

重复经颅磁刺激治疗耳鸣的临床现状

高 嵩

西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘 要

耳鸣是一种在无外界声源刺激情况下产生听觉感知的常见症状, 严重影响患者的生活质量。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)作为一种非侵入性脑刺激技术, 近年来在耳鸣治疗领域展现出巨大的潜力。本文基于现有学术文献, 综述rTMS治疗耳鸣的神经机制、临床疗效、参数优化、个性化治疗策略及安全性。本报告发现rTMS在短期内改善耳鸣障碍量表(Tinnitus Handicap Inventory, THI)和耳鸣问卷(Tinnitus Questionnaire, TQ)评分方面具有中等效应量, 但长期疗效仍存在争议。报告进一步探讨了基于脑电图源定位和静息态功能磁共振成像的个体化靶点定位算法, 以及间歇性 θ 爆发刺激等新型刺激模式的临床应用前景。此外, 本报告对当前研究中存在的异质性问题进行了初步分析, 并对未来标准化治疗指南的构建方向提出了一些初步思考与设想。

关键词

耳鸣, 重复经颅磁刺激治疗

Clinical Status of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Tinnitus

Song Gao

Office of Graduate Student Affairs, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

Abstract

Tinnitus is a common symptom of auditory perception without external sound source stimulation, which seriously affects the quality of life of patients. As a non-invasive brain stimulation technique, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has shown great potential in the field of

tinnitus treatment in recent years. Based on the existing academic literature, this paper reviews the neural mechanism, clinical efficacy, parameter optimization, individualized treatment strategy and safety of rTMS in the treatment of tinnitus. This report found that rTMS has a moderate effect on improving the scores of Tinnitus Handicap Inventory (THI) and Tinnitus Questionnaire (TQ) in the short term, but the long-term effect is still controversial. The report further discusses the individualized target localization algorithm based on EEG source localization and resting functional magnetic resonance imaging, and the clinical application prospect of new stimulation modes such as intermittent θ burst stimulation. In addition, this report makes a preliminary analysis of the heterogeneity existing in the current research, and puts forward some preliminary thoughts and ideas on the construction direction of standardized treatment guidelines in the future.

Keywords

Tinnitus, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 耳鸣的临床挑战与疾病负担

耳鸣是一种普遍存在的临床症状，表现为患者在无相应外界声源或电刺激情况下的主观听觉感知。据统计，全球约有 10%~15% 的成年人遭受耳鸣困扰，其中约 1%~2% 患者的症状严重影响其生活质量，导致睡眠障碍、焦虑、抑郁甚至认知功能下降[1]。耳鸣的病理生理机制极其复杂，目前主流观点认为其涉及听觉传导通路外周及中枢神经系统的异常重塑，特别是听觉皮层的神经元过度兴奋、神经同步化活动异常以及感觉门控机制的缺失[2]。由于缺乏特效药物，耳鸣的临床治疗一直是医学界的难点，现有的耳鸣声治疗、认知行为疗法(CBT)等手段主要侧重于症状管理而非病因治疗[3]。因此，寻找能够调节中枢神经可塑性的新型干预手段成为研究热点。

1.2. 重复经颅磁刺激技术概述

重复经颅磁刺激是一种利用时变磁场穿透颅骨并在大脑皮层产生感应电流，从而调节神经活动的非侵入性技术[4]。根据刺激参数的不同，rTMS 可以产生长时程抑制(LTD)或长时程增强(LTP)效应，从而降低或增强皮层兴奋性[5]。自 2003 年 Eichhammer 等人首次尝试将低频 rTMS 应用于耳鸣治疗以来，该技术已在过去二十年间积累了大量的临床证据[6]。其治疗耳鸣的理论基础在于“皮层重组假说”，即通过抑制听觉皮层或相关脑网络的异常过度活动，恢复神经系统的兴奋 - 抑制平衡[1] [7]。随着神经导航技术、脑功能连接分析及新型刺激模式的发展，rTMS 治疗耳鸣已从早期的经验性治疗迈向基于精准医学的个体化神经调控阶段[8]。

2. 重复经颅磁刺激治疗耳鸣的神经机制

2.1. 听觉皮层过度兴奋与神经可塑性调节

耳鸣产生的核心机制之一被认为是听觉皮层(特别是初级听觉皮层和次级听觉皮层)的神经元兴奋性异常增高。动物模型和神经影像学研究均证实，听力损失导致的去神经支配(deafferentation)会引起中枢听

觉系统的代偿性重塑, 表现为听觉皮层频率图谱的重组和神经元同步化放电活动的增强[9]。低频 rTMS (通常 ≤ 1 Hz) 被证实能够诱导长时程抑制(LTD)效应, 降低皮层兴奋性[10]。多项功能影像学研究显示, 对颞顶联合区(temporoparietal junction, TPJ)施加低频 rTMS, 可以有效降低局部脑代谢率和脑血流量, 进而抑制耳鸣的异常神经活动[11]。Mühlau 等人的研究也提示, 耳鸣患者的听觉网络功能连接增强, 而 rTMS 干预可以打破这种病理性的强连接状态[12]。

2.2. 神经网络连接重塑机制

现代神经科学观点认为, 耳鸣并非局限于听觉皮层的单一病变, 而是涉及听觉系统、边缘系统、注意网络及默认模式网络等多脑区交互的“网络疾病”[8][13]。Crottaz-Herbette 和 Menon 的研究强调了非听觉脑区在耳鸣维持中的关键作用[14]。rTMS 治疗耳鸣的机制不仅局限于局部刺激部位的神经调节, 还能通过功能连接影响远隔脑区的活动。例如, 刺激前额叶皮层(DLPFC)可以调节情绪和认知网络, 进而改善耳鸣相关的焦虑和抑郁情绪, 这被称为“自上而下”的调节机制[15]。De Ridder, D 等人的研究利用静息态功能磁共振成像发现, rTMS 治疗后患者听觉网络与边缘系统之间的异常功能连接减弱, 提示其具有重塑大尺度脑网络连接的能力[16]-[18]。

2.3. 多靶点协同作用机制

鉴于耳鸣发病机制的复杂性, 单一靶点刺激往往难以满足临床需求, 多靶点协同刺激策略应运而生[8]。该策略认为, 耳鸣涉及听觉感知增强和情感困扰双重机制。因此, 联合刺激听觉皮层(抑制耳鸣感知)和前额叶皮层(调节情绪反应)可能产生协同效应[19]。Langguth 等人的研究探讨了右背外侧前额叶皮层和左侧颞顶联合区的联合刺激方案, 发现其疗效可能优于单一靶点治疗[20]。这种多靶点机制的理论基础在于, rTMS 能够同时调节听觉相关的“底端”通路和情绪相关的“顶端”通路, 从而实现耳鸣症状和伴随心理障碍的综合干预。

3. 临床疗效分析

3.1. 短期与中期疗效的量化分析

评估 rTMS 治疗耳鸣疗效常用的主要结局指标包括耳鸣障碍量表(THI)和耳鸣问卷(TQ)。一项发表于 2020 年的系统综述和荟萃分析纳入了 29 项随机双盲试验(RCT), 结果显示, 与伪刺激对照组相比, 主动 rTMS 治疗在治疗后即刻及 1~6 个月的随访期内, 患者的 THI 和 TQ 评分均有显著改善[4]。

然而, 另一项针对低频 rTMS 治疗慢性耳鸣的系统综述指出, 尽管部分研究显示了积极结果, 但总体证据质量中等, 且部分亚组分析未显示出显著差异[21]。另两项综述也强调这一问题, 认为 rTMS 在短期内能够显著降低耳鸣严重程度, 但这种改善在不同患者间存在较大差异[4][22]。

3.2. 长期疗效的持久性与随访研究

rTMS 治疗耳鸣超过一年的长期疗效是目前研究的薄弱环节, 许多研究在治疗终止后缺乏系统的长期随访数据。多数 RCT 的随访时间仅限于治疗结束后数周至 6 个月, 超过 1 年的长期随访脱落率高、纳入研究的样本量小、数据相对匮乏, 这限制了对疗效持久性的评估, 难以对 rTMS 的长期疗效得出确切的阳性结论[4][21][23]。目前尚缺乏随访期超过 2 年的大规模 RCT 证据来证实 rTMS 能否带来持续的结构性或功能性神经重塑。

Mennemeier M 等人的个案报道探讨了维持性 rTMS 治疗的可行性, 发现定期给予“维持剂量”的刺激可能有助于抑制耳鸣复发[24]。一项研究提到, 在治疗结束后 6 个月, 部分患者的疗效可能逐渐减退, 提示可能需要重复疗程治疗[22]。

3.3. 临床试验设计的异质性与结果冲突分析

现有系统综述和荟萃分析结论的冲突，根源在于不同研究在设计层面存在多重异质性，且这些因素并非孤立影响疗效，而是通过复杂的交互作用导致结果差异[5]。

3.3.1. 刺激参数与部位差异

听觉皮层(AC)是耳鸣感知的核心区域，功能磁共振成像(fMRI)和脑磁图(MEG)的功能神经影像学研究发现，证实耳鸣患者的初级和次级听觉皮层存在自发性活动的增强和皮层地形图的异常重组[25]。因此，大多数 rTMS 治疗耳鸣的研究都将刺激线圈定位于颞叶或颞顶联合区，即听觉皮层所在的位置[26]。具有抑制效果的 1 Hz rTMS 直接作用于被认为是耳鸣“声源”的听觉皮层，其目标是通过降低 AC 的兴奋性，减少异常的神经放电，从而直接降低耳鸣的响度。

背外侧前额叶皮层(DLPFC)可以认为是耳鸣痛苦的调控中枢，将其作为靶点是对耳鸣“网络失调”模型的理解。DLPFC 负责掌控注意力网络，如果它的控制功能减弱，患者就很难把注意力从持续的耳鸣声中移开。DLPFC 与杏仁核、前扣带回等边缘系统结构有着紧密的联系，左侧的 DLPFC 功能越强，人越容易产生积极情绪；右侧的 DLPFC 则与消极情绪有关。所以，理论上讲，对左侧 DLPFC 进行高频刺激，或者对右侧 DLPFC 进行低频刺激，能够帮助改善耳鸣伴随的抑郁和焦虑情绪[27]。慢性耳鸣的困扰程度(distress)往往与响度本身不成正比，而更多地与患者的注意力分配、情绪状态和认知评价有关。通过 10 Hz rTMS 增强 DLPFC 的功能，不直接针对耳鸣的“声音本身”，而是针对大脑对这个声音的“反应”，帮助患者更好地“门控”或“忽略”耳鸣信号，并减轻与之相关的负面情绪和认知负担[28]。

1 Hz 对 AC 方案是“对症”（抑制声音），那些主要困扰是声音本身，而情绪问题相对较轻的患者，这种方法可能更有效。10 Hz 对 DLPFC 是“调节功能”（增强应对），其效果可能更多地体现在耳鸣困扰度、焦虑、抑郁等情感和认知维度的改善。这种差异导致了不同研究对 rTMS 治疗不同患者的耳鸣产生了不统一的结果。

3.3.2. 患者入组标准的差异及其病理生理学意义

部分研究纳入了病程短于 6 个月的急性耳鸣患者，而另一些仅纳入病程超过 1 年的慢性顽固性耳鸣患者[29]。病程长短直接反映中枢可塑性的状态。急性或亚急性耳鸣一般指发病不到六个月，中枢重组还处在动态变化期，可塑性较好，可能对 rTMS 更敏感。慢性顽固性耳鸣通常超过一年，往往已经形成稳定的病理性神经网络，甚至出现结构改变，比如灰质密度下降，这可能会降低 rTMS 的调节效果。不同研究纳入的病程阈值差异很大，从三个月到五年以上不等，而且极少对病程做亚组分析，荟萃分析无法精确估计病程的影响。

Galal, S 等人的研究提到，听力损失程度是另一个混杂因素[30]。重度感音神经性耳聋导致的传入信号减少会引起听觉皮层大规模重组，包括频率拓扑图扭曲和边缘系统过度介入，这类患者疗效较差，因为他们的病理基础已经超出了单纯的皮层兴奋性异常。不同研究对听力损失的纳入标准不同，会导致其结果的差异。

3.3.3. 评估工具与随访时点的异质性

另外，不同疗效评估工具的使用对结论亦有影响。THI 和 TQ 都是主流工具，但两者侧重点不同，前者更关注耳鸣对日常生活功能的影响，后者侧重情绪困扰。部分研究采用视觉模拟量表(VAS)评估响度或烦恼程度，其具有较高的个体内变异性且易受即时情绪影响。这些量表的内在信度和最小临床重要差异(MCID)并不一致，导致即使统计上显著，临床意义也可能迥异。评估时间点的差异同样关键：rTMS 的急性效应(治疗后 1 周内)可能反映短暂的神经调节而非持久重塑；而随访 3 个月、6 个月乃至 1 年的结果

才能体现真正的可塑性改变。但多数研究的随访期不超过 6 个月,且不同研究选择的评估窗口参差不齐,使得跨研究比较长期效应时产生“时间错位”偏倚[21]。未来的研究应该强制按照标准化报告规范来记录刺激参数、患者特征和评估细节,同时采用核心结局集来降低异质性对荟萃结论的干扰。

3.4. 安全性评估与不良事件发生率

rTMS 治疗耳鸣的安全性在多项研究中得到了验证,总体耐受性良好[31],治疗期间少有报告出现严重副作用[30]。最常见报道的不良事件包括头痛、刺激部位头皮疼痛、偶发性眩晕以及睡眠模式的改变[4][30]。这些副作用通常程度轻微,无需特殊处理即可自行缓解。

Tringali 等人的研究特别关注了 rTMS 噪声对听力的潜在影响,发现虽然在刺激过程中噪音可能暂时干扰听力,但并未造成永久性听力损伤,这对耳鸣患者尤为重要[31]。然而,目前大规模、多中心的长期安全性监测数据仍然缺乏,特别是对于高频刺激或爆发式刺激模式的安全性数据仍需积累[4]。

4. 刺激参数与治疗方案的优化演进

4.1. 刺激靶点的选择:从解剖定位到功能定位

刺激靶点的精准定位是决定 rTMS 疗效的关键因素。早期研究多采用解剖定位法,即利用国际 10~20 脑电图系统中的 T3/T4 点位或颞顶联合区作为刺激靶点,这种方法的不足之处在于忽视个体间脑解剖和功能的差异[5]。

随着神经影像技术的发展,基于功能磁共振成像的导航定位逐渐成为研究前沿。Christian Plewnia 等人在 2007 年的研究中使用了 PET 引导下 rTMS 定位的方法[32]。Sarah M Theodoroff 等人的研究证实, MRI 引导的定位方法优于传统的 EEG 定位法,能够更精准地定位个体化的听觉皮层异常活动区[11]。Lehner 的研究进一步提出了“多部位刺激”策略,如同时针对听觉皮层和前额叶皮层进行干预,以覆盖耳鸣的感知和情感网络[8]。

功能定位虽然理论上更有优势,但临床转化路上还有不少障碍。基于功能磁共振成像的异常活动区定位依赖于任务态或静息态数据的后处理算法,不同的分析流程可能得出差异很大的靶点坐标,目前缺乏标准化验证。耳鸣相关的皮层异常活动还可能随时间波动,单次扫描的快照能不能代表长期稳定的刺激靶点,这个问题还没有定论。另外,导航定位是否真的比精准的解剖定位带来更多临床获益,现有证据也不够充分。少数对比研究因为样本量太小,没有显示出显著差异[33][34]。

4.2. 刺激频率与模式的创新: θ 爆发式刺激

θ 爆发式刺激(Theta Burst Stimulation, TBS): 其模拟海马神经元自然放电的 Theta 节律,通过高频短脉冲(通常以 5Hz 的 theta 频率爆发)调制大脑神经活动,主要抑制听觉皮层或相关脑区的病理性神经过度活动,从而缓解耳鸣症状。TBS 包括连续性 TBS (cTBS, 抑制性)和间歇性 TBS (iTBS, 兴奋性)。两项对于机制的研究中表明, TBS 可能通过调节经典和非经典听觉通路的不同突触可塑性机制发挥作用[35][36]。Poreisz 等人的一项研究对比了 cTBS、iTBS 和中间 TBS (imTBS)对耳鸣的影响,发现 cTBS 能短暂改善耳鸣,而 iTBS 效果不明显[37]。Mylius 等人的研究指出 iTBS 作为一种高效的兴奋性刺激,常用于前额叶以调节情绪网络[38]。

与传统 rTMS 相比, iTBS 和 cTBS 具有刺激时间短、诱导神经可塑性效应更强的特点,成为未来参数优化的重要方向。Langguth 等人的研究对机制的解释认为, TBS 模式可能更有效地诱导 LTD/LTP 效应,且刺激时间短(通常仅需 3 分钟),临床依从性更高[35]。目前尚缺乏大规模的 RCT 直接对比 iTBS/cTBS 与传统 1 Hz rTMS 在耳鸣治疗中的长期疗效。未来的研究需进一步明确 TBS 在耳鸣治疗中的最佳参数设置。

θ 爆发式刺激局限性在于目前还缺乏大规模的随机对照试验。现有的 θ 爆发式刺激研究大多是小样本、单次治疗或者短程试验,随访期很少超过一个月,疗效能持续多久还是未知数。脉冲爆发内的频率、从爆发数量、刺激时长这些参数的微小调整,都可能让长时程抑制转变成时程增强,而目前耳鸣研究中采用的 θ 爆发式刺激参数,多直接沿用运动皮层或抑郁症研究的方案,缺乏针对听觉系统的优化校准。安全性方面,虽然 θ 爆发式刺激总体耐受良好,但高频刺激模式理论上会增加诱发癫痫的风险,尤其是在听觉皮层附近。现有文献报告的不良事件样本量还不足以可靠评估这种罕见风险。最后, θ 爆发式刺激的短时高效特性能否真正转化为临床依从性优势,还需要考虑设备操作复杂度和患者对刺激声的耐受性等现实因素[39]。

4.3. 刺激剂量、疗程与维持治疗

关于最佳的刺激剂量(脉冲总数)和疗程,目前尚无统一标准。Robert 等人的研究中提到,早期研究多采用每日 1000~2000 个脉冲,连续治疗 5~10 天[40]。近期研究尝试增加脉冲总数(如每日 18,000 个脉冲)以增强疗效[41]。但是脉冲总数过高可能诱发抑制后反跳性兴奋,或者导致皮层稳态可塑性阈值漂移,反而削弱疗效。目前缺乏对于剂量反应曲线的系统研究,安全性尚没有充足的证据。

常规治疗疗程多为 2 周左右[42]。Denton AJ 等人和 Mennemeier M 等人的研究探讨了维持性 rTMS 的可行性,即在初始疗程结束后,每月或每季度给予额外的加强治疗,以维持长期疗效[24] [26]。耳鸣作为一种慢性症状,可能需要长期的维持治疗,然而,维持治疗的证据级别非常低,仅来自个案报告和小型开放标签研究,还没有随机对照试验验证其有效性。最佳间隔、单次剂量以及是否需要重新进行靶点定位,这些问题都不清楚。同时,频繁的维持治疗比如每月一次会显著增加患者的时间和经济负担,也占用大量医疗资源,这限制了它在真实世界中的推广。

5. 个体化治疗与精准神经调控前沿

5.1. 基于脑电图源定位的个体化方案

由于耳鸣患者脑功能异常的异质性,标准化的治疗方案往往只能使部分患者获益,而个体化的治疗可能成为提高疗效的方式。Wang Hui 等人的研究介绍了一种基于 EEG 源分析的 rTMS 方案,通过记录患者自发脑电活动,定位 Gamma 频段或 Alpha 频段异常放电的皮层区域作为刺激靶点[43]。这种方法相比解剖定位更符合病理生理学原理。Schoiswohl 等人的研究进一步验证了行为和电生理数据指导个体化 rTMS 的可行性,尽管其受限于测试环节的响应率和 EEG 信号的信噪比[44]。

5.2. 基于功能磁共振成像的靶点定位算法

功能磁共振成像能够提供高空间分辨率的脑功能活动图谱。G A James 等人的研究利用任务态或静息态 fMRI 可视化耳鸣患者的听觉皮层重组和同步过度活动,从而引导 rTMS 线圈定位于个体代谢最活跃的区域[45]。

Michael D Fox 等人的一项研究提出了一种更为先进的算法,基于静息态功能连接分析,寻找与耳鸣相关网络(如默认模式网络或听觉网络)功能连接最强的脑区作为刺激靶点[46]。Yuan 和 Cosmo 等人的研究中表明,这种基于“连接组学”的定位方法优于传统的“5 厘米法则”或单一解剖定位,因为它考虑了大脑网络的复杂性[47] [48]。Balderston 和 Beynel 等人的研究中进一步引入了电场建模技术,通过模拟磁场在个体颅骨和脑组织中的分布,优化线圈的角度和位置,以实现精准刺激[49] [50]。

5.3. 脑网络连接分析与个体化靶点选择

耳鸣被视为一种网络疾病,因此基于脑网络的靶点选择策略代表了未来的发展方向。Cao 等人的研

究探讨了基于网络分析的 TMS 干预策略,寻找网络中的关键节点进行调节[17]。Siddiqi 等人的研究提出了一种新的基于聚类的方法,用于提高靶点选择的精度和可重复性[51]。Castrillon 等人的研究展示了结合 TMS 与 fMRI 的神经科学研究设计,通过实时监测 TMS 对全脑功能连接的影响,验证个体化靶点的有效性[52]。这种精准医学模式有望解决传统 rTMS 治疗中“无反应者”比例较高的问题[11]。

6. 特殊亚型与联合治疗策略

6.1. 不同病因及听力损失程度对疗效的影响

rTMS 的疗效并非均一,受多种患者特征影响。Haidi Yang 等人探讨了耳鸣持续时间与疗效的关系,发现病程较短的患者可能对治疗反应更好,这可能与中枢神经可塑性的窗口期有关[53]。

关于听力损失程度的影响,研究观点存在分歧。部分学者认为,重度听力损失会导致听觉皮层发生不可逆的结构重塑,从而降低 rTMS 的调节效果;而另一些研究(如 Galal, S 等)则未发现两者之间的直接关联[30]。Horton 的研究特别分析了创伤性脑损伤(TBI)病史对疗效的调节作用,发现无 TBI 史的患者对 rTMS 反应更佳,这提示伴有中枢结构性损伤的患者可能需要不同的治疗策略[54]。

6.2. rTMS 联合认知行为疗法与药物治疗

鉴于耳鸣症状的复杂性,单一治疗往往效果有限,联合治疗策略成为研究热点。

联合认知行为疗法(CBT): Hoare DJ 等人在针对耳鸣管理的研究中详细介绍了 CBT 的作用机制[3]。rTMS 主要针对耳鸣的感知和神经生理基础,而 CBT 则针对患者的心理应对策略。Lu 等人的研究提出了声疗结合 CBT 的模式[55]。Kreuze 等人的理论假设认为,神经调控结合心理干预可能产生叠加效应,既降低耳鸣响度,又减轻耳鸣相关的困扰[19]。认知行为疗法本身需要多次专业治疗师干预,通常要八到十二次,时间和经济成本都不低[56]。重复经颅磁刺激联合认知行为疗法意味着患者要同时投入两种耗时的干预,治疗依从性可能会明显下降。此外,最佳的时序安排也还没有研究比较过。是同步进行好,还是先后进行好,或者先用重复经颅磁刺激再启动认知行为疗法,目前都是未知数。

联合药物治疗: Bilici 等人的研究探讨了 rTMS 联合抗抑郁药物(如帕罗西汀)的疗效,但初步结果并未发现显著的协同效应。这提示药物与神经调控之间的相互作用机制可能比预期更为复杂[57]。局限性在于目前缺乏基于耳鸣神经化学亚型的药物选择指导,更重要的是,联合治疗增加了不良事件叠加的风险。比如重复经颅磁刺激诱发头痛加上药物相关的恶心,而且抗抑郁药可能改变皮层兴奋性,理论上会影响重复经颅磁刺激的安全性。

7. 挑战、局限性与未来展望

7.1. 标准化指南的缺失

尽管已有大量研究,但 rTMS 治疗耳鸣目前仍缺乏权威的临床指南,当前研究使用的频率、强度、靶点和疗程五花八门,导致临床医生难以选择最佳方案。国际神经调控学会或耳鸣研究学会亟需建立统一的标准化操作规程,包括患者筛选标准、参数设置规范、疗效评估标准及随访流程。解决异质性问题是推动该技术临床转化的关键[40]。

7.2. 疗效预测标志物的探索

如何筛选出对 rTMS 治疗敏感的“应答者”是未来的重要方向。Theodoroff 等人的研究中提到耳鸣功能指数(TFI)可能用于预测疗效[58]。Poeppl 等人的研究则尝试寻找神经影像学生物标志物,如基线状态下听觉皮层的代谢活性或特定脑网络连接强度,以此预测治疗反应[9]。Izubuchi 等的研究虽然受限于

测试响应率,但也尝试通过电生理数据进行个性化预测[59]。未来,结合遗传学、神经影像学 and 临床特征的多元预测模型将有助于实现精准治疗。

7.3. 技术创新与临床转化的路径

该领域发展仍需更多技术创新的持续推动。爆发式刺激技术仍需深入探索其在耳鸣中的具体应用机制[60][61]。Vanneste 等人的研究探讨了 rTMS 与经颅直流电刺激联合应用的可能性,以期产生更持久的神经重塑效应[62]。

此外, Schoisswohl 等人的研究指出的数据报告不一致问题需要通过建立核心结局集来解决[5]。未来的研究应侧重于大样本、多中心、长期随访的 RCT 设计,并注重结合人工智能技术优化刺激靶点和参数,最终实现从实验室研究向常规临床治疗的转化。

8. 结论

综上所述,重复经颅磁刺激作为一种非侵入性神经调控技术,为慢性耳鸣患者提供了一种极具潜力的治疗选择。基于现有的随机对照试验和系统综述证据, rTMS 尤其是低频刺激,在短期内能够显著改善耳鸣患者的症状评分,且安全性良好。受限于研究异质性、样本量限制及长期随访数据不足,其长期疗效和最佳治疗方案尚未完全确立。

未来的发展方向在于从“一刀切”的标准化治疗向基于脑网络连接和神经影像学的个体化精准治疗转变。通过优化刺激模式(如 TBS)、精准定位靶点(如 fMRI/EEG 导航)以及开展高质量的长期随访研究, rTMS 有望在耳鸣的临床管理中发挥更为核心的作用。同时,针对不同耳鸣亚型和联合治疗策略的深入探索,将进一步完善耳鸣的综合治疗体系。

参考文献

- [1] Peter, N. and Kleinjung T. (2019) Neuromodulation for Tinnitus Treatment: An Overview of Invasive and Non-Invasive Techniques. *Journal of Zhejiang University, Science B*, **20**, 116-130.
- [2] Li, Y., Shen, Y.C., Galvin, J.J., et al. (2022) Effect of Ipsilateral, Contralateral or Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Lateralized Tinnitus: A Placebo-Controlled Randomized Study. *Brain Sciences*, **12**, Article 733. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060733>
- [3] Hoare, D.J., Kowalkowski, V.L., Kang, S., et al. (2011) Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials Examining Tinnitus Management. *The Laryngoscope*, **121**, 1555-1564. <https://doi.org/10.1002/lary.21825>
- [4] Liang, Z., Yang, H., Cheng, G., et al. (2020) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Chronic Tinnitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Psychiatry*, **20**, Article No. 547. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02947-9>
- [5] Schoisswohl, S., Agrawal, K., Simoes, J., et al. (2019) RTMS Parameters in Tinnitus Trials: A Systematic Review. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 12190. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48750-9>
- [6] Eichhammer, P., Langguth, B., Marienhagen, J., et al. (2003) Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Tinnitus: A Short Case Series. *Biological Psychiatry*, **54**, 862-865. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01896-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01896-6)
- [7] Sahlsten, H., Holm, A., Rauhala, E., et al. (2019) Neuronavigated versus Non-Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Chronic Tinnitus: A Randomized Study. *Trends in Hearing*, **23**. <https://doi.org/10.1177/2331216518822198>
- [8] Lehner, A., Schecklmann, M., Greenlee, M.W., et al. (2016) Triple-Site rTMS for the Treatment of Chronic Tinnitus: A Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 22302. <https://doi.org/10.1038/srep22302>
- [9] Poepl, T.B., Schecklmann, M., Sakreida, K., et al. (2021) Prediction of Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Phantom Sounds Based on Individual Brain Anatomy. *Brain Communications*, **3**, fcab115. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab115>
- [10] Piccirillo, J.F., Garcia, K.S., Nicklaus, J., et al. (2011) Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to the Temporoparietal Junction for Tinnitus. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*, **137**, 221-228.

- <https://doi.org/10.1001/archoto.2011.3>
- [11] Theodoroff, S.M., Stevens, A.A., Mcmillan, G., *et al.* (2018) MRI Verification of a 10 - 20 Targeting Protocol Used during Transcranial Magnetic Stimulation Sessions for Tinnitus. *Brain Topography*, **31**, 690-699. <https://doi.org/10.1007/s10548-018-0636-9>
- [12] Mühlau, M., Rauschecker, J.P., Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A.M., Simon, F., Etgen, T., Conrad, B. and Sander, D. (2006) Structural Brain Changes in Tinnitus. *Cerebral Cortex*, **16**, 1283-1288. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj070>
- [13] Yang, H., Xiong, H., Yu, R., *et al.* (2013) The Characteristic and Changes of the Event-Related Potentials (ERP) and Brain Topographic Maps before and after Treatment with rTMS in Subjective Tinnitus Patients. *PLOS ONE*, **8**, e70831. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070831>
- [14] Crottaz-Herbette, S. and Menon, V. (2006) Where and When the Anterior Cingulate Cortex Modulates Attentional Response: Combined fMRI and ERP Evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **18**, 766-780. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.766>
- [15] Park, K.W., Kullar, P., Malhotra, C., *et al.* (2023) Current and Emerging Therapies for Chronic Subjective Tinnitus. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 6555. <https://doi.org/10.3390/jcm12206555>
- [16] De Ridder, D., Schlee, W., Vanneste, S., Londero, A., Weisz, N., Kleinjung, T., Shekhawat, G.S., Elgoyhen, A.B., Song, J.J., Andersson, G., *et al.* (2021) Tinnitus and Tinnitus Disorder: Theoretical and Operational Definitions (An International Multidisciplinary Proposal). *Progress in Brain Research*, **260**, 1-25. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.12.002>
- [17] Cao, Z., Xiao, X., Zhao, Y., *et al.* (2023) Targeting the Pathological Network: Feasibility of Network-Based Optimization of Transcranial Magnetic Stimulation Coil Placement for Treatment of Psychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 1079078. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1079078>
- [18] Sun, B., Chen, S., Zhan, S., *et al.* (2007) Subthalamic Nucleus Stimulation for Primary Dystonia and Tardive Dystonia. *Acta Neurochirurgica*, **97**, 207-214. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33081-4_23
- [19] Kreuzer, P.M., Landgrebe, M., Schecklmann, M., *et al.* (2011) Can Temporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Be Enhanced by Targeting Affective Components of Tinnitus with Frontal rTMS? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **5**, Article 88. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00088>
- [20] Langguth, B., Kreuzer, P.M., Kleinjung, T. and De Ridder, D. (2013) Tinnitus: Causes and Clinical Management. *The Lancet Neurology*, **12**, 920-930. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70160-1)
- [21] Dong, C., Chen, C., Wang, T., *et al.* (2020) Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Tinnitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International*, **2020**, Article 3141278. <https://doi.org/10.1155/2020/3141278>
- [22] Soleimani, R., Jalali, M.M. and Hasandokht, T. (2015) Therapeutic Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Tinnitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **273**, 1663-1675. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3642-5>
- [23] Zhang, Y., Liang, W., Yang, S., *et al.* (2013) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Hallucination in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Neural Regeneration Research*, **8**, 2666-2676. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.28.009>
- [24] Mennemeier, M., Chelette, K.C., Myhill, J., *et al.* (2008) Maintenance Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Inhibit the Return of Tinnitus. *The Laryngoscope*, **118**, 1228-1232. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318170f8ac>
- [25] Hu, H., Lin, X., Ye, Z., *et al.* (2024) Application of Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) in Tinnitus Research: Contemporary Insights and Perspectives. *Frontiers in Psychology*, **15**, Article 1334660. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1334660>
- [26] Denton, A.J., Finberg, A., Ashman, P.E., *et al.* (2021) Implications of Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment Modality for Tinnitus. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 5422. <https://doi.org/10.3390/jcm10225422>
- [27] Leao, M.T., Machetanz, K., Sandritter, J., *et al.* (2021) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Tinnitus Treatment in Vestibular Schwannoma: A Pilot Study. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 646014. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.646014>
- [28] Ueyama, T., Donishi, T., Ukai, S., *et al.* (2015) Alterations of Regional Cerebral Blood Flow in Tinnitus Patients as Assessed Using Single-Photon Emission Computed Tomography. *PLOS ONE*, **10**, e0137291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137291>
- [29] Kreuzer, P.M., Lehner, A., Schlee, W., *et al.* (2015) Combined rTMS Treatment Targeting the Anterior Cingulate and the Temporal Cortex for the Treatment of Chronic Tinnitus. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 18028. <https://doi.org/10.1038/srep18028>
- [30] Galal, S., Ismail, N. and Niel, G. (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on

- the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Tinnitus Management. *Central Asian Journal of Global Health*, **9**, e356. <https://doi.org/10.5195/cajgh.2020.356>
- [31] Tringali, S., Perrot, X., Collet, L., *et al.* (2012) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: Hearing Safety Considerations. *Brain Stimulation*, **5**, 354-363. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.005>
- [32] Plewnia, C., Reimold, M., Najib, A., *et al.* (2007) Dose-Dependent Attenuation of Auditory Phantom Perception (Tinnitus) by PET-Guided Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Human Brain Mapping*, **28**, 238-246. <https://doi.org/10.1002/hbm.20270>
- [33] Watson, N., Schaper, F.L.W.V.J., Jabbour, S., *et al.* (2022) Is There an Optimal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Target to Treat Chronic Tinnitus? *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **168**, 300-306. <https://doi.org/10.1177/01945998221102082>
- [34] Starck, T., Keinänen, T., Kiviniemi, V., *et al.* (2017) P309 Tinnitus rTMS Treatment Guided by Local Synchronicity of the Resting State fMRI—A Case Report. *Clinical Neurophysiology*, **128**, e277-e278. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.07.317>
- [35] Langguth, B., Schecklmann, M., Lehner, A., *et al.* (2012) Neuroimaging and Neuromodulation: Complementary Approaches for Identifying the Neuronal Correlates of Tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **6**, Article 15. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00015>
- [36] De Ridder, D., Van Der Loo, E., Van Der Kelen, K., *et al.* (2007) Do Tonic and Burst TMS Modulate the Lemniscal and Extralemniscal System Differentially? *International Journal of Medical Sciences*, **4**, 242-246. <https://doi.org/10.7150/ijms.4.242>
- [37] Poreisz, C., Paulus, W., Moser, T., *et al.* (2009) Does a Single Session of Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation of Inferior Temporal Cortex Affect Tinnitus Perception? *BMC Neuroscience*, **10**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-54>
- [38] Mylius, V., Borckardt, J.J. and Lefaucheur, J.P. (2012) Noninvasive Cortical Modulation of Experimental Pain. *Pain*, **153**, 1350-1363. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.009>
- [39] Jemna, N., Zdrenghea, A.C., Frunza, G., *et al.* (2023) Theta-Burst Stimulation as a Therapeutic Tool in Neurological Pathology: A Systematic Review. *Neurological Sciences*, **45**, 911-940. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-07144-6>
- [40] Folmer, R.L. (2023) Unresolved Issues Associated with Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Treatment of Chronic Tinnitus. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 4648. <https://doi.org/10.3390/jcm12144648>
- [41] Yin, L., Chen, X., Lu, X., *et al.* (2021) An Updated Meta-Analysis: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Tinnitus. *The Journal of International Medical Research*, **49**. <https://doi.org/10.1177/0300060521999549>
- [42] Rossi, S., De Capua, A., Olivelli, M., *et al.* (2007) Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Chronic Tinnitus: A Randomised, Crossover, Double Blind, Placebo Controlled Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **78**, 857-863. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.105007>
- [43] Wang, H., Li, B., Feng, Y., *et al.* (2015) A Pilot Study of EEG Source Analysis Based Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Tinnitus. *PLOS ONE*, **10**, e0139622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139622>
- [44] Schoiswohl, S., Langguth, B., Hebel, T., *et al.* (2021) Heading for Personalized rTMS in Tinnitus: Reliability of Individualized Stimulation Protocols in Behavioral and Electrophysiological Responses. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article 536. <https://doi.org/10.3390/jpm11060536>
- [45] James, G.A., Thostenson, J.D., Brown, G., *et al.* (2017) Neural Activity during Attentional Conflict Predicts Reduction in Tinnitus Perception Following rTMS. *Brain Stimulation*, **10**, 934-943. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.009>
- [46] Fox, M.D., Liu, H. and Pascual-Leone, A. (2013) Identification of Reproducible Individualized Targets for Treatment of Depression with TMS Based on Intrinsic Connectivity. *NeuroImage*, **66**, 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.082>
- [47] Yuan, S., Luo, X. and Zhang, B. (2023) Individualized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression Based on Magnetic Resonance Imaging. *Alpha Psychiatry*, **24**, 273-275. <https://doi.org/10.5152/alphapsychiatry.2023.231412>
- [48] Cosmo, C., Zandvakili, A., Petrosino, N.J., *et al.* (2021) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment-Resistant Depression: Recent Critical Advances in Patient Care. *Current Treatment Options in Psychiatry*, **8**, 47-63. <https://doi.org/10.1007/s40501-021-00238-y>
- [49] Balderston, N.L., Beydler, E.M., Goodwin, M., *et al.* (2020) Low-Frequency Parietal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Reduces Fear and Anxiety. *Translational Psychiatry*, **10**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0751-8>
- [50] Beynel, L., Davis, S.W., Crowell, C.A., *et al.* (2019) Online Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation during Working Memory in Younger and Older Adults: A Randomized Within-Subject Comparison. *PLOS ONE*, **14**, e0213707.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213707>
- [51] Siddiqi, S.H., Trapp, N.T., Hacker, C.D., *et al.* (2019) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Resting-State Network Targeting for Treatment-Resistant Depression in Traumatic Brain Injury: A Randomized, Controlled, Double-Blinded Pilot Study. *Journal of Neurotrauma*, **36**, 1361-1374. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5889>
- [52] Castrillon, G., Sollmann, N., Kurcyus, K., *et al.* (2020) The Physiological Effects of Noninvasive Brain Stimulation Fundamentally Differ across the Human Cortex. *Science Advances*, **6**, eaay2739. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay2739>
- [53] Yang, H., Cheng, G., Liang, Z., *et al.* (2023) Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Tinnitus: A Retrospective Study. *Ear, Nose, & Throat Journal*, **102**, NP506-NP510. <https://doi.org/10.1177/01455613211016896>
- [54] Horton, G.A., Ibrahim, O., Jansen, M., *et al.* (2021) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Tinnitus: A Preliminary Study of the Influence of Traumatic Brain Injury on Treatment Response. *The International Tinnitus Journal*, **25**, 51-58. <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20210011>
- [55] Lu, T., Wang, Q., Gu, Z., *et al.* (2024) Non-Invasive Treatments Improve Patient Outcomes in Chronic Tinnitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, **90**, Article 101438. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101438>
- [56] Niklewski, G., Acker, J., Richter, K., *et al.* (2017) Management of Chronic Tinnitus and Insomnia with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Cognitive Behavioral Therapy—A Combined Approach. *Frontiers in Psychology*, **8**, Article 575. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00575>
- [57] Bilici, S., Yigit, O., Taskin, U., *et al.* (2015) Medium-Term Results of Combined Treatment with Transcranial Magnetic Stimulation and Antidepressant Drug for Chronic Tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **272**, 337-343. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2851-z>
- [58] Theodoroff, S.M., Griest, S.E. and Folmer, R.L. (2017) Transcranial Magnetic Stimulation for Tinnitus: Using the Tinnitus Functional Index to Predict Benefit in a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **18**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1807-9>
- [59] Izubuchi, Y., Hamada, S., Tanzawa, Y., *et al.* (2023) Perivascular Epithelioid Cell Tumors (PEComas) of the Bone and Soft Tissue: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) Multi-Institutional Study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 13065-13075. <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05114-1>
- [60] De Ridder, D., Van Der Loo, E., Van Der Kelen, K., *et al.* (2007) Theta, Alpha and Beta Burst Transcranial Magnetic Stimulation: Brain Modulation in Tinnitus. *International Journal of Medical Sciences*, **4**, 237-241. <https://doi.org/10.7150/ijms.4.237>
- [61] Simoes, J.P., Daoud, E., Shabbir, M., *et al.* (2021) Multidisciplinary Tinnitus Research: Challenges and Future Directions from the Perspective of Early Stage Researchers. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article 647285. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.647285>
- [62] Vanneste, S. and De Ridder, D. (2012) Noninvasive and Invasive Neuromodulation for the Treatment of Tinnitus: An Overview. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, **15**, 350-360. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2012.00447.x>