

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221428

· 耳科学专栏 ·

脑源性神经营养因子及 *Val66Met* 基因多态性与慢性耳鸣的相关性研究

刘定, 陈旭波, 刘红兵, 李俐华

(南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 江西 南昌 330006)

摘要: **目的** 探讨脑源性神经营养因子(BDNF)及 *Val66Met* 基因多态性与耳鸣的关系,评价耳鸣疗效及耳鸣程度与血浆 BDNF 的相关性。**方法** 测定 30 例耳鸣患者(实验组)和 30 例健康对照者(对照组)血清 BDNF 水平及其基因多态性(rs 6265Val66Met)。耳鸣严重程度使用耳鸣残疾评估量表(THI)评估。根据 THI 评分将耳鸣患者分为两组:轻度残疾(≤ 36 分)和中重度残疾(≥ 38 分)。所有患者使用经颅磁刺激治疗。以耳鸣残疾评估量表(THI)评分、血浆 BDNF 浓度治疗前后变化情况,探讨耳鸣程度及疗效与血浆 BDNF 浓度的关系。**结果** 耳鸣患者血清 BDNF 浓度低于健康对照组($P < 0.05$)。耳鸣治疗有效患者治疗后血清 BDNF 浓度高于治疗前血清 BDNF($P < 0.05$);耳鸣治疗无效患者治疗前后血清 BDNF 浓度变化无统计学意义。在耳鸣患者和健康对照组中,BDNF(rs 6265Val66Met)基因多态性与血清 BDNF 浓度均无明显相关性。**结论** BDNF 的浓度与耳鸣的预后存在相关性,BDNF 可能通过神经可塑性机制参与耳鸣疾病的发生;因此推测血清 BDNF 浓度可以作为耳鸣疗效的客观指标之一。

关键词: 耳鸣;脑源性神经营养因子;基因多态性

中图分类号: R764.45

Study on the relationship between brain-derived neurotrophic factor and *Val66Met* gene polymorphism and chronic tinnitus

LIU Ding, CHEN Xubo, LIU Hongbing, LI Lihua

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: **Objective** To discuss relationships of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its *Val66Met* gene polymorphism with chronic tinnitus, and determine the correlations between the therapeutic effect and severity of tinnitus and serum BDNF concentration. **Methods** Serum levels of BDNF and its rs 6265Val66Met gene polymorphism were measured in 30 patients with tinnitus (study group) and 30 healthy controls (control group). The severity of tinnitus was assessed using the tinnitus handicap inventory (THI). All the tinnitus patients were divided into two groups according to the THI score; mild group (THI ≤ 36 score) and moderate to severe group (THI ≥ 38 score). All patients were treated with transcranial magnetic stimulation. The changes of THI score and serum BDNF level before and after treatment in the study group were observed to determine the correlations between the therapeutic effect and severity of tinnitus and serum BDNF concentration. **Results** The serum BDNF concentration in the study group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum BDNF concentration after treatment was higher than that before treatment in the tinnitus patients who had responded to treatment ($P < 0.05$), while the serum BDNF concentration did not change significantly in the tinnitus patients who had not responded to treatment. In both the study group and the control group, there was no significant correlation between the gene polymorphism of BDNF (rs 6265Val66Met) and the serum BDNF concentration. **Conclusion** The serum concentration of BDNF is correlated with the prognosis of tinnitus, and BDNF may be involved in

基金项目:江西省重点研发计划项目(20171BBC70007)。

第一作者简介:刘定,男,硕士研究生,住院医师。

通信作者:李俐华,Email:libu301@163.com

the occurrence of tinnitus through the mechanism of neuroplasticity. Therefore, it is speculated that serum BDNF concentration may be used as one of the objective indicators of therapeutic effect in tinnitus.

Keywords: Tinnitus; Brain-derived neurotrophic factor; Gene polymorphism

耳鸣是指对没有外部来源声音的感知。患者常常表现为感知声音来源于头颅内部或外部或单耳或双耳,常常描述为嘶嘶声、咆哮声、静态声音、嗡嗡声、音调响声或类似蝉的声音。有研究报道,在美国耳鸣的发生率为7.9%,而有耳鸣经历的人群达到25.3%。大约只有四分之一的成年人耳鸣寻求治疗^[1]。耳鸣会影响患者的生活质量,诱发心理障碍,如抑郁、焦虑睡眠障碍和注意力集中困难^[2]。目前耳鸣的病因和发病机制尚未完全了解。影像学 and 动物研究表明耳鸣的发生可能与中枢听觉系统和神经活动有关。近年来随着研究的深入,提出了“耳鸣中枢化”学说,认为当听觉中枢接受外周异常信号后,可能导致听觉中枢神经元的突触超微结构的改变并出现功能重组,从而产生可塑性改变从而使耳鸣持续存在^[3]。

重复经颅磁刺激是一种无创、无痛、安全可靠的技术,可影响脑内代谢和神经电活动,被广泛用于神经科学研究的不同领域,近年来开始应用于耳鸣的治疗,成为耳鸣临床治疗的方向之一。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是第2个被发现的神经营养因子,是1982年由Barde等首先在猪脑中发现的一种具有神经营养作用的蛋白质,它主要通过与其结合而起作用,主要是促进神经细胞生存,增加突触可塑性及神经发生,以及保护损伤后的神经元等生物学作用,因此BDNF是神经可塑性的关键因素之一,且对神经元的生长、存活起着关键作用^[4]。由于BDNF可以跨越血脑屏障,外周血BDNF浓度可用来测量中枢BDNF浓度。据报道,脑对健康人外周血BDNF的贡献超过70%,这意味着外周血BDNF的变化可以被认为反映了大脑中BDNF的变化。有研究发现单核苷酸多态性(SNP) rs 6265 Val66Met可导致BDNF基因第66密码子的缬氨酸转化为蛋氨酸,从而影响BDNF的胞内转运和活性依赖性分泌^[5]。同时BDNF(Val66Met)多态性可能与多种中枢神经系统疾病有关,如帕金森病、阿尔茨海默病。因此我们提出了一个假设,即耳鸣与脑源性BDNF多态性和外周血BDNF水平之间可能存在相关性。本研究旨在探讨主观性耳鸣与外周血BDNF浓度及

其基因多态性的关系,探讨BDNF在耳鸣病理生理中的可能作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象及分组选取2018年6月—2019年12月在南昌大学第二附属医院接受治疗的主观性耳鸣患者30例,病程>6个月,且就诊前未进行其他治疗。其中耳鸣组30例,男17例,女13例;左耳7例,右耳23例;年龄20~55岁,平均年龄(39.8±1.75)岁。同时匹配纳入健康对照组30例,男14例,女16例;平均年龄(41.37±1.50)岁。所有患者采用经颅磁刺激治疗,对照组采用假刺激,刺激模式和参数设置显示同观察组,但仪器仅通电源不予实际磁刺激。治疗时间和周期相同。治疗前后进行血清BDNF的测定。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①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》中原发性耳鸣的定义伴或不伴感音神经性耳聋的特发性耳鸣^[6];②年龄≥18岁;③能够理解问卷的内容,并回答表格里的内容;④自愿参加研究。

排除标准:①通过专科检查和影像学检查排除中耳病变;②通过纯音测听法排除伴听力损失患者;③通过颅脑MRI排除蜗后占位病变;④排除遗传因素和精神类疾病史等其他致病因素;⑤根据规定排除未合理使用药物、不符合纳入标准者、无法判断疗效者。

1.3 耳鸣程度分级

耳鸣致残量表(THI)评估,有3种答案:“是”,“否”和“有时”得分分别为“4”、“0”和“2”。最低得分为0,最高为100分。根据THI评分,耳鸣分为5个等级;1级(轻微)为1~16分;2级(轻度)为18~36分;3级(中度)为38~56分;4级(重度)为58~76分;5级(灾难性)为78~100分。在本研究者中THI评分≤36分的患者被归类为轻度耳鸣。如果THI评分≥38分,患者被归类为有中重度耳鸣^[7]。轻度耳鸣患者20例,中重度耳鸣患者10例。

1.4 血清BDNF的测定

患者入院后早晨空腹采血门诊患者即时采血使

用黄头真空采血管室温放置 1 h 后离心分离血清低温冰箱 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检。BDNF 测定使用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法。采用 ELISA 试剂盒 (Protein-tech) 检测患者组和对照组的 BDNF 血清水平。

1.5 BDNF rs 6265 Val66Met 基因多态性检测

将耳鸣患者和对照组使用血液 DNA 提取试剂盒 (天根, 中国) 从细胞中分离 DNA。并用 nano drop2 000c 测定抽提 DNA 的纯度和数量。DNA 质量为 $1.8 \sim 2.0/\text{A} 260/\text{A} 280$ nm。引物: X057-E1-F: CTTTGGTTGCATGAAGGCTGCC; EX057-E1-R: GGCACCTTGACTACTGAGCATCAC。用 $10\text{ }\mu\text{L} 5 \times$ PrimeSTAR Buffer (Mg₂ + Plus)、 $4\text{ }\mu\text{L}$ dNTP Mix (2.5 mM each)、 $1\text{ }\mu\text{L}$ 上游引物 ($10\text{ }\mu\text{M}$)、 1 Ml 下游引物 ($10\text{ }\mu\text{M}$)、适量 DNA ($\sim 200\text{ ng}$)、 $0.5\text{ }\mu\text{L}$ PrimeSTAR HS DNA Polymerase ($2.5\text{ U}/\mu\text{L}$)、补 RNase free ddH₂O 至终体积 $50\text{ }\mu\text{L}$ 进行 PCR 反应。PCR 反应条在 PCR 仪上 $98\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下预变性 5 min 后进入扩增循环; 通过将模板在 $98\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保持 10 s 使模板变性, 然后将温度降复性低至温度 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持 10 s, 使引物与模板充分退火, 在 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持 30 s, 使引物在模板上延伸, 合成 DNA, 完成一个循环, 重复这样的循环 30 次, 使扩增的 DNA 片段大量累积; 最后, 在 $72\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持 7 min, 使产物延伸完整, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。使用 Chromas 软件分析一代测序结果, 将测序结果与野生型序列 BDNF 进行比对。如果在测序的同一位置有明显的套峰且与预期的 SNP 位点一致, 则判断为杂合 (GA)。如果在测序的同一位置峰图单一且有碱基变化, 则为突变体 (AA), 如果在测序的同一位置峰图单一没有碱基变化, 则为野生型体 (GG)。

1.6 低频 1 Hz 经颅磁刺激治疗

采用丹麦 Tonica 公司制造的 Magpro-X100 磁刺激治疗仪, 圆形线圈直径为 12 cm。真刺激组治疗部位为耳鸣同侧颞顶叶皮质。治疗时, 患者舒适地躺在床上, 全身放松, 将圆形线圈手柄朝上放在国际脑电图 10-20 系统左中央 c3 与左后颞 T5 中点, 或右中央 c4 与右后颞 T6 中点, 若为双侧耳鸣则放于较重侧, 并与头皮相切。刺激频率为 1 Hz, 刺激强度为静息运动阈值的 80%, 每日刺激 1 200 次, 连续治疗 10 d。

1.7 疗效判定^[8]

两组患者均于治疗后 10 d 后, 按以下 4 个等级划分: 治愈、显效、有效和无效。痊愈: 治疗后耳鸣消失成为痊愈; 显效: 耳鸣严重程度降低 2 个或 2 个以

上级别为显效; 有效: 耳鸣程度降低 1 个级别为有效; 无效: 耳鸣程度无变化为无效。

1.8 统计学分析

本研究应用 GraphPad Prism 6 软件及 SPSS 19.0 进行统计分析, 正态分布情况下两配对样本的计量资料使用配对样本的 t 检验和独立样本的 t 检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 耳鸣患者与健康对照组血清 BDNF 的含量

根据 ELISA 测浓度提示耳鸣患者血清 BDNF 水平为 $(10\ 536 \pm 528.9)\text{ pg/mL}$, 高于对照组 $(12\ 046 \pm 447.5)\text{ pg/mL}$, 两组间差异具有统计学意义 ($t = 4.453, P = 0.03$)。见图 1。

2.2 耳鸣患者治疗前后血清 BDNF 水平变化情况及疗效分析

30 例耳鸣患者治疗前血清 BDNF 水平平均值为 $(10\ 536 \pm 528.9)\text{ pg/mL}$, 治疗后血清 BDNF 水平平均值为 $(10\ 861 \pm 491.3)\text{ pg/mL}$, 治疗前后血清 BDNF 水平变化无统计学意义 ($t = 0.0273, P > 0.05$)。见图 2。其中治疗有效患者 12 例, 有效患者血清 BDNF 水平治疗前平均值为 $(10\ 173 \pm 880.3)\text{ pg/mL}$, 治疗后为 $(10\ 968 \pm 729.2)\text{ pg/mL}$, 治疗有效患者治疗前后血清 BDNF 水平差异具有统计学意义 ($t = 5.684, P < 0.05$)。见图 3。无效患者 18 例, 无效患者血清 BDNF 水平治疗前平均值为 $(10\ 889 \pm 654.9)\text{ pg/mL}$, 治疗后为 $(10\ 679 \pm 654.4)\text{ pg/mL}$, 治疗无效患者治疗前后血清 BDNF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 4。

2.3 耳鸣患者与健康对照组血清 BDNF 基因多态性的分析

患者 BDNF 基因多态性分布为 AA (40%)、GG (23.3%) 和 GA (36.7%), 对照组为 AA (26.7%)、GG (26.7%) 和 GA (46.7%); 耳鸣患者与健康对照组在基因型分布上比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.54$)。耳鸣患者组 BDNF 的 G 等位基因频率为 41.7%, A 等位基因频率为 58.3%, 健康对照组中 G 等位基因频率为 50%, A 等位基因频率为 50%; 耳鸣患者组和健康对照组在等位基因 A/G 分布上比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.23$)。见表 1、2。耳鸣患者与健康对照组基因分型与血清 BDNF 含量比较见图 5、6。

表1 耳鸣及健康对照组 *Val66Met* 基因型占比 [例(%)]

| 组别 | 例数 | 基因型 | | |
|-------|----|---------|----------|----------|
| | | GG | AA | GA |
| 耳鸣组 | 30 | 7(23.3) | 12(40.0) | 11(36.7) |
| 健康对照组 | 30 | 8(26.7) | 8(26.7) | 14(46.7) |

注:GA 为杂合;AA 为突变体;GG 为野生型体。下表同。

表2 耳鸣及健康对照组 *Val66Met* 等位基因 A/G 占比 [耳(%)]

| 组别 | 耳数 | 基因型 | |
|-------|----|----------|----------|
| | | GG | AA |
| 耳鸣组 | 60 | 25(41.7) | 35(58.3) |
| 健康对照组 | 60 | 30(50.0) | 30(50.0) |

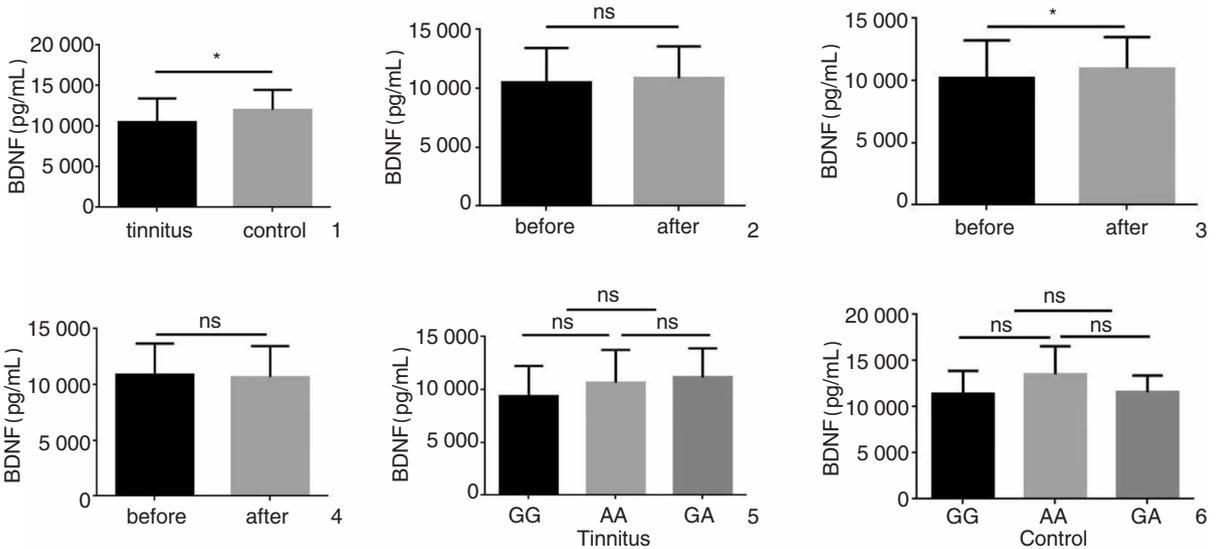


图1 耳鸣患者外周血 BDNF 与健康对照组比较 (* $P < 0.05$) **图2** 耳鸣患者治疗前后血清 BDNF 水平比较 ($P > 0.05$) **图3** 耳鸣治疗有效患者治疗前后血清 BDNF 水平比较 (* $P < 0.05$) **图4** 耳鸣治疗无效患者治疗前后血清 BDNF 水平比较 ($P > 0.05$) **图5** 耳鸣组 rs 6265*Val66Met* 基因型与血清 BDNF 水平比较 ($P = 0.46$) **图6** 对照组 rs 6265*Val66Met* 基因型与血清 BDNF 水平比较 ($P = 0.13$)

3 讨论

根据相关报道女性耳鸣频率略高于男性,尤其是在 45 岁以下;而在噪声暴露影响下,男性耳鸣频率较女性高^[9],本研究表明男性和女性之间耳鸣发病无明显差异,这可能与我们的样本量不够大有关。也有研究表明男性患“永久性”耳鸣的比率明显高于女性。在我们的研究中,患者组由 20 ~ 55 岁的年龄组成,其中男 17 例,女 13 例,男女比例为 1.3:1。在本研究中,其中左耳 7 例,右耳 23 例。虽然研究表明左耳和右耳的定位没有差别,但也有报道称左耳的患病率较高^[10],而本实验中右耳多于左耳可能与样本量少有关。本研究显示低频重复经颅磁刺激对耳鸣的有效率为 40%,这与国内其他学者的结果大致类似,有效率仍旧达不到 50%,关于耳鸣的治疗仍旧值得进一步探索。

经颅磁刺激通过对听觉信息感觉和传递的颞顶区神经活动的短期干扰可中断耳鸣。经颅磁刺激降低局部兴奋性而抑制耳鸣的作用有剂量依赖性,

而反复应用经颅磁刺激可以减轻耳鸣的响度和焦虑程度^[11]。

本研究用 ELISA 法检测耳鸣患者及健康对照组 BDNF 血清水平发现耳鸣患者与健康对照组之间的 BDNF 血清水平差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中耳鸣患者血清 BDNF 水平平均值为 $(10\ 744 \pm 391.4)$ pg/mL,健康对照组为 $(12\ 046 \pm 447.5)$ pg/mL;耳鸣患者血清 BDNF 浓度低于健康对照组,与 Coskunoglu 等^[12]研究结果一致;耳鸣组血清 BDNF 浓度低于健康对照组具体机制暂不清楚,可能是由于动态功能调节所致的 *BDNF* 基因在不同的组织和病理中表达不同。也有研究表明,耳鸣患者血清 BDNF 浓度高于健康对照组,认为耳鸣患者 BDNF 水平升高可能与听觉神经元可塑性不良和持续性耳鸣有关^[13]。在耳鸣患者治疗有效组中治疗前后血清 BDNF 水平差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。耳鸣治疗有效组中治疗前血清 BDNF 水平平均值为 $(10\ 173 \pm 880.3)$ pg/mL,治疗后为 $(10\ 968 \pm 729.2)$ pg/mL。有效的患者治疗后血清 BDNF 浓度较治疗前升高,差异具有统计学意义

($P < 0.05$)。这说明 BDNF 水平的提高可能与耳鸣治疗的有效率有关。虽然 BDNF 的水平与神经可塑性分子机制中尚需系统的研究,这项研究提示 BDNF 可能是治疗耳鸣的某个环节。

耳鸣程度与血清 BDNF 水平差异无相关性 ($P > 0.05$),轻度耳鸣患者血清 BDNF 水平平均值为 $(10\ 425 \pm 470.0)$ pg/mL,中重度耳鸣患者血清 BDNF 为 $(10\ 968 \pm 615.8)$ pg/mL。也有研究发现在轻度耳鸣患者中血清 BDNF 浓度较对照组高,中重度耳鸣患者中血清 BDNF 浓度较对照组低,认为轻度耳鸣患者血浆 BDNF 水平升高可能反映了中枢听觉系统 BDNF 水平的升高;而在中重度耳鸣患者中,血浆 BDNF 的减少认为是通过应激反应引起所致^[14]。

虽然本研究中耳鸣患者无明显的焦虑、抑郁病史,但耳鸣患者往往合并焦虑、抑郁症状,有研究表明严重抑郁症患者血清 BDNF 浓度水平降低,经抗抑郁治疗好转后 BDNF 增加^[15],但也有研究发现严重抑郁症患者血清 BDNF 较高^[16],因此抑郁症中的 BDNF 表达模式仍存在争议;不过在耳鸣合并抑郁症的同时予以抗抑郁治疗往往能得到更好的疗效。

有研究表明 BDNF 基因 rs 6265Val66Met 可引起 BDNF 的胞内转运和活性依赖性分泌,据对携带 BDNF Val66Met 多态性的的研究中发现,Val 等位基因携带者的血清 BDNF 水平高于携带 Met 等位基因患者^[17]。在本研究中,Met 等位基因频率在患者组为 56%,高于 Val 等位基因频率。Met 等位基因频率在对照组中为 50%,与 Val 等位基因频率相等。BDNF 血清水平与 Met 等位基因存在无明显的相关性 ($P > 0.05$),无论是在患者组还是对照组;但含 Met 等位基因的纯合子(AA)患者血清 BDNF 总体平均值 $(10\ 873 \pm 668.4)$ pg/mL 略高于含 Val 等位基因的纯合子(GG)血清 BDNF 总体平均值 $(10\ 117 \pm 984.3)$ pg/mL;含 Met 等位基因的纯合子(AA)健康对照组血清 BDNF 总体平均值 $(11\ 355 \pm 895.3)$ pg/mL 略低于含 Val 等位基因的纯合子(GG)血清 BDNF 总体平均值 $(1\ 3527 \pm 1\ 071)$ pg/mL。其次本研究中 BDNF 基因多态性与血清 BDNF 水平在耳鸣患者及健康对照组中均无明显相关性 ($P > 0.05$)。也有报道称 BDNFRs 2030324 和 rs 1491850 与 BDNF 血清水平的变化有关^[18]。本研究中暂未将 rs 2030324 和 rs 1491850 纳入研究范围,在以后的研究中可将此内容加入。

4 结论

患者血清 BDNF 浓度低于健康对照组,两者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。差异可能是由于耳鸣患者听觉皮层可塑性发生改变及 BDNF 基因在不同的组织和病理中表达不同所致。耳鸣治疗有效患者治疗后血清 BDNF 浓度相比治疗前显著升高,因此推测 BDNF 可能通过神经可塑性机制参与耳鸣疾病的发生;提高中枢神经系统 BDNF 可能是治疗耳鸣的一个重要的环节。

参考文献:

- [1] Kim HJ, Lee HJ, An SY, et al. Analysis of the prevalence and associated risk factors of tinnitus in adults[J]. Plos One, 2015, 10(5):e0127578.
- [2] Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception[J]. Front Syst Neurosci, 2012, 6:53.
- [3] Eggermont JJ. Tinnitus and neural plasticity (Tonndorf lecture at XIth International Tinnitus Seminar, Berlin, 2014) [J]. Hear Res, 2015, 319: 1-11.
- [4] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, et al. BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity [J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 38(3):579-593
- [5] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function[J]. Cell, 2003, 112(2): 257-269.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 刘蓬. 耳鸣程度分级与疗效评定标准的探讨[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2004, 12(4):181-183.
- [9] Williams W, Carter L. Tinnitus and leisure noise[J]. Int J Audiol, 2017, 56(4):219-225.
- [10] 徐霞,卜行宽. 耳鸣的流行病学研究[J]. 中华耳科学杂志, 2005, 3(2): 136-139.
- [11] 靳卫红, 刘涛. 耳鸣声治疗临床研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(5):590-593.
- [12] Coskunoglu A, Orenay-Boyacioglu S, Deveci A, et al. Evidence of associations between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum levels and gene polymorphisms with tinnitus [J]. Noise Health, 2017, 19(88):140-148.
- [13] Xiong H, Yang H, Liang M, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor levels are increased in patients with tinnitus and correlated with therapeutic effects[J]. Neurosci Lett, 2016, 622:15-

- 18.
- [14] Goto F, Saruta J, Kanzaki S, et al. Various levels of plasma brain-derived neurotrophic factor in patients with tinnitus [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 510(2):73-77.
- [15] Katsuki A, Yoshimura R, Kishi T, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), BDNF gene Val66Met polymorphism, or plasma catecholamine metabolites, and response to mirtazapine in Japanese patients with major depressive disorder (MDD) [J]. *CNS Spectr*, 2012, 17(3):155-163.
- [16] Park YM, Lee BH, Um TH, et al. Serum BDNF levels in relation to illness severity, suicide attempts, and central serotonin activity in patients with major depressive disorder: a pilot study [J]. *Plos One*, 2014, 9(3):e91061
- [17] 颜肖, 张剑宁, 李明. 生物反馈疗法干预耳鸣的原理及应用研究进展 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2018, 26(5):560-563.
- [18] Park YM, Lee SH, Lee HJ, et al. Association between BDNF gene polymorphisms and serotonergic activity using loudness dependence of auditory evoked potentials in healthy subjects [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60340.

(收稿日期:2021-11-07)

本文引用格式:刘定,陈旭波,刘红兵,等. 脑源性神经营养因子及 Val66Met 基因多态性与慢性耳鸣的相关性研究 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28(6):27-32. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221428

Cite this article as: LIU Ding, CHEN Xubo, LIU Hongbing, et al. Study on the relationship between brain-derived neurotrophic factor and Val66Met gene polymorphism and chronic tinnitus [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(6):27-32. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221428

· 消息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2023 年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、教学园地、综述等栏目。本刊为双月刊,定价20.00元,全年120.00元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址: <http://www.xyosbs.com>, Email: xyent@126.com, 电话:0731-84327469;0731-84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。