

# 年龄相关性听力损失患者前扣带回神经递质水平及其与听力水平关系的初步研究

陶朵朵<sup>1</sup>, 史彬<sup>1</sup>, 赵云舒<sup>2</sup>, 李勇刚<sup>2</sup>, 刘济生<sup>1</sup>

苏州大学附属第一医院 1.耳鼻咽喉科/苏州市耳鼻咽喉头颈外科临床医学中心;2.放射科, 江苏 苏州 215006

**摘要:**目的 初步探究年龄相关性听力损失患者的前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 是否存在神经递质改变。方法 本研究纳入年龄相关性听力损失 (age-related hearing loss, ARHL) 患者 8 例, 匹配相当年龄、性别等一般资料的听力正常 (normal hearing, NH) 老年人 8 例作为对照组。采用纯音听阈测试评估所有受试者 0.25、0.5、1、2、4 及 8 kHz 的听力水平。采用磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 技术测定两组受试者 ACC 的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 和谷氨酸盐-谷氨酰胺 (glutamine and glutamate, Glx) 水平。应用 SPSS 27.0 对数据进行统计分析。结果 ARHL 组相比 NH 组 GABA 水平下降 ( $P=0.021$ )、Glx 水平升高 ( $P<0.001$ ), GABA 水平与 8 kHz 纯音听阈呈显著负相关 ( $P=0.014$ ), Glx 水平与 0.5、1.0、2.0、4.0 和 8.0 kHz 纯音听阈均呈正相关 ( $P<0.05$ )。结论 年龄相关性听力损失患者前扣带回神经递质存在紊乱, 且与听力损失程度及频率相关, 这为探索 ARHL 相关脑区的分子水平改变提供了参考。

**关键词:**年龄相关性听力损失; 前扣带回;  $\gamma$ -氨基丁酸; 谷氨酸盐-谷氨酰胺; 听力水平

**中图分类号:**R764.43+6 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)06-0031-09

**引用格式:**陶朵朵, 史彬, 赵云舒, 等. 年龄相关性听力损失患者前扣带回神经递质水平及其与听力水平关系的初步研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(6):31-39. TAO Duoduo, SHI Bin, ZHAO Yunshu, et al. Preliminary study on neurotransmitter levels in the anterior cingulate cortex and their relationship with hearing levels in patients with age-related hearing loss[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(6):31-39.

## Preliminary study on neurotransmitter levels in the anterior cingulate cortex and their relationship with hearing levels in patients with age-related hearing loss

TAO Duoduo<sup>1</sup>, SHI Bin<sup>1</sup>, ZHAO Yunshu<sup>2</sup>, LI Yonggang<sup>2</sup>, LIU Jisheng<sup>1</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology/Suzhou Clinical Medical Center for Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery;  
2. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu, China

**Abstract: Objective** This study aims to explore whether ARHL is related to the ACC from the perspective of neurotransmitter levels, thereby providing experimental evidence for understanding the mechanisms of ARHL. **Methods** The study included 8 ARHL patients, 8 age-matched, gender-matched normal hearing (NH) elderly individuals were recruited as the control group. Pure-tone audiometry was used to assess the hearing levels of all subjects at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, and 8 kHz. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) was employed to measure  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) and glutamine-glutamate (Glx) levels in the ACC of both groups. Data were statistically analyzed using SPSS v27.0. **Results** Compared to the NH group, the ARHL group showed significantly lower GABA levels ( $P=0.021$ ) and significantly higher Glx levels ( $P<0.001$ ). GABA levels were significantly negatively correlated with 8 kHz pure-tone thresholds ( $P=0.014$ ), and Glx levels were significantly positively correlated with pure-tone thresholds at 0.5, 1, 2, 4, and 8 kHz (all  $P<0.05$ ). **Conclusion** Neurotransmitter dysregulation in the ACC of ARHL patients is associated with the degree and frequency of hearing loss, which may provide a theoretical basis for future research on the mechanisms underlying ARHL.

**Key words:** Age-related hearing loss; Anterior cingulate cortex;  $\gamma$ -aminobutyric acid; Glutamate-glutamine; Hearing level

收稿日期:2024-05-17

基金课题:国家自然科学基金项目(82171159);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(KYCX24\_3346);苏州市科技计划项目(SKY2023043);苏州市基础研究试点项目(SSD2024025)

通信作者:刘济生。E-mail:sdfyljs@sina.com

年龄相关性听力损失 (age-related hearing loss, ARHL) 是一种常见的与年龄相关的神经退行性疾病, 随着年龄增长, 患者听力逐渐下降, 并在复杂听觉任务中表现出明显困难<sup>[1-3]</sup>。ARHL 的发病机制及病理改变复杂, 仍未完全阐明。多项研究表明<sup>[4-6]</sup> ARHL 患者在听觉皮层、海马等脑区存在神经递质紊乱, 这些区域在听觉处理及认知功能调控中发挥重要作用。前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 作为大脑中的重要区域, 同样参与了听觉任务和认知控制<sup>[7]</sup>; 在听觉过程中, ACC 能够通过自上而下的调节机制对听觉皮层的活动进行调控, 在听觉信息处理中发挥关键作用, 特别是复杂声环境中的听觉任务, ACC 可以帮助提高听觉任务的准确性和效率<sup>[8-9]</sup>。关于 ARHL 患者 ACC 是否存在病理改变, 特别是神经递质水平的研究尚未见报道。

$\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 和谷氨酸盐-谷氨酰胺 (glutamine and glutamate, GLx) 是脑内两个重要的神经递质。GABA 作为主要的抑制性神经递质, 帮助维持神经网络的稳定性; 而 GLx 作为主要的兴奋性神经递质, 促进神经信号的传递<sup>[10]</sup>。GABA 水平下降已被证明与执行功能、注意力及记忆力的损害密切相关<sup>[11]</sup>。既往体外研究提示大脑抑制性神经递质含量的改变可能与 ARHL 有关<sup>[12]</sup>, 但由于技术缺乏, 限制了对患者脑部 GABA/GLx 的研究, 而新型磁共振波谱编辑技术 MEGA-PRESS (meshcher-garwood point resolved spectroscopy, MEGA-PRESS) 的出现克服了这一难题。该技术在 PRESS (point resolved spectroscopy) 定位的基础上, 结合了两个频率选择编辑脉冲, 并采用波谱编辑技术来检测人脑中的 GABA 含量。MEGA-PRESS 技术已成功应用于健康人群以及神经和精神疾病患者的脑内 GABA 含量测量<sup>[6,11,13]</sup>。MEGA-PRESS 技术在检测神经递质如 GABA 和 GLx 时具有明显优势: ① MEGA-PRESS 能够实现 GABA 与 GLx 的同时测量<sup>[14]</sup>; ② MEGA-PRESS 具备优秀的信号分离能力, 能够有效区分代谢物如谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和 GABA 的信号, 从而避免信号重叠问题<sup>[15]</sup>; ③ 该技术在高磁场强度下提供了更高的灵敏度, 有助于准确检测极低浓度的神经递质信号<sup>[16]</sup>。因此 MEGA-PRESS 已成为体内精准量化神经递质的理想选择。据此本研究旨在通过 MEGA-PRESS 技术, 对 ARHL 患者 ACC 区域的 GABA 和 GLx 水平进行了定量测量与分析, 通过与听力

正常 (normal hearing, NH) 老年人对比, 明确年龄相关性听力损失患者 ACC 神经递质水平的变化, 期望为 ARHL 的神经生物学机制探索提供新的方向。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究方案经过苏州大学附属第一医院伦理学委员会批准 (批准号 2021041), 磁共振波谱 MEGA-PRESS 序列经过美国约翰霍普金斯大学相关部门批准。所有受试者在实验前都亲自签署了知情同意书。采用纯音听阈测试评估所有受试者双耳在 0.25、0.50、1.00、2.00、4.00 及 8.00 kHz 的听力水平<sup>[17]</sup>。

ARHL 组: 从苏州大学附属第一医院耳鼻喉科进行招募, 共成功招募符合 ARHL 临床诊断<sup>[12]</sup> 的患者 8 例, 男 4 例、女 4 例; 66~80 岁, 平均 73 岁。纳入标准: ① 年龄  $\geq 65$  岁; ② 纯音平均听阈 (0.5、1、2、4 kHz 的平均值)  $> 25$  dB HL, 且双耳听力水平对称, 均为感音神经性聋; ③ 简易智能精神状态检查<sup>[18]</sup> (mini-mental state examination, MMSE) 测试无异常 (量表得分  $\geq 27$ ); ④ 鼓室声导抗图正常 (A 型); ⑤ 未接受 ARHL 相关治疗; ⑥ 右利手。排除标准: ① 耳科手术史、耳毒性药物应用史、噪声接触史、助听器使用史; ② 患有耳鸣、眩晕、中耳炎; ③ 传导性听力损失 (单耳或双耳气骨导差  $> 10$  dB HL); ④ 患有神经疾病和精神疾病、有精神类药物服药史、脑部外伤史和物质滥用史。

NH 组: 共成功招募听力正常的志愿者 8 例, 男 4 例、女 4 例; 65~84 岁, 平均 73 岁。纳入标准: ① 身体健康, 双耳纯音平均听阈 (0.5、1、2、4 kHz 的平均值)  $\leq 25$  dB HL; ② 年龄、性别和教育程度与 ARHL 组匹配; ③ 右利手。排除标准: ① 患有神经疾病和精神疾病; ② 有精神类药物服药史、脑部外伤史和物质滥用史; ③ 从事音乐的专业人士。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 磁共振波谱数据采集

对所有受试者的磁共振检查使用 3.0T Ingenia I 磁共振扫描仪 (Philips 公司, 荷兰) 和 15 通道头部相控阵线圈, 检查前 24h 内禁止吸烟、饮茶和饮酒。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) = 7.0 ms; 回波时间 (echo time, TE) = 3.1 ms; 层厚 = 1 mm; 矩阵 = 256 $\times$ 240; 视野 (field of view, FOV) = 256 mm $\times$

256 mm×185 mm; 反转角 (flip angle, FA) = 8°; 像素大小 = 1 mm×1 mm×1 mm<sup>3</sup>。感兴趣区域 (volume of interest, VOI) 位于 ACC 区域, 通过轴向、矢状和冠状定位器在前扣带皮层 (ACC) 中定义的体素大小为 4 mm×2 mm×3 cm<sup>3</sup>, 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。见图 1。

GABA 及肌酸 (creatine, Cr) 水平使用 MEGA-PRESS 序列获得, 扫描参数如下: TR/TE = 2 000 ms/

68 ms; 320 次平均; 扫描带宽 (acquisition bandwidth) = 2 000 Hz; 持续时间为 13 min 20 s。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 3.02 ppm 处 GABA 信号。在 3.02 ppm 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<sup>[19]</sup>, 该信号被标记为 GABA+。



图 1 单个体素的位置示例体素位置 (A~C)  
Figure 1 Localization of a single voxel in the ACC (A-C)

### 1.2.2 磁共振波谱数据的后处理

#### 1.2.2.1 MRS 数据的拟合与量化

首先利用 MRICROn 软件 (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>) 将扫描后获得的感兴趣区及全脑图像的 DICOM 格式文件转换为可供分割软件需要的 NIFTI 格式文件。在 MATLAB R2012a (<https://www.mathworks.com/>) 中应用 "Gannet

3.0" 软件 (GABA-MRS 分析工具, <http://github.com/cjohn Evans/Gannet3.0>), 利用高斯曲线来拟合 3.02 ppm 处 GABA+ 波峰, 指数线宽为 3 Hz, 同时利用双高斯峰对在 3.74 ppm 处的 Glx 信号进行建模, 使用洛伦兹模型拟合肌酸 (creatinine, Cr) 信号, Cr 信号从 OFF 谱中在 3.0 ppm 处获得。见图 2。

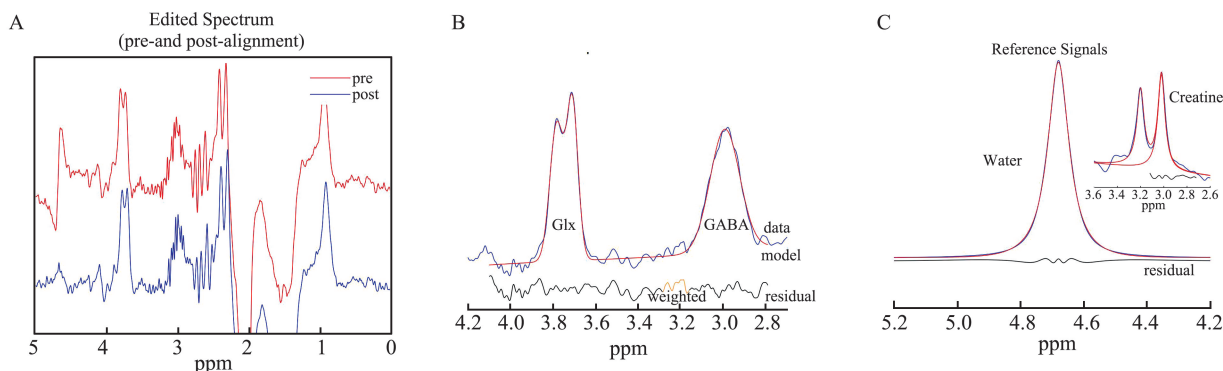


图 2 Gannet 后处理模块

A: Gannet Load 模块显示在频率和相位校正前 (红色) 和后 (蓝色) 的 GABA 编辑差异光谱; B: Gannet Fit 模块显示对 Glx (3.74 ppm 处) 和 GABA+ (3.02 ppm 处) 信号的建模; C: 用于量化 GABA 的信号建模

Figure 2 The Gannet post-processing modules

A: The Gannet Load module displays difference spectra that have been GABA-edited before (red) and after (blue) frequency and phase corrections; B: The Gannet Fit module shows modeling of the Glx (at 3.74 ppm) and GABA+ (at 3.02 ppm) signals; C: Modeling of the signal against which GABA is quantified is shown in

Gannet 是一种基于 Matlab 的 MEGA-PRESS 波谱数据特异性 GABA 量化分析软件<sup>[20]</sup>, 其不仅可以计算 GABA+绝对含量与相对含量 GABA+/Cr ( $\gamma$ -氨基丁酸与肌酸的比值), 还可提供 GABA+的整体拟合误差值 (fitting error), 用以反映波谱的质量, 本研究中只有拟合误差值 $<10\%$ 的波谱数据可用于统计学处理<sup>[21-22]</sup>。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, 所以用 Cr 作为内源性参照物来控制个体之间组织体积的差异。本研究中脑 GABA+含量的相对浓度 GABA+/Cr 将作为我们的主要结果进行统计分析。在波谱后处理结果中, 我们也将同时得到的 Glx/Cr 值作为次要结果进行统计分析。

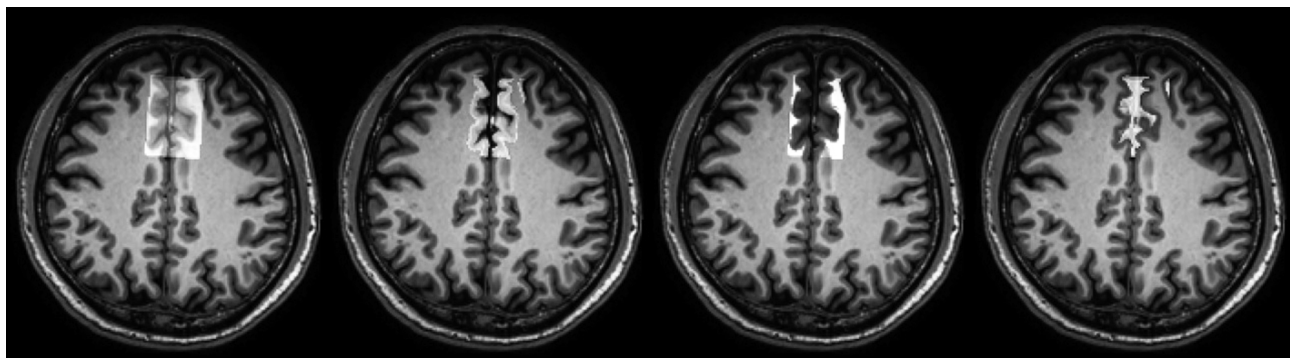


图 3 Gannet Segment 显示了参与者 ACC 中不同组织类型在轴向 T1 加权图像中的分割情况  
Figure 3 Gannet Segment depicts different tissue types segmented in a participant's ACC on axial T1WI

在本研究中, 报道了代谢物与 Cr 的比值 (GABA+/Cr、Glx/Cr), 因为这种定量方法的表现与水参考相等或更好, 并减少了由于体素内全局信号强度和 CSF 分数的差异而引起的受试者间方差<sup>[23-24]</sup>。使用参考信号的半峰宽度和拟合误差作为衡量数据质量的指标。如果参考信号的半峰宽度超过 10 Hz, 或数据的拟合误差超过 15%, 则排除该谱。所有受试者的结构和 MRS 数据收集协议保持一致。此外 2 位专家还对谱进行了视觉检查, 以排除可能存在的伪影。

### 1.3 统计学处理

应用 SPSS 27.0 对数据进行统计分析。对于符合正态分布的计量资料, 以  $\bar{x} \pm s$  描述, 不符合分布的以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示。本研究中 ARHL 组与 NH 组前扣带回 GABA+/Cr、Glx/Cr、及 GM/(GM+WM) 的组间差异比较采用了独立样本  $t$  检验, 两组间 GABA+ FitErr (%) 及 GlxFitErr (%) 的组间差异比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。ARHL 组与 NH 组 ACC 中 GABA 含量与听阈水平的相关性采用 Pearson 相关分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

### 1.2.2.2 MRS 图像分割

代谢物 GABA+在脑灰质 (grey matter, GM)、脑白质 (white matter, WM) 及脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中含量不同, 灰质中 GABA+含量约为白质中含量的两倍, 在脑脊液中的含量则可以忽略不计。年龄相关性听力损失组及健康对照组感兴趣区内三种组织的构成比例不同会影响到组间 GABA+含量的比较。因此, 我们应用 MATLAB R2012a 中添加的统计参数映射软件 SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) 来实现对所有受试者 T1-TFE 三维结构图像的组织分割, 重现脑内感兴趣区, 获得脑 GM (灰质)、WM (白质)、CSF (脑脊液) 3 种成分的大脑影像。见图 3。

## 2 结果

### 2.1 听觉测试结果

所有受试者左耳和右耳在各个频率的纯音听阈水平差异没有统计学意义 ( $P = 0.260$ ), 因此同一受试者双耳的听力阈值被平均显示 ARHL 组的各频率纯音听阈水平显著高于 NH 组 ( $P < 0.001$ )。见图 4。

### 2.2 ARHL 与 NH 组的 GABA/Glx 水平差异

NH 与 ARHL 这 2 组 ACC 的 GABA/Glx 水平比较结果显示, ARHL 组 ACC 的平均脑灰质分数, 即脑灰质/(脑灰质+脑白质), 为  $(65.40 \pm 0.70)\%$ ; NH 组的平均脑灰质分数分别为  $(65.90 \pm 1.10)\%$ , 两组之间的脑灰质分数差异没有统计学意义 ( $t = 1.04$ ,  $P = 0.319$ )。所有受试者都成功得到了 MEGA-PRESS 波谱数据。经过 Gannet 软件处理, 所有波谱数据的 GABA 峰拟合误差均  $<10\%$ 。ARHL 组的 GABA+/Cr 水平显著低于 NH 组 [ $(0.08 \pm 0.003)$  vs.  $(0.10 \pm 0.018)$ ,  $P = 0.021$ ], Glx/Cr 水平高于 NH 组 [ $(0.12 \pm 0.002)$  vs.  $(0.10 \pm 0.008)$ ,  $P < 0.001$ ]。见表 1。

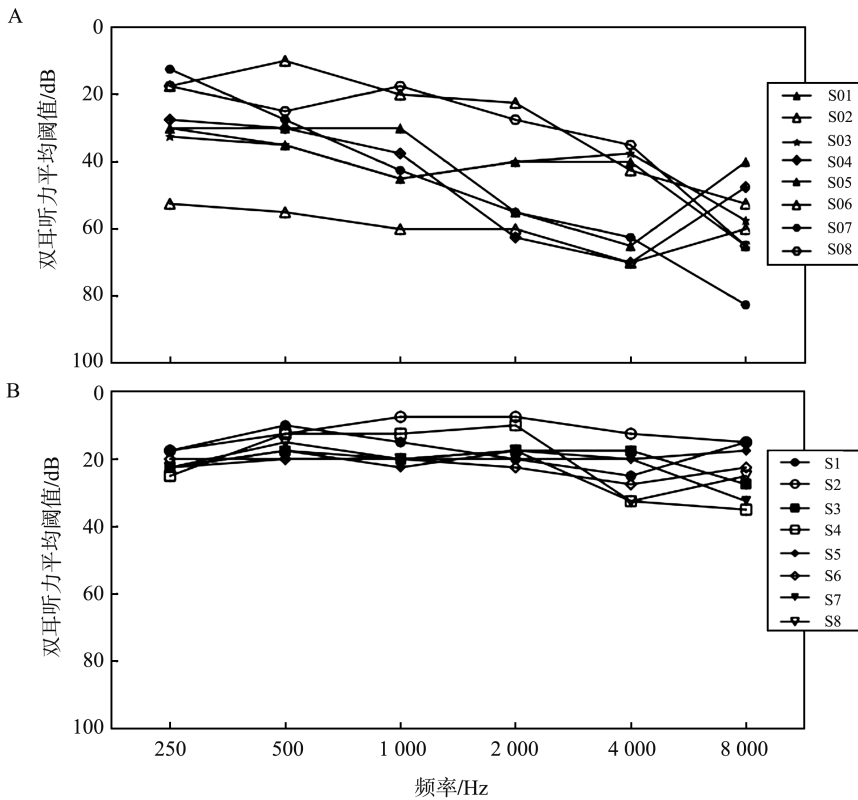


图 4 ARHL (A) 和 NH (B) 组受试者各频率的纯音听阈水平

Figure 4 Hearing level for each participant from ARHL (A) and NH (B) groups across all frequencies

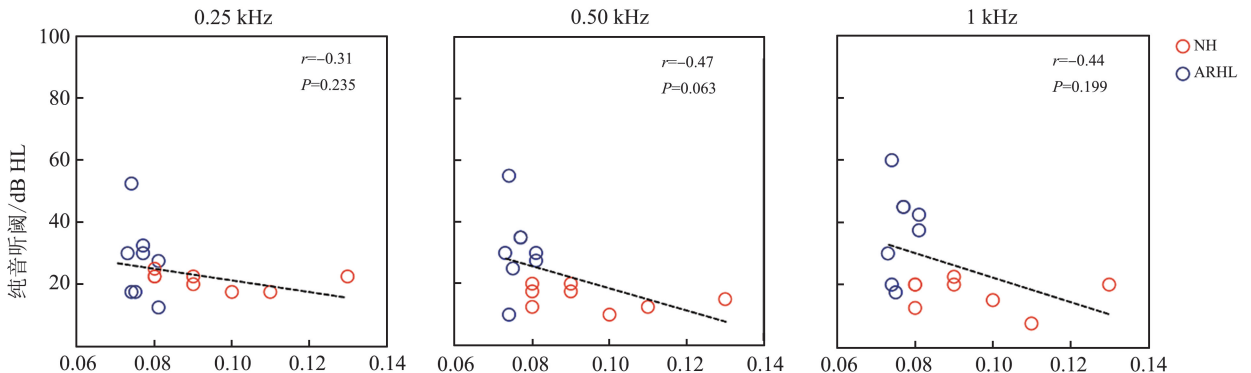
表 1 ARHL 与 NH 两组间神经代谢物水平比较  
 Table 1 Neurometabolites levels and tissue compositions of PDM and HC group

项目	NH(8 例)	ARHL(8 例)	t/Z	P
GABA+/Cr	0.10±0.018	0.08±0.003	2.91	0.021
GABA+ FitErr (%)	7.95(7.45~10.18)	12.91(11.50~13.26)	-1.78	0.083
Glx/Cr	0.10±0.008	0.12±0.002	-6.41	<0.001
Glx Fit Err (%)	5.30(4.94~5.79)	6.84(4.63~8.07)	-0.94	0.382
GM/(GM+WM)	65.90±1.10	65.40±0.70	1.04	0.319

### 2.3 GABA/Glx 含量与听觉功能的关系

所有受试者 GABA+ 水平与不同频率听力水平的关系显示 GABA+/Cr 水平与 8 kHz 纯音听阈水

平呈负相关( $r = -0.60, P = 0.014$ ), 差异有统计学意义, 与其余频率的听力水平无相关性( $P$  均  $> 0.05$ ), 差异无统计学意义。见图 5。



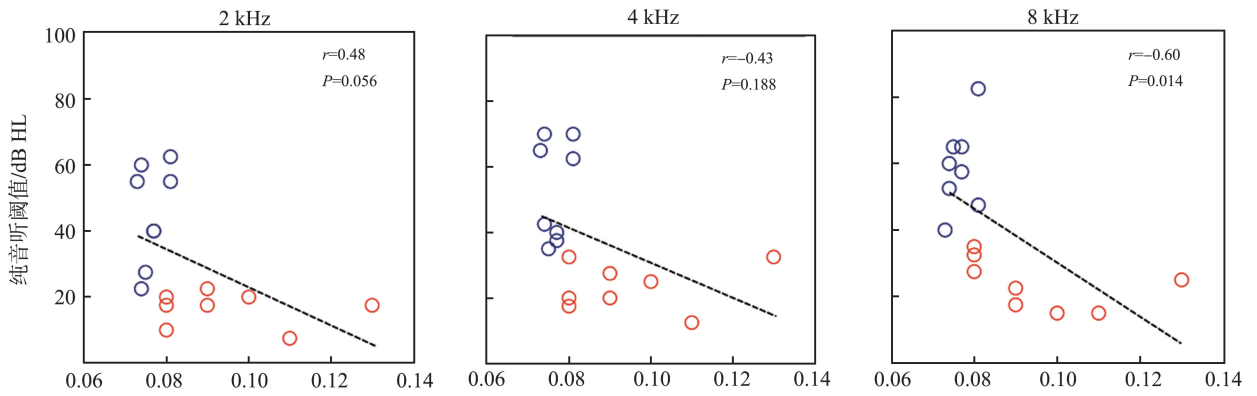


图 5 16 名受试者的 GABA/Cr 与各频率听力水平之间的相关性分析结果

Figure 5 Correlation analysis results of 16 subjects between GABA/Cr and hearing level at each frequency

所有受试者 Glx 水平与不同频率听力水平的关系显示 Glx/Cr 水平与 0.5 kHz ( $r=0.71, P=0.001$ )、1 kHz ( $r=0.76, P<0.001$ )、2 kHz ( $r=0.79, P<0.001$ )、4 kHz ( $r=0.73, P=0.001$ )、8 kHz ( $r=0.79,$

$P<0.001$ ) 均呈正相关, 差异有统计学意义; 与 0.25 kHz 频率的听力水平无相关性 ( $r=0.43, P=0.092$ ), 差异无统计学意义。见图 6。

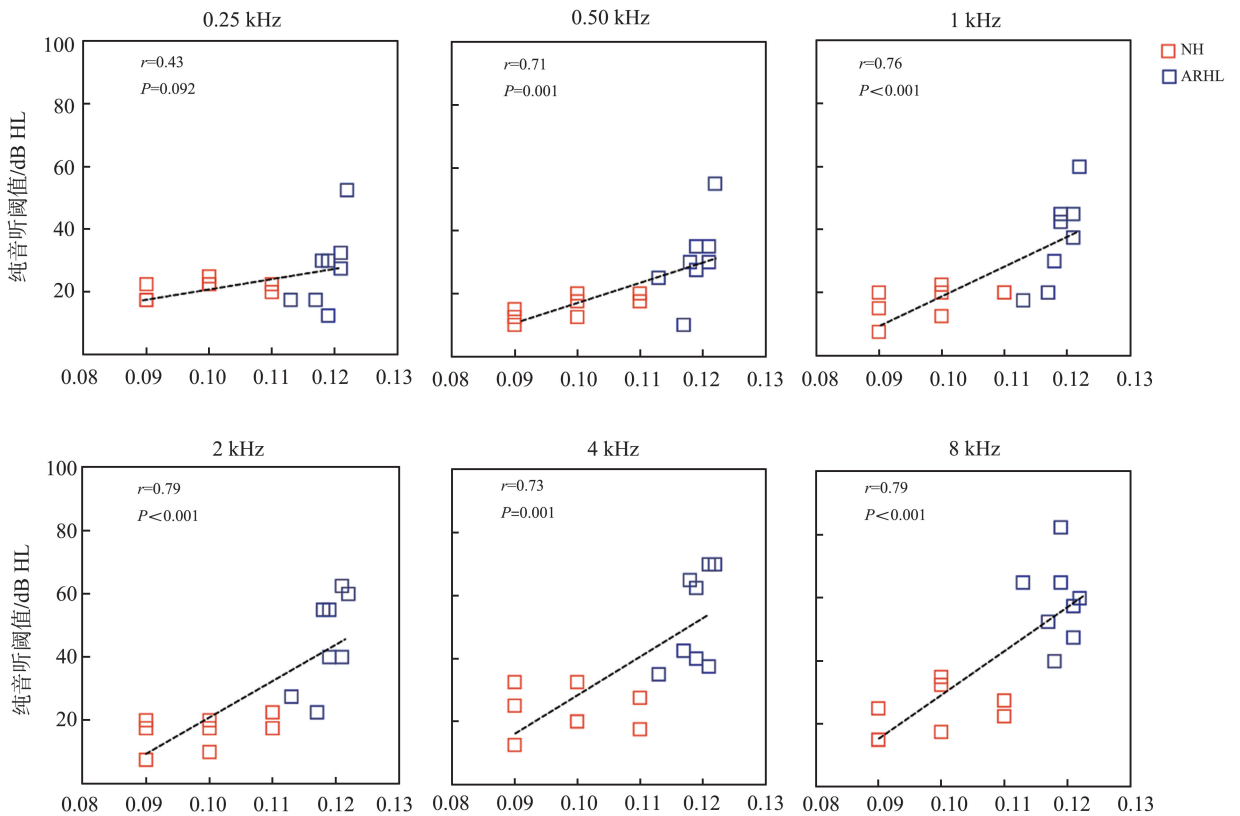


图 6 16 名受试者的 Glx/Cr 与各频率听力水平之间的相关性分析结果

Figure 6 Correlation analysis results of 16 subjects between Glx/Cr and hearing level at each frequency

### 3 讨论

#### 3.1 ARHL 患者 ACC 的神经递质改变

Caspary 等<sup>[25]</sup>研究发现, 哺乳动物存在与年龄相关的听觉中脑和皮层 GABA 合成和释放改变。

本研究首次证实了 ARHL 患者 ACC 中 GABA 含量的变化, 结果显示 ARHL 患者的 ACC 区域 GABA 水平显著低于听力正常的老年人。多项研究证实, ACC 在听觉处理中参与了认知努力的分配, Benedict 等<sup>[26]</sup>发现 ACC 的一个前/背侧分区在非运

动的隐蔽听觉注意任务中表现出显著的活动,这表明 ACC 在听觉处理中的注意力分配中起重要作用; Luan 等<sup>[27]</sup>研究发现,长期感音神经性听力损失患者 ACC 与听觉区域的功能连接发生了显著变化,并且这些变化与认知和情感功能的重组有关; Mulert 等<sup>[28]</sup>通过单试次耦合 EEG 和 fMRI 发现,ACC 在高努力条件下的早期激活与听觉注意和决策过程相关。综合以上研究,我们推测,GABA 作为中枢神经系统中的主要抑制性神经递质,其减少可能是 ARHL 患者 ACC 对听觉皮层的调控能力减弱、进而影响听觉信息处理和自上而下调节功能的重要机制。

本研究还发现,ARHL 患者 ACC 中的 Glx (谷氨酸和谷氨酰胺的综合标志物)水平显著高于听力正常的老年人,这提示 ARHL 患者的 ACC 中兴奋性神经递质的代谢可能过度活跃。谷氨酸作为主要的兴奋性神经递质,其过度表达可能导致神经元之间的兴奋性过强,进而影响听觉任务中的信息处理效率<sup>[29]</sup>。Glx 水平升高与 GABA 水平下降的共同作用,可能导致 ACC 的兴奋与抑制失衡,进一步削弱了 ACC 对听觉皮层的调控、影响听觉功能<sup>[5]</sup>。这一现象与听觉系统的神经可塑性理论相吻合,表明在听力损失的情况下,大脑试图通过增加兴奋性神经传递来补偿功能衰退<sup>[30-31]</sup>。然而这种补偿机制可能是不利的,过高的 Glx 水平可能导致神经元过度兴奋,甚至引发神经毒性,从而加速神经退行性病变<sup>[4]</sup>。

### 3.2 ACC 神经递质水平与听力损失程度的频率相关性

在年龄相关性听力损失的大鼠模型实验中,同样发现耳蜗腹侧核中较低水平的 GABA 转运体与较高的听觉脑干反应 (ABR) 阈值相关联<sup>[32]</sup>。Fitzhugh 等<sup>[33]</sup>通过静息态功能性磁共振成像 (fMRI) 研究了年龄相关性听力损失 (ARHL) 患者的听力损失程度对大脑功能连接的影响,结果发现,不仅听力损失显著改变了大脑的网络连接模式,且功能连接的变化与低频 (0.5~2 kHz) 听力损失程度,尤其是左耳密切相关。在神经递质水平方面,Gao 等<sup>[6]</sup>研究发现,听皮层中的抑制性神经递质 GABA 水平与言语频率范围内的听力损失程度 (0.5~4 kHz 听阈均值) 呈显著负相关 ( $r = -0.72, P < 0.001$ )。

以上研究表明,听力损失与大脑功能连接和神经递质水平的变化可能存在频率特异性相关。因此本研究细化了各个频率的听力损失对 ACC 神经递质水平的影响。结果发现,抑制性神经递质 GABA

仅与高频 (8 kHz) 听力水平显著负相关,与 Gao 等<sup>[6]</sup>的研究结果不同的是,与言语频率听阈水平 (0.5~4 kHz 纯音听阈均值) 未发现显著相关性 ( $r = -0.493, P = 0.052$ ),这可能是由于研究脑区不同导致。此外,虽然已有研究表明谷氨酸的水平与代谢与听力水平密切相关,尤其是在噪声暴露和年龄相关的听力损失中<sup>[34]</sup>,但遗憾的是,目前尚未见对 ARHL 人群在体 Glx 水平与听力水平的相关性报道。本研究证实了兴奋性神经递质 Glx 与几乎所有频率的听力水平均呈高度正相关,这为研究 Glx 水平与听力水平的内在联系提供了一定依据。

### 3.3 ARHL 患者 ACC 的平均脑灰质分数改变

Profant 等<sup>[35]</sup>研究发现,与年轻的听力正常对照组相比,ARHL 患者表现出双侧听觉皮质灰质体积与厚度的下降,但该研究缺乏正常听力的相应年龄匹配组。本研究选取了与 ARHL 组年龄匹配的正常听力老年人进行对比研究,排除了年龄因素对脑灰质分数的影响,结果发现 ARHL 组 ACC 的平均脑灰质分数 (65%),即脑灰质/(脑灰质+脑白质)与听力正常老年人 (66%) 并无显著差异,这与 Gao 等<sup>[6]</sup>的研究结果一致,证实了听力损失对前扣带回的脑灰质分数并无影响,也间接排除了因脑灰质结构差异引起 ARHL 患者与听力正常老年人的神经递质水平存在差异的可能。

### 3.4 本研究的临床意义及局限性

本研究发现 ARHL 患者前扣带回 GABA 水平显著降低,且听力损失程度与神经递质紊乱程度显著相关。Ruan 等<sup>[36]</sup>发现通过增加乙酰胆碱功能可改善 ARHL 相关的耳鸣、记忆及认知功能,并提出这可能是通过乙酰胆碱介导的 GABA 抑制增强实现的。因此探索 ACC 神经递质改变与 ARHL 患者听力损失的关系,有助于揭示 ARHL 的病理分子机制,且可为未来开发基于神经递质调节改善患者听觉感知的治疗策略提供理论依据。

本研究存在一定的局限性:①通过横断面研究只观察到 ACC 神经递质水平与 ARHL 患者的听力存在某些相关性,但无法明确因果关系,因此在未来研究中,进行前瞻性队列研究可能有助于揭示脑部神经递质改变与 ARHL 的因果关系;②样本量较小且对研究对象的认知功能只应用简易智能精神状态检查量表进行筛查,在后续研究中会进一步增加样本量、采用更加严格的评估手段,以提高实验结果的准确性和参考价值。

### 参考文献:

[1] Bowl MR, Dawson SJ. Age-related hearing loss [J]. Cold

- Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(8): 033217. doi:10.1101/cshperspect.a033217
- [2] Tawfik KO, Klepper K, Saliba J, et al. Advances in understanding of presbycusis[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(9): 1685-1697. doi:10.1002/jnr.24426
- [3] 周颖东, 张梦娴, 王青玲, 等. 氧化应激在老年性聋发病机制中的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2024, 38(1): 72-78. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.518
- ZHOU Yingdong, ZHANG Mengxian, WANG Qingling, et al. Progress of research of oxidative stress in the pathogenesis of presbycusis[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2024, 38(1): 72-78. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.518
- [4] Caspary DM, Schatteman TA, Hughes LF. Age-related changes in the inhibitory response properties of dorsal cochlear nucleus output neurons: role of inhibitory inputs[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(47): 10952-10959. doi:10.1523/JNEUROSCI.2451-05.2005
- [5] Peelle JE, Wingfield A. The neural consequences of age-related hearing loss[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(7): 486-497. doi:10.1016/j.tins.2016.05.001
- [6] Gao F, Wang GB, Ma W, et al. Decreased auditory GABA+ concentrations in presbycusis demonstrated by edited magnetic resonance spectroscopy[J]. *Neuroimage*, 2015, 106: 311-316. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.11.023
- [7] Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(9): 3001-3018. doi:10.1007/s00429-019-01945-2
- [8] Crottaz-Herbette S, Menon V. Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence[J]. *J Cogn Neurosci*, 2006, 18(5): 766-780. doi:10.1162/jocn.2006.18.5.766
- [9] Eckert MA, Teubner-Rhodes S, Vaden KI Jr. Is listening in noise worth it? the neurobiology of speech recognition in challenging listening conditions[J]. *Ear Hear*, 2016, 37(Suppl 1): 101S-110S. doi:10.1097/AUD.0000000000000300
- [10] Edden RAE, Muthukumaraswamy SD, Freeman TCA, et al. Orientation discrimination performance is predicted by GABA concentration and gamma oscillation frequency in human primary visual cortex[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(50): 15721-15726. doi:10.1523/JNEUROSCI.4426-09.2009
- [11] Fu XN, Qin MT, Liu XM, et al. Decreased GABA levels of the anterior and posterior cingulate cortex are associated with executive dysfunction in mild cognitive impairment[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1220122. doi:10.3389/fnins.2023.1220122
- [12] Tsai Do BS, Bush ML, Weinreich HM, et al. Clinical practice guideline: age-related hearing loss[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2024, 170(2): 1-54. doi:10.1002/ohn.750
- [13] Yang Y, Rui QY, Han ST, et al. Reduced GABA levels in the medial prefrontal cortex are associated with cognitive impairment in patients with NMOSD[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 58: 103496. doi:10.1016/j.msard.2022.103496
- [14] van Veenendaal TM, Backes WH, van Bussel FCG, et al. Glutamate quantification by PRESS or MEGA-PRESS: validation, repeatability, and concordance[J]. *Magn Reson Imaging*, 2018, 48: 107-114. doi:10.1016/j.mri.2017.12.029
- [15] Brix MK, Dwyer GE, Craven AR, et al. MEGA-PRESS and PRESS measure oxidation of glutathione in a phantom[J]. *Magn Reson Imaging*, 2019, 60: 32-37. doi:10.1016/j.mri.2019.03.020
- [16] Edden RAE, Barker PB. Spatial effects in the detection of gamma-aminobutyric acid: improved sensitivity at high fields using inner volume saturation[J]. *Magn Reson Med*, 2007, 58(6): 1276-1282. doi:10.1002/mrm.21383
- [17] Kovalová M, Mrázková E, ? kerková M, et al. The Importance of Screening for Hearing Loss in the Elderly[J]. *Otolaryngol Pol*, 2021, 76(3): 32-38. doi:10.5604/01.3001.0015.6493
- [18] Li HZ, Jia JP, Yang ZQ. Mini-mental state examination in elderly Chinese: a population-based normative study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(2): 487-496. doi:10.3233/JAD-160119
- [19] Puts NAJ, Edden RAE. In vivo magnetic resonance spectroscopy of GABA: a methodological review[J]. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 2012, 60: 29-41. doi:10.1016/j.pnmrs.2011.06.001
- [20] Edden RAE, Puts NAJ, Harris AD, et al. Gannet: a batch-processing tool for the quantitative analysis of gamma-aminobutyric acid-edited MR spectroscopy spectra[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 40(6): 1445-1452. doi:10.1002/jmri.24478
- [21] Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, et al. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 5): 1016-1025. doi:10.1093/brain/awh467
- [22] Shungu DC, Mao XL, Gonzales R, et al. Brain  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) detection in vivo with the J-editing (1) H MRS technique: a comprehensive methodological evaluation of sensitivity enhancement, macromolecule contamination and test-retest reliability[J]. *NMR Biomed*, 2016, 29(7): 932-942. doi:10.1002/nbm.

3539

- [23] Arm J, Oeltzschner G, Al-Iedani O, et al. Altered in vivo brain GABA and glutamate levels are associated with multiple sclerosis central fatigue[J]. *Eur J Radiol*, 2021, 137: 109610. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109610
- [24] Wu XJ, Yuan JP, Yang Y, et al. Elevated GABA level in the precuneus and its association with pain intensity in patients with postherpetic neuralgia: an initial proton magnetic resonance spectroscopy study [ J ]. *Eur J Radiol*, 2022, 157: 110568. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110568
- [25] Caspary DM, Ling L, Turner JG, et al. Inhibitory neurotransmission, plasticity and aging in the mammalian central auditory system [ J ]. *J Exp Biol*, 2008, 211 ( 11 ): 1781-1791. doi:10.1242/jeb.013581
- [26] Benedict RHB, Shucard DW, Santa Maria MP, et al. Covert auditory attention generates activation in the rostral/dorsal anterior cingulate cortex[J]. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14 ( 4 ): 637-645. doi:10.1162/0898929-0260045765
- [27] Luan Y, Wang CX, Jiao Y, et al. Abnormal functional connectivity and degree centrality in anterior cingulate cortex in patients with long-term sensorineural hearing loss[J]. *Brain Imag Behav*, 2020, 14 ( 3 ): 682-695. doi:10.1007/s11682-018-0004-0
- [28] Mulert C, Seifert C, Leicht G, et al. Single-trial coupling of EEG and fMRI reveals the involvement of early anterior cingulate cortex activation in effortful decision making[J]. *Neuroimage*, 2008, 42 ( 1 ): 158-168. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.04.236
- [29] Gunduz-Bruce H, Reinhart RMG, Roach BJ, et al. Glutamatergic modulation of auditory information processing in the human brain[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 71(11): 969-977. doi:10.1016/j.biopsych.2011.09.031
- [30] Knipper M, Singer W, Schwabe K, et al. Disturbed balance of inhibitory signaling links hearing loss and cognition[J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 785603. doi:10.3389/fncir.2021.785603
- [31] Kotak VC, Fujisawa S, Lee FA, et al. Hearing loss raises excitability in the auditory cortex [ J ]. *J Neurosci*, 2005, 25 ( 15 ): 3908-3918. doi:10.1523/JNEUROSCI.5169-04.2005
- [32] Alvarado JC, Fuentes-Santamaría V, Gabaldón-Ull MC, et al. Wistar rats: a forgotten model of age-related hearing loss[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 29. doi:10.3389/fnagi.2014.00029
- [33] Fitzhugh MC, Hemesath A, Schaefer SY, et al. Functional connectivity of heschl's gyrus associated with age-related hearing loss: a resting-state fMRI study [ J ]. *Front Psychol*, 2019, 10: 2485. doi:10.3389/fpsyg.2019.02485
- [34] Tadros SF, D'Souza M, Zettel ML, et al. Glutamate-related gene expression changes with age in the mouse auditory midbrain[J]. *Brain Res*, 2007, 1127(1): 1-9. doi:10.1016/j.brainres.2006.09.081
- [35] Profant O, Škoch A, Balogová Z, et al. Diffusion tensor imaging and MR morphometry of the central auditory pathway and auditory cortex in aging [ J ]. *Neuroscience*, 2014, 260: 87-97. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.12.010
- [36] Ruan QW, Yu ZW, Zhang WB, et al. Cholinergic hypofunction in presbycusis-related tinnitus with cognitive function impairment: emerging hypotheses [ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 98. doi:10.3389/fnagi.2018.00098

(编辑:李纬)