

• 综述 •

应用功能性磁共振对耳鸣神经网络机制研究的进展*

任柯蕙¹ 刘晖² 王宇娟² 张文² 杨婷¹ 许丽丽¹

[摘要] 耳鸣是在没有外界声刺激的情况下的非正常声音感知,会影响一个人的情绪、记忆、注意力以及精神心理状态,目前对于耳鸣的机制尚不明确。近年耳鸣中枢神经机制的研究引起学者的重视,功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)作为一种有效的影像学技术积极应用于本方面研究。本文将近几年应用fMRI对耳鸣中枢神经网络的相关研究进行系统总结,揭示了耳鸣相关神经网络(听觉网络、边缘网络、默认模式网络、注意力网络等)之间功能连接的变化。耳鸣的中枢神经机制涉及多个网络,各个网络间相互影响,笔者希望通过了解耳鸣的中枢机制来对耳鸣进行较有针对性的预防和治疗,从而帮助患者摆脱长期耳鸣的困扰。

[关键词] 耳鸣;中枢机制;神经网络;功能连接

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.07.014

[中图分类号] R764.45 **[文献标志码]** A

Progress in neural network mechanism of tinnitus using functional magnetic resonance imaging

REN Kehui¹ LIU Hui² WANG Yujuan² ZHANG Wen² YANG Ting¹ XU Lili¹

(¹Xian Medical College, Xi'an, 710000, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shaanxi Provincial People's Hospital)

Corresponding author: LIU Hui, E-mail: liuhui1105@163.com

Abstract Tinnitus refers to the perception of abnormal sound in the absence of external sound stimulation. It can have an impact on a person's mood, memory, attention, and mental state, although the mechanism of tinnitus is still unclear. In recent years, the research on the central neural mechanism of tinnitus has attracted the attention of scholars. Functional magnetic resonance imaging (fMRI), as an effective imaging technology, has been actively employed in this field. This paper provides a systematic summary of studies on the central neural mechanism of tinnitus by fMRI in recent years, revealed the changes of functional connections among tinnitus-related neural networks, such as auditory network, limbic system, default mode network and salience network. The central neural mechanism of tinnitus involves multiple networks that interact with each other. By understanding this mechanism, we hope to develop more targeted prevention and treatment strategies to help patients alleviate long-term tinnitus.

Key words tinnitus; central mechanism; neural network; functional connectivity

耳鸣作为耳鼻咽喉头颈外科最常见的症状之一,是指在无外源性声刺激的情况下,患者于自身耳内或颅内所感知到的间歇性或持续性的非正常声音信号。世界上有8.0%~25.3%的人口受到耳鸣的影响^[1]。Shargorodsky等^[2]的研究中提到约有16.2%的美国成年人患有耳鸣,其中5.2%的患者经常耳鸣,其中60~69岁最高,为14.3%。近年来,青壮年人群的耳鸣发生率逐年升高,既往众多耳鸣流行病学的研究表明,成人耳鸣的患病率

在10%~15%,儿童耳鸣的患病率范围较大,为7.5%~60.0%^[3]。Mahboubi等^[4]对美国12~19岁的青少年人群进行调查研究,结果显示7.5%的人群在过去的12个月里有持续5 min或以上的耳鸣。耳鸣对患者的不良影响,轻则波及患者情绪,影响其日常生活、休息及工作等,重则引起失眠、烦躁、精神紧张、焦虑、抑郁甚至自杀等严重精神症状,而这些不良影响又会反过来加重耳鸣症状,由此形成恶性循环。

目前耳鸣的发病机制仍不明确,既往主要从外周听觉系统和中枢系统两个方面来进行机制的研究。Jastreboff^[5]提出,耳鸣的最初原因可能追溯到耳蜗,但并不是维持耳鸣的因素,后期神经元的处理可能是主要的部分。耳鸣在耳蜗产生,经听觉

*基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划(No:2021JM-546);陕西省人民医院院内孵化基金(No:2021YJY-04)

¹西安医学院(西安,710000)

²陕西省人民医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:刘晖, E-mail: liuhui1105@163.com

通路识别与处理之后在皮质下中枢强化,进而被感知为耳鸣^[6]。因此,近些年中枢成为耳鸣机制研究的主要方向,研究的主要方法包括脑电图(EEG)、功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射断层成像(PET)等。fMRI是目前广泛应用于中枢神经功能的研究方法,在探索耳鸣相关大脑区域是否参与耳鸣发生和发展以及局部或整体的异常信号如何变化方面已取得一定的进展和成果,而静息态 fMRI(rs-fMRI)不仅能探究局部大脑活动变化及同步性,还能进行不同脑区、神经网络之间的功能连接研究,是一种有效且非创伤性的研究耳鸣中枢神经机制的方法^[6]。早期的研究大多集中在耳鸣患者局部脑区活动的增强及减弱,或以某一脑区为种子点做全脑功能连接,在这些研究基础上,逐渐深入到脑区所在的神经网络以及各网络间的协同性。本文将近几年应用 fMRI 对耳鸣中枢神经网络的相关研究做一综述,便于通过各神经网络之间的联系对耳鸣病理生理学机制的深刻理解以及进一步的深入研究。

对耳鸣机制最初的研究开始于听觉网络(auditory network, AUN),后来发现非 AUN 也参与到慢性耳鸣的发生发展过程中,已经发现的几个主要的相关神经网络有边缘网络、默认模式网络(default mode network, DMN)、注意力网络(Attention Network)、显著性网络(salience network, SAN)和执行控制网络(executive control network, ECN),对各个网络及网络之间相互作用和影响的进一步探索使我们对耳鸣的中枢神经机制了解更为系统和全面。

1 AUN

与耳鸣中枢相关的 AUN 区域主要有投射区位于颞横回的初级听觉皮层、投射区位于颞上回的次级听觉皮层、耳蜗核、丘脑、下丘以及位于丘脑后外侧的内侧膝状体。

薛伟等^[7]将实验组分为左侧、右侧和双侧耳鸣,通过基于种子点功能连接分析(FC)发现异常的听觉皮层主要位于左侧颞上回等部位,得出 AUN 在功能上存在优势通路且与耳鸣侧别无关的结论。近两年的一项研究比较了听力正常的耳鸣患者和健康对照者的全脑连接性,结果表明耳鸣组显示出更强的连通性^[8],而这些连通性增强的脑区分布于 AUN 和边缘网络。但在此之前有不一致的研究结果,在对非恼人性慢性耳鸣的研究中显示耳鸣组的听觉皮层 FC 无显著差异^[9]。在耳鸣伴或不伴有听力损失的研究中,听觉创伤后的轻度耳鸣与听觉区域 FC 的改变无直接关系^[10]。听力损失是耳鸣神经影像学研究过程中一个复杂因素,即使耳鸣患者具有正常的听力,他们的听觉相关网络

的关联也会被削弱^[11]。这可能与耳鸣的严重程度有关,不论耳鸣患者有无听力损失,非恼人的耳鸣尚未改变 AUN 内部及与外部其他网络之间的功能连通性,而恼人的慢性耳鸣会对大脑的情绪调节和认知相关网络区域产生影响,这就表现为 AUN 和其他网络间的 FC 增强。既往研究证明丘脑也是耳鸣中枢化过程中的一个重要结构,Zhang 等^[12]使用基于种子的全脑相关方法探索耳鸣患者丘脑与大脑皮层间的异常功能耦合,结果表明左侧丘脑种子区与右侧颞中回(MTG)、左侧额中回等区域功能连接性降低,右侧丘脑种子区与左侧颞上回(STG)、左侧杏仁核、右侧额上回等区域功能连接性降低,而 MTG 异常连接与患者对耳鸣的困扰相关,STG 异常连接与耳鸣的持续时间相关。之后 Leaver 等^[13]提出了一个“耳鸣网络”模型,这种静息态网络模型包括听觉-感觉区域,如下丘和丘脑的内侧核等。在这里笔者可以做一个假设,耳鸣之所以对患者造成困扰,并不全是因为听觉系统受损产生耳鸣,因为短时间发生的耳鸣是可以通过自我调节和某些治疗干预而治愈,一旦短暂的异常信号影响到其他脑区,各个脑网络之间就会逐渐互相影响从而使耳鸣成为持续性,这是耳鸣的困扰所在。

耳鸣患者可能存在神经活动的重新布局,非经典听觉通路的异常激活将输入的信息定向到中枢神经系统,不接收听觉输入的结构可能越过听觉系统对输入信息进行处理^[14]。只有当初级感觉皮层的异常神经元活动与涉及大脑额叶、顶叶和边缘区域的更广泛的皮质网络相连时,耳鸣感觉才能实现有意识的认知^[15]。最近的一项研究发现双侧丘脑的功能连接异常区域主要位于颞上回和颞中回、后扣带回(DMN)、楔前叶(边缘网络)、脑岛(SAN)、额中回(ECN)关键部位^[16],这也证实了慢性耳鸣患者的各个神经网络之间是相互关联的。

2 边缘网络

边缘网络(limbic network)主要包括杏仁核、海马、海马旁回、纹状体、扣带回以及伏隔核等,主要影响情绪的调节和学习记忆。

边缘系统作为最早被用于研究耳鸣中枢的非 AUN 区域,其在耳鸣机制中重要且不可或缺的作用已经得到众多研究证实。在之前众多学者的研究基础上,杨海弟等^[17]以受试耳鸣患者的异常信号区域额下回为种子点做 fMRI 功能连接,结果提示耳鸣患者听觉脑区中丘脑、颞中回与边缘系统中海马旁回、岛叶等存在功能连接。此后,Chen 等^[18]首次将 fMRI 与 GCA(格兰杰因果关系分析)的研究方法结合,以杏仁核和海马作为种子点,观察到耳鸣患者表现出杏仁核和海马的异常方向性连接,包括初级和联合听觉皮层,以及其他非听觉

区域。之后也有研究同样运用 fMRI 与 GCA 结合的方法,确定耳鸣患者全脑和 NAc(伏隔核)以及 vmPFC(腹内侧前额叶皮质)之间有效连接改变的方向性^[19],这些研究说明耳鸣的影响不仅存在于听觉-非 AUN,还存在于非听觉-非 AUN 之间。最近的一项动物实验中,观察到杏仁核和听觉皮层或内侧膝状体之间的功能连接性降低,在情绪调节方面,杏仁核主要负责恐惧、悲伤等情绪的产生,对小鼠的研究表明,包括杏仁核激活在内的恐惧条件反射增强了听觉皮层的可塑性^[20]。耳鸣的神经生理模型强调了中枢强化在耳鸣感知过程中的重要性,然而,若中枢“过度强化”,经听觉通路传递到边缘系统的神经元过度活跃导致听觉活动被过度感知,从而表现为边缘网络和 AUN 之间的功能连通性增强。

近些年,对耳鸣中枢的研究从大范围脑区逐渐精确到单独的大脑区域,并发展到独立脑区与其他神经网络之间的联系。之前提出的耳鸣“静息态网络”涉及颞横回、下丘、纹状体、眶额皮质和外侧前额叶皮质,此网络内的连通性反映了耳鸣背后的神经回路,表明了耳鸣患者的听觉和非听觉区域之间存在独特的功能关系以及听觉和丘脑-纹状体-额叶回路参与耳鸣的病理生理学过程^[13,21]。若边缘区受损,丘脑门控对耳鸣信号的抑制就会丧失,并且信号会一直传递到听觉皮层并导致永久性重组和慢性耳鸣。先前,有学者提出 NAc 和腹内侧前额叶皮质/亚属前扣带皮层(vmPFC/sgACC)形成前额叶门控回路^[13,22-23]。然而,Hullfish 等^[24]的研究结果显示 NAc-vmPFC 或 NAc-sgACC(亚属前扣带皮层)与耳鸣痛苦之间无显著相关性,这并不完全符合之前的研究结果。在最近的一项研究中,Hinkley 等^[25]运用高场强 7.0 静息态 fMRI 对耳鸣纹状体网络作为神经调节靶点进行研究,结果在大脑皮层观察到尾状核与颞叶和小脑腹侧之间的功能连接增强。包括伏隔核与其他网络间的连接性在内,这些研究说明耳鸣神经网络的范围可能涉及更多的脑区。

3 DMN

耳鸣患者涉及默认模式网络相关的脑区主要有后扣带皮质、楔前叶以及内侧前额叶皮质,最初的研究发现 DMN 内在活动在静息状态下增加,在任务状态下减少^[26]。

早期的研究已经观察到后扣带回^[27]和内侧前额叶皮质^[18,28-30]的异常自发脑活动,在此基础上,Chen 等^[31]的研究显示双侧慢性耳鸣患者中,前扣带回和左侧楔前叶之间的 FC 显著增强,与耳鸣持续时间呈正相关,后扣带回和右侧内侧前额叶皮质之间的 FC 增加,且与耳鸣困扰呈正相关。研究还观察到 DMN 内的 FC 降低与慢性耳鸣患者的认知

表现较差有关,这表明 DMN 在早期阶段可能易受轻度认知障碍的慢性耳鸣的影响^[32]。Carpenter-Thompson 等^[33]的研究比较了新近发生的轻度耳鸣患者和超过一年的轻度耳鸣患者之间静息态功能连接与耳鸣持续时间的联系,结果发现长期耳鸣患者的种子区和楔前叶之间的连接性降低,在这之前便已有研究提出 DMN 的中断状态并不是短时间内立即发生,而是随着时间的累积逐渐表现出来的^[34]。之后,该团队又通过不同对照组研究静息态功能连接模式的差异,在 DMN 和楔前叶的种子之间,以及背侧注意力网络(dorsal attention network,DAN)和楔前叶的种子之间,观察到一种独特的功能连接改变模式,提出楔前叶的连接可以作为长期耳鸣的标志,并且,楔前叶和这些网络之间的相关性强度可以衡量耳鸣的严重程度^[35]。由此可见,楔前叶在 DMN 内的连通性对耳鸣有确切的影响。

另外,DMN 的连接变化被证明与自闭症、精神分裂症以及阿尔茨海默病等精神疾病的情绪表现和认知功能有关^[36-40]。有学者推测 DMN 在耳鸣中起类似的作用,正常情况下大脑处于休息状态时 DMN 表现出更强的内部连接性,而研究发现耳鸣患者的 DMN 表现为降低,这可能由于受持续耳鸣的影响,患者大脑无法进入休息状态,因此在 DMN 中表现出活动减少^[41]。

4 注意力网络

注意力网络分为 DAN 和腹侧注意力网络(ventral attention network,VAN)两个部分,与耳鸣相关的注意力网络主要体现在背侧注意力网络,它负责自上而下的自愿注意力定向。DAN 包括双侧额视野区及双边顶内沟,VAN 包括腹侧额皮质和颞顶结合区域。

在对慢性耳鸣长期的研究过程中,许多研究发现耳鸣患者的注意力网络与其他网络脑区之间的异常连接性,并认为专注于内部产生的幻听的注意力网络会加剧耳鸣的痛苦^[27,42-43]。Schmidt 等^[44]通过比较轻度耳鸣和恼人耳鸣的神经相关性,发现了区分耳鸣严重程度的注意力系统的参与差异。他们观察到,轻度耳鸣患者的 DAN 和右侧海马旁区的种子间相关性增强,而与轻度耳鸣患者比较,患有恼人耳鸣的患者显示出背侧注意力网络和楔前叶之间的 FC 增强^[35]。一个耳鸣严重程度相关的神经网络模型被提出,该模型假设慢性耳鸣患者对耳鸣的习惯化是注意力网络改变的结果,它先通过额叶皮质和脑岛,再通过杏仁核对耳鸣的优势情绪反应进行调节^[45]。这说明 DAN 与 DMN 和边缘系统之间有着紧密的联系,不仅局限于通过边缘系统,也可以通过注意力系统影响慢性耳鸣患者的认知和情绪变化。

同时,Husain^[45]对比之前的研究得出一个假设,注意力网络在某些方面可能被上调,而其他方面在耳鸣中被抑制。因此,注意力网络在处理外部相关声音的同时必须监控或忽略内部声音。在这之前,Fox等^[46]发现 DAN 在定向注意任务期间变得活跃,而 DMN 被去激活,表明在任务状态下两个网络之间存在相反关系,这种关系也在静息状态下被观察到,这说明 DAN 和 DMN 之间存在着确定的关系,并且是一种反作用关系。在耳鸣患者中,Husain^[45]发现内侧前额叶皮层、后扣带皮层和楔前叶之间的连通性降低,这种默认模式网络的内部连接性降低被认为是 DMN 中断现象,这使得耳鸣患者并不能达到完全的静息状态从而持续存在耳鸣声的感知,提示或许可以从改变 DAN 和 DMN 功能方面入手,在抑制及减轻耳鸣上做出一些努力。

5 SAN 和 ECN

显著性网络主要包括前脑岛(AI)和背侧前扣带回(dACC),介导对外部相关刺激的注意和内部的相关认知和情绪处理。执行控制网络包含背外侧前额叶皮层(dlPFC)、腹外侧前额叶皮层以及顶下小叶这三个主要脑区域。

研究发现楔前叶和前额叶皮质之间的功能连接在恼人的耳鸣患者中增强,在轻度耳鸣患者中降低。轻度和恼人耳鸣患者中发现的 SN 和 DMN 之间的差异耦合强调了 SN 在耳鸣困扰中的作用,同时也说明楔前叶在耳鸣困扰相关的网络间 FC 变化中的重要性。他们还发现 DAN、SN、边缘网络和 DMN 的神经网络间 FC 在慢性耳鸣患者中的表现各不相同,这与耳鸣患者的耳鸣严重程度或听力损失情况相关^[47]。听力损失是耳鸣最常见的启动因素^[48],在研究机制的过程中我们不能忽视听力损失对慢性耳鸣神经网络之间 FC 改变的影响。最近对一组感音神经性聋(SNHL)伴有耳鸣的患者进行了多模式 MRI 研究,分析结果显示这部分患者的 PFC 与颞上回之间的有效连通性较强,提示 PFC 对听觉皮层参与大脑的工作记忆与加工有一定的影响。同时,本研究还发现,在 SNHL 患者中,dlPFC 和楔叶之间的 FC 也表现出增强状态^[49]。另一组研究选择双侧脑岛(AI)和背侧前扣带回皮质(dACC)作为感兴趣区域(ROI),结果并未发现 SNHL 组的 ROI 区域和其他脑区之间的 FC 增加,相反,与对照组比较,SNHL 组的 FC 显著降低。除了功能连接分析,他们还使用 GCA 来确定 SNHL 是否破坏了脑网络间 FC 及其在 ROI 中的方向性,结果发现三个 ROI 均发生方向连通性的改变。同时,统计显示 SNHL 组 FC 降低与 SDMT 评分(认知执行功能下降)呈正相关。对 SNHL 伴耳鸣患者的 FC 连接性和方向性的分析

表明,SN 和 ECN(包括背外侧前额叶皮质)之间存在异常的相互作用,而听力损失会破坏 SN 和其他平行脑区内神经活动的正常流动,改变 SN 和 ECN 之间的连接,这可能对 SNHL 伴有耳鸣患者的认知控制有一定的影响^[50]。

研究者们发现执行控制网络的核心节点右侧额中回(STG)的激活减弱,以及 STG 与 SN 和记忆网络节点之间的连通性改变。STG 在注意力转换过程中起重要调节作用,前岛叶是启动 ECN 和记忆网络节点间切换的重要部分,慢性耳鸣患者注意力转换的失败导致了耳鸣的持续感知,而注意力网络自上而下的信号机制受损,使得外周和中枢听觉系统中自下而上的信号过度活跃,耳鸣患者通过耳鸣的持续感知来抑制这种增强的自下而上的信号活动。这说明 SN 和自上而下的控制机制的失调可能相互作用从而使耳鸣感觉持续存在^[51]。不同于以往得出的注意力执行控制受损的普遍观点^[52-53],Jensen 等^[54]的研究得出了和上述不一致的结果,他们的研究结果表明耳鸣和注意力缺陷的执行控制可能无直接关系,因为在这个样本中未显示出执行控制网络受损,而 ECN 也不一定与耳鸣的维持有关。至于结论不一致的原因文献中并未直接给出,可能与耳鸣样本的异质性有关,也可能与实验设计中的其他因素有关。

结合既往的相关研究,现在普遍认为非听觉系统在耳鸣的发展和维持过程中发挥了重要作用,慢性耳鸣相关的大脑神经网络之间的联系错综复杂,但可以确定的是它们对耳鸣患者相对于耳鸣的感知有着直接或间接的影响。fMRI 依然是研究耳鸣中枢神经机制的重要工具,未来的研究应进一步确认持续的耳鸣异常信号与大脑神经网络改变之间的因果关系,并为耳鸣的相关治疗提供新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bhatt JM, Bhattacharyya N, Lin HW. Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(2):466-469.
- [2] Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults[J]. *Am J Med*, 2010, 123(8):711-718.
- [3] Rosing SN, Schmidt JH, Wedderkopp N, et al. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(6):e010596.
- [4] Mahboubi H, Oliaei S, Kiumehr S, et al. The prevalence and characteristics of tinnitus in the youth population of the United States[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(8):2001-2008.
- [5] Jastreboff PJ. Phantom auditory perception(tinnitus): mechanisms of generation and perception[J]. *Neurosci Res*, 1990, 8(4):221-254.

- [6] 纪波波,李明,张剑宁. 功能性磁共振成像应用于耳鸣机制研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018,53(2):150-154.
- [7] 薛伟,徐海波,范文亮. 静息态下耳鸣患者脑区域功能连接的 BOLD-fMRI 研究[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(5):689-694.
- [8] Cai WW, Li ZC, Yang QT, et al. Abnormal Spontaneous Neural Activity of the Central Auditory System Changes the Functional Connectivity in the Tinnitus Brain: A Resting-State Functional MRI Study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1314.
- [9] Davies J, Gander PE, Andrews M, et al. Auditory network connectivity in tinnitus patients: a resting-state fMRI study[J]. *Int J Audiol*, 2014, 53(3):192-198.
- [10] Job A, Jaroszynski C, Kavounoudias A, et al. Functional Connectivity in Chronic Nonbothersome Tinnitus Following Acoustic Trauma: A Seed-Based Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study[J]. *Brain Connect*, 2020, 10(6):279-291.
- [11] Minami SB, Oishi N, Watabe T, et al. Auditory Related Resting State fMRI Functional Connectivity in Tinnitus Patients: Tinnitus Diagnosis Performance[J]. *Otol Neurotol*, 2018, 39(1):1-5.
- [12] Zhang J, Chen YC, Feng X, et al. Impairments of thalamic resting-state functional connectivity in patients with chronic tinnitus[J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84(7):1277-1284.
- [13] Leaver AM, Turesky TK, Seydell-Greenwald A, et al. Intrinsic network activity in tinnitus investigated using functional MRI[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(8):2717-2735.
- [14] Møller AR. Neural plasticity in tinnitus[J]. *Prog Brain Res*, 2006, 157:365-372.
- [15] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, et al. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(20):8075-8080.
- [16] Lv H, Liu C, Wang Z, et al. Altered functional connectivity of the thalamus in tinnitus patients is correlated with symptom alleviation after sound therapy[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6):2668-2678.
- [17] 杨海弟,郑亿庆,区永康,等. 耳鸣患者静息态 fMRI 的局部区域一致性研究[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(2):203-206.
- [18] Chen YC, Xia W, Chen H, et al. Tinnitus distress is linked to enhanced resting-state functional connectivity from the limbic system to the auditory cortex[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(5):2384-2397.
- [19] Xu JJ, Cui J, Feng Y, et al. Chronic Tinnitus Exhibits Bidirectional Functional Dysconnectivity in Frontostriatal Circuit[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1299.
- [20] Qu T, Qi Y, Yu S, et al. Dynamic Changes of Functional Neuronal Activities Between the Auditory Pathway and Limbic Systems Contribute to Noise-Induced Tinnitus with a Normal Audiogram[J]. *Neuroscience*, 2019, 408:31-45.
- [21] Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus[J]. *Neuron*, 2010, 66(6):819-826.
- [22] Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, et al. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus[J]. *Neuron*, 2011, 69(1):33-43.
- [23] Rauschecker JP, May ES, Maudoux A, et al. Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain[J]. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19(10):567-578.
- [24] Hullfish J, Abenes I, Yoo HB, et al. Frontostriatal network dysfunction as a domain-general mechanism underlying phantom perception[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(7):2241-2251.
- [25] Hinkley LBN, Larson PS, Henderson Sabes J, et al. Striatal networks for tinnitus treatment targeting[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(2):633-646.
- [26] Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks; II. Decreases in Cerebral Cortex[J]. *J Cogn Neurosci*, 1997, 9(5):648-663.
- [27] Chen YC, Zhang J, Li XW, et al. Altered intra- and interregional synchronization in resting-state cerebral networks associated with chronic tinnitus[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015:475382.
- [28] Seydell-Greenwald A, Leaver AM, Turesky TK, et al. Functional MRI evidence for a role of ventral prefrontal cortex in tinnitus[J]. *Brain Res*, 2012, 1485:22-39.
- [29] Chen YC, Liu S, Lv H, et al. Abnormal Resting-State Functional Connectivity of the Anterior Cingulate Cortex in Unilateral Chronic Tinnitus Patients[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:9.
- [30] Araneda R, Renier L, Dricot L, et al. A key role of the prefrontal cortex in the maintenance of chronic tinnitus: An fMRI study using a Stroop task[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 17:325-334.
- [31] Chen YC, Chen H, Bo F, et al. Tinnitus distress is associated with enhanced resting-state functional connectivity within the default mode network[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14:1919-1927.
- [32] Chen YC, Zhang H, Kong Y, et al. Alterations of the default mode network and cognitive impairment in patients with unilateral chronic tinnitus[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8(10):1020-1029.
- [33] Carpenter-Thompson JR, Schmidt SA, Husain FT. Neural Plasticity of Mild Tinnitus: An fMRI Investigation Comparing Those Recently Diagnosed with Tinnitus to Those That Had Tinnitus for a Long Period of Time[J]. *Neural Plast*, 2015, 2015:161478.
- [34] Schmidt SA, Akrofi K, Carpenter-Thompson JR, et al. Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss[J]. *PLoS One*,

- 2013,8(10):e76488.
- [35] Schmidt SA, Carpenter-Thompson J, Husain FT. Connectivity of precuneus to the default mode and dorsal attention networks: A possible invariant marker of long-term tinnitus [J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 16: 196-204.
- [36] Washington SD, Gordon EM, Brar J, et al. Dysmaturation of the default mode network in autism [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(4):1284-1296.
- [37] Olivito G, Clausi S, Laghi F, et al. Resting-State Functional Connectivity Changes Between Dentate Nucleus and Cortical Social Brain Regions in Autism Spectrum Disorders [J]. *Cerebellum*, 2017, 16(2):283-292.
- [38] Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders [J]. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(4):424-430.
- [39] Lee H, Lee DK, Park K, et al. Default mode network connectivity is associated with long-term clinical outcome in patients with schizophrenia [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101805.
- [40] Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Sanz-Arigitia E, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9):2018-2028.
- [41] Lanting C, WozAniak A, van Dijk P, et al. Tinnitus- and Task-Related Differences in Resting-State Networks [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 894:175-187.
- [42] Seydell-Greenwald A, Leaver AM, Turesky TK, et al. Functional MRI evidence for a role of ventral prefrontal cortex in tinnitus [J]. *Brain Res*, 2012, 1485:22-39.
- [43] Hu H, Lyu Y, Li S, et al. Aberrant Resting-State Functional Connectivity of the Dorsal Attention Network in Tinnitus [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021:2804533.
- [44] Schmidt SA, Akrofi K, Carpenter-Thompson JR, et al. Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e76488.
- [45] Husain FT. Neural networks of tinnitus in humans: Elucidating severity and habituation [J]. *Hear Res*, 2016, 334:37-48.
- [46] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27):9673-9678.
- [47] Shahsavarani S, Schmidt SA, Khan RA, et al. Salience, emotion, and attention: The neural networks underlying tinnitus distress revealed using music and rest [J]. *Brain Res*, 2021, 1755:147277.
- [48] 赖仁淙, 马鑫. 听力损失与耳鸣的开关—阿控门 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(7):493-495.
- [49] Luan Y, Wang C, Jiao Y, et al. Prefrontal-Temporal Pathway Mediates the Cross-Modal and Cognitive Reorganization in Sensorineural Hearing Loss With or Without Tinnitus: A Multimodal MRI Study [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:222.
- [50] Xu XM, Jiao Y, Tang TY, et al. Altered Spatial and Temporal Brain Connectivity in the Salience Network of Sensorineural Hearing Loss and Tinnitus [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:246.
- [51] Trevis KJ, Tailby C, Grayden DB, et al. Identification of a Neurocognitive Mechanism Underpinning Awareness of Chronic Tinnitus [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15220.
- [52] Mohamad N, Hoare DJ, Hall DA. The consequences of tinnitus and tinnitus severity on cognition: A review of the behavioural evidence [J]. *Hear Res*, 2016, 332:199-209.
- [53] Tegg-Quinn S, Bennett RJ, Eikelboom RH, et al. The impact of tinnitus upon cognition in adults: A systematic review [J]. *Int J Audiol*, 2016, 55(10):533-540.
- [54] Jensen M, Hüttenrauch E, Müller-Mazzotta J, et al. On the impairment of executive control of attention in chronic tinnitus: Evidence from the attention network test [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 414:113493.

(收稿日期:2022-07-08)