

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.018

❖ 临床研究 ❖

耳鸣患者存在隐形听损及脑功能降低

王媛玲, 潘庆春, 唐晓茗, 张静, 丁大雄, 米雪芹

(川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨精细化纯音测听 (P-PTA) 联合功能性近红外光谱检测技术 (fNIRS) 治疗耳鸣的发作机制及脑网络功能变化特征。**方法:** 将 20 例双侧急性耳鸣患者作为耳鸣组; 将同期 20 名体检健康志愿者作为对照组。用精细化纯音测听 (P-PTA) 寻找常频听力 (PTA) 正常的急性双侧耳鸣患者 (TNA) 的隐形听力损失及耳鸣位点; 用 fNIRS 测试 TNA 患者脑网络功能连通性 (FC); 分析 TNA 患者 FC 与隐形听损位点之间的关系。**结果:** TNA 患者中有 90% 存在隐形听力损失; TNA 患者脑网络功能连通性 (FC) 较正常对照组减弱; TNA 患者脑网络 FC 越小, 听损程度越大。**结论:** 常频听力正常的急性耳鸣患者存在隐形听力损失及脑网络功能连通性异常, 隐形听损的程度与脑网络功能减退有相关性。TNA 患者可通过 P-PTA 测试早期发现隐性听损, 并可通过 fNIRS 测试其脑网络功能变化, 为后期的耳鸣治疗提供一定的依据。

【关键词】 耳鸣; 功能性近红外光谱 (fNIRS); 脑网络; 功能连通性

【中图分类号】 R764.45 **【文献标志码】** A

Tinnitus patients have invisible hearing loss and reduced brain network functional connectivity

WANG Yuan-ling, PAN Qing-chun, TANG Xiao-ming, ZHANG Jing, DING Da-xiong, MI Xue-qin

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the mechanism of tinnitus and the characteristics of brain network function changes by refined pure tone audiometry (P-PTA) combined with functional near infrared spectroscopy (fNIRS). **Methods:** 20 patients with bilateral acute tinnitus were selected as the tinnitus group, and 20 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period as the control group. Refined pure tone audiometry (P-PTA) was used to identify the invisible hearing loss and tinnitus sites in acute bilateral tinnitus patients (TNA) with normal normal frequency hearing (PTA). The functional connectivity (FC) of brain network in TNA patients was tested by fNIRS. The relationship between FC and invisible hearing loss sites in TNA patients was analyzed. **Results:** 90% of TNA patients had invisible hearing loss. The functional connectivity (FC) of brain network in TNA patients was decreased compared with that in normal controls. The smaller the FC of the brain network in TNA patients, the greater the degree of hearing loss. **Conclusion:** The patients with acute tinnitus with normal normal frequency hearing have invisible hearing loss and abnormal brain network functional connectivity. The degree of invisible hearing loss is correlated with the decrease of brain network function. Refined pure tone test can be performed in TNA patients to detect possible hidden hearing loss early, and fNIRS can be used to test the changes of brain network function, so as to provide a certain basis for later tinnitus treatment.

【Key words】 Tinnitus; Functional near infrared spectroscopy (fNIRS); Brain network; Functional connectivity

耳鸣是一种没有外部来源的声音听觉感知, 发生在双侧或单侧^[1], 患病率 9% ~ 26%^[2], 且会随着年龄的增长而提高^[3-4], 通常伴随抑郁和焦虑等情绪障碍, 导致患者生活质量的显著下降^[5]。耳鸣的发生、发展及转归的相关机制目前尚不明确, 外周听力异常会导致听觉信号的传递异常而诱发耳鸣^[5]。常频听力测试 (pure tone audiometry, PTA) 是临床常用的外周听觉测试方法, 可测定患者的听力损失程

度及频率^[6]。然而, 常频听力测试时仅 80% ~ 85% 耳鸣患者听力异常, 15% ~ 20% 耳鸣患者在常频听力测试中显示正常^[1,3]。精细化纯音测试 (precise pure-tone audiogram, P-PTA) 可获得 0.25 ~ 8 kHz 八度音阶测量之外的位点, 发现 TNA 患者 PTA 测试频率点之外的隐形听力损失^[7]。

耳鸣源于噪声、衰老、耳蜗功能障碍等外周听觉系统的问题, 但耳鸣可能影响听觉皮层、前扣带回、

基金项目: 四川省基层卫生事业发展研究中心科研项目 (SWFZ22-Q-61)

作者简介: 王媛玲 (1996 -), 女, 护师。E-mail: 954059039@qq.com

通讯作者: 潘庆春。E-mail: 309042390@qq.com

前额叶、枕叶、海马、杏仁核等脑区功能^[4]。人脑在结构上是一个由大量神经元和神经纤维组成的复杂网络,各个区域既有独立的功能,也与其他功能区域相互关联。功能连通(functional connectivity, FC)被定义为远程神经生理事件之间的统计依赖性,指一个神经系统与另一个神经系统的关联^[8],可用于脑功能评价^[9]。耳鸣会逐渐导致听觉皮层局部的突触超微结构发生变化,进而引发大脑皮层功能连通性的改变^[10]。近年来,新兴的一种脑功能成像技术——功能性近红外光谱(functional near infrared spectroscopy, fNIRS)日益受到研究人员的关注^[11]。fNIRS 和其他脑功能成像技术相比,具有更快的时间分辨率、相对低成本、便携、安全无创、操作简单等优点^[12]。因此, fNIRS 在评估耳鸣患者自发性神经活动以及大脑皮层的功能连通性方面具备一定的优势^[3]。本研究通过 1/24 倍频程 P-PTA,寻找常频听力正常的耳鸣患者可能存在的隐匿听损^[1];采用 fNIRS 技术检测技术探讨常频听力正常耳鸣病人大脑皮层的功能连接强度;联合 P-PTA 与 fNIRS 寻找常频听力正常的耳鸣患者大脑皮层 FC 变化与隐形听损之间的联系。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 4 月至 2023 年 6 月川北医学院附属医院首次就诊的双侧急性耳鸣病人为研究对象。纳入标准:(1)年龄 18~40 岁;(2)耳鸣时间 < 1 个月的双侧主观性耳鸣;(3)教育程度 > 6 年;(4)常频听力正常。(5)双耳中耳功能正常、耳声发射通过^[1]。排除标准:(1)外耳及中耳病变、客观性耳鸣患者(如血管异常或肌阵挛引起);(2)有重度神经功能障碍或重要部位脑梗塞的病人;(3)合并有重度精神病的病人;(4)曾发生过严重的心、肺、肝、肾等重要器官功能不全的病人;(5)高血压,心律失常,冠心病严重,对糖尿病并发症的控制不佳;(6)不能配合检查或完成量表填写者^[1]。共 20 名符合纳入条件并收集数据的双侧急性耳鸣患者,全部接受常规听力测试(纯音测听、声导抗、耳声发射等)。纳入同期 20 名无耳鸣的健康志愿者作为对照组^[1]。本研究通过川北医学院附属医院伦理委员会的审批,所有参与者均知情同意,并签署知情同意书,且本研究已在中国的临床试验注册中心进行登记。

1.2 听力精细化测试

在正常频率听力测试的基础上,两组患者分别进行了 0.25~8 kHz 内 1/24 倍频程精细化纯音测试。 < 25 dBHL 的阈值被认为是听力异常^[1]。

1.3 耳鸣精细化匹配

为确定耳鸣部位,采用了以下步骤进行 1/24 倍频程精细匹配^[1]:(1)测定中心频率。(2)精细化听力测试:以确定的中心频率为基准,选择了“1/24 倍频程”作为精细化听力测试的范围对被试耳进行了纯音听力测试。(3)判断耳鸣位置:检测时,选取听力最低阈值 2~5 dB 处,给予 3 个测音,患者判断哪个音调更接近他们所听到的声音,通过重复这一过程,测试者记录患者确定的耳鸣频率和强度^[1,7]。

1.4 fNIRS 静息态采集

使用 44 路便携式功能近红外光谱(NirSmart)成像装置对静息态脑网络进行采集,通过测量脑组织中的光散射和吸收来研究大脑的功能活动。fNIRS 的采样频率为 11 Hz,采用两个波长,分别是 730 nm 和 850 nm,以实时监测受试者大脑中氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO₂)和脱氧血红蛋白(deoxygenated hemoglobin, HbR)的浓度变化。测试过程中,受试者进入近红外评定室后,首先舒适地坐下,进行 5 min 的适应期,以熟悉环境并减轻紧张情绪。接下来,受试者佩戴 fNIRS 头帽,被要求闭上眼睛,让患者大脑处于放松的状态,并且要避免身体的动作等外界的干扰。关掉评估室的灯光,并开始收集被测对象的静态数据,持续 8 min^[12]。见图 1。

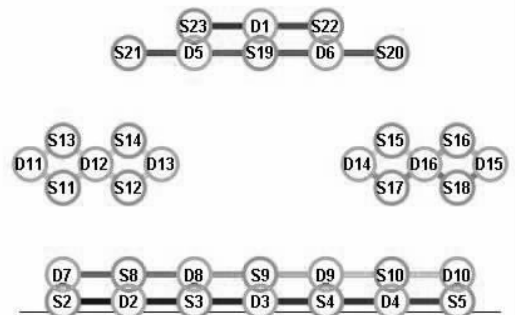


图 1 fNIRS 采集头帽通道示意图

1.5 数据分析

利用 NirSpark 软件的 Preprocess 模块对 fNIRS 静息态数据进行预处理^[8]。计算出在静息态中受试者 HbO₂/HbR 浓度变化^[13]。将光学数据转化为生物学上有意义的血红蛋白浓度,从而更准确地反映大脑的代谢活动^[8],由于 HbO₂ 信号比 HbR 信号表现出更好的信噪比,因此选择 HbO₂ 信号作为皮质激活的标记,并计算 HbO₂ 浓度^[6,9]。在 NirSpark 软件的 Network 模块中,提取受试者在静息态测量的各个时间点 HbO₂ 数据^[11]。将受试者不同时间点内的 HbO₂ 数据转换为可度量的功能连接强度^[12]。

1.6 统计学分析

采用了 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较使用独立样本 t 检验^[14];非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较使用 Mann-Whitney U 检验;等级资料以频数表示,组间比较使用 U 检验^[15];计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较使用独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组对象性别、年龄、教育程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组对象一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	对照组($n=20$)	耳鸣组($n=20$)	χ^2/t 值	P 值
性别				
男	12 (60.00)	11 (55.00)	0.102	0.749
女	8 (40.00)	9 (45.00)		
年龄(岁)	33.00 \pm 4.92	34.15 \pm 4.07	-0.805	0.426
教育程度(年)	12.90 \pm 4.15	13.35 \pm 3.67	-0.363	0.719

2.2 常频听力测试

耳鸣组与对照组相比较,常规频率(0.25、0.5、1、2、4、8 kHz)各频率听阈值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组间常频各频率听阈值比较 $[M(P_{25}, P_{75}), \text{kHz}]$

组别	0.25	0.5	1	2	4	8
对照组($n=20$)	15 (5,18.75)	15 (10,15)	10 (10,15)	10 (10,15)	15 (10,20)	15 (10,20)
耳鸣组($n=20$)	15 (15,20)	15 (10,18.75)	15 (10,20)	15 (10,20)	15 (15,20)	20 (11.25,20)
Z 值	-1.864	-1.652	-1.217	-1.777	-1.405	-1.918
P 值	0.062	0.099	0.224	0.076	0.160	0.055

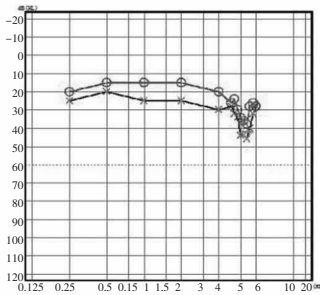
2.3 精细化纯音测听

对 20 例正常对照组的患者进行了 1/24 倍频程听力精细化测试,测试结果显示患者所有测试位点的听力均在正常范围内($< 25 \text{ dB HL}$)。对 20 例常频听力正常的急性耳鸣患者进行了 1/24 倍频程听力精细化测试以寻找“隐形”听损位点;再对其进行耳鸣精细化定位,寻找耳鸣位点。见图 2。

表 3 听损最大频率与耳鸣位点频率相同的患者分布情况 (kHz)

听损程度	<0.5	0.5~1	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6	6~7	7~8
轻度	0	0	1	1	1	2	5	1	4
中度	2	1	0	1	2	2	5	4	2
重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
极重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0
总计	2	1	1	2	4	4	10	6	6

病史:
双耳耳鸣半年,持续性电
流声,安静时明显
噪声接触史
稍影响睡眠



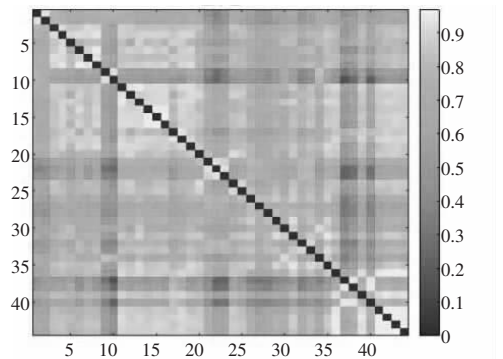
耳鸣耳	右耳鸣耳	左耳鸣耳
耳鸣主调声类型	纯音	纯音
耳鸣主调声频率	6 727 Hz	6 727 Hz
耳鸣主调声响度	42 dB HL	42 dB HL

图 2 精细化纯音测试和耳鸣精细化匹配示例

耳鸣组患者中,有 18 例(36 耳)存在听力损失位点,并且这些听力损失位点的频率与耳鸣位点的频率范围一致,占总体样本的 90% (36/40)。另外 2 例(4 耳)未匹配到相应频率和程度的耳鸣位点。见表 3。

2.4 脑网络功能连接性分析

首先,对耳鸣组与正常对照组进行脑网络功能连通性分析,计算出 Pearson 相关系数,以确定每对测量通道之间的功能连接,将为每个参与者生成一个 44×44 的相关矩阵^[16]。TNA 患者与正常对照组脑网络功能连通性对比分析显示对照组全脑功能连接强度集中,耳鸣组分布较分散。见图 3。



A 正常对照组

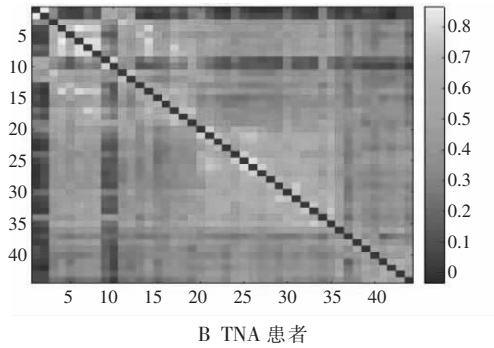


图 3 全脑功能连通性矩阵图

2.5 基于 HbO 的同源 ROI 脑网络功能连通性分析

应用 Fisher 的 r -to- z 变换将这些相关系数转换为 z 分数,以改善正态性。将每个参与者的所有连接(z 分数)进行平均,然后应用双样本 t 检验计算组间差异^[8]。将整个大脑皮层根据其功能相关性划分为 6 个感兴趣区域(regions of interest, ROI),分别是左侧额叶(left frontal lobe, LFL)、右侧额叶(right frontal lobe, RFL)、左侧颞叶(left temporal lobe, LTL)、右侧颞叶(right temporal lobe, RTL)、顶叶(parietal lobe, PL)、枕叶(occipital lobe, OL),对 6 个 ROI 进行同源脑网络功能强度以及异源脑网络之间的连接性进行分析。

基于 HbO 的耳鸣组和正常组同源 ROI 功能强度特征及差异功能强度分析显示:和正常组相比,耳鸣组 LFL、LFL、LFL、LFL 脑网络功能连通性减弱($P < 0.05$), PL、OL 脑网络功能连通性差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 4。

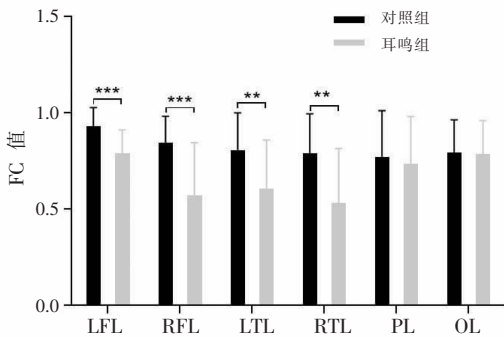


图 4 基于 HbO 的耳鸣组和正常组同源 ROI 功能强度特征及差异

** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

2.6 基于 HbO 的异源 ROI 脑网络功能连通性分析

耳鸣组 LFL-RFL、LFL-LTL、RFL-LTL、RFL-RTL、LFL-LTL、RTL-PL、RTL-OL 之间的功能连通性降低;耳鸣组 LPL-PL、RPL-PL 通道之间功能连接性增加,组间差异存在统计学意义($P < 0.05$);其余 ROI 之间功能连通性组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 5。

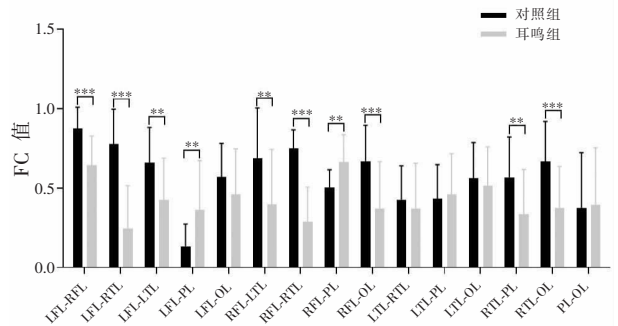


图 5 基于 HbO 的耳鸣组和正常组异源 ROI 脑网络功能连通性分析

** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

2.7 两组对象近红外线光谱静息态氧合 HbO 平均浓度对比

近红外光谱探头源用“S”表示,探测器用“D”表示,颜色表示近红外光谱测量的静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度。暖色表示静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度高,而冷色表示静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度较低。耳鸣患者和正常人基于额叶、顶叶、颞叶和枕叶上的近红外线光谱静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度对比,耳鸣患者 HbO 平均浓度较低;正常人 HbO 平均浓度较高。见图 6。

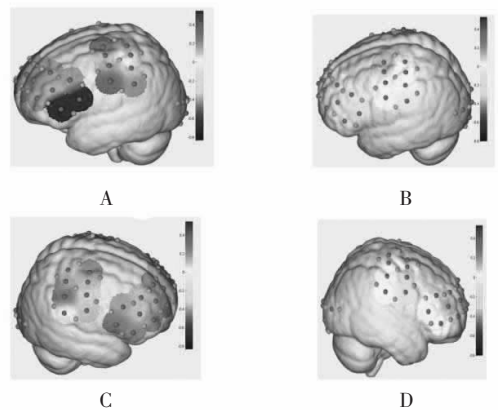


图 6 耳鸣患者和正常人近红外线光谱静息态氧合 HbO 平均浓度对比

A. 正常人左侧颞叶近红外线光谱静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度;B. 耳鸣患者左侧颞叶近红外线光谱静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度;C. 正常人右侧颞叶近红外线光谱静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度;D. 耳鸣患者右侧颞叶近红外线光谱静息态血红蛋白氧合 HbO 平均浓度。

2.8 耳鸣组听损最大程度与脑网络 FC 值的相关性

耳鸣患者的最大听损程度与脑网络 FC 值之间负相关($P < 0.05$),耳鸣症状的严重程度与大脑皮层功能受损联系密切。见图 7。

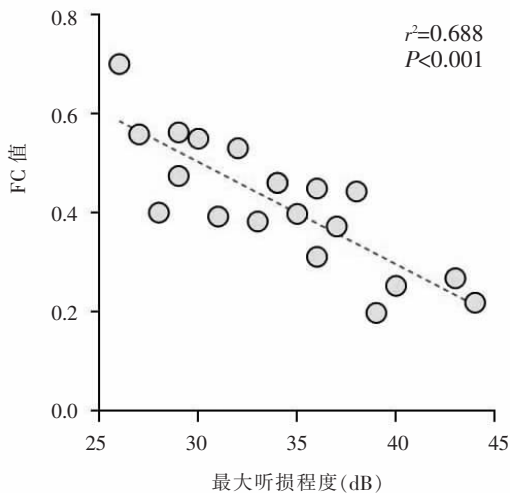


图7 耳鸣组最大听损程度与大脑皮层 FC 相关性分析

3 讨论

耳鸣患者多数伴听力损害,听力损失是耳鸣的主要原因,但常规听力测试手段无法发现听损部位^[16]。因此,本研究对急性耳鸣患者进行了精细化纯音测试和耳鸣精细化匹配,结果显示伴听力损失的耳鸣患者占有 90%,其中耳鸣精细化定位的频率与听力损失的频率一致者占 61%,进一步验证了听力损失是耳鸣的原因。分析通过 1/24 倍频程测试确实发现部分患者已经开始出现隐形听力损失,且听损最大位点与耳鸣位点基本一致。

耳鸣的中枢化机制研究认为,源于外周听觉系统的损伤将导致异常神经活动对中枢的长期刺激,中枢为了适应这些不良刺激,在对不良刺激活动产生适应性变化过程中,可能导致相应的神经元的突触活动异常,最终逐渐引起大脑皮层某些区域(如听皮层)突触超微结构的改变并出现功能重组,这种可塑性变化可能使耳鸣持续存在^[17]。

目前关于急性双侧耳鸣大脑皮层功能连接的研究较少,本研究发现耳鸣患者全脑 FC 比健康受试者低,主要集中在左侧额叶、右侧额叶、左侧颞叶、右侧颞叶。在不同 ROI 之间的脑网络 FC 研究显示:耳鸣组的左侧额叶-右侧额叶、左侧额叶-右侧颞叶、右侧额叶-左颞叶、右侧额叶-右颞叶、左侧额叶-左侧颞叶、右侧颞叶-顶叶、右侧颞叶-枕叶之间的功能连通性降低;耳鸣组左侧额叶-顶叶,右侧额叶-顶叶通道之间功能连通性增加,与 Gentil 等^[18]研究不同。原因可能是:(1)选取的功能分区以及研究的大脑功能部位不同,Gentil 选用功能分区,如默认网络,边缘系统,背侧注意力和视觉网络等,不仅涉及了大脑皮层还涉及了皮层下区域,如灰质^[7],而本研究采

用的是解剖位置分区,主要对皮层区域比较敏感,未涉及皮层下区域;(2)Gentil 的研究先选择了种子点,再分析不同区域与种子点之间的有效连通性,具有一定的方向性。而本研究未选择种子点,功能连接强度无方向性;(3)Gentil 等^[18]研究的是单侧耳鸣患者,而本研究以双侧耳鸣的患者为研究对象。耳鸣机制复杂,单侧和双侧耳鸣可能会有不同的大脑皮层功能改变。

常频听力正常的急性耳鸣患者大脑皮层 FC 值越小,听损程度越大。常频听力正常的耳鸣患者存在隐形听损,可能影响皮层的脑网络功能连通性,从而对患者听觉信号的输入产生影响。因此,对于那些常频听力正常的耳鸣患者,建议行 1/24 倍频程精细化纯音测听,以了解是否存在潜在的“隐形”听损位点及耳鸣位点,将有助于更全面地了解患者听力和耳鸣的特征,为精细化管理提供依据。在确定了耳鸣位点后,可采取进一步的干预措施,例如音乐治疗或有氧运动刺激,缓解耳鸣患者的康复和症状。在治疗前后,可通过观察脑网络功能连通性的改变,以评估治疗的效果^[19-20]。

综上,常频听力正常的耳鸣患者存在隐形听力损失和脑网络功能连通性异常,且隐形听损程度与脑网络功能连通性负相关。

参考文献

- [1] 潘庆春,李蓓,米雪芹,等. 耳鸣患者 1/24 倍频程精细化纯音测试结果分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2021,19(1): 30-32.
- [2] Langguth B, Kleinjung T, Schlee W, et al. Tinnitus guidelines and their evidence base [J]. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(9):3087.
- [3] Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Tinnitus [J]. New England Journal of Medicine, 2002, 347(12): 904-910.
- [4] Henry JA, Dennis KC, Schechter MA. General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management [J]. Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR, 2005, 48(5): 1204-1235.
- [5] 刘钊,赵晓明,梁勇,等. 恼人型耳鸣临床特征分析[J]. 中国听力语言康复科学杂志,2018,16(1):6-9.
- [6] 李刚,李明,张剑宁. 个性化音乐治疗耳鸣的机制及研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2021,35(1):91-95.
- [7] 杨海弟,郑亿庆,区永康,等. 耳鸣患者静息态 MR 的局部区域一致性研究 [J]. 中华耳科学杂志,2014(2):203-206.
- [8] Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease [J]. Biological Psychiatry, 2013, 74(5):340-347.

(下转第 664 页)