

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.03.025

❖ 临床医学研究 ❖

耳鸣与脑鸣患者静息态功能磁共振成像分析

张树帆, 吴碧华

(川北医学院附属医院老年医学科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 使用静息态功能磁共振成像技术(rs-fMRI)分析脑鸣和耳鸣局部脑功能变化及脑区之间功能连接变化的差异,为耳鸣的诊断及分类提供新思路。**方法:** 纳入 20 例脑鸣患者为脑鸣组;20 例耳鸣患者为耳鸣组,收集其临床资料及静息态功能磁共振数据。利用 Matlab 2021b 平台的 SPM 12 软件与 DPABI 6.3 进行数据处理;计算并比较组间 ReHo、FC 等指标的差异。**结果:** 脑鸣组右侧中央前回/中央后回的 ReHo 值高于耳鸣组($P < 0.05$)。脑鸣组左侧前扣带回与右侧颞下回、右侧岛盖部额下回、右侧中央前回/中央后回之间的功能连接低于耳鸣组($P < 0.05$),脑鸣组左侧楔前叶与右侧缘上回之间的功能连接低于耳鸣组($P < 0.05$)。**结论:** 耳鸣和脑鸣患者之间的脑区神经活动及脑区之间的功能连接存在差异,这可能与患者对幻听的空间感知不同有关。

【关键词】 耳鸣;脑鸣;功能磁共振;局部一致性

【中图分类号】 R445.2 **【文献标志码】** A

Analysis of resting state functional magnetic resonance imaging in patients with tinnitus and tinnitus cranii

ZHANG Shu-fan, WU Bi-hua

(Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: Using resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) analysis tinnitus cranii and tinnitus local brain function changes and functional connection between brain areas of difference, provide new way for the diagnosis and classification of tinnitus. **Methods:** This study included 20 patients with tinnitus cranii, 20 patients with tinnitus, and collected their clinical data and RS-fMRI data. The SPM 12 software of Matlab 2021b platform and DPABI 6.3 toolkit were used to analyze the data. The differences of ReHo and FC among the groups were calculated. **Results:** The ReHo value of the right central sulci in the tinnitus cranii group was higher than that in the tinnitus group ($P < 0.005$). The functional connections between the left anterior cingulate gyrus and the right inferior temporal gyrus, the right inferior frontal gyrus of the insular cap and the right central sulci gyrus in the tinnitus cranii group were lower than those in the tinnitus group, and the functional connections between the left anterior cuneus and the right superior marginal gyrus in the tinnitus cranii group were lower than those in the tinnitus group. **Conclusion:** There are differences in neural activity and functional connections between brain regions between tinnitus and tinnitus cranii patients, which may be related to the different spatial perception of auditory hallucinations.

【Key words】 Tinnitus; Tinnitus cranii; Functional magnetic resonance imaging; Regional homogeneity

耳鸣和脑鸣均是临床上的常见症状,前者是指在没有相应的外界声音存在时,患者对耳内声音的感知^[1]。而后者常在中医学诊疗过程中表述成患者自觉颅内声音如蝉鸣、风声、流水声^[2]。世界上约 14% 的人口经历过耳鸣或脑鸣^[3],持续的耳鸣或脑鸣常导致失眠、焦虑抑郁等问题,严重者甚至会出现自杀倾向,这极大的影响了患者的生活质量^[4]。因此早期识别耳鸣及脑鸣,并对其进行干预十分重要^[5]。由于耳鸣和脑鸣的诊断均来源于患者的主观症状,急需一种客观的检查手段来评估耳

鸣和脑鸣。其中功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)近年来被广泛应用于耳鸣的研究,在一定程度上揭示了耳鸣的产生和维持机制。因耳鸣是一种持续感知的过程,其在大脑静息状态下依旧存在。故常使用静息态 fMRI(rs-fMRI)对耳鸣进行研究。区域局部一致性(regional homogeneity, ReHo)和基于种子的 FC 分析(ROI-based functional connectivity)是 rs-fMRI 研究中的两种常用方法,前者常用来反应全脑局部神经功能特征^[6],而后者常用来研究不同脑区之间的连通

作者简介:张树帆(1998-),男,硕士研究生。E-mail:18323177896@163.com

通讯作者:吴碧华,博士。E-mail:bhual00@163.com

性^[7]。在研究过程中,将两种方法相结合使用可以使结果可信度更高。以往针对脑鸣的研究极少,在西医领域通常将脑鸣等同于耳鸣,但也有中国学者^[8]发现在因颅内血管狭窄所致的耳鸣和脑鸣中其血管狭窄部位存在差异。在中医上二者的辨证论治不同,二者在治疗的方剂上也有所差异^[9]。目前二者在神经功能改变上是否存在差异尚不清楚。本研究旨在利用 Matlab2021b 平台的相关工具对耳鸣及脑鸣患者的脑功能差异进行分析。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2022 年 11 月至 2023 年 12 月川北医学院附属医院收治的 40 例慢性主观性耳鸣患者为研究对象,其中耳鸣患者 20 例,脑鸣患者 20 名例。纳入标准:(1)符合《耳鸣临床应用指南》^[10]主观性耳鸣的诊断标准,且病程 ≥ 6 个月,自觉声音感知在耳内的分到耳鸣组,自觉声音感知在颅内分到脑鸣组;(2)右利手;(3)均完成 6 年及以上教育,并能够理解并且完成问卷;(4)经耳科检查外耳道通畅,鼓膜完整,双耳平均听阈 < 35 dB;(5)近 3 个月内未接受耳鸣的药物及非药物治疗;(6)近 1 个月内未服用治疗精神疾病药物。排除标准:(1)有 MRI 扫描禁忌(金属植入、幽闭恐惧等);(2)有颅脑外伤、颅内肿瘤等器质性病变;(3)有焦虑、抑郁等精神障碍,及精神因素导致的幻听等;(4)有抗精神类药物及耳毒性药物滥用史;(5)有严重全身器质性疾病。本研究通过川北医学院附属医院医学伦理委员会审查(2023ER-111-1)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 收集患者的一般资料,包括年龄、性别、受教育程度、病程、侧别等,并进行焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self rating depression scale, SDS)、耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI)、听觉过敏调查问卷(hyperacusis questionnaire, HQ)评估。

1.2.2 磁共振数据采集 所有的磁共振数据采集于医院磁共振室 3.0T 磁共振设备(siemens skyra)上进行。受试者采集图像时均佩戴降噪耳塞,将磁共振扫描仪提供的海绵垫,填充在受试者头部与线圈之间的缝隙中,尽量减少头动。在扫描过程中,要求受试者闭眼、保持放松平静呼吸,但要避免睡着,不去思考事情。受试者需进行以下序列的扫描:(1)T1WI 序列得到脑结构相,参数:TR = 1 650 ms, TE = 2.98 ms, FA = 9°, 视野 = 220 × 220 mm, 层厚 = 1 mm, 层数 = 50。(2)平面回波序列得到静息态

功能相,参数:TR = 2 000 ms, TE = 20 ms, FA = 90°, 视野 = 220 × 220 mm, 矩阵 = 80 × 80, 层厚 = 3 mm, 层数 = 32, 共采集 128 个时间点。

1.2.3 fMRI 数据处理 基于 Matlab2021b 平台的 SPM12 软件及 DPABI6.3 工具包对数据预处理。(1)格式转换:使 fMRI 扫描的原始 DICOM 图像,转换为 NIFTI 格式,用于后续的数据分析与处理;(2)去除前 5 个不稳定的时间点;(3)头动校正,删除头动过大(头动距离 > 3 mm, 旋转 $> 3^\circ$)的受试者;(4)时间层校正;(5)空间标准化,将数据配准到蒙特利尔神经学研究所标准空间(montreal neurological institute, MNI),然后将空间标准化后的功能像重采样到 3 mm × 3 mm × 3 mm 体素大小;(6)空间平滑,采用 6 mm × 6 mm × 6 mm 体素大小的平滑核,对图像进行高斯平滑;(7)去线性趋势;(8)回归噪声协变量;(9)滤波。首先通过 DPABI 软件包计算出三组人群的 ReHo 值,不做平滑;最后数据做除以全脑均值的归一化后再进行平滑,得到 smReHo。本研究基于 AAL 图谱选择默认模式网络中的左侧前扣带、左侧后扣带回、左侧楔前叶为种子点,最后数据做 z 分数(减去全脑均值后除以全脑标准差)归一化,得到 zFC 进行统计分析。

1.3 统计学分析

本研究使用 SPSS 26.0 软件进行数据统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,运用 Matlab 平台的 DPABI6.3 对 fMRI 数据进行分析,使用一般线性模型(GLM)对脑鸣组与耳鸣组的 ReHo 值与 FC 进行独立样本 t 检验。使用 FWE(familywise error)进行结果校正,以 $P(\text{voxel}) < 0.005$, $P(\text{cluster}) < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

有效纳入 20 例耳鸣患者,20 例脑鸣患者进行研究。脑鸣组与耳鸣组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者 ReHo 比较

脑鸣组右侧中央前回/中央后回的 ReHo 值较耳鸣组增加($P < 0.005$, FEW 校正)。见表 2 及图 1。

2.3 两组患者功能连接分析

在 AAL 图谱中选择默认模式网络中的左侧前扣带回、左侧后扣带回、左侧楔前叶为种子点进行全脑的功能连接。脑鸣组左侧楔前叶与右侧缘上回之间的功能连接低于耳鸣组。脑鸣组左侧前扣带回与右侧颞下回、右侧岛盖部额下回、右侧中央前回/中央后回之间的功能连接低于耳鸣组。见表 3、图 2 及图 3。

表1 两组患者临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

| 资料 | 脑鸣组($n=20$) | 耳鸣组($n=20$) | t/χ^2 值 | P 值 |
|----------|---------------|---------------|--------------|-------|
| 年龄(岁) | 68.50 ± 10.24 | 67.39 ± 7.10 | 0.384 | 0.703 |
| 性别 | | | 0.309 | 0.759 |
| 男 | 9(45.00) | 10(50.00) | | |
| 女 | 11(55.00) | 10(50.00) | | |
| 受教育水平(年) | 10.80 ± 3.24 | 11.17 ± 3.17 | -0.352 | 0.727 |
| 病程(年) | 3.23 ± 1.40 | 3.42 ± 2.20 | -0.315 | 0.755 |
| SDS评分(分) | 31.95 ± 5.42 | 34.00 ± 6.38 | -1.070 | 0.292 |
| SAS评分(分) | 39.35 ± 8.13 | 39.50 ± 7.87 | -0.058 | 0.954 |
| HQ评分(分) | 5.35 ± 1.73 | 5.89 ± 1.64 | -0.984 | 0.539 |
| THI评分 | 30.80 ± 11.78 | 31.00 ± 18.02 | -0.041 | 0.968 |

表2 脑鸣组与耳鸣组 ReHo 值有差异的脑区比较

| 脑区 | 半球 | BA | MNI 峰值坐标 | | | 体素大小 | t 值 |
|------|----|----|----------|---|----|------|-------|
| | | | X | Y | Z | | |
| 中央沟盖 | 右 | - | 51 | 3 | 12 | 43 | 3.878 |

BA: 脑布罗德曼分区。

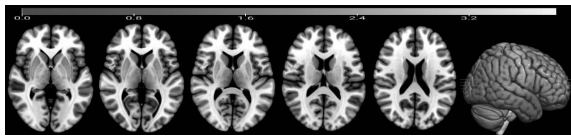
脑鸣组较耳鸣组 ReHo 增高的脑区($P<0.05$)图像。色条代表 t 值。

图1 脑鸣组较耳鸣组 ReHo 值有差异的脑区

表3 脑鸣组与耳鸣组种子点有差异的脑区

| 种子点 | 脑区 | 半球 | BA | X | Y | Z | 体素大小 | t 值 |
|--------|--------|----|----|----|-----|-----|------|--------|
| 左侧楔前叶 | 缘上回 | 右 | 40 | 63 | -15 | 24 | 302 | -4.909 |
| 左侧前扣带回 | 颞下回 | 右 | 20 | 63 | -42 | -12 | 85 | -3.874 |
| | 岛盖部额下回 | 右 | 10 | 48 | 15 | 9 | 99 | -4.437 |
| | 中央沟盖 | 右 | 3 | 45 | -12 | 18 | 108 | -4.061 |

BA 指脑布罗德曼分区。

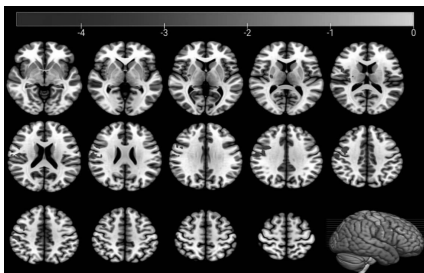
脑鸣组较耳鸣组以左侧楔前叶为种子点全脑功能连接降低的脑区($P<0.05$)图像。色条代表 t 值。

图2 脑鸣组较耳鸣组以左侧楔前叶为种子点有差异的脑区

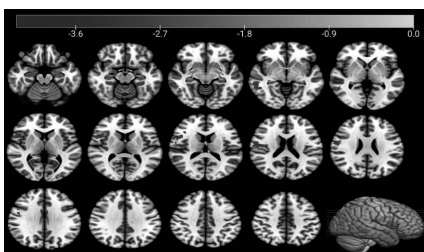
脑鸣组较耳鸣组以左侧前扣带回为种子点全脑功能连接降低的脑区($P<0.05$)图像。色条代表 t 值。

图3 脑鸣组较耳鸣组以左侧前扣带回为种子点有差异的脑区

3 讨论

耳鸣与脑鸣在中医的诊断及治疗上存在差异性^[11]。且既往研究^[12]表明,默认模式网络在耳鸣患者的认知中起着关键作用,有学者^[13]推测,耳鸣与脑鸣的差异可能与患者的主观认知有关。本研究认为,有必要对耳鸣与脑鸣患者在神经功能改变上的差异性进行讨论。故利用 rs-fMRI,并采用 ReHo 和 FC 两种方法相结合来探讨脑鸣与耳鸣患者神经活动的差异。

中央沟盖位于 Rolando 中央沟两侧的中央前和中央后回上,在组织学上位于额顶盖的过渡区^[14]。中央沟盖接受来自后扣带皮层的胼胝体的信息,并将其传入颞叶和额叶。它向顶叶、额叶、颞叶和枕叶发出的传出纤维被认为在感觉与听觉整合中起作用^[15]。有一项 fMRI 研究^[16]发现,右侧中央前回/中央后回在受试者进行垂直方向的空间任务时被激活,指出其可能与受试者的空间认知有关。本研究发现,脑鸣组右侧中央前回/中央后回的 ReHo 值较耳鸣组增加。耳鸣患者对幻听感知的部位差异性,可能与中央沟盖的局部神经功能增强有关。研究^[17]发现,中央沟盖的解剖学结构与耳鸣的治疗效果有关。将来中央沟盖可能成为治疗的靶向脑区。

由于前扣带回与内感受-自主神经加工有关,前扣带回被认为是噪声消除系统的核心区域之一^[18]。前扣带回的嘴侧(喙部)是下行降噪系统的核心,它的功能障碍可能导致耳鸣被感知^[19]。颞下回(BA 20),负责记忆巩固,视觉处理,空间感知和多模态感觉统合。许多基于脑电图和 PET 的研究^[20-21]表明,耳鸣患者的颞下回功能异常活跃。本研究发现,脑鸣患者相较于耳鸣患者前扣带回与颞下回、岛盖部额下回、中央沟盖之间的连通性存在异常。说明脑鸣患者和耳鸣患者一样也存在噪音消除系统的功能障碍。而脑鸣患者前扣带回与颞下回之间的连通性较耳鸣患者降低,说明脑鸣患者在对声音的空间感知方面较耳鸣患者存在差异,这便可能使患者认为所感知的幻听是从颅内产生的。既往很多研究将脑鸣等同于耳鸣,刘逸冰等^[13]研究发现静脉引流通路狭窄可能是脑鸣及耳鸣的一种发病原因,但研究者发现脑鸣和耳鸣的影像特点无统计学差异,且认为耳鸣与脑鸣症状的差别可能是由于患者主观认知的差异性。另有研究^[8]指出,脑血管病变所引起的脑鸣和耳鸣患者中,脑鸣患者以大脑前动脉水平段狭窄多见。但这些研究的研究对象均是由血管因素导致的客观性脑鸣和耳鸣。而本研究的研究对象为主观性脑鸣和耳鸣患者,最终发现在有关声音感知

的脑区上耳鸣与脑鸣患者存在差异。

既往研究^[22]认为,楔前叶与耳鸣大脑网络之间的连接性降低可作为慢性耳鸣的标志。但本研究结果与上述研究之间存在一定的差异,本研究中耳鸣和脑鸣患者在病程上无统计学差异。考虑可能与本研究样本量较少,产生的误差较大有关。缘上回是一个与注意力网络相关的脑区^[23]。有研究^[24]表明,耳鸣患者中缘上回的 ReHo 值减少,该区域异常可能导致耳鸣患者的局部同步异常。本研究发现,脑鸣患者在楔前叶与缘上回的连通性上较耳鸣患者有所降低。脑鸣患者相较于耳鸣患者可能存在注意力相关脑区的功能连接差异。

综上,慢性主观性脑鸣和耳鸣患者在局部神经功能以及脑区之间的功能连接上均存在差异,而这些脑区包括中央沟盖、前扣带回、颞下回、岛盖部额下回、楔前叶、缘上回等,涉及听觉皮层与非听觉皮层、默认模式网络和注意力网络。

参考文献

[1] Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, et al. Tinnitus: causes and clinical management[J]. *The Lancet Neurology*, 2013, 12(9): 920 - 930.

[2] 邹世光, 王爱民, 张琴. 脑鸣病论治三法[J]. *湖北中医杂志*, 2003, 25(9): 24 - 25.

[3] Jarach CM, Lugo A, Scala M, et al. Global prevalence and incidence of tinnitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurology*, 2022, 79(9): 888 - 900.

[4] Mahboubi H, Oliaei S, Kiumehr S, et al. The prevalence and characteristics of tinnitus in the youth population of the United States [J]. *The Laryngoscope*, 2013, 123(8): 2001 - 2008.

[5] Henton A, Tzounopoulos T. What's the buzz? The neuroscience and the treatment of tinnitus[J]. *Physiological Reviews*, 2021, 101(4): 1609 - 1632.

[6] Wang CX, Fu KL, Liu HJ, et al. Spontaneous brain activity in type 2 diabetics revealed by amplitude of low-frequency fluctuations and its association with diabetic vascular disease: a resting-state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108883.

[7] Lv H, Wang Z, Tong E, et al. Resting-state functional MRI: everything that nonexperts have always wanted to know[J]. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 2018, 39(8): 1390 - 1399.

[8] 陆曦, 李智文. 12 例脑鸣患者脑 MRA 的分析[J]. *亚太传统医药*, 2006, 2(4): 47 - 48.

[9] 李钰. 脑鸣与耳鸣辨治[J]. *山东中医杂志*, 2016, 35(11): 998 - 1000.

[10] Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, et al. Clinical practice guideline: tinnitus executive summary [J]. *Otolaryngology--Head and Neck*

Surgery, 2014, 151(4): 533 - 541.

[11] Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus[J]. *The Lancet*, 2013, 382(9904): 1600 - 1607.

[12] Rosemann S, Rauschecker JP. Disruptions of default mode network and precuneus connectivity associated with cognitive dysfunctions in tinnitus[J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 5746.

[13] 刘逸冰, 张开元, 曹燕翔, 等. 耳鸣与脑鸣患者三维对比增强磁共振静脉成像特征分析[J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(7): 1073 - 1076.

[14] Frauenlob C, Schober R, Steinberg H. Erwin Gustav Niessl von Mayendorf and his impact on the conceptional history of aphasia[J]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 2012, 80(2): 79 - 87.

[15] Mältia M-D, Donos C, Barborica A, et al. Functional mapping and effective connectivity of the human operculum [J]. *Cortex*, 2018, 109: 303 - 321.

[16] Saj A, Honoré J, Borel L. Ego- and geo-centered references: a functional neuroimaging study[J]. *European Neurology*, 2024, 87(1): 36 - 42.

[17] 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 [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2021, 14: 607452.

[18] Berger JI, Billig AJ, Sedley W, et al. What is the role of the hippocampus and parahippocampal gyrus in the persistence of tinnitus? [J]. *Human Brain Mapping*, 2024, 45(3): e26627.

[19] Song JJ, Vanneste S, De Ridder D. Dysfunctional noise cancelling of the rostral anterior cingulate cortex in tinnitus patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123538.

[20] Song J-J, Vanneste S, Schlee W, et al. Onset-related differences in neural substrates of tinnitus-related distress: the anterior cingulate cortex in late-onset tinnitus, and the frontal cortex in early-onset tinnitus[J]. *Brain Structure & Function*, 2015, 220(1): 571 - 584.

[21] Adamchic I, Toth T, Hauptmann C, et al. Reversing pathologically increased EEG power by acoustic coordinated reset neuromodulation[J]. *Human Brain Mapping*, 2014, 35(5): 2099 - 2118.

[22] Schmidt SA, Carpenter-Thompson J, Husain FT. Connectivity of precuneus to the default mode and dorsal attention networks: a possible invariant marker of long-term tinnitus[J]. *NeuroImage: Clinical*, 2017, 16: 196 - 204.

[23] Yamasaki H, LaBar KS, McCarthy G. Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2002, 99(17): 11447 - 11451.

[24] Zhou GP, Shi XY, Wei HL, et al. Disrupted intraregional brain activity and functional connectivity in unilateral acute tinnitus patients with hearing loss[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 1010.

(收稿日期: 2024 - 06 - 02

修回日期: 2024 - 09 - 08)