

doi: 10.3969/j.issn.1672-4933.2025.01.025

听皮层功能的神经电生理学评估方法研究进展

Research Progress on Neuroelectrophysiological Evaluation Methods of Auditory Cortex Function

钟旻璇^{1,2,3} 杨崇灵^{1,2,3} 唐菲^{1,2,3} 郭维维^{2,3} 吕萍¹ 刘军^{2,3}

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

【摘要】 植入年龄和听觉剥夺时间是影响先天性聋患者人工耳蜗植入(CI)后听觉和言语康复效果的重要因素,这可能与不同年龄听皮层功能水平有关,听皮层功能评估在CI术前筛查、术后疗效评估,以及神经、精神和心理学相关疾病研究中具有重要意义。听皮层功能评估方法包括神经电生理学、形态学、功能影像学、分子生物学等方面,其中神经电生理学方法操作简单且无创,主要包括基于脑电图(electroencephalography, EEG)的皮层听觉诱发电位(cortical auditory evoked potential, CAEP),如P1-N1-P2波和失匹配负波(mismatch negative, MMN)等,以及基于脑磁图(magnetoencephalography, MEG)的听觉诱发磁场(auditory evoked field, AEF),但AEF检测设备昂贵、操作复杂、环境要求高,应用较少。本文将对听皮层功能的神经电生理学评估方法及其研究进展进行综述。

【关键词】 听皮层;功能评估;皮层听觉诱发电位;失匹配负波

【中图分类号】 R764 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-4933(2025)01-0104-05

【Abstract】 Auditory deprivation time and implantation age are important factors affecting the auditory and speech rehabilitation outcomes of cochlear implantation (CI) in patients with congenital deafness possibly associated with the functional level of the auditory cortex at different developmental stages. In terms of predicting preoperative efficacy, evaluating postoperative efficacy of CI, and conducting research on neurological, psychiatric, and psychological related diseases, the functional evaluation of the auditory cortex is essential. Methods for evaluating auditory cortex function encompass neuroelectrophysiology, morphology, functional imaging, and molecular biology. The neuroelectrophysiological methods have characteristics such as simplicity in operation and non-invasiveness, mainly including cortical auditory evoked potential (CAEP) based on electroencephalography (EEG), such as P1-N1-P2 waves and mismatch negative (MMN), and auditory evoked field (AEF) based on magnetoencephalography (MEG). However, AEF is less applied due to its costly detection equipment, complex operation, and stringent environmental requirements. This article will review neuroelectrophysiological evaluation methods and the research progress in auditory cortex function.

【Key words】 Auditory cortex; Functional evaluation; CAEP; MMN

先天性聋患者人工耳蜗植入(CI)疗效受耳聋时间和植入年龄、耳聋程度和病因、耳蜗及耳蜗神经发育情况等诸多因素影响^[1],其中植入年龄和听觉剥夺时间是重要因素之一。2013年《人工耳蜗植入工作指南》推荐语前聋植入年龄是12月~6岁,植入年龄越小效果越好^[2],3岁前植入者的听觉言语功能基本可达到正常水平^[3],这可能与不同年龄听皮层功能及可塑性水平有关。

听皮层功能评估方法包括神经电生理学、形态学、功能影像学、分子生物学等方面,其中神经电生理学方法操作简便、无创、重复性高,广泛用于神经、精神和心理学相关疾病的诊断和评估中^[4]。听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP)是声刺激后在听觉中枢系统产生并记录到的诱发电位,可客观评估听觉传导通路的功能及完整性^[5],包括听性脑干反应(auditory brainstem

基金项目: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);国家自然科学基金面上项目(819708901011106);四川省重点研发计划(2023YFG0282)

作者单位:1 川北医学院/川北医学院附属医院耳鼻咽喉头颈外科 南充 637000

2 解放军总医院第六医学中心耳鼻咽喉头颈外科医学部/听觉与平衡觉全国重点实验室/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 北京 100048

3 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:钟旻璇 在读硕士;研究方向:临床听力学、助听器效果评估、人工耳蜗术前筛查及术后疗效评估

通讯作者:刘军, E-mail: liujunent@126.com

response, ABR)、耳蜗电图 (electrocochleography, ECoHG) 和皮层听觉诱发电位 (cortical auditory evoked potential, CAEP) 等, 其中 CAEP 属于长潜伏期反应, 来源于听皮层及其他相关区域, 主要反映听皮层对听觉信息的高级处理过程^[6], 与 ABR 主要反映脑干听觉通路的功能不同。

CAEP 是通过脑电图 (electroencephalography, EEG) 技术记录的听皮层电位变化, 与自发脑电活动不同, CAEP 是由特定的听觉刺激诱发^[7]。听觉诱发磁场 (auditory evoked field, AEF) 是利用脑磁图 (magnetoencephalography, MEG) 技术在听觉刺激下记录到的听皮层磁场变化, 与 CAEP 相似, 且具有更高的时间和空间分辨率^[8], 就其起源和原理来说, CAEP 和 AEF 均可客观判断听皮层功能状态, 但由于 AEF 检测设备昂贵、操作复杂, 且对环境要求高, 目前临床和基础研究应用较少。本文重点对 CAEP 各成分的定义、起源、影响因素及在听皮层功能评估中的应用综述如下。

1 CAEP 概述

CAEP 包含外源性成分和内源性成分。外源性成分受刺激声的频率、强度和持续时间等物理特性影响, 以 P1-N1-P2 波为主, 反映听觉传导通路直至初级听皮层的功能; 内源性成分包括 P300、失匹配负波 (mismatch negativity, MMN) 和 N400 等, 在认知加工过程中发挥重要作用^[7,9,10]。P300 检测需要受试者主动识别和判断刺激声^[10], N400 主要反映大脑解析和整合语义信息的能力^[10], 在大多数动物模型中应用受限。本文重点论述 P1-N1-P2 波和 MMN 在听皮层功能评估的临床和基础研究的应用。

1.1 P1-N1-P2 波

P1-N1-P2 波起源于听皮层和颞叶联合皮层^[7], 反映大脑对听觉信息的加工处理能力^[11]。P1 波是声刺激后出现的第一个正向波, 潜伏期 50~75 ms, N1 波为潜伏期在 75~170 ms 内的一个负向波, P2 波是继 P1 波之后出现的第二个正向波, 潜伏期 175~200 ms^[6,7]。健听成人 P1-N1-P2 波形如图 1^[12]。P1-N1-P2 波受个体年龄和听力水平影响, 临床用于助听器和 CI 干预效果评估, 具体如下。

1.1.1 年龄对 P1-N1-P2 波的影响 不同年龄阶段的 P1-N1-P2 波形分化不同。新生儿时期以宽大的 P2 波为主, 潜伏期约 200~250 ms^[7], 婴幼儿时期以 P1 波为主, N1 波分化不明显, 且 P1 波潜伏期较成人潜伏期长, 约 250 ms^[6]。随着年龄增长, P1 波潜伏期和波幅降低, 并出现明显的 N1 波, 且波幅逐渐增加, P2 波潜伏期延长, 波幅降低, 直至青少年时期以 N1-P2 波为主要波形^[6,7], 成年后

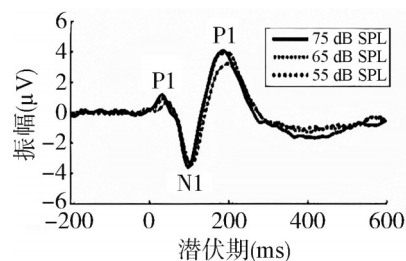


图1 健听成人不同刺激强度下的P1-N1-P2波形^[12]

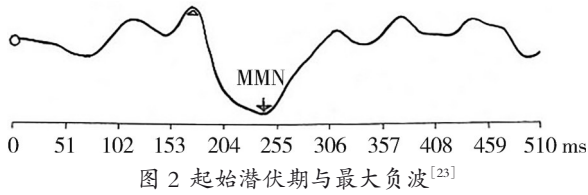
P1-N1-P2 波形稳定^[13], 进入老年后 N1 波和 P2 波潜伏期逐渐延长^[14]。

1.1.2 听力水平对 P1-N1-P2 波的影响 正常听力情况下听觉传导通路及听皮层功能良好, 能够对声音信号进行正常的传导、编码和处理, 在适当强度和频率的声刺激下, P1-N1-P2 波引出率高且波形稳定, 潜伏期、振幅也在正常范围内相对稳定^[15]。耳聋导致外界声音信号无法有效刺激听皮层产生反应, P1-N1-P2 波引出率降低, 或波形部分成分缺失, 各波潜伏期延长, 振幅可能减小或不规则变化^[15-17]。也有研究发现, 轻中度耳聋患者的 P1-N1-P2 波潜伏期与正常听力者并无差异^[9], 或许听皮层或相邻皮层间存在一定的代偿机制^[9]。

1.1.3 P1-N1-P2 波在听觉康复效果评估中的应用 P1-N1-P2 波可用于助听器和 CI 干预效果的预测和评估。对于重度-极重度感音神经性聋患者, 若助听器干预后 P1 波潜伏期仍明显延长^[18], 提示助听器无效或效果欠佳, 可考虑 CI 干预, CI 植入后随听觉和言语功能逐渐康复, P1-N1-P2 波潜伏期逐渐缩短, 且言语感知和理解能力越好者, 潜伏期越短, 振幅也会逐渐增大并趋于稳定^[15,15,19]。3.5 岁前植入 CI 的先天性聋患者 P1 波潜伏期和 N1 波引出率基本能恢复至正常水平, 而 7 岁以后植入者 P1-N1-P2 波引出率较低、潜伏期延长^[18]。此外, P1-N1-P2 波也可作为 CI 术后调机提供客观依据, 当调高电刺激的强度或增加刺激的频率范围时, 听皮层受到的刺激强度增强, 表现为 N1-P2 波振幅增加, 潜伏期减小^[20], 以此对 CI 参数进行调整, 以达到最佳的刺激效果。

1.2 MMN

MMN 是在一系列重复且性质相同的标准刺激中随机插入物理特征不同的偏差刺激所诱发的 AEP 成分, 两种刺激之间的差异波即为 MMN, 潜伏期 150~250 ms^[21], 如图 2, 主要来源于颞上平面的听皮层和前额叶皮层, 反映初级听皮层和邻近颞上回皮质的激活过程, 其产生与听觉感知、听觉辨别能力有关^[21]。MMN 是听皮层对声刺激的变化做出的自动反应, 临床多用于意识障碍、痴呆和精神分裂症等疾病的早期诊断及预后评估, 也用于听觉障碍相关疾病的听觉言语功能评估^[22]。



1.2.1 年龄对 MMN 的影响 新生儿即可引出 MMN^[24], 潜伏期约 275 ms, 随着年龄增长, 潜伏期呈逐渐缩短趋势, 出生 3 个月缩短至 230 ms 左右, 儿童后期至青春期听皮层基本发育成熟^[25], MMN 潜伏期达到成人水平^[24], 成年后随年龄增长, MMN 持续时间延长^[26]。老年人听皮层功能减退, 听觉记忆维持时间缩短, MMN 振幅较青年人降低, 潜伏期延长, 在长时间间隔刺激条件下 MMN 引出率较低^[26, 27]。但由于各研究中检测方法、受试者的意识状态不同, MMN 振幅与年龄的相关性存在争议。

1.2.2 听力水平对 MMN 的影响 在长期听觉剥夺或刺激不足的情况下, 听皮层神经元数目减少、突触间传递效率降低、对声音信息接受、加工和整合的速度变慢, 耳聋患者多存在听觉辨别能力下降、言语感知和言语识别缺陷^[28], MMN 潜伏期较正常听力者延长, 振幅降低^[29]。单侧聋患者双耳听觉整合能力受损, 声源定位能力降低^[30], 声源定位能力较差者, MMN 引出率较低, 而在同样偏差条件下, 声源定位能力较好者, MMN 引出率也较高^[30]。

1.2.3 MMN 在听觉康复效果评估中的应用 MMN 可用于助听器和 CI 干预后言语识别能力的评估。CI 患者辨别声音的细小变化较为困难, 健听者在两种刺激条件下的 MMN 振幅差异大, 而 CI 患者无明显差异^[31]。语后聋患者随干预时间延长, 言语识别率逐渐增高, MMN 振幅逐渐增大^[32]。关键期内听皮层可塑性最强, 在关键期内植入人工耳蜗者听觉言语康复效果较好, 其 MMN 振幅越接近于正常水平, 而越晚植入者效果越差, MMN 引出率较低, 振幅较低, 潜伏期延长^[28, 33]。听神经病表现出明显的言语识别障碍, MMN 可用于其助听效果预估, MMN 能够引出者助听后言语识别率提高程度高于不能引出者^[23]。

2 CAEP 在动物模型中的应用

2.1 动物模型 CAEP 与人类相似

既往研究已在猕猴^[34]、猫^[35]、大鼠^[36]、小鼠^[37]等动物模型中引出了类似于人类 CAEP 的波形, 表现为在刺激开始后 50 ms 内可观察到一个正向波, 等同于 P1 波, 随后可能出现与人类相似的 N1 波和 MMN^[38], 其中动物模型的 MMN 的起源、波形特点、神经发生机制和神经递质调节机制已被证明与人类 M 极为相似^[39], 或许可作为听皮层功能评估相关基础研究的客观评估指标。

2.2 动物模型 CAEP 特点

动物模型 CAEP 波形特点与人类存在一定差异, 动物模型中能引出 P1-N1-P2 波及 MMN, 但各波潜伏期更短, 如表 1, 可能与动物大脑体积小、听觉中枢结构和皮层听觉处理相对简单有关。啮齿类动物是目前听力学研究最常用的动物模型, 但其听觉系统结构和发育与人类存在较大差异, 并非听觉皮层功能研究的最佳动物模型, 猕猴等非人灵长类动物虽与人类极为相似, 但价格昂贵, 且存在伦理争议。

2.3 小型猪动物模型的优势

小型猪和人类在听觉外周和中枢的胚胎发育阶段及出生后的发育成熟过程有诸多相似之处^[40], 听觉器官、大脑体积和白质组成相比于传统啮齿类动物更接近于人类^[41], 且小型猪的神经核团和脑回的形态、位置及连接方式都和人类听觉中枢系统相似^[41]。因此, 小型猪在听皮层功能及可塑性相关研究中具有独特的优势, 其 CAEP 特点及其他听皮层功能评估方法值得进一步探索。

3 小结与展望

CAEP 的 P1-N1-P2 波和 MMN 可应用于临床和基础研究, 作为听皮层功能的神经电生理学评估方法。相比于传统的啮齿类动物模型, 小型猪或许是听皮层功能研究更为理想的动物模型, 笔者将分析小型猪 P1-N1-P2 波和 MMN 的检测方法及波形特性, 探讨其在听皮层功能及可塑性相关研究中的应用价值, 此外还需进一步探索听皮层功能的形态学、功能影像学和分子生物学评估方法, 为人工耳蜗干预效果与植入年龄的相关性及其机制研究奠定实验基础。

表 1 不同物种 CAEP 特点

物种	潜伏期(ms)			
	P1 波	N1 波	P2 波	MMN
成人 ^[7]	50~75	75~170	175~200	150~250
猕猴 ^[34]	30	55	70	48~120
猫 ^[35]	14	53	26	62~74
大鼠 ^[36]	9	22	41	63~196
小鼠 ^[37]	10~20	30~50	70~120	75~150

参考文献

- [1] 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.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 中国残疾人康复协会听力语言康复专业委员会. 人工耳蜗植入工作指南(2013)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(2): 89-95.
- [3] Kral A, Dorman MF, Wilson BS. Neuronal development of hearing and language: cochlear implants and critical periods[J]. Annual review of neuroscience, 2019, 42(1): 47-65.
- [4] Helfrich RF, Knight RT. Cognitive neurophysiology: Event-related potentials[J]. Handbook of clinical neurology, 2019, 160: 543-558.
- [5] Purdy SC, Kelly AS, Thorne PR. Auditory evoked potentials as measures of plasticity in humans[J]. Audiology and Neurotology, 2001, 6(4): 211-215.
- [6] Lightfoot G. Summary of the N1-P2 cortical auditory evoked potential to estimate the auditory threshold in adults[J]. Seminars in hearing. Thieme Medical Publishers, 2016, 37(1): 001-008.
- [7] Wunderlich JL, Cone-Wesson BK. Maturation of CAEP in infants and children: a review[J]. Hearing research, 2006, 212(1-2): 212-223.
- [8] Jacobson GP. Magnetoencephalographic studies of auditory system function[J]. Journal of Clinical Neurophysiology, 1994, 11(3): 343-364.
- [9] Leite RA, Magliaro FCL, Raimundo JC, et al. Monitoring auditory cortical plasticity in hearing aid users with long latency auditory evoked potentials: a longitudinal study[J]. Clinics, 2018, 73: e51.
- [10] Legris E, Gomot M, Charpentier J, et al. Assessment of auditory discrimination in hearing-impaired patients[J]. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases, 2018, 135(5): 335-339.
- [11] Feigin L, Tasaka G, Maor I, et al. Sparse coding in temporal association cortex improves complex sound discriminability[J]. Journal of Neuroscience, 2021, 41(33): 7048-7064.
- [12] Van Dun B, Kania A, Dillon H. Cortical auditory evoked potentials in (un) aided normal-hearing and hearing-impaired adults[J]. Seminars in hearing. Thieme Medical Publishers, 2016, 37(1): 009-024.
- [13] Sussman E, Steinschneider M, Gumenyuk V, et al. The maturation of human evoked brain potentials to sounds presented at different stimulus rates[J]. Hearing research, 2008, 236(1-2): 61-79.
- [14] Gürkan S, Başoğlu O, Durankaya SM, et al. Central auditory changes associated with age-related hearing loss[J]. Clinical EEG and Neuroscience, 2024, 55(4): 508-517.
- [15] Boo SH, Jeong SW. Cortical auditory evoked potential in adults with Cochlear implants: a comparison with adults with Normal hearing[J]. Journal of Audiology & Otology, 2022, 26(1): 43-49.
- [16] Dabbous AO, Hosni NA, Owais Emara AAS, et al. P1-N1-P2 cortical auditory evoked potentials in chronic unilateral acquired conductive hearing loss in adults[J]. The Journal of International Advanced Otology, 2024, 20(3): 216-224.
- [17] Gommeren H, Bosmans J, Cardon E, et al. Cortical auditory evoked potentials in cognitive impairment and their relevance to hearing loss: a systematic review highlighting the evidence gap[J]. Frontiers in neuroscience, 2021, 15: 781322.
- [18] Sharma A, Campbell J, Cardon G. Developmental and cross-modal plasticity in deafness: evidence from the P1 and N1 event related potentials in cochlear implanted children[J]. International Journal of Psychophysiology, 2015, 95(2): 135-144.
- [19] Vicente LC, Lopes RC, Ventura LM, et al. Development of P1 cortical auditory evoked potential in children presented with sensorineural hearing loss following cochlear implantation: a longitudinal study[C]. CoDAS. 2013, 25(6): 521-526.
- [20] Visram AS, Innes-Brown H, El-Deredey W, et al. Cortical auditory evoked potentials as an objective measure of behavioral thresholds in cochlear implant users[J]. Hear Res, 2015, 327: 35-42.
- [21] Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, et al. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review[J]. Clinical neurophysiology, 2007, 118(12): 2544-2590.
- [22] Näätänen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications[J]. International Journal of Psychophysiology, 2003, 48(2): 179-188.
- [23] 李兴启, 王秋菊, 冀飞, 等. 听觉诱发反应及应用 第3版[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2024. 281-284.
- [24] 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.
- [25] Moore JK, Linthicum Jr FH. The human auditory system: a timeline of development[J]. International journal of audiology, 2007, 46(9): 460-478.
- [26] Ruzzoli M, Pirulli C, Brignani D, et al. Sensory memory during physiological aging indexed by mismatch negativity (MMN) [J]. Neurobiology of Aging, 2011, 33(3): 625.e21-625.e30.
- [27] Cooper RJ, Todd J, McGill K, et al. Auditory sensory memory and the aging brain: a mismatch negativity study[J]. Neurobiology of Aging, 2006, 27(5): 752-762.
- [28] Deroche MLD, Wolfe J, Neumann S, et al. Auditory evoked response to an oddball paradigm in children wearing cochlear implants[J]. Clinical Neurophysiology, 2023, 149(5): 133-145.
- [29] Oates PA, Kurtzberg D, Stapells DR. Effects of sensorineural hearing loss on cortical event-related potential and behavioral measures of speech-sound processing[J]. Ear and hearing, 2002, 23(5): 399-415.
- [30] Alzahr M, Strelnikov K, Marx M, et al. Brain plasticity and auditory spatial adaptation in patients with unilateral hearing loss[J]. Cerebral Cortex, 2023, 33(11): 7221-7236.
- [31] Rahne T, Plontke SK, Wagner L. Mismatch negativity (MMN) objectively reflects timbre discrimination thresholds in normal-hearing listeners and cochlear implant users[J]. Brain research, 2014, 1586: 143-151.
- [32] Lonka E, Relander-Syrjänen K, Johansson R, et al. The mismatch negativity (MMN) brain response to sound frequency changes in adult cochlear implant recipients: a follow-up study[J]. Acta otolaryngologica, 2013, 133(8): 853-857.
- [33] Turgeon C, Lazzouni L, Lepore F, et al. An objective auditory measure to assess speech recognition in adult cochlear implant users[J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(4): 827-835.
- [34] Itoh K, Nejime M, Konoike N, et al. Evolutionary elongation of the time window of integration in auditory cortex: macaque vs. human comparison of the effects of sound duration on auditory evoked potentials[J]. Frontiers in Neuroscience, 2019, 13: 1-11.
- [35] 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.
- [36] 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, 1203: 97-102.
- [37] Umbricht D, Vysotki D, Latanov A, et al. Deviance-related electrophysiological activity in mice: is there mismatch negativity in mice?[J]. Clinical Neurophysiology, 2005, 116(2): 353-363.
- [38] Takahashi H, Nakao M, Kaga K. Multiple neural origins of early auditory evoked potential of rat[J]. Neuroscience, 2007, 148(4): 845-856.
- [39] Shiramatsu TI, Takahashi H. Mismatch-negativity (MMN) in animal models: Homology of human MMN?[J]. Hearing Research, 2021, 399: 107936.
- [40] Guo W, Yang S. Advantages of a miniature pig model in research on human hereditary hearing loss[J]. Journal of otology, 2015, 10(3): 105-107.
- [41] 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.

收稿日期 2024-11-24
责任编辑 蒋 春

本期测试题:

一、单项选择题

1. 下列哪项可用于胎儿听觉发育的评估?
A. EEG B. MEG C. fMRI D. 神经元计数

二、多项选择题

1. 听皮层的功能评估方法包括?
A. 神经电生理 B. 功能影像学 C. 形态学 D. 分子生物学
2. 下列哪些属于神经电生理学的评估方法?
A. fNIRS B. P1-N1-P2 C. P300 D. MMN

二、判断题

1. 评估听皮层功能的神经电生理学方法主要包括 ABR、P1-N1-P2 和 MMN。 ()
2. P1 波振幅和潜伏期可作为听皮层成熟度指标之一。 ()

上期答案:

一、单项选择题

- 1.D 2.A

二、多项选择题

1. ABC

三、判断题

1. √