

学校代码：10285

学 号：20195232201

苏州大学

SOOCHOW UNIVERSITY

硕士学位论文

(专业学位)



基于磁共振波谱成像技术探究前扣带回 γ -氨基丁酸
与耳鸣的相关性研究

To explore the correlation between γ -aminobutyric acid and tinnitus in
anterior cingulate cortex based on magnetic resonance spectroscopy
imaging technology

研究生姓名	沈永聰
指导教师姓名	刘济生
专业名称	耳鼻咽喉科学
研究方向	耳科学
所在院部	苏州大学附属第一医院
论文提交日期	2022年5月

学位论文数据真实性和原创性承诺

本人郑重声明：所提交的学位论文是本人在指导教师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果，内容真实可靠，不存在抄袭、造假等学术不端行为。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。如被发现论文中存在抄袭、造假等学术不端行为，本人愿承担本声明的法律责任和一切后果。

学生签名： 地永聪 日期： 2022/5/13

指导教师关于学生论文真实性审核的声明

本人郑重声明：已经对学生学位论文所涉及的内容进行严格审核，确定其内容均由学生在本人指导下取得，对他人论文及成果的引用已经明确注明，不存在抄袭等学术不端行为。

指导教师签名：  日期： 2022/5/13

苏州大学学位论文独创性声明

本人郑重声明：所提交的学位论文是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果，也不含为获得苏州大学或其它教育机构的学位证书而使用过的材料。对本文的研究作出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人承担本声明的法律责任。

论文作者签名： 沈永聪 日期： 2022/5/13

苏州大学学位论文使用授权声明

本人完全了解苏州大学关于收集、保存和使用学位论文的规定，即：学位论文著作权归属苏州大学。本学位论文电子文档的内容和纸质论文的内容相一致。苏州大学有权向国家图书馆、中国社科院文献信息情报中心、中国科学技术信息研究所（含万方数据电子出版社）、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社送交本学位论文的复印件和电子文档，允许论文被查阅和借阅，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存和汇编学位论文，可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索。

涉密论文

本学位论文属 _____ 在 _____ 年 _____ 月解密后适用本规定。

非涉密论文

论文作者签名： 仇永超 日期： 2022/5/13

导师签名： 邵峰 日期： 2022/5/13

基于磁共振波谱成像技术探究前扣带回 γ -氨基丁酸与 耳鸣的相关性研究

中文摘要

第一部分 中文版耳鸣功能指数的验证

目的：（1）验证中文版耳鸣功能指数（Chinese Tinnitus Functional Index, TFI-CH）；（2）探究主观量表 TFI-CH 及视觉模拟量表（visual analog scale, VAS）与耳鸣心理声学特征的关系。

方法：研究对象为苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科主观性耳鸣患耳 77 耳和 39 名愿意完成重复经颅磁刺激（repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS）治疗的主观性耳鸣患者。所有受试者均需完成 TFI-CH、VAS 及纯音听阈测试（pure tone audiometry, PTA）及心理声学特征评估。心理声学特征包括：耳鸣频率匹配（pitch matching, PM）和响度匹配（loudness matching, LM）。另外，完成 rTMS 治疗的受试者，治疗前后均需完成 TFI-CH 及 VAS。收集上述临床信息，并应用 Pearson 相关性分析、多元线性回归及探索性因子分析，组内相关性分析，配对 t 检验等方法进行统计分析。

结果：TFI-CH（克隆巴哈 α 系数=0.954）表现出较高的内部一致性。TFI-CH 的探索性因子分析表明，可以提取 7 个因子，而不是原始版本中描述的 8 个因子，但 TFI-CH 仍然表现出了良好的结构效度。rTMS 治疗前后 VAS 和 TFI-CH 总评分具有良好的一致性，两项指标在治疗后均显著降低（ p 均 <0.001 ）。VAS 和 TFI-CH 总分对干预的反应率有很好的一致性。TFI-CH 情绪子量表对整体耳鸣严重程度的贡献最大，而严重程度的降低最好由情绪变化来预测。PM 与 VAS、侵扰性子量表、控制感子量表及情绪子量表呈正相关（ p 均 <0.05 ）。LM 与 VAS、侵扰性子量表、听觉子量表呈正相关（ p 均 <0.01 ）。多元线性回归发现耳鸣病程、PM、LM 对侵扰性子量表评分的影响具有统计学意义（ p 均 <0.05 ）。

结论：TFI-CH 是一个适合测量耳鸣影响的工具，可以与原版本的 TFI 相媲美，可用于临床耳鸣的评估且 TFI-CH 适用于评估耳鸣患者治疗前后的相关变化。心理

声学特征和耳鸣主观性量表相结合能更全面地评估耳鸣。

关键词：耳鸣；耳鸣功能指数；视觉模拟量表；心理声学

第二部分：前扣带回 γ -氨基丁酸水平与耳鸣主观严重程度的相关性研究

目的：探究前扣带回（anterior cingulate cortex, ACC） γ -氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid, GABA）水平与耳鸣主观严重程度的相关性。

方法：收集苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科 34 例主观性耳鸣患者以及 28 例年龄、性别这些基本信息匹配的正常对照组作为研究对象。所有参与者都采用磁共振波谱成像测定 ACC 中的 GABA 水平。对所有耳鸣患者进行 PTA、耳鸣心理声学特征评估、TFI-CH 和 VAS 评估。对收集的数据应用独立样本 t 检验、卡方检验及 Pearson 相关性分析的统计方法。

结果：耳鸣患者 ACC 的 GABA 水平明显低于正常对照组($t=-4.590, p<0.001$)。耳鸣患者 ACC 的 GABA 水平与 TFI-CH 睡眠子量表($r=-0.398, p<0.05$)、情绪子量表($r=-0.391, p<0.05$)呈负相关。

结论：耳鸣患者 ACC 中的 GABA 水平发生改变，且与睡眠和情绪障碍呈负相关，提示边缘系统特定区域的 GABA 代谢紊乱可能在耳鸣的病理生理学机制中发挥重要作用。

关键词：耳鸣； γ -氨基丁酸；前扣带回；磁共振波谱

作者：沈永骢

指导老师：刘济生

To explore the correlation between gamma-aminobutyric acid and tinnitus in anterior cingulate cortex based on magnetic resonance spectroscopy imaging technology

Abstract

Part 1 Verification of Chinese Tinnitus Function Index

Purpose: (1) Verify the Chinese Tinnitus Function Index (TFI-CH);(2) Explore the relationship between TFI-CH, visual analog scale(VAS) and psychoacoustic characteristics of tinnitus.

Methods: The subjects of this study were 77 ears with subjective tinnitus and 39 patients who were willing to complete repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in the Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Soochow University. All subjects were required to complete TFI-CH, VAS, pure tone audiometry (PTA) and psychoacoustic characteristics assessment. Psychoacoustic characteristics include pitch matching (PM) and loudness matching (LM). In addition, patients who completed rTMS treatment were required to complete TFI-CH and VAS before and after treatment. The above clinical information was collected and statistically analyzed by Pearson correlation analysis, multiple linear regression, exploratory factor analysis, intraclass correlation analysis, paired t test and other methods.

Results: TFI-CH (Kronbach α coefficient = 0.954) showed high internal consistency. Exploratory factor analysis of TFI-CH showed that seven factors could be extracted instead of the eight described in the original version, but TFI-CH still showed good structural validity. The VAS and TFI-CH scores were consistent before and after rTMS treatment, both of which were significantly decreased after rTMS treatment (both $p < 0.001$). There was a good agreement between VAS and TFI-CH scores in response to intervention. The TFI-CH emotional subscale contributed the most to the overall tinnitus severity, and the decrease in severity was best predicted by emotion change. PM was

positively correlated with VAS, intrusive subscale, sense of control subscale and emotional subscale (all $p < 0.05$). LM was positively correlated with VAS, intrusive subscale and auditory subscale (all $p < 0.01$). Multiple linear regression showed that the duration of tinnitus, PM and LM had statistically significant effects on the score of intrusive subscale (all $p < 0.05$).

Conclusion: TFI-CH is a tool suitable for measuring the impact of tinnitus, comparable to the original version of TFI. It can be used for clinical assessment of tinnitus and TFI-CH is suitable for assessing changes in tinnitus patients before and after treatment. The combination of psychoacoustic characteristics and tinnitus subjective scales can evaluate tinnitus more comprehensively.

Key words: Tinnitus; Tinnitus function index; Visual analog scale; Psychoacoustics

Part 2 Correlation between the levels of gamma-aminobutyric acid in anterior cingulate cortex and subjective severity of tinnitus

Purpose: To investigate the correlation between γ -aminobutyric acid (GABA) levels of anterior cingulate cortex (ACC) and subjective severity of tinnitus.

Methods: A total of 34 subjective tinnitus patients from the Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Soochow University and 28 normal controls with matched basic information such as age and gender were collected as research objects. All participants were assessed for GABA levels in ACC by magnetic resonance spectroscopy imaging. PTA, psychoacoustic characteristics, TFI-CH and VAS were evaluated in all tinnitus patients. Independent sample t test, chi square test and Pearson correlation analysis were applied to the collected data.

Results: The GABA levels of ACC in tinnitus patients was significantly lower than that in normal controls ($t = -4.590, p < 0.001$). The GABA levels of ACC in tinnitus patients was negatively correlated with TFI-CH sleep subscale ($r = -0.398, p < 0.05$) and emotional subscale ($r = -0.391, p < 0.05$).

Conclusion: The levels of GABA in ACC of tinnitus patients changed, and was negatively correlated with sleep and emotion disorders, suggesting that GABA

metabolism disorder in specific regions of limbic system may play an important role in the pathophysiological mechanism of tinnitus.

Key words: Tinnitus; γ -aminobutyric acid; Anterior cingulate cortex; Magnetic resonance spectroscopy

Written by: Yongcong Shen

Supervised by: Jisheng Liu

目 录

第一部分 中文版耳鸣功能指数的验证	1
前 言	1
研究对象与方法	2
1.受试者	2
2.纯音听阈测试及耳鸣心理声学特征测试	3
3.量表评估	3
4.治疗方案	5
5.统计方法	5
实验结果	6
1.TFI-CH 的验证	6
2.TFI-CH、VAS 与耳鸣心理声学特征的关系	14
讨 论	16
总 结	18
参考文献	19
第二部分 前扣带回 γ -氨基丁酸水平与耳鸣主观严重程度的相关性研究	22
前 言	22
研究对象及方法	23
1.受试者	23
2.纯音听阈测试及耳鸣心理声学特征测试	24
3.量表评估	24
4.磁共振波谱数据采集	25
5.磁共振波谱数据的后处理	26
6.统计方法	27
实验结果	28
1.基本信息	28
2.ACC 的 GABA 水平与耳鸣的关系	29

讨 论.....	31
总 结.....	33
参考文献.....	33
综 述.....	37
耳鸣神经机制的多模态磁共振成像研究进展.....	37
参考文献.....	45
中英文缩略对照表.....	52
致 谢.....	54

第一部分 中文版耳鸣功能指数的验证

前 言

主观性耳鸣是在没有声源的情况下对声音的感知^[1]。流行病学研究估计, 10%-15%的成年人患有慢性耳鸣^[2], 但目前国内还没有大规模的耳鸣流行病学调查。一些研究人员保守估计, 华南地区有 10.4%的人患有耳鸣, 其中 5%的人到医院寻求治疗, 2%的人因其受到严重影响, 表现在影响生活、睡眠、工作和社交活动^[3]。耳鸣与各种问题有关, 包括高压力、焦虑、抑郁、睡眠、注意力集中和听力困难^[4]。

耳鸣的治疗是个难题, 临床常用的疗法包括使用营养神经类药物。耳鸣治疗还有一些其他的方法, 比如使用助听器、采用一些放松心情的技巧、其他的药物治疗(如抗抑郁药和镇静剂)以及心理疗法^[5]。尽管评估目前使用的治疗方法和开发新的治疗方法的研究正在进行中, 但由于缺乏对已完成的评估和结果测量均有效的标准化措施, 治疗方法的有效性评估受到了阻碍^[6,7]。

量化耳鸣症状的严重程度以及它如何随时间和治疗而变化是一项挑战。由于耳鸣是一种主观感受, 目前还没有客观的方法来衡量耳鸣的严重程度或评估治疗效果^[8]。因此, 有必要使用量表或其他类型的问卷来定量评估耳鸣的严重程度和患者对治疗的反应。

耳鸣功能指数(Tinnitus Functional Index, TFI)是由 Meikle 等人提出的^[9], 与以往的耳鸣调查问卷不同的是, TFI 是精心编制的, 具有耳鸣感受覆盖的全面性、评分的可解释性以及治疗相关变化的反应性的特征^[10]。TFI 由 8 个子量表组成, 用于定量评价患者耳鸣影响的程度, 8 个子量表为侵扰性(Intrusive, I)子量表、控制感(Sense of Control, SC)子量表、认知(Cognitive, C)子量表、睡眠(Sleep, SL)子量表、听觉(Auditory, A)子量表、放松(Relaxation, R)子量表、生活质量(Quality of life, Q)子量表和情绪(Emotional, E)子量表, 因而该量表评价范围较广, 且具有优良的心理计量特性^[10]。

TFI 由 25 个问题组成, I 子量表(3 个问题, 题号为 1-3)、SC 子量表(3 个问题, 题号为 4-6)、C 子量表(3 个问题, 题号为 7-9)、SL 子量表(3 个问题, 题号为 10-12)、A 子量表(3 个问题, 题号为 13-15)、R 子量表(3 个问题, 题

号为 16-18)、Q 子量表 (4 个问题, 题号为 19-22) 和 E 子量表 (3 个问题, 题号为 23-25)。总分和所有子量表 (每个量表的范围为 0-100) 计算得分。如果有 7 个或 7 个以上的问题没有回答, 那么总分是不可靠的。低于或等于 25 分表示轻度耳鸣, 无需干预。得分在 25 到 50 之间表明耳鸣是一个更重要的问题需要专业的关注以及建议, 以更好地应对耳鸣。50 分以上表明耳鸣是一个严重的问题, 需要特殊的耳鸣治疗^[11]。

视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS) 也常用来评估耳鸣^[12,13]。VAS 对于大多数患者来说较易理解, 我们会让患者对耳鸣进行 0-100 分的评分, 评分越高, 说明耳鸣对患者来说影响越大越严重。

Wang 等^[14]评估了中文版耳鸣功能指数 (Chinese Tinnitus Functional Index, TFI-CH) 作为耳鸣严重程度诊断方法在中国耳鸣患者中的有效性, 并验证了其在中国的临床应用价值, 他们的研究发现 TFI-CH 表现出了较高的内部一致性, 并且 TFI-CH 与耳鸣障碍量表^[15] (Tinnitus Handicap Inventory, THI) 之间存在显著相关性。Kam 等人^[16]将 TFI 翻译成了中文版本, 并将其应用于香港的耳鸣病人。他们发现 TFI-CH 的心理测量特性在信度、结构效度和反应性方面与原始 TFI 相似。

然而, 在仅有的 2 篇针对 TFI-CH 的验证工作中, 并没有对耳鸣干预手段进行严格控制, Meikle 等人提出, 不同的干预措施可能导致耳鸣治疗相关变化的差异增加, 可能限制效应大小^[8]。因此, TFI-CH 对治疗效应的敏感性并不清楚。本研究对耳鸣患者采用了统一的神经调节治疗方案, 应用 TFI-CH 评估治疗前后的变化, 并与常用量表 VAS 进行对比, 从而验证 TFI-CH 对疗效的敏感性。

而量化耳鸣除了量表, 常用的方法还包括耳鸣心理声学特征评估。心理声学特征评估包括频率匹配 (pitch matching, PM) 和响度匹配 (loudness matching, LM)。尽管匹配耳鸣频率和响度的心理声学方法的临床价值相当模糊, 但它仍然被用作评估耳鸣的工具^[17]。本研究目的是了解量表与耳鸣心理声学特征之间的相关性, 探索合适的耳鸣量化方法。

研究对象与方法

1. 受试者

受试者均来自苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科门诊, 所有招募、知情同意和

研究程序均已经过苏州大学附属第一医院伦理审查委员会批准，伦理批件号：#2021111。入组标准如下：

纳入标准：（1）年龄：大于或等于 18 岁，小于 75 岁；（2）主观性耳鸣为临床主诉；（3）可独立或合作完成 VAS 和 TFI-CH 量表；（4）若参与耳鸣 rTMS 治疗，则还需既往耳鸣治疗无效果。

排除标准：（1）客观性耳鸣；（2）梅尼埃病、突发性耳聋或听神经瘤其他可引起耳鸣的中耳、内耳及神经系统疾病；（3）有沟通障碍的患者；（4）若参与耳鸣 rTMS 治疗，则需要排除有人工耳蜗植入史或神经系统疾病史（脑瘤、中风等），癫痫病史，头部、颈部或胸部的金属植入物，包括：人工耳蜗植入物，心脏起搏器，支架，某些心脏瓣膜等以上任何一种情况者。

2. 纯音听阈测试及耳鸣心理声学特征测试

所有受试者均需完成纯音听阈测试（pure tone audiometry, PTA）和耳鸣心理声学特征测试，即：PM 和 LM、耳鸣频率对应频率的听阈（hearing threshold, HT）。耳鸣心理声学特征中，我们以 PM 和 LM 为主要数据进行统计分析。

受试者均在苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科门诊隔音室中由研究人员使用 ASTERA 听力计完成 PTA、PM、LM 及 HT 测试。PTA 是对 0.25 kHz、0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、4 kHz 和 8 kHz（空气传导）以及 0.25 kHz、0.5 kHz、1 kHz、2 kHz 和 4 kHz（骨传导）的听力水平的评估。统计分析时 PTA 使用 0.5 kHz、1 kHz、2 kHz 和 4 kHz 空气传导的平均值。耳鸣心理声学特征测试流程如下：（1）首先测试 PM，PM 的单位以 Hz 表示，受试者被要求每次在不同频率的两种声音之中进行选择，直至选出与自己耳鸣声音最相近的频率的声音；（2）确定 PM 后，测试 HT；（3）LM 则是在 PM 所测试出的耳鸣频率的纯音听阈的阈值之上 10-15 dB 运用降升法进行匹配，单位为 dB HL，受试者被要求认真反复听 2 次，选出与自己耳鸣声音最为接近的响度，为了测试结果的可靠性，2 次结果取均值。

3. 量表评估

3.1 TFI-CH 量表

受试者需完成 TFI-CH 量表，TFI-CH 包括 25 个问题，8 个子量表，每个子量表对应的题目数量见前言或图 1，下文将对题号使用缩写，例如侵扰性子量表第一题为 I1。每个问题的回答等级为 0-10，除了两个项目使用 0%-100%，增量为 10%，

数字越大，反映耳鸣问题越大。总分是所有有效答案的总和，每个问题的最高分为 10 分，总分最高分为 250 分。我们使用一种计算方法，即总分除以参与者提供有效答案的问题数量，乘以 10 得到一个 100 以内的分数。参与 rTMS 治疗的患者，在治疗前后均需完成 TFI-CH。TFI-CH 的特点是评估耳鸣痛苦的程度，得分越高，耳鸣严重程度越高。对耳鸣治疗的反应被认为是 TFI-CH 评分至少降低 13 分。

耳鸣功能指数

请认真阅读下列问题，作答时请圈出题目所给的数字选项

<p>I 过去一周里</p> <p>1. 在您清醒状态下能够察觉到耳鸣存在的时间约占从未察觉→0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%←无时无刻</p> <p>2. 您耳鸣的强度如何？ 轻微→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←震耳欲聋</p> <p>3. 在您清醒状态下为耳鸣感到困扰的时间约占没有→0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%←无时无刻</p> <p>SC 过去一周里</p> <p>4. 耳鸣的存在会让你感到生活失控吗？一切按部就班→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←完全失控</p> <p>5. 您觉得克服耳鸣难度如何？小菜一碟→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←没有可能克服它</p> <p>6. 您觉得尝试去忽略耳鸣的难度如何？小菜一碟→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←没有可能忽略它</p> <p>C 过去一周里</p> <p>7. 您集中精神的能力会受到影响吗？注意力不受影响→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←完全无法集中</p> <p>8. 您的思考会受到影响吗？思考不受影响→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←无法思考</p> <p>9. 您是否难以专注于耳鸣之外的事不是→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←耳鸣完全剥夺了我的注意力</p> <p>SL 过去一周里</p> <p>10. 耳鸣是否频繁地让您难以入睡或熟睡？不影响→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←每天都影响入睡/熟睡</p> <p>11. 耳鸣是否让您感觉无法得到应有的休息？不影响休息→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←完全不能得到休息</p> <p>12. 耳鸣是否一直让您无法深睡？不是→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←总是如此</p>	<p>A 过去一周里，耳鸣多大程度上干扰了您</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">不受干扰</td> <td style="text-align: center;">严重干扰</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> </tr> </table> <p>13. 听清声音的能力</p> <p>14. 理解他人说话的能力</p> <p>15. 抓住对话或会议内容的的能力</p> <p>R 过去一周里，耳鸣多大程度上干扰了您</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">不受干扰</td> <td style="text-align: center;">严重干扰</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> </tr> </table> <p>16. 安静状态下休闲活动</p> <p>17. 休息放松的能力</p> <p>18. 享受安静的能力</p> <p>Q 过去一周里，耳鸣多大程度上干扰了您</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">不受干扰</td> <td style="text-align: center;">严重干扰</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> <td style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</td> </tr> </table> <p>19. 享受社交的能力</p> <p>20. 享受生活的能力</p> <p>21. 与家人或朋友的关系</p> <p>22. 耳鸣是否让您感到难以胜任工作、家务、功课或照料亲人等任务？不是→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←总是如此</p> <p>E 过去一周里</p> <p>23. 耳鸣会让你感到焦虑或担忧吗？不会→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←极端焦虑</p> <p>24. 耳鸣会让你感到烦躁或困扰吗？不会→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←极端困扰</p> <p>25. 耳鸣会让你感到绝望吗？不会→0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10←极端绝望</p>	不受干扰	严重干扰	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	不受干扰	严重干扰	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	不受干扰	严重干扰	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
不受干扰	严重干扰												
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10												
不受干扰	严重干扰												
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10												
不受干扰	严重干扰												
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10												

图 1 耳鸣功能指数中文版

3.2 VAS

受试者需完成 VAS，按照 0 - 100 的 VAS 对耳鸣的严重程度打分，0=没有耳鸣，100=能想象到的最严重的耳鸣。受试者在一条 100 毫米的水平线上标出严重程度，从线的左端到标记处，以毫米为单位进行测量，得到分数。参与 rTMS 治疗的患者，在治疗前后均需完成 VAS。对耳鸣治疗的反应被认为是 VAS 评分至少降低 10 分。

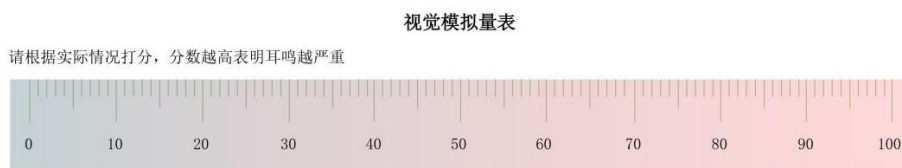


图 2 视觉模拟量表

4.治疗方案

重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）是通过调节刺激磁线圈下的神经活动抑制耳鸣^[18]，是一种新兴的耳鸣治疗方法，它的优点在于它是非侵入性的。低频 rTMS (≤ 1 Hz) 通过抑制机制进而调节皮层兴奋性^[19]，根据目前的研究，低频 rTMS 在治疗耳鸣方面有一定的疗效^[20,21]。

对于 rTMS^[22]，首先使用 CYY-I 经颅磁刺激仪（依瑞德公司）测试休息运动阈值（resting motor threshold, RMT）。患者坐在舒适的椅子上，使用圆形线圈对患者大脑皮层运动中枢 M1 区使用单脉冲刺激，磁场为 1.5T，用肌电图（electromyography, EMG）记录拇长展肌的活动。RMT 被定义为 10 个磁诱发电位中至少诱发拇长展肌 5 个振幅 $\geq 50 \mu\text{V}$ 的最小强度。

对接受 rTMS 治疗的受试者进行 10 个工作日的治疗，采用测试 RMT 的同一机器，治疗参数如下：频率为 1 Hz、强度为 110% RMT，共 1000 次脉冲，时长共计 20min。治疗开始时，患者佩戴治疗帽及耳塞，体位为侧卧位。治疗采用的是左颞顶叶 rTMS，使用 8 字型线圈，将线圈中心放置于 TP3（T3 及 P3 的中点）且垂直于 T3（左颞中点）和 P3（左顶叶）之间的连线（T3、P3、TP3 位置均基于国际 10-20 脑电系统）。

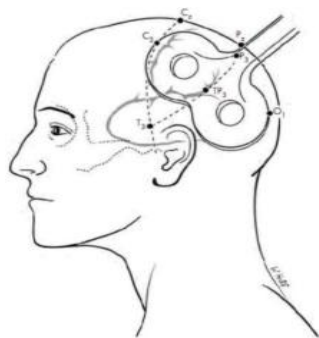


图 3 rTMS 线圈的定位方法

5.统计方法

数据分析使用 SPSS23.0。对于 TFI-CH 的验证，未进行 rTMS 干预的患者，在 TFI-CH 的信度分析中使用克隆巴哈 α 系数，克隆巴哈 α 系数 < 0.6 表示量表内部一致性不足。用巴特利特（Bartlett）球形检验和 Kaiser-Meyer-Olkin（KMO）检验进行评估，以确保数据符合探索性因子分析的条件。使用斜交旋转进行探索性因子分析。

进行 rTMS 治疗的患者, 采用组内相关 (intraclass correlation, ICC) 分析来确定 TFI-CH 和 VAS 之间的收敛效度; <0.50 、 $>0.50<0.75$ 、 $>0.75<0.90$ 、 >0.90 分别为差、中、良、优^[23]。治疗前后 TFI-CH 和 VAS 评分采用配对 t 检验进行分析。使用 Pearson 相关性分析和前向逐步回归对 VAS 和 TFI-CH 评分进行分析, 显著性水平为 $p<0.05$ 。通过计算 Cohen's kappa 来衡量 TFI-CH 和 VAS^[24]的反应率收敛程度。Kappa <0 、 $>0<0.2$ 、 $>0.2<0.4$ 、 $>0.4<0.6$ 、 $>0.6<0.8$ 、 >0.8 分别表示差、轻微、一般、中等、相当、近乎完美^[25]。

对于 TFI-CH、VAS 与耳鸣心理声学特征, 使用 Pearson 相关性分析来确定 PM、LM 与量表的关系, 采用多元线性回归检验临床变量能否预测量表的评分, $p<0.05$ 被认为具有统计学意义。

实验结果

1. TFI-CH 的验证

1.1 无 rTMS 干预组

1.1.1 基本信息

在应用纳入和排除标准后, 共有 77 患耳被纳入研究。患耳耳鸣的平均持续时间为 32.91 ± 55.42 月, 平均年龄为 40.12 ± 12.34 岁。所有患耳均完成量表评估、纯音听阈测试及耳鸣心理声学特征检测, 基本信息如表 1 所示。

表 1 77 患耳基本信息

变量	
总数	77
年龄 (岁)	40.12 ± 12.34
男/女	53/24
PTA (db HL)	20.71 ± 13.89
耳鸣病程 (月)	32.91 ± 55.42
耳鸣侧别 左/右	41/36
TFI-CH	37.96 ± 16.93
I	54.85 ± 19.50
SC	46.15 ± 20.12
C	31.51 ± 20.38
SL	37.79 ± 25.94

变量	
A	25.76±22.42
R	47.84±24.85
Q	24.16±19.79
E	40.00±24.73

1.1.2 TFI-CH 的信度分析及因子分析

TFI-CH 的克朗巴哈 α 系数=0.954, 这表明量表内所有项目的内部一致性很好 (表 2), 项目与总分之间的相关性 (项目总相关性) 范围为 0.408 至 0.928 (表 3)。我们运用了 Bartlett 球形检验和 KMO 检验, 以确保数据符合探索性因子分析的条件。Bartlett 球形检验结果是显著的 ($p<0.001$), 表明 TFI-CH 的各个项目是相关的。KMO 值为 0.824, 这意味着因子分析应呈现独特且可靠的因子。进而本研究运用斜交旋转最大方差法进行主成分分析, 碎石图 (图 4) 显示, 在第一个因子之后, 碎石图呈现非常急剧的下降趋势, 可以看出有 3 个因子点高于拐点, 但 TFI-CH 的子量表数是根据特征值定义的, 通过应用 Jolliffe 标准 (特征值 >0.7), 可以保留 7 因子结构 (表 4), 这 7 个因子解释了总方差的 84.36%。参考原 TFI 的 8 个因子, 进行了 8 个固定因子 (表 5) 的主成分分析。尽管最后一个因子的特征值小于 0.7, 但这些项与其因子之间存在相关性。代表听觉的因子 8 仅由 A1 代表, 预计 A2 和 A3 与因子 8 相关, 但 A2 和 A3 与因子 1 密切相关。如表 5 所示, 不难找到因子所对应的项目。以上结果表明, TFI-CH 的结构基本上是有用的。

表 2 TFI-CH 及其子量表克朗巴哈系数

量表	克朗巴哈 α 系数
TFI-CH	0.954
I	0.680
SC	0.822
C	0.894
SL	0.949
A	0.898
R	0.930
Q	0.919
E	0.925

表 3 TFI-CH 的修正后项目总相关性

项目	修正后的项目总相关性
I1	0.408
I2	0.622
I3	0.542
SC1	0.578
SC2	0.770
SC3	0.697
C1	0.706
C2	0.837
C3	0.845
SL1	0.919
SL2	0.887
SL3	0.873
A1	0.716
A2	0.830
A3	0.853
R1	0.928
R2	0.812
R3	0.831
Q1	0.848
Q2	0.810
Q3	0.869
Q4	0.759
E1	0.890
E2	0.890
E3	0.765

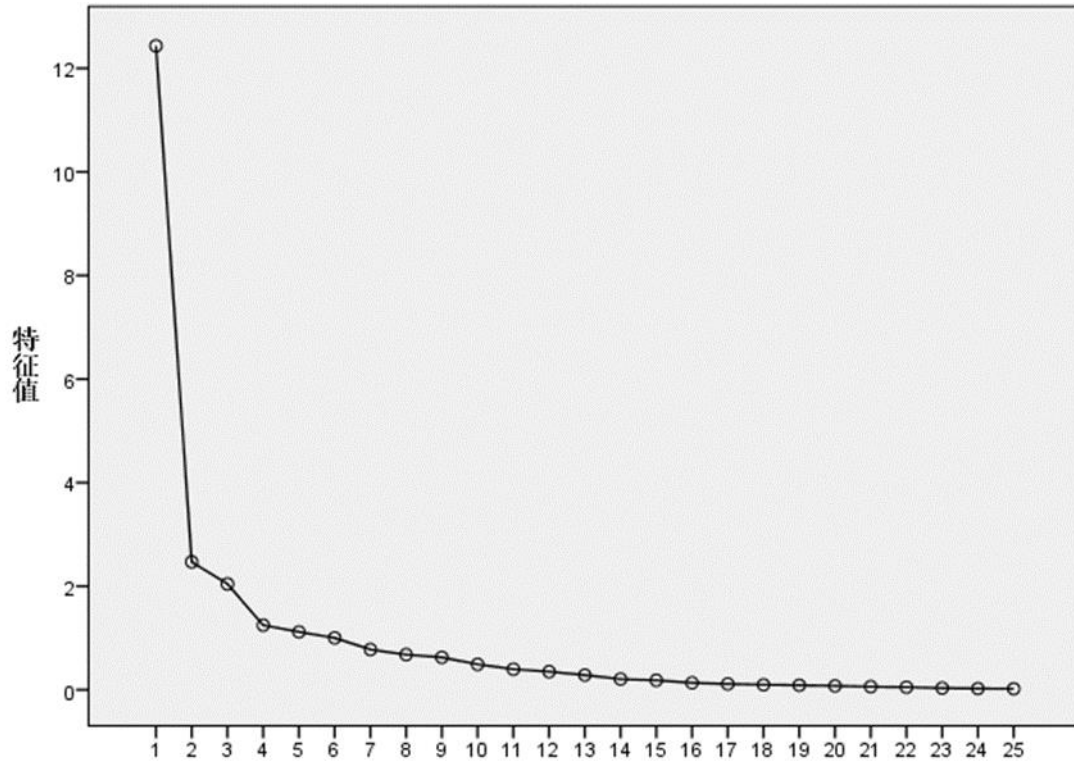


图 4 碎石图

表 4 斜交旋转因子分析

	因子						
	1	2	3	4	5	6	7
A2	.994						
Q3	.887					.363	
Q1	.852						
A3	.820					-.484	
A1	.646						
Q2	.630					.544	
Q4	.592					.300	
SL1		.971					
SL2		.900					-.301
SL3		.870					
R1			.971				
R2			.918				
R3			.864				

	因子						
	1	2	3	4	5	6	7
C1				.956			-.317
C3				.829			
C2				.827			
SC1				.339			.337
SC3					.996		
SC2					.875		
I3					.645		
E3						.904	
E2						.590	
E1						.588	
I1		-.306					.960
I2					.335	.379	.516

表 5 斜交旋转固定 8 因子分析

	因子							
	1	2	3	4	5	6	7	8
A2	1.017							
Q3	.891					.438		
Q1	.883							
A3	.828					-.443		
Q4	.628					.596		
Q2	.619							
A1	.610	.319						-.543
SL1		1.033						
SL3		.950						
SL2		.876						
R1			.966					
R2			.922					
R3			.836					
C2				.938				

	因子							
	1	2	3	4	5	6	7	8
C1				.933				
C3				.899				
SC3					.986			
SC2					.859			
I3					.626			
E3						.879		
E2						.454		.341
E1						.452		.353
I1		-.311					.995	
I2					.312	.369	.593	
SC1		.320		.307			.420	

1.2 rTMS 干预组

1.2.1 基本信息

应用纳入、排除标准后，有 39 名患者（27 名男性，12 名女性）完成了 rTMS 治疗，平均年龄为 40.5 ± 13.1 岁，耳鸣的平均持续时间为 2.7 ± 5.4 年。

1.2.2 配对 t 检验

配对 t 检验显示，治疗后 VAS 和 TFI-CH 总分以及 6/8 子量表（不包括 C 子量表和 A 子量表）的评分显著降低（见表 6、7）。

表 6 VAS 治疗前和治疗后评分对比

	Kam 等 (2018)	治疗前	治疗后	Δ Mean	t	p
Mean	55.8	50.8	40.3			
				-10.5	5.704	<.001*
STD	23.1	14	15.6			

注：来自 Kam 等人（2018）的数据显示在左侧。斜体和星号表示具有统计学意义（ $p < 0.05$ ）。

Mean=平均数，STD = 标准差， Δ Mean=平均数差值。

表 7 TFI-CH 及其子量表的治疗前和治疗后评分对比

		Kam 等 (2018)	治疗前	治疗后	Δ Mean	t	p
TFI-CH	Mean	38.1	40.9	32.9	-8.0	7.5	<.001*
	STD	23.1	16.2	16.9			
I	Mean	56.3	60	45.8	-14.2	4.286	<.001*
	STD	23.6	21.3	17.6			
SC	Mean	59.8	48.9	41.1	-7.9	1.795	<.001*
	STD	28.4	18.4	18.1			
C	Mean	31.4	32.3	28.9	-3.3	2.132	.081
	STD	26.1	20.4	21.4			
SL	Mean	36.5	43.1	38	-5.0	0.728	.040*
	STD	32.4	26.8	28.9			
A	Mean	34.8	24.9	22.5	-2.4	4.135	.471
	STD	28.6	25.6	25.5			
R	Mean	30.1	48.5	35.9	-12.6	2.595	<.001*
	STD	27.5	22.2	20.6			
Q	Mean	22.7	29.2	20.8	-8.4	4.991	.013*
	STD	26.6	22.6	20.3			
E	Mean	35.7	44.8	34.6	-10.2	8.649	<.001*
	STD	28.8	23.3	20.4			

注：来自 Kam 等人 (2018) 的数据显示在左侧。斜体和星号表示具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

Mean=平均数, STD = 标准差, Δ Mean=平均数差值。

1.2.3 相关性分析

ICC 分析显示, 治疗前 VAS 和 TFI-CH 收敛效度为良好 (ICC = 0.81, 95%置信区间:0.632-0.899)、治疗后的收敛效度为优秀 (ICC = 0.91, 95%置信区间:0.823-0.951) 和治疗后评分变化呈现中等的收敛效度 (ICC = 0.49, 95%置信区间:0.019-0.730)。

Pearson 相关性分析显示, 治疗前与治疗后, VAS 评分与 TFI-CH 及其 8 个子量表评分显著相关 (表 8、9)。治疗前后 VAS 评分差值与 TFI-CH 及 E 子量表评分差值显著相关 (表 10)。

表 8 治疗前 VAS 评分和 TFI 及其子量表评分的相关性分析

		Pre TFI-CH	Pre I	Pre SC	Pre C	Pre SL	Pre A	Pre R	Pre Q	Pre E
Pre VAS	r	.684	.456	.538	.474	.532	.423	.537	.321	.709
	p	<.001*	.004*	<.001*	.002*	<.001*	.007*	<.001*	.046*	<.001*

注：斜体和星号表示具有统计学意义 ($p < 0.05$)。Pre: 治疗前。

表 9 治疗后 VAS 评分和 TFI 及其子量表评分的相关性分析

		Post TFI-CH	Post I	Post SC	Post C	Post SL	Post A	Post R	Post Q	Post E
Post VAS	r	.833	.514	.726	.669	.596	.716	.59	.701	.727
	p	<.001*	.001*	<.001*	<.001*	<.001*	<.001*	<.001*	<.001*	<.001*

注：斜体和星号表示具有统计学意义 (p<0.05)。Post: 治疗后。

表 10 治疗前后 VAS 评分和 TFI 评分及其子量表评分差值的相关性分析

		Δ TFI-CH	Δ I	Δ SC	Δ C	Δ SL	Δ A	Δ R	Δ Q	Δ E
Δ VAS	r	.324	.063	.063	.179	.203	.284	.1	.186	.344
	p	.044*	.701	.702	.275	.214	.079	.544	.258	.032*

注：斜体和星号表示具有统计学意义 (p<0.05)。 Δ =治疗前后评分差值。

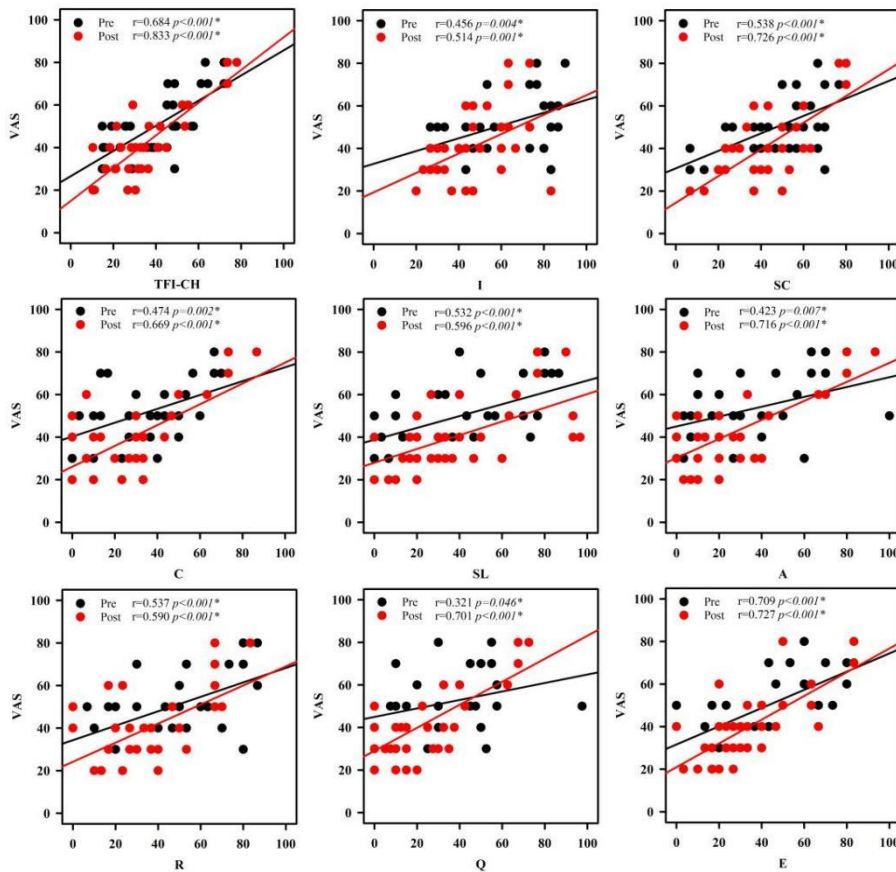


图 5 VAS 与 TFI-CH 及其子量表的线性图

注：斜体和星号表示具有统计学意义 (p<0.05)。Pre=治疗前，Post=治疗后。

1.2.4 前向逐步回归

前向逐步回归分析显示, 治疗前 TFI-CH 情绪评分 ($r^2 = 0.50, p < 0.001$) 和治疗后 TFI-CH 总评分 ($r^2 = 0.69, p < 0.001$) 对 VAS 评分的预测效果最好。TFI-CH 情绪评分的变化最能预测治疗后 VAS 评分的变化 ($r^2 = 0.12, p < 0.05$)。

1.2.5 一致性检验

VAS 与 TFI-CH 总评分的应答率基本一致 (Cohen's kappa = 0.69, 95%置信区间: 0.398-0.970, 表 12)。

表 11 VAS 和 TFI-CH 评分对治疗有反应和无反应的人数

	有反应	无反应	总数
VAS	31	8	39
TFI-CH	31	8	39

表 12 VAS 与 TFI-CH 评分的应答率

Kappa 值	标准误	t	p
0.685	0.146	4.281	<0.001

2. TFI-CH、VAS 与耳鸣心理声学特征的关系

2.1 基本信息

参考 1.1.1。

2.2 相关性分析

采用 Pearson 相关性分析对 PM、LM 与 VAS 评分、TFI-CH 及其 8 个子量表评分之间的关系进行分析。结果如表 13 所示, PM 与 VAS ($r = 0.315, p < 0.01$)、I 子量表 ($r = 0.277, p < 0.05$)、SC 子量表 ($r = 0.257, p < 0.05$) 及 E 子量表 ($r = 0.323, p < 0.01$) 呈正相关; LM 与 VAS ($r = 0.297, p < 0.01$)、I 子量表 ($r = 0.329, p < 0.01$) 及 A 子量表 ($r = 0.334, p < 0.01$) 呈正相关。

表 13 VAS、TFI-CH 及其子量表与耳鸣心理声学特征的相关性分析

	PM		LM	
	r	p	r	p
VAS	.315	.005*	.297	.009*
TFI-CH	.208	.070	.089	.443
I	.277	.015*	.329	.003*
SC	.257	.024*	.173	.133
C	.131	.256	.095	.412
SL	.183	.110	-.137	.235
A	.020	.866	.334	.003*
R	-.016	.893	-.093	.422
Q	.146	.206	.029	.800
E	.323	.004*	-.059	.611

注：斜体和星号表示具有统计学意义 ($p < 0.05$)。

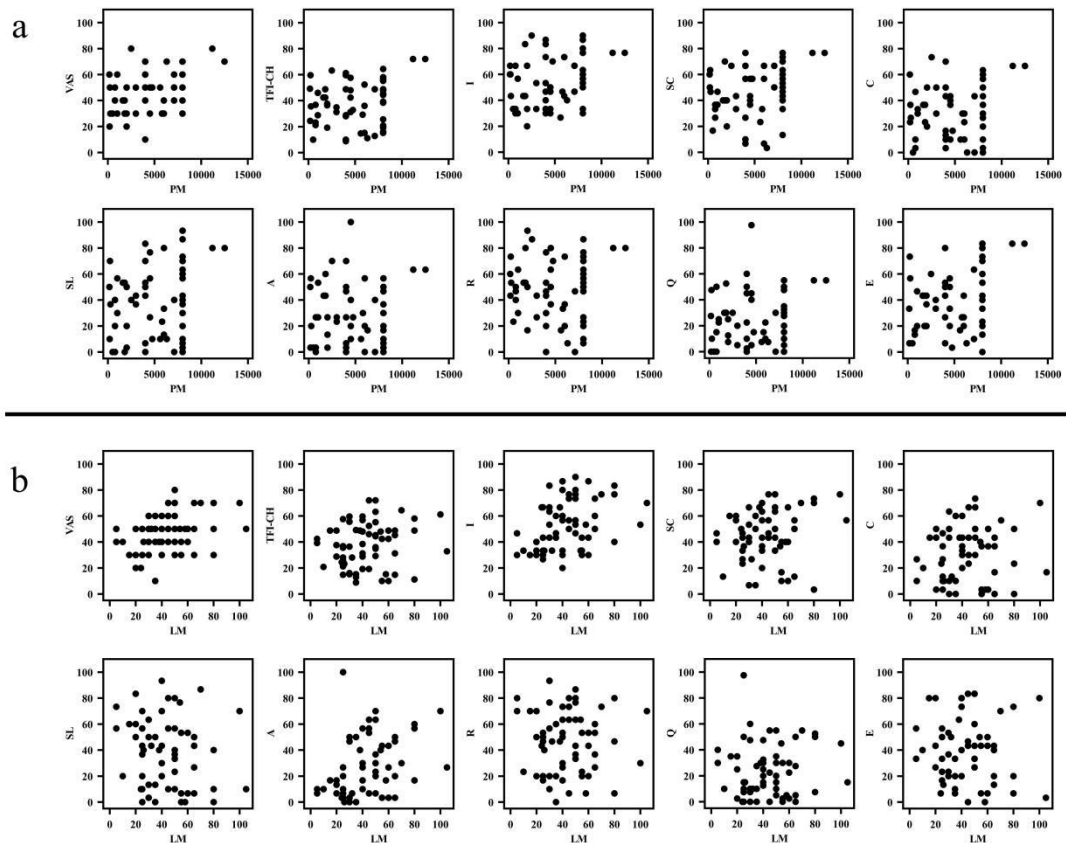


图 6 耳鸣心理声学特征与各量表的散点图

a: PM 与 VAS、TFI-CH 及其子量表的散点图； b: LM 与 VAS、TFI-CH 及其子量表的散点图

2.3 多元线性回归

本研究使用耳鸣病程、PTA、HT、PM 和 LM 作为自变量,采用多元线性回归预测 TFI-CH 及其 8 个子量表评分。最后我们发现, I 子量表的评分可以被预测,该回归模型具有统计学意义 ($F=5.795, p<0.001$, 调整后 $R^2=0.240$)。回归模型纳入的自变量中,耳鸣病程 ($p<0.01$)、PM ($p<0.05$)、LM ($p<0.05$) 对 I 子量表评分的影响具有统计学意义。该模型的方程为 Y (I 子量表评分) = $32.693 + 0.12X_1$ (耳鸣病程) - $0.139X_2$ (PTA) - $0.005X_3$ (HT) + $0.001X_4$ (PM) + $0.316X_5$ (LM)。

讨 论

TFI 量表已被翻译成不同的语言,并在多个国家及地区进行了验证,所有版本都显示出良好的信度和结构效度^[8,10,11]。本研究发现,TFI-CH 具有良好的内部一致性(克隆巴哈 α 系数=0.954),这与日本版本的结果一致(克隆巴哈 α 系数=0.954)^[11],并且与原始版本(克隆巴哈 α 系数=0.97)的结果无太大差别^[9]。TFI-CH 子量表的一致性信度范围为 0.680 - 0.949,波兰 TFI 子量表的一致性信度范围为 0.83-0.95^[26],两者结果均在 0.6 以上,说明子量表的内部一致性是足够的。本研究的 TFI-CH 和另一项研究的 TFI-CH^[14]的项目总相关系数均在 0.30 及以上,这也表明 TFI-CH 具有良好的一致性。

本研究采用探索性因子分析提取了 TFI-CH 的不同因子,TFI-CH 仅显示一个特征值高为 12.43 的显性因子,这与以前的研究相似^[14]。然而,使用 Jolliffe 准则(特征值>0.7),可以提取出 7 个因子。其他研究也未能重现原始的 8 因子结构。例如,在希伯来语 TFI^[27]的验证中,确定了 5 个因子;在瑞典 TFI^[28]验证中,提取了 6 个因子;在荷兰语版本中,TFI 发现了 7 个因子,这与我们一致^[29]。在使用 Jolliffe 准则(特征值>0.7)提取的 7 个因子中,因子 1 包括原始 TFI 的两个子量表,包括听力和生活质量。这一发现或许可以解释中国人更加重视耳鸣相关的听力损失,这可能会影响他们的生活质量^[14]。使用固定 8 因子分析后我们发现,尽管最后一个因子的特征值小于 0.7,但项目与其因子之间存在相关性。代表听觉的因子 8 仅由 A1 代表,预计与因子 8 相关的其他项目与因子 1(生活质量)密切相关。综合因子分析结果来看,TFI-CH 的结构是有效的。

本研究的信度分析及因子分析结果与其他版本相对一致,即 TFI-CH 具有良好

的信度和结构效度，是一个适合测量及量化耳鸣的工具，可以与原版本的 TFI 相媲美，可用于临床耳鸣的评估。

Wang 等人^[14]并没有对耳鸣患者进行干预治疗，仅用 TFI-CH 对耳鸣患者进行了评估。而在另一项利用 TFI-CH 对香港耳鸣患者的研究中，他们并没有对耳鸣患者采用统一的治疗方案，只是对完成耳鸣治疗的患者进行了随访^[16]。与上述两项研究不同的是，本研究对耳鸣患者进行了治疗，且有统一的治疗方案，在一定程度上更加严格地控制了变量。目前的研究调查显示 TFI-CH 在对治疗相关变化的反应性方面优于 VAS。首先，我们使用这些问卷的收敛效度来调查他们是否测量的是同样的耳鸣严重程度。其次，对这些问卷对 rTMS 治疗效果的反应性进行比较，评估神经调节后 TFI-CH 和 VAS 随时间的变化。我们发现，随着时间的推移，两份问卷都发生了显著变化。对于耳鸣患者来说，TFI-CH 显示临床显著改善的患者百分比与 VAS 相比具有可比性。

本研究有四个主要发现：（1）治疗前（ $ICC = 0.81$ ）和治疗后（ $ICC = 0.91$ ）的 VAS 和 THI-CH 评分之间有良好的 consistency；治疗后 VAS 变化与 THI-CH 评分变化之间的一致性为中等一致性（ $ICC = 0.49$ ）。（2）VAS 和 THI-CH 总分的缓解率基本一致（Cohen's kappa = 0.69）。（3）TFI-CH 对治疗后耳鸣严重程度的变化较为敏感。（4）TFI-CH 情绪评分是影响耳鸣整体严重程度的主要因素，情绪评分的改善是耳鸣整体严重程度降低的最佳预测因子。这表明大脑的情感区域参与了对耳鸣的感知^[30]，说明目前神经调节的治疗效果可能与情绪改善有关。

受试者接受了某种咨询或声音治疗，但干预并没有得到很好的控制。正如 Meikle 等人提出的，不同的干预措施可能导致耳鸣治疗相关变化的差异增加，可能限制效应大小^[8]。在本研究中，对所有参与者使用单一干预来减少这种差异。在 Kam 等人的研究中，只有 75% 的参与者反馈了随访问卷；治疗的差异可能是导致随访缺失的原因之一^[16]。在本研究中，治疗后无病例丢失。

虽然本研究的样本量（ $n = 39$ ）小于 Kam 等人（ $n = 124$ ）^[16]，但各研究的 VAS 和 TFI-CH 及其子量表评分相似（表 6、7）。本研究 and Kam 等人的 VAS 和 TFI-CH 评分之间的关系也具有可比性。本研究治疗后 TFI-CH 评分明显降低，提示对治疗效果敏感，和 Jacquemin 等人的结果相似^[31]。然而，重复经颅磁刺激对耳鸣严重程度的降低要大于 Jacquemin 等人^[31]所观察到的直流电刺激，提示通过重复经

颅磁刺激调节耳鸣的情绪反应可能更有益。

量化耳鸣的方法不仅仅包括量表调查，临床常用的方法还包括了心理声学特征测试。了解量表与心理声学特征测试结果之间的关系是重要的，有助于了解耳鸣对患者的影响。Candice 等^[32]也对 TFI 及其子量表评分与耳鸣心理声学特征进行了 Pearson 相关性分析，他们并未发现 TFI 及其子量表评分与 PM 之间存在相关性，本研究发现 PM 与 I 和 SC 子量表的评分呈较弱的正相关，他们发现 LM 与 I 子量表之间存在正相关，这和我们的研究是一致的。本研究还发现 PM 与 E 子量表存在正相关，这可能与高频声音会引起不适有关。本研究使用多元线性回归模型发现 I 子量表的评分可以被预测，这个模型包括耳鸣病程，PTA、PM、LM 和 HT 这五个自变量，在这几个变量中，耳鸣病程和 PM、LM 具有统计学意义，因此这三个因素对耳鸣的侵扰性影响较大。结合 PM、LM 与 VAS 之间的 Pearson 相关性分析显示二者与 VAS 存在正相关，该回归模型结果与 Pearson 相关性分析结果均提示，PM 及 LM 与量表得分之间存在一定的联系，关注耳鸣患者的 PM 及 LM 是需要的，这有利于我们在一定程度上了解患者的因耳鸣产生的困扰，更有助于对患者痛苦的理解。在从前的研究中也报道过耳鸣的心理声学测量与耳鸣主观量表之间的关系，数据有限，但有限的的数据均表明二者之间关系大多较弱^[32]。本研究也同样发现，心理声学指标与 VAS、TFI 及其子量表的关系较弱（见表 13）。

本研究发现 TFI-CH、VAS 及耳鸣心理声学特征都可以在一定程度上反应耳鸣患者的感受，虽然他们之间的关系是微弱的，但这或许提示我们，在对耳鸣患者痛苦程度的量化中，单靠一种手段可能是片面的，二者甚至多种评估手段的结合更有利于对患者痛苦的全方位理解。

总 结

本研究验证发现 TFI-CH 适合用于临床耳鸣的评估，可以与原版相媲美，且适合用来评估治疗前后耳鸣患者的变化。耳鸣对患者身心真正的影响很难靠一种检测方式来评估，将耳鸣心理声学特征测试及主观量表相结合或许可以获得更好的评估效果，强调了在临床和研究中选择合适的耳鸣评估措施的重要性。

参考文献

- [1] Langguth B, Landgrebe M, Kleinjung T, Sand GP, Hajak G. Tinnitus and depression. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(7):489-500.
- [2] Tambs K, Hoffman HJ, Engdahl B, Borchgrevink HM. Hearing loss associated with ear infections in Nord-Trøndelag, Norway. *Ear Hear*. 2004;25(4):388-396.
- [3] Yang H, Cai Y, Guo H, et al. Prevalence and factors associated with tinnitus: data from adult residents in Guangdong province, South of China. *Int J Audiol*. 2018;57(12):892-899.
- [4] Bhatt JM, Bhattacharyya N, Lin HW. Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression. *Laryngoscope*. 2017;127(2):466-469.
- [5] Langguth B. Treatment of tinnitus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;23(5):361-368.
- [6] Meikle MB, Stewart BJ, Griest SE, et al. Assessment of tinnitus: measurement of treatment outcomes. *Prog Brain Res*. 2007;166:511-521.
- [7] Henry JA. "Measurement" of Tinnitus. *Otol Neurotol*. 2016;37(8):e276-e285.
- [8] Zeman F, Koller M, Schecklmann M, Langguth B, Landgrebe M; TRI database study group. Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:128.
- [9] Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear*. 2012;33(2):153-176.
- [10] Fackrell K, Hall DA, Barry JG, Hoare DJ. Psychometric properties of the Tinnitus Functional Index (TFI): Assessment in a UK research volunteer population. *Hear Res*. 2016;335:220-235.
- [11] Suzuki N, Oishi N, Ogawa K. Validation of the Japanese version of the tinnitus functional index (TFI). *Int J Audiol*. 2019 Mar;58(3):167-173.
- [12] Nascimento IDP, Almeida AA, Diniz J Junior, Martins ML, Freitas TMMW-C, Rosa MRDD. Tinnitus evaluation: relationship between pitch matching a-

- nd loudness, visual analog scale and tinnitus handicap inventory. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(5):611-616.
- [13] Adamchic I, Langguth B, Hauptmann C, Tass PA. Psychometric evaluation of visual analog scale for the assessment of chronic tinnitus. *Am J Audiol.* 2012;21(2):215-225.
- [14] Wang X, Zeng R, Zhuang H, et al. Chinese validation and clinical application of the tinnitus functional index. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):272.
- [15] Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(2):143-148.
- [16] Kam ACS, Leung EKS, Chan PYB, Tong MCF. Cross-cultural adaptation and psychometric properties of the Chinese tinnitus functional index. *Int J Audiol.* 2018;57(2):91-97.
- [17] Neff P, Langguth B, Schecklmann M, Hannemann R, Schlee W. Comparing Three Established Methods for Tinnitus Pitch Matching With Respect to Reliability, Matching Duration, and Subjective Satisfaction. *Trends Hear.* 2019;23:1-9.
- [18] Cacace AT, Hu J, Romero S, Xuan Y, Burkard RF, Tyler RS. Glutamate is down-regulated and tinnitus loudness-levels decreased following rTMS over auditory cortex of the left hemisphere: A prospective randomized single-blinded sham-controlled cross-over study. *Hear Res.* 2018;358:59-73.
- [19] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997;48(5):1398-1403.
- [20] Anders M, Dvorakova J, Rathova L, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(2):238-249.
- [21] Folmer RL, Theodoroff SM, Casiana L, Shi Y, Griest S, Vachhani J. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Chronic Tinnitus: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;141(8):716-722.
- [22] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

- Clin Neurophysiol. 2014;125(11):2150-2206.
- [23] Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med. 2016;15(2):155-163.
- [24] Watson PF, Petrie A. Method agreement analysis: a review of correct methodology. Theriogenology. 2010;73(9):1167-1179.
- [25] Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33(1):159-174.
- [26] Wrzosek M, Szymiec E, Klemens W, et al. Polish Translation and Validation of the Tinnitus Handicap Inventory and the Tinnitus Functional Index. Front Psychol. 2016;7:1871
- [27] Oron Y, Shemesh S, Tamir SO, et al. A Hebrew adaptation of the tinnitus functional index. Clin Otolaryngol. 2018;43(2):662-665.
- [28] Peter N, Kleinjung T, Jeker R, Meyer M, Klaghofer R, Weidt S. Tinnitus functional index: validation of the German version for Switzerland. Health Qual Life Outcomes. 2017;15(1):94
- [29] Rabau S, Wouters K, Van de Heyning P. Validation and translation of the Dutch tinnitus functional index. B-ENT. 2014;10(4):251-258.
- [30] Hullfish J, Sedley W, Vanneste S. Prediction and perception: Insights for (and from) tinnitus. Neurosci Biobehav Rev. 2019;102:1-12.
- [31] Jacquemin L, Mertens G, Van de Heyning P, et al. Sensitivity to change and convergent validity of the Tinnitus Functional Index (TFI) and the Tinnitus Questionnaire (TQ): Clinical and research perspectives. Hear Res. 2019;382:107796.
- [32] Manning C, Thielman EJ, Grush L, Henry JA. Perception Versus Reaction: Comparison of Tinnitus Psychoacoustic Measures and Tinnitus Functional Index Scores. Am J Audiol. 2019;28(1S):174-180.

第二部分 前扣带回 γ -氨基丁酸水平与耳鸣主观严重程度 的相关性研究

前 言

耳鸣是在没有相应的外部声学刺激的情况下对声音的听觉感知^[1]。各种问题与耳鸣有关，包括失眠^[2]、焦虑和其他负面情绪^[3]。目前的研究认为，与耳鸣体验相关的神经网络包括情绪网络^{[4][5]}，而以前的研究利用功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）已经确定前扣带回（anterior cingulate cortex, ACC）是情绪处理网络的重要组成部分^[6]。静息状态 fMRI 研究的结果表明，耳鸣患者具有异常的功能连接（functional connectivity, FC）网络，其起源于 ACC 与耳鸣症状异常连接相关的其他大脑区域^[7]。fMRI 研究表明，耳鸣也在非听觉中枢区域被激活，如 ACC，额叶皮层和小脑^[8]。使用连接图分析在耳鸣患者中观察到听觉皮层和 ACC 之间的静息状态功能连接增加^[9]。然而，ACC 参与耳鸣病理生理学的机制尚不清楚。最近，一项通过比较自发放电速率和局部场电位的研究认为 ACC 神经元的兴奋性可以促进水杨酸钠诱导的耳鸣^[10]，他们推测，ACC 神经元的兴奋性增加是由于水杨酸钠介导的 γ -氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid, GABA）抑制。

近来，一个关于耳鸣产生的假设被提出，即抑制水平的降低导致耳鸣的自发神经活动增加，抑制机制的降低与 GABA 的降低有关^[11]。GABA 是人类中枢神经系统中重要的抑制性神经递质。GABA 可以特异性地与突触后膜上的 GABA 受体结合，产生抑制性突触后电位，然后引起抑制作用^[12]。

目前，一项动物实验运用磁共振波谱（magnetic resonance spectroscopy, MRS）成像技术直接测量动物模型中感兴趣区域的 GABA 水平，该实验将暴露于噪音后有耳鸣行为证据的大鼠与未暴露于噪音的对照组的测量结果进行了比较，在暴露的大鼠耳鸣侧对侧的内侧膝状体（medial geniculate body, MGB）中发现了 GABA 水平的显著降低^[13]。通过黄素荧光测量神经反应的空间分布显示，噪声创伤导致耳鸣动物模型的耳蜗背侧核 GABA 能抑制降低^[14]。另一项使用相同方法的研究发

现了在噪声创伤导致耳鸣的动物模型的听觉皮层中 GABA 能抑制降低的证据^[15]。在水杨酸钠诱导耳鸣行为的大鼠模型中,在整个下丘中观察到两个 GABA_B 受体亚基水平的降低,并且该研究表明 GABA_B 受体亚基水平的降低与耳鸣行为有关^[16]。研究发现,对耳鸣的动物模型使用特定的 GABA 受体激动剂,消除了耳鸣的心理物理证据^[17]。同样,用另一种 GABA 受体激动剂阿坎酸盐治疗耳鸣,并发现患者的耳鸣主观缓解^[11]。目前,动物实验和临床试验均表明, GABA 与耳鸣之间存在关联。

过去,由于技术的限制,对人类在体 GABA 的研究很少,但现在可以通过 MRS 测量体内 GABA。最近的一项使用 MRS 技术测量耳鸣患者左右听觉皮层 GABA 水平的研究发现,与正常对照组相比,耳鸣患者的右侧听觉皮层 GABA 水平降低^[18]。这证明 MRS 可以有效测量耳鸣患者的体内 GABA,进一步证明耳鸣患者的脑内 GABA 可能会减少。

MRS 是一种非侵入性方法,能够对人类大脑进行神经化学测量,并已被提议作为研究耳鸣的潜在有用工具^[19]。基于 J 差分谱编辑的梅歇尔·加伍德点分辨光谱(Meshcher-Garwood point resolution spectroscopy, MEGA-PRESS)序列由于其简单高效,逐渐成为 GABA 最常用的测量方法,并已成功应用于神经科学、药理学和临床疾病研究等许多领域^[20]。因此,在本研究中,我们使用 MEGA-PRESS 序列进行磁共振波谱的数据采集,并对 GABA 水平进行相对量化。

因此,本研究旨在利用 MRS 来探讨边缘系统重要组成部分 ACC 的 GABA 水平与耳鸣主观严重程度之间的关系。我们假设,与正常对照组相比,耳鸣患者 ACC 的 GABA 水平低于正常人,ACC 的 GABA 水平与患者的情绪或睡眠有关。

研究对象及方法

1. 受试者

受试者均来自苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科门诊,所有招募、知情同意和研究程序均已经过苏州大学附属第一医院伦理审查委员会批准,伦理批件号:#2021111。纳入、排除标准如下:

纳入标准:(1)年龄:大于等于 18 岁小于 75 岁;(2)主观性耳鸣为临床主诉;(3)可以独立或合作完成指定量表。

排除标准：（1）MRI 检查禁忌症：头部或体内的金属植入物，如人工耳蜗、起搏器等；有幽闭恐惧症等；（2）客观性耳鸣；（3）梅尼埃病、突发性耳聋和听神经瘤等其他可引起耳鸣的中耳、内耳及神经系统疾病；（4）在过去一个月内使用过镇静剂或 GABA 类药物；（5）存在沟通障碍。

2. 纯音听阈测试及耳鸣心理声学特征测试

所有受试者均需完成纯音听阈测试（pure tone audiometry，PTA）和耳鸣心理声学特征测试，即：耳鸣频率匹配（pitch matching，PM）和响度匹配（loudness matching，LM）、耳鸣频率对应频率的听阈（hearing threshold，HT）。耳鸣心理声学特征中，我们以 PM 和 LM 为主要数据进行统计分析。

受试者均在苏州大学附属第一医院耳鼻咽喉科门诊隔音室中由研究人员使用 ASTERA 听力计完成 PTA、PM、LM 及 HT 测试。PTA 是对 0.25 kHz、0.5 kHz、1 kHz、2 kHz、4 kHz 和 8kHz（空气传导）以及 0.25 kHz、0.5 kHz、1 kHz、2 kHz 和 4kHz（骨传导）的听力水平的评估。统计分析时 PTA 使用 0.5kHz、1kHz、2kHz 和 4kHz 空气传导的平均值。耳鸣心理声学特征测试流程如下：（1）首先测试 PM，PM 的单位以 Hz 表示，受试者被要求每次在不同频率的两种声音之中进行选择，直至选出与自己耳鸣声音最相近的频率的声音；（2）确定 PM 后，测试 HT；（3）LM 则是在 PM 所测试出的耳鸣频率的纯音听阈的阈值之上 10-15 dB 运用降升法进行匹配，单位为 dB HL，受试者被要求认真反复听 2 次，选出与自己耳鸣声音最为接近的响度，为了测试结果的可靠性，2 次结果取均值。

3. 量表评估

3.1 中文版耳鸣功能指数（Chinese Tinnitus Functional Index, TFI-CH）量表

受试者需完成 TFI-CH 量表，TFI-CH 量表由 8 个子量表组成，包括耳鸣的侵入性（Intrusive, I）子量表、控制感（Sense of Control, SC）子量表、认知（Cognitive, C）子量表、睡眠（Sleep, SL）子量表、听觉（Auditory, A）子量表、放松（Relaxation, R）子量表、生活质量（Quality of life, Q）子量表和情绪（Emotional, E）子量表。TFI-CH 包括 25 个问题，每个问题的回答等级为 0-10，除了两个项目使用 0%-100%，增量为 10%，数字越大，反映耳鸣问题越大。总分是所有有效答案的总和，每个问题的最高分为 10 分，总分最高分为 250 分。我们可以使用一种计算方法，即总分除以参与者提供有效答案的问题数量，乘以 10 得到一个 100 以内的分数。量表见

第一部分图 1。

3.2 视觉模拟量表 (visual analog scale, VAS)

受试者需完成 VAS, 按照 0 - 100 的 VAS 对耳鸣的严重程度打分, 0=没有耳鸣, 100=能想象到的最严重的耳鸣。受试者在一条 100 毫米的水平线上标出严重程度; 从线的左端到标记处, 以毫米为单位进行测量, 得到分数。量表见第一部分图 2。

4. 磁共振波谱数据采集

对所有受试者的磁共振检查使用 Philips 3.0T Ingenia I 磁共振扫描仪和 15 通道头部相控阵线圈。接受磁共振检查前 24 小时内不喝酒, 并在当天停止咖啡因的摄入。使用 T1 加权快速梯度回波 (turbo field echo, TFE) 序列进行体素定位和脑组织分割。序列扫描参数如下: 重复时间 (repetition time, TR) =7.0ms; 回波时间 (echo time, TE) =3.1ms; 层厚=1mm; 矩阵=256×240; 视野 (field of view, FOV) =256×256×185mm³; 反转角 (flip angle, FA) =8°; 像素大小=1×1×1mm³。感兴趣区域 (volume of interest, VOI) 位于 ACC 区域, 体素大小为 4×2×3cm³ (图 1), VOI 放置于胼胝体干前半部分上方, VOI 下缘与其平行, 前缘与胼胝体膝部切线平行且整个 VOI 处于扣带回正中部位。VOI 边缘禁止接触侧脑室、颅骨。

GABA 及肌酸 (creatine, Cr) 水平使用 MEGA-PRESS 序列获得, 扫描参数如下: TR/TE=2000ms/68ms; 320 次平均; 扫描带宽 (acquisition bandwidth)=2000Hz; 持续时间为 13 分钟 20 秒。过程中, 加入化学位移选择性饱和脉冲 (chemical shift selective, CHESS) 来抑制水信号干扰, 并且应用快速匀场技术 (FASTMAP) 对 VOI 进行自动匀场。MEGA-PRESS 序列利用 J 差分谱编辑技术, 得到 3.02ppm 处 GABA 信号。在 3.02ppm 处获得的 GABA 信号中包含大分子物质和高肌氨酸的叠加信号^[21], 该信号被标记为 GABA+。

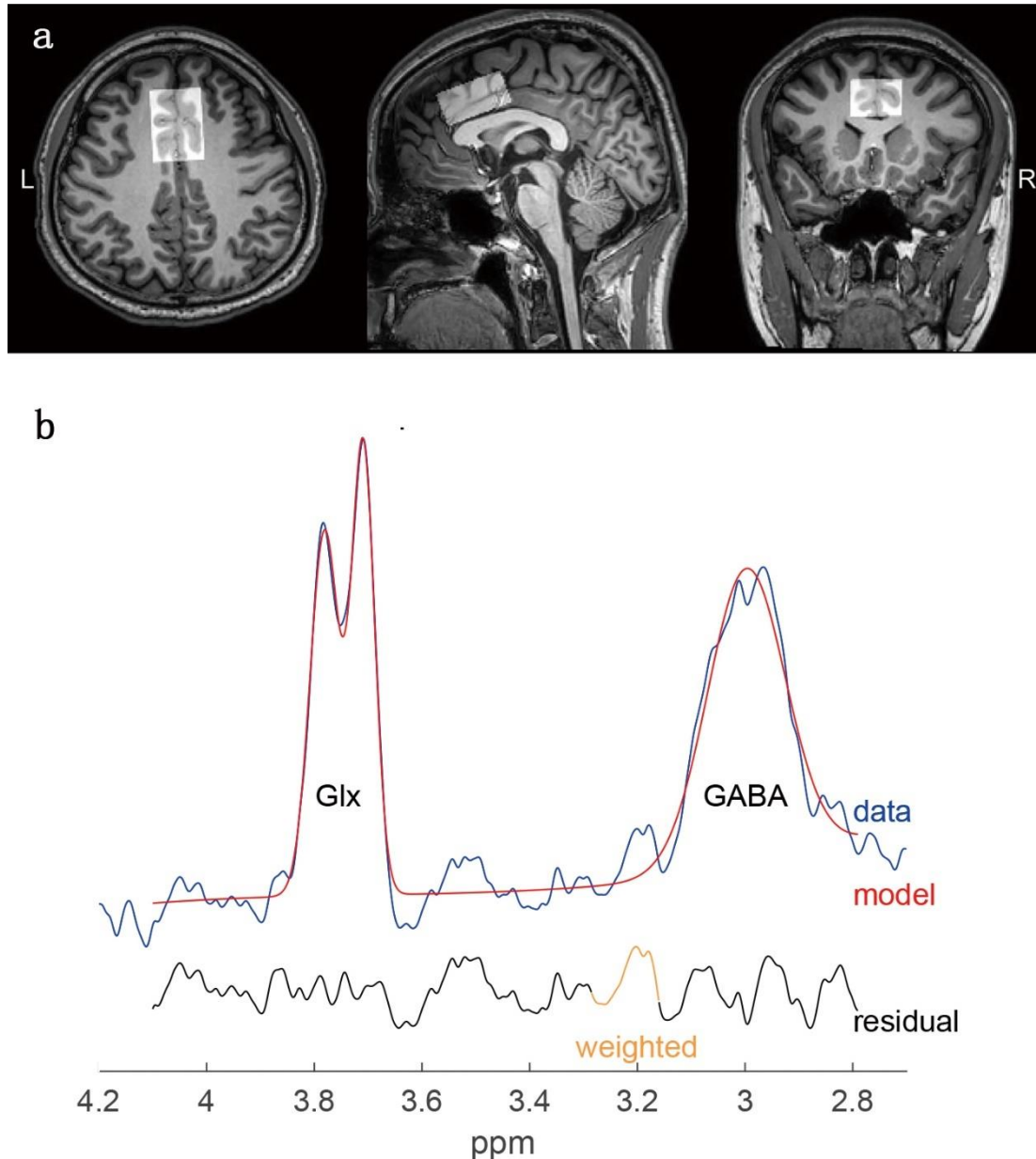


图 1 VOI 的定位及其对应的波谱

a: ACC 在 TI-TFE 重建图上的定位图; b: 应用 MEGA-PRESS 序列波谱后处理程序得到的 GABA+编辑谱, 共振峰出现在 3.02ppm, ppm=百万分之一。

5. 磁共振波谱数据的后处理

使用 Gannet 3.0 软件 (GABA-MRS 分析工具, [http : //github.com/cjohnnevs/Gannet3.0](http://github.com/cjohnnevs/Gannet3.0)) 对 MRS 数据进行后处理, Gannet 是一种基于 Matlab 的 MEGA-PRESS 波谱数据特异性 GABA 量化分析软件^{[22][23]}, 默认参数包

括关键的预处理步骤：相位和频率校正。Gannet 利用高斯曲线来拟合 GABA+信号，并使用洛伦兹模型来拟合 Cr 信号。拟合误差值 $<10\%$ 的波谱数据将被用于本研究的统计分析。由于 Cr 总量在体内较稳定，GABA+/Cr 相对量化数据可靠性及可重复性比较好，这种量化方法的性能等于或优于水作为参照物^[24]。本研究将采用 GABA 水平的相对量化数据 GABA+/Cr 为最终结果进行统计分析。

GABA+在灰质 (grey matter, GM) 中的含量约为白质 (white matter, WM) 中的两倍，脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中 GABA+含量可以忽略不计^[25]。耳鸣患者组和正常对照组 VOI 中 GM、WM、CSF 的构成比例会影响到两组之间 GABA+含量的比较。因此，我们使用 CAT12 工具箱 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat12/>) 在 Matlab2019a 的 SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) 中对所有 T1 加权结构图像进行分割，获得 VOI 中 GM、WM、CSF 的大脑影像 (图 2)，对耳鸣患者组与正常对照组的 GM、WM、CSF 的体积分数进行比较，明确是否存在统计学差异。

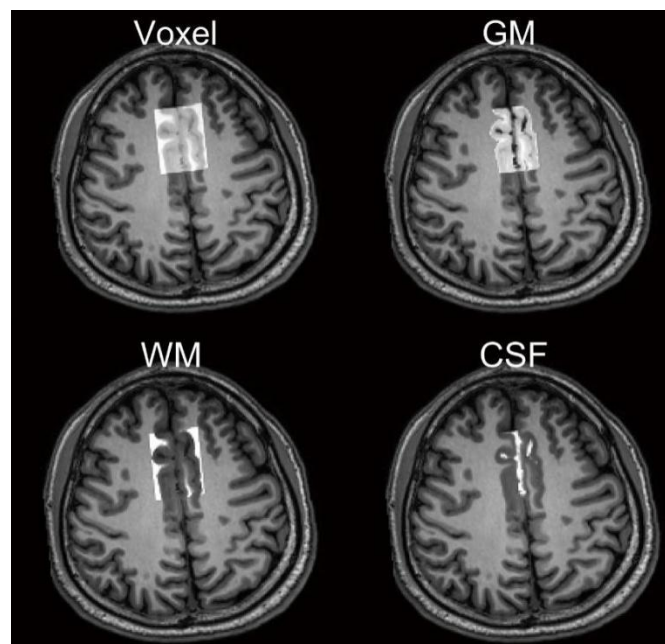


图 2 前扣带回在全脑影像上的重现

Voxel: 体素

6.统计方法

SPSS 23.0 版用于统计分析。分别对耳鸣患者组和正常对照组的年龄和性别进行独立样本 t 检验和卡方检验，对比两组之间是否存在年龄及性别的差异。然后，

使用独立样本 t 检验比较耳鸣患者组与正常对照组的 GM、WM、CSF 的体积分数及 GABA+/Cr 值是否存在差异。最后，进行 Pearson 相关性分析，分析 GABA+/Cr 与耳鸣临床资料的相关性。

实验结果

1. 基本信息

本研究共招募了 34 名主观性耳鸣患者（18 名男性，16 名女性）。平均年龄为 38.52 ± 10.33 岁，耳鸣平均病程为 26.39 ± 48.76 月，左耳平均 PTA 为 21.53 ± 14.44 dB HL，右耳平均 PTA 为 16.75 ± 9.27 dB HL，TFI-CH 分数为 39.19 ± 16.39 分。该研究共招募了 28 名正常对照组（12 名男性，16 名女性），平均年龄为 39.46 ± 10.77 岁。采用卡方检验证明耳鸣患者组与正常对照组的性别 ($p > 0.05$) 不存在统计学差异。采用独立样本 t 检验证明耳鸣患者组（男）与正常对照组（男）的年龄 ($t = -0.035$, $p > 0.05$) 不存在统计学差异，耳鸣患者组（女）与正常对照组（女）的年龄 ($t = 0.297$, $p > 0.05$) 不存在统计学差异。

表 1 耳鸣患者及健康对照组临床资料

	耳鸣患者组	正常对照组	p 值
总数	34	28	
男/女	18/16	12/16	0.429
男性年龄 (岁)	37.44 ± 10.39	37.58 ± 10.71	0.972
女性年龄 (岁)	39.75 ± 10.45	40.88 ± 10.94	0.768
TFI-CH	39.19 ± 16.39		
I	53.14 ± 18.49		
SC	46.67 ± 16.45		
C	31.67 ± 20.52		
SL	42.06 ± 27.06		
A	32.06 ± 23.47		
R	47.16 ± 23.47		
Q	35.10 ± 29.53		
E	38.73 ± 21.91		

注：格式为平均数 \pm 标准差

2.ACC 的 GABA 水平与耳鸣的关系

采用独立样本 t 检验发现, 耳鸣患者组 GM 体积分数 (0.488 ± 0.042) 与正常对照组 (0.485 ± 0.036) 相比无统计学差异 ($t=0.252, p>0.05$); 耳鸣患者组 WM 体积分数 (0.373 ± 0.040) 与正常对照组 (0.365 ± 0.035) 相比无统计学差异 ($t=0.837, p>0.05$); 耳鸣患者组 CSF 体积分数 (0.139 ± 0.027) 与正常对照组 (0.150 ± 0.027) 相比无统计学差异 ($t=-1.546, p>0.05$) (图 3a), 因此 ACC 中 GM、WM、CSF 的构成比例不会影响到两组之间 GABA 水平的比较。耳鸣患者组 ACC 的 GABA+/Cr 值 (0.106 ± 0.013) 与正常对照组 (0.120 ± 0.011) 相比显著降低 ($t=-4.590, p<0.001$) (图 3b)。

Pearson 相关性分析表明, ACC 的 GABA+/Cr 比值与 SL 子量表评分 ($r=-0.398, p<0.05$) 及 E 子量表评分呈负相关 ($r=-0.391, p<0.05$) (图 4)。此外, TFI-CH 及其他 TFI-CH 子量表的评分、VAS 评分和 ACC 的 GABA+/Cr 比值之间没有显著相关性 (图 4)。年龄 ($r=-0.164, p=0.353$)、耳鸣病程 ($r=0.194, p=0.271$)、左右耳 PTA ($r=0.099, p=0.576; r=-0.070, p=0.693$)、PM ($r=-0.161, p=0.362$)、LM ($r=0.308, p=0.076$) 和 ACC 的 GABA+/Cr 比值之间未见显著相关性。

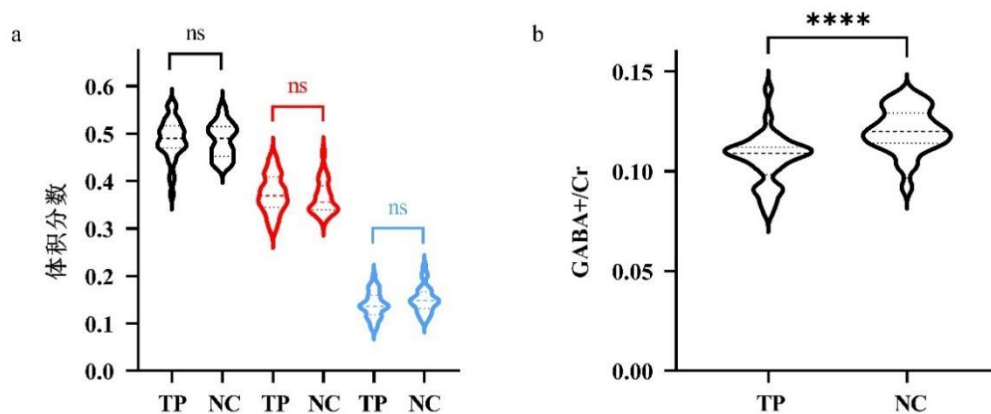


图 3 耳鸣患者组与正常对照组的比较

a: 耳鸣患者与正常对照组 GM、WM、CSF 体积分数的比较, 黑色代表 GM, 红色代表 WM, 蓝色代表 CSF; b: 耳鸣患者组与健康对照组的 GABA+/Cr 值的比较, 星号代表具有统计学意义 ($p<0.05$)。TP=tinnitus patients, 耳鸣患者组; NC=normal controls, 正常对照组; ns: 无统计学意义。

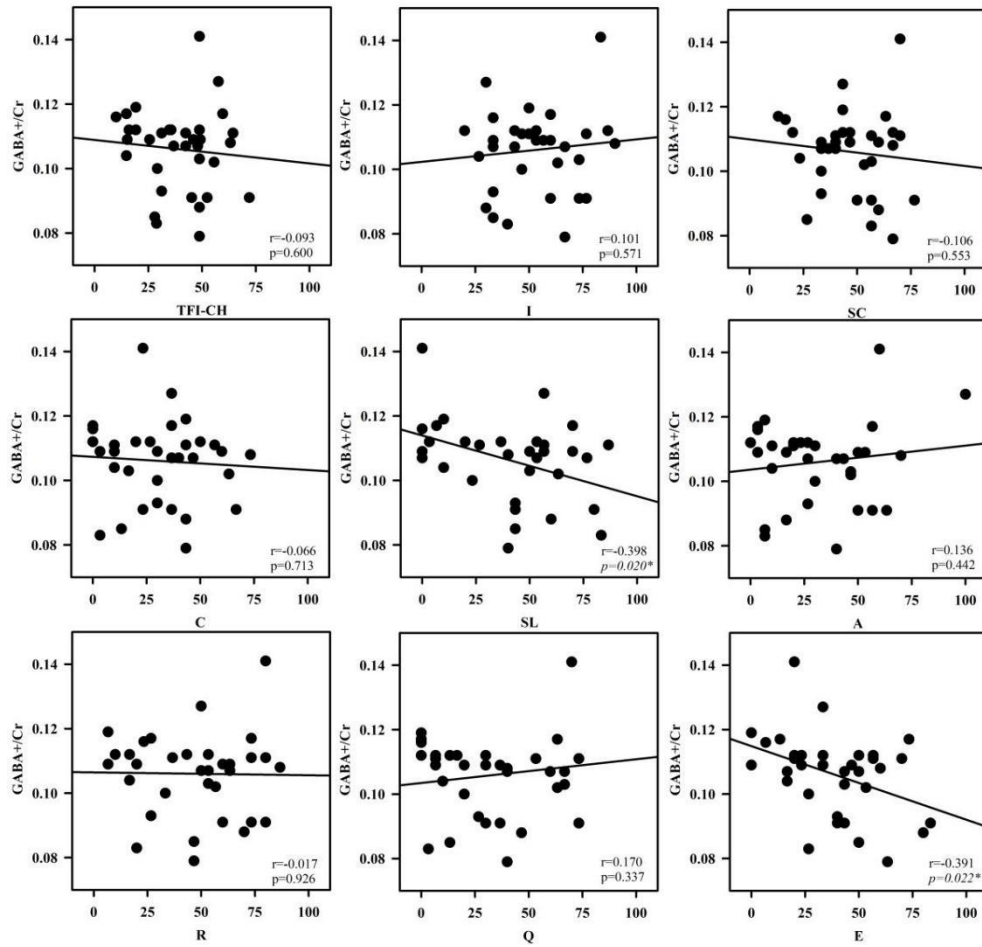


图 4 TFI-CH 及其子量表与 GABA+/Cr 的散点图

注：斜体加星号代表有统计学意义 ($p < 0.05$)。

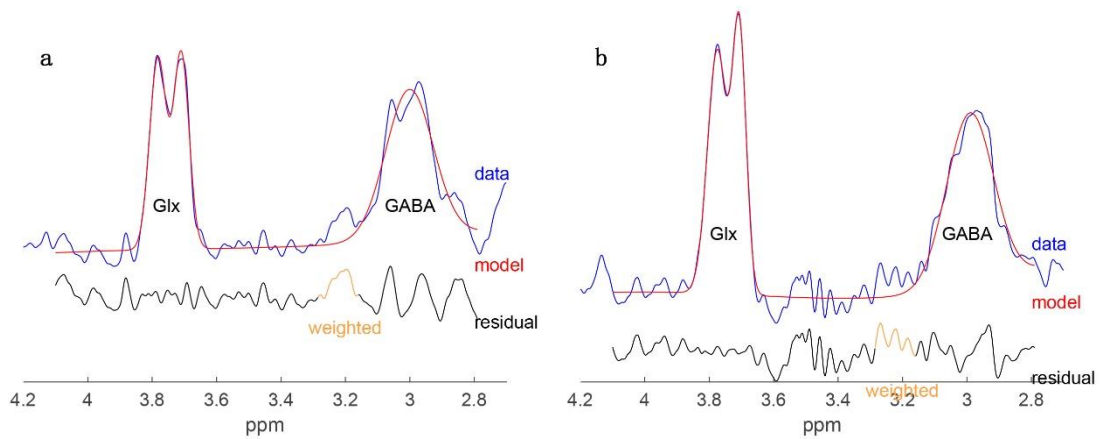


图 5 正常对照与耳鸣患者的示意波谱图

a: 正常对照的示意波谱图 ($GABA+/Cr=0.127$)；b: 耳鸣患者的示意波谱图 ($GABA+/Cr=0.107$)。

讨 论

耳鸣的量化及可能的病理生理学机制是耳鸣研究中的重要部分，第一部分已对耳鸣量化展开相关研究，进而本研究目的是探究 ACC 的 GABA 水平与耳鸣的相关性，为耳鸣病理生理学机制的研究探索可能的方向。第一部分研究验证了 TFI-CH，研究认为 TFI-CH 适合用于耳鸣患者的评估，因此在本研究中使用 TFI-CH，它可以从 8 个维度对耳鸣患者进行较为全面的评估，无需受试者完成多种量表。

在大多数情况下，包括随着年龄的增长和大多数疾病状态，Cr 含量波动不大，因此可以用作代谢物定量的内部参考标准^[26]。本研究对 GABA 水平进行了相对量化，并使用 GABA+/Cr 的比值进行分析。我们的研究排除了年龄和性别的差异，但没有考虑听力损失，因为以前的研究发现，听觉皮层 GABA 水平和 PTA 之间没有显著的相关性^[18]，事实上本研究也并未发现 ACC 的 GABA 水平与 PTA 之间存在显著的相关性。

Sedley 等^[18]也使用 MRS，他们将耳鸣患者左右初级听觉皮层的 GABA 水平与正常对照组进行了比较。在他们的研究中，与对照组相比，耳鸣患者组显示左侧听觉皮层（中位数，0.99 vs 1.08 mM/L）和右侧听觉皮层（中位数，1.12 vs 1.28 mM/L）的 GABA 水平降低。经过统计分析并排除控制异常值后，耳鸣患者组右侧听觉皮层 GABA 水平的降低仍然显著，左侧则不显著。最终他们认为耳鸣患者组右侧听觉皮层的 GABA 水平降低具有统计学意义。与他们使用水为参照物不同，本研究以 Cr 为参照物对 GABA 水平进行了相对量化，最终使用 GABA+与 Cr 的比值。本研究耳鸣患者组的平均 GABA+/Cr 比值为 0.106，正常对照组为 0.120。虽然本研究和从前的研究对 GABA 水平使用了不同参照物的量化方法，但我们得出了相同的结论，即耳鸣患者组与正常对照组相比，VOI 的 GABA 水平有所下降。GABA 是中枢神经系统中重要的抑制性神经递质，其缺乏可能是耳鸣中观察到的过度声音诱发^[27]和自发^[28]活动的基础。最近一项使用水杨酸盐诱导耳鸣的动物模型的研究发现，高剂量的水杨酸盐增加了 ACC 神经元的兴奋性，他们认为这可能是由于水杨酸盐介导的 GABA 抑制^[10]。抑制机制水平的降低导致耳鸣的自发神经活动增加，抑制机制的降低与 GABA 的降低有关^[11]。支持这一假设的证据包括耳鸣动物模型自发神经活动水平的增加以及系统地施用 GABA 激动剂治疗并具有一定的疗

效^[12]。

本研究还发现 ACC 的 GABA 水平和 TFI-CH 子量表之间存在相关性,即 ACC 中 GABA 的水平与 SL 子量表和 E 子量表呈负相关。这意味着 ACC 中 GABA 水平越低,患者的睡眠和情绪就越差。这也与我们的假设一致,我们首次验证了边缘系统神经改变与耳鸣之间的关系。众所周知,耳鸣患者会伴有某些不良情绪,如失眠、焦虑、抑郁等。研究发现,在睡眠时间较短的人群中,ACC 的 GABA 水平出现降低,但 GABA 在其中的作用机制尚不清楚,这可能是由于抑制丧失导致过度激活和高唤醒引起的^[29]。创伤后应激障碍患者 ACC 的 GABA 水平降低与睡眠障碍有关,患者使用 GABA 类药物的增加可能会改善睡眠症状并有助于整体预后^[30]。扣带皮层的活动在耳鸣紊乱期间增加^{[31][32]}。上述研究均证明 ACC 的异常活动可导致异常的情绪行为,并可能导致耳鸣引起的抑郁症状和负面情绪^[33],而 ACC 的异常活动可能与 GABA 水平的变化有关。本研究发现 ACC 的 GABA 水平与耳鸣病程之间没有显著的相关性,也没有相关文献报道耳鸣病程与 GABA 水平之间的某种关系,唯一与我们类似的研究也没有发现两者之间的联系^[18]。根据本研究目前的结果,ACC 中 GABA 水平的降低可能是耳鸣病理生理学机制的积极力量,即 ACC 中 GABA 水平的降低消除了必要的抑制,从而增强 ACC 神经活动进而引起耳鸣。

第一部分验证 TFI-CH 时,39 名受试者接受了 rTMS 治疗,研究人员已对治疗后有主观疗效,愿意接受第二次 MRS 扫描的受试者进行了再次扫描,但由于受试者对二次扫描的配合度较差,目前研究收集的数据量难以进行统计学分析。因此未来的研究方向包括继续对 rTMS 治疗后有主观疗效且有意愿的患者进行二次 MRS 扫描,探究可能的耳鸣治疗机制,若治疗后有疗效的患者 ACC 的 GABA 水平出现了上升,可进一步佐证我们的猜想,即 GABA 水平的降低与耳鸣的发生有关,为耳鸣的病理生理学机制探索提供方向。

本研究尚存在不足,需要更大的样本量来检验这个假设。另外,在这项研究中我们没有纳入有情绪障碍但没有耳鸣的患者,否则可以明确 ACC 的低 GABA 水平究竟是耳鸣引起的还是情绪引起的,这会更有助于解释耳鸣的机制,是我们需要改进的地方。目前,MRS 技术无法测量 ACC 的单个子区域,ACC 的子区域如喙侧 ACC 是否在其中发挥主导作用是不明确的,进一步缩小 VOI 有助于更精准地帮

助探究耳鸣病理生理学机制及治疗。

本研究的结论与我们的假设和过去的研究基本一致，本研究证明了 GABA 在耳鸣的发生和发展中起着重要作用，而选择 ACC 作为 VOI，也证明了边缘系统在耳鸣中起着重要作用。

总 结

本研究首次发现了边缘系统特定区域即 ACC 的 GABA 水平较正常人降低，这提示 GABA 及边缘系统可能在耳鸣的病理生理学机制中起着重要的作用及 MRS 技术在耳鸣机制的探索中有良好的应用前景。在今后的研究中，我们需要对耳鸣患者进行更详细的分组，如伴或不伴情绪障碍；还可以考虑进一步缩小 VOI 为未来耳鸣的病理生理学机制探究及治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Moller AR. Textbook of Tinnitus Introduction. Textbook of Tinnitus. Springer.2011:3-7.
- [2] Fackrell K, Hall DA, Barry JG, Hoare DJ. Psychometric properties of the Tinnitus Functional Index (TFI): Assessment in a UK research volunteer population. Hear Res. 2016;335:220-235.
- [3] Plewnia C. Brain stimulation: new vistas for the exploration and treatment of tinnitus. CNS Neurosci Ther. 2011;17(5):449-461.
- [4] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(20):8075-8080.
- [5] Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. Lancet Neurol. 2013;12(9):920-930.
- [6] 范欣、宋昱、马芙蓉. 浅谈扣带回生理功能及其在耳鸣发生中的作用. 临床耳鼻喉头颈外科杂志, 2020, 34(12):4.
- [7] Chen YC, Liu S, Lv H, et al. Abnormal Resting-State Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Unilateral Chronic Tinnitus Patients. Front Neurosci. 2018;12:9.
- [8] De Ridder D, Vanneste S, Weisz N, et al. An integrative model of auditory

- phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:16-32.
- [9] Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, et al. Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. *Brain Res.* 2012;1485:10-21.
- [10] Fan X, Song Y, Du Y, et al. Participation of the Anterior Cingulate Cortex in Sodium Salicylate-induced Tinnitus. *Otol Neurotol.* 2021;42(8):e1134-e1142.
- [11] Farhadi M, Salem MM, Asghari A, Daneshi A, Mirsalehi M, Mahmoudian S. Impact of Acamprosate on Chronic Tinnitus: A Randomized-Controlled Trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129(11):1110-1119.
- [12] Chang L, Cloak CC, Ernst T. Magnetic resonance spectroscopy studies of GABA in neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 3:7-14.
- [13] Brozoski T, Odintsov B, Bauer C. Gamma-aminobutyric acid and glutamic acid levels in the auditory pathway of rats with chronic tinnitus: a direct determination using high resolution point-resolved proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$). *Front Syst Neurosci.* 2012;6:9.
- [14] Middleton JW, Kiritani T, Pedersen C, Turner JG, Shepherd GM, Tzounopoulos T. Mice with behavioral evidence of tinnitus exhibit dorsal cochlear nucleus hyperactivity because of decreased GABAergic inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(18):7601-7606.
- [15] Llano DA, Turner J, Caspary DM. Diminished cortical inhibition in an aging mouse model of chronic tinnitus. *J Neurosci.* 2012;32(46):16141-16148.
- [16] Butt S, Ashraf F, Porter LA, Zhang H. Sodium salicylate reduces the level of GABA_B receptors in the rat's inferior colliculus. *Neuroscience.* 2016;316:41-52.
- [17] Brozoski TJ, Spires TJ, Bauer CA. Vigabatrin, a GABA transaminase inhibitor, reversibly eliminates tinnitus in an animal model. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2007;8(1):105-118.
- [18] Sedley W, Parikh J, Edden RA, Tait V, Blamire A, Griffiths TD. Human Auditory Cortex Neurochemistry Reflects the Presence and Severity of Tinnitus. *J Neurosci.* 2015;35(44):14822-14828.
- [19] Cacace AT, Silver SM. Applications of magnetic resonance spectroscopy to

- tinnitus research: initial data, current issues, and future perspectives. *Prog Brain Res.* 2007;166:71-81.
- [20] Puts NA, Edden RA. In vivo magnetic resonance spectroscopy of GABA: a methodological review. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc.* 2012;60:29-41
- [21] Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes research and clinical practice.* 2000;47(2):123-128.
- [22] Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Medicina clinica.* 2017;149(10):441-448.
- [23] Stewart WF, Ricci JA, Chee E, et al. Lost productive time and costs due to diabetes and diabetic neuropathic pain in the US workforce. *Journal of occupational and environmental medicine.* 2007;49(6):672-679.
- [24] Bogner W, Gruber S, Doelken M, et al. In vivo quantification of intracerebral GABA by single-voxel (1)H-MRS-How reproducible are the results?. *Eur J Radiol.* 2010;73(3):526-531.
- [25] Ritzwoller DP, Ellis JL, Korner EJ, Hartsfield CL, Sadosky A. Comorbidities, healthcare service utilization and costs for patients identified with painful DPN in a managed-care setting. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(6):1319-1328.
- [26] Mullins PG, McGonigle DJ, O'Gorman RL, et al. Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA. *Neuroimage.* 2014;86:43-52.
- [27] Gu JW, Halpin CF, Nam EC, Levine RA, Melcher JR. Tinnitus, diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity. *J Neurophysiol.* 2010;104(6):3361-3370.
- [28] Adjajian P, Sereda M, Zobay O, Hall DA, Palmer AR. Neuromagnetic indicators of tinnitus and tinnitus masking in patients with and without hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2012;13(5):715-731.
- [29] Park S, Kang I, Edden RAE, Namgung E, Kim J, Kim J. Shorter sleep duration is associated with lower GABA levels in the anterior cingulate cortex. *Sleep Med.* 2020;71:1-7.
- [30] Sheth C, Prescott AP, Legarreta M, Renshaw PF, McGlade E, Yurgelun-Todd D. Reduced gamma-aminobutyric acid (GABA) and glutamine in the anterior

- cingulate cortex (ACC) of veterans exposed to trauma. *J Affect Disord.* 2019;248:166-174.
- [31] Vanneste S, Plazier M, der Loo Ev, de Heyning PV, Congedo M, De Ridder D. The neural correlates of tinnitus-related distress. *Neuroimage.* 2010;52(2):470-480.
- [32] Vanneste S, De Ridder D. Brain areas controlling heart rate variability in tinnitus and tinnitus-related distress. *PLoS One.* 2013;8(3):e59728.
- [33] Joos K, Vanneste S, De Ridder D. Disentangling depression and distress networks in the tinnitus brain. *PLoS One.* 2012;7(7):e40544.

综述

耳鸣神经机制的多模态磁共振成像研究进展

中文摘要

耳鸣是临床中常见的耳科疾病，其发病率较高，且严重者易引起焦虑、抑郁、睡眠障碍等不良情绪，耳鸣的治疗也始终是临床工作中的难点，因其病理生理学机制不明。而随着科学技术的发展，多模态磁共振成像逐渐被用于耳鸣病理生理学机制的研究，使我们更加全面地认识耳鸣。在这里，我们对既往利用多模态磁共振成像对耳鸣神经机制的研究进行综述，结果表明了耳鸣患者存在中枢听觉系统及边缘系统的神经网络改变。耳鸣的神经机制是一个涉及多个网络的复杂调控机制，未来的研究需要更准确地研究这些神经网络进而进一步揭示耳鸣的病理生理学机制。

关键词： 耳鸣；多模态磁共振成像；神经机制；中枢听觉系统；边缘系统

Abstract

Tinnitus is a common clinical ear disease with a high incidence, and in severe cases, it is easy to cause anxiety, depression, sleep disorders and other adverse emotions. The treatment of tinnitus has always been a difficulty in clinical work, because its pathophysiological mechanism is unknown. With the development of science and technology, multi-modality magnetic resonance imaging is gradually used to study the pathophysiological mechanism of tinnitus, which enables us to have a more comprehensive understanding of tinnitus. Here, we review the previous studies on the neural mechanism of tinnitus using multi-modality magnetic resonance imaging. The results show that there are neural network changes in the central auditory system and limbic system in tinnitus patients. The neural mechanism of tinnitus is a complex regulatory mechanism involving multiple networks. Future studies need to more accurately study these neural networks and further reveal the pathophysiological mechanism of tinnitus.

Keywords : Tinnitus; Multi-modality magnetic resonance imaging; Neuromechanism; Central auditory system; Limbic system

耳鸣是指在没有外界声音刺激的情况下出现的一种幻听。耳鸣是耳鼻咽喉科的常见疾病，成年人的发病率约为 10%-15%^[1]，而老年人的发病率约为 32%^[2]。国内的研究报告显示，10%的人体验过耳鸣，他们中有 5%选择就医，2%自觉耳鸣对生活、工作社交以及睡眠产生了严重的影响，甚至 0.5%的人因严重耳鸣导致接近残疾^[3]。

耳鸣可被分为搏动性耳鸣和非搏动性耳鸣。搏动性耳鸣通常与患者的心跳同步，可能是主观的（只有患者自己能听到），也可能是客观的（患者和用听诊器听诊的检查者都能听到）^[4]，非搏动性耳鸣是主观的^[5]。与搏动性耳鸣的发病率相比，非搏动性耳鸣的发病率是高的^[5]。搏动性耳鸣的病因可为血管性或肌源性，CT、MRI 等影像学方法可以对此进行诊断^[6]。原发性非搏动性耳鸣没有明确的病因，危险因素包括年龄增加、噪音暴露、高血压和焦虑^[7]。而继发性非搏动性耳鸣是一种潜在疾病的症状，这些潜在疾病包括中耳疾病、梅尼埃病和听神经瘤等。

临床上所指的耳鸣通常是非搏动性耳鸣，现在对于耳鸣的治疗以药物治疗最为常见，其次还有一些其他的疗法，如声音疗法，重复经颅磁刺激治疗等。这些疗法取得的疗效都是有限的，耳鸣的治疗是耳科学的一大难题。研究耳鸣的病理生理学机制则会一定程度上协助耳鸣的治疗。

耳鸣的早期研究主要聚焦在听觉通路上，人们一直认为环境噪声过度暴露或耳蜗损伤导致的耳蜗功能障碍是耳鸣的触发因素^[8]。但也有研究表明，许多患者在耳蜗的病变完全恢复后耳鸣仍然存在^[9]。目前较为普遍的认知是病变最先发生在耳蜗，中枢表现则在后期出现^[10]。因此越来越多的研究转向了大脑的中枢神经系统。

关于耳鸣发生的中枢机制有几种假说，第一种假说认为耳鸣是由中枢神经可塑性改变引起的^[11,12]，Møller^[13]认为耳鸣是中枢神经系统的重塑激活引起的，神经重塑还可以通过改变神经信息处理以及信息通路重建，进而引起感觉系统症状，并引起情感症状产生（如焦虑及抑郁等），这就可以解释为什么耳鸣患者通常伴有程度不一的不良心理反应。也有研究认为导致耳鸣中枢神经变化的细胞机制为抑制性神经传递的下调，如 γ -氨基丁酸（*gamma-aminobutyric acid*, GABA），并运用动物实验证明了这一点^[14]。第二种假说为噪声消除机制^[10,15]，即当噪音（耳鸣）消除系统无法抑制听觉皮质变化产生的耳鸣信号时，患者便会意识到耳鸣。而腹内侧前额叶皮质（*ventromedial prefrontal cortex*, vmPFC）一直被认为是噪声消除系统

的核心区域之一^[10]，慢性耳鸣患者的结构^[16]和功能^[17]成像研究证实了这一点。目前，耳鸣的研究越来越多地倾向于耳鸣是一个多系统问题，涉及到记忆、情绪、注意力和控制网络等。这些因素共同促进了耳鸣声音知觉及相关特征的发生发展^[18,19,20]。尽管对于耳鸣机制的研究有很多，但它确切的病理生理学机制仍然是未知的。

1. 多模态磁共振成像技术

近些年，快速发展的神经影像学技术使得耳鸣的无创影像学研究迈向了更高的台阶。这其中就包括了多模态磁共振成像技术，多模态磁共振成像技术包括了功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）、磁共振波谱（magnetic resonance spectroscopy, MRS）、扩散张量成像（diffusion tensor imaging, DTI）以及结构性磁共振成像（structure magnetic resonance imaging, sMRI）等。功能磁共振成像仅指血氧水平依赖性功能磁共振成像（blood oxygen level-dependent fMRI, BOLD-fMRI），这是中枢神经功能研究方法中目前应用最为广泛的。fMRI 通过磁共振信号的变化从而反映血氧饱和度及血流量，进而提供大脑功能影像，并且它不具有放射性，对患者没有明显的危害。fMRI 可分为任务态 MRI 及静息态 fMRI（rest-state fMRI, rs-fMRI）。MRS 可无创性地对人类大脑进行神经化学测量，如测量 GABA 水平。DTI 可以定量地评价脑白质（white matter, WM）的各向异性，进而能够观察和跟踪 WM 纤维束。sMRI 包括基于体素的形态测量学（voxel-based morphometry, VBM）及基于皮层的形态测量学（surface-based morphometry, SBM），可以运用上述方法分析全脑或局部灰白质体积的改变，从宏观角度探究耳鸣对大脑结构的影响。结合两种或两种以上的功能磁共振成像工具可以帮助从多个角度全面分析神经病变^[21]。多模态磁共振技术具有全面性，对于耳鸣的神经机制研究具有良好的应用前景。

越来越多的研究利用磁共振成像技术发现了耳鸣患者中枢听觉系统（central auditory system, CAS）及其他与听觉系统无关的系统中的变化^[22]，为了更好地了解耳鸣的神经机制，本文对近些年来发表的有关耳鸣神经影像机制的多模态磁共振成像研究进行了综述。

2. 多模态磁共振成像研究中的耳鸣与中枢听觉系统

耳鸣患者听觉通路中的重要结构，如耳蜗核、外丘、下丘核、内侧膝状体和听

觉皮质，可能在耳鸣的发生中起作用^[23]，这表明最初的耳鸣信号是由中枢听觉通路中的过度活动产生的^[10]。

Mao 等^[24]应用任务态 MRI，对 7 名耳鸣患者及 15 名健康受试者使用 1000Hz 的纯音刺激，发现健康对照组颞叶明显激活，且当单侧受到刺激时，对侧听觉皮层的激活体积和信号强度大于同侧听觉皮层，而 7 例耳鸣患者的激活体积和信号强度变化很大，没有明显的规律。Kris 等^[25]对 24 名正常受试者、16 例没有耳鸣的听力损失者及 31 例有耳鸣的听力损失者应用 VBM，最终发现，与没有耳鸣的听力损失者及正常受试者相比，耳鸣患者左初级听觉皮质灰质 (grey matter, GM) 增加。Anthony 等^[26]利用 rs-fMRI 对单侧耳鸣患者及健康对照组之间的大脑区域同质性 (regional homogeneity, ReHo) 进行研究，发现耳鸣侧对侧初级听觉皮层的 ReHo 减少，耳鸣侧的次级听觉区域，如边缘上回和角回的 ReHo 增加。Smits 等^[27]运用了 rs-fMRI 发现，左侧耳鸣的患者出现了初级听觉皮质的活动增强，而右侧耳鸣的患者则出现了次级听觉皮质的活动增强，双侧耳鸣的患者则发现了初级及次级听觉皮质的活动均增强。有研究发现，次级听觉区域可能更易受到间歇性反馈调整的影响^[28]，这可能与耳鸣的次级听觉区域的补偿机制有关。Brozoski 等^[14]使用 MRS 技术发现，噪声诱导的耳鸣动物模型与正常对照相比，耳鸣动物模型的内侧膝状体 (medial geniculate body, MGB) 中 GABA 水平降低，他们认为导致耳鸣中枢神经变化的细胞机制为抑制性神经传递 (如 GABA) 的下调。而 Sedley 等^[29]对 14 名耳鸣患者及 14 名正常对照使用 MRS 技术，这是我们所能查到的第一次报道对耳鸣患者使用 MRS 技术检测 GABA 的研究，他们发现，无论耳鸣的侧别，耳鸣患者右侧听觉皮质的 GABA 水平较正常对照显著降低，而 GABA 水平的降低与听力损失无关。GABA 缺乏可能是过度声音诱发^[30]和自发^[31]活动的基础。Sedley 等^[29]认为除了增强皮质对声音或自发皮质下活动的反应外，听觉皮质中的 GABA 缺乏还可能以其他方式起作用，这是需要进一步探索的。一项 DTI 研究显示^[32]，耳鸣患者内侧颞横回和下丘附近的白质完整性增加。

以上研究均表明，与正常对照相比，CAS 出现的异常改变与耳鸣之间存在一定的联系。但其他学者也有相反的观点，例如，Davies 等^[33]对 12 例耳鸣患者进行研究，他们发现，慢性耳鸣患者与正常对照组之间的听觉皮质功能连接 (functional connectivity, FC) 没有明显的差异，此结果表明听觉网络的连接并没有因为耳鸣的

出现而发生改变。他们还发现，大脑中与注意力及情绪处理相关的区域的 FC 发生变化只出现在了因耳鸣而产生不良情绪的患者中。Guinchard 等的研究也并未发现耳鸣患者听觉皮层出现显著的异常活动^[34]。不同的结果可能是由许多因素引起的，例如耳鸣侧别、听力水平、是否有不良情绪及其严重程度。

从上述研究来看，我们可以认为耳鸣的感知与 CAS 之间存在关联，但我们不能肯定耳鸣是否起源于 CAS。因此需要进行更多的研究来比较具有不同程度的耳鸣相关特征的亚组，以确认 CAS 在耳鸣中的作用机制。

我们都知道，听力损失对 CAS 与耳鸣相关的评估尤为重要。听力损失可以认为与 CAS 及外周听觉系统的损伤和/或功能障碍有关，前者是耳鸣病理生理学理论中的关键组成部分。一项研究将受试者分为 3 组，即听力损失伴有耳鸣的受试者、听力损失无耳鸣的受试者和听力正常但无耳鸣的受试者，他们试图将耳鸣的影响与听力损失的影响区分开来时发现，相比于耳鸣，听力损失引起的 WM 和 GM 改变更大^[35]。另一项研究发现^[23]，在伴或不伴耳鸣的听力损失患者中，他们的中枢神经系统具有不同的神经活动和功能变化。Melcher 等人^[36]进一步证明了听力损失会影响神经影像学结果。很显然，控制受试者的听力损失在耳鸣研究中至关重要，从上述研究中不难发现，在耳鸣神经网络的研究中，听力损失应该作为一个特别重要的因素来考虑。

3. 多模态磁共振成像研究中的耳鸣与边缘系统

边缘系统的重要组成包括，海马结构、海马旁回及内嗅区、齿状回、扣带回、乳头体以及杏仁核。耳鸣带来的困扰可以引起患者的不良情绪，如焦虑、抑郁、失眠等，边缘系统在人体的情绪活动及学习、记忆活动中都起着重要的作用。边缘结构的异常激活可能发生在耳鸣的早期阶段，并在整个耳鸣期间保持这种状态^[12]。

Zenke 等的研究要求耳鸣患者完成听觉辨别任务，而后发现边缘系统对耳鸣患者的大脑行为、耳鸣的可预测性及其行为影响都有显著影响^[37]。Wei 等^[38]对耳鸣患者及健康对照使用 SBM 发现，在声音治疗前，耳鸣患者组的右侧后扣带皮层的皮层厚度显著低于对照组；完成 24 周的声音治疗后，耳鸣患者组的右侧后扣带皮层的皮层厚度显著增加。他们还利用 VBM 发现^[39]，与健康对照组相比，耳鸣患者右侧海马旁回 GM 体积较小。Leaver 等^[40]发现，相对于正常受试者，耳鸣患者胼胝体及 vmPFC 的信号强度较低，且耳鸣患者的边缘系统存在异常活动。研究发现，

耳鸣患者边缘系统中的腹正中前额叶皮质与正常对照之间存在显著差异，这种差异和耳鸣患者的心理声学指标中的主观响度及耳鸣病程等呈现正相关^[41]。在此篇综述的开篇部分，我们简要地介绍了噪声消除机制这一耳鸣的可能机制，即噪声（耳鸣）消除系统未能抑制由听觉皮层变化产生的耳鸣信号时，患者便会意识到耳鸣^[10,15]。而此系统的核心区域之一为 vmPFC^[10]，现随着研究的开展，逐渐发现，前扣带回和岛叶也在其中发挥着作用^[40]。从上述的研究中我们不难看出，在耳鸣的发生发展过程中，边缘系统在其中扮演着重要角色。虽然耳鸣信号最初可能源于听觉系统的某些部分，但这些信号可能会被边缘系统阻断。而边缘系统损伤和由此导致的听觉-边缘相互作用效率低下可能会导致耳鸣^[10,22]。Chen 等^[42]应用 fMRI 对 26 例耳鸣患者及 23 名正常对照进行研究发现，耳鸣困扰与从杏仁核到听觉皮层的有效连接增强密切相关。Maudoux 等^[43]运用 rs-fMRI 发现，听觉皮层和左侧海马旁区域之间的功能连接性增加，且后扣带回/楔前叶区域的 β 值与 THI 评分之间存在显著的正相关。

边缘系统的重要组成部分包括了扣带回，耳鸣和不良情绪相互发展的过程中，扣带回等是情感表达的重要部位^[44]。一项研究对 28 名耳鸣患者和 31 名健康对照运用了 rs-fMRI 发现^[45]，与对照组相比，右侧额中回与双侧前扣带皮层（anterior cingulate cortex, ACC）和左侧中央前回的连接性降低。同样是运用 rs-fMRI^[46]，与健康对照组相比，耳鸣患者在多个脑网络中显示出 ACC 的 FC 模式被破坏，包括听觉皮层、前额叶皮层、视觉皮层和默认模式网络；耳鸣患者有起源于 ACC 至其他脑区的异常连接；耳鸣障碍问卷（tinnitus handicap questionnaires, THQ）得分与喙侧 ACC 和左楔前叶之间的 FC 增加呈正相关。fMRI 研究提示耳鸣患者的非听觉相关脑区如 ACC 被激活^[47]。研究提示，耳鸣和疼痛的感知有较多相同之处，在疼痛时对调节控制不愉快情绪的感知中 ACC 具有重要的作用^[22]。不难看出，扣带回在耳鸣与其诱发的不良情绪的发生发展中起着重要的作用，且扣带回的不同部位可能在耳鸣中发挥不同的效果。而在耳鸣发生发展过程中，明确扣带回与其他不同脑区之间的交互作用是具有挑战性的，耳鸣在与不良情绪相互发展的过程中扣带回所起的作用也是需要明确的。

许多耳鸣病理生理学模型提出，对耳鸣的负面或情绪反应可能导致该疾病成为慢性疾病^[48,49]，耳鸣患者受影响的区域与抑郁症或焦虑症患者的结构和功能发

现重叠^[50]。vmPFC 和腹侧纹状体这两个结构一直是深度脑刺激治疗重度抑郁症的目标区域^[51,52]，都被认为与其他区域和网络一起，在情绪障碍的神经基础中发挥重要作用^[53,54,55,56]。很少有关于耳鸣的神经影像研究充分评估情绪症状和/或招募足够广泛的痛苦程度的研究样本，有研究试图通过区分耳鸣相关的边缘解剖、功能和连通性的差异与伴随耳鸣的痛苦和抑郁的程度，以及它们与耳鸣本身独立于耳鸣痛苦的知觉特征的相关性来解决这个问题^[22]，且他们还在腹内侧额前皮质和腹侧纹状体中发现了与相关的差异，研究也已经证实了耳鸣患者腹内侧额前皮质的 GM 减少^[16,32,40,41]。但仍然无法从这些研究中确定解剖学上的差异是慢性耳鸣引起的，还是由于耳鸣患者压力、焦虑和/或抑郁水平的增加。研究还发现，无论耳鸣情况如何，抑郁/焦虑评分较高的参与者在耳鸣患者和对照组中的皮层都较薄^[16]，这与严重抑郁障碍患者的皮质厚度下降的研究相一致^[57,58]。最近的一项研究对 59 名慢性耳鸣患者（29 名合并精神疾病，30 名不合并精神疾病）、40 名健康对照和 26 名患有抑郁症或焦虑症但没有耳鸣的患者进行了 sMRI 扫描，主要发现了耳鸣患者的海马旁皮质 GM 的减少，他们确定精神共病是影响与耳鸣相关的 GM 改变的主要因素^[59]。

在目前的耳鸣模型中，海马旁皮质与幻觉感知持久性相关的记忆机制有关^[60]。人们认为，海马旁活动的持续增加会导致适应性功能障碍，从而抑制对耳鸣的适应并错误传递存储在海马中的听觉记忆^[61]。Laureano 等^[62]使用 fMRI 发现，与健康对照组相比，耳鸣患者左海马旁回及海马回的信号显著升高，他们认为，海马旁回是耳鸣相关记忆回路的一部分。Joos 等^[63]认为海马旁回与前扣带回及眶额皮质连接，有可能在耳鸣与记忆相关神经回路中起到重要甚至决定性的作用；且海马旁回和顶叶下外侧皮质之间存在 FC，这说明耳鸣患者的海马旁回也和不愉快的听觉信息有关。通过更新耳鸣的听觉记忆，海马体和杏仁核也可能在耳鸣持续中发挥作用^[64]。一项研究对耳鸣患者及正常对照应用 DTI 及 sMRI^[65]，发现杏仁核-海马体分数各向异性值与 THI 和视觉模拟量表分数之间存在负相关。而一项研究将周期性分析应用于 fMRI 数据^[66]，他们对耳鸣患者组及正常对照组两组之间 20 对最具有辨别力的感兴趣区域进行分析，提示与杏仁核相连的大脑区域对耳鸣患者组和正常对照组之间的差异贡献最大，他们认为一些耳鸣患者在习惯耳鸣后可能会减少杏仁核的激活，而另外一些耳鸣患者可能会因烦人的耳鸣声音而增加杏仁核的激

活。这些证据表明,当耳鸣的产生与大脑记忆的产生可能来源于同样的部位时,可能有助于恼人的耳鸣声音的持续。最近的一项研究对耳鸣患者及健康对照应用 rs-fMRI,他们使用图论分析探索两组的大脑网络的拓扑特征,发现慢性耳鸣患者,左侧海马、杏仁核的节点中心性显著增加^[67]。

一些观点认为耳鸣信号处于注意力控制之下^[68],而有人使用注意力和认知策略来减轻耳鸣对患者的影响^[69]。注意网络可分为背侧注意网络和腹侧注意网络,而额叶则是注意网络的重要组成部分。Burton 等^[70]对耳鸣患者的注意力网络进行了研究,他们发现耳鸣患者的明显 FC 出现在右侧额中回、额下回和左侧额下回之间,他们认为在恼人的耳鸣中,听觉皮层的活动与视觉、注意力和控制网络之间存在分离。这些网络之间连通性的相互负相关可能反映了一种机制,即降低幻觉噪声的显著性并将注意力引导到非听觉事件上。Wei 等^[71]运用 fMRI 发现,慢性耳鸣患者的额上回辅助运动区和内侧部分之间的动态功能连接时间变异性更高。Husain 等^[72]利用 fMRI 对三组受试者进行了研究:双侧听力损失和耳鸣组、双侧听力损失无耳鸣组和正常听力无耳鸣组,最终发现背侧注意网络区域激活减少,这可能与听觉注意和短时记忆网络有关,并且他们认为这是耳鸣和听力损失在神经基础上的一个关键区别。这些研究表明,改善注意力系统的功能并减轻边缘区域、注意力和听觉系统之间的连通性可能是减少耳鸣和相关痛苦的有效疗法。

4. 总结

考虑到 MRI 扫描仪、序列参数、统计方法和研究中的其他方法学的可变性,神经影像学文献中与耳鸣相关的大脑区域可能会出现一些不一致。比如运用静息态和任务态 fMRI,由于对耳鸣声进行精准的匹配是具有很大的难度的,因此产生的结果也会有较大的误差。而 fMRI 目前仍然存在一定的不足,比如在处理时采用同样的方法提高信噪比而忽略了个体之间的差异,这也会对最终的结果产生影响。

结合以往的文献利用多模态磁共振技术对耳鸣神经机制的研究,我们不难发现耳鸣不仅仅是单一系统的病变引起的,听觉和非听觉系统均在耳鸣的发生发展中起着重要的作用。听觉系统的结构和功能受损可能导致了耳鸣的发生,但非听觉系统在耳鸣的持续感知中也有重要的作用,并且与一些耳鸣特征如耳鸣病程、严重程度、心理声学指标和耳鸣相关的痛苦有关。

未来的研究应该明确在耳鸣患者大脑非听觉区域发现的神经网络变化是导致

耳鸣的原因，还是耳鸣信号在这些网络中不断传输的结果。以及 CAS 在耳鸣中扮演的具体角色，明确 CAS 是否是耳鸣发生的起源。对于耳鸣的研究及治疗，现在常用的工具还有脑电图及重复经颅磁刺激，而多模态磁共振技术也无疑是探索耳鸣和类似精神障碍神经网络的有用工具。在未来的研究中应该将几种研究方法结合起来，寻找耳鸣治疗的新方向，为耳鸣的精准治疗提供理论支撑。即使耳鸣的病理生理学机制目前还是无法明确，但随着科学的进步、设备的发展，在未来，这一难题会取得突破。我们也将继续完善对耳鸣病理生理学的理解，以推进其治疗，并有望治愈。

参考文献

- [1] Henry JA, Reavis KM, Griest SE, et al. Tinnitus: An Epidemiologic Perspective. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;53(4):481-499.
- [2] Chang NC, Dai CY, Lin WY, et al. Prevalence of Persistent Tinnitus and Dizziness in an Elderly Population in Southern Taiwan. *J Int Adv Otol.* 2019;15(1):99-105.
- [3] 王洪田. 耳鸣的诊断治疗新进展. *实用医学杂志*, 2005, 21(2):3.
- [4] Cunnane MB. Imaging of Tinnitus. *Neuroimaging Clin N Am.* 2019;29(1):49-56.
- [5] Weissman JL, Hirsch BE. Imaging of tinnitus: a review. *Radiology.* 2000;216(2):342-349.
- [6] Pegge SAH, Steens SCA, Kunst HPM, Meijer FJA. Pulsatile Tinnitus: Differential Diagnosis and Radiological Work-Up. *Curr Radiol Rep.* 2017;5(1):5.
- [7] Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med.* 2010;123(8):711-718.
- [8] Shore SE, Wu C. Mechanisms of Noise-Induced Tinnitus: Insights from Cellular Studies. *Neuron.* 2019;103(1):8-20.
- [9] Pulec JL. Cochlear nerve section for intractable tinnitus. *Ear Nose Throat J.* 1995;74(7):468-476.
- [10] Rauschecker JP, Leaver AM, Mxhlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron.* 2010;66(6):819-826
- [11] Jinsheng,Z. Auditory cortex stimulation to suppress tinnitus: mechanisms and

- strategies. *Hear. Res.* 2013;295:38–57.
- [12] Kapolowicz MR, Thompson LT. Plasticity in Limbic Regions at Early Time Points in Experimental Models of Tinnitus. *Front Syst Neurosci.* 2020;13:88.
- [13] Møller AR. Neural Plasticity: For Good and Bad. *Progress of Theoretical Physics Supplement.* 2008;173(173):48-65
- [14] Brozoski T, Odintsov B, Bauer C. Gamma-aminobutyric acid and glutamic acid levels in the auditory pathway of rats with chronic tinnitus: a direct determination using high resolution point-resolved proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$). *Front Syst Neurosci.* 2012;6:9.
- [15] De Ridder D, Vanneste S, Menovsky T, Langguth B. Surgical brain modulation for tinnitus: the past, present and future. *J Neurosurg Sci.* 2012;56(4):323-340.
- [16] Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:21.
- [17] Seydell-Greenwald A, Leaver AM, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Functional MRI evidence for a role of ventral prefrontal cortex in tinnitus. *Brain Res.* 2012;1485:22-39.
- [18] 范欣、宋昱、马芙蓉. 浅谈扣带回生理功能及其在耳鸣发生中的作用. *临床耳鼻喉头颈外科杂志*, 2020, 34(12):4.
- [19] Pattyn T, Van Den Eede F, Vanneste S, et al. Tinnitus and anxiety disorders: A review. *Hear Res.* 2016;333:255-265.
- [20] Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, et al. Auditory resting-state network connectivity in tinnitus: a functional MRI study. *PLoS One.* 2012;7(5):e36222.
- [21] Yeo CJJ, Hutton GJ, Fung SH. Advanced neuroimaging in Balo's concentric sclerosis: MRI, MRS, DTI, and ASL perfusion imaging over 1 year. *Radiol Case Rep.* 2018;13(5):1030-1035.
- [22] Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Rauschecker JP. Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. *Hear Res.* 2016;334:49-57.
- [23] Boyen K, de Kleine E, van Dijk P, Langers DR. Tinnitus-related dissociation between cortical and subcortical neural activity in humans with mild to

- moderate sensorineural hearing loss. *Hear Res.* 2014;312:48-59.
- [24] Mao C L , Chen X M , Chen Z Q , et al. BOLD-fMRI study of auditory cortex in patients with tinnitus. *Journal of Otology*,2010,5(1):46-50.
- [25] Boyen K, Langers DR, de Kleine E, van Dijk P. Gray matter in the brain: differences associated with tinnitus and hearing loss. *Hear Res.* 2013;295:67-78.
- [26] Gentil A, Deverdun J, Menjot de Champfleur N, Puel JL, Le Bars E, Venail F. Alterations in Regional Homogeneity in Patients With Unilateral Chronic Tinnitus. *Trends Hear.* 2019,23,1-12
- [27] Smits M , Ridder DD , Kovacs S , et al. Lateralization of Signal Change in the Auditory Pathway in Patients with Lateralized Tinnitus Studied with Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). *Radiological Society of North America 2004 Scientific Assembly and Annual Meeting.* 2004.
- [28] Emmert K, Kopel R, Koush Y, et al. Continuous vs. intermittent neurofeedback to regulate auditory cortex activity of tinnitus patients using real-time fMRI - A pilot study. *Neuroimage Clin.* 2017;14:97-104.
- [29] Sedley W, Parikh J, Edden RA, Tait V, Blamire A, Griffiths TD. Human Auditory Cortex Neurochemistry Reflects the Presence and Severity of Tinnitus. *J Neurosci.* 2015;35(44):14822-14828.
- [30] Gu JW, Halpin CF, Nam EC, Levine RA, Melcher JR. Tinnitus, diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity. *J Neurophysiol*,2010,104:3361–3370.
- [31] Adjamian P, Sereda M, Zobay O, Hall DA, Palmer AR. Neuromagnetic indicators of tinnitus and tinnitus masking in patients with and without hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2012;13(5):715-731.
- [32] Seydell-Greenwald A, Raven EP, Leaver AM, Turesky TK, Rauschecker JP. Diffusion imaging of auditory and auditory-limbic connectivity in tinnitus: preliminary evidence and methodological challenges. *Neural Plast.* 2014;2014:145943.
- [33] Davies J, Gander PE, Andrews M, Hall DA. Auditory network connectivity in tinnitus patients: a resting-state fMRI study. *Int J Audiol.* 2014;53(3):192-198.
- [34] Guinchard AC, Ghazaleh N, Saenz M, et al. Study of tonotopic brain chan-

- ges with functional MRI and FDG-PET in a patient with unilateral objective cochlear tinnitus. *Hear Res.* 2016;341:232-239.
- [35] Husain FT, Medina RE, Davis CW, et al. Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study. *Brain Res.* 2011;1369:74-88.
- [36] Knudson IM, Levine RA. Subcallosal brain structure: correlation with hearing threshold at supra-clinical frequencies (>8 kHz), but not with tinnitus. *Hear Res.* 2013;295:79-86.
- [37] Zenke JK, Rahman S, Guo Q, Leung AWS, Gomaa NA. Central Processing in Tinnitus: fMRI Study Outlining Patterns of Activation Using an Auditory Discrimination Task in Normal Versus Tinnitus Patients. *Otol Neurotol.* 2021; 42(8):e1170-e1180.
- [38] Wei X, Lv H, Chen Q, et al. Cortical Thickness Alterations in Patients With Tinnitus Before and After Sound Therapy: A Surface-Based Morphometry Study. *Front Neurosci.* 2021;15:633364.
- [39] Wei X, Lv H, Chen Q, et al. Neuroanatomical Alterations in Patients With Tinnitus Before and After Sound Therapy: A Combined VBM and SCN Study. *Front Hum Neurosci.* 2021;14:607452.
- [40] Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron.* 2011;69(1):33-43.
- [41] Seydell-Greenwald A, Leaver AM, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Functional MRI evidence for a role of ventral prefrontal cortex in tinnitus. *Brain Res.* 2012;1485:22-39.
- [42] Chen YC, Xia W, Chen H, et al. Tinnitus distress is linked to enhanced resting-state functional connectivity from the limbic system to the auditory cortex. *Hum Brain Mapp.* 2017;38(5):2384-2397.
- [43] Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, et al. Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. *Brain Res.* 2012;1485:10-21.
- [44] Vanneste S, To WT, De Ridder D. Tinnitus and neuropathic pain share a common neural substrate in the form of specific brain connectivity and microstate profiles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;88:388-400.
- [45] Zhou GP, Shi XY, Wei HL, et al. Disrupted Intraregional Brain Activity and

- Functional Connectivity in Unilateral Acute Tinnitus Patients With Hearing Loss. *Front Neurosci.* 2019;13:1010.
- [46] Chen YC, Liu S, Lv H, et al. Abnormal Resting-State Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Unilateral Chronic Tinnitus Patients. *Front Neurosci.* 2018;12:9.
- [47] De Ridder D, Vanneste S, Weisz N, et al. An integrative model of auditory phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;44:16-32.
- [48] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(20):8075-8080.
- [49] Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990;8(4):221-254.
- [50] Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(4):305-315.
- [51] Lozano AM, Mayberg HS, Giacobbe P, Hamani C, Craddock RC, Kennedy SH. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry.* 2008;64(6):461-467.
- [52] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(2):368-377.
- [53] Bar M. A cognitive neuroscience hypothesis of mood and depression. *Trends Cogn Sci.* 2009;13(11):456-463.
- [54] Gotlib IH, Joormann J. Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:285-312.
- [55] Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn Sci.* 2012;16(1):61-71.
- [56] Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci.* 2007;10(9):1116-1124.
- [57] Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature.* 1997;386(6627):824-827.

- [58] Mayberg HS. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997;9(3):471-481.
- [59] Besteher B, Gaser C, Ivanšić D, Guntinas-Lichius O, Dobel C, Nenadić I. Chronic tinnitus and the limbic system: Reappraising brain structural effects of distress and affective symptoms. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101976.
- [60] Langguth B, Schecklmann M, Lehner A, et al. Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus. *Front Syst Neurosci*. 2012;6:15.
- [61] Vanneste S, van de Heyning P, De Ridder D. The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. *Eur J Neurosci*. 2011;34(5):718-731.
- [62] Laureano MR, Onishi ET, Bressan RA, et al. Memory networks in tinnitus: a functional brain image study. *PLoS One*. 2014;9(2):e87839.
- [63] Joos K, Vanneste S, De Ridder D. Disentangling depression and distress networks in the tinnitus brain. *PLoS One*. 2012;7(7):e40544.
- [64] Tavanai E, Mohammadkhani G. A different view on the link between tinnitus and cognition; is there a reciprocal link?. *Int J Neurosci*. 2018;128(12):1188-1198.
- [65] Gunbey HP, Gunbey E, Aslan K, Bulut T, Unal A, Incesu L. Limbic-Auditory Interactions of Tinnitus: An Evaluation Using Diffusion Tensor Imaging. *Clin Neuroradiol*. 2017;27(2):221-230.
- [66] Zimmerman BJ, Abraham I, Schmidt SA, Baryshnikov Y, Husain FT. Dissociating tinnitus patients from healthy controls using resting-state cyclicality analysis and clustering. *Netw Neurosci*. 2018;3(1):67-89.
- [67] Lan L, Chen YC, Shang S, et al. Topological features of limbic dysfunction in chronicity of tinnitus with intact hearing: New hypothesis for 'noise-cancellation' mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;113:110459.
- [68] Roberts LE, Husain FT, Eggermont JJ. Role of attention in the generation and modulation of tinnitus. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1754-1773.
- [69] Jastreboff PJ. Tinnitus retraining therapy. *Prog Brain Res*. 2007;166:415-423.
- [70] Burton H, Wineland A, Bhattacharya M, Nicklaus J, Garcia KS, Piccirillo J-F. Altered networks in bothersome tinnitus: a functional connectivity study.

BMC Neurosci. 2012;13:3.

[71] Wei Y, Zhang W, Li Y, et al. Acupuncture Treatment Decreased Temporal Variability of Dynamic Functional Connectivity in Chronic Tinnitus. *Front Neurosci.* 2022;15:737993.

[72] Husain FT, Pajor NM, Smith JF, et al. Discrimination task reveals differences in neural bases of tinnitus and hearing impairment. *PLoS One.* 2011;6(10):e26639.

中英文缩略对照表

缩略语	英文全称	中文名
TFI	Tinnitus Functional Index	耳鸣功能指数
I	Intrusive	侵扰性
SC	Sense of Control	控制感
C	Cognitive	认知
SL	Sleep	睡眠
A	Auditory	听觉
R	Relaxation	放松
Q	Quality of life	生活质量
E	Emotional	情绪
VAS	visual analog scale	视觉模拟量表
TFI-CH	Chinese Tinnitus Functional Index	中文版耳鸣功能指数
THI	Tinnitus Handicap Inventory	耳鸣障碍量表
PM	pitch matching	频率匹配
LM	loudness matching	响度匹配
PTA	pure tone audiometry	纯音听阈测试
HT	hearing threshold	耳鸣频率的纯音听阈
rTMS	repeated transcranial magnetic stimulation	重复经颅磁刺激
RMT	resting motor threshold	休息运动阈值
EMG	electromyography	肌电图
ICC	intraclass correlation	组内相关
fMRI	functional magnetic resonance imaging	功能磁共振成像
ACC	anterior cingulate cortex	前扣带回
FC	functional connectivity	功能连接
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ -氨基丁酸
MRS	magnetic resonance spectroscopy	磁共振波谱

缩略语	英文全称	中文名
MGB	medial geniculate body	内侧膝状体
MEGA-PRESS	Meshcher-Garwood point resolution spectroscopy	梅歇尔·加伍德点分辨光谱
TFE	turbo field echo	快速梯度回波
TR	repetition time	重复时间
TE	echo time	回波时间
FOV	field of view	视野
FA	flip angle	反转角
Cr	creatine	肌酸
VOI	volume of interest	感兴趣区域
CHESS	chemical shift selective	化学位移选择性饱和脉冲
GM	grey matter	灰质
WM	white matter	白质
CSF	cerebrospinal fluid	脑脊液
vmPFC	ventromedial prefrontal cortex	腹内侧额前皮质
DTI	diffusion tensor imaging	扩散张量成像
sMRI	structure magnetic resonance imaging	结构磁共振成像
BOLD-fMRI	blood oxygen level-dependent fMRI	血氧水平依赖性功能磁共振成像
rs-fMRI	rest-state fMRI	静息态 fMRI
VBM	voxel-based morphometry	基于体素的形态测量学
SBM	surface-based morphometry	基于皮层的形态测量学
CAS	central auditory system	中枢听觉系统
Reho	regional homogeneity	区域同质性

致 谢

毕业论文写到这里，已然接近尾声。我可以想起到平海路 899 号报到的我；想起在十梓街 188 号上班的我；也可以想起在十梓街 1 号上夜课的我。而后经年，这都会成为我的青春记忆。写到这里突然觉得青春好像要结束了，读了 20 年的书，随着这次毕业，我好像真的要告别校园，走向另一扇为我打开的大门。

回首来时路，我向我的导师刘济生老师表达我最诚挚的感谢。韩愈在《师说》中说过：师者，所以传道受业解惑也，感谢老师在这三年中对我的指导，无论是临床工作还是科研方向。于我而言，在成为一名合格的医生这条路上，我横冲直撞过，忐忑畏缩过，又或者热血汹涌过。而对于我的不足，老师从来都是温柔地指出，耐心为我讲述并纠正。感谢老师的包容与厚爱，纵使前路茫茫，人生海海，我当谨记老师的教诲。老师之名意为普济众生，悬壶济世、普济众生是医者的最高境界，老师一直在践行，而我亦步亦趋，跌跌撞撞向前，跟随着老师的步伐。我祝愿老师在往后的日子里平和从容，顺遂静好。

在这里，我还要感谢我的另一位老师——陶朵朵。陶老师已离开苏州，再见或许是下一刻又或是经年，但我仍然要向她表示我的感激之情。感谢陶老师在科研及论文撰写方面对我的指导，不厌其烦，细致入微。陶老师去往的城市也是一座我喜欢城市，曾经短暂地停留过，在那里我感受到了自由的惬意，城墙上的单车可以驱散烦恼，我祝愿陶老师往后的生活自在浪漫，有鲜花飞舞起。

年岁至此，读书已然二十载。感谢我的父母长久以来对我的支持及关心，谢谢你们成为我的后盾，让我有勇往直前的勇气。你们是第一次做父母，我觉得你们挺好，我也是第一次做女儿，那么往后的岁月让我试着也为你们遮风挡雨一起前行吧，走慢一点吧，这个世界很好。感谢我的舅舅、舅妈、伯父、伯母、哥哥、妹妹、奶奶、外婆对我的支持，即使在外求学，我也不会感觉到漂泊的孤单。最后，很想告诉我的爷爷和外公：你们看，我又要毕业了，即使你们不在了我也有在好好地长大。祝愿我的家人们平安健康，想得到的都拥有。

感谢科室上级老师对我临床工作的指导和帮助；感谢放射科的李勇刚教授对我研究课题的支持；感谢马文霞老师对我数据分析的指导；感谢我的师兄师姐师弟

师妹对我的帮助。人生山水有相逢，愿大家美满。

我还记得在本科被录取的时候，我问自己，我可以成为一名医生吗？时光荏苒，这是我踏上学医之路的第 8 年。在硕士研究生生涯的 3 年中，我遭受了两波新冠疫情。在 2020 年第一次遭受新冠疫情冲击时，我们没有办法按时回到自己的岗位，面临的是对未知的恐惧，医务工作者在疫情中起到了巨大的作用，他们不畏艰险，勇往直前，守护人民，在那一刻，我明白了医生的意义。而此时此刻，在我写这篇致谢时，苏州的这一轮新冠疫情并未结束，我们仍然要每天进行核酸检测，而与两年前不同的是，这一切都显得游刃有余，这得益于现代医学对新冠病毒的持续探索，它不再是未知的了，而是可控的，这也让我明白了医学之于普世众生的意义。

古语有云：为天地立心，为生民立命，为往圣继绝学，为万世开太平。青年是国家的未来，鲁迅先生说过：愿中国青年能够摆脱冷气，只是向上。不必听自暴自弃者流的话。能做事的做事，能发声的发声。有一分热，发一分光，就如萤火一般，也可以在黑暗里发一点光，不必等候炬火。此后如竟没有炬火，我便是唯一的光。下笔至此，心潮澎湃。心有所信，方能远行；学有所悟，而后笃行。愿我所学能为中华民族实现伟大复兴的征程贡献自己的微薄力量！

最后，我向本文的评阅老师表达我最衷心的感谢！

沈永骢

二〇二二年三月


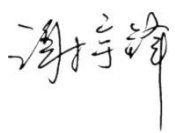

学位论文答辩委员会决议

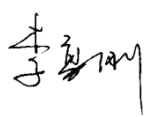
该论文通过收集耳鸣患者临床资料、对耳鸣患者及正常对照组应用磁共振MEGA-PRESS 波谱成像技术得出：(1) 中文版耳鸣功能指数可用于临床耳鸣的评估且适用于评估耳鸣患者治疗前后的相关变化，心理声学特征和耳鸣主观性量表相结合能更全面地评估耳鸣；(2) 耳鸣患者前扣带回中的 γ -氨基丁酸水平发生改变，且与睡眠和情绪障碍呈负相关，提示边缘系统特定区域的 γ -氨基丁酸代谢紊乱在耳鸣的病理生理学机制中发挥潜在的重要作用。

该论文选题具有一定的创新性，科研方法严谨，临床资料完整，统计学方法得当，结论明确，达到了预期的研究目标。论文书写规范、逻辑性强、语言流畅。该生在答辩时条理清晰，回答问题切题准确。

经论文答辩委员会讨论，并无记名投票，一致认为该论文已达到硕士研究生学位论文水平，同意通过论文答辩，建议苏州大学学位评定委员会授予沈永骢同学耳鼻咽喉科学硕士学位（专业型）。

答辩委员会主席（签名）：  秘书（签名）： 

委员（签名）： 、 、 

、 _____、 _____

2022 年 5 月 25 日