

# 基于NF- $\kappa$ B信号通路的针刺治疗下腰痛机制研究进展

王俊淇<sup>1</sup>, 李睿琪<sup>2</sup>, 周海燕<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学针灸推拿学院, 四川 成都

<sup>2</sup>西南医科大学临床医学院, 四川 泸州

收稿日期: 2026年2月5日; 录用日期: 2026年2月27日; 发布日期: 2026年3月16日

## 摘要

核因子 $\kappa$ B (The nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路是下腰痛(Low back pain, LBP)慢性炎症与椎间盘退变的关键驱动环节。该通路激活后, 通过上调促炎因子、疼痛介质及基质降解酶, 加剧神经炎症、组织破坏和痛觉敏化。大量研究表明, 针刺的治疗效应与其精准调控NF- $\kappa$ B通路密切相关。针刺可通过抑制IKK/I $\kappa$ B磷酸化、阻断NF- $\kappa$ B核转位, 从源头上遏制下游炎症级联反应; 同时可能通过激活胆碱能抗炎通路等机制, 多靶点发挥抗炎、镇痛及组织保护作用。本研究系统阐述针刺通过干预NF- $\kappa$ B通路改善下腰痛的分子机制, 为深化其科学内涵及推动靶向治疗研究提供理论依据。

## 关键词

下腰痛, NF- $\kappa$ B信号通路, 针刺

# Research Progress on the Mechanism of Acupuncture in Treating Low Back Pain Based on the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway

Junqi Wang<sup>1</sup>, Ruiqi Li<sup>2</sup>, Haiyan Zhou<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>School of Acupuncture and Massage, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou Sichuan

Received: February 5, 2026; accepted: February 27, 2026; published: March 16, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 王俊淇, 李睿琪, 周海燕. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路的针刺治疗下腰痛机制研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(3): 219-226. DOI: 10.12677/tcm.2026.153158

## Abstract

The Nuclear Factor Kappa-B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway serves as a central driver of chronic inflammation and intervertebral disc degeneration in low back pain (LBP). Upon activation, this pathway upregulates pro-inflammatory factors, pain mediators, and matrix-degrading enzymes, thereby exacerbating neuroinflammation, tissue destruction, and pain sensitization. Numerous studies have demonstrated that the therapeutic effects of acupuncture are closely associated with its precise modulation of the NF- $\kappa$ B pathway. Acupuncture exerts its effects by inhibiting IKK/I $\kappa$ B phosphorylation and blocking NF- $\kappa$ B nuclear translocation, thereby curbing the downstream inflammatory cascade at its source. Additionally, through mechanisms such as activating the cholinergic anti-inflammatory pathway, acupuncture multi-targetedly delivers anti-inflammatory, analgesic, and tissue-protective actions. This review systematically elaborates on the molecular mechanisms through which acupuncture ameliorates low back pain by intervening in the NF- $\kappa$ B pathway, providing a theoretical basis for deepening its scientific understanding and promoting research into targeted therapies.

## Keywords

Low Back Pain, NF- $\kappa$ B Signaling Pathway, Acupuncture

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

LBP 是全球范围内导致残疾和生活质量下降的重要疾病[1], 流行病学显示其患病率高、复发频繁, 且医疗负担沉重[2]。该病好发于中老年及体力劳动者, 其特点在于病程迁延, 病因复杂多元, 常涉及椎间盘退变、小关节紊乱、神经根性疼痛及肌筋膜疼痛综合征等多种病理基础[3]。目前针对下腰痛的治疗以药物治疗为主, 药物治疗仅能缓解疼痛, 无法有效减缓 LBP 疾病进程[4], 非甾体类药物易引发胃肠道反应[5], 而阿片类药物等中枢镇痛药物具有成瘾性[6]。针刺作为一种非药物、创伤小、安全性高的治疗方式, 国内外大量临床试验证实对于 LBP 具有疗效[7]-[10], 可作为临床推广的 LBP 治疗方式。

NF- $\kappa$ B 信号通路最早由 Sen 等于 1986 年发现, NF- $\kappa$ B 是一种与免疫球蛋白  $\kappa$  轻链基因的增强子区域特异性结合的转录因子[11]。NF- $\kappa$ B 信号通路是机体应对感染、应激和损伤的核心信号转导通路, 主要调控炎症反应、细胞存活、增殖与免疫应答[12]。

## 2. NF- $\kappa$ B 信号通路与下腰痛

NF- $\kappa$ B 信号通路主要由 NF- $\kappa$ B 二聚体、NF- $\kappa$ B 抑制剂(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)和 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK)组成。当细胞接收到来自细胞膜受体的信号后, IKK 复合物被激活。活化的 IKK 随后磷酸化 I $\kappa$ B, 导致 I $\kappa$ B 被泛素化并经由蛋白酶体降解。I $\kappa$ B 的解离使得 NF-二聚体得以暴露其核定位序列, 并迅速移位至细胞核内, 与特定 DNA 序列结合, 启动大量靶基因, 包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、COX-2 等促炎因子和抗凋亡蛋白的转录[13]。NF- $\kappa$ B 通路的激活包括经典和非经典 2 种途径, 经典途径依赖于 IKK $\beta$  和调控亚基 IKK $\gamma$ /NEMO, 通过磷酸化并降解 I $\kappa$ B $\alpha$ , 迅速释放 p50-p65 二聚体。非经典途径依赖于 NF- $\kappa$ B 诱导激酶和 IKK $\alpha$ , 通过逐步磷酸化 p100, 使其加工成成熟的 p52。这个过程涉及蛋白质合成与加工, 因此速

度较慢[14]。在下腰痛中,特别是由椎间盘退变引起的慢性下腰痛中,NF- $\kappa$ B通路的异常激活扮演了“促炎发动机”和“退变催化剂”的角色。NF- $\kappa$ B通路将机械应力、细胞损伤等初始信号,转化为了持续的炎症反应和组织破坏[15]。正常情况下,NF- $\kappa$ B二聚体(通常为p50-p65)与其抑制蛋白I $\kappa$ B结合,不正确的姿势、重复性劳损、急性损伤等导致椎间盘纤维环、终板或小关节承受异常压力,这些机械力可以被髓核细胞、纤维环细胞感知,转化为细胞内化学信号,从而激活NF- $\kappa$ B通路[16]。椎间盘的力学功能依赖于细胞外基质的完整。NF- $\kappa$ B通路通过上调多种分解代谢酶来破坏这种平衡,包括基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)、含血小板反应蛋白模体的解聚蛋白样金属蛋白酶(Adamalysin-like metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS)等负责降解胶原蛋白和蛋白聚糖的核心蛋白聚糖[17]。基质合成与降解失衡,椎间盘失去水分和弹性,缓冲能力下降,加速退变。这会导致椎间盘高度丢失、纤维环破裂,甚至突出,进一步加剧疼痛。Wang [18]等研究证实,超量的机械刺激可以抑制纤维环细胞力敏感蛋白(Yes-associated protein, YAP)表达,同时细胞内p65二聚体显著增加,从而激活NF- $\kappa$ B信号通路。

### 3. 从炎症到稳态: 针刺多层次调节NF- $\kappa$ B通路

针刺作为一种物理刺激,能够调动人体自身的调节系统,对过度激活的NF- $\kappa$ B信号通路进行“负向调控”。这种抑制不是单一环节的阻断,而是多层次、多靶点的协同作用。其核心机制在于能够直接干预IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B信号轴上的关键环节。

#### 3.1. 针刺直接抑制IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B信号轴

当NF- $\kappa$ B信号通路激活后,初始的损伤会释放出少量炎症因子如肿瘤坏死因子TNF- $\alpha$ ,白细胞介素IL-1 $\beta$ 等,这些因子本身又是NF- $\kappa$ B的强效激活剂,在腰痛患者中,TNF- $\alpha$ 触发的炎症效用会引起神经肿胀和神经病理性疼痛,进而加速细胞凋亡。IL-1 $\beta$ 不仅自身会造成炎症反应,还能与MyD88蛋白结合,激活TAK1复合物[19],进而诱导IKK磷酸化I $\kappa$ B $\alpha$ ,上调NF- $\kappa$ B核转位,而NF- $\kappa$ B通路的激活又进一步诱导IL-1 $\beta$ 释放,破坏细胞外基质代谢的平衡,进而破坏其代谢,急剧放大炎症反应,形成一个强大的正反馈循环[20]。研究表明[21],针刺能显著降低模型动物椎间盘组织或背根神经节中IKK $\alpha$ 和IKK $\beta$ 的磷酸化水平,在Qin [22]等人的实验中,针刺明显降低局灶性缺血/再灌注损伤诱导的海马区IKK $\beta$ 表达水平。其上游机制包括:抑制TGF- $\beta$ -活化蛋白激酶1(Transfoming Growth Factor- $\beta$ -Activated Kinase 1, TAK1)的激活、调节上游信号接头蛋白的活性,当IKK被抑制后,其对I $\kappa$ B $\alpha$ 的磷酸化作用减弱。这导致I $\kappa$ B $\alpha$ 与NF- $\kappa$ B的结合更稳定,不易被泛素化降解,实验证据显示[23],针刺衰老大鼠腰骨骼肌萎缩,p-NF- $\kappa$ B蛋白表达水平下调。针刺治疗后,细胞质中I $\kappa$ B $\alpha$ 的总蛋白水平显著升高,而降解形式减少,由于I $\kappa$ B $\alpha$ 降解减少,NF- $\kappa$ B p65/p50二聚体被有效地抑制在细胞质中,无法进入细胞核,即使有少量NF- $\kappa$ B进入细胞核,针刺也可能通过影响其翻译后修饰,Zhao等人研究表明[24],针刺治疗后全基因组分析,NF $\kappa$ B p-p65和NF $\kappa$ B p-p50的表达显著降低,证实针刺可以抑制p65亚基的磷酸化,直接削弱其与DNA结合及启动转录的能力。除了直接作用于信号轴,针刺还通过调节上游的激活信号来间接抑制NF- $\kappa$ B。Wu [25]等的实验证实了针刺治疗后,软骨中IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MMP-3较模型组显著降低,抑制产生TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等因子的细胞的活性,从源头上减少了激活NF- $\kappa$ B通路的最强刺激信号。

#### 3.2. 针刺抗氧化机制

NF- $\kappa$ B的激活会抑制成软骨细胞标志物,主要机制在于下调成软骨细胞基因,如SOX9基因, COL2A1基因的表达,减少新的、健康的基质合成。持续的炎症应激会诱导髓核细胞衰老和凋亡,导致能够维持基质的功能性细胞数量减少,退变进程不可逆转[26]。退变椎间盘内的缺氧和营养不足环境会产生大量活

性氧(Reactive oxygen species, ROS), 而 ROS 是 NF- $\kappa$ B 的经典激活因子, ROS 可以直接氧化 NF- $\kappa$ B 通路中的 IKK $\beta$  亚基上特定半胱氨酸残基, 从而激活 IKK 复合物。此外 ROS 可以氧化并激活凋亡信号调节激酶 1 (Apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1), 活化的 ASK1 进而激活其下游的 MAPK 激酶和 IKK 的上游激酶 TAK1, TAK1 是 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路的关键交汇点, 其能直接磷酸化并激活 IKK 复合物, 从而介导 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活[27]-[30]。抗氧化诱导型核转录因子 Nrf2 是调控细胞抗氧化反应的主要转录因子。在静息状态下, Nrf2 与其抑制蛋白 Keap1 结合, 并被快速降解[31]。针刺可刺激 Nrf2 与 Keap1 解离, 使 Nrf2 稳定并转移至细胞核, 在核内, Nrf2 与 ARE 结合, 启动一系列 II 相解毒酶和抗氧化酶的基因转录, 包括血红素加氧酶-1 (Heme oxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶-1 (NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1)、谷胱甘肽 S-转移酶(Glutathione S-transferase, GST)等[32]。另外针刺被证明可以增强抗氧化酶, 如超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(Catalase, CAT)等活性[33]-[35], 上述机制共同构成了一个强大的细胞防御网络, 高效清除 ROS, 减少 ROS 的堆积, 从而削弱 ROS 对 IKK 的直接氧化激活作用。此外线粒体是大量产生 ROS 的细胞结构, 针刺还可以促进线粒体生物合成, 调节线粒体自噬功能清除功能失常的线粒体, 改善线粒体功能[36], 抑制软骨细胞凋亡, 修复关节软骨损伤。

### 3.3. 针刺调节损伤相关分子模式通路

椎间盘作为“免疫豁免”器官, 其内部的髓核组织一旦因退变或损伤而暴露, 就会被免疫系统识别为“异物” [37]。髓核细胞释放的基质碎片、代谢产物等可作为损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 主要通过细胞膜上的 Toll 样受体 4 (Toll-Like Receptor 4, TLR4)和细胞质传感器 NLRP3 炎性小体途径(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)影响 NF- $\kappa$ B 通路, 在 TLR4 途径中, DAMPs 通过 TLR4 受体与募集蛋白 MyD88 相结合, 激活 IKK 复合物, 最终磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  启动 NF- $\kappa$ B 途径[38]。在 NLRP3 途径中, 由 DAMPs 介导的 TLR4 或 TNFR 激活会诱导 NF- $\kappa$ B 信号转导, 这会上调 NLRP3 等基因转录本身的表达[39]。随后, 多种损伤因子如 mtDNA、胆固醇结晶等才能激活 NLRP3, 完成炎性小体的组装, 激活半胱氨酸蛋白酶(CysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase-1), 产生 IL-1 $\beta$  刺激 NF- $\kappa$ B 信号通路[40]。研究证实[41], 针刺能够减少 HMGB1 等 DAMPs 的释放, 减轻其通过 TLR4 等受体对 NF- $\kappa$ B 通路的持续激活。Xia [42]等人的研究表明, 针刺有效逆转了神经性疼痛中诱导的 HMGB1、TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B p65 的升高, 并改善了机械超敏反应。Zhao [43]等的研究也证实, 对于在紫杉醇诱导的大鼠神经性疼痛模型中, 针刺显著抑制了腰脊髓中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 同时抑制脊髓中 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 蛋白表达, 显著降低脊髓和血清中的炎症因子。胡情 [44]等在腰椎间盘突出模型的大鼠实验中证实了, 普针组与对穴组脊神经干中 HMGB1 蛋白表达及血清中 TLR4、NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  与 IL-8 等含量均明显下降。针刺作用机制可能是通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的转导而抑制其下游炎症级联反应。

### 3.4. 针刺激活胆碱能抗炎通路

在 NF- $\kappa$ B 信号通路被激活之后, 大量炎症因子被释放, TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、前列腺素 PGs 等, 这些是炎症级联反应的核心。它们能招募免疫细胞, 如巨噬细胞、T 细胞从血液循环中浸润到退变的椎间盘组织[20]。局部炎症环境形成, 大量乳酸堆积, 直接刺激分布在纤维环外层、韧带、关节囊的痛觉神经末梢, 产生疼痛[45], 同时降低痛觉神经末梢的激活阈值, 使其对正常无害的刺激(如日常活动)也产生疼痛反应, 即痛觉超敏现象。健康的椎间盘内部是无血管、无神经的, NF- $\kappa$ B 通路产生的炎症因子会促进血管生成, 为炎症细胞浸润提供通道。促进神经长入椎间盘, 特别是伤害性感受神经纤维会沿着新生的血管长入原本无神经的椎间盘内部深层[46]。原本对疼痛不敏感的椎间盘内部, 变成了新的痛源。任何机

械压力或化学刺激都可能直接引发疼痛信号。胆碱能抗炎通路(Cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)是经典的神经-免疫调节通路, LBP 的疼痛信号和炎性因子被感觉神经接受上传信号至中枢神经系统, 信号在脑干整合, 刺激迷走神经的运动纤维, 神经末梢进而释放乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)。Ach 与遍布在巨噬等免疫细胞表面的  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$ nAChR)特异性结合, 直接抑制 IKK 的磷酸化和激活调节下游 NF- $\kappa$ B 通路, 从而强力关闭 NF- $\kappa$ B 信号, 同时还能调控 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transducers and activator of transcription, JAK/STAT)而抑制炎症因子及炎性趋化因子的释放[47]。研究证实[48], 针刺足三里穴位可激活迷走神经, 增加其传出电信号, 影响脑干中孤束核及迷走神经背核 c-fos 基因和阿片类物质的表达, 加强神经末梢释放 Ach, 从而通过 CAP 通路抑制 LBP 炎性疼痛。

#### 4. 针刺对 NF- $\kappa$ B 通路的抗炎调控具有参数依赖性

在针刺模态方面, 手针与电针对 NF- $\kappa$ B 通路的调控效果存在显著差距。手针依赖机械捻转、提插产生的“得气”效应, 通过局部神经反射温和抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 主要作用于 TLR4/MyD88 上游信号, 降低 p65 核转位与 p-I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化水平, 减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子释放, 但效应以局部为主、强度较弱, 且起效慢、个体差异大, 仅适用于慢性轻中度炎症。而电针在手部刺激基础上叠加脉冲电刺激, 可直接激活外周 A $\delta$ /C 纤维, 经脊髓-脑干通路调控迷走神经-胆碱能抗炎轴, 实现对 NF- $\kappa$ B 通路的全链条强效抑制, 不仅下调 TLR4/9 等上游分子, 还能显著降低 p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$  表达, 上调 miR-146a 等负调控因子, 促炎因子降幅达 40%~60%, 且作用范围覆盖局部与全身, 稳定性和可重复性远超车针, 是更优的抗炎针刺模态[49]。

电针频率是影响 NF- $\kappa$ B 通路调控效果的关键参数, 2 Hz 低频电针与 100 Hz 高频电针呈现明显的频率依赖性差异。2 Hz 低频电针优先激活迷走神经-胆碱能抗炎轴与内源性阿片系统, 通过阻断 I $\kappa$ B $\alpha$  降解、抑制 p65 核转位, 强效抑制 NF- $\kappa$ B 通路活化, 同时促进 IL-10、TGF- $\beta$  等抗炎因子分泌, 推动 M2 型巨噬细胞极化, 展现出持续深度的抗炎效应。100 Hz 高频电针则以镇痛为主要效应, 对 NF- $\kappa$ B 通路的抑制作用有限, 仅轻微影响 IL-6 启动子活性, 促炎因子降幅仅为 2 Hz 电针的 1/3~1/2 [50], 抗炎效果显著较弱, 更适合急性痛与肌肉痉挛的干预。

穴位配伍的合理性直接影响针刺对 NF- $\kappa$ B 通路的调控效率。其中, 足三里(ST36) + 三阴交(SP6) + 局部阿是穴的远端与局部协同配伍效应最强。足三里可激活迷走神经-脾脏抗炎轴, 三阴交调控全身免疫功能, 局部穴位直接抑制病灶区域 NF- $\kappa$ B 活化, 三者协同实现全身与局部的双重抗炎, 能最大程度下调 p65、p-I $\kappa$ B $\alpha$  表达, 降低促炎因子水平。单用足三里、三阴交等远端单穴可中度抑制 NF- $\kappa$ B 通路, 适用于轻中度炎症的全身调节; 而仅取局部单穴则以局部抗炎为主, 对全身 NF- $\kappa$ B 通路的调控作用较弱, 仅适用于浅表局限性炎症[51]。

综上, 针刺对 NF- $\kappa$ B 通路的抗炎调控具有显著的参数依赖性, 2 Hz 低频电针 + 足三里(ST36)/三阴交(SP6)/局部阿是穴配伍是最具抗炎优势的参数组合。该组合通过迷走神经-胆碱能抗炎轴与内源性阿片系统的协同作用, 强效抑制 NF- $\kappa$ B 通路全链条活化, 兼顾局部与全身抗炎效应, 为慢性炎症、自身免疫性疾病等提供了精准有效的针刺干预方案, 也为临床针刺抗炎的参数标准化提供了重要参考。

#### 5. 讨论

本研究系统地探讨了 NF- $\kappa$ B 信号通路在 LBP 慢性疼痛中的核心作用, 下腰痛及其疼痛机制较为复杂, 涉及神经免疫、肌肉软骨退变、痛觉敏化等多重致病机制, 目前现有的治疗方式对于下腰痛的治疗主要以疼痛管理为主的保守治疗为主, 主要以药物治疗, 包括非甾体类药物、短效激素药物、麻醉镇

静药物以及阿片类药物为主,其他如介入治疗、手术治疗等方式目前临床疗效尚未明确。针刺作为一种非药物疗法,相比于药物治疗具有多靶点调控发挥治疗效应的分子机制。NF- $\kappa$ B 通路是连接下腰痛初始病因与关键病理表现的“分子枢纽”。该通路被激活后,多种因素释放,进而驱动一个以大量产生炎症因子为特征的“炎症-破坏-疼痛”恶性循环。针刺既有直接靶向性有效抑制 IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号轴的关键节点,包括降低 IKK 磷酸化、减少 I $\kappa$ B $\alpha$  降解、阻止 NF- $\kappa$ B p65 亚基的核转位及其转录活性。又有从上游调控,通过清除 ROS、减少 DAMPs 释放,从源头上减轻对 NF- $\kappa$ B 通路的激活刺激。另外针刺还能系统调节,激活胆碱能抗炎通路这一“神经-免疫”桥梁,实现自上而下的系统性抗炎,本研究为针刺治疗下腰痛提供了科学理论支撑,并深化了对 NF- $\kappa$ B 通路在下腰痛中作用的理解。本研究论述针刺通过抗氧化、调节神经递质等多途径影响 NF- $\kappa$ B,但这些途径之间的主次关系、相互作用及时空顺序尚不明确,也未涉及不同病因、不同病理阶段下腰痛患者对针刺治疗的可能差异性反应。未来仍需要开展大量高质量实验研究,运用多组学和系统生物学等先进的研究方法,通过以上方向的持续探索,将能不断深化我们对针刺作用机制的理解,并最终推动其在下腰痛临床治疗中的更广泛应用和标准化发展。

## 基金项目

国家自然科学基金(No.82374587)。

## 参考文献

- [1] Ferreira, M.L., de Luca, K., Haile, L.M. and GBD 2021 Low Back Pain Collaborators (2023) Global, Regional, and National Burden of Low Back Pain, 1990-2020, Its Attributable Risk Factors, and Projections to 2050: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*, **5**, e316-e329.
- [2] Zhou, T., Salman, D. and McGregor, A.H. (2024) Recent Clinical Practice Guidelines for the Management of Low Back Pain: A Global Comparison. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **25**, Article No. 344. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07468-0>
- [3] Wang, Z., Li, X., Yu, P., Zhu, Y., Dai, F., Ma, Z., et al. (2024) Role of Autophagy and Pyroptosis in Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Inflammation Research*, **17**, 91-100. <https://doi.org/10.2147/jir.s434896>
- [4] Cashin, A.G., Wand, B.M., O'Connell, N.E., Lee, H., Rizzo, R.R., Bagg, M.K., et al. (2023) Pharmacological Treatments for Low Back Pain in Adults: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD013815. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013815.pub2>
- [5] Domper Arnal, M., Hijos-Mallada, G. and Lanás, A. (2021) Gastrointestinal and Cardiovascular Adverse Events Associated with NSAIDs. *Expert Opinion on Drug Safety*, **21**, 373-384. <https://doi.org/10.1080/14740338.2021.1965988>
- [6] Gisev, N., Buizen, L., Hopkins, R.E., Schaffer, A.L., Daniels, B., Bharat, C., et al. (2023) Five-Year Trajectories of Prescription Opioid Use. *JAMA Network Open*, **6**, e2328159. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28159>
- [7] Cho, Y.J., Song, Y.K., Cha, Y.Y., Shin, B.C., et al. (2013) Acupuncture for Chronic Low Back Pain: A Multicenter, Randomized, Patient-Assessor Blind, Sham-Controlled Clinical Trial. *Spine (Phila Pa 1976)*, **38**, 549-57.
- [8] Bahrami-Taghanaki, H., Liu, Y., Azizi, H., Khoursand-Vakilzadeh, A., Esmaily, H., Bahrami, A., et al. (2014) A Randomized Controlled Trial of Acupuncture for Chronic Low Back Pain. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **20**, A40. <https://doi.org/10.1089/acm.2014.5101.abstract>
- [9] Barth, J., Muff, S., Kern, A., Zieger, A., Keiser, S., Zoller, M., et al. (2021) Effect of Briefing on Acupuncture Treatment Outcome Expectations, Pain, and Adverse Side Effects among Patients with Chronic Low Back Pain. *JAMA Network Open*, **4**, e2121418. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.21418>
- [10] Liu, H., Li, Y.P., Hou, M.J., et al. (2023) Effect of Trigger Point Acupuncture on Pain and Functional Activity in Patients with Chronic Non-Specific Low Back Pain: A Randomised Controlled Trial. *Acupuncture in Medicine*, **41**, 130-141. <https://doi.org/10.1177/09645284221107685>
- [11] Mitchell, S., Vargas, J. and Hoffmann, A. (2016) Signaling via the NF- $\kappa$ B System. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, **8**, 227-241.
- [12] Kracht, M., Müller-Ladner, U. and Schmitz, M.L. (2020) Mutual Regulation of Metabolic Processes and Proinflammatory NF- $\kappa$ B Signaling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **146**, 694-705. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.027>

- [13] Zhang, Q., Lenardo, M.J. and Baltimore, D. (2017) 30 Years of NF- $\kappa$ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*, **168**, 37-57. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012>
- [14] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2014) Regulation of NF- $\kappa$ B by TNF Family Cytokines. *Seminars in Immunology*, **26**, 253-266. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.05.004>
- [15] Zhang, G.Z., Liu, M.Q., Chen, H.W., Wu, Z.L., et al. (2021) NF- $\kappa$ B Signalling Pathways in Nucleus Pulposus Cell Function and Intervertebral Disc Degeneration. *Cell Proliferation*, **54**, e13057. <https://doi.org/10.1111/cpr.13057>
- [16] Ke, W., Xu, H., Zhang, C., Liao, Z., Liang, H., Tong, B., et al. (2025) An Overview of Mechanical Microenvironment and Mechanotransduction in Intervertebral Disc Degeneration. *Experimental & Molecular Medicine*, **57**, 2157-2168. <https://doi.org/10.1038/s12276-025-01546-6>
- [17] Yao, Q., Wu, X., Tao, C., Gong, W., Chen, M., Qu, M., et al. (2023) Osteoarthritis: Pathogenic Signaling Pathways and Therapeutic Targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w>
- [18] Wang, H., Zhang, W., Cai, Y., Guo, Q., Pan, L., Chu, G., et al. (2023) Moderate Mechanical Stimulation Antagonizes Inflammation of Annulus Fibrosus Cells through Yap-Mediated Suppression of NF- $\kappa$ B Signaling. *Journal of Orthopaedic Research*, **41**, 2667-2684. <https://doi.org/10.1002/jor.25596>
- [19] Li, B., Hu, Y., Chen, Y., Liu, K., Rong, K., Hua, Q., et al. (2024) Homoplantagin Alleviates Intervertebral Disc Degeneration by Blocking the NF- $\kappa$ B/MAPK Pathways via Binding to TAK1. *Biochemical Pharmacology*, **226**, Article 116389. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116389>
- [20] Tu, H. and Li, Y.L. (2023) Inflammation Balance in Skeletal Muscle Damage and Repair. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1133355. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1133355>
- [21] Zhou, X.L., Tang, N., Wu, T., Zhang, Y., et al. (2020) Mechanism of Catgut Embedding at Back-Shu Points for Nonalcoholic Steatohepatitis Based on IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, **40**, 59-66.
- [22] Qin, W.Y., Luo, Y. and Yu, C. (2013) Influence of Electroacupuncture Intervention on Hippocampal IL-1 Beta Content and I Kappa B Kinase Beta Expression in Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Rats. *Acupuncture Research*, **38**, 271-276.
- [23] 陈艺敏, 杨正瑜, 陈群, 等. 针刺脾俞对衰老大鼠腰骨骼肌萎缩 Akt/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(4): 482-487.
- [24] Zhang, K., Zhao, X., Yang, T., Zhang, Y., Yan, Y., Xu, Z., et al. (2021) Initiation of Acupoint Molecular Mechanisms for Manual Acupuncture Analgesia—Nuclear Factor  $\kappa$ B Signaling Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **27**, 933-939. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3435-6>
- [25] Wu, G., Chen, J., Huang, Y., Pan, C., Chen, W., Zhang, S., et al. (2019) Electroacupuncture Delays Cartilage Degeneration by Modulating Nuclear Factor- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **25**, 677-683. <https://doi.org/10.1007/s11655-018-2916-8>
- [26] Karamanos, N.K., Piperigkou, Z., Passi, A., Götte, M., Rousselle, P. and Vlodavsky, I. (2021) Extracellular Matrix-Based Cancer Targeting. *Trends in Molecular Medicine*, **27**, 1000-1013. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.07.009>
- [27] Morgan, M. and Liu, Z.G. (2011) Crosstalk of Reactive Oxygen species and NF- $\kappa$ B Signaling. *Cell Research*, **21**, 103-115.
- [28] Lennicke, C. and Cochemé, H.M. (2021) Redox Metabolism: ROS as Specific Molecular Regulators of Cell Signaling and Function. *Molecular Cell*, **81**, 3691-3707. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.018>
- [29] Thoma, A. and Lightfoot, A.P. (2018) NF- $\kappa$ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 267-279. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3\\_12](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_12)
- [30] Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A. and Donato, R. (2018) Nrf2-Keap1 Signaling in Oxidative and Reductive Stress. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1865**, 721-733. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.02.010>
- [31] Li, N., Guo, Y., Gong, Y., Zhang, Y., Fan, W., Yao, K., et al. (2021) The Anti-Inflammatory Actions and Mechanisms of Acupuncture from Acupoint to Target Organs via Neuro-Immune Regulation. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 7191-7224. <https://doi.org/10.2147/jir.s341581>
- [32] Lou, H., Yao, J., Zhang, Y., Wu, X., Sun, L., Wang, Y., et al. (2024) Potential Effect of Acupuncture on Mitochondrial Biogenesis, Energy Metabolism and Oxidation Stress in MCAO Rat via PGC-1 $\alpha$ /Nrf1/TFAM Pathway. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **33**, Article 107636. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107636>
- [33] Li, J., Wu, X., Yan, S., Shen, J., Tong, T., Aslam, M.S., et al. (2025) Understanding the Antidepressant Mechanisms of Acupuncture: Targeting Hippocampal Neuroinflammation, Oxidative Stress, Neuroplasticity, and Apoptosis in CUMS Rats. *Molecular Neurobiology*, **62**, 4221-4236. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04550-5>

- [34] Li, X., Sun, Y., Tjahjono, A.W., Wei, Y., Li, X., Zheng, Q., *et al.* (2025) Acupuncture Attenuates Myocardial Ischemia/reperfusion Injury-Induced Ferroptosis via the Nrf2/HO-1 Pathway. *Chinese Medicine*, **20**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s13020-025-01114-0>
- [35] 薛维娅, 罗芳芳, 林楚镇, 等. 针刺“阳陵泉”“足三里”调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对膝关节炎大鼠软骨细胞的保护机制[J]. 广州中医药大学学报, 2025, 42(6): 1446-1453.
- [36] Peng, Y., Chen, X., Rao, Z., Wu, W., Zuo, H., Chen, K., *et al.* (2023) Multifunctional Annulus Fibrosus Matrix Prevents Disc-Related Pain via Inhibiting Neuroinflammation and Sensitization. *Acta Biomaterialia*, **170**, 288-302. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.08.028>
- [37] Mengis, T., Bernhard, L., Nüesch, A., Heggli, I., Herger, N., Devan, J., *et al.* (2024) The Expression of Toll-Like Receptors in Cartilage Endplate Cells: A Role of Toll-Like Receptor 2 in Pro-Inflammatory and Pro-Catabolic Gene Expression. *Cells*, **13**, Article 1402. <https://doi.org/10.3390/cells13171402>
- [38] Chao-Yang, G., Peng, C. and Hai-Hong, Z. (2021) Roles of NLRP3 Inflammasome in Intervertebral Disc Degeneration. *Osteoarthritis and Cartilage*, **29**, 793-801. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.02.204>
- [39] Gong, Y., Qiu, J., Jiang, T., Li, Z., Zhang, W., Zheng, X., *et al.* (2022) Maltol Ameliorates Intervertebral Disc Degeneration through Inhibiting PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B Pathway and Regulating NLRP3 Inflammasome-Mediated Pyroptosis. *Inflammopharmacology*, **31**, 369-384. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01098-5>
- [40] Xu, W., Xiao, Y., Zhao, M., Zhu, J., Wang, Y., Wang, W., *et al.* (2023) Effective Treatment of Knee Osteoarthritis Using a Nano-Enabled Drug Acupuncture Technology in Mice. *Advanced Science*, **10**, Article 2302586. <https://doi.org/10.1002/advs.202302586>
- [41] Xia, Y., Xue, M., Sun, Y., Wang, Y., Huang, Z. and Huang, C. (2024) Electroacupuncture Inhibits TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling in the Dorsal Root Ganglion of Rats with Spared Nerve Injury. *Acupuncture in Medicine*, **42**, 275-284. <https://doi.org/10.1177/09645284241279874>
- [42] Zhao, Y.X., Yao, M.J., Liu, Q., Xin, J.J., Gao, J.H. and Yu, X.C. (2020) Electroacupuncture Treatment Attenuates Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain in Rats via Inhibiting Spinal Glia and the TLR4/NF- $\kappa$ B Pathway. *Journal of Pain Research*, **13**, 239-250. <https://doi.org/10.2147/jpr.s241101>
- [43] 胡情, 张天生, 苏嘉琪, 等. 针刺对穴“后溪-环跳”对腰椎间盘突出症大鼠 HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(8): 64-70.
- [44] Sadowska, A., Kameda, T., Krupkova, O. and Wuertz-Kozak, K. (2018) Osmosensing, Osmosignalling and Inflammation: How Intervertebral Disc Cells Respond to Altered Osmolarity. *European Cells and Materials*, **36**, 231-250. <https://doi.org/10.22203/ecm.v036a17>
- [45] Aydin, H.E., Yigit, S., Kaya, I., Tural, E., Tuncer, S. and Nursal, A.F. (2022) VEGF and eNOS Variants May Influence Intervertebral Disc Degeneration. *Nucleosides & Nucleic Acids*, **41**, 982-993. <https://doi.org/10.1080/15257770.2022.2093363>
- [46] Zhu, R.L., Zhi, Y.K., Yi, L., *et al.* (2019) Sinomenine Regulates CD14/TLR4, JAK2/STAT3 Pathway and Calcium Signal via Alpha7nAChR to Inhibit Inflammation in LPS-Stimulated Macrophages. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **41**, 172-177.
- [47] Zhi, Y.K., Li, J., Yi, L., *et al.* (2022) Sinomenine Inhibits Macrophage M1 Polarization by Downregulating  $\alpha$ 7nAChR via a Feedback Pathway of  $\alpha$ 7nAChR/ERK/Egr-1. *Phytomedicine*, **100**, Article 154050.
- [48] 季彬彬, 陈林碧, 庄秀秀, 等. 电针对脑缺血再灌注大鼠脑缺血耐受和炎性痛大鼠镇痛效应的穴位特异性研究[J]. 针刺研究, 2020, 45(10): 823-828+834.
- [49] Shi, G.X., Tu, J.F., Wang, T.Q., *et al.* (2020) Effect of Electro-Acupuncture (EA) and Manual Acupuncture (MA) on Markers of Inflammation in Knee Osteoarthritis. *Journal of Pain Research*, **13**, 2171-2179. <https://doi.org/10.2147/jpr.s256950>
- [50] He, Q.X., Pan, S.T., Chen, Y.R., *et al.* (2019) Lower Frequency Electroacupuncture Is Better in Promoting Recovery of Limb Locomotion in Rats with Sciatic Nerve Injury by Reducing Local Inflammatory Reaction. *Acupuncture Research*, **44**, 571-576.
- [51] Wu, L., Tan, Z., Su, L., Dong, F., Xu, G. and Zhang, F. (2024) Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation Alleviates Cerebral Ischemic Injury through the TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B Pathway. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **17**, Article 1343842. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1343842>