网络出版时间:2022 - 04 - 19 13:27 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220415.1514.021.html

miR-138 调控 TrkA-TRPV1 信号通路对 KOA 模型大鼠软骨损伤的影响

杨 砥,徐远坤

摘要 **目的** 探究 miR-138 调控 TrkA-TRPV1 信号通路对膝骨性关节炎(KOA)模型大鼠软骨损伤的影响。**方法** 选取 40 只健康 SD 大鼠,随机分为正常组、模型组、沉默组、过表达组,分别进行干预。对比各组大鼠行为学、软骨组织学评分,检测关节液中炎性因子[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素(IL)-1、IL-6]及软骨组织中骨代谢标志物[基质金属蛋白酶(MMP-13)、Ⅱ型胶原(Col Ⅱ)]、TrkA、TRPV1、miR-138 表达水平,分析 miR-138 对 KOA 大鼠软骨损伤的影响。**结果** 与正常组相比,模型组、沉默组、过表达组大鼠行为学、软骨组织学评分升高($P<0.05$);与过表达组相比,模型组、沉默组大鼠行为学、软骨组织学评分升高($P<0.05$)。与正常组相比,模型组、沉默组、过表达组大鼠 TNF-α、IL-1、IL-6 水平及 MMP-13、TrkA、TRPV1 表达升高,Col Ⅱ、miR-138 表达降低($P<0.05$);与过表达组相比,模型组、沉默组大鼠 TNF-α、IL-1、IL-6 水平及 MMP-13、TrkA、TRPV1 表达升高,Col Ⅱ、miR-138 表达降低($P<0.05$)。**结论** miR-138 可缓解 KOA 模型大鼠软骨损伤,其机制或与 TrkA-TRPV1 信号通路的抑制相关。

关键词 酪氨酸激酶 A-顺势感受器电位香草受体 1 信号通路;miR-138;膝骨关节炎;软骨损伤

中图分类号 R 36

文献标志码 A **文章编号** 1000 - 1492(2022)05 - 0786 - 05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000 - 1492.2022.05.021

2022 - 02 - 25 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860855);贵州卫生健康委科学技术基金(编号:gzwjkj2020-1-123)

作者单位:贵州中医药大学第一附属医院骨伤科,贵阳 550002

作者简介:杨 砥,男,硕士,副主任医师;

徐远坤,男,硕士,副教授,副主任医师,责任作者,E-mail:xyk_2005@163.com

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis,KOA)作为慢性退行性骨关节疾病,多发于中老年群体,以膝关节疼痛及活动障碍为主要表现[1]。流行病学调查显示,KOA 已成为全球公认的主要致残原因,且近年来 KOA 发病呈年轻化发展趋势,故有效预防 KOA 对人类健康具有重要裨益[2-3]。目前,KOA 发病机制尚未完全阐明。有学者[4-5]指出,miR-138 在 KOA 患者关节液中呈低表达,提示其可能参与 KOA 的发生发展,造成软骨损伤,但其具体作用机制尚不明确。基于此,该文建立 KOA 模型,通过 TrkA-TRPV1 信号通路调控 miR-138,探究 miR-138 对 KOA 大鼠软骨损伤的影响。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 *实验动物* 选取 40 只健康 SD 大鼠,体质量 203 ~ 252(227.50 ± 20.82)g,由科文斯医药研发(上海)有限公司提供,实验动物许可证号:SYXK(沪)2021-0001。实验动物处置严格遵守实验动物管理与保护的有关规定,饲养环境恒温(21.50 ± 2.00)℃,相对湿度 42% ~ 50% 左右,自由饮水摄食,12 h/12 h 黑夜光照循环,以维持基础状态。

1.1.2 *主要试剂* TrkA 一抗(兔来源,批号:ab76291)、二抗(抗兔,批号:ab150078)购自北京义

viability of rat chondrocytes gradually decreased with the increase of TNF-α concentration and the expression of nucleotide-binding and oligomerization domain-like receptor containing protein 3 (NLRP3), caspase-1, GSDMD and Phospho-NF-κB p65 (P-p65) proteins increased. Furthermore, TNF-α (20 ng/ml) could up-regulate the expression of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13), the fluorescence expression of GSDMD and the levels of IL-1β and IL-18 while the expression of Col Ⅱ was distinctly reduced. What's more, the articular chondrocytes were swollen, and the microstructure was destroyed. ***Conclusion*** TNF-α (20 ng/ml) can cause the swelling and death of rat chondrocytes, degradation of cartilage matrix and activation of pyroptosis signaling pathway. The pyroptosis model of rat chondrocytes was successfully established.

Key words TNF-α; osteoarthritis; chondrocyte; pyroptosis

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

翘神州科技股份有限公司;TRPV1(兔来源,批号:ab6166)购自武汉菲恩生物科技有限公司;antago miR-138、ago miR-138 购自汉恒生物科技(上海)有限公司。

1.1.3 *主要仪器* ELISA 试剂盒购自上海美轩生物科技有限公司;酶标仪购自上海赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 *建模及分组* 将 40 只健康 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、沉默组、过表达组。正常组:给予大鼠尾部注射等剂量 0.9% 氯化钠溶液处理;模型组:给予大鼠麻醉、作右膝关节内侧入路,离断摘除前后交叉韧带、内侧半月板,给予尾部注射等剂量 0.9% 氯化钠溶液处理;沉默组:给予尾部注射 30 mg/kg antago miR-138 处理;过表达组:尾部注射 30 mg/kg ago miR-138 处理。同时各组给予腹腔注射 8×10^4 U 青霉素(1 ml/kg)预防感染,连续注射 1 周。均连续给药 7 d。

1.2.2 *样本采集及 HE 染色* 于药物干预 7 d 后,空气栓塞法处死大鼠,抽取各组大鼠右膝关节关节液置于试管内,低温、3 000 r/min(半径:12 cm)离心 10 min,分离上清液,-80 ℃超低温冰箱内保存待检。剪开膝关节囊,无菌操作分离股骨内踝关节软骨组织,剪取部分软骨组织制备匀浆液,将软骨组织置于 4% 多聚甲醛中浸泡固定,24 h 后脱水处理,石蜡包埋,切成 4 μm 切片,依次经二甲苯、梯度乙醇水化后,苏木精浸染 5 min,盐酸乙醇分色,自来水冲洗,1% 伊红染色 2~3 min,脱水、透明、封片,光镜进行观察。

1.3 指标观察

1.3.1 *行为学、软骨组织学检测*

1.3.1.1 *行为学检测* 于药物干预 7 d 后,应用改良 Lecuesne MG 膝关节评估法[6]对各组大鼠膝关节进行行为学评估,包括步态改变、关节肿胀、关节活动及疼痛刺激反应等。

1.3.1.2 *软骨组织学检测* 使用显微镜对膝关节软骨组织病理切片进行观察,包括血管充血、炎细胞浸润及软骨细胞坏死等病理变化,应用 Mankin 评分[8]对各组大鼠软骨组织形态学进行评估。0 分:软骨结构、软骨细胞数量如常,潮线完整,基质染色正常;1 分:软骨细胞弥漫性分布,数量增多,软骨表面存在不规则裂隙,出现多重潮线,基质染色减退;2 分:软骨细胞成簇生长,软骨裂隙深达肌层,软骨下血管浸润肌层,基质染色明显减退;3 分:软骨细胞显著减少,软骨裂隙深达辐射层,基质染色显著减退;4 分:软骨裂隙深达钙化层,基质染色完全消失;5 分:软骨层脱落。

1.3.2 *关节液中炎性因子水平检测* 利用双抗体夹心法测定 TNF-α、IL-1、IL-6,按照 1∶2 比例稀释样品;于每孔内加入 100 μl 已稀释好的待测样本和标准品,37 ℃恒温孵育箱中湿育 2 h;后以专用的洗涤液重复洗涤反应板,再加入 1∶100 稀释的抗体工作液 100 μl/孔,37 ℃恒温孵育箱中湿育 45 min;继清洗反应板 4 次后,在反应孔内加入肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)-1、IL-6 溶液 100 μl/孔,置于 37 ℃恒温孵育箱中湿育 45 min 后在反应孔内加入终止液 100 μl/孔终止反应,在测定 450 nm 波长吸光度值,依据反应颜色深浅与待测指标水平成正比,计算 TNF-α、IL-1、IL-6 水平。

1.3.3 *软骨组织骨代谢标志物阳性表达检测* 利用免疫组化法测定 MMP-13、Col Ⅱ阳性表达,将石蜡切片脱水、PBS 漂洗、3% 过氧化氢与甲醇混合液浸泡 10 min,超纯水漂洗、抗原、修复、PBS 漂洗后,加入一抗,常温孵育 2 h,PBS 漂洗 5 min,加入二抗,常温孵育 40 min,PBS 漂洗 5 min,DAB 室温显色 20~30 min,清洗、封片,光镜下观察细胞中基质金属蛋白酶(metalloproteinase-13,MMP-13)、Ⅱ型胶原(collagen Ⅱ,Col Ⅱ)阳性表达细胞。根据显色程度由浅至深记为 0、1、2、3 分,以细胞核着色记为阳性。每张片子以 400× 观察,统计 10 个视野阳性细胞数目,计算阳性细胞率。阳性细胞率 = 阳性细胞数目/总细胞数 ×100%。

1.3.4 *RT-PCR 检测软骨组织 miR-138 表达* microRNA 提取分离试剂盒分离 miR-138 细胞总 RNA,采用 TaqMan microRNA 反转录试剂盒进行 microRNA 逆转录,采用 SYBR Premix ExTaq II kit 进行定量 PCR 反应,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算,内参为 U6。设置反转录反应条件:25 ℃、10 min,40 ℃、60 min,85 ℃、5 min;设置扩增条件:94 ℃、20 s,72 ℃、30 s,60 ℃、30 s,35 个循环,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算出需要检测的 miR-138 表达量。

1.3.5 *Western blot 检测法对各组大鼠 TrkA、TRPV1 表达* 取大鼠待测软骨组织按 1∶5 加入裂解液裂解、匀浆、提取总蛋白,经电泳、转膜后,5% 脱脂牛奶封闭 2 h,加入一抗(1∶300),孵育过夜。加入二抗(1∶5 000),常温孵育 2 h,显影、定影、冲洗、晾干,扫描胶片,采用 Image J 软件分析 TrkA、TRPV1

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表达,以 β-actin 为内参,目标蛋白水平 = 目标条带灰度值/β-actin 条带灰度值。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 19.0 软件处理数据,计量资料经 levene 法检测具备方差齐性,shapiro-wilk 检验符合正态分布,计量资料使用进行描述,组间行独立样本 t 检验;计数资料以% 表示,组间比较进行 χ^2 检验,$P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 治疗后各组大鼠右后膝关节软骨切片 HE 染色图 正常组:软骨细胞大小均一,排列整齐;模型组、沉默组:软骨细胞增生,软管表面细胞受损严重,表层软骨细胞稀少;过表达组:软骨细胞基本呈正常状态,表层软骨细胞增多。见图 1。

2.2 各组大鼠行为学、软骨组织学评估比较 与正常组相比,模型组、沉默组、过表达组大鼠行为学、软骨组织学评分升高($P<0.05$);与过表达组相比,模型组、沉默组大鼠行为学、软骨组织学评分升高($P<0.05$)。见表 1。

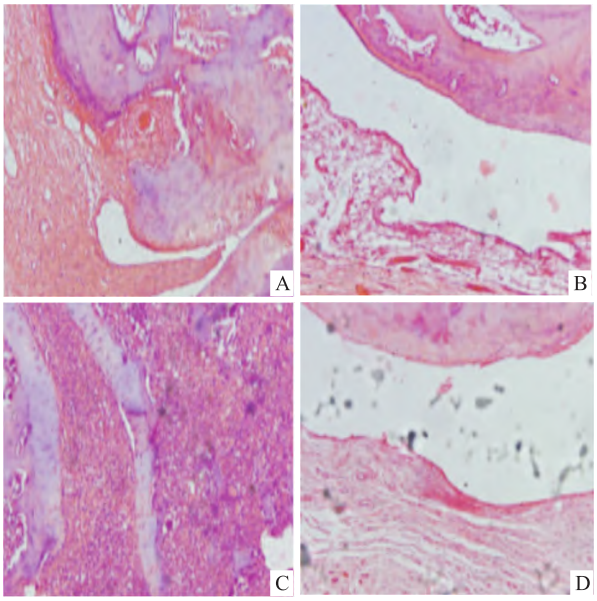

图 1 治疗后各组大鼠右后膝关节软骨切片 HE 染色图 ×400

A:正常组;B:模型组;C:沉默组;D:过表达组

2.3 各组大鼠关节液中炎性因子水平比较 与正常组相比,模型组、沉默组、过表达组大鼠 TNF-α、IL-1、IL-6 水平升高($P<0.05$);与过表达组相比,模型组、沉默组大鼠 TNF-α、IL-1、IL-6 水平升高($P<0.05$)。见表 2。

2.4 各组大鼠软骨组织骨代谢标志物阳性表达比较 与正常组相比,模型组、沉默组、过表达组大鼠 MMP-13 表达升高,Col Ⅱ表达降低($P<0.05$);与过表达组相比,模型组、沉默组大鼠 MMP-13 表达升高,Col Ⅱ表达降低($P<0.05$)。见表 3。

表 1 各组大鼠行为学、软骨组织学评估比较[$(\bar{x}\pm s)$,分,$n=10$]

组别	行为学评分	软骨组织学评分
正常	0.31 ± 0.44	0.33 ± 0.50
模型	3.71 ± 0.59 *	7.64 ± 1.57 *
沉默	5.86 ± 0.36 *#	10.82 ± 1.03 *#
过表达	1.32 ± 0.45 *#▼	5.14 ± 1.17 *#▼
F 值	8.152	9.511
P 值	<0.001	<0.001

与正常组比较:* $P<0.05$;与模型组比较:# $P<0.05$;与沉默组比较:▼ $P<0.05$

表 2 各组大鼠关节液中炎性因子水平比较($\bar{x}\pm s$,$n=10$)

组别	TNF-α(μg/L)	IL-1(ng/L)	IL-6(ng/L)
正常	0.07 ± 0.01	8.42 ± 0.70	0.10 ± 0.02
模型	15.34 ± 0.72 *	289.14 ± 8.76 *	212.42 ± 10.33 *
沉默	18.76 ± 0.83 *#	335.18 ± 5.62 *#	254.38 ± 9.51 *#
过表达	4.36 ± 0.54 *#▼	90.33 ± 7.15 *#▼	85.74 ± 6.54 *#▼
F 值	9.561	15.743	13.519
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

与正常组比较:* $P<0.05$;与模型组比较:# $P<0.05$;与沉默组比较:▼ $P<0.05$

表 3 各组大鼠软骨组织骨代谢标志物阳性表达比较($\bar{x}\pm s$,$n=10$)

组别	MMP-13	Col Ⅱ
正常	1.24 ± 0.22	30.44 ± 8.17
模型	24.84 ± 10.33 *	16.42 ± 5.55 *
沉默	38.51 ± 9.61 *#	9.12 ± 3.41 *#
过表达	11.42 ± 3.77 *#▼	24.17 ± 3.46 *#▼
F 值	8.615	15.491
P 值	<0.001	<0.001

与正常组比较:* $P<0.05$;与模型组比较:# $P<0.05$;与沉默组比较:▼ $P<0.05$

2.5 各组大鼠软骨组织中 TrkA、TRPV1、miR-138 表达比较 与正常组相比,模型组、沉默组、过表达组大鼠 TrkA、TRPV1 表达升高,miR-138 表达降低($P<0.05$);与过表达组相比,模型组、沉默组大鼠 TrkA、TRPV1 表达升高,miR-138 表达降低($P<0.05$)。见表 4、图 2。

3 讨论

关节软骨作为一种特殊的结缔组织,其软骨细

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 4 各组大鼠软骨组织中 TrkA、TRPV1、miR-138 表达比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	TrkA	TRPV1	miR-138
正常	1.34 ± 0.32	0.10 ± 0.04	1.56 ± 0.17
模型	2.17 ± 0.19 *	0.59 ± 0.11 *	0.57 ± 0.06 *
沉默	2.97 ± 0.20 *#	0.74 ± 0.02 *#	0.33 ± 0.03 *#
过表达	1.77 ± 0.15 *#▼	0.25 ± 0.01 *#▼	0.79 ± 0.22 *#▼
F 值	15.216	11.613	9.105
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

与正常组比较：* $P<0.05$；与模型组比较：# $P<0.05$；与沉默组比较：▼ $P<0.05$

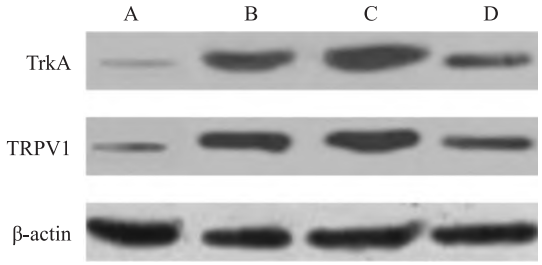

图 2 各组大鼠软骨组织中 TrkA、TRPV1 Western blot 图

A：正常组；B：模型组；C：沉默组；D：过表达组

胞转化率较低。因此，软骨损伤后自我修复能力较差。同时，软骨细胞更新及代谢过程极为复杂，由多种细胞因子参与完成。研究[7]表明，软骨细胞凋亡、细胞外基质降解是导致 KOA 软骨降低的主要因素。

既往研究[8]表明，炎性因子变化通过调节、刺激各种酶活性对关节软骨代谢造成直接影响。徐英杰 等[9]研究显示，TNF-α、IL-1、IL-6 在 KOA 患者关节液中呈异常高表达，通过对局部的刺激，造成关节软骨退变加重。其中，TNF-α 可参与免疫应答、介导炎症反应等，在 KOA 模型大鼠关节液中呈异常高表达；而 IL-6 具有多种生物学活性，可增强 TNF-α、IL-1 效应，诱导合成多种急性时相反应蛋白。相关研究[10]证实，KOA 动物模型关节液中可检测到 TNF-α、IL-1、IL-6，且含量明显高于正常组，在通过干预后，TNF-α、IL-1、IL-6 含量降低，提示通过下调关节液中炎性因子可达到治疗 KOA 疗效。本研究结果显示，对 KOA 大鼠给予过表达 miR-138 干预后，软组织病理损伤减轻，关节液内 TNF-α、IL-1、IL-6 水平降低，提示基于 TrkA-TRPV1 信号通路调控 miR-138 可改善 KOA 病理组织形态学，抑制关节炎性反应蔓延，证实 miR-138 对机体炎性反应具有良好的抑制作用。此研究结果为预防、治疗 KOA 软骨损伤提供重要参考依据。

MMPs 作为软骨基质内机制降解的主要蛋白酶，其中 MMP-13 作为降解基质内 Col Ⅱ的主要胶原酶亚型，在骨性关节炎疾病的整个过程中发挥重要作用[11]。相关研究[12]证实，Col Ⅱ合成减少及降解加速与 KOA 发生发展呈正相关，且 MMP-13 通过裂解 Col Ⅱ蛋白促进软骨基质的降解，造成软骨发生破坏和缺损。故通过检测 MPP-13、Col Ⅱ水平为软骨退化情况评估提供重要参考。本研究结果显示，基于 TrkA-TRPV1 信号通路对 KOA 大鼠进行过表达 miR-138 干预，大鼠软骨组织内 MPP-13 表达降低、Col Ⅱ表达升高；表明过表达 miR-138 可抑制 MPP-1 合成增加，促进 Col Ⅱ生产，减少软骨细胞凋亡，缓解/减轻软骨损伤；由此提示调控 miR-138 对改善细胞外基质降解、延缓关节软骨退变具有重要意义。

相关研究指出，TrkA-TRPV1 信号通路作为疼痛信号传递的关键通路，其信号阻断对 KOA 疼痛抑制具有重要意义[13]。TrkA 作为神经生长因子(NGF)的特异性受体可激活 PI3K 等降低 TRPV1 开放阈值，上调 TRPV1 表达产生反馈作用，是炎性因子释放而降低痛阈；而 TRPV1 作为 KOA 治疗的潜在靶点，TRPV1 拮抗剂炎性关节疼痛缓解具有重要作用，但目前未见 TrkA-TRPV1 信号通路对 miR-138 调控的影响[14]。樊萍 等[15]研究指出，miR-138 在参与 KOA 发生发展的同时与机体炎症存在密切相关，TrkA-TRPV1 信号通路与 KOA 大鼠炎症反应密切相关，由此推测 miR-138 与 TrkA-TRPV1 信号通路间可能密切关联。本研究结果显示，通过对 KOA 大鼠给予过表达 miR-138 干预，TrkA、TRPV1 表达降低，miR-138 表达升高，提示上调 miR-138 对减轻软骨损伤具有独特意义，分析其原因或与抑制软骨组织中 TrkA-TRPV1 信号通路激活相关。

参考文献

[1] 陈 爽，张全兵，周 云，等. 超短波干预对兔伸直型膝关节挛缩模型关节囊纤维化的影响[J]. 安徽医科大学学报，2021，56(3)：380－5.

[2] Wang Z, Jones G, Winzenberg T, et al. Effectiveness of Curcuma longa extract for the treatment of symptoms and effusion-synovitis of knee osteoarthritis: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(11): 861－9.

[3] Klement M R, Sharkey P F. The significance of osteoarthritis-associated bone marrow lesions in the knee[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2019, 27(20): 752－9.

[4] 林道冠，徐桂丽. 基于 miRNA-30b-5p/TLR4/NF-κB 轴探究针灸改善大鼠膝骨关节炎损伤的实验研究[J]. 中国免疫学杂

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

志,2019,35(22):2730 - 5.
[5] 朱 旭,苑 博,赵增同,等. 膝骨关节炎中微小 RNA-138 与缺氧诱导因子-2α 表达及意义[J]. 中华关节外科杂志(电子版),2021,15(2):192 - 8.
[6] 吴 双,邢金云,王 燕,等. 艾灸对膝骨关节炎模型兔软骨病理学改变及行为学改变的影响[J]. 中医药导报,2021,27(1):24 - 7.
[7] 汪 昊,徐 斌,魏松松,等. IL-15 对膝关节骨性关节炎患者外周血单个核细胞的影响[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(10):1617 - 22.
[8] 林旭晨,赵 畅,曾 春,等. 小鼠膝关节骨关节炎细胞因子的表达[J]. 福建医科大学学报,2016,50(3):143 - 7.
[9] 徐英杰,尹羽薇,赵海燕,等. 中药贴膜对兔膝骨性关节炎关节软骨下骨 BMP-2 蛋白表达的影响[J]. 中医药学报,2021,49(10):32 - 5.
[10] 安永博,路坦宗,海 斌. 青藤碱注射液对兔膝骨关节炎关节液及血清细胞因子水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2016(4):788 - 91.
[11] 李 斌,郭姝娜,张继胜. 补肾活血方对膝骨关节炎大鼠 MMP-3、MMP-13 及 OPG/RANKL 轴的影响[J]. 中医研究,2020,33(3):73 - 6.
[12] 曹腾腾,叶 蕾,郑海霞,等. 甲泼尼龙醋酸酯对重组白细胞介素-1β 介导的颞下颌关节炎症损伤大鼠软骨细胞 MMPs 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(1):9 - 14.
[13] 孙玉红,李 锐,张 野. 线粒体抗氧化对神经病理性疼痛大鼠 TRPV1 表达的影响[J]. 安徽医科大学学报,2019,54(5):723 - 6.
[14] 项 婷,贾元威,郭 南,等. 豆腐果苷通过抑制 TrkA-TRPV1 信号通路减轻大鼠膝骨关节炎疼痛[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(10):1659 - 66.
[15] 樊 萍,冯秀媛,胡 楠,等. miR-138 靶向 GRK6 调控骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡的研究[J]. 河北医药,2021,43(1):10 - 5.

Effect of miR-138 regulation of TrkA-TRPV1 signaling pathway on cartilage damage in KOA model rats

Yang Di, Xu Yuankun

(*Dept of Orthopedics and Traumatology, The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang* 550002)

Abstract ***Objective*** To analyze the effect of miR-138 regulating TrkA-TRPV1 signaling pathway on cartilage damage in knee osteoarthritis (KOA) model rats. ***Methods*** Forty healthy SD rats were selected and divided into normal group, model group, silent group and overexpression group with 10 rats in each. Behavioral and cartilage histological scores of rats in each group were compared. The expression levels of inflammatory factors[TUMOR necrosis factor -α (TNF-α), interleukin (IL) -1, IL-6]in articular fluid and bone metabolism markers[matrix metalloproteinase (MMP-13), type Ⅱ collagen (Col Ⅱ)], TrkA, TRPV1 and Mir-138 in cartilage tissue were detected. The effect of Mir-138 on cartilage injury in KOA rats was analyzed. ***Results*** Compared with normal group, behavioral and cartilage histological scores of model group, silent group and overexpression group increased ($P < 0.05$). Compared with overexpression group, behavioral and cartilage histological scores of model group and silent group increased ($P < 0.05$). Compared with normal group, the levels of TNF-α, IL-1 and IL-6 and the expressions of MMP-13, TrkA and TRPV1 increased in model group, silent group and overexpression group, while the expressions of Col II and Mir-138 decreased ($P < 0.05$). Compared with overexpression group, the levels of TNF-α, IL-1 and IL-6 and the expressions of MMP-13, TrkA and TRPV1 increased in model group and silent group, while the expressions of Col II and Mir-138 decreased ($P < 0.05$). ***Conclusion*** miR-138 can alleviate cartilage injury in KOA model rats, and its mechanism may be related to the inhibition of TrkA-TRPV1 signaling pathway.

Key words TrkA-TRPV1 signaling pathway; miR-138; knee osteoarthritis; cartilage damage

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net