

神经调节与耳鸣

曾 玮¹, 王建明²

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院 耳鼻咽喉科, 山西 太原 030001)

摘 要: 耳鸣被定义为没有任何外部声音源的声音感知, 其中慢性耳鸣常对生活质量产生影响。到目前为止, 还没有关于耳鸣的因果治疗的记录, 大多数药理学和身心治疗方式旨在减少耳鸣对生活质量的影 响, 提高患者的适应性。随着对耳鸣发生和维持的病理生理机制的深入研究, 各种不同的神经调节干预措施也被开发、设计出来, 并显示出有希望的结果。这篇综述的目的是从大量的最新文献中, 对耳鸣研究中的不同神经调节方法进行简要的概述。

关 键 词: 耳鸣; 神经调节; 治疗

中图分类号: R764.45

Neuromodulation for tinnitus

ZENG Wei¹, WANG Jianming²

(1. the First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: Tinnitus is defined as a sound perception without any external acoustic source. Chronic tinnitus is a frequent condition that can affect the quality of life. So far, no causal treatment for tinnitus has been documented. Most pharmacological and psychosomatic treatments aim to reduce the impact of tinnitus on quality of life, which will be improving the adaptability of patients. In further research of the pathophysiological mechanism of tinnitus occurrence and maintenance, a variety of neuromodulation interventions have been developed, designed and showing promising results. The purpose of this review is to provide a brief and updated overview of different neuromodulatory methods in tinnitus research from a large number of recent literatures.

Keywords: Tinnitus; Neuromodulation; Treatment

耳鸣是指在无外部声源或外部干扰的情况下, 患者主体上感觉耳内或颅内 有响声的临床症状。在全球范围内的患病率为 10% ~ 15%^[1], 且随年龄的增长呈上升趋势^[2]。虽然大多数患者可以习惯这种声音, 但仍有相当一部分患者的生活质量严重受损^[3]。

神经影像学和神经生物学研究表明, 耳鸣的主要特征(耳鸣频率、响度)主要是由听觉皮层中的过度活动和适应不良可塑性负责^[4]。这种不适应的可塑性增加了初级和次级听觉系统中神经元的自发放电率和同步性, 从而可能产生幻像感知。除了原发性和继发性听觉皮层存在的异常神经活动和适应不良可塑性外, 非听觉脑结构和网络, 如岛叶、前扣带皮层和背外侧前额叶皮质中的障碍也被认为是耳

鸣的其他可能病理^[5-6]。

耳鸣原因复杂, 且个体表现差异大, 这对治疗方法的选择提出了多元化、个体化的要求。目前对于耳鸣尚没有特效的治疗方法, 现有的在临床上已广泛使用的治疗方法大多是为了提高患者对耳鸣的适应性, 如多元复合声治疗、认知行为疗法, 而药物治疗、中医疗法则因证据不足, 仍存在争议。随着对耳鸣发生和维持的病理生理机制的深入研究, 各种不同的神经调节干预措施也被开发、设计出来。本篇综述将对目前国际上研究较多的神经调节方法从安全性、有效性、研究现状、影响因素等多方面进行简要和更新的概述, 以促进对该领域的了解、学习和研究。

第一作者简介: 曾玮, 女, 在读硕士研究生。
通信作者: 王建明, Email: wangjianmingmm@163.com

1 神经调节在耳鸣中的应用

1.1 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)

作为一种非侵入性神经调节方式,通过线圈与受试者头皮接触产生交变磁场来影响下面大脑的神经元活动^[7]。其刺激效应除了直接作用于表层皮质区域,还可以通过功能性连接传到偏远地区。当前TMS有高、低频,单次、重复刺激之分,以颞叶、顶叶和额叶皮质为刺激靶点的研究大多也得到了积极的结果。因低频TMS可以增加功能性连接,而高频相反^[8],单个磁脉冲只能产生即时效应,而重复应用多个脉冲,称为重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),可以产生比刺激周期更持久的效果且在运动皮层,高频rTMS可增加皮层兴奋性,而低频rTMS相反^[9]等以上特点,低频的rTMS被研究证明在抑制耳鸣方面具有较好的结果^[10-11],但影响通常是局部和暂时的。最近的研究发现高频左侧背外侧前额叶皮质的rTMS与右侧、左侧或两侧颞顶叶皮质的低频rTMS相比,耳鸣改善程度更大^[12]。除了以上单独、单位点的刺激方案,研究证明多位点^[13]的联合刺激方案明显更有效,除了既往研究的联合周围肌肉磁刺激、认知行为疗法,我们还可以开展一些联合3种甚至3种以上方案的疗效研究,通过观察是否有累加效应或其他优点,找出其中最佳方案。

TMS脉冲的效果受多种因素的影响,如大脑状态^[14]、刺激位置、患者性别^[15]等。为了效应最大化,在治疗期间我们应借助神经导航尽可能精确刺激部位,保证患者处于清醒状态,同时可以辅助使用一些精神刺激剂。当患者为女性时,可以优先考虑使用TMS。当然除了以上这些客观条件外,使用的设备及相关参数也决定了TMS的效果和副作用,如何设置最佳参数来达到最佳效果,避免不良结果,除了谨慎选择刺激频率,因耳鸣患者的异质性、复杂性,且此类高质量研究仍较少,其余均尚无定论。

1.2 经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)

根据电流的形式, TES存在3种不同的版本:经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS)。借助神经成

像技术,其已经被很好地开发并且最近被频繁使用。

1.2.1 tDCS tDCS是一种通过头部电极提供恒定低强度直流电的技术。两个盐水浸泡的海绵充当阴、阳表面电极,通过调节细胞膜电位,促进或抑制自发神经元活动^[16]。既往研究发现^[17-18]作用于背外侧前额叶皮质、颞顶区或听觉皮层的tDCS的应用导致接近半数耳鸣患者响度或痛苦暂时降低。在Rabas等^[19]对慢性耳鸣的长期疗效比较中并没有发现耳鸣响度和痛苦感在统计学结果上的差异。对于tDCS究竟能否改善耳鸣痛苦、响度感知,疗效是否具有长期效应,两篇荟萃分析给出了不同的结果^[15, 20],这可能与缺乏高质量报告,造成结果偏倚相关。除了研究初始的单位点、单方案,后续还与声治疗、TMS相联合以探究疗效是否具有累加效应,如Bae等^[21]在tDCS-TMS组中则发现了积极的结果。Cardon等^[22]还发现两个目标位点的顺序刺激可能优于同时刺激,因为可以更准确地控制施加电流的过程。

tDCS的影响取决于许多因素,例如头部结构的阻力^[23]是无法控制的。而与设备相关的因素包括电极的极性、电极的大小、电极的位置、刺激的强度或输送的电流以及刺激的持续时间则是多变的,如何确定最佳参数一直是我們不断探究的中心话题。其中为了控制刺激的靶向性,Shekhawat等^[24]提出高清tDCS。在高清tDCS中,传统的大海绵电极被较小的凝胶电极所取代,在这项双盲、随机试验中,77.8%的受试者在抑制耳鸣响度和痛苦中产生了积极作用。高清tDCS为同时刺激多个靶点提供了机会,且比起传统tDCS不良感觉更少^[25],在耳鸣治疗中的应用十分有前途。

1.2.2 tACS 通过电极施加交流电来操纵固有的皮层振荡的非侵入性TES技术。Vanneste等^[26]通过脑电监测发现耳鸣患者听觉皮层的 α 降低和 γ 增加,而tACS的应用可以增强受刺激区域的 α 频率,这就是假定tACS调节耳鸣感知的方式。但目前 α 调制tACS于耳鸣患者的研究仍较单一且不成熟,少有的作用于听觉皮层上的tACS也并没有改善耳鸣^[27]。

1.2.3 tRNS 通过不同的交流电来干扰大脑活动。耳鸣患者听觉皮层 α 活性增加以及背外侧前额叶皮质、前扣带皮层和海马旁的 β -2活性降低的显著变化,为tRNS治疗耳鸣的机制提供了假设依据^[28]。不同于tACS,该方法已在很大程度上得到测试。

tRNS 可用作低频、高频或全频。既往研究发现低频或高频 tRNS 对耳鸣响度感知和痛苦都有有益的结果^[29-30]。有趣的是,低频或高频 tRNS 都是有益的,但低 + 高频 tRNS 的组合对耳鸣抑制无效^[29]。此外重复刺激似乎比单次治疗更有益^[27],然而,与更传统的每周 2 ~ 3 次的疗程相比,每天进行高频 tRNS 治疗时,并没有获得任何益处^[31],这表明过多的刺激可能会适得其反。与其他非侵入性脑刺激技术相比,tRNS 对运动皮层兴奋性的影响更为显著^[32],Vanneste 等^[30]在对 3 种刺激听觉皮层的 TES 的比较中发现 tRNS 是抑制耳鸣唯一有效的,这一方面可以解释为 tRNS 可能具有不同的作用机制,一方面小样本量可能没有产生足够的能力来检测显著差异,还有可能是听觉皮层并不是 tDCS 或 tACS 的有效刺激部位。

TES 的发展有赖于与神经成像技术相结合,除了常用的脑电,功能性近红外光谱因其相对较高的空间分辨率、时间分辨率以及抗运动伪影的优点,成为探索神经刺激引起的大脑激活的最新方法^[33]。其于神经调节方面的应用仍较少(主要与 tDCS 联合应用),期待以后能有与更多的其他神经调节治疗方法联合应用的研究。

1.3 神经反馈

一种已经确立的神经心理学治疗形式,基于操作性条件反射的原理,通过脑电监测或其他神经成像技术获取的大脑信号的相关方面被提取并处理为视觉或声学信号,然后实时反馈给参与者,训练其完成相关任务,目标为降低耳鸣正相关脑波能量(如 δ 波、 β 波),提高耳鸣负相关脑波能量(如 α 波)^[34]。由于其非侵入性,持久的效果,易于处理和相对低的成本以及快速的技术改进,最近广受欢迎。

迄今为止,只有少数研究调查了神经反馈方案对慢性耳鸣患者的可行性。其中听觉皮层和作为耳鸣痛苦网络一部分的后扣带皮层^[35]得到了一定的有益结果。随着研究的进展,其他潜在的耳鸣相关脑区也可以作为未来神经反馈研究的目标。

基于电生理记录的神经反馈目前也存在一些需要克服的挑战。一般问题是需要改进的电生理测量,脑电图和脑磁图的电生理记录具有低空间分辨率的缺点,后来引入的实时功能性磁共振虽可以获得更好的空间分辨率,但仍存在时间分辨率差的限制。在神经反馈应用的技术方面,也需要建立关于症状评估、测量和分析方法的一般指导方针,以此可以获得更连贯和可比较的结果,以便更好地理解耳

鸣异质性及其在脑网络中的潜在改变。此外,还需要清楚如何将响应者与非响应者分开,以及不同结果最适合的训练方案。我们的最终目标是耳鸣患者亚组开发不同的个体化神经反馈替代方案。

1.4 迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)

包括侵入性和经皮两种方式。潜在的机制涉及激活孤束核,进而激活蓝斑和基底核,然后通过调节皮层神经元释放影响可塑性调节的神经调节剂^[36]。

侵入性 VNS 是通过植入一个与位于迷走神经颈支的电极相连的装置来完成的。在过去的几项研究中,单一侵入性 VNS 或侵入性 VNS + 听觉刺激联合方案均发现了耳鸣衰减结果,但是否有 $1 + 1 > 2$ 的效果尚无定论。由于该侵入性操作存在多种手术风险和不良反应,经皮迷走神经刺激(percutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)应运而生。作为一种非侵入性方法,通过特定装置在选定位置的表面电极施加电流。与传统 VNS 类似,单一 tVNS 或 tVNS 与听觉刺激相结合也显示出对耳鸣感知积极的治疗效果^[37-38],但对于听觉刺激中声音的处理仍存有争议。此外,Bojic 等^[39]将 tVNS 与药剂学相结合的治疗方案,提示了一种潜在的治疗慢性耳鸣的新方法。

当前对 tVNS 的刺激位置、刺激参数的选择缺乏明确共识。鉴于现有的研究^[40],有理由认为外耳(尤其是耳甲艇)能有效地激活迷走神经通路,25 Hz 的刺激频率、250 或 500 s 的脉冲宽度和可耐受的最大强度也是目前获得较普遍认可的刺激参数。如何建立更优化的参数来提高 tVNS 方法的效率,Llanos 等^[41]2020 年的非耳鸣研究提示我们,将 tVNS 与感官刺激配对可能是一种新的出路。

1.5 双峰(听觉和感觉)刺激

随着对躯体感觉系统与耳鸣病理生理学的相关性^[42]越来越多的理解,听觉刺激和体感刺激组合被提议为新方案。

一种方法旨在通过对耳蜗背核水平施加抑制作用来调节中枢听觉通路的活动。基于 Marks 等^[43]进行的动物基础神经生理学研究,体感和听觉刺激以特定的时间间隔呈现,这些发现被转化为对 20 例患者的临床试点试验,其中声音与颈部水平的 C2 神经的经皮电刺激的组合有效地降低了耳鸣响度和痛苦,而对照组(仅听觉刺激)没有带来益处。在另一种方法中,基于耳鸣是由听觉去分化引起,并且双峰刺激可以通过在体感系统上提供刺激来补偿听觉去分化的想法,声音与舌头水平的三叉神经电刺激同时应用。在为期 3 个月两个大型试验中^[44-45],双

峰刺激对耳鸣痛苦有临床益处,但没有提供响度改善的数据,这与 C2-听觉双峰刺激研究结果相反。这一矛盾一方面可能提示其有效刺激区域的不同,另一方面可能与两者样本量差距太大,结果偏倚有关。

1.6 侵入性脑刺激

作为侵入性的操作,其适用范围不比以上的神经调节方法,最终可能成为那些有顽固性症状耳鸣患者的补救治疗。

1.6.1 硬膜外和硬膜下皮质刺激 该过程基于一个病理生理学模型,即听觉皮层参与耳鸣产生的病理功能神经元网络,且作用于此的刺激对该网络活动的干扰可以缓解耳鸣。

De Ridder 等^[46]对 43 例难治性耳鸣的患者植入覆盖在次级听觉皮层的电极,在对皮质刺激有反应的人中,感知的耳鸣响度平均降低了 51.3%,然而效应短暂。当刺激靶点放在其相邻区域时,也得到了类似的结果^[47]。在另一个病例报告中^[48],植入电极诱发的听觉皮层刺激与皮下 C2 电刺激相结合,在至少 5 年的时间里,耳鸣得到了有效地控制甚至消失。

1.6.2 脑深部刺激(deep brain stimulation,DBS)

DBS 通过控制电刺激的传递来调节功能失调的神经生理信号,以局部和可能的远距离效应改善大脑功能^[49]。

初级听觉皮层作为第一个处理传入听觉信息的皮层结构,成为潜在的 DBS 靶点。然而,解剖位置的复杂性限制了其在 DBS 中的应用^[50]。除此之外,还有丘脑腹中间核、尾状神经元也成为治疗顽固性耳鸣有效的研究靶点。为了精准刺激位置,Perez 借助功能性磁共振对尾状核细分的功能解剖学进行深入研究,发现位于后方的尾状体更可靠地导致短期耳鸣响度降低,且与尾状核头部相比,尾状核体部与听觉皮层具有更强的功能连接^[51]。这些首次在人类中的发现为尾状核细分的功能解剖学提供了重要的见识,并可能为我们以基底神经节为中心的神经调节方法治疗难治性耳鸣的未来目标选择提供依据。DBS 技术的发展与能否安全、精确的放置电极密切相关,这对临床医生提出了新的挑战。

2 结论

在过去的几十年里,神经科学研究帮助我们更好地理解耳鸣的产生和维持。在此基础上,多种不

同形式的神经调节方式被提议出来。其中 TMS 已成为非侵入性神经调节的中流砥柱;不同形式的 TES 在耳鸣患者中得到了广泛的研究;VNS 联合声音疗法也取得了一定的进展;植入电极的皮层和 DBS 也显示出好处;最近,双峰刺激方法也显示出有希望的结果。

在国内对于耳鸣(尤其是在神经调节方面)的研究仍处于起步阶段,目前研究还存有许多局限性:①一直以来对耳鸣的测量主要通过问卷的主观形式进行,缺乏客观指标,Jacquemin 等^[52]通过前瞻性探索性研究,创新性提出以事件相关电位作为耳鸣的客观测量工具,但仍需进一步研究;②研究报告质量低也是研究的一大掣肘点,为此我们在进行实验设计时,应遵循综合报告试验标准的建议^[53];③耳鸣的异质性、复杂性决定了区分不同类型的耳鸣及其相关的大脑网络和大脑状态至关重要,为此,我们需要多学科(如耳鼻咽喉科、神经内科、中医科、精神科等)联合起来,综合评估,快速筛选出需要或能够进行神经调节相关治疗的患者,未来的希望是针对耳鸣的更好表型可以设计个性化的神经调节策略。

参考文献:

- [1] Kim JS. Association between tinnitus and mental health among Korean adolescents: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Cent Eur J Public Health, 2018, 26(1): 65 - 70.
- [2] Lee HM, Han KD, Kong SK, et al. Epidemiology of clinically significant tinnitus: a 10-year trend from Nationwide Health Claims Data in South Korea[J]. Otol Neurotol, 2018, 39(6): 680 - 687.
- [3] Vanneste S, Congedo M, De Ridder D. Pinpointing a highly specific pathological functional connection that turns phantom sound into distress[J]. Cereb Cortex, 2014, 24(9): 2268 - 2282.
- [4] Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus[J]. The Lancet, 2013, 382(9904): 1600 - 1607.
- [5] Vanneste S, Plazier M, Ost J, et al. Bilateral dorsolateral prefrontal cortex modulation for tinnitus by transcranial direct current stimulation: a preliminary clinical study[J]. Exp Brain Res, 2010, 202(4): 779 - 785.
- [6] De Ridder D, Fransen H, Francois O, et al. Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory[J]. Acta Otolaryngol Suppl, 2006, (556): 50 - 53.
- [7] Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review[J]. Otol Neurotol, 2013, 34(2): 199 - 208.
- [8] Fox MD, Halko MA, Eldaief MC, et al. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity

- magnetic resonance imaging (fMRI) and transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. *Neuroimage*, 2012, 62 (4): 2232 – 2243.
- [9] Zaghi S, Acar M, Hultgren B, et al. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(3): 285 – 307.
 - [10] Chung HK, Tsai CH, Lin YC, et al. Effectiveness of theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treating chronic tinnitus[J]. *Audiol Neurotol*, 2012, 17(2): 112 – 120.
 - [11] Lee HY, Yoo SD, Ryu EW, et al. Short term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with catastrophic intractable tinnitus: preliminary report[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2013, 6(2): 63 – 67.
 - [12] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125 (11): 2150 – 2206.
 - [13] Lehner A, Schecklmann M, Greenlee MW, et al. Triple-site rTMS for the treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22302.
 - [14] Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep [J]. *Science (New York, NY)*, 2005, 309(5744): 2228 – 2232.
 - [15] Lefebvre-Demers M, Doyon N, Fecteau S. Non-invasive neuromodulation for tinnitus: A meta-analysis and modeling studies[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(1): 113 – 128.
 - [16] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008[J]. *Brain Stimul*, 2008, 1(3): 206 – 223.
 - [17] Shekhawat GS, Stinear CM, Searchfield GD. Transcranial direct current stimulation intensity and duration effects on tinnitus suppression[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(2): 164 – 172.
 - [18] De Ridder D, Vanneste S. EEG Driven tDCS Versus Bifrontal tDCS for Tinnitus[J]. *Front Psychiatry*, 2012, 3: 84.
 - [19] Rabau S, Shekhawat GS, Aboseria M, et al. Comparison of the long-term effect of positioning the cathode in tDCS in tinnitus patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 217.
 - [20] Wang TC, Tyler RS, Chang TY, et al. Effect of transcranial direct current stimulation in patients with tinnitus: a meta-analysis and systematic review[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018, 127(2): 79 – 88.
 - [21] Bae EB, Lee JH, Song JJ. Single-session of combined tDCS-TMS may increase therapeutic effects in subjects with tinnitus [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 160.
 - [22] Cardon E, Van Rompaey V, Jacquemin L, et al. Sequential dual-site high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) treatment in chronic subjective tinnitus: study protocol of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1): 471.
 - [23] Moreno-Duarte I, Gebodh N, Schestatsky P, et al. Transcranial electrical stimulation[M]// *The Stimulated Brain*. New York: Academic Press, 2014: 35 – 59.
 - [24] Shekhawat GS, Sundram F, Bikson M, et al. Intensity, duration, and location of high-definition transcranial direct current stimulation for tinnitus relief[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30 (4): 349 – 359.
 - [25] Jacquemin L, Shekhawat GS, Van De Heyning P, et al. Effects of electrical stimulation in tinnitus patients: conventional versus high-definition tDCS[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(8): 714 – 723.
 - [26] Vanneste S, Walsh V, Van De Heyning P, et al. Comparing immediate transient tinnitus suppression using tACS and tDCS: a placebo-controlled study[J]. *Exp Brain Res*, 2013, 226(1): 25 – 31.
 - [27] Claes L, Stamberger H, Van De Heyning P, et al. Auditory cortex tACS and tRNS for tinnitus: single versus multiple sessions[J]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 436713.
 - [28] Mohsen S, Mahmoudian S, Talebian S, et al. Multisite transcranial Random Noise Stimulation (tRNS) modulates the distress network activity and oscillatory powers in subjects with chronic tinnitus[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 67: 178 – 184.
 - [29] Joos K, De Ridder D, Vanneste S. The differential effect of low-versus high-frequency random noise stimulation in the treatment of tinnitus[J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(5): 1433 – 1440.
 - [30] Vanneste S, Fregin F, De Ridder D. Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial ac stimulation, and transcranial dc stimulation for tinnitus[J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 158.
 - [31] Kreuzer PM, Poepl TB, Rupprecht R, et al. Daily high-frequency transcranial random noise stimulation of bilateral temporal cortex in chronic tinnitus - a pilot study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12274.
 - [32] Moliadze V, Atalay D, Antal A, et al. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(4): 505 – 511.
 - [33] Patel R, Dawidziuk A, Darzi A, et al. Systematic review of combined functional near-infrared spectroscopy and transcranial direct-current stimulation studies[J]. *Neurophotonics*, 2020, 7(2): 020901.
 - [34] Hartmann T, Lorenz I, Muller N, et al. The effects of neurofeedback on oscillatory processes related to tinnitus[J]. *Brain Topogr*, 2014, 27(1): 149 – 157.
 - [35] Vanneste S, Joos K, Ost J, et al. Influencing connectivity and cross-frequency coupling by real-time source localized neurofeedback of the posterior cingulate cortex reduces tinnitus related distress[J]. *Neurobiol Stress*, 2018, 8: 211 – 224.
 - [36] Engineer ND, Moller AR, Kilgard MP. Directing neural plasticity to understand and treat tinnitus[J]. *Hear Res*, 2013, 295: 58 – 66.
 - [37] Kreuzer PM, Landgrebe M, Resch M, et al. Feasibility, safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation in chronic

- tinnitus: an open pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(5): 740–747.
- [38] Shim HJ, Kwak MY, An YH, et al. Feasibility and safety of transcutaneous vagus nerve stimulation paired with notched music therapy for the treatment of chronic tinnitus[J]. *J Audiol Otol*, 2015, 19(3): 159–167.
- [39] Bojic T, Perovic VR, Sencznski M, et al. Identification of candidate allosteric modulators of the M1 muscarinic acetylcholine receptor which may improve vagus nerve stimulation in chronic tinnitus[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 636.
- [40] Yakunina N, Kim SS, Nam EC. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3): 290–300.
- [41] Llanos F, Mchaney JR, Schuerman WL, et al. Non-invasive peripheral nerve stimulation selectively enhances speech category learning in adults[J]. *NPJ Sci Learn*, 2020, 5: 12.
- [42] Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus — triggers, mechanisms and treatment[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2016, 12(3): 150–160.
- [43] Marks KL, Martel DT, Wu C, et al. Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(422): eaal3175.
- [44] Conlon B, Hamilton C, Hughes S, et al. Noninvasive bimodal neuromodulation for the treatment of tinnitus: protocol for a second large-scale double-blind randomized clinical trial to optimize stimulation parameters[J]. *JMIR Res Protoc*, 2019, 8(9): e13176.
- [45] D'Arcy S, Hamilton C, Hughes S, et al. Bi-modal stimulation in the treatment of tinnitus: a study protocol for an exploratory trial to optimise stimulation parameters and patient subtyping[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(10): e018465.
- [46] De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, et al. Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression[J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(4): 903–911.
- [47] Seidman MD, Ridder DD, Elisevich K, et al. Direct electrical stimulation of Heschl's gyrus for tinnitus treatment[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(3): 491–500.
- [48] De Ridder D, Vanneste S. Targeting the parahippocampal area by auditory cortex stimulation in tinnitus[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(5): 709–717.
- [49] Florence G, Sameshima K, Fonoff E T, et al. Deep brain stimulation: more complex than the inhibition of cells and excitation of fibers[J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(4): 332–345.
- [50] Donovan C, Sweet J, Eccher M, et al. Deep brain stimulation of heschl gyrus: implantation technique, intraoperative localization, and effects of stimulation[J]. *Neurosurgery*, 2015, 77(6): 940–947.
- [51] Perez PL, Wang SS, Heath S, et al. Human caudate nucleus subdivisions in tinnitus modulation[J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(3): 705–711.
- [52] Jacquemin L, Mertens G, Van De Heyning P, et al. An exploratory study on the use of event-related potentials as an objective measure of auditory processing and therapy effect in patients with tinnitus: a transcranial direct current stimulation study[J]. *Otol Neurotol*, 2019, 40(9): e868–e875.
- [53] Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials[J]. *BMJ*, 2010, 340: c332.
- (收稿日期:2022-01-18;网络首发:2022-05-12)

本文引用格式:曾玮,王建明. 神经调节与耳鸣[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022, 28(6): 65–70. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202222015

Cite this article as: ZENG Wei, WANG Jianming. Neuromodulation for tinnitus[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2022, 28(6): 65–70. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202222015