

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.04.003

【编者按】 耳鸣作为一种常见的听觉感知障碍,产生机制复杂。由于其主观特性,耳鸣长期以来缺乏客观、定量的评估手段,为临床诊断、疗效评价和科学研究带来巨大挑战。作为“十四·五”国家重点研发计划首席科学家,清华大学宫琴教授长期专注听觉检测、康复、认知工程研究30年,针对全球耳鸣治疗的中枢机制和康复理论技术空白,原创性提出并命名了基于自然音乐背景的个性化、精准、定量的耳鸣声治疗全新中枢机制理论:切迹掩蔽、补偿掩蔽和叠加掩蔽,攻克了高频耳鸣无疗效的国际难题。研发了首款集耳鸣检测和精准康复治疗于一体的便携式产品,实现了精准检测+针对性康复治疗+具有听力保护功能的耳鸣音乐疗法。曾获日内瓦国际发明金奖、全国发明金奖等奖项。本刊特邀宫琴等相关领域专家学者以“耳鸣研究”为主题,从电声学等角度介绍耳鸣研究前沿发展和临床应用,以期对耳鸣治疗康复行业人员构建科学认知体系,助力实现耳鸣的精准评估与个性化干预。

耳鸣长期声治疗康复标志物探究

Study on Rehabilitation Biomarkers for Long-term Sound Therapy in Tinnitus

宫琴¹ 陈欢² 王慧敏¹ 李欣³ 冀飞⁴ 杨华⁵ 伊海金³

GONG Qin, CHEN Huan, WANG Hui-min, LI Xin, JI Fei, YANG Hua, YI Hai-jin

【摘要】目的 探究个性化切迹掩蔽音乐疗法(tailor-made notched-masking music training, TNMMT)对主观性耳鸣长期治疗的有效性和客观定量的康复标志物,为客观定量评估耳鸣干预疗效提供科学依据。**方法** 采用多中心研究的方法,涵盖多家医疗机构的主观性耳鸣患者。收集耳鸣患者第0、2、4、8周的行为学、主观量表和静息态脑电数据。**结果** 主观性耳鸣患者经过8周TNMMT长期干预治疗后,耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI)、耳鸣功能指数量表(tinnitus functional index, TFI)、视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)量表评分显著降低($P<0.05$)。耳鸣阈上响度显著降低($P<0.05$)。第2、4、8周静息态脑电功率谱数据与治疗前第0周相比,Delta波的功率谱密度呈现显著差异($P<0.05$);此外,Theta波的功率谱在第0周与第2周、第0周与第8周也存在显著差异($P<0.05$)。按脑区进一步分析,受试者Delta波在额叶、左颞叶及顶叶区以及Theta波在左额叶、右颞叶和左中央区功率谱密度的变化显著($P<0.05$)。耳鸣量表与脑电功率谱的相关性分析结果显示,THI、TFI和VAS量表与Delta波的功率谱存在显著负相关。VAS_L评分与Delta波在右顶叶区呈现显著相关($P<0.05$),TFI与Delta波在左额叶区呈现显著相关($P<0.05$)。**结论** TNMMT在对主观性耳鸣长期干预治疗中有效,其干预过程中有神经可塑性现象的发生,Delta波功率谱密度与主观量表呈现相关性。

【关键词】 耳鸣;切迹掩蔽;个性化声治疗;主观量表;静息态脑电

【中图分类号】 R764.45

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4933(2025)04-0352-08

【Abstract】Objective To investigate the long-term efficacy of Tailor-made Notched-Masking Music Training (TNMMT) in treating subjective tinnitus and to identify objective quantitative biomarkers for rehabilitation, providing a scientific basis for objective evaluation of tinnitus and therapeutic outcomes. **Methods** A multicenter study involving subjective tinnitus patients was conducted. Behavioral data, subjective tinnitus scales, and resting-state electroencephalogram (EEG) data were collected at weeks 0, 2, 4, and 8 of TNMMT treatment. **Results** After 8 weeks of TNMMT intervention, subjective tinnitus patients showed significant reductions in Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Functional Index (TFI), and Visual Analogue Scale (VAS) scores ($P<0.05$). Over-threshold loudness of tinnitus also decreased significantly ($P<0.05$). Compared the baseline (week 0), resting-state EEG power spectra at weeks 2, 4, and 8 revealed significant differences in Delta wave power spectral density ($P<0.05$). Additionally, Theta wave power spectra exhibited significant differences between week 0 and weeks 2/8 ($P<0.05$). Regional analysis indicated significant changes in Delta wave power in the frontal, left temporal, and parietal lobes, as well as Theta wave power in the left frontal, right

基金项目:“十四·五”国家重点研发计划“诊疗装备与生物医用材料”耳鸣评估诊断治疗设备的研发及产业化(2023YFC2416200)

作者单位:1 清华大学生物医学工程学院 北京 100084

2 安徽工程大学电气工程学院 安徽 241000

3 北京清华长庚医院耳鼻咽喉头颈外科 北京 102218

4 解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部 北京 100039

5 北京协和医院 北京 100730

作者简介:宫琴 博士 副教授;研究方向:听觉系统的检测康复和认知工程

通讯作者:宫琴, E-mail: gongqin@mail.tsinghua.edu.cn

temporal, and left central regions. Correlation analysis demonstrated significant negative associations between THI, TFI, and VAS scores with Delta wave power. Specifically, VAS_L scores correlated significantly with Delta wave power in the right parietal lobe ($P < 0.05$), and TFI scores correlated with Delta power in the left frontal lobe ($P < 0.05$). **Conclusion** The TNMMT demonstrates efficacy in long-term intervention for subjective tinnitus, with neuroplasticity phenomena observed during the treatment. Significant correlations were identified between delta band power spectral density and subjective rating scales.

【Key words】 Tinnitus; Notched-masking; Tailor-made sound therapy; Subjective scale; Resting-state EEG

耳鸣是指在外无外界声源或电刺激的情况下,患者主观感知耳内或颅内的异常声音。临床症状常表现为嘶嘶声、嗡嗡声、尖叫铃声等,多伴有听力下降、睡眠障碍及抑郁等不良心理反应^[1]。流行病学调查显示,全球成人耳鸣的发病率约10%~15%^[2]。给患者带来严重影响的重度耳鸣患者占其中3%^[3]。

耳鸣分为客观性耳鸣和主观性耳鸣^[4]。客观性耳鸣因耳周或颅内存有声音传导至耳朵,这些声音可能由器质性病变引发,如常见的搏动性耳鸣。在相关病变消除后,客观性耳鸣通常会随之消失。主观性耳鸣是大脑神经活动的异常过激反应引发的^[5]。

耳鸣是一种复杂的疾病,是耳科三大难题之一,缺乏有效的治疗方案。临床针对慢性主观性耳鸣的治疗方法有药物、心理干预、外科手术、经颅磁刺激和声治疗等^[6]。2014年美国 and 欧洲等地相继发布耳鸣临床指南,声疗法被推荐作为治疗主观性耳鸣的首选方案^[7]。耳鸣的声疗法是通过刺激听觉通路并达到对耳鸣的抑制,逆转与耳鸣相关的神经可塑性变化^[8]。

个性化切迹音乐疗法(tailor-made notched music training, TMNMT)是Okamoto等^[9]于2010年提出的一种听觉皮层非侵入性神经调节技术^[10,11]。基于TMNMT的原理,宫琴等^[12]于2022年提出了一种个性化切迹掩蔽音乐疗法(tailor-made notched-masking music training, TNMMT),并首次在检测和治疗于一体的便携式耳鸣康复治疗仪上实现了这一技术^[13]。TNMMT是一种融合切迹和掩蔽的双机制共同作用的治疗方法,其原理是通过滤除以耳鸣频率为中心的一段频率范围内的信号,同时根据患者耳鸣情况,个性化增大切迹两侧频率范围内的信号强度,即在一定倍频程内,强度增加0、5、10 dB。该方法通过抑制切迹频率范围内对应的听觉皮层神经活动,同时激活耳鸣旁侧频率区域的听觉皮层神经活动,从而达到对缺口内神经元的直接定量侧向抑制效果。在本研究中使用的声疗法是切迹掩蔽(TNMMT)音乐疗法。

耳鸣康复效果的评估涉及三类特征参数。第一类特征参数是目前应用于临床进行耳鸣评估的主观量表评分,如耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI)^[14]、耳鸣功能指数量表(tinnitus functional index, TFI)^[15]以及涵盖耳鸣响度(visual analogue scale for loudness, VAS_L)和烦恼度(visual analogue scale for anxiety, VAS_A)的视

觉模拟评分量表等。第二类特征参数是耳鸣行为学指标,直接反映患者对耳鸣的感知特性,包括音调、响度、宽度、耳鸣处的听力阈值和残余抑制时间等。第三类特征参数是正在探索的客观定量的神经生理参数,通过这类可能揭示与耳鸣相关的大脑神经活动,如脑电活动(electroencephalography, EEG)等,实现对耳鸣及其康复效果的客观定量评估^[16]。

本研究旨在通过分析主观量表^[17]、行为学数据和脑电特征参数,探究采用TNMMT声疗法开展长期(8周)声治疗干预的有效性;探讨耳鸣康复过程中的康复标记物和生理机制,为优化主观性耳鸣的有效康复方案和疗效的客观定量评估提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 受试者

本研究纳入多家医院耳鼻喉科就诊的、符合入排标准、且主诉为主观性耳鸣的患者为研究对象。入选标准:(1)以主观性耳鸣为第一主诉或唯一主诉;(2)耳鸣侧别为单侧或双侧;(3)耳鸣频率范围0.125~8 kHz;(4)听力阈值不超过70 dB HL;(5)THI≥38分。排除标准:(1)伴有传导性听力损失或曾经历过中耳手术(如乳突切除术)的耳鸣患者;(2)耳部感染、药物/酒精滥用史;(3)搏动性耳鸣患者;(4)未按计划完成治疗及随访的患者;(5)研究者认为不符合条件的其他受试者。该研究得到了中国医学科学院北京协和医院(1-23PJ639)、中国人民解放军总医院(S2022-059-01)、清华大学医学院伦理委员会(THU01-20230119)、北京清华长庚医院伦理委员会(21441-0-02)批准。

1.2 听力检查及耳鸣评估

符合入排标准的受试者经过知情同意后纳入实验。被纳入实验的受试者均签署《知情同意书》。受试者首先在标准静音室进行纯音听阈测试,随后由专业医师询问并记录患者的耳鸣病史调查表(包括年龄、性别、耳鸣侧别、发病时间、诱发因素、听力情况、有无长期服用药物史以及近期情绪状态)。受试者还需完成耳鸣评估量表,包括THI、TFI和VAS,其中VAS评估的内容包括主观感知耳鸣响度(VAS_L)和烦恼度(VAS_A)。

1.3 耳鸣参数匹配治疗

受试者在标准静音室内进行耳鸣匹配治疗,使用无

锡清耳话声科技有限公司自主研发的便携式耳鸣康复治疗仪(QEHS-TI01)对患者的耳鸣参数进行匹配^[13],包括音调、响度和模式。本研究采用耳鸣康复治疗仪中的切迹掩蔽方案进行治疗。具体步骤:首先选择耳鸣模式。然后在125 Hz~8.0 kHz范围内采用常规耳鸣匹配法与受试者耳鸣的音调进行匹配。最后使用单耳音响平衡法检测耳鸣响度,要求受试者选择与自身耳鸣最接近的响度,从匹配的耳鸣频率阈值上调10 dB起始,逐步以1 dB为单位调整响度。测定耳鸣特征参数后,使用耳鸣康复治疗仪生成针对性个性化的切迹掩蔽音乐进行干预治疗。

1.4 实验流程

所有符合入组条件的受试者按照1.2节所述方案步骤进行听力检查及耳鸣评估,随后按照1.3节的方案步骤进行耳鸣参数匹配治疗。治疗开始后,每天对受试者的治疗情况进行跟踪并收集反馈,包括治疗时长和治疗次数。本实验要求受试者每天至少使用耳鸣康复治疗仪2小时,并提交治疗数据。治疗周期为8周,并在第0、2、4和8周进行复诊。复诊内容包括主观量表评估(THI、TFI、VAS_L、VAS_A)、行为学(耳鸣的频率、响度、耳鸣处听力阈值)和静息态脑电实验数据采集。

1.5 脑电数据预处理

1.5.1 预处理 首先将脑电信号降采样到256 Hz,并检查是否存在坏导,如发现坏导进行插值处理。本研究未发现任何坏导情况。接着,应用50 Hz陷波滤波对1~100 Hz带宽内信号进行滤波处理。随后,使用FastICA算法对EEG数据进行成分分解,以去除伪迹成分(如眨眼、肌肉紧张等),从而获到相对干净的脑电数据。最后,将脑电信号分割为2秒的片段,并手动检查是否存在伪迹,若有则删除相应片段。

1.5.2 功率谱密度 在完成脑电信号预处理后,使用(magnetoencephalography and electroencephalography, MNE)工具包的Multitapers方法计算脑电信号的功率谱密度(the power spectral density, PSD)。功率谱按照标准频段划分为7个频段:Delta(<4 Hz, δ)、Theta(4~8 Hz, θ)、Alpha(8~12 Hz, α)、Beta1(12~20 Hz, β_1)、Beta2(20~30 Hz, β_2)、Gamma1(30~65 Hz, γ_1)、Gamma2(65~100 Hz, γ_2)。

1.5.3 脑电特征提取 为扩展不同脑区的分析,本研究将电极分为9个簇。额叶(F1浅绿色;F2深绿色)、颞叶(T1浅蓝色;T2深蓝色)、中央区(C1粉色;C2橘色)、顶叶(P1浅棕色;P2深棕色)和枕叶(O1红色),如图1所示。

1.6 统计学方法

使用皮尔逊相关性分析评估2个连续变量之间的线性关系,采用 t 检验比较治疗过程中不同时段两组数据均值的显著性差异。在比较不同频段脑区功率谱密度时,采

用单因素方差分析和配对 t 检验分析组间差异,并对多重比较结果进行伪发现率(false discovery rate, FDR)矫正。

2 结果

2.1 耳鸣人口学分析

人口学特征包括性别、年龄、耳鸣病程、耳鸣侧别。本研究共纳入17名患者(26耳),其中男性耳鸣患者8名(47.1%),女性耳鸣患者9名(52.9%)。患者耳鸣侧别为左耳6例(35.3%),右耳2例(11.8%),双耳9例(52.9%)。平均年龄 50 ± 20.2 岁,平均耳鸣病程为 3.8 ± 4.0 年。

2.2 行为学数据

受试者低频耳鸣2耳(7.7%),中频耳鸣9耳(34.6%),高频耳鸣15耳(57.7%)。图2展示了受试者耳鸣阈上响度(over-threshold loudness, OTL)与频率的分布情况,显示受试者耳鸣频率主要集中在4~5 kHz,耳鸣阈上响度大多分布在10 dB附近。其中耳鸣阈上响度指的是耳鸣声音的实际响度与相应频率处听力阈值之间的差值,反映了耳鸣频率处的阈上响度。

图3展示了耳鸣阈上响度在不同治疗周期变化的散点图,随着治疗的持续进行,受试者的耳鸣阈上响度逐渐降低。在首诊第0周(橙色标注)的平均耳鸣阈上响度为 14.06 ± 8.39 dB,经过2周治疗(绿色标注)后,平均耳鸣阈上响度降至 9.33 ± 5.27 dB;4周治疗后(紫色标注),平均耳鸣阈上响度进一步下降至 7.43 ± 3.61 dB;经过8周治疗后(蓝色标注),平均耳鸣阈上响度下降为 4.73 ± 3.71 dB。图3结果显示,第0周与第2、4、8周之间,第2周与第8周之间的耳鸣阈上响度存在显著降低($P<0.05$)。经过8周干预治疗后,耳鸣阈上响度降低了9.33 dB,超过5 dB,证明TNMMT在长期干预治疗中的有效性。

2.3 主观量表数据

随着治疗的进行,受试者在THI、TFI、VAS_L、VAS_A主观量表上的得分持续下降。在本研究中,受试者治疗前(0W)的平均THI得分 47.59 ± 11.56 分,治疗2、4和8周后的平均得分分别下降至 38.47 ± 13.91 分、 37.36 ± 9.60 分和 23.20 ± 8.01 分。图4(a)展示了不同治疗周期THI得分的散点图。结果表明,THI得分在第0周与第2、4、8周之间,第2周与第8周、第4周与第8周之间均存在显著差异($P<0.05$)。受试者治疗前(0W)平均TFI得分为 117.12 ± 47.89 分,治疗2、4、8周后TFI得分分别下降至 88.07 ± 37.53 分、 82.43 ± 42.50 分、 55.87 ± 27.00 分。TFI分数的散点分布如图4(b)所示,在第0周与4、8周之间,以及第2周与第8周之间的TFI得分有显著差异($P<0.05$)。经过8周干预治疗,耳鸣量表THI和TFI得分分别降低了24.39分和61.07分,均超过其显效分数降低的标准(THI

降低20分,TFI降低20分),证明TNMMT在长期干预治疗中的有效性。

本研究受试治疗前(0W)的平均VAS_A得分为 5.53 ± 1.87 分,治疗2、4、8周后分别下降至 4.33 ± 1.84 分、 4.29 ± 1.82 分、 3.07 ± 1.16 分。VAS_A分数的散点图如图5(a)所示,第0周和第2周、第0周和第8周的VAS_A得分有显著差异($P < 0.05$)。同时,治疗前(0W)平均VAS_L得分为 5.76 ± 1.52 分,治疗第2、4、8周后分别下降至 4.29 ± 1.23 分、 4.29 ± 1.54 分、 3.47 ± 1.19 分。VAS_L分数的散点图如图5(b)所示,第0周与第2、4、8周的VAS_L得分有显著差异($P < 0.05$)。经过8周治疗,耳鸣量表VAS_A和VAS得分分别降低了2.46分和2.29分,VAS_A和VAS_L均超过了其显效分数降低标准(降低超过30%),证明TNMMT在长期干预治疗中的有效性。

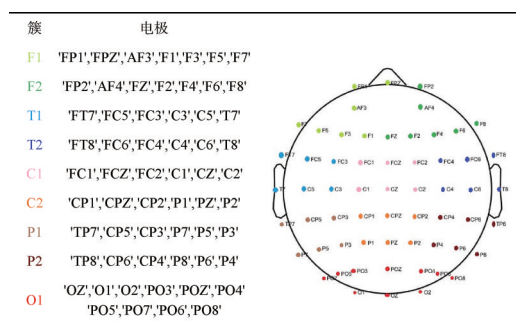


图1 电极分簇示意图

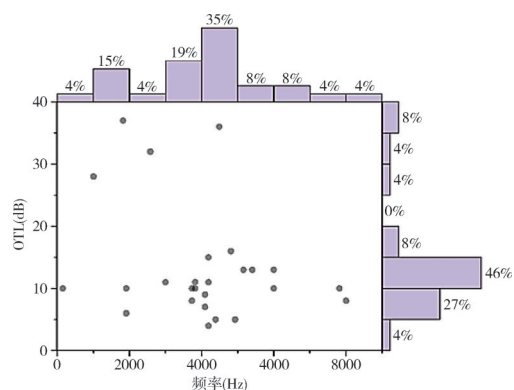


图2 耳鸣受试者的频率和阈上响度OTL分布情况

受试者在第0、2、4、8周的THI、TFI、VAS_L、VAS_A和耳鸣阈上响度的方差分析结果如表1所示。在治疗过程中,OTL与THI和VAS均呈正相关($P < 0.05$),相关性系数为0.37和0.28(图6)。

2.4 静息态脑电结果

2.4.1 全脑各频带功率谱密度 为深入探究TNMMT在长期干预过程中对中枢皮层的重塑作用,图7分析了治疗过程中第0、2、4、8周的静息态脑电在4个时间节点上全脑各频带功率谱密度的动态变化情况,在Delta和Theta

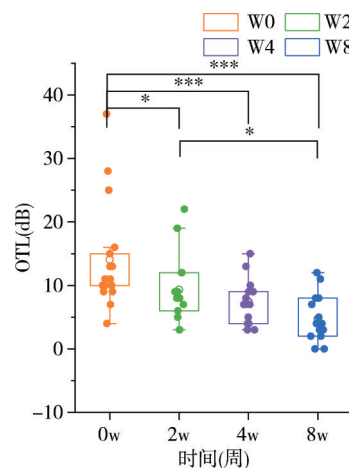


图3 不同治疗周期,耳鸣阈上响度的变化情况
注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$,下同

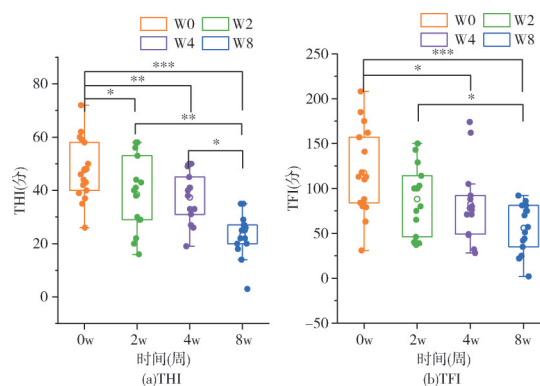


图4 不同治疗周期,(a) THI、(b) TFI的得分变化情况

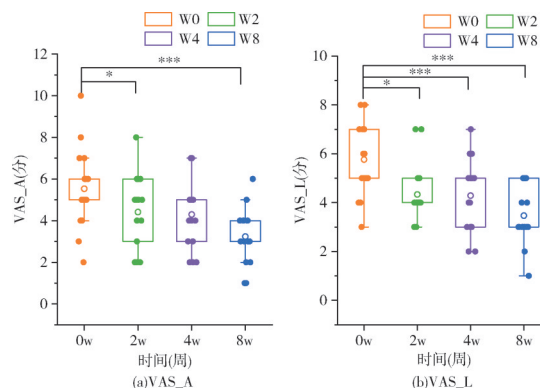


图5 不同治疗周期,(a) VAS_A、(b) VAS_L的变化情况

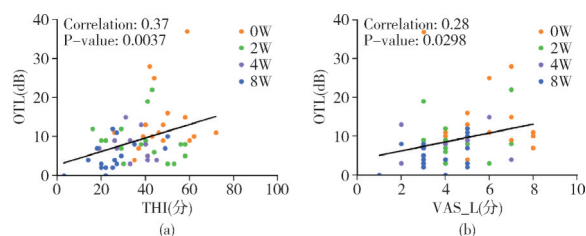


图6 (a)THI、(b)VAS_L和OTL的相关性分析

表1 行为数据、主观量表得分数值及方差分析

	0W	2W	4W	8W	P-value (0W&2W)	P-value (0W&4W)	P-value (0W&8W)
THI(分)	47.59(±11.56)	38.47(±13.36)	37.36(±9.6)	23.20(±8.01)	0.021*	0.009**	<0.001***
TFI(分)	117.12(±47.89)	88.07(±37.53)	82.43(±42.50)	55.87(±27.00)	0.066	0.010*	<0.001***
VAS_A(分)	5.53(±1.87)	4.33(±1.84)	4.29(±1.82)	3.07(±1.16)	0.034*	0.051	<0.001***
VAS_L(分)	5.76(±1.52)	4.33(±1.23)	4.29(±1.54)	3.47(±1.19)	0.011*	<0.001***	<0.001***
OTL(dB)	14.06(±8.39)	9.33(±5.27)	7.43(±3.61)	4.73(±3.71)	0.028*	<0.001***	<0.001***

* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$,下同

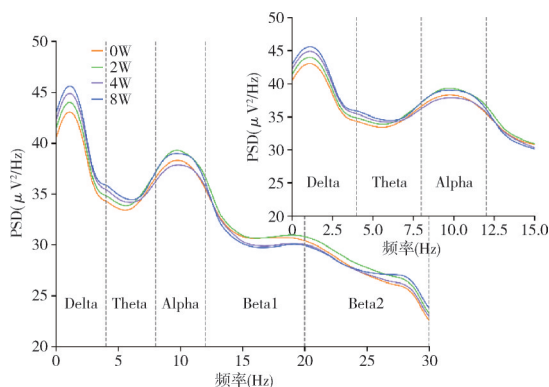


图7 4个时间节点上全脑功率谱密度的动态变化趋势

频波呈现明显变化趋势,如图7右上角插图所示。

如图8所示,在低频段(0~8 Hz),相较于第0周,所有受试者的功率谱密度PSD均值整体呈上升趋势,且随治疗的进行,在第2、4、8周呈现逐步上升趋势。对比治疗前(0W),Delta波的PSD在干预2周(0W & 2W, $P=0.040$)、4周(0W & 4W, $P=0.002$)和8周(0W & 8W, $P<0.001$)后,PSD均呈现显著增加。相较于治疗第2周(2W),Delta频段的PSD在治疗后第4周和8周也呈现显著增加($P<0.001$)。证明TNMMT治疗方案及参数在长期干预治疗中的有效性,治疗第4周与第8周(4W & 8W, $P=0.020$)差异性变小,表明在4~8周的治疗过程中,Delta波PSD变化开始减缓,治疗效果趋于稳定。

Theta波对比治疗前(0W),在治疗第2周和第8周也表现显著增加趋势($P<0.05$)。各频段在第0、2、4、8周PSD变化差异如表2所示。

2.4.2 脑特征提取 为深入探究各脑区在不同治疗时间节点功率谱的动态变化规律,本研究对各脑区的脑电信号进行分频段特征提取,使用单因素ANOVA方差分析

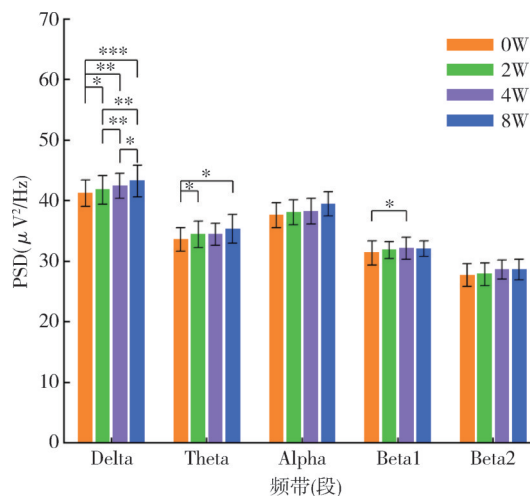


图8 TNMMT治疗的第0、2、4、8周,不同频段功率谱PSD均值

受试者在第0W、2W、4W和8W的PSD(9个簇×7个频段,共63个特征值)。结果显示,相较于第0W、在第2W、4W和8W的时间点上,受试者Delta-F1($P=0.002$)、Delta-F2($P=0.003$)、Delta-T1($P=0.002$)、Delta-P1($P=0.003$)、Delta-P2($P=0.006$)、Theta-F1($P=0.017$)、Theta-T2($P=0.002$)、Theta-C1($P=0.022$)的PSD能量呈现显著差异。通过事后多重比较,对各组均值差异的成对检验(表3),发现Delta频段PSD变化显著的脑区主要集中在额叶、左额叶及顶叶区域。其次是Theta频段的左额叶、右额叶和左中央区。图9展示了上述脑区的在第0W、2W、4W、8W的均值PSD。Delta-P2、Theta-T2在第0W和第2W的PSD能量呈显著性差异($P<0.05$), P 值分别为0.025和0.018。Delta频段(F2、T1、P1、P2)在第0W和第4W的PSD能量差异呈显著($P<0.05$)。在第0W和第8W,Delta频段(F1、

表2 所有受试者在第0W、2W、4W、8W分频段PSD

PSD($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$) Mean (Std)	0W	2W	4W	8W	P-value (0W&2W)	P-value (0W&4W)	P-value (0W&8W)
Delta	41.20(±1.55)	41.80(±1.44)	42.18(±1.40)	43.26(±1.17)	0.040*	0.002**	<0.001***
Theta	33.60(±1.96)	34.42(±2.16)	34.44(±1.77)	35.35(±1.57)	0.042*	0.076	0.011*
Alpha	37.56(±4.72)	38.03(±4.47)	37.93(±4.32)	39.45(±2.44)	0.442	0.291	0.311
Beta1	31.379(±2.40)	31.87(±2.43)	32.46(±2.75)	32.09(±1.69)	0.156	0.043*	0.398
Beta2	27.70(±2.34)	27.87(±2.60)	28.85(±3.02)	28.66(±1.58)	0.725	0.117	0.108

F2、T1、P1、P2)和Theta频段(F1、T2、C1)的PSD呈现显著差异($P<0.05$)。Delta-F2、Delta-T1、Delta-P1、Delta-P2的第0W与第4W、8W之间的PSD均呈现显著差异($P<0.05$)。

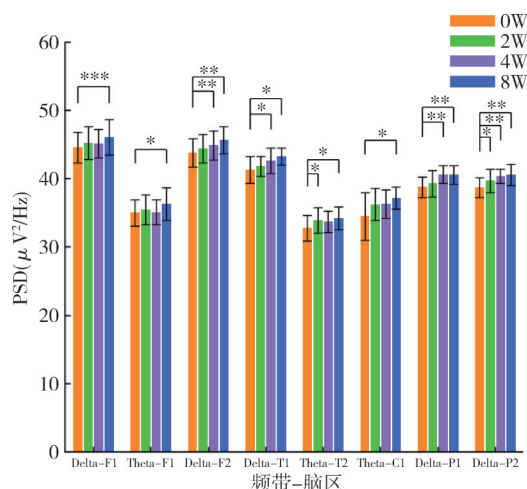


图9 分频段各脑区在第0W、2W、4W、8W的功率谱

2.5 行为学、主观量表与脑电数据相关性分析

2.2~2.4节的行为学、主观量表和脑电数据的多维度结果显示,在干预治疗的1~2个月内,患者耳鸣的阈上响度呈现持续显著降低。受试者量表评分(THI、TFI、VAS_A和VAS_L)指标在干预治疗的不同时间节点呈现持续显著降低趋势。脑电数据结果显示,Delta和Theta波PSD呈现持续显著变化。因此,综合分析行为学、主观量表和脑电数据三类参数间的相关性,以探究TNMMT在长期干预治疗中的疗效及耳鸣康复中的客观标志物。图10显示受试者在第0W、2W、4W、8W的耳鸣量表得分(THI、TFI、VAS_A、VAS_L)与Delta频段的功率谱呈现负相关,相关性系数分别为-0.25、-0.39、-0.26、-0.38。耳鸣量表得分(TFI、VAS_L)与Delta频段的功率谱呈现显著负相关($P=0.004$ 、 0.005)。此外,治疗过程中THI、TFI、VAS_A、VAS_L评分整体呈明显下降趋势,不但进一步证明TNMMT的有效干预,而且显示了Delta频段功率谱作为客观定量评估耳鸣疗效的潜力。

图11展示了17名患者治疗过程中THI评分变化与Delta频段脑区功率谱的相关性。治疗过程中THI评分仅与Delta频段的右顶叶有显著负相关($\text{corr}=-0.33$, $P=0.015$)。

图12展示了所有患者治疗过程中TFI评分和治疗过程中Delta频段各脑区功率谱的相关性,治疗过程中TFI得分情况与治疗过程中Delta频段的额叶、左颞叶和右顶叶PSD有相关性,其中与Delta频段的左颞叶相关性最强($\text{corr}=-0.38$, $P=0.005$),其次是与Delta频段的右颞叶($\text{corr}=-0.36$, $P=0.008$)。

图13展示了17名患者治疗过程中VAS_A评分变化与Delta频段脑区功率谱的相关性。治疗过程中VAS_A评分与治疗过程中Delta频段的左顶叶有显著负相关($\text{corr}=-0.33$, $P=0.015$)。

治疗过程中VAS_L评分和各个脑区的Delta和Theta频段功率谱的相关性如图14, VAS_L与Delta频段的额叶、右顶叶以及Theta频段的左额叶PSD有相关性,其中与Delta频段的右顶叶相关性最强($\text{corr}=-0.37$, $P=0.007$),其次是与Theta频段的左额叶($\text{corr}=-0.31$, $P=0.025$)。

综合分析表明,Delta频段的PSD与主观量表间的关联性更为紧密;Delta频段在额叶和右顶叶的PSD变化量与各主观量表变化量之间的相关性。这一发现为将Delta

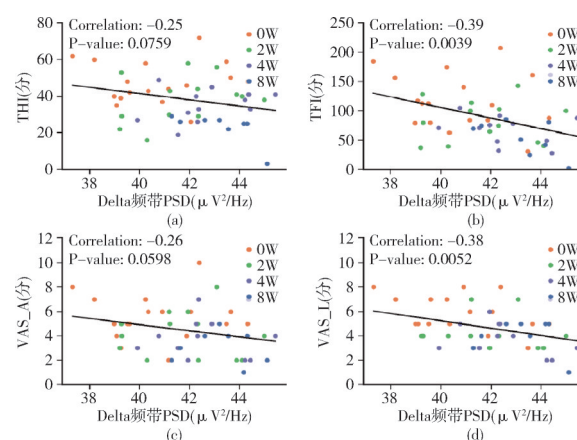


图10 治疗过程中(a)THI评分;(b)TFI评分;(c)VAS_A评分;(d)VAS_L评分与Delta频段PSD的相关性

表3 分脑区分频率的功率谱能量的方差分析

PSD($\mu\text{V}^2/\text{Hz}$)	0W	2W	4W	8W	P-value	P-value	P-value
Mean (Std)					(0W&2W)	(0W&4W)	(0W&8W)
Delta-F1	44.54(± 2.19)	45.19(± 2.40)	45.10(± 2.09)	46.04(± 2.57)	0.888	0.099	<0.001***
Delta-F2	43.74(± 2.06)	44.37(± 2.06)	44.87(± 2.12)	45.62(± 1.98)	0.053	0.008**	0.003**
Delta-T1	41.22(± 1.97)	41.79(± 1.43)	42.60(± 1.85)	43.25(± 1.25)	0.238	0.028*	0.014*
Delta-P1	38.75(± 1.51)	39.26(± 1.89)	40.57(± 1.31)	40.54(± 1.33)	0.427	0.004**	0.005**
Delta-P2	38.68(± 1.47)	39.67(± 1.72)	40.29(± 1.05)	40.53(± 1.60)	0.025*	0.007**	0.004**
Theta-F1	34.99(± 1.92)	35.44(± 2.20)	35.07(± 1.80)	36.27(± 2.37)	0.060	0.391	0.036*
Theta-T2	32.78(± 1.68)	33.87(± 1.86)	33.67(± 1.59)	34.20(± 1.69)	0.018*	0.108	0.013*
Theta-C1	34.48(± 3.49)	36.22(± 2.33)	36.17(± 2.09)	37.16(± 1.60)	0.129	0.187	0.021*

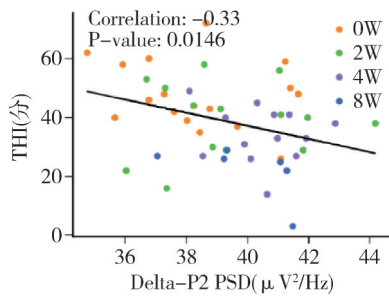


图 11 治疗过程中THI评分与治疗前后Delta频段不同脑区PSD的相关性

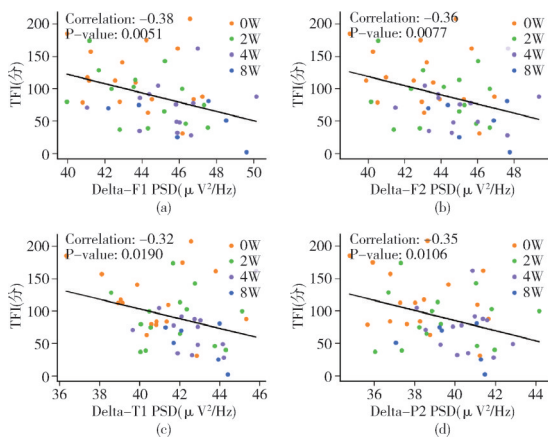


图 12 治疗过程中TFI评分与Delta频段不同脑区PSD的相关性

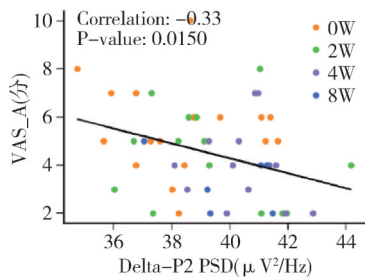


图 13 治疗过程中VAS_A评分与治疗前后Delta频段不同脑区PSD的相关性

频段作为耳鸣康复的潜在生物标志物提供坚实证据。同时,Theta波的变化也可能反映了耳鸣康复过程中的神经可塑性重塑机制。

3 讨论

听觉神经科学领域研究表明,听皮层内兴奋性和抑制性神经相互作用的不平衡可能导致对耳鸣的感知^[18]。正常听力中,兴奋不仅会扩散到较高的神经元水平,而且相邻的神经元也会相互抑制,这种现象称为侧向抑制^[19]。耳鸣患者的听觉皮层重组失调可以通过个性化声音的频繁刺激进行一定程度再训^[20]。这些研究结论为TNMMT

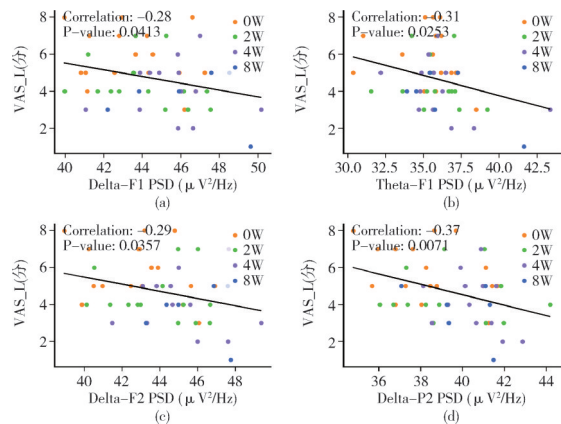


图 14 治疗过程中VAS_L评分与治疗前后Delta和Theta频段不同脑区PSD的相关性

方法的治疗原理提供了有力证据。但目前为止没有客观的方法和康复标志物评估耳鸣的疗效。

本实验阶段招募17名(50.0±20.2岁)的主观性耳鸣患者,分别记录了第0、2、4、8周时阈上响度(OTL)、THI、TFI和VAS量表(包括VAS_A和VAS_L)评分数据。耳鸣患者在干预过程中OTL数据以及THI、TFI、VAS量表得分持续显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明TNMMT对改善耳鸣困扰和长期缓解耳鸣症状方面有显著疗效。

通过对本次长期干预治疗实验中患者脑电数据在不同治疗时间段组间相关性分析发现,相对于治疗前(0W),TNMMT治疗过程对Delta波的功率谱增加最为显著($P<0.05$),其次是Theta波($P<0.05$),并且治疗第4周和第8周在这些频段差异增加减小。证明Delta、Theta频段的增加与耳鸣的存在相关,TNMMT的治疗过程可能引起了中枢皮层重塑,并随着治疗的进行,治疗效果趋于稳定。这一结论与先前的研究相似^[21],与治疗前相比,经TNMMT治疗,Delta频段和Theta频段的PSD显著增加。Delta和Theta波在康复过程中的不同时间节点PSD均逐步升高,这可能代表TNMMT治疗改变了与丘脑皮质传入的神经连接,从而对耳鸣的相关神经模型产生影响。

通过单因素ANOVA方差分析受试者在第0W、2W、4W和8W的PSD与脑电特征的差异性发现,Delta波PSD变化显著的脑区最多,其中Delta波在额叶、颞叶及顶叶的功率谱发生显著增加。Theta波在左额叶、左颞叶和左中央区的功率谱也发生了显著变化。这表明这些脑区对治疗耳鸣有较大影响。这些反映耳鸣变化的脑区与Houdayer等^[22]的研究结论一致,即耳鸣反映了包括额叶、顶叶丘脑和小脑在内的完整的神经元间神经传递通路。其中Delta频段PSD在额叶、顶叶的变化较为显著,这也与先前的研究结果一致,个体耳鸣痛苦程度反映在非听

觉区域的神经模式的变化上^[23~26]。

综合分析 Delta 频段的 PSD 与主观量表的相关性。THI、TFI、VAS_A 和 VAS_L 量表在治疗过程中得分情况与 Delta 频段的治疗前后 PSD 均呈现负相关(图 10),与 TFI 的负相关性最强达到-0.39,并且 THI、VAS_L、VAS_A 与 Delta 频段的相关性系数分别为-0.25、-0.38 和-0.26,这表明中枢过激反应严重影响患者对耳鸣声音强度的感知,也影响患者的生活质量和情感情绪困扰。Delta 波能量的增加通常与去传入/去抑制神经网络的活动相关,而这些变化可能反映了耳鸣患者在经历中枢过激反应时,神经系统在处理耳鸣时的异常状态。VAS 的负相关表明,情绪和困扰度的增加可能与大脑在耳鸣处理过程中出现的过度激活和去抑制现象有关。这进一步支持了中枢神经系统在耳鸣感知和困扰中的重要作用,尤其是在响度感知、情绪反应和烦恼感受的产生上。这些重要的发现表明 Delta 频段在治疗中的变化情况可能代替主观量表作为评估耳鸣患者治疗效果的客观评价指标和康复过程中的标志物。

4 结论

本文探究了个性化切迹掩蔽(TNMMT)声治疗方法在长期干预治疗中的有效性以及潜在的客观定量康复标志物和干预治疗中的作用机制。结果表明,相较于第 0 周,经 TNMMT 治疗后的第 2 周、第 4 周、第 8 周,受试者主观量表评分和耳鸣阈上响度均显著降低,且主观量表得分与耳鸣阈上响度呈现显著相关性。经 TNMMT 干预治疗后,增强了 Delta 和 Theta 波的活动。Delta 波的 PSD 与主观量表之间的关联性更为紧密。特别是 Delta 频段与 TFI 和 VAS_L 的相关性达到了-0.38 及以上。这些发现为 Delta 波 PSD 作为耳鸣康复标志物提供了坚实的依据,同时也为脑电 PSD 的变化可能反映了耳鸣康复过程中神经可塑性的发生提供了有力的电生理学证据。

致谢:感谢“十四·五”国家重点研发计划(No. 2023YFC2416200)的支持;感谢山东省第二人民医院的侯志强主任对参与者的推荐,同时感谢所有参与本次研究的参与者。

参考文献

- [1] 孔维佳,王洪田,余力生,等.耳鸣的诊断与治疗(一)[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(1):35-40.
- [2] Biswas R., Lugo A, Akeroyd MA, et al. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study[J]. The Lancet Regional Health - Europe, 2022, 12:100250.
- [3] McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, et al. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity[J]. Hearing Research, 2016, 337(7):70-79.
- [4] 卢兢哲,钟萍,郑芸.欧洲多学科耳鸣指南:诊断、评估和治疗[J].听力学及言语疾病杂志,2020,28(1):110-114.
- [5] 贺璐,王国鹏,彭哲,等.耳鸣临床应用指南[J].听力学及言语疾病杂志,2015,23(2):116-139.
- [6] Maxwell SK, Robinson MJ, Hoffmann Ines, et al. Intratympanic Administration of OTO-313 Reduces Tinnitus in Patients With Moderate to Severe, Persistent Tinnitus: A Phase 1/2 Study[J]. Otology & Neurotology, 2021,42(10):e1625-e1633..
- [7] Tunkel David E, Bauer Carol A, Sun Gordon H, et al. Clinical Practice Guideline: Tinnitus[J]. Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2014, 151(S2):S1-S40.
- [8] Barros Anna Carolina Marques Perrella de, Lopes Rhayane Vitória, Gil Daniela, et al. Auditory training for tinnitus treatment: a scoping review[J]. Brazilian journal of otorhinolaryngology, 2023, 90(1):101361-101361.
- [9] Okamoto Hidehiko, Stracke Henning, Stoll Wolfgang, et al. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(3):1207-1210.
- [10] Stein Alwina, Wunderlich Robert, Lau Pia, et al. Clinical trial on tonal tinnitus with tailor-made notched music training[J]. BMC neurology, 2016, 16(1):38.
- [11] Wunderlich Robert, Lau Pia, Stein Alwina, et al. Impact of Spectral Notch Width on Neurophysiological Plasticity and Clinical Effectiveness of the Tailor-Made Notched Music Training[J]. PloS one, 2015, 10(9):e0138595.
- [12] 宫琴,王赫,马涛,等.一种耳鸣治疗声优化算法的研究[J].仪器仪表学报,2023,44(3):172-181.
- [13] 宫琴,王赫,朱敏,等.一种个性化耳鸣检测治疗仪的研发[J].清华大学学报(自然科学版),2023,63(12):2076-2084.
- [14] 焦粤农,于锋,钟胜长,等.中文译本耳鸣致残量表的临床应用研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(11):907-910.
- [15] Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus[J]. Ear and hearing, 2012, 33(2):153-176.
- [16] Kathryn Fackrell, Deborah AH, Johanna GB, et al. Psychometric properties of the Tinnitus Functional Index (TFI): Assessment in a UK research volunteer population[J]. Hearing Research, 2016, 335(5):220-235.
- [17] Weisz Nathan, Hartmann Thomas, Müller Nadia, et al. Alpha rhythms in audition: cognitive and clinical perspectives[J]. Frontiers in psychology, 2011, 2(4):73-88.
- [18] 涂艺,白忠.耳鸣的评估及治疗[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(A4):55-56,58.
- [19] LI Gang, LI Ming, ZHANG Jianning. Mechanism and research progresses of personalized music in the treatment of tinnitus[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 35(1):91-95.
- [20] 田如如,刁明芳,孙建军.主观性耳鸣的声治疗——机制与频率选择的演变[J].实用医学杂志,2016,32(15):2581-2583.
- [21] Min Zhu, Qin Gong. Corrigendum: EEG spectral and microstate analysis originating residual inhibition of tinnitus induced by tailor-made notched music training[J]. Frontiers in Neuroscience, 2024, 17:1355150-1355150.

(下转 393 页)