

TRIM21 与顺铂诱导小鼠急性肾损伤的相关性

孙晴晴,倪 蕾,魏 伟,王 春

(安徽医科大学药学科学学院,合肥 230032)

摘要 **目的** 探究三重基序蛋白 21 (TRIM21) 在顺铂诱导的急性肾损伤 (Cis-AKI) 小鼠模型中不同时间点的表达及和病理评分的相关性。**方法** 通过给小鼠腹腔注射顺铂 (20 mg/kg) 诱导急性肾损伤 (AKI) 模型,分别在 12、24、48、72 h 收集小鼠外周血清。同时记录小鼠体质量与肾脏质量。检测血清中血肌酐 (SCr) 和尿素氮 (BUN) 的动态变化。Western blot 检测 TRIM21 蛋白及内质网应激 (ERS) 蛋白 GRP78、GRP94、P-eIf2 α 、CHOP 的表达。HE 染色观察肾脏组织病理并和 TRIM21 的蛋白表达作不同时间点的相关性分析。**结果** 与对照组相比,Cis-AKI 小鼠肾体比在 48、72 h 均升高 ($P < 0.01$),SCr 和 BUN 在 48、72 h 均升高 ($P < 0.01$)。HE 染色显示,与对照组相比,Cis-AKI 小鼠肾脏病理评分在 12、24 h 均有一定增加 ($P < 0.0001$),同时,TRIM21 蛋白的表达在 24 h 增加 ($P < 0.01$)。与对照组相比,Cis-AKI 小鼠肾脏病理评分在 48 h 增加 ($P < 0.0001$),且 TRIM21、CHOP、GRP78 的蛋白表达在 48 h 均上调 ($P < 0.05$)。与对照组相比,Cis-AKI 小鼠肾脏病理评分在 72 h 增加 ($P < 0.0001$),同时,TRIM21、GRP94、P-eIf2 α 蛋白的表达在 72 h 均上调 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示,不同时间点 TRIM21 蛋白的表达与不同时间点 HE 病理评分之间存在正相关性 ($P < 0.0001$)。**结论** 在不同时间点下,TRIM21 可能通过影响 ERS 参与 Cis-AKI 的病理进展,其与肾脏病理评分呈现正相关,有望成为潜在的早期诊断标志物与干预靶点。

关键词 急性肾损伤;顺铂;TRIM21;不同时间点;内质网应激;肾脏病理评分

中图分类号 R969.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2025)11-2005-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.11.003

顺铂是临床一线抗实体瘤化疗药,然而在使用中常伴有一定肾毒性,极易诱发以肾功能快速减退为特征的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)。在医院肿瘤患者中,顺铂所致 AKI (Cisplatin induced AKI, Cis-AKI) 的发病率高达 30%^[1]。因此在 Cis-AKI 病情初期进行监测、诊断与及时干预,这对预防疾病进展为不可逆损伤具有重要意义。当前,针对 Cis-AKI,具备高灵敏度和特异性的早期诊断标志物稀缺。

三重基序蛋白 21 (tripartite motif-containing protein 21, TRIM21) 是参与蛋白质泛素化的 E3 泛素连接酶。TRIM21 及其自身抗体在自身免疫性疾病的诊断中发挥重要作用。研究^[2-3]表明,TRIM21 参与阿霉素化疗引起的心肌氧化损伤和砷诱导的肝氧化损伤。此外,TRIM21 泛素化 β 1-整合素,诱导血脑屏障受损,导致早期脑损伤^[4]。因此,TRIM21 在多

种组织损伤疾病中发挥重要致病效应。然而,TRIM21 在顺铂诱导的肾组织损伤中的作用尚不明晰,其与 Cis-AKI 病理表现的相关性尚无研究探讨。因此,该研究建立 Cis-AKI 小鼠模型,观察 TRIM21 随疾病进展的变化以及和肾脏病理评分的相关性,为探寻新的 Cis-AKI 早期诊断标志物与干预靶点提供初步的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 40 只 7~8 周 SPF 级 C57BL/6J 雄性健康小鼠,体质量 20~25 g,购自江苏省集萃药康生物科技股份有限公司。动物许可证号:SCXK (苏) 2023-0009。动物伦理号:PZ-2023-017。

1.1.2 主要试剂 肌酐测定试剂盒、尿素氮测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所有限公司;顺铂 (#G2318214) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;TRIM21 抗体、HRP 偶联的山羊抗兔 IgG 二抗、HRP 偶联的山羊抗鼠 IgG 二抗均购自美国 Proteintech 公司;葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 抗体、葡萄糖调节蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 抗体、磷酸化真核

2025-09-05 接收

基金项目:安徽省重点研究与开发计划 (编号:2023s07020003)

作者简介:孙晴晴,女,硕士研究生;

魏 伟,男,教授,博士生导师,通信作者,E-mail: wwei@ahmu.edu.cn;

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

翻译起始因子 2 α (phosphorylated eukaryotic initiation factor 2 Alpha, P-elf2 α) 抗体、转录因子 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 抗体、 β -肌动蛋白 (β -actin, β -actin) 抗体均购自美国 Affinity Biosciences 公司。

1.1.3 主要仪器 多功能酶标仪 (型号: Infinite M1000 PRO) 购自瑞士 Tecan 公司; 自动化学发光图像分析系统 (型号: Tanon5200) 购自上海 Tanon 公司; 组织原位细胞扫描分析系统 (型号: Panoramic MIDI II) 购自山东济南斯瑞缔公司。

1.2 方法

1.2.1 模型的建立及处理 将 C57BL/6J 小鼠在 SPF 级动物房适应性喂养 1 周。随机将小鼠分为对照组和不同时间点模型组: 12、24、48、72 h 组, 每组 8 只。顺铂用无菌生理盐水配制成 20 mg/kg, 对照组和模型组小鼠在同一段时间分别腹腔注射生理盐水和顺铂。之后在不同时间点处理小鼠, 收集小鼠血清样本和肾脏样本用于后续实验。

1.2.2 组织样本的收集 模型组在顺铂分别诱导 12、24、48、72 h 后与对照组一起处理小鼠, 称量小鼠体质量。之后将小鼠麻醉, 使用手术镊和手术剪对小鼠眼球取血, 剖开小鼠腹部, 剥离两侧肾脏, 同时称量两侧肾脏质量。左侧肾脏用生理盐水洗净, 滤纸沾干, 称量后置入 4% 多聚甲醛中, 用于苏木精 - 伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察肾脏病理。右侧肾脏称量后先置于冰上, 之后储存于 -80°C 冰箱内备用。通过公式: 肾体比 = 小鼠肾脏总重 (g) / 相应小鼠体质量 (g) 来计算肾体比。

1.2.3 生化指标的检测 收集的血液样本室温静置 2 h, 以 3 500 r/min、 4°C 离心 15 min 后吸取上清液。按照试剂盒说明书依次加入试剂, 使用酶标仪检测吸光度值。按照公式计算出血肌酐和尿素氮的结果。剩余血清置于 -80°C 冰箱内备用。

1.2.4 肾脏 HE 染色 小鼠肾脏用 4% 多聚甲醛固定液固定, 经石蜡包埋切片后, 进行 HE 染色。使用组织原位细胞扫描分析系统仪器拍摄视野。从每个切片中随机选取 5 个不同视野拍摄。评价肾组织病理的炎症浸润程度及肾小管损伤坏死情况, 根据病理评分标准进行评分。

1.2.5 Western blot 检测肾脏组织中 TRIM21 蛋白及内质网应激蛋白 GRP78、GRP94、P-elf2 α 和 CHOP 的表达 从 -80°C 冰箱取出各组小鼠肾脏组织, 称取约 50 mg 置于 1.5 mL EP 管内。再向其内加入混有 1% 蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液 500 μL , 置于预

冷的研磨仪上充分研磨 2 min。 4°C 静置 20 min, 以 12 000 r/min、 4°C 离心 20 min。吸取上清液于另一新的 1.5 mL EP 管内, 按 1/4 上清液体积加入上样缓冲液。100 $^{\circ}\text{C}$ 金属浴煮 10 min 后得到蛋白样本。取适量样本进行十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE)。将有目的蛋白区域的胶转移至 PVDF 膜上, 用无蛋白快速封闭液封闭 20 min。按抗体说明书稀释相应一抗, 孵育一抗过夜。第 2 天, 二抗用 5% 脱脂奶粉按 1: 10 000 稀释并孵育 2 h。用化学发光成像仪显影, 蛋白条带用 Image J 软件进行定量分析。

1.3 统计学处理 实验数据均采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析和作图。使用重复测量单因素方差分析 (RM-ANOVA) 进行统计学意义分析, 皮尔逊 (Pearson) 法进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时间点 Cis-AKI 小鼠模型肾体比 RM-ANOVA 分析结果显示, 小鼠肾脏与体质量的比值随时间递进逐渐升高。与对照组相比, 48 h 组肾体比升高 ($P < 0.01$), 72 h 组肾体比上升 ($P < 0.000 1$)。与 12 h 组相比, 48 h 组肾体比升高 ($P < 0.05$), 72 h 组肾体比上升 ($P < 0.000 1$)。与 24 h 组相比, 48 h 组肾体比有一定升高 ($P < 0.01$), 72 h 组肾体比上升 ($P < 0.01$)。与 48 h 组相比, 72 h 组肾体比上升 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 不同时间点 Cis-AKI 小鼠模型的 SCr 和 BUN 变化 与对照组相比, 12 h 组和 24 h 组小鼠血清中的 SCr 和 BUN 水平均无明显变化。与对照组相比, SCr 水平在 48 h 和 72 h 均升高 ($P < 0.001$)。与对照组相比, BUN 水平在 48、72 h 也升高 ($P < 0.01$, $P < 0.000 1$)。与 12 h 组相比, SCr 水平在 48 h 和 72 h 均升高 ($P < 0.001$)。与 12 h 组相比, BUN 水平在 48、72 h 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.000 1$)。与 24 h 组相比, SCr 水平在 48、72 h 也升高 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。与 24 h 组相比, BUN 水平在 48、72 h 升高 ($P < 0.05$, $P < 0.000 1$)。与 48 h 组相比, SCr 水平在 72 h 升高 ($P < 0.001$)。见表 1。

2.3 不同时间点 Cis-AKI 小鼠模型的肾组织病理改变 HE 染色显示, 对照组小鼠肾脏的肾小球和肾小管形态结构完整, 未见相关病理改变。与对照组相比, 12 h 组肾脏可见轻微炎症细胞浸润, 病理

表 1 不同时间点 Cis-AKI 模型肾损伤指标 SCr 和 BUN 的变化($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab.1 Changes of indicators of kidney injury (SCr and BUN) in Cis-AKI model induced by cisplatin at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

Detection index	Control group	12 h group	24 h group	48 h group	72 h group
SCr (μmol/L)	13.51 ± 6.15	22.61 ± 12.53	23.21 ± 9.67	72.96 ± 12.61 ***###&△	163.83 ± 42.74 ***###&△△
BUN (mmol/L)	10.52 ± 1.62	12.95 ± 2.53	11.32 ± 3.17	23.32 ± 4.55 *#&	28.62 ± 2.20 ***###&△△

*** $P < 0.01$, **** $P < 0.001$, ***** $P < 0.0001$ vs Control group; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$, ##### $P < 0.0001$ vs 12 h group; & $P < 0.05$, && $P < 0.01$, &&& $P < 0.001$, &&&& $P < 0.0001$ vs 24 h group; △△ $P < 0.01$ vs 48 h group.

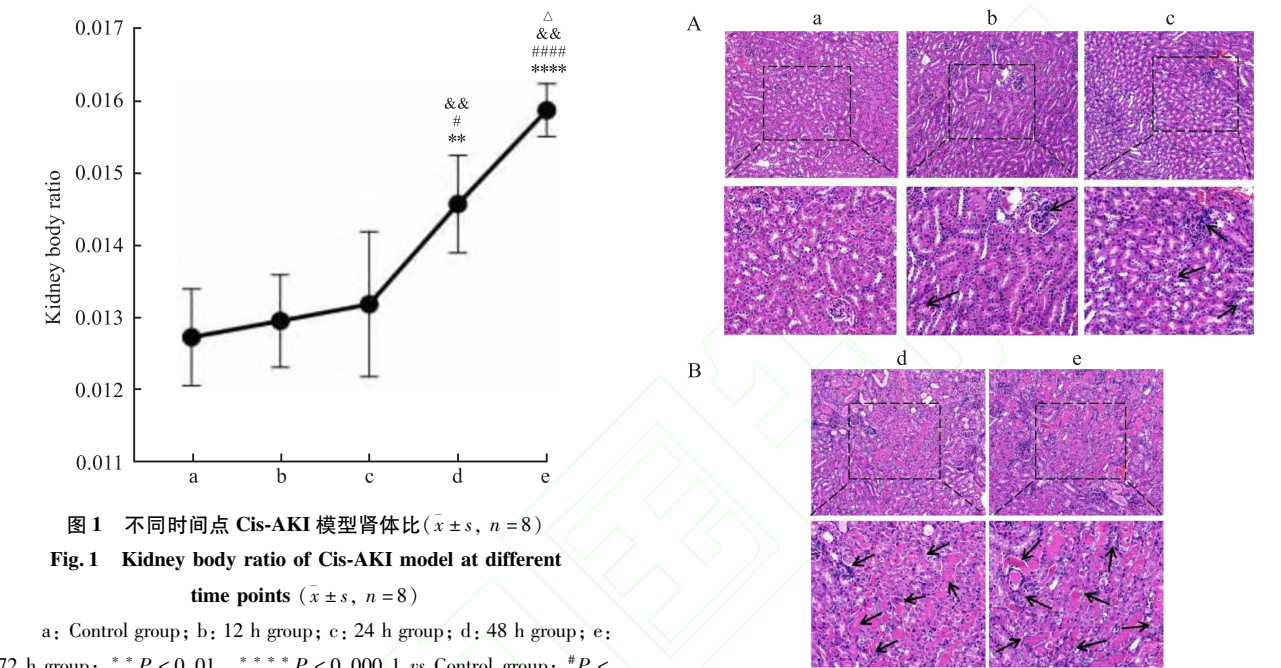


图 1 不同时间点 Cis-AKI 模型肾体比($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.1 Kidney body ratio of Cis-AKI model at different time points ($\bar{x} \pm s, n=8$)

a: Control group; b: 12 h group; c: 24 h group; d: 48 h group; e: 72 h group; ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs Control group; # $P < 0.05$, ##### $P < 0.0001$ vs 12 h group; & $P < 0.01$ vs 24 h group; △ $P < 0.05$ vs 48 h group.

评分有一定增加($P < 0.0001$)。与对照组相比,24 h 组肾脏可见稍重炎症细胞浸润,病理评分增加($P < 0.0001$)。与对照组相比,48 h 组及 72 h 组的肾脏可见严重的炎症细胞浸润、肾小管上皮细胞脱落致粉色颗粒管型形成、肾小管坏死、肾小管空泡变性和刷状缘消失等,病理评分均增加($P < 0.0001$)。与 12 h 组相比,48 h 组及 72 h 组肾脏可见加重的炎症细胞浸润、肾小管空泡化、坏死等,病理评分增加($P < 0.001$)。与 24 h 组相比,48 h 组及 72 h 组肾脏的炎症细胞浸润加重、粉色颗粒管型增多等,病理评分增加($P < 0.01$)。与 48 h 组相比,72 h 组的肾脏病理评分有一定增加($P < 0.01$)。见图 2。

2.4 肾组织中 TRIM21 蛋白及内质网应激蛋白 GRP78、GRP94、P-elf2α 和 CHOP 的表达情况 结果显示,与对照组相比,TRIM21 蛋白在 24、48 和 72 h 的表达均上调($P < 0.01$)。与 12 h 组相比,TRIM21 的表达在 48 h 有一定上调($P < 0.05$),在

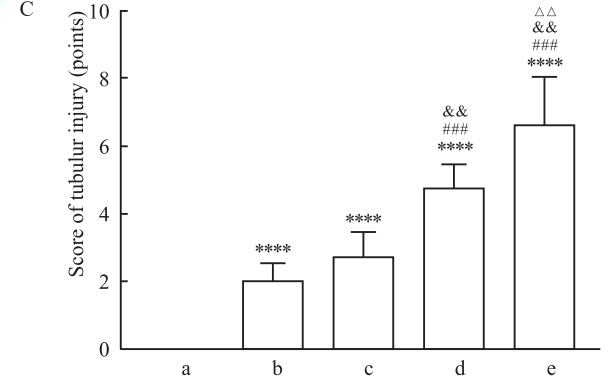


图 2 不同时间点 Cis-AKI 模型 HE 染色后肾组织病理变化及评分图($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig.2 The pathological changes and scoring charts of renal tissue after HE staining in the Cis-AKI model at different time points($\bar{x} \pm s, n=8$)

A, B: HE pathology of mouse kidney tissue $\times 200$ (the upper part), $\times 400$ (the lower part); C: HE pathological score map of mouse kidney tissue; a: Control group; b: 12 h group; c: 24 h group; d: 48 h group; e: 72 h group; ***** $P < 0.0001$ vs Control group; ### $P < 0.001$ vs 12 h group; & $P < 0.01$ vs 24 h group; △△ $P < 0.01$ vs 48 h group.

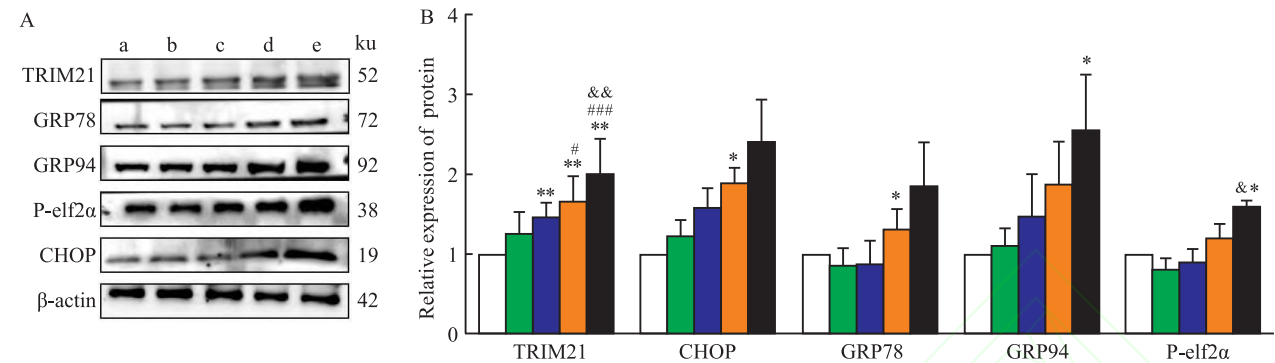


图3 不同时间点 Cis-AKI 模型 TRIM21 及内质网应激相关蛋白的表达($\bar{x} \pm s$)

Fig. 3 The expression of TRIM21 and endoplasmic reticulum stress protein in Cis-AKI model at different time points ($\bar{x} \pm s$)

A: Western blot analysis of TRIM21 protein and endoplasmic reticulum stress protein expression in mouse kidneys; B: Relative expression of TRIM21 ($n=8$), CHOP ($n=3$), GRP78 ($n=3$), GRP94 ($n=3$), P-elf2α ($n=3$); a: Control group; b: 12 h group; c: 24 h group; d: 48 h group; e: 72 h group; * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs Control group; # $P<0.05$, ### $P<0.001$ vs 12 h group; & $P<0.05$, && $P<0.01$ vs 24 h group.

72 h 其表达进一步上调($P<0.001$)。与 24 h 组相比,TRIM21 的表达在 72 h 上调($P<0.01$)。与对照组相比,GRP78 和 CHOP 的蛋白表达在 48 h 均有上调($P<0.05$)。与对照组相比,GRP94 和 P-elf2α 的蛋白表达在 72 h 均上调($P<0.05$)。与 24 h 组相比, P-elf2α 的蛋白表达在 72 h 也上调($P<0.05$)。见图 3。

2.5 不同时间点 TRIM21 蛋白的表达与 HE 病理评分的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, TRIM21 在肾脏组织中不同时间点的表达水平与不同时间点 HE 病理评分的相关系数为 $r=0.732$, $P<0.0001$ 。提示二者有显著的正相关性。见图 4。

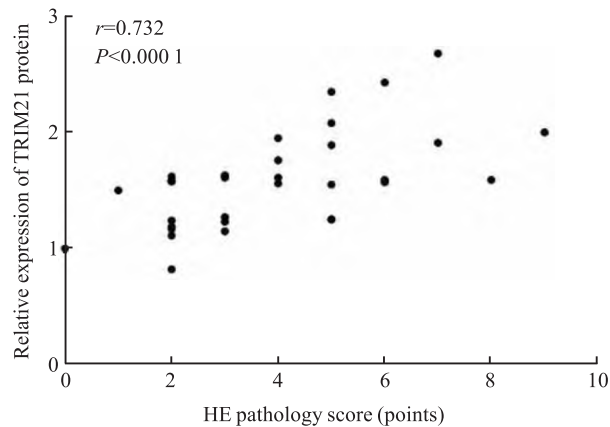


图4 不同时间点 TRIM21 蛋白的表达与 HE 病理评分的相关性($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

Fig. 4 Correlation between the expression of TRIM21 protein and HE pathology score at different time points ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

3 讨论

AKI 是由各种因素引起的临床异质性综合征。其中,由顺铂化疗诱发的 AKI,其发病率和致死率较高^[1]。早期诊断与及时干预 Cis-AKI,可显著减缓疾病进展为不可逆转的慢性肾脏病^[5]。因此,寻找与 Cis-AKI 发生发展密切相关的功能分子,对于早期诊断和药物开发具有重要意义。

研究^[6]表明,顺铂在肾小管的蓄积使细胞代谢严重失调,从而加重 Cis-AKI。本研究使用顺铂建立小鼠 AKI 模型,肾损伤血清指标 SCr 和 BUN 在初期 12 h 和 24 h 并未有显著变化,而肾脏病理已可见轻微炎症细胞浸润。在 48 h 和 72 h,肾脏病理评分显著增加,表现为肾小管坏死、空泡变性等,同时,SCr 和 BUN 在 48 h 和 72 h 显著升高。说明顺铂致肾功能严重受损。内质网是折叠合成蛋白质的场所,是维持蛋白质稳态的重要细胞器^[7]。顺铂的累积引起过度的未折叠蛋白反应(UPR),致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)异常增加^[8]。ERS 标志蛋白 CHOP 触发细胞凋亡,加重细胞损伤^[9]。本研究显示,CHOP 和 GRP78 的蛋白表达在 48 h 已有显著上调,由于数据的离散性,其在 72 h 的表达存在极大值,虽然没有统计学差异,但其表达仍有上调趋势。而 GRP94 和 P-elf2α 的蛋白表达在 72 h 均有显著上调。提示 ERS 在 48 h 开始参与 Cis-AKI。TRIM21 广泛参与细胞的增殖、凋亡、代谢等生物学过程^[10]。研究^[11]表明, TRIM21 参与

PERK/CHOP 通路加剧未折叠蛋白反应过度激活,增强 ERS,促进细胞凋亡。下调 TRIM21,可抑制棕榈酸异常蓄积而致的 ERS^[12]。本研究显示,TRIM21 蛋白与 ERS 蛋白在 48 h 和 72 h 处的表达趋势一致,均有显著上调。TRIM21 和 ERS 的潜在联系为 Cis-AKI 的机制研究提供了实验依据,为开发新型小分子抑制剂提供了新方向。

TRIM21 作为自身抗原,是原发性干燥综合征和系统性红斑狼疮的关键诊断标志物^[13]。此外,TRIM21 是肾细胞癌、乳腺癌、甲状腺癌等多种癌症的预后指标^[14]。研究^[15-16]表明,TRIM21 在缺血再灌注诱导的 AKI 模型和肾纤维化模型中的表达均显著上调,临床肾脏病患者肾组织样本也显示 TRIM21 高表达,提示 TRIM21 有潜力作为诊断肾脏疾病的标志物。本研究显示,TRIM21 在 24 h 的蛋白表达有一定上调,且有显著性差异,在 48 h 其表达显著上调,并在 72 h 进一步上调,与 HE 病理表现和评分相一致。相关性分析结果显示,TRIM21 的表达水平和 HE 病理评分在不同时间点呈现出显著的正相关性。提示 TRIM21 在早期 24 h 就可能参与了 Cis-AKI 的病理进展,这为其成为 Cis-AKI 早期诊断标志物提供了可能性和初步临床前实验依据。

TRIM21 的早期表达可弥补 SCr 和 BUN 在 48 ~ 72 h 升高的滞后性,提升检测的敏感性和时效性。TRIM21 可能存在于尿液外泌体或血液中,后续可通过临床 Cis-AKI 患者相关样本检测 TRIM21 水平以评估其早期诊断效果。在此基础上,开发基于 ELISA 或微流控技术的无创检测方法,有助于规避临床肾穿刺诊断所带来的穿刺部位疼痛、血尿、感染等诸多不良反应的发生。此外,TRIM21 的早期升高可指导优化个体化疗方案,减少后续顺铂剂量或换用肾毒性更低的药物。这为肿瘤患者 Cis-AKI 的临床管理和精准诊疗提供了全新视角。

综上所述,TRIM21 蛋白和 ERS 相关蛋白在 Cis-AKI 中的表达显著上调。TRIM21 在 Cis-AKI 初期 24 h 开始有显著表达,与肾脏病理评分在不同时间点密切相关。这表明 TRIM21 可能通过影响 ERS 参与 Cis-AKI 的病理发展,TRIM21 可能是 Cis-AKI 早期潜在的诊断标志物与干预靶点。

参考文献

[1] Fang C Y, Lou D Y, Zhou L Q, et al. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(12): 1951 - 69. doi:10.1038/s41401-021

-00620-9.

[2] Pan J A, Sun Y, Jiang Y P, et al. TRIM21 ubiquitylates SQSTM1/p62 and suppresses protein sequestration to regulate redox homeostasis[J]. Mol Cell, 2016, 61(5): 720 - 33. doi:10.1016/j.molcel.2016.02.007.

[3] Hou K, Shen J, Yan J, et al. Loss of TRIM21 alleviates cardiotoxicity by suppressing ferroptosis induced by the chemotherapeutic agent doxorubicin[J]. EBioMedicine, 2021, 69: 103456. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103456.

[4] Tang T, Chen H, Hu L, et al. TIMP1 protects against blood-brain barrier disruption after subarachnoid haemorrhage by inhibiting ubiquitination of astrocytic β 1-integrin[J]. Stroke Vasc Neurol, 2024, 9(6): 671 - 84. doi:10.1136/svn-2023-002956.

[5] Pickkers P, Darmon M, Hoste E, et al. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(8): 835 - 50. doi:10.1007/s00134-021-06454-7.

[6] 徐申,梁楠楠,任亚辉,等.顺铂致急性肾损伤肾脏糖酵解和氨基酸代谢改变的研究[J].安徽医科大学学报,2024,59(5): 747 - 52, 760. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.001.

[6] Xu S, Liang N N, Ren Y H, et al. Changes in renal cell glycolysis and amino acid metabolism during cisplatin-induced acute kidney injury[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(5): 747 - 52, 760. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.001.

[7] 裴明欣,邓可,陈燕玲.内质网应激和 NLRP3 炎症小体在急性肾损伤中的作用及其机制[J].中南大学学报(医学版),2024,49(3): 367 - 76. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230301.

[7] Pei M X, Deng K, Chen Y L. Role and mechanism of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasome in acute kidney injury[J]. J Cent South Univ Med Sci, 2024, 49(3): 367 - 76. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230301.

[8] Porter A W, Brodsky J L, Buck T M. Emerging links between endoplasmic reticulum stress responses and acute kidney injury[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2022, 323(6): C1697 - 703. doi:10.1152/ajpcell.00370.2022.

[9] Deng F, Zhang H, Zhou W, et al. TRPA1 promotes cisplatin-induced acute kidney injury via regulating the endoplasmic reticulum stress-mitochondrial damage[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 695. doi:10.1186/s12967-023-04351-9.

[10] Alomari M. TRIM21 - A potential novel therapeutic target in cancer[J]. Pharmacol Res, 2021, 165: 105443. doi:10.1016/j.phrs.2021.105443.

[11] Yuan C, Liao Y, Si W, et al. Trim21 modulates endoplasmic reticulum-associated degradation and sensitizes cancer cells to ER stress-induced apoptosis by inhibiting VCP/Npl4/UFD1 assembly[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2025, 1871(1): 167533. doi:10.1016/j.bbadis.2024.167533.

[12] Yang P, Gao S, Shen J, et al. TRIM21-mediated ubiquitination of SQSTM1/p62 abolishes its Ser403 phosphorylation and enhances palmitic acid cytotoxicity[J]. Autophagy, 2025, 21(1): 178 -

90. doi:10.1080/15548627.2024.2394308.
- [13] Hsu C H, Yu Y L. The interconnected roles of TRIM21/Ro52 in systemic lupus erythematosus, primary Sjögren's syndrome, cancers, and cancer metabolism[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 289. doi:10.1186/s12935-023-03143-x.
- [14] Chen X, Cao M, Wang P, et al. The emerging roles of TRIM21 in coordinating cancer metabolism, immunity and cancer treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 968755. doi:10.3389/fimmu.2022.968755.
- [15] Sun X, Huang N, Li P, et al. TRIM21 ubiquitylates GPX4 and promotes ferroptosis to aggravate ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury[J]. *Life Sci*, 2023, 321: 121608. doi:10.1016/j.lfs.2023.121608.
- [16] Li P, Dong X, Xu L, et al. TRIM21 knockout alleviates renal fibrosis by promoting autophagic degradation of mature TGF- β 1[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 234: 116822. doi:10.1016/j.bcp.2025.116822.

Correlation between TRIM21 and Cisplatin induced acute kidney injury in mice

Sun Qingqing, Ni Lei, Wei Wei, Wang Chun

(School of Pharmacy and Science, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the expression of triple motif protein 21 (TRIM21) at different time points in Cisplatin induced acute kidney injury (Cis-AKI) mouse model and its correlation with pathological score. **Methods**

Acute kidney injury (AKI) model was induced by intraperitoneal injection of cisplatin (20 mg/kg). Peripheral blood serum was collected at 12, 24, 48 and 72 h, respectively. Body weight and kidney mass were also recorded. The dynamic changes of serum creatinine (SCr) and urea nitrogen (BUN) were detected. The expressions of TRIM21 Protein and endoplasmic reticulum stress (ERS) proteins GRP78, GRP94, P-elf2 α and CHOP were detected by Western Blot. HE staining was used to observe the pathology of renal tissue and analyze the correlation between the expression of TRIM21 protein at different time points. **Results** Compared with the control group, the renal body ratio of Cis-AKI mice significantly increased at 48 h and 72 h ($P < 0.01$). SCr and BUN of Cis-AKI mice significantly increased at 48 h and 72 h compared with control group ($P < 0.01$). HE staining showed that compared with the control group, the renal pathological scores of Cis-AKI mice increased at 12 and 24 h ($P < 0.0001$). At the same time, the expression of TRIM21 protein significantly increased at 24 h ($P < 0.01$). Compared with the control group, the renal pathological score of Cis-AKI mice significantly increased at 48 h ($P < 0.0001$), and the protein expression of TRIM21, CHOP and GRP78 was significantly up-regulated at 48 h ($P < 0.05$). Compared with the control group, the renal pathological score of Cis-AKI mice significantly increased at 72 h ($P < 0.0001$), and the expression of TRIM21, GRP94 and P-elf2 α proteins was significantly up-regulated at 72 h ($P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that the expression of TRIM21 protein at different time points was positively correlated with the HE pathological scores at different time points ($P < 0.0001$). **Conclusion**

At different time points, TRIM21 may participate in the pathological progression of Cis-AKI by affecting ERS, and it is positively correlated with renal pathological scores, which is expected to become a potential early diagnostic marker and intervention target.

Key words acute kidney injury; cisplatin; TRIM21; different time points; endoplasmic reticulum stress; renal pathological score

Fund program Key Research and Development Program of Anhui Province (No. 2023s07020003).

Corresponding authors Wei Wei, E-mail: wwei@ahmu.edu.cn; Wang Chun, E-mail: wangchun@ahmu.edu.cn.