

## 强直声治疗慢性耳鸣及耳鸣评估方法研究\*

雷冠雄<sup>1,2</sup> 邓忠<sup>2</sup> 谭东辉<sup>2</sup> 张铎<sup>3</sup> 赵泽祺<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:探索强直声治疗耳鸣的疗效,以及耳鸣响度匹配与耳鸣主流量表、问卷之间的相关性,以寻求更为简便准确的耳鸣评估方法。方法:入组 10 例(13 耳)听力正常或轻度听力损失的慢性耳鸣患者,年龄 23~53 岁。选用强直声(以白噪声为载波,调频 14.1 Hz,重复振幅调制,占空比 0.5),给声强度 50 dB SL。给声方案:(4 min 给声+4 min 休息)×4 次,总时长 32 min。每周 3 次强直声治疗,连续治疗 5 周。每次治疗前、后行耳鸣响度匹配,每周第 1 次治疗前进行耳鸣致残量表(THI)、耳鸣障碍问卷(THQ)以及耳鸣响度视觉模拟量表(VAS)评估,治疗结束后 1 周随访,予以响度匹配及上述量表、问卷跟踪评估。结果:①单次治疗后响度匹配值下降 1.000(0.000,3.000) dB( $Z=7.553, P<0.01$ )。②治疗 5 周后响度匹配值下降(9.692±8.038) dB( $t=4.348, P<0.01$ );VAS 值下降 2.000(1.000,3.000)( $Z=2.890, P<0.01$ );THQ 总分下降(7.389%±8.847%)( $t=2.641, P<0.05$ )。③相关性分析:THI 与 THQ 总分之间呈正相关( $r=0.747, P<0.01$ );响度匹配值与 VAS 值( $r=0.593, P<0.01$ )、THI-F( $r=0.346, P<0.01$ )及 THQ-因子 3 分值( $r=0.294, P<0.05$ )之间呈正相关;VAS 值与 THI-F( $r=0.326, P<0.05$ )、THI 总分( $r=0.466, P<0.01$ )、THQ-因子 3 分值( $r=0.291, P<0.05$ )、THQ 总分( $r=0.497, P<0.01$ )之间呈正相关。结论:强直声治疗过程中,耳鸣响度呈显著的波动性下降。推荐使用 THQ 作为耳鸣疗效评估的敏感指标;推荐使用 VAS 进行耳鸣的快速评估。强直声治疗有望成为耳鸣声治疗一个值得重视的方向。

**[关键词]** 耳鸣;声治疗;强直声;耳鸣致残量表;耳鸣障碍问卷;视觉模拟量表

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.09.015

[中图分类号] R764.45 [文献标志码] A

## Study on treatment of chronic tinnitus by tetanus stimulation and evaluation methods of tinnitus

LEI Guanxiong<sup>1,2</sup> DENG Zhong<sup>2</sup> TAN Donghui<sup>2</sup> ZHANG Duo<sup>3</sup> ZHAO Zeqi<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Xiangnan University, Chenzhou, Hunan, 423000, China; <sup>2</sup>Affiliated Hospital of Xiangnan University; <sup>3</sup>Xuzhou Medical University)

Corresponding author: ZHAO Zeqi, E-mail: 529805335@qq.com

**Abstract Objective:** The purpose of this study was to explore the efficacy of tetanus stimulation in tinnitus treatment and the correlation between the mainstream questionnaires of tinnitus and tinnitus-matching in order to find a more convenient and accurate method for tinnitus evaluation. **Method:** Ten patients with chronic tinnitus and normal or mild hearing impairment were enrolled in this study, totaling 13 ears. Their age ranged from 23 to 53 years old. The stimulus sound(white noise, frequency modulation 14.1 Hz, repetitive amplitude modulation, duty cycle 0.5) was selected and the sound intensity was 50 dB SL. Experimental procedure: (4 minutes sound stimulation+4 minutes rest) ×4 times, totaling 32 minutes. The patients were treated three times a week for 5 weeks. The loudness of tinnitus was matched before and after each treatment, and tinnitus handicap inventory(THI), tinnitus handicap questionnaire(THQ) and visual analog scales(VAS) were also used for assessment before the first treatment each week. The loudness matching and the above scales were performed once more at follow-up for one week after end-of-treatment. **Result:** ①Single treatment: the matched loudness value decreased by 1.000(0.000, 3.000) dB( $Z=7.553, P<0.01$ ) after each single treatment. ②After five weeks' treatment: the matched loudness value decreased(9.692±8.038) dB( $t=4.348, P<0.01$ ); VAS value decreased by 2.000(1.000, 3.000)( $Z=2.890, P<0.01$ ); total score of THQ decreased(7.389%±8.847%)( $t=2.641, P<0.05$ ). ③Correlation analysis: there was positive correlation between total scores of THI and THQ( $r=0.747, P<0.01$ ); the matched loudness values have positive correlation with VAS value( $r=0.593, P<0.01$ ), THI-F( $r=0.346, P<0.01$ ) and THQ-factor 3 score( $r=0.294, P<0.05$ ); there was positive correlation between the VAS value and THI-F( $r=0.326, P<0.05$ ), the total score of THI( $r=0.466, P<0.01$ ), THQ-factor 3 score( $r=0.291, P<0.05$ ),

\*基金项目:湖南省自然科学基金项目(No:2016JJ6144,2018JJ3479);湖南省临床医疗技术创新引导项目(No:2018SK52003);湖南省卫生计生委计划课题项目(No:B20180707);江苏省研究生科研创新计划项目(No:KYCX19\_2227);郴州市科技局科研项目(No:zdyf2018054,CZ2014052)

<sup>1</sup>湘南学院(湖南郴州,423000)

<sup>2</sup>湘南学院附属医院

<sup>3</sup>徐州医科大学

通信作者:赵泽祺,E-mail:529805335@qq.com

the total score of THQ( $r=0.497, P<0.01$ ). **Conclusion:** The loudness of tinnitus declined with significant fluctuation during tetanus sound therapy. THQ scale is recommended as a sensitive indicator for evaluating the efficacy of tinnitus treatment; VAS is recommended for rapid assessment of tinnitus. Tetanus stimulation is expected to become an important direction in tinnitus sound therapy.

**Key words** tinnitus; sound therapy; tetanus stimulation; tinnitus handicap inventory; tinnitus handicap questionnaire; visual analog scales

耳鸣在临床上以慢性耳鸣最常见,大量研究<sup>[1-3]</sup>表明慢性耳鸣发生、维持的病理机制与听中枢恶性重塑有关。目前,临床上慢性耳鸣的治疗以药物及声音治疗为主。美国耳鼻咽喉头颈外科学会(AAO-HNSF)发布的《耳鸣临床应用指南》<sup>[4]</sup>指出,耳鸣声音治疗的形式是可选择的。国内临床最常用的耳鸣声治疗为声掩蔽疗法<sup>[5]</sup>,选用与耳鸣频率相匹配的窄带噪声或白噪声,响度略高于耳鸣匹配响度,以盖住患者的耳鸣声,产生掩蔽效应。这种方法要求患者没有听觉过敏且耳鸣残余抑制阳性。然而去除掩蔽声后,耳鸣声大多很快出现。因此,声掩蔽疗法亟待改进。另外,由于目前尚未找到客观的耳鸣诊断方法,临床评估耳鸣主要依赖患者的主观感受,通常使用耳鸣响度匹配以及耳鸣评估量表、问卷。耳鸣评估的主流量表、问卷包括耳鸣致残量表(tinnitus handicap inventory, THI),耳鸣障碍问卷(tinnitus handicap questionnaire, THQ),耳鸣响度视觉模拟量表(visual analog scales, VAS)等。耳鸣评估标准不一,导致评估结果良莠不齐。本文根据近年声诱发听中枢重塑的研究工作,提出一种改进目前耳鸣声治疗的新思路,选择可以激发中枢重塑的强直声,以逆转慢性耳鸣的恶性重塑为出发点治疗耳鸣,探索强直声的疗效。此外,本实验分析了耳鸣响度匹配与耳鸣主流量表、问卷之间的相关性,以寻求更为简便准确的耳鸣评估方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

湘南学院附属医院 2017-10—2018-10 收治的 10 例(13 耳)慢性耳鸣患者参与本实验。男 6 例,女 4 例;年龄 23~53 岁,平均(36.3±11.1)岁。均为右利手。

入选标准:听力正常或轻度听力损失(纯音测听结果<40 dB HL),声导抗和气骨导差正常,无其他系统疾病及功能障碍。每位受试者均进行耳

科检查,包括电耳镜、纯音听阈及声导抗测试。

所有实验程序均经人体伦理委员会批准。

### 1.2 强直声治疗及评估流程

选用强直声(以白噪声为载波,调频 14.1 Hz,重复振幅调制,占空比 0.5),给声强度 50 dB SL。

给声方案:(4 min 给声+4 min 休息)×4 次,总时长 32 min。每周 3 次强直声治疗,连续治疗 5 周。每次治疗前、后行耳鸣响度匹配,每周第 1 次治疗前进行 THI、THQ 及 VAS 评估。治疗结束后 1 周随访,予以响度匹配及上述量表、问卷跟踪评估。

### 1.3 给声设备

声信号由华为 FDR-A01W 平板电脑(HUAWEI TECHNOLOGIES CO., LTD.)通过 Sennheiser® HD 202 包耳式耳机(Sennheiser electronic GmbH & Co. KG)播放至受试者左右耳。声音均经标准校准流程校准。

### 1.4 统计学处理

资料处理使用 SPSS 18.0 软件。计量资料均经 Shapiro-Wilk 检验, $\alpha$  取 0.10。正态分布资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用配对  $t$  检验、Pearson 相关性分析;非正态分布资料以中位数( $Q_L, Q_U$ )表示,采用配对样本比较的 Wilcoxon 符号秩和检验、Spearman 相关性分析, $\alpha$  取 0.05。

## 2 结果

### 2.1 单次治疗

13 耳 5 周共进行单次治疗 193 次,130 次好转,63 次无效。单次治疗前后耳鸣响度匹配值下降 1.000(0.000, 3.000) dB( $Z=7.553, P<0.01$ ) (表 1),其变化趋势见图 1,绘制治疗效果拟合曲线见图 2。

### 2.2 治疗 5 周后

治疗 5 周后响度匹配值下降(9.692±8.038) dB( $t=4.348, P<0.01$ );VAS 值下降 2.000(1.000, 3.000)( $Z=2.890, P<0.01$ );THI 量表-

表 1 耳鸣治疗效果

响度匹配及量表、 问卷	单次治疗			5 周治疗后							
	响度匹配 下降/dB	响度匹配 下降/dB	VAS 值 下降	THI 量表				THQ 问卷/%			
				F	E	C	总分	因子 1	因子 2	因子 3	总分
(均数±标准差)	1.000	9.692±	2.000	4.000	3.600±	1.000±	5.000	11.467±	-1.063±	-2.250±	7.389±
或中位数( $Q_L, Q_U$ )	(0.000, 3.000)	8.038	(1.000, 3.000)	(-2.000, 9.500)	8.316	5.099	(1.500, 21.500)	17.537	9.004	13.817	8.847
$t/Z$	-7.553	4.348	-2.890	-1.559	1.369	0.620	-1.960	2.068	-0.373	-0.515	2.641
$P$	<0.01	<0.01	<0.01	0.119	0.204	0.551	0.050	0.069	0.718	0.619	<0.05

功能性(F)、情感性(E)、严重性(C)及总分均无变化;THQ 总分下降( $7.389\% \pm 8.847\%$ )( $t = 2.641, P < 0.05$ ),THQ 问卷的因子 1、2、3 分值均无变化。见表 1。

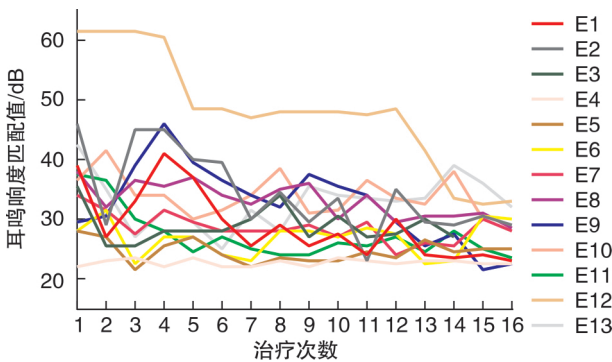


图 1 15 次单次治疗前及治疗结束 1 周后随访耳鸣响度匹配

### 2.3 耳鸣主流量表、问卷与耳鸣响度匹配相关性分析

THI 与 THQ 总分之间呈高度正相关( $r = 0.747, P < 0.01$ )。响度匹配值与 VAS 值之间呈中度正相关( $r = 0.593, P < 0.01$ );与 THI-F( $r =$

$0.346, P < 0.01$ )及 THQ-因子 3 分值( $r = 0.294, P < 0.05$ )之间呈低度正相关,与 THI-E、C 及总分,THQ 因子 1、2 及总分之间无相关性。VAS 值与 THI-F( $r = 0.326, P < 0.05$ )、THI 总分( $r = 0.466, P < 0.01$ )、THQ-因子 3 分值( $r = 0.291, P < 0.05$ )、THQ 总分( $r = 0.497, P < 0.01$ )之间呈正相关,与 THI-E、C 及 THQ-因子 1、2 之间无相关性。见表 2。

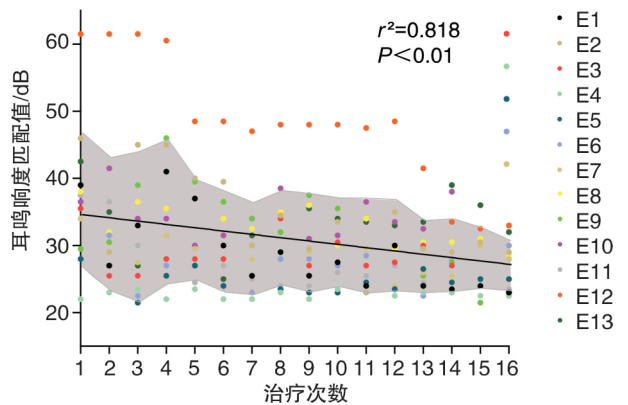


图 2 耳鸣治疗效果拟合曲线

表 2 耳鸣主流量表、问卷与耳鸣响度匹配相关性分析

	VAS 量表	THI 量表				THQ 问卷			
		F	E	C	总分	因子 1	因子 2	因子 3	总分
响度匹配	$r = 0.593$ $P < 0.01$	$r = 0.346$ $P < 0.01$	$r = -0.089$ $P = 0.503$	$r = 0.212$ $P = 0.107$	$r = 0.237$ $P = 0.071$	$r = 0.076$ $P = 0.567$	$r = -0.212$ $P = 0.107$	$r = 0.294$ $P < 0.05$	$r = 0.079$ $P = 0.552$
VAS 量表		$r = 0.326$ $P < 0.05$	$r = -0.076$ $P = 0.566$	$r = 0.211$ $P = 0.109$	$r = 0.466$ $P < 0.01$	$r = 0.064$ $P = 0.628$	$r = -0.208$ $P = 0.114$	$r = 0.291$ $P < 0.05$	$r = 0.497$ $P < 0.01$

### 3 讨论

#### 3.1 强直声治疗有望成为耳鸣声治疗一个值得重视的方向

长时程增强(long-term potentiation, LTP)被认为是神经突触可塑性的重要细胞和分子机制<sup>[6-7]</sup>。动物实验表明<sup>[8]</sup>,LTP 诱导的可塑性在动物经验依赖的皮层重塑(experience-dependent cortical plasticity)中起到关键作用。由于伦理所限,人类中发现的 LTP 现象一般采用非侵入方法<sup>[9]</sup>,即感觉诱发的 LTP<sup>[10]</sup>。研究表明,在触觉<sup>[11]</sup>、视觉<sup>[12]</sup>、听觉<sup>[13]</sup>等感觉诱发电位中广泛存在 LTP 现象。Clapp 等<sup>[13]</sup>首次用高频率重复的强直声在人类听觉系统诱发出 LTP。实验结果表明通过声音刺激来诱导听觉中枢长时程的改变是可行的。Lei 等<sup>[14]</sup>进一步用声音手段诱发出稳定的听中枢可塑性变化。实验结果显示纯音、窄带噪声或白噪声都可以诱发人类听中枢 LTP 现象。

LTP 与一些神经科疾病存在相关性,例如抑

郁、帕金森病、癫痫、神经性疼痛等,LTP 缺陷与阿尔茨海默病、药物成瘾相关,已有人将 LTP 的变化作为神经重塑性疾病诊断的工具<sup>[15]</sup>。另有研究表明,强化刺激和训练可导致听皮层功能重塑,这种重塑一般表现为神经功能的活化<sup>[16]</sup>。因此,本研究尝试将强直声诱发的 LTP 作为一种疾病治疗工具,选择可以激发中枢重塑的强直声,以逆转慢性耳鸣的听觉中枢恶性重塑为出发点治疗耳鸣,疗效良好,有望成为耳鸣声治疗一个值得重视的新方向。

#### 3.2 强直声治疗过程中耳鸣响度呈显著的波动性下降

单次强直声治疗前、后耳鸣响度匹配值下降  $1.000(0.000, 3.000)$  dB,为避免给声后即刻产生的残余抑制效应,本研究将 15 次单次治疗前的耳鸣响度匹配值制成折线图(图 1),发现强直声治疗过程中,耳鸣响度呈显著的波动性下降。耳鸣量表、问卷评估均安排在单次治疗前及随访时进行,反映的是排除残余抑制效应、稳定后的疗效。经 5

周的强直声治疗,耳鸣患者响度匹配值下降( $9.692 \pm 8.038$ ) dB, VAS 值下降 2.000 (1.000, 3.000), 治疗后耳鸣响度明显降低。然而, THI-F、THI-E、THI-C 及总分, THQ 问卷-因子 1、2、3 均无变化。这也是我们在临床耳鸣治疗中经常遇见的症征分离现象:某些患者耳鸣响度匹配显示好转,但患者仍觉耳鸣严重程度未减轻,其生活功能,如注意力、工作、社交、睡眠等仍然受到影响,依然被耳鸣带来的烦躁、焦虑情绪困扰。考虑原因一方面可能是治疗过程中未对患者做充分的心里疏导,指引其正确认识耳鸣,消除对耳鸣未知的恐惧;另一方面,也反映了耳鸣这种“声幻觉”本质是一种认知现象,而不是单纯的听觉现象,涉及到听觉、情绪、注意等多个方面,尽管本实验结果显示听觉重塑的客观证据,但作为一种治疗方法,对某些患者仍然是不够的。

由于 5 周的治疗过程中耳鸣响度的下降呈波动性,故单次治疗出现反复时,需嘱患者坚持按疗程进行,如果明显加重,应立即终止治疗。治疗前应询问患者是否有听觉过敏,并仔细排除其他耳科疾病。

### 3.3 推荐使用 THQ 问卷作为耳鸣疗效评估的敏感指标

耳鸣是一种异质性疾病,耳鸣的严重程度由多种因素所致,包括听觉、情绪、注意、记忆等,在这些因素中,听觉无疑是所有耳鸣患者都具有的、而且是最直观的特征。本研究发现,经过 5 周强直声治疗后,耳鸣的听觉因素(反映为耳鸣的响度)已经出现明显下降, THQ 问卷反映为总分下降( $7.389\% \pm 8.847\%$ ),但 THI-F、THI-E、THI-C 及总分均无改变。可见, THI 与 THQ 内容虽有许多相似之处,且两者总分呈高度正相关,但是 THQ 问卷比 THI 量表更能敏感地反映出治疗过程中耳鸣响度的变化。临床工作中,耳鸣治疗的效果如果不能及时反映出来,可能会影响患者治疗的信心,故推荐使用 THQ 问卷作为耳鸣疗效评估的更敏感指标。

### 3.4 推荐使用 VAS 进行耳鸣的快速评估

耳鸣响度匹配需要特殊的屏蔽室、给声仪器等设备,进行一次完整的耳鸣响度匹配至少需要 5 min。THI 量表有 23 个问题, THQ 问卷有 27 个问题,完成这样一份评估耗时 3~7 min。而 VAS 量表与 THI 量表、THQ 问卷以及耳鸣响度匹配之间均有较好的相关性,且它只有 1 个问题,即对耳鸣严重程度打分,耗时只需 3 s 左右,显然 VAS 量表可行性更高。故对于需要快速准确的耳鸣评估时,推荐选用 VAS 量表。

### 参考文献

[1] EGGERMONT J J, TASS P A. Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration[J]. Front

Neurol, 2015, 6: 29.

- [2] MØLLER A R. Neural plasticity in tinnitus[J]. Prog Brain Res, 2006, 157: 365—372.
- [3] 赵泽祺, 雷冠雄, 李雅兰, 等. 耳鸣的神经生物反馈疗法[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(3): 233—236.
- [4] TUNKEL D E, BAUER C A, SUN G H, et al. Clinical practice guideline: tinnitus executive summary [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 151: 533—541.
- [5] 王洪田, 李明, 刘蓬, 等. 耳鸣的诊断和治疗指南(建议案)[J]. 中华耳科学杂志, 2009, 7(3): 185—185.
- [6] PAPATHEODOROPOULOS C, KOUVAROS S. High-frequency stimulation-induced synaptic potentiation in dorsal and ventral CA1 hippocampal synapses: the involvement of NMDA receptors, mGluR5, and (L-type) voltage-gated calcium channels[J]. Learn Mem, 2016, 23: 460—464.
- [7] BOUVIER G, HIGGINS D, SPOLIDORO M, et al. Burst-dependent bidirectional plasticity in the cerebellum is driven by presynaptic NMDA receptors[J]. Cell Rep, 2016, 15: 104—116.
- [8] LARSON J, MUNKACSY E. Theta-burst LTP[J]. Brain Res, 2015, 1621: 38—50.
- [9] CLAPP W C, HAMM J P, KIRK I J, et al. Translating long-term potentiation from animals to humans: a novel method for noninvasive assessment of cortical plasticity[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71: 496—502.
- [10] KIRK I J, MCNAIR N A, HAMM J P, et al. Long-term potentiation (LTP) of human sensory-evoked potentials[J]. Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci, 2010, 1: 766—773.
- [11] CANTARERO G, TANG B, O'MALLEY R, et al. Motor learning interference is proportional to occlusion of LTP-like plasticity[J]. J Neurosci, 2013, 33: 4634—4641.
- [12] ROSS R M, MCNAIR N A, FAIRHALL S L, et al. Induction of orientation-specific LTP-like changes in human visual evoked potentials by rapid sensory stimulation[J]. Brain Res Bull, 2008, 76: 97—101.
- [13] CLAPP W C, KIRK I J, HAMM J P, et al. Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation[J]. Eur J Neurosci, 2005, 22: 1135—1140.
- [14] LEI G X, ZHAO Z Q, LI Y L, et al. A method to induce human cortical long-term potentiation by acoustic stimulation[J]. Acta Otolaryngol, 2017, 137: 1069—1076.
- [15] KOTAK V C, BREITHAUPT A D, SANES D H. Developmental hearing loss eliminates long-term potentiation in the auditory cortex[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104: 3550—3555.
- [16] FRITZ J, SHAMMA S, ELHILALI M, et al. Rapid task-related plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex[J]. Nat Neurosci, 2003, 6: 1216—1223.

(收稿日期: 2019-03-19)