

血清血管内皮生长因子-D (VEGF-D)在多发囊泡性肺疾病(PLD)鉴别诊断中的价值

牟艳¹ 黄嘉楠² 叶伶² 王坚² 金美玲^{2Δ}

(¹ 复旦大学附属华东医院呼吸科 上海 200040; ²复旦大学附属中山医院呼吸科 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨血清血管内皮生长因子-D(vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D)在淋巴管平滑肌瘤病(lymphangioleiomyomatosis, LAM)中的表达及其在多发囊泡性肺疾病(polycystic lung disease, PLD)鉴别诊断中的价值。**方法** 采用酶联免疫吸附试验检测 50 例 LAM 患者、34 例其他多发囊泡性肺疾病(other polycystic lung disease, OPLD)和 20 例健康对照者的血清 VEGF-D 水平。**结果** 50 例 LAM 均为确诊患者,其中 33 例通过病理确诊,23 例为肺活检,5 例为腹膜后肿物活检,5 例为肾血管平滑肌脂肪瘤(renal angiomyolipoma, AML)活检。50 例 LAM 患者中 21 例伴有乳糜胸,2 例伴有乳糜腹,17 例伴有 AML,3 例伴有结节性硬化症。50 例 LAM 患者首发症状的年龄为 19~60 岁,34 例 OPLD 患者首发症状的年龄为 30~69 岁,20 例健康对照者的年龄为 24~49 岁。LAM 组和健康对照组的血清 VEGF-D 水平分别为($3\,986.1 \pm 361.2$) pg/mL 和(413.4 ± 33.2) pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.001$)。ROC 曲线的 AUC 为 0.995,最佳临界值为 692.5 pg/mL,其敏感性和特异性分别为 98%和 100%。OPLD 组的血清 VEGF-D 水平为(505.7 ± 25.6) pg/mL,与 LAM 组相比差异有统计学意义($P < 0.001$)。ROC 曲线的 AUC 为 0.991,最佳临界值为 901.0 pg/mL,其敏感性和特异性分别为 94%和 100%。**结论** LAM 患者血清 VEGF-D 水平显著升高,具有较高的敏感性和特异性,在 LAM 和 OPLD 鉴别诊断中有重要价值。

【关键词】 淋巴管平滑肌瘤病(LAM); 血管内皮生长因子-D(VEGF-D); 多发囊泡性肺疾病(PLD); 鉴别诊断

【中图分类号】 R734.2, R730.4 **【文献标识码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.01.008

Role of serum vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) in the differential diagnosis of polycystic lung disease (PLD)

MOU Yan¹, HUANG Jia-nan², YE Ling², WANG Jian², JIN Mei-ling^{2Δ}

(¹ Department of Respiratory Disease, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

² Department of Respiratory Disease, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Objective To determine the expression of vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) in lymphangioleiomyomatosis (LAM) and its differential diagnosis in polycystic lung diseases (PLD). **Methods** Serum VEGF-D levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in 50 cases with LAM, 34 cases with other polycystic lung disease (OPLD) and 20 cases of healthy volunteers. **Results** Of the 50 LAM patients, 33 cases were diagnosed by pathological examinations, including 23 cases of lung biopsy, 5 cases of retroperitoneal neoplasm biopsy and 5 cases of renal angiomyolipoma (AML) biopsy. Of the 50 LAM patients, 21 cases associated with chylothorax, 2 cases associated with chyloperitoneum, 17 cases associated with AML, and 3 cases associated with tuberous

sclerosis complex (TSC). Symptoms of the 50 LAM patients started from 19 to 60 years old. Symptoms of 34 OPLD patients started from 30 to 69 years old. The ages of 20 healthy controls were from 24 to 49 years old. Serum VEGF-D levels were significantly greater in LAM patients than in healthy controls [$(3\ 986.1 \pm 361.2)$ pg/mL vs. (413.4 ± 33.2) pg/mL, $P < 0.001$]. The optimal cutoff point for LAM diagnosis was 692.5 pg/mL with the sensitivity of 98% and the specificity of 100%, respectively. Serum VEGF-D levels were significantly elevated in LAM patients than in OPLD patients [$(3\ 986.1 \pm 361.2)$ pg/mL vs. (505.7 ± 25.6) pg/mL, $P < 0.001$]. The optimal cutoff point for LAM diagnosis was 901.0 pg/mL with the sensitivity of 94% and the specificity of 100%, respectively. **Conclusions** Serum VEGF-D levels significantly increased in patients with LAM with a higher sensitivity and specificity. Serum VEGF-D had an important role in the differential diagnosis of LAM and OPLD.

【Key words】 lymphangioleiomyomatosis (LAM); vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D); polycystic lung disease (PLD); differential diagnosis

* This work was supported by the Youth Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2abZSQN49) and the State Key Research and Development of China (2016YFC0901502).

淋巴管平滑肌瘤病 (lymphangioleiomyomatosis, LAM) 是一种罕见的肺部疾病, 主要发生在育龄期女性, 它可以散发或者与结节性硬化症 (tuberous sclerosis complex, TSC) 有关^[1-2]。据最新统计 LAM 的发病率大约为 3.35~7.76 例/百万女性^[3], 男性和儿童中罕有 LAM 的报道^[4-6]。LAM 的临床表现主要有进展性呼吸困难、复发性气胸、乳糜胸和咯血, 预后较差^[7]。肺外表现有肾血管平滑肌脂肪瘤 (renal angiomyolipoma, AML) 和淋巴管平滑肌瘤 (表现为淋巴结肿大和中轴淋巴管囊性肿块)^[8]。LAM 在胸部高分辨 CT (high-resolution computed tomography, HRCT) 上特征性表现为均匀分布的多发囊性病变, 囊泡的外形、大小、轮廓变化较大, 直径多在 2~5 mm, 偶尔可以达到 30 mm^[9-10]。

LAM 的诊断需要组织活检和/或结合病史与胸部 HRCT。病理诊断依赖于特征性 LAM 细胞形态、免疫组化平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle actin, SAM) 和人类黑色素瘤 45 抗体 (HMB45) 阳性。如无病理活检, 典型的临床和影像学表现并且伴有以下一项时也可以确诊, 如 AML、乳糜胸或乳糜腹、淋巴管平滑肌瘤或淋巴结 LAM 受累和 TSC^[11]。由于 LAM 特征性的影像学表现, 有经验的临床医师依靠 HRCT 诊断 LAM 具有较高的准确性, 但是仅依靠 HRCT 作出临床诊断是不准确的^[12]。许多疾病如肺朗格汉斯细胞增多症 (pulmonary Langerhans cell histiocytosis, PLCH)、淋巴细胞间质性肺炎 (lymphocytic interstitial

pneumonia, LIP)、肺气肿、结缔组织病 (Connective tissue diseases, CTD)、干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、结节病和 Birt-Hogg Dubé (BHD) 综合征等在影像上也有多发性囊泡改变, 需要与 LAM 进行鉴别诊断。

血管内皮生长因子-D (serum vascular endothelial growth factor-D, VEGF-D) 是血管内皮生长因子家族的一员, 其在淋巴管内皮细胞增殖、迁移和诱导淋巴管形成中发挥重要作用^[11]。最近国内外研究发现 LAM 患者中血清 VEGF-D 水平显著升高, 并提出将 VEGF-D 作为诊断 LAM 的生物标志物^[13-16], 本研究将进一步探讨血清 VEGF-D 水平在 LAM 中的表达及其在 PLD 鉴别诊断中的意义。

资料和方法

研究对象 选取 2012 年 1 月到 2015 年 12 月在复旦大学附属中山医院就诊的 PLD 患者。入选标准: 胸部 HRCT 表现为双侧肺野广泛、多发囊泡性改变。LAM 的诊断采用 2010 年欧洲呼吸协会制定的诊断标准^[17]。健康志愿者为同期健康女性, 该研究经过复旦大学附属中山医院伦理委员会批准, 入选者自愿参加并签署知情同意书。

实验方法 患者入选后详细记录人口统计学资料、影像学检查资料、肺功能检查和病理检查结果。

胸部 HRCT 采用 GE Light Speed CVT

64层螺旋CT扫描机,扫描方式:从肺尖覆盖至肺底,扫描参数:120 kV,150 mAs,层厚5 mm,层距5 mm,运用HRCT薄层重建,层厚1 mm。CT图像肺窗窗宽1 000~1 500 HU,窗位-500~-400 HU,纵隔窗窗宽350 HU,窗位40 HU。每份HRCT结果均由复旦大学附属中山医院影像科2位医师评估。入选的患者均在本院进行至少1次HRCT检查。

血清 VEGF-D 检测 患者初次就诊时采集静脉血3 mL。采用 VEGF-D 检测试剂盒(美国 R&D Systems 公司),通过酶联免疫吸附试验检测患者和健康志愿者的血清 VEGF-D 水平。

肺功能检查 使用 Type Masterscreen-PFT Jaeger (德国 Hoechberg 公司)肺功能仪进行检测。由复旦大学附属中山医院呼吸科技技术人员负责操作。主要检测指标包括:第1秒用力肺活量(forced expiratory volume in 1 second,FEV₁),第1秒用力肺活量/预测值(FEV₁% pred)和第1秒用力肺活量/用力肺活量(FEV₁/FVC)。单次呼吸法检测肺弥散功能指标一氧化氮弥散率/肺容积(DLco/VA%)。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布计量资料采用区间 R 表示。使用 ROC 曲线选择敏感性和特异性都达到最大时的最佳临界点。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 2012年1月到2015年12月本研究中心共入组确诊的LAM患者50例,OPLD患者34例,健康志愿者20例。

50例LAM均为确诊患者,其中33例通过病理确诊,23例为肺活检,5例为腹膜后肿物活检,5例为AML活检。21例伴有乳糜胸,2例伴有乳糜腹,17例伴有AML,3例伴有TSC。LAM患者首发症状年龄为19~60岁,平均(39.3±8.7)岁。34例OPLD患者HRCT表现为多发囊泡样改变(囊泡改变为非LAM的典型表现),其中1例为BHD,1例为结节病,4例为SS,2例为SLE,1例为类风湿性关节炎,1例为抗JO-1抗体综合征,2例为肺气肿,余诊断尚不明确,首发症状年龄为30~69岁,平均(46.9±9.6)岁。20例健康对照者年龄为24~49

岁,平均(33.5±5.8)岁。3组的年龄差异无统计学意义。LAM组患者表现为阻塞性通气功能障碍和弥散功能障碍,对照组和OPLD组通气功能和弥散功能基本正常(表1)。

表1 3组患者的基本特征

Tab 1 Characteristics of the three groups ($\bar{x} \pm s$)

Characteristics	Control	LAM	OPLD
Male/Female (n)	0/20	0/50	2/34
Age (y)	33.5±5.8	39.3±8.7	46.9±9.6
Chylothorax (n)	0	21	0
Chyloperitoneu (n)	0	2	0
AML (n)	0	19	0
VEGF-D (pg/mL)	413.4±33.2	3 986.1±361.2	505.7±25.6
FEV ₁ (L)	2.52±0.15	1.64±0.13	2.27±0.19
FEV ₁ % pred (%)	99.6±6.5	63.6±4.7	93.10±6.1
FEV ₁ /FVC (%)	80.1±6.1	62.9±3.1	80.50±1.7
DLco/VA (%)	98.7±6.5	53.8±4.8	96.1±5.7

3组血清 VEGF-D 水平比较 LAM组、健康对照组和OPLD组的血清VEGF-D水平分别为(3 986.1±361.2)、(413.4±33.2)和(505.7±25.6) pg/mL,LAM组的血清VEGF-D水平较健康对照组有显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$,图1A)。ROC曲线的AUC为0.995,最佳临界值为692.5 pg/mL,其敏感性和特异性分别为98%和100%(图1B)。血清VEGF-D水平具有较高的敏感性和特异性,因此可以将692.5 pg/mL作为诊断LAM的血清学指标。LAM组血清VEGF-D水平较OPLD组显著提高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。ROC曲线的AUC为0.991,最佳临界值为901.0 pg/mL,其敏感性和特异性分别为94%和100%(图1C)。OPLD患者和健康对照者相比,血清VEGF-D水平升高不明显($P = 0.036$)。

PLD的影像学表现 LAM的HRCT的特征性改变是均匀分布的多个(>10)薄壁圆形界限清楚的含气囊性病变,并且没有其他显著肺部受累,如肺间质病变。OPLD的HRCT不典型,表现为两肺分布的薄壁囊腔,囊泡直径变化较大,形状各不相同,可为圆形、椭圆形和不规则形状(图2)。41岁女性,因反复咳嗽伴胸闷、气促就诊,胸部CT提示两肺均匀分布多发、薄壁、圆形、界限清楚的囊腔,胸腔镜肺活检病理明确诊断为LAM,该患者血清VEGF-D水平为5 556 pg/mL(图2A)。38岁女性,因活动后气喘就诊,胸部CT提示两肺均匀分布多发、薄壁、圆形、界限清楚的囊腔,肺活检病理确诊为LAM,该患者血清VEGF-D水平为4 562 pg/mL(图2B)。46岁女性,因反复气胸就诊,通过基

因检测诊断为 BHD。该患者的胸部 CT 提示两肺分布薄壁囊肿, 囊泡直径变化较大, 形状各不相同, 可为圆形、椭圆形和不规则形状, 仍见气胸存在, 该患者血清 VEGF-D 水平为 537 pg/mL (图 2C)。64 岁女性, 因反复咳嗽伴眼干和口干就诊, 根据自身免疫指标检查、眼科检查和唇腺活检, 诊断为 SS, 其胸部 CT 可见大小不等的囊肿, 形状不规则, 该患者血清 VEGF-D 水平为 525 pg/mL (图 2D)。

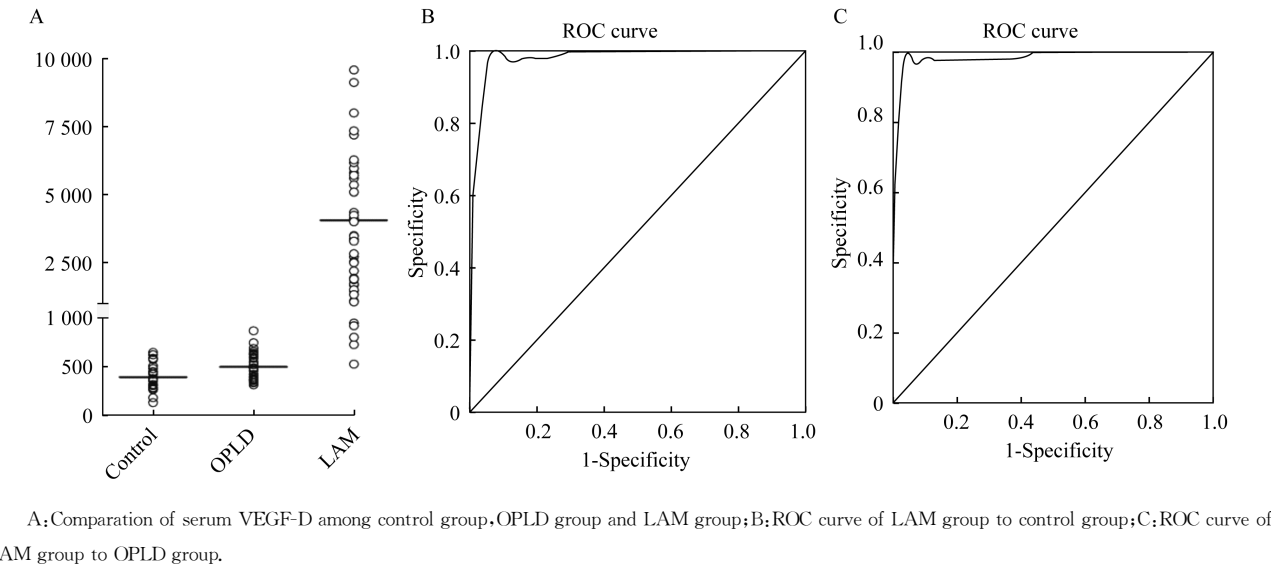


图 1 3 组患者的血清 VEGF-D 水平及 ROC 曲线
Fig 1 Serum VEGF-D and the ROC curve of the three groups

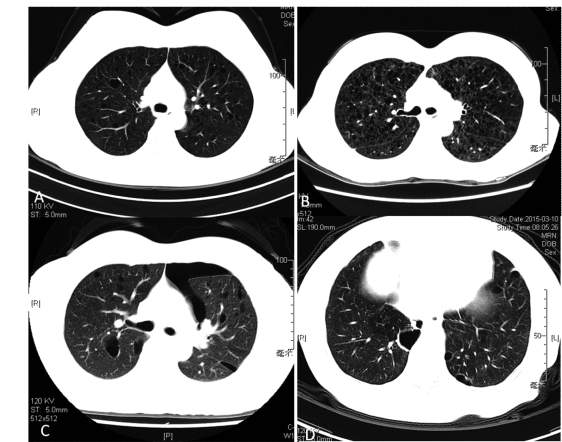


图 2 LAM 和 OPLD 的影像学表现
Fig 2 Imaging findings of LAM and OPLD

讨论

LAM 是一种罕见疾病, 于 1937 年由 von Stossel 首先报告, 1966 年 Cornog 和 Enterline 将其命名^[18]。近年来临床医师对该疾病的认识逐渐增加, 国内已有不少关于 LAM 的报告和影像学分析^[19-22], 但国内对于 VEGF-D 的研究较少。VEGF-D 也称为淋巴管生成因子, 可结合血管内皮细胞表面受体 VEGFR-3/Flt-4, 调节血管和淋巴管的生理功能。Seyama 等^[13]发现血清 VEGF-D 水平在 LAM 患者中显著高于健康对照者, 并提出血清 VEGF-D ≥ 800 pg/mL 结合影像学中典型的多发囊泡样改变可诊断 LAM。Chang 等^[14]对 LAM 患者和健康对照者的 VEGF-D、血管紧张素转化酶、基质蛋白酶-2 和 9 分别进行检测, 只有 VEGF-D 在 LAM 患者中显著升高, 提示血清 VEGF-D 可作为 LAM 的辅助诊断指标, 有可能降低 LAM 的活检率。Xu 等^[15]发现血清 VEGF-D ≥ 800 pg/mL 具有较高的敏感性和特异性, 如果将其加入 LAM 的诊断标准, 90% 的疑诊 LAM 可确诊为 LAM, 同时创伤性活检可降低到 10% 以下。2016 年美国胸科协会/日本呼吸协会发

表了关于 LAM 诊断和管理的文章,指出血清 VEGF-D ≥ 800 pg/mL 可以作为生物标志物诊断 LAM,避免有创性检查^[16]。

从临床角度讲,LAM 和 OPLD 的鉴别诊断价值要高于 LAM 和健康对照者。PLD 是以两肺多发囊性气腔病变为特征的一组疾病,其影像学均表现为多发囊泡性改变,其病因主要包括 LAM、PLCH、LIP、肺气肿、CTD、结节病和 BHD 综合征等,其中 LAM、PLCH 是 PLD 最常见的病因。LAM 特征性 HRCT 表现为均匀分布的多个(>10)大小不等的薄壁、圆形、界限清楚的含气囊性病变^[10]。PLCH 的 HRCT 表现为结节病变和囊泡性病变,结节病变为早期主要表现,囊泡性病变为晚期主要表现,囊泡直径通常小于 10 mm,也可能高达 20 mm,主要表现为圆形、卵圆形或不规则形状囊腔。LIP 的囊腔在两肺均匀分布,形状各不相同,通常较大,但一般小于 3 cm^[23-24]。SS 合并肺部病变时,其重要的 CT 征象有磨玻璃样密度实变、结节和肺囊泡改变,当 HRCT 出现肺内不规则线影和囊腔改变时,肺部病理改变以不可逆的纤维化为主,预示着肺部病变已达终末期^[25]。BHD 综合征为常染色体显性遗传病,HRCT 囊性病变多为双侧分布的囊泡,有时伴有隔膜,囊泡变化较大,可从数毫米到数厘米,可为圆形、椭圆形和不规则形状,下叶和纵膈旁多见^[26]。

有经验的临床医师结合典型的临床表现、影像学表现以及肺外表现可以对 LAM 和 OPLD 进行鉴别诊断。当临床表现和 HRCT 不典型时,肺活检是诊断和鉴别 PLD 的金标准。肺活检是有创性检查手段,伴有较多并发症,并非所有患者都能耐受,此时血清 VEGF-D 检测就具有重要意义。近期的一些研究发现血清 VEGF-D 水平在 LAM 中显著高于 OPLD,并提出将血清 VEGF-D ≥ 800 pg/mL 作为鉴别 LAM 和 OPLD 的指标,其敏感性和特异性分别为 90%~100%和 73%~87%^[15,27-31]。

我们的研究发现,与健康对照者相比,LAM 患者的血清 VEGF-D 水平显著增加,最佳临界值为 692.5 pg/mL,此时具有较高的敏感性和特异性。我们提出将 692.5 pg/mL 作为诊断 LAM 的参考标准。临床工作中,我们参照指南诊断 LAM,对于没有病理的临床疑诊 LAM 患者,血清 VEGF-D 水平的检测有助于减少活检率,具有重要意义。LAM 患者的血清 VEGF-D 水平显著高于 OPLD,所以我们提出将血清 VEGF-D 值 901.0 pg/mL 作为 LAM

和 OPLD 鉴别诊断的依据。

临床工作中,HRCT 表现为多发囊泡性改变的疾病较难鉴别。VEGF-D 作为一种有效的血清学生物标志物,可以鉴别 LAM 和 OPLD,有助于减少有创性检查,降低活检率,具有重要临床意义。

参 考 文 献

- [1] OPRESCU N, MCCORMACK FX, BYRNES S, *et al.* Clinical predictors of mortality and cause of death in lymphangioleiomyomatosis: a population-based registry [J]. *Lung*, 2013, 191(1): 35-42.
- [2] FRANZ DN, BISSLER JJ, MCCORMACK, *et al.* Tuberous sclerosis complex: neurological, renal and pulmonary manifestations [J]. *Neuropediatrics*, 2010, 41(5): 199-208.
- [3] HARKNETT EC, CHANG WYC, BYRNES S, *et al.* Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis [J]. *QJM*, 2011, 104(11): 971-979.
- [4] AUBRY MC, MYERS JL, RYU JH, *et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2 Pt 1): 749-752.
- [5] SCHIAVINA M, DI SCIOSCIO V, CONTINI P, *et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a karyotypically normal man without tuberous sclerosis complex [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(1): 96-98.
- [6] WAKIDA K, WATANABE Y, KUMASAKA T, *et al.* Lymphangioleiomyomatosis in a male [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(3): 1105-1107.
- [7] TAVEIRA-DASILVA AM, MOSS J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioleiomyomatosis [J]. *Clin Epidemiol*, 2015, 7: 249-257.
- [8] AVILA NA, KELLY JA, CHU SC, *et al.* Lymphangioleiomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings [J]. *Radiology*, 2000, 216(1): 147-153.
- [9] AVILA NA, CHEN CC, CHU SC, *et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: correlation of ventilation-perfusion scintigraphy, chest radiography, and CT with pulmonary function tests [J]. *Radiology*, 2000, 214(2): 441-446.
- [10] AVILA NA, DWYER AJ, MURPHY-JOHNSON DV, *et al.* Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis [J]. *Radiology*, 2002, 223(1): 189-197.
- [11] TOIVANEN PL, NIEMINEN T, VIITANEN L, *et al.* Novel vascular endothelial growth factor-D variants with increased biological activity [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(23): 16037-16048.
- [12] GUPTA N, MERAJ R, TANASE D, *et al.* Accuracy of chest high-resolution computed tomography in diagnosing diffuse cystic lung diseases [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46

- (4):1196-1199.
- [13] SEYAMA K, KUMASAKA T, SOUMA S, *et al.* Vascular endothelial growth factor-D is increased in serum of patients with lymphangioleiomyomatosis[J]. *Lymphat Res Biol*, 2006, 4(3):143-152.
- [14] CHANG WY, CANE JL, BLAKEY JD, *et al.* Clinical utility of diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1):34.
- [15] XU KF, ZHANG P, TIAN X, *et al.* The role of vascular endothelial growth factor-D in diagnosis of lymphangioleiomyomatosis[J]. *Respir Med*, 2013, 107(2):263-268.
- [16] FRANCIS X, MCCORMACK, NISHANT GUPTA, *et al.* Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society clinical practice guidelines: lymphangioleiomyomatosis diagnosis and management[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6):748-761.
- [17] JOHNSON SR, CORDIER JF, LAZOR R, *et al.* European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of lymphangioleiomyomatosis[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(1):14-26.
- [18] CORNOG JL JR, ENTERLINE HT. Lymphangiomyoma, a benign lesion of chyliiferous lymphatics synonymous with lymphangiopericytoma[J]. *Cancer*, 1966, 19(12):1909-1930.
- [19] 金美玲, 蔡映云, 张志凤. 肺淋巴管平滑肌瘤病[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2000, 23(6):355-257.
- [20] 叶伶, 金美玲, 白春学. 120例肺淋巴管平滑肌瘤病临床分析[J]. *临床内科杂志*, 2010, 27(12):932-934.
- [21] YE L, JIN M, BAI C. Clinical analysis of patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis (PLAM) in mainland China[J]. *Respir Med*, 2010, 104(10):1521-1526.
- [22] 赵金勇, 曹世文. 高分辨CT对肺淋巴管平滑肌瘤病与特发性肺间质纤维化的鉴别诊断意义[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(2):359-361.
- [23] FERREIRA FRANCISCO FA, SOARES SOUZA AJR, ZANETTI G, *et al.* Multiple cystic lung disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2015, 24(138):552-564.
- [24] DAL SASSO AA, BELÉM LC, ZANETTI G, *et al.* Birt-Hogg-Dubé syndrome. State-of-the-art review with emphasis on pulmonary involvement[J]. *Respir Med*, 2015, 109(3):289-296.
- [25] 姜传武, 范传波, 陆学超, 等. 胸部CT诊断干燥综合征1例[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2010, 8(5):476-477.
- [26] MATSUYAMA N, ASHIZAWA K, OKIMOTO T, *et al.* Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: radiographic and CT findings[J]. *Br J Radiol*, 2003, 76(912):880-884.
- [27] YOUNG LR, INOUE Y, MCCORMACK FX. Diagnostic potential of serum VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2):199-200.
- [28] RADZIKOWSKA E, JAGUŚ P, SKOCZYLAS A, *et al.* Role of serum vascular endothelial growth factor D in discrimination of patients with polycystic lung diseases[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2013, 123(10):533-538.
- [29] ELZBIETA RADZIKOWSKA, PAULINA JAGUS, MALGORZATA SOBIECKA, *et al.* Correlation of serum vascular endothelial growth factor-D concentration with clinical presentation and course of lymphangioleiomyomatosis[J]. *Respir Med*, 2015, 109(11):1469-1475.
- [30] YOUNG LR, VANDYKE R, GULLEMAN PM, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases[J]. *Chest*, 2010, 138(3):674-681.
- [31] MOU Y, YE L, WANG J, *et al.* Diagnostic and treatment monitoring potential of serum vascular endothelial growth factor-D in lymphangioleiomyomatosis [J]. *Lymphology*, 2016, 49(3):140-149.

(收稿日期:2018-02-22;编辑:王蔚)