

网络出版时间：网络出版地址：

不同剂量万古霉素诱导大鼠急性肾损伤模型的评价

马菲^{1,2}, 邓琴香^{1,2}, 施瑞^{1,2}, 王春¹, 徐丙发^{1,2}(¹安徽医科大学药理学科学学院, 合肥 230032; ²安徽医科大学第三附属医院药学部, 合肥 230032)

摘要 **目的** 探究使用不同剂量万古霉素(VCM)建造SD大鼠急性肾损伤(AKI)模型的方法及其评价。**方法** 6周龄雄性SD大鼠随机分为4组,正常对照(NC)组、VCM(200、400、600)mg/kg组;腹腔注射给药1次/d,连续7d;检测大鼠血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)水平;取肾脏称重,计算肾体比;肾组织进行HE及PAS染色,光镜下观察肾脏病理损伤程度。**结果** 随着VCM剂量的增加,各剂量组大鼠血清BUN和Cre水平呈升高趋势($F=3.85, P<0.05$; $F=9.02, P<0.01$),且VCM 600 mg/kg组与VCM(200、400)mg/kg组相比Cre水平最高,差异具有统计学意义($P<0.01, P<0.05$)。随着VCM剂量的增加,各剂量组大鼠体质量呈下降趋势($F=54.81, P<0.01$),肾总重和肾体比呈上升趋势($F=11.13, F=14.43$, 均 $P<0.01$),且VCM 600 mg/kg组与VCM(200、400)mg/kg组相比,大鼠体质量、肾总重、肾体比差异均有统计学意义($P<0.01, P<0.05$)。HE染色和PAS染色显示,各剂量组肾小管出现不同程度的损伤,随着VCM剂量的增加,肾损伤评分升高($F=105.80, F=28.89$, 均 $P<0.01$),且VCM 600 mg/kg组肾小管上皮细胞脱落、肿胀、管型形成等病理损伤最严重。**结论** VCM 600 mg/kg以1次/d、连续7d腹腔注射可稳定建立大鼠AKI模型。

关键词 急性肾损伤;动物模型;肾毒性;万古霉素;剂量;大鼠

中图分类号 R 965.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)06-1030-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.06.008

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一类发病率、病死率高的全球性疾病,其发病率正逐年上升,已经成为全球公共卫生问题之一^[1]。万古霉素(vancomycin, VCM)是一种糖肽类抗生素,在临床中主要用于治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌引起的重症感染^[2]。但是,VCM尤其在联合用药时引起的肾毒性是抗感染治疗过程的最主要不良反应,严重的肾损伤在一定程度上限制其临床应用^[3]。目前,已有相关研究^[4]对VCM引起的AKI的影响因素进行了深入分析,然而,关于构建万古霉素急性肾损伤(vancomycin-acute kidney injury, V-AKI)模型的系统性研究鲜有文献报道,V-AKI发生率较高,构建其动物模型可以为临床安全用药提供科学依据和参考。该研究采用腹腔注射不同剂量VCM制备AKI模型,探讨不同剂量VCM制备AKI

模型的差异,为建立和完善V-AKI模型提供研究依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SD大鼠23只,雄性,6周龄,体质量(180 ± 20)g,清洁级,购自北京斯贝福生物技术有限公司[SCXK(京)2019-0010]。饲养环境:温度 $20 \sim 25$ ℃,相对湿度(55 ± 5)%,常规饲料饲养,自由饮食,12 h昼夜交替。实验前适应性喂养7 d。动物实验经过安徽医科大学动物实验伦理委员会审批(编号:PZ-2023-021)。

1.1.2 主要试剂与仪器 VCM盐酸盐购自上海安耐吉化学有限公司,临用前用生理盐水配成0.05 mg/L溶液备用;尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)与肌酐(creatinine, Cre)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;4%多聚甲醛(通用型组织固定液)购自合肥白鲨生物技术有限公司;ELx 808酶标仪(美国BioTek公司);Sigma 3~30 KS低温高速冷冻离心机(美国Sigma公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与模型制备 将大鼠随机分成NC组、VCM(200、400、600)mg/kg组。NC组5只鼠,其

2025-05-10 接收

基金项目:安徽省重点研究与开发计划(编号:2023s07020003);安徽医科大学第三附属医院基础与临床合作研究提升计划培育专项(编号:2022sfy016)

作者简介:马菲,女,硕士研究生;

王春,男,副教授,硕士生导师,通信作者, E-mail: wangchun@ahmu.edu.cn;

徐丙发,男,主任药师,硕士生导师,通信作者, E-mail: zcandxbf@163.com

余剂量组每组 6 只。采用腹腔注射的方式造模,每日给药前大鼠称重,NC 组给予等容积生理盐水,各剂量组以 1 次/d 注射不同剂量 VCM,连续 7 d。所有大鼠均以普通维持饲料喂养,自由进食进水。

1.2.2 取材 大鼠异氟烷麻醉后眼眶采血,静置 2 h,随后放置于 4℃ 离心机中以 3 000 r/min 离心 10 min。取血后处死大鼠,取右肾,生理盐水冲洗,去除包膜,滤纸吸干多余水分后测湿重并拍照,将右肾置于 4% 多聚甲醛固定,备做组织学检测,左肾至 -80℃ 冰箱冻存备用。

1.2.3 血清中 BUN、Cre 水平测定 各组大鼠末次给药 24 h 后,采用大鼠眼眶采血法,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,依据试剂盒方法检测血清中 BUN、Cre 含量水平。

1.2.4 大鼠肾体比的计算 实验结束时取大鼠肾脏,生理盐水冲洗,去除包膜,称重,记录。通过记录的大鼠肾脏总重(g)(左右两肾质量之和)与大鼠体质量(g)计算肾体比;肾体比 = 大鼠肾脏总重(g)/相应大鼠体质量(g) × 100%。

1.2.5 组织形态学观察 右肾于 4% 多聚甲醛固定 24 h,石蜡包埋、切片(4 μm),并用作苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE)和过碘酸雪夫染色(periodic acid-Schiff stain, PAS)。显微镜下观察肾脏组织学形态学变化,并对肾脏病理进行评分,每张切片随机 3 个视野。评分标准以肾小管上皮细胞脱落、坏死、胞浆空泡变性、管腔内管型、炎性细胞浸润为基础;以损伤面积评分^[5]: 0 分(无);1 分(< 25%);2 分(26% ~ 50%);3 分(51% ~ 75%);4 分(> 75%)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,所有实验数据采用平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行多组间均数比较,采用最小显著性差异(LSD)检验进行两两比较,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠生存及一般情况 各组大鼠生存率为 100%。NC 组大鼠毛发茂密、有光泽、食量正常、精神良好;VCM 200 mg/kg 组大鼠与 NC 组大鼠相比几乎没有变化;VCM 400 mg/kg 组部分大鼠开始出现活动减少、食量减少、精神状态欠佳;VCM 600 mg/kg 组大鼠出现弓背蜷缩、扎堆、毛发暗淡、饮食饮水减少,精神差。

2.2 大鼠血清中 BUN 和 Cre 的水平测定 大鼠

血清 BUN 与 Cre 水平随 VCM 剂量增大而升高,差异有统计学意义($F = 3.85, P < 0.05; F = 9.02, P < 0.01$),表明注射 VCM 的大鼠产生了明显的药物性 AKI。两两比较结果显示,与 NC 组相比,VCM(400、600) mg/kg 组血中 BUN 水平升高($t = 2.44, P < 0.05; t = 3.31, P < 0.01$);与 NC 组相比,VCM(400、600) mg/kg 组血中 Cre 水平升高($t = 2.42, P < 0.05; t = 4.97, P < 0.01$),且 VCM 600 mg/kg 组与 VCM(200、400) mg/kg 组相比,Cre 水平最高,差异有统计学意义($t = 3.71, P < 0.01; t = 2.67, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 BUN、Cre 水平测定结果($n = 5 \sim 6, \bar{x} \pm s$)
Tab.1 Test results of BUN and Cre levels in serum of rats in each group ($n = 5 \sim 6, \bar{x} \pm s$)

Groups	BUN(mmol/L)	Cre(μmol/L)
NC	7.08 ± 0.96	35.87 ± 5.00
VCM 200 mg/kg	13.25 ± 3.69	52.96 ± 14.12
VCM 400 mg/kg	14.97 ± 2.77*	64.83 ± 11.94*
VCM 600 mg/kg	17.75 ± 9.27**	95.24 ± 33.44**△#

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NC group; △ $P < 0.01$ vs VCM 200 mg/kg group; # $P < 0.05$ vs VCM 400 mg/kg group.

2.3 大鼠体质量及肾体比 与 NC 组相比,各剂量组大鼠体质量随 VCM 注射剂量增大而呈下降趋势($F = 54.81, P < 0.01$),肾总重和肾体比随 VCM 注射剂量增大而呈上升趋势($F = 11.13, F = 14.43$,均 $P < 0.01$),差异具有统计学意义。两两比较结果显示,与 NC 组相比,VCM(400、600) mg/kg 组大鼠体质量下降($t = 6.58, P < 0.05; t = 10.68, P < 0.01$),VCM(200、400) mg/kg 组与 VCM 600 mg/kg 组体质量差异有统计学意义($t = 10.60, P < 0.01; t = 4.30, P < 0.05$);与 NC 组比较,VCM(400、600) mg/kg 组肾总重增加($t = 2.87, P < 0.05; t = 5.37, P < 0.01$),VCM(200、400) mg/kg 组与 VCM 600 mg/kg 组肾总重比较差异有统计学意义($t = 4.32, P < 0.01; t = 2.61, P < 0.05$);与 NC 组比较,VCM(400、600) mg/kg 组肾体比升高($t = 2.66, P < 0.05; t = 5.90, P < 0.01$),VCM(200、400) mg/kg 组与 VCM 600 mg/kg 组肾体比差异有统计学意义($t = 5.34, P < 0.01; t = 3.40, P < 0.05$)。见表 2。

2.4 大鼠肾组织形态观察 NC 组肾脏颜色正常,表面光滑;VCM 200 mg/kg 组肾脏颜色变淡;VCM 400 mg/kg 组肾脏颜色呈浅粉色且部分肾脏肿大;VCM 600 mg/kg 组肾脏颜色发白,晦暗无光,肾脏水肿明显。VCM 600 mg/kg 组大鼠肾脏出现明显的白点状。见图 1。



图 1 各组大鼠肾脏组织宏观病理改变

Fig. 1 Pathological changes of renal tissue in each group

a: NC group; b: VCM 200 mg/kg group; c: VCM 400 mg/kg group; d: VCM 600 mg/kg group.

表 2 各组大鼠体质量、肾总重及肾体比情况 ($n = 5 \sim 6, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Body weight, total kidney weight and kidney body ratio of rats in each group ($n = 5 \sim 6, \bar{x} \pm s$)

Groups	Weight (g)	Total kidney weight (g)	Kidney body ratio (%)
NC	272.94 ± 5.43	1.88 ± 0.06	0.69 ± 0.02
VCM 200 mg/kg	268.18 ± 18.45	2.70 ± 0.28	1.01 ± 0.08
VCM 400 mg/kg	218.60 ± 8.60 * △	3.79 ± 1.03 *	1.74 ± 0.50 *
VCM 600 mg/kg	184.75 ± 16.39 * * △ △ #	5.45 ± 1.85 * * △ △ #	3.02 ± 1.16 * * △ △ #

* $P < 0.05$, * * $P < 0.01$ vs NC group; △ $P < 0.05$, △ △ $P < 0.01$ vs VCM 200 mg/kg group; # $P < 0.05$ vs VCM 400 mg/kg group.

2.5 大鼠肾脏病理改变 HE 染色和 PAS 染色结果显示 (图 2A、B), NC 组大鼠肾组织形态清晰、完整、无损伤; VCM 200 mg/kg 组肾组织存在轻度空泡变性, 未见明显坏死和凋亡; VCM 400 mg/kg 组可见少量肾小管上皮细胞出现肿胀、空泡变性、炎症细胞浸润等病理损伤; VCM 600 mg/kg 组肾小管上皮细胞严重变性、崩解和脱落, 肾小管明显扩张, 肾间质可见炎症细胞浸润。对 HE 及 PAS 染色结果进行肾脏损伤病理评分, 评分值随 VCM 剂量增大而升高 ($F = 105.80$, $F = 28.89$, 均 $P < 0.01$), 评分结果见图 2C、D。

3 讨论

AKI 是临床常见的危重症, 肾毒性药物、缺血/再灌注损伤与脓毒血症共同构成 AKI 的三大主要病因, 其中肾毒性药物约占 AKI 18% ~ 40% [6]。VCM 是革兰阳性细菌感染的首选药物, 临床应用 AKI 是其不可忽视的严重副作用。该研究提供有效 V-AKI 的模型制备, 为临床中 V-AKI 的预防及治疗提供相关基础研究。药物诱导 AKI 常用顺铂, 其操作简便, 周期短, 但可能无法完全反映临床实际情况, 且顺铂毒性大导致动物病死率高。顺铂和 VCM 引起的 AKI 在临床表现上有相似之处, 如肾功能下降和出现相关的临床症状, 但它们的病理机制和具体表现有所不同。顺铂主要通过引起 DNA 损伤和细胞应激反应导致肾小管损伤, 主要表现为急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) [7], 而 V-AKI 通常与药物在肾脏的积累和肾小管内晶体阻塞相关, 主要表现为 ATN 和急性间质性肾炎 (allergic tubulo-interstitial nephritis, ATIN), 且可能伴有 VCM 相关管型形成 [8]。由于这些差异, 临床上对这两种药物引起的肾损伤的诊断和治疗策略也会有所不

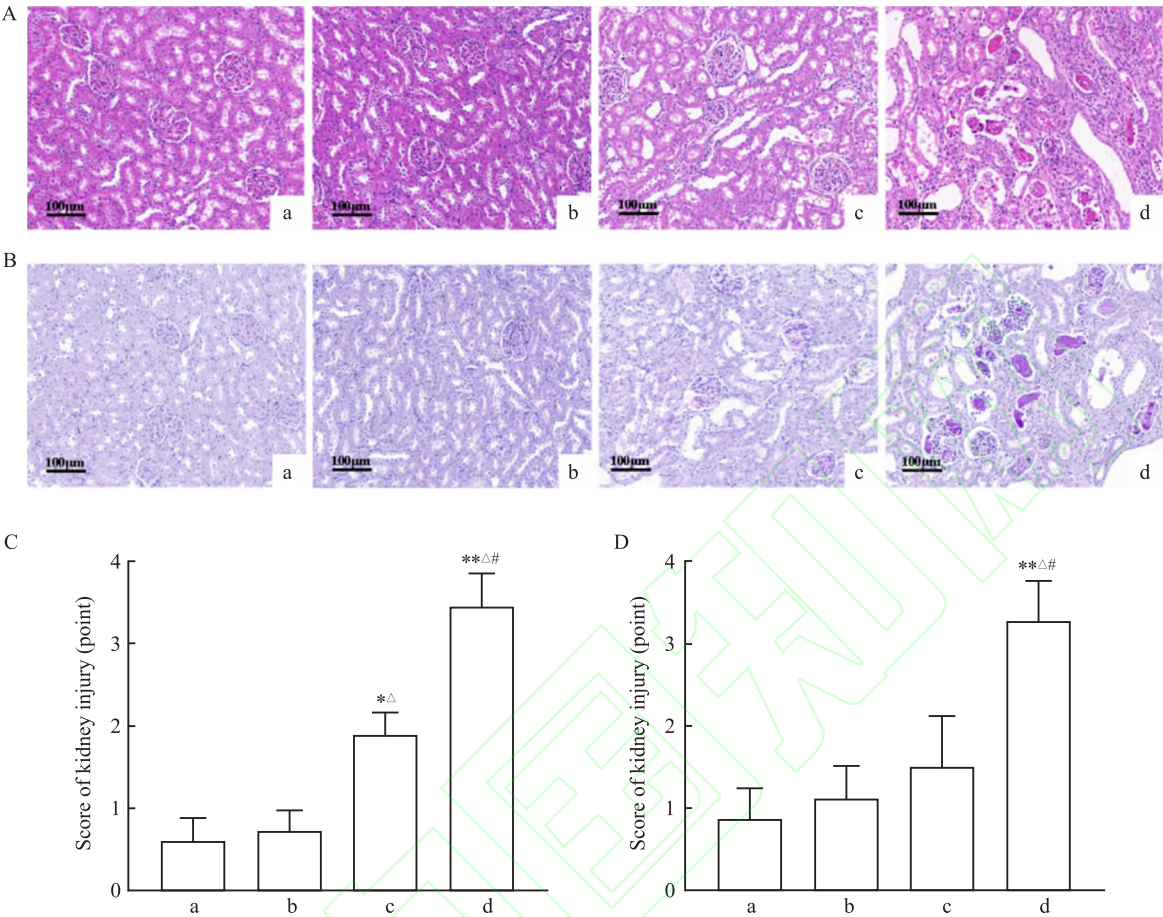


图2 各组大鼠肾脏病理变化及肾损伤评分

Fig. 2 Renal pathological changes and renal injury scores in each group

A: HE staining of rat kidney $\times 400$; B: PAS staining of rat kidney $\times 400$; C: HE staining renal injury score of rat kidney; D: PAS staining renal injury score of rat kidney; a: NC group; b: VCM 200 mg/kg group; c: VCM 400 mg/kg group; d: VCM 600 mg/kg group; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NC group; $\Delta P < 0.05$ vs VCM 200 mg/kg group; # $P < 0.05$ vs VCM 400 mg/kg group.

同。虽然顺铂诱导 AKI 是一种经典模型,但 V-AKI 模型在某些方面具有独特的优势。例如,V-AKI 模型可以观察到临床病例中常见的 ATN 和 VCM 相关管型形成等特征,且更接近于临床常见的抗生素相关性肾损伤,这对于研究抗生素肾毒性的机制和防治策略具有重要意义。

VCM 主要通过肾小球滤过和肾小管分泌排泄。V-AKI 的发生与多种因素相关,包括大剂量使用、长疗程、与其他肾毒性药物合用以及慢性肾病等^[9]。V-AKI 可能涉及多种分子机制。氧化应激导致线粒体功能障碍和细胞凋亡,是 V-AKI 的主要机制,抗氧化剂和线粒体保护剂可以减轻 V-AKI^[10]。VCM 进入近端肾小管细胞后,会刺激氧化磷酸化,增加氧消耗和 ATP 浓度,生成铁复合物和活性氧,从而导致线粒体功能障碍和细胞凋亡;此外,VCM 还可引起 T 细胞介导的迟发型超敏反应或补体系统激活

导致 ATIN;VCM 与 Tamm-Horsfal 蛋白形成的管型阻塞也是 V-AKI 的一个重要机制^[11]。最后,VCM 在肾小管细胞的累积的直接毒性可能导致细胞骨架的重排和细胞间连接的破坏,从而影响肾小管的正常结构和功能^[12]。关于 V-AKI 的分子机制,未来需要进一步研究以阐明。

V-AKI 体内实验大多采用大鼠构建,雌性大鼠体内雌激素含量较高,由于雌激素具有较好的抗炎效果可能会对实验结果造成影响,因此选用雄性 SD 大鼠进行实验。肾毒性是 VCM 抗感染治疗过程的最主要不良反应,文献报道肾毒性发生在 VCM 治疗开始后 4 ~ 17 d,患者用药 5 d 后 VCM 浓度高于正常值^[13]。因此造模时间为 7 d,7 d 后大鼠眼眶静脉取血检测肾功能指标,结果表明造模成功。对于肾功能正常患者,VCM 常规推荐剂量是 2 g/d;重症感染患者,通常使用首剂负荷剂量(25 ~ 30 mg/kg)助

于快速达到理想的血药谷浓度;而谷浓度越高,AKI 的发生率越高,且谷浓度 $\geq 20 \mu\text{g/ml}$ 时 AKI 的发生率显著升高^[14]。根据 AKI 定义(Cre 升高超过基础值的 1.5 倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在 7 d 以内^[15])、种属差异(药物敏感程度不同)与耐受性差异(药物耐受性不同),研究设定剂量为 200、400、600 mg/(kg·d) qd。由人临床常规剂量按照体表面积法换算,大鼠的剂量比人的剂量约为 6.17,研究设定剂量分别为换算剂量后的 1 倍、2 倍和 3 倍。观测实际成模情况,各组大鼠病死率为 0,VCM 200 mg/kg 组成模率 33.3%,VCM 400 mg/kg 组成模率 66.7%,VCM 600 mg/kg 组成模率 100%。

BUN、Cre 为肾损伤的传统指标,以反映肾脏严重受损时肾功能减退的程度。结果显示,各组大鼠血清 BUN 与 Cre 水平随 VCM 剂量增大而升高,且 VCM 600 mg/kg 组 Cre 水平显著高于其他各剂量组,提示该剂量组成功建立 AKI 模型且效果最佳。进一步观察发现,VCM 600 mg/kg 组大鼠呈现 AKI 典型特征:与 NC 组相比,VCM 600 mg/kg 组大鼠体质量显著降低、肾总重增加、肾体比指数升高,且 VCM 600 mg/kg 组大鼠体质量、肾总重、肾脏指数与其他各剂量组差异具有统计学意义,HE 及 PAS 染色显示 VCM 600 mg/kg 组大鼠肾脏明显损伤,HE 与 PAS 肾损伤病理评分为 3.44 与 3.28,与各组差异具有统计学意义。从总体趋势看,V-AKI 表现出剂量依赖性。

综上所述,给予 SD 大鼠 600 mg/kg VCM 腹腔注射 7 d 可有效地建立 V-AKI 模型。目前尚无明确的方法预防或治疗 V-AKI,后续可进一步研究 V-AKI 发生机制,探索出更有希望的生物标志物。

参考文献

- [1] Kellum J A, Ronco C, Bellomo R. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(7): 493–502. doi:10.1038/s41581-021-00410-w.
- [2] Lodise T P, Rosenkranz S L, Finnemeyer M, et al. The emperor's new clothes: prospective observational evaluation of the association between initial Vancomycin exposure and failure rates among Adult Hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (PROVIDE)[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(8): 1536–45. doi:10.1093/cid/ciz460.
- [3] Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, et al. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β -lactams and vancomycin: a network meta-analysis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(6): 696–705. doi:10.1016/j.cmi.2020.03.019.
- [4] Kim J Y, Yee J, Yoon H Y, et al. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(9): 3977–89. doi:10.1111/bcp.15429.
- [5] 徐 起, 吴永贵. 兰索拉唑通过增强肾小管上皮细胞焦亡促进顺铂诱导的急性肾损伤[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(11): 1911–9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.11.004.
- [5] Xu Q, Wu Y G. Lansoprazole promotes cisplatin-induced acute kidney injury by enhancing pyroptosis of renal tubular epithelial cells[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(11): 1911–9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.11.004.
- [6] Forneck C L, Manrique-Caballero C L, Gómez H, et al. Uncommon causes of acute kidney injury[J]. *Crit Care Clin*, 2022, 38(2): 317–47. doi:10.1016/j.ccc.2021.11.010.
- [7] Tang C, Livingston M J, Safirstein R, et al. Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(1): 53–72. doi:10.1038/s41581-022-00631-7.
- [8] Kunming P, Can C, Zhangzhang C, et al. Vancomycin associated acute kidney injury: a longitudinal study in China[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 632107. doi:10.3389/fphar.2021.632107.
- [9] Yin X, Yang Q, Li H, et al. Vancomycin induced ferroptosis in renal injury through the inactivation of recombinant glutathione peroxidase 4 and the accumulation of peroxides[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2023, 17: 283–95. doi:10.2147/DDDT.S392813.
- [10] Alosaimy S, Rybak M J, Sakoulas G. Understanding vancomycin nephrotoxicity augmented by β -lactams: a synthesis of endosymbiosis, proximal renal tubule mitochondrial metabolism, and β -lactam chemistry[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(3): e179–e188. doi:10.1016/S1473-3099(23)00432-2.
- [11] Kan W C, Chen Y C, Wu V C, et al. Vancomycin-associated acute kidney injury: a narrative review from pathophysiology to clinical application[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2052. doi:10.3390/ijms23042052.
- [12] Pais G M, Liu J, Zepcan S, et al. Vancomycin-induced kidney injury: animal models of toxicodynamics, mechanisms of injury, human translation, and potential strategies for prevention[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(5): 438–54. doi:10.1002/phar.2388.
- [13] 高 航, 邹素兰, 蒋 艳, 等. 万古霉素血药浓度危急值与急性肾损伤相关性分析[J]. *中南药学*, 2023, 21(9): 2482–6. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2023.09.038.
- [13] Gao H, Zou S L, Jiang Y, et al. Correlation between critical blood concentration of vancomycin and acute kidney injury[J]. *Cent South Pharm*, 2023, 21(9): 2482–6. doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2023.09.038.
- [14] Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, et al. The monitoring of

vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing[J]. *BMC Infect Dis*, 2021, 21(1): 153. doi:10.1186/s12879-021-05858-6.

[15] Ostermann M, Bellomo R, Burdmann E A, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a kidney disease: improving Global Outcomes (KDIGO) Conference[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(2): 294-309. doi:10.1016/j.kint.2020.04.020.

Evaluation of acute kidney injury model in rats induced by different doses of vancomycin

Ma Fei^{1,2}, Deng Qinxian^{1,2}, Shi Rui^{1,2}, Wang Chun¹, Xu Bingfa^{1,2}

(¹*School of Pharmaceutical Sciences, Anhui Medical University, Hefei 230032;*

²*Dept of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032)*

Abstract Objective To investigate the method and evaluation of using different doses of vancomycin (VCM) to construct an acute kidney injury (AKI) model in SD rats. **Methods** The 6-week-old male SD rats were randomly divided into 4 groups: normal control (NC) group, VCM (200, 400, 600) mg/kg group. The drug was given by intraperitoneal injection once a day for 7 days. The levels of blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cre) were detected. The kidney was weighed and the kidney body ratio was calculated. Renal tissue was stained with HE and PAS, and the pathological injury of kidney was observed under light microscope. **Results** With the increase of VCM dose, serum BUN and Cre levels in each dose group showed an upward trend ($F = 3.85$, $P < 0.05$; $F = 9.02$, $P < 0.01$). Compared with the VCM (200, 400) mg/kg groups, the Cre level in the VCM 600 mg/kg group was the highest, with statistically significant differences ($P < 0.01$, $P < 0.05$). As the VCM dose increased, body weight of rats in each dose group decreased ($F = 54.81$, $P < 0.01$), while total kidney weight and kidney body ratio increased ($F = 11.13$, $F = 14.43$, both $P < 0.01$). Significant statistically differences ($P < 0.01$, $P < 0.05$) were observed in body weight, total kidney weight and kidney body ratio between the VCM 600 mg/kg group and the VCM (200, 400) mg/kg groups. HE staining and PAS staining showed that renal tubules in each dose group were damaged to varying degrees. With the increase of VCM dose, the pathological score of kidney injury increased ($F = 105.80$, $F = 28.89$, both $P < 0.01$), and the pathological damage of renal tubular epithelial cells such as shedding, swelling and cast formation was the most serious in VCM 600 mg/kg group. **Conclusion** The AKI model in rats can be stably established by intraperitoneal injection of VCM at 600 mg/kg once a day for 7 days.

Key words acute kidney injury; animal model; nephrotoxicity; vancomycin; dose; rat

Fund programs Key Research and Development Program of Anhui Province (No. 2023s07020003); Special Cultivation Project for the Enhancement Plan of Basic and Clinical Collaborative Research of the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University (No. 2022sfy016)

Corresponding authors Wang Chun, E-mail: wangchun@ahmu.edu.cn; Xu Bingfa, E-mail: zcandxbf@163.com