

血管內皮生長因子的表現量與腎臟疾病的關連性

陳甫安^{1,2} 徐大為^{1,2} 王緯書^{1,3}

¹國立陽明大學醫學系

國立陽明大學附設醫院 ²內科部腎臟科 ³內科部

摘要

血管內皮生長因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)在血管生長、血管通透性的維持，以及血管內皮細胞壽命的延長上扮演了不可或缺的角色。腎臟內也有VEGF，主要存在於腎絲球足細胞和腎小管細胞；適量的VEGF有助於維持腎臟生理的恆定，過多或過少都會造成腎臟疾病。VEGF已被證實和許多腎臟疾病有所關聯，目前研究最深入的是糖尿病腎病變。VEGF會因為高血糖的環境而增加表現，但由於其下游的一氧化氮在糖尿病患身上會被抑制，增加的VEGF反而對病患的腎臟產生了負面的影響；然而，利用VEGF抑制劑來治療糖尿病腎病變，截至目前為止尚未有定論。而在其他腎臟疾病方面，VEGF對於急性腎衰竭、腎臟增生型腎炎的作用是正面的，對腎移植病變的作用的則是負面的。隨著VEGF拮抗劑在許多腫瘤及血管相關疾病的應用逐漸廣泛，VEGF在腎臟疾病的角色也越來越受到關注，但有關其詳細的病理機轉以及實際臨床的應用，還有待更多後續的研究。

關鍵詞：血管內皮生長因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)
腎臟疾病 (Renal disease)

VEGF簡介

血管內皮生長因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF) 發現於1980年代。當時叫做VPF (vascular permeability factor)¹。時至今日，我們已經知道VEGF是一群蛋白質的總稱，VEGF家族除了原本所知道的VEGF (現在叫做VEGF-A)外，尚有VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E及placenta growth factor。它和胚胎的血管新生(vasculogenesis)、血管生成(angiogenesis)有著密切的關係。而在臨床上，對於VEGF的研究與臨床應用方面，最深入的莫過於惡性腫瘤。許多動物及人體實驗皆證實，在

腫瘤細胞中，VEGF會大量的分泌，以刺激腫瘤之血管生成，進一步壯大腫瘤細胞的成長。而使用抑制VEGF藥物，則可以有效抑制腫瘤的增殖與擴散，達到治療的目的。

VEGF的分子結構

目前在VEGF家族中，被研究最廣泛的，即為最早發現的VEGF-A。VEGF-A的基因位在chromosome 6p21.3，由八個外顯子(exon)及七個內含子(intron)所組成。在VEGF基因轉錄及轉譯時，因RNA切割的方式不同，會產生不同的異構物²。這些異構物以它們所含的胺基酸數目來

命名，如VEGF₁₂₁、VEGF₁₄₅、VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉、VEGF₂₀₆等。近年來又發現了另一種族群的異構物，其胺基酸數目和原本的VEGF異構物們相同，但是最後六個胺基酸不同，這個族群的命名方式為VEGF_{xxx}b，如VEGF₁₂₁b及VEGF₁₆₅b。VEGF_{xxx}主要出現在需要血管生長的地方，如正在發育的組織及腫瘤細胞，而VEGF_{xxx}b則會出現在正常的組織及血液中。VEGF_{xxx}b雖然能和VEGF受器(VEGF receptor, VEGFR)結合，但無法將之磷酸化，反而會成爲VEGF_{xxx}的拮抗物而抑制其作用³。

VEGF藉著與VEGFR結合而產生作用。VEGFR目前已知的有VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3三種；VEGF-A主要和前兩種受器進行結合。VEGFR-1及VEGFR-2存在於人體內絕大部分的內皮細胞中。此外，在造血幹細胞(hematopoietic stem cell)、單核球(monocyte)、腎臟細胞(renal mesangial cell)等細胞亦有表現。內皮細胞上的VEGFR-1會促進一氧化氮(nitric oxide, NO)的製造，而白血球上的VEGF-1則會進一步造成發炎細胞的浸潤。VEGFR-2則和促進內皮細胞的增生有很大的關聯性。至於VEGFR-3則主要是和VEGF-C及VEGF-D結合，其作用和淋巴管新生(lymphangiogenesis)較有關。另外還有soluble VEGFR-1，存在於血液中，可和VEGF結合以調控其作用；Neuropilin-1和Neuropilin-2則是以共同受器(co-receptor)的形式參與VEGF的作用⁴。

VEGF的作用機轉

VEGF誘發生成和細胞缺氧有關。當細胞缺氧時，細胞會促進一種叫做hypoxia-induced factor(HIF)的生成；HIF促進VEGF釋放到血液中。血液中的VEGF和VEGFR結合，之後藉著酪胺酸激酶路徑(tyrosin kinase pathway)，活化內皮細胞的一氧化氮生成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)等酵素，進而促使血管通透性增加及血管新生。除了HIF之外，目前發現許多成長因子及激素都會促進VEGF的表現；例如表皮生長因子(epidermal growth factor)、轉化生長因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、血

小板源性生長因子(platelet derived growth factor, PDGF)、類胰島素生長因子-I (insulin-like growth factor, IGF-I)、第二型血清張力素(angiotensin II)、第一型介白素(interleukin-1)及第六型介白素(interleukin-6)等。VEGF在不同因子組成的環境下，所產生的作用也會有所差異，或許這也可以解釋爲何在不同的疾病中，VEGF所扮演的角色可能會有180度的轉變。

VEGF在腎臟的作用

在腎臟中，VEGF最主要表現的位置，在腎絲球上的足細胞(podocyte)、遠端腎小管(distal tubule)以及集尿管(collecting duct)，亦有少數會分布在近端腎小管(proximal tubule)。在VEGF受器方面，VEGFR-1及VEGFR-2主要表現在腎絲球及腎小管旁微血管的內皮細胞。VEGF對於腎絲球的生理作用在胚胎發育時期就開始了：腎絲球足細胞會分泌VEGF，誘使帶有VEGF受器的原始內皮細胞接近並分化爲具有篩選作用的內皮細胞。在這個過程中，VEGF的分泌量受到了嚴密的調控；VEGF不足，出生後會有嚴重的蛋白尿及腎絲球內皮細胞異常增生(endotheliosis)；但若VEGF表現量過多，則會造成塌陷性腎絲球病變(collapsing glomerulopathy)。到了成年，腎絲球足細胞仍持續製造VEGF，有人認爲腎臟足細胞所分泌的VEGF會和腎絲球內皮細胞的VEGF受器結合，以維持腎絲球內皮細胞的篩選作用(fenestration)⁵。由於有部分癌症病患使用了VEGF拮抗劑bevacizumab之後，出現了蛋白尿、腎功能惡化的現象，病理檢查爲栓塞性微血管病變(thrombotic microangiopathy)；而這些人大多在停藥之後恢復正常⁶，這個情形似乎可佐證上述的說法。此外，亦有研究顯示足細胞可能藉著自體分泌VEGF以達成細胞內鈣離子的平衡，並延長存活的時間⁷。雖然如此，亦有一些研究抱持相反的看法：在腎功能正常的動物實驗中，注射VEGF頂多增加腎臟的血流，但對於腎絲球過濾的速度以及功能卻沒有影響⁸。而注射抗VEGF抗體，對於正常腎臟的血流量及腎絲球過濾速度亦沒有影響⁹。因此，VEGF在腎臟的正常生理功能，還有待進一步的研究。

VEGF和腎臟疾病的關係

由於腎絲球內VEGF的表現相當明顯，再加上VEGF和血管的生長有密切的關連，許多人便假設VEGF和也許和某些腎臟疾病的病理機轉有關。目前已經有不少VEGF和腎臟疾病相關的動物及人體研究；其中占最多的是糖尿病腎病變，其他腎臟疾病亦有許多研究，但在大多數的疾病，VEGF所扮演的角色尚未定論。以下將VEGF相關研究較熱門且較有定論腎臟疾病做一整理：

一、糖尿病腎病變

糖尿病腎病變和VEGF的關聯性，是所有腎臟疾病中研究較為深入的。糖尿病腎病變是造成尿毒症最常見的原因。其腎臟組織的特徵在早期以基底膜增厚、腎膈細胞(mesangial cell)增生及腎絲球肥大為主，晚期則會看到腎絲球產生腎膈破壞(mesangiolytic)及結節性硬化。細胞在高血糖及高度醣化終產物(advanced glycation end products, AGEs)的環境下，VEGF的表現量會增加¹⁰；動物實驗也發現，VEGF在糖尿病鼠的血清及腎絲球表現量會明顯增加；而在人類糖尿病患者身上的確也證實有相同的情形，且VEGF受器的表現量也有顯著的上升¹¹；然而這些情況主要發生在糖尿病腎病變早期；到了糖尿病腎病變末期，VEGF的表現量則反而下降，這可能是因為腎絲球硬化，造成足細胞的減少，導致製造降低的緣故¹²。和大多數的腎臟疾病不同，VEGF在糖尿病腎病變所扮演的角色是有害的：動物實驗中發現，VEGF會造成腎絲球及腎小管肥大、尿蛋白增加、並造成腎絲球的超過濾(hyperfiltration)現象。VEGF造成糖尿病腎病變惡化的機制，目前還沒有定論，但較重要的假設，則和VEGF-NO交互作用的失衡有關¹³⁻¹⁵。

NO在維持血管的功能上扮演了關鍵性的角色。NO最為人所知的功能是使血管擴張，增加組織灌流。除此之外，NO會抑制血管內皮細胞的過度增生，防止內皮細胞排列過密而失去應有的結構性¹⁶。NO也會抑制血管平滑肌細胞的過度增生，以降低動脈內膜(intima)增厚所產生的動脈病變。更重要的是，NO能抑制發炎細胞的浸潤，以降低因發炎反應對於組織的傷害¹⁷。

表一：不同研究中，VEGF表現量與腎臟疾病嚴重程度的相關性^a

	負相關	正相關
糖尿病腎病變	12 ^b	9,11,13-17
其他腎病變		
急性腎衰竭	24	
腎膈增生性腎絲球腎炎	25-27	
腎移植病變		28-30

a. 表格內數字即為參考文獻中的引用順序；VEGF對於疾病病程有治療或保護效果的歸類為負相關，對疾病病程有惡化效果的則歸類為正相關。

b. 雖為負相關，但此研究認為是因為是疾病晚期，足細胞死亡所造成的結果。

一般認為，VEGF在促進血管通透性的表現，是藉由活化eNOS所達成的¹⁸。然而，在糖尿病患身上，雖然我們可以觀察到VEGF會比正常時來的高，但其體內NO的表現卻會下降；這是由於葡萄糖及AGEs會消耗NO以及抑制eNOS的活性所致¹⁹。在這種情況下，大量增加的VEGF會經由其他的作用機轉，反而導致腎功能惡化。

VEGF會藉著與VEGF受器結合而產生作用。前文提過，內皮細胞的VEGFR-1受到活化會促進NO的生成，然而，血管平滑肌細胞及巨噬細胞上也含有VEGFR-1，其功能為增加血管平滑肌細胞的增生及促進發炎細胞的浸潤。在NO機制正常時，上述的作用會被抑制，然而因糖尿病導致eNOS活性降低及NO機制受損時，過度的血管平滑肌細胞增生及發炎反應，反而會血管造成不良的影響¹³。另外，VEGFR-2和刺激內皮細胞的增生有關，當NO不足時，VEGFR-2的活化會造成內皮細胞的過度增生，產生許多功能不良的血管，進而影響腎絲球的功能¹⁶。有學者更進一步培養出缺乏eNOS的糖尿病鼠，和一般的糖尿病鼠比起來，雖然兩者的VEGF表現量都增加，但缺乏eNOS的糖尿病鼠，腎功能明顯惡化，且腎臟切片出現許多嚴重糖尿病腎病變的特徵，如腎膈破壞及結節性硬化¹⁴。此外，為證明VEGF和NO與糖尿病腎病變有連帶關係，他們再將eNOS缺乏的糖尿病鼠接連注射VEGF及NO，結果發現注射VEGF後，腎絲球的巨噬細胞浸潤增加，而注射NO則可以減緩巨噬細胞的浸潤¹⁷。由於發炎細胞的浸潤和糖尿病腎病變的惡化有直接關係，因此，這也

間接解釋並證明了VEGF造成糖尿病腎病變的機轉。

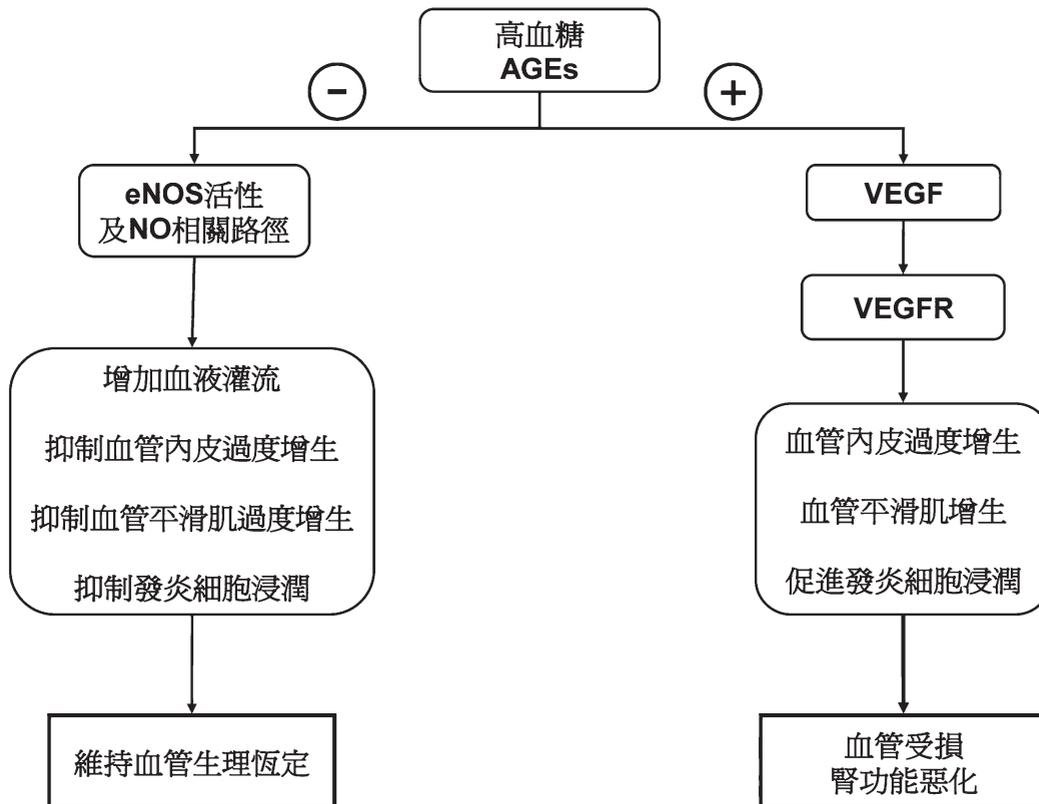
而在VEGF路徑應用於糖尿病腎病變的治療方面，其結果仍具爭議；有研究認為VEGF抗體能預防糖尿病腎病變所造成的腎絲球肥大及蛋白尿，更能進一步有效遏止腎功能惡化⁹；其他研究則認為僅能預防腎絲球肥大²⁰，甚或沒有效果²¹。最近發表的研究則使用soluble VEGFR-1的基因治療方式來抑制VEGF；然而，雖然這樣可以有效的減少蛋白尿，卻同時會加重腎間質纖維化，反而使腎功能更加惡化²²。由於適量的VEGF有助於維持腎臟血流，而腎臟內最容易缺乏血液灌流的部分即在於腎間質的部分；作者認為，腎絲球的VEGF表現量本來就比較大，另一方面，VEGF表現量較小的腎間質，卻相對的較需要VEGF，也因此，當使用soluble VEGFR-1

來抑制VEGF時，對腎絲球是有幫助的 (減少蛋白尿)，但對於腎間質則反而造成惡化，這也呼應了先前所提到的，過量或過少的VEGF，對腎功能都會造成影響。

糖尿病腎病變是VEGF領域中研究數量最多的腎病變。然而，在同樣是糖尿病血管病變的視網膜病變，VEGF拮抗劑已確定有治療的效果²³；但VEGF和糖尿病腎病變的關係卻仍僅限於機制的探討及動物實驗，相信在將來，VEGF在糖尿病腎病變的臨床應用上會有更多的進展。

二、其他腎病變

除了糖尿病腎病變外，VEGF在其它腎臟病變中也扮演著相當重要的角色。在急性腎衰竭方面，VEGF在急性腎衰竭的表現會增加，且具有正面的作用；而對急性腎衰竭的老鼠注射VEGF，可減少腎絲球和腎小管旁微血管的受損，



圖一：VEGF影響糖尿病腎病變的作用機制。

AGEs, advanced glycation end products, 高度醅化終產物；NO, nitric oxide, 一氧化氮；eNOS, effective NO synthase, 一氧化氮生成酶；VEGF, vascular endothelial growth factor, 血管內皮生長因子；VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor, 血管內皮生長因子受器。

進而減少腎臟纖維化²⁴。

在腎絲球腎炎方面，針對VEGF在腎絲球腎炎所扮演的角色有著相當多的研究，然而在大多數的腎絲球腎炎，VEGF的角色仍有爭議，而腎膈增生性腎炎是其中研究結果較一致的。在腎絲球中，腎膈細胞的主要功能為控制腎臟血流及維持腎絲球構造。腎膈增生性腎炎即為腎膈細胞不正常增生、腎膈基質增加或有異常物質堆積。腎膈增生性腎炎的老鼠在復原時，我們可以發現腎絲球足細胞及腎膈細胞內VEGF mRNA增加，且腎絲球內皮細胞中的VEGFR-2 mRNA量也會提高²⁵。將VEGF₁₆₅注入腎膈增生性腎炎的老鼠，能增加腎絲球內皮細胞增生及微血管的修復，而提高腎功能的回復²⁶；而將VEGF₁₆₅的拮抗物注入腎膈增生性腎炎的老鼠，會減少腎絲球內皮細胞的增生，而造成腎絲球硬化²⁷。由上述研究看來，VEGF在腎膈增生性腎炎的修復上有相當重要的角色。

腎移植病變亦是VEGF在腎臟疾病的研究重點之一；排斥反應在腎移植患者向來是個令人頭痛的問題。由於VEGF的作用之一是增加細胞固定分子如intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)及vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)，進而吸引淋巴球等發炎細胞浸潤。而排斥反應和淋巴球的浸潤有相當大的關係，因此VEGF在器官移植所扮演的角色，便成爲一個相當值得探討的問題。在急性排斥方面，有研究發現，VEGF表現較旺盛的基因型，和腎移植的急性排斥成正相關²⁸。在慢性腎移植病變方面，VEGF會促使腎間質纖維化，進而加速移植腎的破壞；而抑制VEGF和其受器的結合則可以減緩纖維化的發生²⁹。此外，在臨床上，慢性腎移植病變初期並不會有明顯的症狀，肌酸酐也尚未升高，但是此時腎臟在病理切片下已可發現排斥反應，而有學者也發現，此時尿液及血液中的VEGF也會開始升高，因此可以做爲一個早期預測排斥的指標³⁰。目前大多數的研究都認爲VEGF對移植腎的影響是負面的，但是在人類身上，抑制VEGF的藥物對於排斥反應的效果，則有待進一步的研究。

結論

VEGF在人體內，尤其是血管新生及維持血管通透性的部分，扮演了相當重要的角色。我們知道在腎臟內有許多製造VEGF及其受器的細胞。然而對於它的正常生理功能仍不是很了解。在腎臟疾病方面，VEGF的研究大多還停留在動物實驗的階段。部分疾病例如糖尿病腎病變，或是腎移植後的排斥反應，VEGF所扮演的角色較爲明確，但還有許多疾病，其研究的結果並不一致；雖然離實際的臨床應用還有很長的一段路要走，但相信VEGF及其路徑在其他領域方面的研究所建立的基礎，對於VEGF在腎臟疾病所扮演的角色能提供許多的指引。

參考文獻

1. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-5.
2. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-54.
3. Woolard J, Wang WY, Bevan HS, et al. VEGF165b, an inhibitory vascular endothelial growth factor splice variant: mechanism of action, in vivo effect on angiogenesis and endogenous protein expression. *Cancer Res* 2004; 64: 7822-35.
4. Nakamura F, Goshima Y. Structural and functional relation of neuropilins. *Adv Exp Med Biol* 2002; 515: 55-69.
5. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-16.
6. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129-36.
7. Foster RR, Hole R, Anderson K, et al. Functional evidence that vascular endothelial growth factor may act as an autocrine factor on human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F1263-73.
8. Klanke B, Simon M, Rockl W, Weich HA, Stolte H, Grone HJ. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF) on haemodynamics and permeability of the isolated perfused rat kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 875-85.
9. de Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000.

10. Boulanger E, Grossin N, Wautier MP, Taamma R, Wautier JL. Mesothelial RAGE activation by AGEs enhances VEGF release and potentiates capillary tube formation. *Kidney Int* 2007; 71: 126-33.
11. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brekken RA, Hugo CP. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int* 2006; 69: 1654-61.
12. Baelde HJ, Eikmans M, Lappin DW, et al. Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss. *Kidney Int* 2007; 71: 637-45.
13. Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1665-72.
14. Nakagawa T. A new mouse model resembling human diabetic nephropathy: uncoupling of VEGF with eNOS as a novel pathogenic mechanism. *Clin Nephrol* 2009; 71: 103-9.
15. Nakagawa T. Uncoupling of VEGF with NO as a mechanism for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82 (Suppl 1): S67-9.
16. Nakagawa T, Sato W, Sautin YY, et al. Uncoupling of vascular endothelial growth factor with nitric oxide as a mechanism for diabetic vasculopathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 736-45.
17. Sato W, Kosugi T, Zhang L, et al. The pivotal role of VEGF on glomerular macrophage infiltration in advanced diabetic nephropathy. *Lab Invest* 2008; 88: 949-61.
18. Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, et al. Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99: 2625-34.
19. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-8.
20. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, Tilton RG, Lameire NH, De Vriese AS. A neutralizing VEGF antibody prevents glomerular hypertrophy in a model of obese type 2 diabetes, the Zucker diabetic fatty rat. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 324-9.
21. Schrijvers BF, De Vriese AS, Tilton RG, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) does not affect early renal changes in a rat model of lean type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37: 21-5.
22. Kosugi T, Nakayama T, Li Q, et al. Soluble Flt-1 gene therapy ameliorates albuminuria but accelerates tubulointerstitial injury in diabetic mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F609-16.
23. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 1747-57.
24. Kim YG, Suga SI, Kang DH, et al. Vascular endothelial growth factor accelerates renal recovery in experimental thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 2390-9.
25. Haas CS, Campean V, Kuhlmann A, et al. Analysis of glomerular VEGF mRNA and protein expression in murine mesangioproliferative glomerulonephritis. *Virchows Arch* 2007; 450: 81-92.
26. Masuda Y, Shimizu A, Mori T, et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 599-608.
27. Ostendorf T, Kunter U, Eitner F, et al. VEGF(165) mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest* 1999; 104: 913-23.
28. Shahbazi M, Fryer AA, Pravica V, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 260-4.
29. Malmstrom NK, Kallio EA, Rintala JM, et al. Vascular endothelial growth factor in chronic rat allograft nephropathy. *Transpl Immunol* 2008; 19: 136-44.
30. Peng W, Chen J, Jiang Y, Shou Z, Chen Y, Wang H. Prediction of subclinical renal allograft rejection by vascular endothelial growth factor in serum and urine. *J Nephrol* 2008; 21: 535-42.

The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Renal Diseases

Fu-An Chen^{1,2}, Ta-Wei Hsu^{1,2}, and Wei-Shu Wang^{1,3}

*¹School of Medicine, National Yang-Ming University;
²Division of Nephrology, ³Department of Internal Medicine,
National Yang-Ming University Hospital*

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is crucial for vascular growth, maintenance of vascular permeability and prolongation of the survival of endothelial cell. VEGF is expressed in the kidney, especially in glomerular podocytes and tubular cells. Adequate amount of VEGF is essential to maintain normal renal physiology. Excessive or defective expression of VEGF may cause renal disease. VEGF is involved in the pathophysiology of several renal diseases, and the most studied is diabetic nephropathy. Hyperglycemia may increase VEGF expression, however, nitric oxide, the downstream mediator of VEGF, is inhibited in diabetes. Thus, the excessive VEGF may play a detrimental role in the diabetic nephropathy. However, the role of VEGF inhibitor in the treatment of diabetic nephropathy remains elusive. In other renal disease, VEGF contributes to the restoration in acute renal failure and mesangioproliferative glomerulonephritis but is deleterious in chronic allograft nephropathy. Currently, the significance of VEGF and polymorphism of the VEGF gene in renal diseases attract more and more attention, but efforts should be made to elucidate the detailed mechanism in the pathophysiology to facilitate the clinical application of VEGF pathway in renal diseases. (J Intern Med Taiwan 2010; 21: 337-343)