

血管內皮生長因子和胎盤生長因子在非結核性分枝桿菌肺部疾病的表現

◎ 樹金忠醫師 / 台大醫院

非結核性分枝桿菌肺部疾病 Non tuberculous mycobacteria Lung Disease (NTM-LD) 的發生率，在 HIV 陰性的病人中已逐漸的增加而成為一個重要的臨床議題。目前根據美國胸腔醫學會的診斷指引，NTM-LD 的診斷仍需要多個診斷證據標準，包括了臨床、影像學的發現和微生物學。在微生物學的證據中，NTM 必須在一年內的呼吸道檢體中有被檢查出兩套以上長出同一種 NTM，才算符合。這個是相當不有效的，因為培養本身就需要較多的時間，遇到慢性生長的 NTM 時（如鳥型分枝桿菌 *Mycobacterium avium*），甚至需要幾週。此外，因為 NTM 普遍存在於環境中，在痰中長出 NTM，不一定是疾病狀態，也可能是污染或是移生 (colonization)，例如在痰中分離培養出鳥型分枝桿菌時，其中後來被診斷是肺部疾病的比例，在過去的報導中只佔了約 35-42% 而已，另一個例子 - 膿腫分枝桿菌 *Mycobacterium abscessus*，痰有長菌的後來是疾病的比例只有 33%，因此，我們會希望在診斷指引的線索之外，找尋可能有 NTM-LD 診斷有幫忙的預測因子，特別是在等待多套的分枝桿菌培養時。

過去，抗酸性塗片陽性和不同的 NTM 物種，以及影像學上有支氣管擴張的情形也被報導與 NTM-LD 相關，但是由於單一的參數的低特異性，將它們與血清中的生物標記物整合起來可能會更有用。不過，因為過去發現血液中干擾素 γ 和 C-反應蛋白的表現與 NTM-LD 疾病的診斷關聯的不理想，這可能代表宿主的細胞免疫可能無法充分反應出 NTM-LD 的感染狀態。相反的，局部的肺部生物指標可能是更好的選擇。其中，血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 與肉芽腫有關且在肺結核感染中已有被報導會相對上升；同時，來自支氣管上皮細胞的胎盤生長因子 (placenta growth factor, PIGF)，會抑制細胞增殖，促進細胞死亡，可能可以代表肺部的局部炎症反應。



雖然肉芽腫和局部炎症的血管生成很重要，但在 NTM-LD 中很少研究 VEGF 和 PIGF。因此，我們檢驗了 32 名 NTM-LD（19 鳥型分枝桿菌和 13 膿腫分枝桿菌）和 93 名具有 NTM 肺部移生的患者來作血清檢測。其中，NTM-LD 分枝桿菌患者的平均年齡為 63 歲，41% 為男性，與 NTM 移生組相似。在臨床特徵方面，NTM-LD 組具有較低的 BMI，較高的支氣管擴張比例和更多的症狀，特別是慢性咳嗽。在 NTM-LD 患者中，典型的纖維空洞變化和結節性支氣管擴張病灶分別佔 31% 和 53%。而檢驗結果方面，呼吸道樣本在 NTM-LD 和 NTM 移生組中分別為有 21 位（66%）和 13 位（14%）的抗酸性染色 (AFS) 陽性 ($p < 0.001$)。

在血清檢驗方面，NTM 移生組中 PIGF 的血中表現是高於 NTM-LD 組（45.0 相對於 13.4 pg / ml）。然而，在 NTM-LD 組中 VEGF 的值是高於 NTM 肺移生（24.1 相對於 14.7pg / ml）。類似地，在 NTM-LD 中，VEGF/PIGF 的比例更高（2.7 對 1.6）。與 NTM 肺移生相比，NTM-LD 具有更高的循環 VEGF，這可能有助於血管生成的肉芽腫形成或炎症。與 VEGF 相關的臨床因素也與 NTM-LD 相關，這些包括低 BMI，較高 AFS，表明 VEGF 間接地與 NTM-LD 的嚴重性相關。此外，PIGF 可誘導 2 型肺細胞的細胞凋亡，並在慢性纖維化期發揮作用。結核性肺疾病如支氣管擴張和慢性阻塞性肺疾病，其具有較高的 PIGF，也常見於 NTM 肺部移生。因此，VEGF/PIGF 的趨勢從 NTM 移生到 NTM-LD 是增加的。這可能有助於區分 NTM 的肺部疾病和氣道移生。

在多變量分析發現，痰的耐酸性染色 acid-fast stain AFS 陽性程度 (OR: 2.01 [每增加一價陽性])，結節支氣管擴張影像學發現 (OR: 8.58)，和 VEGF/PIGF 比值 (OR: 1.37) 是 NTM-LD 的獨立預測因子。影像學病灶的範圍分數具有邊界顯著性 (OR: 1.27)。

所以說 VEGF/PIGF 雖然不足以成為 NTM-LD 的單一良好預測因子。但是預測模型若能包括 VEGF/PIGF 比值加上痰液 AFS 陽性程度和影像病灶表現等臨床因素，其預測值可效改善。例如對於以下每一個給出一分：痰液 AFS 是陽性的，影像學範圍分數 > 2 ，VEGF / PIGF 比率 > 1.8 ，或存在結節支氣管擴張模式。然後獲得概率分數。概率分數 > 2 則具有 50% 靈敏度，94% 特異性。若得分 > 1 具有 94% 靈敏度，75% 特異性。若使用上述的四因子模型，臨床使用得分 > 2 有利傾向於 NTM-LD 的診斷，而得分 < 2 傾向排除 NTM-LD。

總之，NTM-LD 在痰中分離的 NTM 患者中遠小於 100%。診斷需要多個標準，在獲得多於一套的非結核分枝桿菌痰培養結果之前，高比例的循環 VEGF/PIGF、結節支氣管擴張模式的存在、陽性痰液 AFS（陰性的結核菌 PCR 結果）和在影像範圍評分中的高分 (> 2)，可能對於早期傾向於或排除 NTM-LD 是有幫忙的。