a potential biomarker of Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599: 115-119.
- [35] Rekas A, Knott RB, Sokolova A, et al. The structure of dopamine induced alpha-synuclein oligomers[J]. *Eur Biophys J*, 2010, 39(10): 1407-1419.

(本文编辑:唐颖馨)