

· 临床研究 ·

声治疗联合劳拉西泮治疗耳鸣的临床研究*

方祎^{1△} 马芙蓉¹ 赵一鸣¹ 李楠¹ 孔庆梅¹

【摘要】 目的 观察声治疗联合劳拉西泮治疗耳鸣的疗效,并探讨作用机制。方法 采用随机、对照、双盲的研究方法,将 68 例耳鸣患者分为试验组和对照组,每组 34 例,均予耳鸣咨询和声治疗作为基础治疗,试验组加用劳拉西泮,对照组加用维生素 B6,治疗 1 周后观察近期疗效并停药,继续使用声治疗至 2 个月观察远期疗效。治疗前后行纯音测听和耳鸣匹配,填写耳鸣问卷(包含耳鸣残疾度量表)和焦虑自评量表,对结果进行比较。结果 用药 1 周后,试验组患者的耳鸣主观响度评分下降 1.2 ± 1.0 分,残疾度评分下降 14.0 ± 13.5 分,焦虑评分下降 9.9 ± 7.2 分,对照组上述三个指标改善值分别为 0.1 ± 1.4 、 1.3 ± 8.0 、 3.3 ± 6.1 分,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),且用药后 2 个月差异仍有统计学意义($P < 0.05$),三个评价指标的变化呈中度正相关($r = 0.378 \sim 0.762$, $P < 0.01$);两组均未出现严重药物不良反应。结论 劳拉西泮结合耳鸣咨询与声治疗可以改善患者的耳鸣症状和焦虑情绪;劳拉西泮治疗耳鸣安全有效。

【关键词】 耳鸣; 焦虑; 劳拉西泮; 声治疗

DOI:10.3969/j.issn.1006-7299.2012.05.004

网络出版时间:2012-7-20 16:12

网络出版地址:<http://www.cnki.net/kcms/detail/42.1391.R.20120720.1612.007.html>

【中图分类号】 R764.45 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1006-7299(2012)05-0420-05

The Clinical Study of the Effects Research of Lorazepam with Sound Therapy
as a Combined Treatment on Tinnitus Patients

Fang Yi, Ma Furong, Zhao Yiming, Li Nan, Kong Qingmei

(Department of Otolaryngology, the Third Hospital of Peking
University, Beijing, 100083, China)

【Abstract】 Objective To determine whether lorazepam is effective in treating subjective tinnitus and explore the mechanisms. Methods Randomized, prospective, double-blind, controlled trial was designed for the study. The group consisted of 68 adult patients complaining of tinnitus. Patients in experimental group(34 patients) were given lorazepam along with counseling and sound therapy, and others(34 patients) in control group were given vitamin B6 instead of lorazepam. After one week treatment the effects of different medicines were observed. We advised patients to continue sound therapy until 2 months to see long-term results. Pure tone audiogram, tinnitus pitch and loudness matching were performed before and after the treatment as well as tinnitus questionnaire(including tinnitus handicap inventory) and self-rating anxiety scale. Results After 1 week, the perceived tinnitus loudness, reported tinnitus severity and anxiety level of patients using lorazepam decreased 1.2 ± 1.0 , 14.0 ± 13.5 and 9.9 ± 7.2 separately; with the corresponding index of control group were 0.1 ± 1.4 , 1.3 ± 8.0 and 3.3 ± 6.1 . There were significant differences between two groups, and these differences lasted to 2 months later. There were positive correlations between these three indexes($r = 0.378 \sim 0.762$, $P < 0.01$). Nobody in both groups showed severe drug adverse reaction. Conclusion Lorazepam with counseling and sound therapy is a safe and effective method in treatment of tinnitus.

【Key words】 Tinnitus; Anxiety; Lorazepam; Sound therapy

* 国家自然科学基金(81070788)及北京市自然科学基金(7082100)资助

1 北京大学第三医院耳鼻咽喉科(北京 100083); △现在北京朝阳医院耳鼻咽喉科

作者简介:方祎,女,北京人,住院医师,研究方向为临床听力学

通讯作者:马芙蓉(E-mail:furongma@126.com)

耳鸣是听觉系统的常见症状,发病率高^[1],对情绪、睡眠、注意力、听力等多方面有一定危害^[2,3],目前尚无满意的治疗方法。焦虑倾向是慢性耳鸣者最常见的心理问题之一^[4],可加重耳鸣的感知,形成恶性循环^[5]。根据解剖学依据^[6]和耳鸣的神经生理学模型^[7],有学者提出通过治疗焦虑来改善耳鸣患者

的耳鸣和非耳鸣症状^[8]。劳拉西洋是一种常用的苯二氮卓类抗焦虑药,在边缘系统作用于 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) α 受体的调节部位,增加 GABA 的突触后抑制效应,短期内即可发挥抗焦虑作用,不良反应少^[9]。为观察劳拉西洋治疗耳鸣的效果,避免主观因素影响,本研究采用随机、对照、双盲的方法,观察以耳鸣咨询和声治疗为基础、结合短期使用劳拉西洋对耳鸣患者的近期和远期疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 2010 年 8 月至 2011 年 3 月就诊于北京大学第三医院耳鼻咽喉科门诊的耳鸣患者 68 例,随机分为试验组和对照组,每组 34 例。由北京大学第三医院流行病学调查室人员利用 SAS 软件产生随机序列,确定每名受试者的用药。对象入选标准:①年龄 18~75 岁;②患者以单、双侧耳鸣或颅鸣为主要症状就诊;③耳鼻咽喉专科体检未见明显异常;④可配合纯音测听、耳鸣匹配及问卷填写。排除标准:①外耳及中耳性耳鸣;②血管搏动性耳鸣等客观性耳鸣;③有蜗后占位性病变;④初发突发性聋、梅尼埃病;⑤孕妇、准备妊娠或哺乳期妇女;⑥对劳拉西洋或其他苯二氮卓衍生物过敏;⑦对维生素 B6 过敏;⑧肝肾功能不全;⑨粒细胞减少;⑩呼吸功能不全;⑪重症肌无力;⑫青光眼;⑬使用麻醉药或巴比妥类药物;⑭有精神疾病病史、两月内服用过抗精神病药物或解热镇痛药;⑮嗜酒;⑯残

余抑制试验后耳鸣响度反弹。剔除标准:①依从性差,不按方案治疗,用药不足总药量的 80%;②不愿意继续接受试验;③治疗期间出现严重不良反应,或因过敏等中止用药;④实验过程中应用了其他耳鸣治疗方法。为了检查随机分组的均衡性,本研究对两组患者的年龄($P=0.631$)、病程($P=0.777$)、频率($P=0.605$)、治疗前耳鸣心理声学响度($P=0.601$)、耳鸣主观响度评分($P=0.358$)、耳鸣残疾评估量表(tinnitus handicap inventory, THI)评分($P=0.650$)、焦虑自评量表评分($P=0.156$)进行了 t 检验或秩和检验;对性别($P=1.000$)、是否合并全身疾病($P=1.000$)、是否合并梅尼埃病($P=0.752$)、有无听力下降($P=0.447$)、耳鸣侧别($P=0.964$)、间断或持续耳鸣($P=1.000$)、性质($P=0.555$)进行了卡方检验,各项均无组间差异($P \geq 0.05$)。

1.2 试验用药 本试验已通过了北京大学第三医院伦理委员会的批准(项目号:IRB00006761-2010081)。两组均以耳鸣咨询和声治疗作为基础治疗,试验组加用劳拉西洋口服(商品名罗拉,每片 0.5 mg,海南大西洋制药有限公司生产,批号 Lot No. 090286);对照组加用维生素 B6 口服(每片 10 mg,天津飞鹰制药有限公司生产,批号 1005003)。药品均置于空白胶囊,外包装完全相同。与精神卫生研究所人员共同制定服药方法(表 1),受试者均签署知情同意书,用药时间共 9 日,第 7 日评定疗效。

表 1 劳拉西洋和维生素 B6 第 1~9 天的服用方法(mg)

药品	第 1 日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日	第 6 日	第 7 日	第 8 日	第 9 日
劳拉西洋	0.5, qn	0.5, qn	0.5, Bid	0.5, qn	0.5, qn				
维生素 B6	10, qn	10, qn	10, Bid	10, qn	10, qn				

注:qn 为每晚睡前 1 次;Bid 为每日早晚各 1 次

1.3 听力测试及耳鸣匹配 采用丹麦 Madsen 公司 ORBITER922 型听力计和听尼特公司 TinniTest TTS-1000A 耳鸣综合诊断治疗仪在隔声室内进行纯音测听和耳鸣匹配。

1.4 声治疗 使用听尼特公司 TinniTest TTS-1000A 耳鸣综合诊断治疗仪,对患者进行掩蔽测试,根据结果配置声治疗光盘交予患者。声治疗与用药同时开始,每日 2 次,每次 30 分钟,音量以不超过耳鸣音且不引起烦躁为度。试验开始 9 日后停药,继续声治疗至 2 个月,在此期间不采用其它的药物和治疗方法。

1.5 评价指标

1.5.1 耳鸣疗效评价 ①耳鸣主观响度评分^[10,11]:1 分代表极微弱的声音,10 分代表极响亮的声音,让患者对自己的耳鸣响度主观评分;②耳鸣

残疾评估量表^[12]:包含 25 个问题,在功能性、情绪性、灾难性三个方面对耳鸣对患者的影响作出综合评定,由患者本人填写后计算总分。

1.5.2 焦虑倾向评价 焦虑自评量表^[13](self-rating anxiety scale, SAS)包含 20 个问题,用于评估焦虑倾向,由患者填写后计算总分,再乘以 1.25 后取整数部分,得到标准分。标准分 ≥ 50 提示有焦虑倾向,标准分 < 50 提示无焦虑倾向。

1.5.3 药物安全性评价 对所有至少用药一次并于用药后进行了复查的病例统计不良反应事件,评价不良事件的严重程度和出现率。

1.6 统计学方法 用 EpiData3.1 数据管理软件进行数据录入,校对后建立数据库锁定数据。用 SPSS17.0 软件完成统计学处理,按资料类型和检验目的分别进行 t 检验、秩和检验、 χ^2 检验、Pearson 检

验和 Spearman 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 完成试验情况 参加试验的 68 例患者, 64 例完成 1 周后复查, 占 94.12%, 其中试验组 32 人, 对照组 32 人; 57 例完成 2 月后随访, 占 83.8%, 其中试验组 28 人, 对照组 29 人。完成实验的患者服药率均在 85% 以上, 治疗期间未发生重大应激事件。

2.2 疗效分析 试验组和对照组治疗前后的耳鸣主观响度、THI 分数、SAS 评分及变化值见表 2。

表 2 两组治疗前后耳鸣响度、THI、SAS 评分(分, $\bar{x} \pm s$) ($n=34$ 例)

评估时间和组别	耳鸣响度评分	THI 得分	SAS 得分
治疗前			
试验组	5.6±1.4	42.7±21.0	43.9±9.2
对照组	5.3±1.5	45.2±24.6	40.9±8.0
P 值	0.358	0.650	0.156
治疗后 1 周			
试验组	4.5±1.5	28.7±18.9	33.9±5.2
对照组	5.2±1.6	43.9±21.6	37.6±7.2
P 值	0.068	0.003	0.019
△1 周*			
试验组	-1.2±1.0	-14.0±13.5	-9.9±7.2
对照组	-0.1±1.4	-1.3±8.0	-3.3±6.1
P 值	0.001	<0.01	<0.01
治疗后 2 月			
试验组	4.1±1.6	29.0±18.8	34.2±6.2
对照组	4.6±1.7	42.9±22.7	37.7±8.4
P 值	0.216	0.008	0.052
△2 月*			
试验组	-1.5±1.8	-13.7±16.00	-9.7±10.1
对照组	-0.5±1.4	-2.3±10.0	-3.2±6.2
P 值	0.031	0.004	0.002

注: *△1 周=1 周后分数-治疗前分数;△2 月=2 月后分数-治疗前分数;脱落患者的耳鸣响度评分、THI 得分和 SAS 得分均按治疗前计

2.3 焦虑情绪分析 68 例患者中, 治疗前无焦虑倾向者 77.9% (53 例), 有焦虑倾向者 22.1% (15 例)。对治疗前患者的耳鸣主观响度评分(a)、THI 评分(b)、SAS 评分(c)三者进行 Pearson 相关分析, 发现 a 与 b 的相关性 $r=0.472$ ($P < 0.01$); a 与 c 的相关性 $r=0.318$ ($P=0.008$); b 与 c 的相关性 $r=0.528$ ($P < 0.01$), 三者中两两之间均存在中度正相关 ($0.3 < r < 0.8$, $P < 0.05$)。53 例无焦虑患者治疗 1 周时耳鸣响度 ($P=0.001$)、THI 评分 ($P < 0.01$) 和 SAS 评分 ($P < 0.01$) 及 2 个月时 THI 评分 ($P=0.024$) 与治疗前比较均显著改善。15 例焦虑患者治疗 1 周时上述 3 指标治疗前后无改善, 治疗 2 个月时 THI ($P=0.029$) 和 SAS ($P=0.040$) 与治疗前比较显著改善。

2.4 影响疗效的因素分析 通过 Spearman 相关分析, 观察治疗前后耳鸣主观响度评分变化(a)、

THI 评分变化(b)、SAS 评分变化(c)之间的关系, 治疗 1 周后, a 与 b 的相关性 $r=0.378$, $P=0.002$; a 与 c 的相关性 $r=0.438$, $P < 0.01$; b 与 c 的相关性 $r=0.559$, $P < 0.01$; 三者之间存在中度正相关 ($0.3 < r < 0.8$, $P < 0.05$)。治疗 2 个月, a 与 b 的相关性 $r=0.551$, $P < 0.01$; a 与 c 的相关性 $r=0.526$, $P < 0.01$; b 与 c 的相关性 $r=0.762$, $P < 0.01$; 三者之间存在中度正相关 ($0.3 < r < 0.8$, $P < 0.05$)。

2.5 药物安全性分析 1 周后试验组有 8 例患者有不良反应, 其中 6 例为困倦, 1 例为胃部不适, 1 例为困倦伴轻度恶心; 对照组有 8 例患者有不良反应, 其中 7 例为困倦, 1 例为胸闷, 停药后不良反应均消失, 无依赖症状产生。评价符合条件的患者试验组 32 例, 对照组 32 例, 故试验组的不良反应发生率为 25.0%, 对照组为 25.0%, 两组不良反应发生率差异无统计学意义 (χ^2 检验 $P=1.000$)。

3 讨论

3.1 试验方法分析 本研究的患者包含特发性耳鸣, 已无临床急性处理指证的突发性聋、梅尼埃病、听神经病、老年性聋、噪声性聋等合并的耳鸣, 目的在于观察劳拉西泮在更广泛的群体中的治疗作用, 以增加其治疗耳鸣的临床实用价值。

劳拉西泮是临床应用广泛的一种短效苯二氮卓类药物, 用于镇静、抗焦虑、催眠等, 常规口服剂量 1~6 mg/d, 生物利用度为 90%, 2 小时血药浓度可达高峰, 半衰期 12 小时, 适用于短期治疗, 疗程一般不超过半年。小于镇静剂量即可发挥抗焦虑作用, 不良反应轻, 存在剂量依赖性^[9]。考虑到试验时间、门诊患者依从性、安全性等问题, 本研究选择劳拉西泮作为试验用药, 并将观察时间设为 1 周, 将治疗剂量定为每次口服 0.5 mg, 每日 2 次, 小剂量起用, 缓慢减量至停药。减量前第 7 日为稳定的血药浓度高峰期, 故于此时进行首次复查评定。声治疗是目前公认有效的耳鸣治疗方法, 出于伦理和患者长期治疗的考虑, 本试验中所有患者均接受耳鸣咨询和声治疗。

既往有大量关于苯二氮卓类药物治疗耳鸣的临床试验^[14~18], 但存在非双盲、非对照、未用情绪量表等缺陷, 结果的可信度值得商榷。耳鸣的评估具有很强的主观性, 为了更准确地观察劳拉西泮治疗耳鸣的效果, 本试验严格采取随机、双盲、对照的措施, 如用空白胶囊和统一包装分装药品; 由我院流行病学调研室的人员制作随机序列并编盲; 试验者严格按患者就诊顺序和编号发放药品; 所有测试均由与本实验无关的专业听力师使用同一台仪器在同等条

件下进行;在分析数据过程中分两次进行揭盲等。

评估耳鸣严重程度的指标并不是耳鸣的匹配值,而是患者对于耳鸣响度的主观分级和 THI 评分^[10,19~22]。由于劳拉西洋是抗焦虑药,本研究加入 SAS 评分作为次要评价指标,以反应耳鸣患者治疗前后的焦虑情况。本研究并没有把原始数据人为划分等级,而是将它们的变化值作为统计量,即治疗后分数减去治疗前分数,避免了人为分类对数据的影响,可以更好地观察治疗前后上述指标的变化程度。

3.2 劳拉西洋对耳鸣疗效的探讨 影响耳鸣的因素非常复杂,本研究通过随机分组和均衡性分析排除了其它因素的干扰,只比较药物的效果。本研究入组患者的耳鸣响度评分、THI 评分和 SAS 评分之间均存在正相关,说明耳鸣加重会带来负面情绪,反过来增加耳鸣的感知,提升响度,对患者的正常生活造成更大影响,支持了 Jastreboff 提出的耳鸣神经生理学模型^[23,24],肯定了抗焦虑治疗的必要性^[8]。

治疗 1 周后,试验组患者的耳鸣响度、THI 评分和 SAS 评分的改善程度与对照组都存在显著差异,治疗组各分值降低的幅度更大,说明应用劳拉西洋对患者耳鸣的疗效在短期内即可显现。进一步分析发现,劳拉西洋对有焦虑倾向和无焦虑倾向的患者均有显著疗效,原因可能包括以下两点:第一,劳拉西洋作为抑制性神经递质 GABA 的受体激动剂,可能直接削弱耳鸣的产生。已有学者证明,在耳鸣过程中,听觉通路兴奋性神经递质增多^[25],抑制性神经递质及受体数目减少^[26,27],这种失衡会引起神经兴奋性增高,促使耳鸣的产生和持续。有学者给噪声诱发听觉过敏的大鼠静脉注射氯硝西洋、地西洋后,观察到下丘和上橄榄复合体的突触后电位幅值下降,提示苯二氮卓类药物可能通过增加 GABA 受体活性,促进抑制性神经递质传导而减少耳鸣的发生^[28]。第二,本研究治疗前后耳鸣响度变化、THI 分数变化、SAS 分数变化之间存在中度正相关,说明在治疗过程中,耳鸣响度的减轻、耳鸣对患者综合影响的减弱、患者焦虑程度的改善三者是同时发生的,提示劳拉西洋可以通过改善焦虑而弱化患者对耳鸣的感知与关注,间接作用于耳鸣的康复过程。2 个月后两组三项指标差异依然显著,说明劳拉西洋可改善耳鸣的长期预后。究其原因,可能是药物在治疗前期打破了耳鸣与焦虑情绪之间的恶性循环,在耳鸣咨询与声治疗的基础上,更好地帮助患者纠正对耳鸣的错误认知,建立康复的信心。因此本研究提倡将劳拉西洋与耳鸣咨询和声治疗联合使用,这样既不会增加抗焦虑药的使用时间,又可以

取得较好的远期预后,但确切的疗效尚需要随机对照临床试验的验证。

3.3 药物不良反应探讨 劳拉西洋具有苯二氮卓类药物的一般副作用,最常见的是镇静,一般在大剂量使用时出现,减少用量可改善,在持续用药期间,50%以上的患者不良反应可逐渐减轻^[9]。本研究中试验组劳拉西洋的不良反应并不比对照组更多,都是已知的症状,在患者的耐受范围内,并随着用药时间的延长而逐渐缓解,均属于轻度不良事件,提示劳拉西洋治疗耳鸣是安全可行的。对照组的症状与试验组类似,不是维生素 B6 已知的副反应,不排除是试验前宣教带给患者的心理暗示作用。但由于本试验是为期 1 周的短期观察,只记录了患者的主观不良反应,因此药物确切的不不良反应还需要大样本长时间的研究。

3.4 研究局限性和展望 本研究病例数较少,为了增加结论的可靠性,尚需要开展大样本量的临床试验。既往没有关于劳拉西洋应用于耳鸣治疗的相关报道,劳拉西洋的最佳给药方案尚需要大规模开放性试验进行探索。本试验长期随访的脱落患者数较多,未来的试验应该增加随访次数,减少随访问隔时间,可能会减少失访率。由于时间限制,本试验的长期随访只观察到了 2 个月,耳鸣是一个慢性的过程,劳拉西洋治疗耳鸣的确切疗效尚需要更长时间的观察研究。

4 参考文献

- 1 Van de Heyning P, Meeus O, Blaiwie C, et al. Tinnitus: a multidisciplinary clinical approach [J]. *B - ENT*, 2007, 3 (Suppl 7):3.
- 2 Holmes S, Padgham ND. Review paper: more than ringing in the ears: a review of tinnitus and its psychosocial impact [J]. *J Clin Nurs*, 2009, 18:2 927.
- 3 石勇兵. 耳鸣患者的非听觉问题 [J]. *中华耳科学杂志*, 2007, 5:225.
- 4 Heinecke K, Weise C, Schwarz K, et al. Physiological and psychological stress reactivity in chronic tinnitus [J]. *J Behav Med*, 2008, 31:179.
- 5 Andersson G, Baguley DM, McKenna L, et al. Tinnitus: A multidisciplinary approach [M]. London: Whurr Publishers, 2005. 231~241.
- 6 Møller AR. Hearing: Anatomy, physiology, and disorders of the auditory system (2nd ed.) [M]. Amsterdam: Academic Press, 2006. 111~112.
- 7 Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications [J]. *Br J Audiol*, 1993, 27:7.
- 8 Folmer RL, Carroll JR. Long-term effectiveness of ear-level devices for tinnitus [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134:132.
- 9 李瑛. 劳拉西洋的现状及其前景展望 [J]. *中国医药导刊*, 2000, 2:30.

- 10 刘蓬, 龚慧涵, 阮紫娟, 等. 耳鸣严重程度评估方法的研究[J]. 中华耳科学杂志, 2009, 7:186.
- 11 Oishi N, Kanzaki S, Shinden S, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor on treating tinnitus in patients stratified for presence of depression or anxiety[J]. *Audiol Neurootol*, 2010, 15:187.
- 12 McCombe A, Baguley D, Coles R, et al. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999[J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2001, 26:388.
- 13 Svanborg P, Asberg M. A new self-rating scale for depression and anxiety states based on the Comprehensive Psychopathological Rating Scale[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1994, 89:21.
- 14 蒙慧菊. 艾司唑仑在神经性耳鸣治疗中的作用[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18:96.
- 15 刘洪娣. 氯硝安定治疗 70 例耳鸣[J]. 中国临床医学, 2005, 12:743.
- 16 Johnson RM, Brummett R, Schleuning A. Use of alprazolam for relief of tinnitus. A double-blind study[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1993, 119:842.
- 17 Gananca MM, Caovilla HH, Gananca FF, et al. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus[J]. *Int Tinnitus J*, 2002, 8:50.
- 18 Bahmad FM Jr, Venosa AR, Oliveira CA. Benzodiazepines and GABAergics in treating severe disabling tinnitus of predominantly cochlear origin[J]. *Int Tinnitus J*, 2006, 12:140.
- 19 俞晴, 宋为明, 马芙蓉, 等. 186 例耳鸣患者的临床特征研究[J]. 中华耳科学杂志, 2007, 5:239.
- 20 邵茵, 黄娟, 李明, 等. 1 240 例耳鸣患者的临床表现分析[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44:641.
- 21 Sziklai I, Szilvassy J, Szilvassy Z. Tinnitus control by dopamine agonist pramipexole in presbycusis patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121:888.
- 22 Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering—a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006, 26:32.
- 23 Jastreboff MM. Sound therapies for tinnitus management[J]. *Prog Brain Res*, 2007, 166:435.
- 24 Jastreboff PJ, Hazell JWP. Tinnitus retraining therapy. Implementing the neurophysiological model[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2004. 12~34.
- 25 Meltser I, Tahera Y, Canlon B. Glucocorticoid receptor and mitogen-activated protein kinase activity after restraint stress and acoustic trauma[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26: 1 835.
- 26 Ashton H, Reid K, Marsh R, et al. High frequency localised "hot spots" in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 426:23.
- 27 Brozoski TJ, Ciobanu L, Bauer CA. Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI)[J]. *Hear Res*, 2007, 228:168.
- 28 Szczepaniak WS, Moller AR. Effects of (-)-baclofen, clonazepam, and diazepam on tone exposure-induced hyperexcitability of the inferior colliculus in the rat: possible therapeutic implications for pharmacological management of tinnitus and hyperacusis[J]. *Hear Res*, 1996, 97:46.

(2011-11-15 收稿)

(本文编辑 周涛)