

# 个性化音乐治疗耳鸣的机制及研究进展\*

李刚<sup>1△</sup> 李明<sup>1</sup> 张剑宁<sup>1</sup>

[关键词] 耳鸣;个性化;音乐疗法

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.01.024

[中图分类号] R764.45 [文献标志码] A

## Mechanism and research progresses of personalized music in the treatment of tinnitus

**Summary** Personalized music has a good application prospect in treating tinnitus. Although scholars at home and abroad have discussed the relevant literature, its mechanism, methods and research progress have not been described in detail. In view of the above situation, this paper introduces several methods of our department in using natural sound to treat tinnitus and shares experience. Hope to provide reference for further research on music therapy for tinnitus in the future.

**Key words** tinnitus; individuation; music therapy

主观性耳鸣是指在无外界声或电刺激存在的情况下,产生于患者耳内或颅内的一种主观的听觉感知。随着社会的发展,人们的精神压力逐渐增大,环境噪声污染越来越重,人口老龄化和耳鸣患病年轻化趋势明显,耳鸣的发病率也逐年增高。国外耳鸣的流行病学调查发现耳鸣的成人患病率为 4.4%~15.1%<sup>[1]</sup>,其中 1%~3% 的耳鸣患者生活质量受其严重影响,常伴随烦躁、失眠、焦虑和抑郁等症状,甚至自杀倾向。2017 年国内大连市对体检人群进行耳鸣流行病学调查发现耳鸣发生率为 32.4%(566/1748)<sup>[2]</sup>。由于耳鸣病因和发病机制的不确定,目前还缺乏疗效确切的治疗手段。但从近年国内外文献可看出,相较于其他耳鸣治疗方法,声音疗法被广泛运用于耳鸣临床治疗,2014 年美国《耳鸣临床应用指南》也推荐声音疗法。掩蔽疗法和习服疗法是目前公认的行之有效的声治疗方法,但都存在局限性,如 Feldman 研究表明任何

噪声对掩蔽曲线为分离型和不能掩蔽型的耳鸣患者均无效;习服疗法虽可运用于所有耳鸣患者,但所需时间较长,患者不能长期坚持。随着医学和数字化技术的发展及精准医学概念的提出,国内外学者制定出个性化音乐治疗方案以针对不同类型的耳鸣患者,本文将不同方案的作用机制及研究进展综述如下。

### 1 耳鸣神经音乐疗法

耳鸣神经音乐疗法(neuromonics tinnitus therapy, NTT)主要由耳鸣咨询和个性化音乐组成。该方法在 1996 年由澳大利亚的 Davis 提出,即运用个性化音乐代替传统噪声掩蔽,通过间断性音乐刺激动态掩蔽患者的耳鸣信号使患者降低对其的敏感性。此法所选音乐根据耳鸣患者听力曲线进行音乐频谱修改来弥补听力损失以确保声音频率的广泛性(上至 12.5 kHz)而使相应的神经元都受到同等刺激;同时音乐要选择放松的,节奏与静息平均心率要相一致(60~80 次/min),使患者达到最优放松状态以改善患者听觉系统和边缘系统及自主神经系统的负关联。Davis 至今进行了 3 项临床试验<sup>[3-4]</sup>(大约 110 例患者),1996 年进行了第 1 项临床试验,把 30 例患者交替分为音乐组和噪声组,分别给予个性化音乐和白噪声,治疗 7 个月

\*基金项目:上海市市属博士学科点建设基金(No: B201710);上海市卫生和计划生育委员会中医药科技创新项目(No:ZYKC201701016)

<sup>1</sup>上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院耳鼻咽喉科 耳鸣和听觉过敏中心(上海,200437)

<sup>△</sup>现在云南中医药大学基础医学院(昆明,650500)

通信作者:张剑宁,E-mail:eternityz@sina.com

[23] Wu T, Geng J, Guo W, Gao J, et al. Asiatic acid inhibits lung cancer cell growth in vitro and in vivo by destroying mitochondria[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(1): 65-72.

[24] 李明哲,王春成,王衍全,等. 益气活血汤内服联合电针对 SCI 患者神经功能康复的疗效分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(18): 2545-2547.

[25] Gay F, Mina R. Redefining the treatment paradigm for

multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(6): 743-744.

[26] Uceru AC, Bakiri L, Roediger B, et al. Fra-2-expressing macrophages promote lung fibrosis in mice[J]. J Clin Invest, 2019, 129(8): 3293-3309.

[27] Bao LQ, Nhi DM, Huy NT, et al. Tacrolimus prevents murine cerebral malaria[J]. Immunology, 2017, 150(2): 155-161.

(收稿日期:2019-12-19)

后,两组疗效无明显差异,但音乐组的放松效果优于白噪声组,另外,研究结束后作者发现没有完全掩蔽耳鸣感知的患者在耳鸣困扰方面取得长期的改善。为了验证上述发现,作者于 2002 年进行了第 2 次临床试验,50 例患者随机分为个性化音乐完全掩蔽组、个性化音乐间断性掩蔽组、白噪声部分掩蔽组和单纯耳鸣咨询组,4 组均给予相同的耳鸣咨询,治疗 12 个月后,两个个性化音乐组 TRQ 评分改善(66%)明显优于两个非音乐组(22%, 15%),且两个音乐组在焦虑状态、耳鸣严重程度、放松等级、最小掩蔽级和响度的改善均优于白噪声部分掩蔽组和单纯耳鸣咨询组,其中个性化音乐间断性掩蔽组在 TRQ 评分较非音乐组明显改善。前期研究作者发现完全掩蔽组的许多患者经过一段时间治疗后逐渐减轻音乐刺激水平(即间断性掩蔽)后,患者自觉对耳鸣相关症状的改善更有利,故作者进行了第 3 次临床试验,35 例患者随机分为间断性掩蔽组(个性化音乐组 6 个月)和混合组(个性化音乐加宽带噪声组完全掩蔽治疗 2 个月,随后个性化音乐间断掩蔽 4 个月),治疗 6 个月后,91% 的患者耳鸣干扰程度至少减轻 40%,尤以前 2 个月改善最明显;治疗结束后,两组耳鸣患者的烦躁程度、认知、最小掩蔽级和响度不适水平均有明显改善,且混合组疗效相对较优,但两组间无明显疗效差异。2010 年一项由 9 个治疗机构共同参与的临床研究<sup>[5]</sup>也证明了耳鸣神经音乐疗法的可行性。但此法并非适用于各种耳鸣,Hanley 等<sup>[6]</sup>运用神经音乐疗法对 552 例耳鸣患者进行了一项队列研究发现此法对单音调、听力损失 $\leq 50$  dB 的特发性耳鸣患者疗效最优,超过 92% 的患者耳鸣干扰程度至少减轻 40%,平均改善 72%。

## 2 个体化切迹音乐

个体化切迹音乐(the tailor-made notched music training, TMNMT)的提出是基于听力输入剥夺后抑制作用减弱使周边频率过度表达从而感知到耳鸣的理论,即耳鸣是因为耳蜗神经元退化使对应区域大脑听觉皮层产生不良神经重塑所引起。在听力正常的情况下,神经元的兴奋不仅传递给更高级神经元,而且也对自身相邻神经元进行相互抑制,这种现象称为侧抑制。当听力损失后,听觉皮层的神经元并没有减少,只是失去了来自耳蜗的神经信号传入,减弱了对应神经元对相邻频率的侧抑制<sup>[7]</sup>,失去信号输入的神经元和相应的听觉皮层频率拓扑图开始对未受损区域频率传入信号起反应,特别是损伤区域的边缘频率,加之侧抑制的减弱,使得听力损失区域边缘频率的过度表达,同时感觉细胞的输入剥夺也可能改变了听觉皮层神经元功能的敏感性导致增益增加<sup>[8]</sup>,增加的自发放电活动又导致了在感知阈值以上的神经元同步化活动。如果此理论适用于耳鸣的发病机制,那么对过度活跃神经元提高侧抑制,即以耳鸣频率作为中心频率

移除部分频率,就有助于耳鸣的治疗。有研究表明通过陷波滤波器处理的切迹噪声可以抑制此切迹频率对应听觉皮层区域神经元的活动<sup>[9]</sup>。另外,频率调谐是听觉相关神经元最基本的特性之一,通过切迹音乐的刺激,切迹相邻频率被调谐到切迹处从而对其产生侧抑制,与此同时,切迹所对应皮层神经元也未得到兴奋信号的输入,故此法可减弱切迹区神经元的过度兴奋和(或)过强的自发同步活动,逆转不良的神经重塑而减轻患者对耳鸣的感知。动物实验也表明,放大切迹边缘频率可有效抑制切迹中心频率<sup>[10]</sup>。Stracke 等<sup>[11]</sup>和 Okamoto 等<sup>[12]</sup>都对耳鸣患者进行为期 1 年的个体化切迹音乐治疗,结果显示治疗组患者的耳鸣响度都明显减轻,而且听觉稳态反应和 N1 m 的结果也表明耳鸣相关颞叶皮质区域神经元电活动明显减弱,我们认为 TMNMT 治疗后,一方面使编码耳鸣频率的听觉神经元传导阻滞或短暂性的感觉输入剥夺,这种剥夺很快减少了切迹频率相对应听觉皮层神经元的兴奋性,另一方面皮层相对应切迹边缘神经元由于音乐刺激兴奋输入对切迹内产生耳鸣频率神经元侧抑制增强。TMNMT 有效性与耳鸣频率相关,Teismann 等<sup>[13]</sup>对 20 例慢性耳鸣患者( $\leq 50$  dB HL)进行 5 d 的 TMNMT 强化治疗,结果表明耳鸣频率在 8 kHz 以内患者耳鸣响度、耳鸣相关烦恼、耳鸣相关皮层活动都明显减少,而 8 kHz 以上无明显变化。原因可能是由于音乐包含的高频能量相对较少,而人类耳蜗对高频声不敏感所致<sup>[14]</sup>。侧抑制的有效性与切迹宽度有关,前期研究表明以耳鸣频率为中心频率移除 1 个八音度或 1/2 个八音度的切迹音乐对耳鸣患者是有效的<sup>[15]</sup>。运用移除 1/4 或 1/2 八音度的切迹宽带噪声对健康受试者进行刺激,结果证明与 1 个八音度切迹刺激相比,二者 N1 m 振幅明显减少<sup>[16]</sup>。临床研究<sup>[17]</sup>也证明经过 3 个月的 TMNMT 治疗,以上 3 种不同宽度的切迹减轻了耳鸣干扰程度和减少了耳鸣相关神经元活动,从临床疗效总评量表评分来看,1/2 八音度改善最明显。而 1/8 个八音度切迹为临界宽度,刺激后侧抑制不再加强。但此法至少需治疗 3 个月以上耳鸣响度才明显减轻<sup>[18]</sup>。

## 3 移相法治疗耳鸣

移相法(phase-shift treatment)由 Choy 在 2004 年纽约医学学术研讨会上所提出,即通过对单音调耳鸣患者进行相关检测,给予患者一种与耳鸣声相比相位移位  $180^\circ$ (相位相反)的声波使声音相互抵消,从而消除耳鸣皮层感知,本质上是延长后效抑制的时间。此法类似于消音耳机原理。单音调耳鸣声的声波可以看作为正弦波,描述患者的耳鸣频率和强度,但是患者耳鸣声的时间和空间轨迹还不清楚,很难产生一个  $180^\circ$  的相位相反的声波,故以一个  $6^\circ/30$  s 相位变化的耳鸣匹配声代替,持续 30 min 后,理论上耳鸣感知能被消除 10 min。

Lipman 等<sup>[19]</sup>对 61 例患者进行了四周的研究,前两周运用患者所匹配的耳鸣频率和强度进行声刺激;后两周运用移相法治疗,治疗时间每周 3 次,每次持续 30 min,结果显示 37% 的患者 THI 评分下降 1 个等级,5% 下降了 2 个等级;57% 的患者耳鸣响度减小 6 dB 以上;42% 的患者完全残余抑制持续时间为 1 h~7 d(平均 2 d)。Choy 等<sup>[20]</sup>运用 3 种不同的声音类型(即 1000 Hz, 77 dB;耳鸣频率, 77 dB;移相法)分别对 35 例其他方法治疗无效的耳鸣患者进行 30 min 的刺激,结束后,耳鸣响度减少 $\geq 6$  dB,耳鸣患者所占百分比分别为 24%、27%、82%。为了验证此结果,作者研究团队进行了一项多中心的临床试验(分别来自于美国、欧洲、亚洲的 6 个研究中心),以耳鸣响度减少 $\geq 6$  dB 为有效标准,493 例患者中,301 例(61%)患者有效;从各研究中心来看,有效率在 49%~72% 之间,后效抑制时间为 3~43 d,明显比掩蔽、习服等方法持续时间长。此法虽能有效减轻患者耳鸣响度,作用持久,但目前只适用于单调耳鸣患者。

#### 4 海德堡神经音乐治疗

海德堡神经音乐治疗(Heidelberg model of music therapy, HMMT)在 2004 年首次提出,这种神经音乐治疗模式把心态的调节与丘系和非丘系听觉系统神经重塑的修复相结合。此法由 4 个模块组成:①咨询。通过引导让患者建立对耳鸣的良好认知;告知患者音乐疗法的原理;对患者的健康状况和用药情况进行了解和答疑;利用正弦波发生器,患者选择一个主观上与耳鸣声相似的声音。②共振训练。患者通过发声练习刺激颅颈共鸣腔(3 min/h),旨在增加耳鸣相关脑区的血液循环,以及通过躯体感觉刺激来激活听觉通路。大脑对躯体感觉和听觉刺激的处理存在多种交叉模式,许多患者可以通过磨牙、不同部位的头部按压、转头、外展肩膀改变对耳鸣的感知<sup>[21]</sup>,Latifpour 等<sup>[22]</sup>认为两者相互作用的区域位于背侧耳蜗核,躯体感觉刺激似乎可以缓解耳鸣症状。故通过此法对颅颈和颅面肌肉和神经的刺激间接刺激耳蜗核。③神经听觉皮层训练。由于大脑可以主动滤过不相关的信息,关注相关的声刺激,所以有针对性的在音乐中加入一个错误的音调可以影响患者的听觉处理,频率分辨训练可以干扰耳鸣相关皮层重组而改变内在的耳鸣频谱。④耳鸣修复。通过音乐治疗,患者的交感和副交感神经之间的平衡应该被修复。在治疗过程中患者可回忆一些亲身经历的幸福的事情从而分散对耳鸣的注意力,达到身心放松;在放松训练过程中,耳鸣声应间断性加入音乐中,音量以舒适为度且可听到治疗者发号指令;在放松过程中,患者应该回想放大或加重耳鸣声的负面因素,从而缓解耳鸣对它的敏感性。此法不是单纯的症状治疗,它的核心是通过放松治疗和频率识别训练让患者直视耳鸣而只是尝试忽略它。19 例急性耳

鸣患者运用此法进行 5 d 治疗后,与未干预的 22 例耳鸣患者相比,MRI 示治疗前后患者右侧颞横回灰质的容量明显增加,而 22 例健康者未见此区域灰质增加;治疗组耳鸣痛苦改善明显优于对照组<sup>[23]</sup>。Schecklmann 等<sup>[24]</sup>对 257 例耳鸣患者进行了形态学研究,发现耳鸣痛苦程度越严重,两边听觉区域灰质容量越小;为了相互验证,作者又对 78 患者进行研究,得出了相同的结论。HMMT 还可激活大脑“默认模式网络”(Default-mode Network, DMN)中的后扣带皮层,因耳鸣患者静息状态下大脑 DMN 的激活减少,而 DMN 功能受损被认为会导致典型的与压力相关的症状,如睡眠障碍、焦虑、抑郁、烦躁和注意力困难<sup>[25]</sup>,所以作者认为 HMMT 改善耳鸣困扰机制可能与激活后扣带皮层有关。107 例慢性耳鸣患者运用此法治疗 5 d 后,76% 耳鸣评分减少,所有患者耳鸣烦恼程度均减轻,而且此法疗效持久,高达 5.4 年,平均 2.65 年<sup>[26]</sup>。以上证明此法治疗急、慢性耳鸣均能较好改善耳鸣伴随的相关症状且作用持久;虽耳鸣的发病涉及多个脑区变化,但耳鸣相关脑区灰质的变化可能与耳鸣痛苦的产生密切相关。Krick 的研究分别发现耳鸣患者的颞横回和内侧额叶的灰质减少,而海德堡音乐能够特异性弥补因耳鸣而减少的右侧颞横回灰质的容量,间接说明此法可改善耳鸣相关情绪障碍和逆转不良的神经重塑。

#### 5 中医五音疗法

五音疗法(five lines of music therapy)是在中医“五脏相音”理论指导下的、结合辨证论治尤其是脏腑辨证而制定的个性化的特殊声音,即:因人制宜、辨证施乐,能与五脏相应进而调整情绪、调节五脏功能的声音。如《史记》言:“宫动脾,商动肺,角动肝,徵动心,羽动肾”。《素问·阴阳应象大论》五音:“角谓木音,调而直也。徵谓火音,和而美也。宫谓土音,大而和也。商谓金音,轻而劲也。羽谓水音,沉而深也”。现代研究<sup>[27]</sup>认为五脏具有固有频率,频率的震动产生能量,即脏腑的生理功能,如果五脏发生了病变,能量发生改变,通过五音刺激与对应五脏发生共振已纠正能量变化从而“损有余而补不足”,如古人言:“故音乐者,所以动荡血脉,流通精神,而和正心也”(《史记》),“凡奸声感人而逆气应之,逆气成象而乱生。正声感人而顺气应之,顺气成象而治生”(《荀子·乐论》),朱震亨云:“乐者,药也”。在西医声治疗理论的指导下同时基于中医五音及五行相生相克的理论,其作为一种独特的音乐治疗方法应用到临床耳鸣治疗中,为耳鸣综合治疗提供了新路径。如古人有云:胃中空则宗脉虚而致耳鸣,对于脾胃虚弱型伴焦虑状态的耳鸣患者,可选择入脾经宫调式音乐《春江花月夜》《闲居吟》等,一方面以调节脾胃的升降和健运功能,升清降浊;一方面恐惧焦虑属水,取其土制水之意,以沉静悠扬的宫调式乐曲缓解恐惧焦虑的心情。《素

问》言：“木郁之发，甚则耳鸣旋转”，对于肝郁化火所致耳鸣，实则泻其子，可选徵调音乐《步步高》《花好月圆》进行音乐治疗，有研究运用此法对 80 例特发性耳鸣患者治疗 4 周后，耳鸣响度和 THI 评分明显下降，疗效优于掩蔽治疗<sup>[28]</sup>。早在 20 世纪 90 年代一种声信息治疗技术就被运用来治疗耳鸣，近年研究也表明此法治疗耳鸣的安全、有效性<sup>[29]</sup>，而其治疗作用就是以祖国医学“五音入五脏”的理论为基础，机制可能与改变血浆 5-羟色胺的含量有关<sup>[30]</sup>。

目前公认的声音疗法可分为部分和完全掩蔽两大类。部分掩蔽疗法：为“习服疗法”的一部分，类似“烛光效应”，通过制造背景声音，主动或被动吸引患者注意力，调节听觉系统、调节边缘和自主神经系统之间的不良连接与恶性循环，从而减轻耳鸣感知及其伴随症状。完全掩蔽疗法：通过耳鸣检查，选择与耳鸣音调响度相匹配的特定外界声作为掩蔽音，弥补由于耳蜗病变导致听力损失患者听觉系统刺激的减少，降低异常毛细胞的自发活动性，恢复部分或全部传出神经的兴奋性，进而可以直接抑制听觉中枢出现的异常神经元放电活动，影响不良的神经重塑从而减轻耳鸣。虽然掩蔽和部分掩蔽疗法对耳鸣有效，但也存在不足之处。完全掩蔽疗法虽在短时间内就能取得明显效果，但其有效性建立在后效抑制之上，据报道残余抑制平均时间为 5.1 min(4.5~6.2 min)<sup>[31]</sup>，故疗效一般不持久，部分患者由于更不适应耳鸣的存在而变得依赖掩蔽声，由于完全掩蔽多运用窄带噪声，音量需盖过耳鸣声，如果长期治疗，患者可能无法忍受而放弃治疗，可能还存在听力再损伤的风险，且此法多用于残余抑制阳性的耳蜗性耳鸣。虽部分掩蔽(如习服疗法)的远期疗效优于完全掩蔽疗法，但需要长期训练，完整的习服疗法<sup>[32]</sup>大约需要每天 6 h 以上，持续 18 个月，如短期无效大部分患者无法坚持，且由于习服疗法无统一标准，如：关于治疗过程中患者是否需要仔细感知耳鸣声和背景声的问题也存在分歧，部分学者认为患者可同时工作或学习，但按理论来说耳鸣只有被感知才能被适应，在治疗中做其它的事可能减弱患者对耳鸣信号的感知而不利中枢的再训练及习服，故其有效性和实用性受到许多学者质疑。

故基于以上 2 种方法治疗耳鸣的作用机制，演变出以上多种个性化音乐疗法。从文中来看，音乐疗法倍受耳鸣学者的推崇，且易于被患者接受。目前有一种假说认为耳鸣的感知可能与“噪声消除<sup>[33]</sup>”机制有关，即噪声在到达听觉皮层之前会被边缘旁系的反馈回路所抑制，但由于杏仁核和或伏隔核过度兴奋致情绪抑制，噪声消除机制就会失衡从而不能消除噪声而感知到耳鸣，而愉悦的音乐可以减少杏仁核的活动<sup>[34]</sup>。同时音乐作为声音治疗耳鸣的载体，还有以下优点：①足够广泛的可包含耳鸣频率的频率谱，适用于各种耳鸣患者；②相较于掩蔽

所运用的各种噪声，患者可自行选择自己喜爱的音乐从而吸引注意力，促进多巴胺的释放和诱导皮层重塑<sup>[35]</sup>；③耳鸣强度可能与大脑额叶  $\alpha$  波活动的减少有关<sup>[36]</sup>，音乐刺激可改变  $\alpha$  波的功率谱<sup>[37]</sup>。

声音(音乐)治疗虽作为耳鸣综合疗法中重要的一环，其可贯穿整个耳鸣的治疗过程，但耳鸣治疗不可单纯依赖此法，从而降低耳鸣治疗的疗效，使患者失去信心和耐心，加重患者自身不良的情绪状态。我科运用声音非掩蔽治疗特发性耳鸣分为 4 个阶段：①咨询、交流和解惑。当患者第 1 次就诊时，仔细倾听和询问患者耳鸣相关信息，完善相关听力学和耳鸣心理声学检查，而后对结果进行详细讲解，使患者对耳鸣有良好认知，咨询 2~3 次，30 min~1 h/次。②初始阶段。第 1 次咨询结束后，在听力师的指导下，患者从听尼特耳鸣治疗仪挑选自己喜欢的自然声，医生告知患者背景掩蔽声的重要性，即生活或工作一定要在有声音的环境中，以降低对耳鸣的感知，并对其所选声音的运用进行详细讲解：a. 音量大小：如有听觉过敏患者，将音量调至自己能忍受的最大响度，1~2 次/d，30 min/次；患者听觉过敏症状改善后，再针对耳鸣进行治疗，所选自然声和耳鸣声一样大或略小于耳鸣声；如耳鸣严重影响睡眠，每晚睡前的声治疗可选择掩蔽模式即将音量超过耳鸣声，聆听 40~60 min 结束后再睡；b. 时间要求：每天上午、下午和晚上坚持听声音，30 min~1 h/次。c. 听音环境：不能在嘈杂环境下进行声治疗，可在工作和学习时进行，同时保持全身放松。此阶段可适当运用药物对耳鸣引起的负面情绪进行干预，如运用氟哌噻吨美利曲辛片缓解情绪，氯硝西洋片助睡眠等。③开始适应阶段。第 2 阶段进行 2 周~1 个月，患者情绪和睡眠改善后，嘱患者药物逐渐减量至停药，适当参加社会活动、娱乐活动但还需坚持声治疗。④完全适应阶段，治疗 3~6 个月后，患者可完全适应耳鸣，成为耳鸣人群后可停止声治疗，之后坚持随访，定期门诊复查。

#### 参考文献

- [1] Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus [M]// Snow JB, ed. Tinnitus: Theory and Management. London: BC Decker Inc, 2004: 16-41.
- [2] 洪志军, 刘秀丽, 刘启贵. 1748 名体检者耳鸣流行病学调查[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2017, 24(4): 171-174.
- [3] Davis PB, Wilde RA, Steed LG, et al. Treatment of tinnitus with a customized acoustic neural stimulus: a controlled clinical study[J]. Ear Nose Throat J, 2008, 87(6): 330-339.
- [4] Davis PB, Paki B, Hanley PJ. Neuromonics Tinnitus Treatment: third clinical trial[J]. Ear Hear, 2007, 28(2): 242-259.
- [5] Wazen JJ, Daugherty J, Pinsky K, et al. Evaluation of a customized acoustical stimulus system in the treat-

- ment of chronic tinnitus[J]. *Otol Neurotol*, 2011, 32(4):710-716.
- [6] Hanley PJ, Davis PB, Paki B, et al. Treatment of tinnitus with a customized, dynamic acoustic neural stimulus: Clinical outcomes in general private practice[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117(11):791-799.
- [7] Diesch E, Andermann M, Flor H, et al. Interaction among the components of multiple auditory steady-state responses: enhancement in tinnitus patients, inhibition in controls[J]. *Neuroscience*, 2010, 167(2):540-553.
- [8] Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(5):1089-1109.
- [9] Pantev C, Wollbrink A, Roberts LE, et al. Short-term plasticity of the human auditory cortex[J]. *Brain Res*, 1999, 842(1):192-199.
- [10] Catz N, Noreña AJ. Enhanced representation of spectral contrasts in the primary auditory cortex[J]. *Front Syst Neurosci*, 2013, 7:21-21.
- [11] Stracke H, Okamoto H, Pantev C. Customized notched music training reduces tinnitus loudness [J]. *Commun Integr Biol*, 2010, 3(3):274-277.
- [12] Okamoto H, Stracke H, Stoll W, et al. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(3):1207-1210.
- [13] Teismann H, Okamoto H, Pantev C. Short and intense tailor-made notched music training against tinnitus; the tinnitus frequency matters[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9):e24685.
- [14] Fastl H, Zwicker E. *Psychoacoustics. Facts and models*[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2007:109-110.
- [15] Stein A, Engell A, Junghoefer M, et al. Inhibition-induced plasticity in tinnitus patients after repetitive exposure to tailor-made notched music[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(5):1007-1015.
- [16] Okamoto H, Kakigi R, Gunji A, et al. The dependence of the auditory evoked N1 m decrement on the bandwidth of preceding notch-filtered noise[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(7):1957-1961.
- [17] Wunderlich R, Lau P, Stein A, et al. Impact of Spectral Notch Width on Neurophysiological Plasticity and Clinical Effectiveness of the Tailor-Made Notched Music Training [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0138595.
- [18] Stein A, Wunderlich R, Lau P, et al. Clinical trial on tonal tinnitus with tailor-made notched music training [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16:38-38.
- [19] Lipman RI, Lipman SP. Phase-shift treatment for predominant tone tinnitus [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 136(5):763-768.
- [20] Choy DS, Lipman RA, Tassi GP. Worldwide experience with sequential phase-shift sound cancellation treatment of predominant tone tinnitus[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(4):366-369.
- [21] Baguley DM. Mechanisms of tinnitus [J]. *Br Med Bull*, 2002, 63:195-212.
- [22] Latifpour DH, Grenner J, Sjö Dahl C. The effect of a new treatment based on somatosensory stimulation in a group of patients with somatically related tinnitus [J]. *Int Tinnitus J*, 2009, 15(1):94-99.
- [23] Krick CM, Grapp M, Daneshvar-Talebi J, et al. Cortical reorganization in recent-onset tinnitus patients by the Heidelberg Model of Music Therapy [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9:49.
- [24] Schecklmann M, Lehner A, Poepl TB, et al. Auditory cortex is implicated in tinnitus distress: a voxel-based morphometry study [J]. *Brain Struct Funct*, 2013, 218:1061-1070.
- [25] Krick CM, Argstatter H, Grapp M, et al. Heidelberg Neuro-Music Therapy Enhances Task-Negative Activity in Tinnitus Patients [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:384-384.
- [26] Li SA, Bao L, Chrostowski M. Investigating the Effects of a Personalized, Spectrally Altered Music-Based Sound Therapy on Treating Tinnitus: A Blinded, Randomized Controlled Trial [J]. *Audiol Neurootol*, 2016, 21(5):296-304.
- [27] 潘良, 樊笛, 胡慧. 基于声波共振原理探讨五音治病的作用机制 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(9):731-733.
- [28] 张琦, 石磊, 冷辉, 等. 中医五行音乐疗法治疗肝气郁结型特发性耳鸣患者临床研究 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(3):170-172.
- [29] 李迎春, 钟招莲, 梁美芳. 声信息治疗仪治疗神经性耳鸣 54 例疗效观察 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2005, 13(4):219-220.
- [30] 王德超, 李会敏. 声信息对偏头痛患者发作期血浆 5-羟色胺含量的影响 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 1996, 2:7-8.
- [31] Goldstein BA, Lenhardt ML, Shulman A, et al. Tinnitus improvement with ultra high frequency vibration therapy [J]. *Int Tinnitus J*, 2005, 11(1):14-22.
- [32] Jastreboff P. *Tinnitus handbook* [M]. London: Singular Publishing Group, 2000:357-369.
- [33] Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus [J]. *Neuron*, 2010, 66(6):819-826.
- [34] Menon V, Levitin DJ. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system [J]. *Neuroimage*, 2005, 28(1):175-184.
- [35] Bao S, Chan VT, Merzenich MM. Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons [J]. *Nature*, 2001, 412(6842):79-83.
- [36] Dohrmann K, Weisz N, Schlee W, et al. Neurofeedback for treating tinnitus [J]. *Prog Brain Res*, 2007, 166:473-485.
- [37] Schmidt LA, Trainor LJ. Frontal brain electrical activity (EEG) distinguishes valence and intensity of musical emotions [J]. *Cogn Emot*, 2001, 15(4):487-500.