

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2026.01.005

听力正常小型猪皮层听觉诱发电位 波形特征及应用

Cortical Auditory Evoked Potential Waveform Characteristics and Applications to Miniature pigs

唐菲^{1,2} 钟旻璇^{1,2} 杨崇灵^{1,2} 郭维维¹ 刘军^{1,2}

TANG Fei, ZHONG Min-xuan, YANG Chong-ling, GUO Wei-wei, LIU Jun

【摘要】目的 探讨小型猪皮层听觉诱发电位(cortical auditory evoked potential, CAEP)的波形特征,评估其在听觉皮层功能与可塑性研究中的应用价值。**方法** 选取25只健康巴马小型猪,以双耳听力正常为对象,在麻醉状态下采用Smart EP听觉诱发电位系统记录CAEP的外源性成分(P1-N1-P2)和内源性成分失匹配负波(mismatch negativity, MMN),分析其潜伏期和振幅。**结果** 25只小型猪中,22只小型猪(44耳)ABR阈值均 ≤ 45 dB SPL,所有受试耳均成功引出P1-N1-P2复合波及MMN波,平均潜伏期分别为P1:40.48 $\pm$ 11.72 ms, N1:85.20 $\pm$ 17.42 ms, P2:127.00 $\pm$ 24.81 ms, MMN:213.27 $\pm$ 47.86 ms;平均振幅分别为P1-N1:2.04 $\pm$ 1.17 μ V, N1-P2:1.70 $\pm$ 0.90 μ V, MMN:1.43 $\pm$ 1.15 μ V。**结论** 小型猪CAEP潜伏期特征较传统啮齿类更接近人类,提示其具有与人类相似的听觉辨别与皮层处理机制,适用于听觉皮层功能、发育及可塑性研究。

【关键词】 小型猪;皮层听觉诱发电位;失匹配负波;人工耳蜗植入

【中图分类号】 R764.04

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-4933(2026)01-0025-04

【Abstract】 Objective To investigate the waveforms of cortical auditory evoked potential (CAEP) in miniature pigs and evaluate their utility for studying auditory cortex function and plasticity. **Methods** Twenty-five healthy Bama miniature pigs were screened, and those with normal hearing in both ears were enrolled. Under anesthesia, CAEP components-exogenous (P1-N1-P2) and endogenous (mismatch negativity, MMN)-were recorded using the Smart EP auditory evoked potential system. Latencies and amplitudes were analyzed. **Results** Of the 25 pigs, 22 (44 ears) exhibited ABR thresholds ≤ 45 dB SPL. Both P1-N1-P2 complexes and MMN were reliably elicited in all 44 ears. Mean latencies were: P1 40.48 $\pm$ 11.72ms, N1 85.20 $\pm$ 17.42ms, P2 127.00 $\pm$ 24.81ms, and MMN 213.27 $\pm$ 47.86ms. Mean amplitudes were: P1-N1 2.04 $\pm$ 1.17 μ V, N1-P2 1.70 $\pm$ 0.90 μ V, and MMN 1.43 $\pm$ 1.15 μ V. **Conclusion** The latency characteristics of CAEP waveforms in miniature pigs are closer to humans than those in traditional rodent models, suggesting that they may possess auditory discrimination abilities and cortical processing mechanisms similar to humans. Therefore, they can serve as a valuable model for research on auditory cortex function, development, and plasticity.

【Key words】 Miniature pigs; Cortical auditory evoked potential; Mismatch negativity; Cochlear implantation

皮层听觉诱发电位(cortical auditory evoked potential, CAEP)由Davis^[1]于1939年首次报道,是听觉刺激诱发、产生于听觉皮层及听觉相关区域的一系列神经电活动总和,主要包括P1、N1、P2等外源性成分和P3、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)等内源性成分。人工耳蜗植入(CI)是重度-极重度感音神经性聋且助听器效果不佳患者有效的干预手段之一,其疗效与耳蜗神经及后通路完整性密切相关^[2]。与听性脑干反应(ABR)相比,CAEP属于长潜伏期反应(潜伏期50~500 ms),更能反映听觉皮层功能及整个听觉通路的完整性^[3],已被广泛应用

于听觉通路发育、中枢听觉剥夺及皮层重塑等机制研究^[4]。小型猪是近年来新兴的听觉研究模型动物,其听觉外周和中枢系统结构较传统啮齿类动物更接近人类^[5],且存在与人类MMN波形相似的特征、潜伏期区间及发育变化趋势^[6]。本研究旨在分析小型猪CAEP的波形特点,为进一步探索听觉皮层功能与可塑性提供电生理学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取健康巴马小型猪25只,不限性别,体重8~15 kg,

基金项目:国家自然科学基金项目(82371148);北京市科技计划首都市民健康项目培育基金(Z131100004013019);解放军总医院临床科研扶持基金课题(2012FC-TSYS-4017);解放军总医院科技创新基金项目(06ZY13)

作者单位:1 解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部/听觉与平衡觉国家重点实验室/国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心/聋病教育部重点实验室/聋病防治北京市重点实验室 北京 100048

2 解放军总医院第七医学中心耳鼻咽喉头颈外科 北京 100700

作者简介:唐菲 硕士 住院医师;研究方向:临床听力学、人工耳蜗植入术前筛查及疗效评估

通讯作者:刘军, E-mail: liujunent@126.com

由北京创世小型猪养殖基地提供(许可证号: SCXK(京)2023-0007)。动物饲养环境温度为 $21\sim 24\text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $50\%\sim 80\%$,自由摄食饮水。所有动物均无耳部疾病史、无耳毒性药物及噪声暴露史,并对声音刺激反应敏感。本研究方案经中国科学院昆明动物研究所实验动物福利伦理委员会审查批准(IACUC-OE-2023-07-003)。

1.2 动物麻醉

实验前禁食12 h、禁水2 h。采用舒泰(Zoletil 50) 5 mg/kg 进行臀部肌肉注射诱导麻醉,以角膜反射消失作为麻醉成功的标志。麻醉维持使用异氟烷吸入,流速为 1.5 L/h 。全程监测动物呼吸、心率和体温,必要时采取保温措施。

1.3 听力筛查

所有实验动物均经ABR检测进行听力筛查。采用TDT(tucker davis technologies)听觉诱发电位系统,于动物深度麻醉后安置电极:记录电极置于颅顶正中(双耳前缘连线中点),参考电极位于测试侧耳垂下方,接地电极置于对侧耳垂下方^[7],调整电极插入深度和位置,电阻小于 $1\text{ k}\Omega$ 。实验在隔声屏蔽室内进行,给声喇叭置于外耳道口,使用短声(click)及频率为4、8、16、32 kHz的短纯音(tone burst)作为刺激声,持续时程10 ms,带通滤波 $300\sim 3000\text{ Hz}$ 。短声刺激重复率为 12.1 次/s ,时程 0.1 ms ,短纯音时程 4 ms ,上升/下降时间各 0.5 ms ,平均叠加1024次。最大给声强度为 90 dB SPL ,以 10 dB SPL 幅值降低,直至无法引出可重复的ABR波形,然后以 5 dB 幅度提高刺激强度,以V波消失作为判断阈值的标志,见图1。以ABR阈值 $\leq 45\text{ dB SPL}$ 为听力正常^[7,8]。

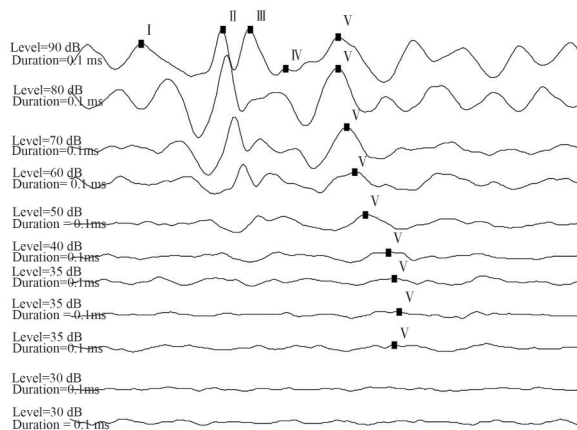


图1 小型猪ABR阈值检测

1.4 CAEP采集与记录

采用Smart EP听觉诱发电位系统,记录电极置于前额正中(Fz点)^[9],参考电极和接地电极位置同ABR检测,调整电极插入深度和位置,电阻小于 $1\text{ k}\Omega$ 。

1.4.1 P1-N1-P2复合波检测 使用 2 kHz 短纯音作为刺激声,上升/下降时间各 25 ms ,平台期 25 ms ,总时程 75 ms ,刺激速率 1.1 次/秒 。通过插入式ER-3A耳机给声,单通道记录。带通滤波设置为 $1\sim 30\text{ Hz}$,伪迹拒绝范围为 $\pm 30\text{ }\mu\text{V}$,增益 50 K 。平均叠加 $50\sim 100$ 次;自50次起根据波形分化质量决定是否停止叠加,每组试验重复不少于3次。声刺激后出现的第一个正峰标记为P1,第一个负峰为N1,第二个正峰为P2。潜伏期为刺激开始至波峰出现的时间,幅值为相邻异向波峰间电压差值,即P1-N1和P2-N2。

1.4.2 MMN检测 采用经典Oddball范式^[10],以交替短纯音为刺激声,时长 50 ms ,上升/下降时间各 10 ms 。标准刺激频率 1.0 kHz 、强度 90 dB SPL ,出现概率 80% ,叠加 400 次;偏差刺激频率 2 kHz 、强度 80 dB SPL ,概率 20% ,叠加 100 次。带通滤波 $1\sim 30\text{ Hz}$,刺激速率 $1.1/\text{s}$,增益 100 K ,超过 $\pm 40\text{ }\mu\text{V}$ 视为伪迹,自动剔除。通过插入式耳机以伪随机顺序,单耳给声,偏差刺激随机出现,每个偏差刺激前至少有1个标准刺激。采用单通道记录, μV 加权。用偏差刺激减去标准刺激所得的差异波形中潜伏期位于 $100\sim 300\text{ ms}$ 的最大负波为MMN,每组试验重复 ≥ 3 次,以获得重复、稳定的波形,标定起点和波峰,记录其峰潜伏期,计算峰-峰振幅。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行数据分析,潜伏期、振幅等计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2 结果

2.1 听力筛查结果

25只小型猪中,22只小型猪(44耳)双耳听力均正常,ABR各频率阈值均 $\leq 45\text{ dB SPL}$ 。

2.2 小型猪P1-N1-P2复合波的波形特征

22只小型猪(44耳)均成功记录到P1-N1-P2复合波,平均潜伏期:P1 $40.48\pm 11.72\text{ ms}$, N1: $85.20\pm 17.42\text{ ms}$, P2: $127.00\pm 24.81\text{ ms}$ 。平均振幅为P1-N1: $2.04\pm 1.17\text{ }\mu\text{V}$, N1-P2: $1.70\pm 0.90\text{ }\mu\text{V}$ 。典型波形如图2。

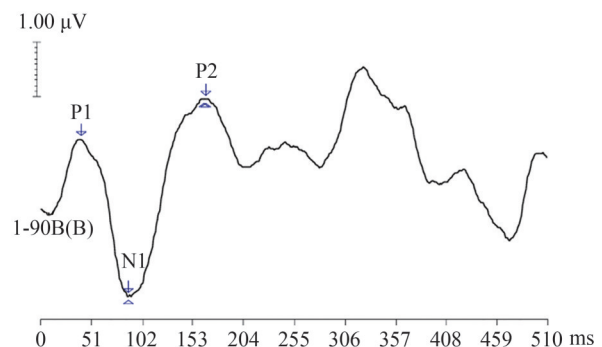


图2 小型猪P1-N1-P2复合波典型波形

2.3 小型猪MMN的波形特征

22只小型猪(44耳)均诱发出MMN波形,平均潜伏期为 213.27 ± 47.86 ms,平均振幅为 1.43 ± 1.15 μ V。典型波形如图3。

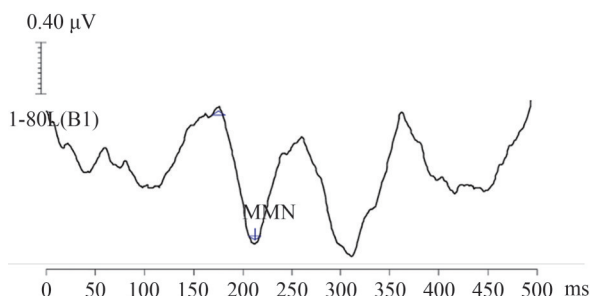


图3 小型猪MMN典型波形

3 讨论

CAEP作为一种无创、客观的听觉评估方法,广泛应用于新生儿、听神经病、智力障碍和老年痴呆等无法配合行为测听的患者,以及助听器及人工耳蜗等干预措施的效果分析。小型猪在听觉系统的解剖结构、电生理特性及听觉中枢发育等方面与人类高度接近,是适用于研究听觉机制的大型动物模型^[6]。本研究成功在听力正常小型猪中记录到P1-N1-P2复合波与MMN成分,初步建立其CAEP波形特征,为后续探讨听觉皮层功能与可塑性提供了实验依据和应用参考。

3.1 小型猪具有与人类相似的听觉中枢处理模式

正常成人P1为刺激开始后50~75 ms的一个正向波,N1为100~150 ms内的一个负向波,P2为175~200 ms的第二个正向波^[11,12]。以往研究在猫^[13]、啮齿类^[14]、猕猴^[15]等多种动物中记录到P1-N1-P2复合波,如表1所示。人类听觉MMN表现为刺激开始后150~250 ms内的负向波,动物模型MMN潜伏期普遍较人类短,如啮齿类约50~100 ms^[16],猫30~70 ms^[17],犬160~200 ms^[18],猕猴48~120 ms^[15]。本研究在22只听力正常小型猪(44耳)中成功记录到P1-N1-P2复合波及MMN,其P1、N1、P2潜伏期分别为 41.07 ± 12.93 ms、 85.07 ± 17.59 ms、 126.89 ± 27.11 ms,MMN潜伏期为 213.27 ± 47.86 ms,与前期研究结果(230.73±42.90 ms)基本一致^[6]。

表1 不同物种CAEP各波潜伏期比较(ms)

物种	P1	N1	P2	MMN
成人 ^[11,12]	50~75	100~150	175~200	150~250
猫 ^[13]	14	45~60	/	30~70
啮齿类 ^[14,16]	6~11	15~30	/	50~100
猕猴 ^[15]	23	40	120~130	48~120
犬 ^[18]	/	/	/	160~200

P1-N1-P2复合波是CAEP的外源性成分,起源于初级听觉皮层和颞叶联合皮层,可反映听觉通路成熟程度及大脑对声音信号的处理能力^[19]。MMN属内源性事件相关电位(event-related potentials, ERPs),是听觉皮层对声音变化的自动响应,反映初级听觉皮层和颞上回区域的激活过程,可用于评估听觉辨别、感知与记忆等中枢功能^[20,21]。潜伏期反映大脑处理和判断声音所需的时间,物种间差异可能与神经传导速度有关。本研究显示,小型猪P1-N1-P2与MMN的潜伏期较传统啮齿类更接近人类,且其听觉通路核团及网络结构与人类高度相似^[7,22],提示二者可能具备相似的听觉处理机制。振幅通常与听觉系统的发育成熟度相关^[23],本研究结果记录到的P1-N1-P2及MMN振幅变异较大,可能与麻醉、药物、意识状态和睡眠深度等因素有关,因此振幅结果暂不深入讨论。

3.2 CAEP在CI筛查及评估中的应用

CAEP可用于评估从外周至中枢的完整听觉通路功能,客观反映听觉通路完整性、皮层发育成熟度及言语识别能力,在CI术前筛查、术后效果评估和康复监测中具有重要价值。对于纯音测听、40 Hz听觉相关电位、ABR、听性稳态诱发电位、畸变产物耳声发射等常规听力检测均无反应的患者,CAEP可提供全面的听觉通路功能信息,为判断听神经及后通路是否完整提供重要参考^[2]。CI术后定期监测CAEP,可见P1波潜伏期缩短,提示听觉刺激促进听觉通路逐渐成熟^[24]。研究表明,CI者的CAEP波形特征与言语识别能力显著相关,其中P1-N1-P2复合波的变化与言语识别率呈正相关,表现为N1-P2振幅越大、P2波潜伏期越短,言语识别表现通常越好^[25]。植入年龄和听觉剥夺时间是影响先天性耳聋患者CI术后康复效果的关键因素,可能与听觉皮层功能和可塑性水平有关。CAEP可用于评估CI术后听觉皮层的可塑性变化,例如早期(3.5岁前)植入的儿童,随着CI时间延长,其P1波形分化逐渐接近于健听儿童^[26]。早期植入儿童P1潜伏期缩短至正常同龄水平,而晚期植入儿童即使长期使用后仍难以达到正常范围^[27]。此外,先天性耳聋儿童常表现为MMN潜伏期延长,CI干预后潜伏期可缩短,早期干预者MMN潜伏期可恢复至正常范围^[28]。

3.3 小型猪CAEP在听觉中枢功能及可塑性研究中的应用

人类听觉中枢在出生时尚未发育成熟,其成熟过程依赖于听觉经验刺激。小型猪出生时耳蜗已发育成熟^[5],这与人类的听觉系统发育特点高度相似。前期研究发现,3月龄小型猪的MMN潜伏期长于6月龄组^[6],这一趋势与人类从新生儿至儿童期MMN潜伏期随年龄增长逐渐缩短的现象一致^[29,30]。此外,1、3、6月龄小型猪P1-

N1-P2潜伏期亦呈随月龄增加而缩短的趋势,P1-N1振幅则逐渐降低,但受样本量限制,还需进一步验证。与啮齿类和非人灵长类模型相比,小型猪在解剖结构适配性、伦理可接受性及实验操作成本方面具备显著优势,本研究建立了小型猪CAEP检测方法并获得其潜伏期与振幅的基线数据,其潜伏期有望用于客观评估听觉中枢发育与功能成熟状态。未来可结合长期植入电极动态监测CAEP变化,深入探究听觉皮层可塑性及CI术后重组机制,从而为CI疗效的长期评估提供重要依据。

本研究成功记录了听力正常小型猪CAEP外源性成分P1-N1-P2复合波及内源性成分MMN,其潜伏期特征上较传统啮齿类动物更接近人类,提示小型猪可能具有与人类相似的听觉辨别及皮层处理机制。后续可通过扩大样本量,细化年龄分组并结合功能影像学等方法,进一步揭示小型猪听觉皮层的发育与可塑性机制,为提升人工耳蜗植入效果及深化中枢听觉通路研究提供可靠的实验基础。

参考文献

- [1] Davis PA. Effects of acoustic stimuli on the waking human brain[J]. *Journal of Neurophysiology*, 1939, 2(6): 494-499.
- [2] 刘军. 人工耳蜗植入术前耳蜗神经及后通路功能评估[J]. *中国听力语言康复科学杂志*, 2023, 21(5): 449-455.
- [3] Lightfoot G, Kennedy V. Cortical electric response audiometry hearing threshold estimation: accuracy, speed, and the effects of stimulus presentation features[J]. *Ear & Hearing*, 2006, 27(5): 443-456.
- [4] 谢宇非, 潘滔, 鲁兆毅, 等. 皮层听觉诱发电位在人工耳蜗植入中的应用[J]. *中华耳科学杂志*, 2023, 21(4): 580-584.
- [5] Guo W, Yi H, Yan Z, et al. The morphological and functional development of the stria vascularis in miniature pigs[J]. *Reproduction, fertility, and development*, 2017, 29(3): 585-593.
- [6] 唐菲, 杨崇灵, 刘军, 等. 不同年龄小型猪听觉失匹配负波的波形特征分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2025, 23(2): 256-260.
- [7] 谢雅芳, 马龙, 赵立东, 等. 小型猪与人类听性脑干电位的特性比较[J]. *中华耳科学杂志*, 2014, 12(3): 485-489.
- [8] Guo W, Yi H, Ren L, et al. The morphology and electrophysiology of the cochlea of the miniature pig[J]. *Anatomical Record Advances in Integrative Anatomy & Evolutionary Biology*, 2015, 298(3): 494-500.
- [9] Oeur RA, Margulies SS. Target detection in healthy 4-week-old piglets from a passive two-tone auditory oddball paradigm[J]. *BMC Neuroscience*, 2020, 21(1): 52.
- [10] Tervaniemi M, Schröger E, Näätänen R. Pre-attentive processing of spectrally complex sounds with asynchronous onsets: an event-related potential study with human subjects[J]. *Neuroscience Letters*, 1997, 227(3): 197-200.
- [11] Lightfoot G. Summary of the N1-P2 cortical auditory evoked potential to estimate the auditory threshold in adults[J]. *Seminars in Hearing*, 2016, 37(1): 1-8.
- [12] Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Maturation of CAEP in infants and children: a review[J]. *Hearing Research*, 2006, 212(1-2): 212-223.
- [13] Pincze Z, Lakatos P, Rajkai C, et al. Separation of mismatch negativity and the N1 wave in the auditory cortex of the cat: a topographic study[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2001, 112(5): 778-784.
- [14] Tikhonravov D, Neuvonen T, Pertovaara A, et al. Effects of an NMDA-receptor antagonist MK-801 on an MMN-like response recorded in anesthetized rats[J]. *Brain Research*, 2008, 12(3): 97-102.
- [15] Gil-Da-Costa R, Stoner GR, Fung R, et al. Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(38): 15425-15430.
- [16] Harms L, Michie PT, Näätänen R. Criteria for determining whether mismatch responses exist in animal models: Focus on rodents[J]. *Biological Psychology*, 2016, 116: 28-35.
- [17] Csépe V, Karmos G, Molnár M. Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat-animal model of mismatch negativity[J]. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 1987, 66(6): 571-578.
- [18] Howell TJ, Conduit R, Toukhsati S, et al. Auditory stimulus discrimination recorded in dogs, as indicated by mismatch negativity (MMN)[J]. *Behavioural Processes*, 2012, 89(1): 8-13.
- [19] Gilley PM, Sharma A, Dorman M, et al. Developmental changes in refractoriness of the cortical auditory evoked potential[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2005, 116(3): 648-657.
- [20] Näätänen R, Gaillard AW, Mäntylä S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted[J]. *Acta Psychol*, 1978, 42(4): 313-329.
- [21] Näätänen R. Mismatch negativity (MMN) as an index of central auditory system plasticity[J]. *International Journal of Audiology*, 2008, 47(S2): S16-S20.
- [22] Lunney JK, Van Goor A, Walker KE, et al. Importance of the pig as a human biomedical model[J]. *Science translational medicine*, 2021, 13(621): eabd5758.
- [23] Silva L, Magliaro F, Carvalho A, et al. Cortical maturation of long latency auditory evoked potentials in hearing children: the complex P1-N1-P2-N2[J]. *CoDAS*, 2017, 29(2): e20160216.
- [24] Silva LA, Couto MI, Tsuji RK, et al. Auditory pathways' maturation after cochlear implant via cortical auditory evoked potentials[J]. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2014, 80(2): 131-137.
- [25] Berger JJ, Gander PE, Kim J, et al. Neural correlates of individual differences in speech-in-noise performance in a large cohort of cochlear implant users[J]. *Ear & Hearing*, 2023, 44(5): 1107-1120.
- [26] Anu S, Hannah G. Cross-modal re-organization in clinical populations with hearing loss[J]. *Brain Sciences*, 2016, 6(1):4.
- [27] Sharma A, Dorman MF, Spahr AJ. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: implications for age of implantation[J]. *Ear & Hearing*, 2002, 23(6): 532-539.
- [28] Fernandes NM, Gil D, Azevedo MF. Mismatch negativity in children with cochlear implant[J]. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 2019, 23(3): e292-e298.
- [29] Wang ZJ, Pan T, Ma FR. The effect of auditory stimulation on the development of auditory function[J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery*, 2016, 30(12): 994-997.
- [30] 朱斌, 孟子坤, 胡萍萍, 等. 正常听力儿童及青年失匹配负波研究[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29(1): 25-28.

收稿日期 2025-09-01

责任编辑 蒋 春