

DOI: 10.19650/j.cnki.cjsi.J1905540

刺激频率耳声发射的研究进展*

宫 琴^{1,2}

(1. 清华大学医学院 北京 100084; 2. 上海大学医学院 上海 200444)

摘要:为了推动对刺激频率耳声发射(SFOAEs)的产生机制和检测方法的深入研究并推动 SFOAEs 的临床应用,综述了刺激频率耳声发射的研究进展,包括 SFOAEs 的产生机制、SFOAEs 的检测方法、SFOAEs 的检测评估与听力损失的关系、SFOAEs 对听觉系统频率选择特性的评估潜力。在 SFOAEs 的产生机制的介绍中,分别从 SFOAEs 的产生源、SFOAEs 的传输通路、SFOAEs 信号的成分特征等几方面进行了论述。在 SFOAEs 的检测方法中,重点介绍了经常涉及到的双音抑制、非线性压缩、频谱平滑和扫频音等方法。最后,对 SFOAEs 的临床应用进行了展望。

关键词:刺激频率耳声发射;产生机制;检测方法;听力损失;频率选择特性

中图分类号: TH776 R318 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 310.61

Research development of stimulus-frequency otoacoustic emission

Gong Qin^{1,2}

(1. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China;
2. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China)

Abstract: In order to promote the profound study of the generation mechanism and detection methods of stimulation frequency otoacoustic emissions (SFOAEs) and push forward the clinical application of SFOAEs, the research development of stimulus-frequency otoacoustic emissions (SFOAEs) is reviewed in this paper, which includes SFOAEs generation mechanism, SFOAEs detection methods, the relationship of SFOAEs detection and assessment with hearing loss, and the evaluation potential of SFOAEs to the frequency selectivity of the auditory system. The generation source, transmission pathway and the component characteristics of SFOAE signals are discussed in the introduction section of SFOAEs generation mechanism. In the SFOAEs detection methods the commonly involved two-tone suppression, non-linear compression, spectrum smoothing and swept-tone methods are introduced emphasisly. Finally, the clinical application of SFOAEs is prospected at the end of this paper.

Keywords: stimulus-frequency otoacoustic emission; generation mechanism; detection method; hearing loss; frequency selectivity

0 引 言

耳声发射(otoacoustic emissions, OAEs)是一种产生于耳蜗,经听骨链和鼓膜传导释放入外耳道,由外耳道中微型麦克风无创性地记录到的微弱声信号^[1]。耳声发射的发现,证明了耳蜗不仅能被动地将外界声信号转换成生物电信号传入中枢引起听觉,同时存在着主动的释能过程^[2]。OAEs 的产生与耳蜗外毛细胞(outer hair cell, OHC)的功能直接相关^[3-4],OHC 的损伤(如被耳毒性药

物损伤或暴露于噪声中)将直接导致 OAEs 幅度的降低甚至消失^[5-6]。人耳外毛细胞功能的下降和消失直接体现在对感知声音信号的灵敏度的下降^[7];实验中发现哺乳动物(如豚鼠、南美栗鼠)OHCs 的损伤将直接导致耳蜗听觉灵敏度的降低^[8]。因此,OAEs 成为一种对耳蜗功能客观、无创的评估工具^[2]。

根据外界刺激声的有无,耳声发射分为自发耳声发射(spontaneous otoacoustic emissions, SOAEs)和诱发耳声发射(evoked otoacoustic emissions, EOAEs)两大类^[2,9]。由耳蜗自发产生的微弱窄带声音信号称为自发 OAEs

收稿日期:2019-08-30 Received Date:2019-08-30

* 基金项目:国家自然科学基金(61871252,61271133)项目资助

(SOAEs);由于SOAEs检出率的报道仅达到50%~80%^[9-10],并且个体差异较大,因此尚未应用于临床。EOAEs又分为瞬态诱发耳声发射(transient evoked otoacoustic emissions, TEOAEs)、畸变产物耳声发射(distortion production otoacoustic emissions, DPOAEs)和刺激频率耳声发射(stimulus-frequency otoacoustic emissions, SFOAEs)3类^[1-2]。TEOAEs是由持续时间很短的“咔嗒”声诱发产生的宽带信号;DPOAEs是由两个不同频率的纯音诱发产生的第3个频率的畸变产物。TEOAEs和DPOAEs早已得到普遍研究并在临床上得到广泛应用^[1,11]。刺激频率耳声发射(SFOAEs)是在外耳道中记录到的与刺激声频率相同的、由内耳主动发出的单一频率的声音信号^[12]。由于SFOAEs信号在时间和频率成分上都与刺激声相同,因此SFOAEs信号很难被检测出来^[13]。

SFOAEs是一种由单一频率的刺激声产生的、与刺激声频率相同的OAEs。因此,SFOAEs显示了其优越的频率特异性^[14-15]。对于听力正常^[16]甚至中、重度听力损伤的耳蜗^[11],SFOAEs能够在包含高频的很宽的频率范围内被诱发;而且,SFOAEs对于噪声过度暴露引起的耳蜗损伤显示了其定量的灵敏度^[17];另外,SFOAEs的相位延迟也能够反映耳蜗外毛细胞的功能状况^[18]。因此,SFOAEs显示出比TEOAEs和DPOAEs更敏锐的对耳蜗功能的评估潜力。尽管早在40多年前,SFOAEs就已经被提出^[19],然而目前对SFOAEs的研究还仅限于实验室,除了SFOAEs的检测比其他类型的OAEs更加困难的原因外,还有一个很重要的因素:SFOAEs的产生机制尚不明确^[20]。因此,本文首先综述了SFOAEs的产生机制,然后介绍了SFOAEs的常用检测方法,在此基础上,综述了SFOAEs的检测评估与听力损失之间关系的研究进展。

基底膜上某区域的毛细胞损伤、失活或缺失将直接导致与该区域相接的神经元功能的失活或退化,从而出现耳蜗“死区”^[21],听觉系统频率选择特性(frequency selectivity, FS)的降低或消失与该处耳蜗死区的出现有密切联系^[22-24]。耳蜗“死区”的存在导致助听器增益无效、人工耳蜗电极不能有效地电刺激听神经^[22-24]。因此,听觉系统的FS能提供一种对耳蜗毛细胞功能的间接估计、对耳蜗死区的检测,以及帮助理解人耳对复杂语音、音乐和噪声信号的感知缺失。刺激频率耳声发射的抑制调谐曲线显示出对听觉系统FS的评估潜力。因此,本文最后综述了SFOAEs对听觉系统频率选择特性评估的研究进展。

1 刺激频率耳声发射(SFOAEs)的产生机制

SFOAEs的产生机制涉及到SFOAEs的产生源理论、SFOAEs的传输通路理论以及SFOAEs信号中的成分所

具有的性质。

1.1 SFOAEs的产生源机制

关于SFOAEs的产生源主要存在两种理论解释。第一种线性相干反射理论(coherent reflection filtering, CRF)指出^[25-26]:在低刺激强度作用下,SFOAEs信号是由基底膜上密集且随机分布的非均匀性阻抗微扰动所带来的线性相干反射,产生于行波的波峰区域附近^[26],该理论的产生和传播路径如图1所示。这些微扰动不仅包括外毛细胞在数量和几何形状上的空间变化,可能还包括外毛细胞之间的动力蛋白数量上的不同^[18];由位置固定学说可知这些微扰动的位置是固定的。线性相干反射具有的特点为相位梯度大,延迟较大^[14]。SFOAEs产生源的第2种理论源于Siegel等^[27]在测量南美栗鼠的SFOAEs群延迟时,发现以4kHz为分界线,左右两边的群延迟并没有遵循一致的规律,由此预测SFOAEs的产生源分布于耳蜗内更广泛的区域内,Siegel等推断SFOAEs产生于行波波峰的底部区域。

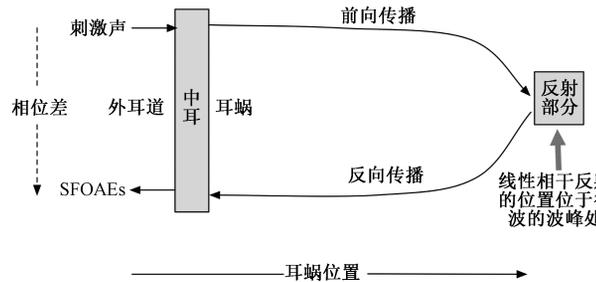


图1 线性相干反射理论的SFOAEs产生源及传播路径^[25-26]

Fig.1 SFOAEs generation source and propagation pathway based on linear coherent reflection theory^[25-26]

1.2 SFOAEs的传输通路机制

关于SFOAEs的传输通路也主要存在两种解释。1)基于线性相干反射理论而得出的沿着基底膜反向传输的理论,因此,其最主要的预测结论是:SFOAEs的群延迟为基膜群延迟的2倍。2)压缩波的观点认为^[28]:机械波在基底膜上正向传播至纯音感音区,但反向传播则依靠耳蜗液体中的一个压缩波传回并形成SFOAEs信号,即SFOAEs并不是通过基底膜反向传播的,而是通过耳蜗中的淋巴液进行反向传播。压缩波通过淋巴液从纯音感音区到镫骨所需时间远远小于基底膜上机械波正向传播所需时间,接近于0。也就是说:如果SFOAEs产生的主要原因是压缩波的反向传播,那么SFOAEs信号的延迟时间将与波的正向传播时间基本相同。即如果比较第1个线性相干反射和第二个压缩波的机理,前者产生的SFOAEs的群延迟是后者的2倍。

1.3 SFOAEs信号成分特征

关于SFOAEs的信号成分特征也存在不同的理论解释

释。一种是基于线性相干反射理论得出的以线性成分为主的理论。另一种观点指出^[29-30]:在纯音激励下,SFOAEs 信号可能产生于基底膜上的一个非线性成分。

1.4 SFOAEs 的产生机制研究进展

对 SFOAEs 产生机制的研究大多是从群延迟和幅度的角度进行的,Zweig 等^[26]在对线性相干反射理论的最初表述中指出:SFOAEs 的延迟是在基底膜的行波波峰处产生的,而基底膜上能量正向和反向传播的时间是相同的。即倘若不包括外耳道和中耳造成的延迟,SFOAEs 的延迟就是基底膜上的行波从刺激部位传导至纯音感音区传输时间的 2 倍。又由于基底膜对高频的刺激响应出现在蜗底,而对低频的刺激响应出现在蜗顶;因此可推知:随着刺激频率的上升,SFOAEs 的群延迟降低。Dreisbach 等^[31]和 Shera 等^[18]在对人和动物的实验中,验证了在较低刺激强度下和较高频率下,线性相干反射的理论是成立的。Goodman 等^[15]在豚鼠的研究中,通过对 SFOAEs 信号的幅度和相位的分析指出:SFOAEs 的幅度和相位随频率变化所显示的 SFOAEs 的微观结构是由两种或多种成分按一定比例加和作用的结果:非线性失真成分具有较小的相位变化,而线性相干反射项具有较大的相位变化;另外,还可能包括基底膜反射率变化及多重内源反射在内的多种源参与;线性相干反射在所有刺激强度下都占主导作用,而非线性失真则在较高刺激强度下占主导地位。Schairer 等^[14]对听力正常人耳的研究中指出:SFOAEs 的延迟随着刺激强度的上升而下降。在低刺激强度下(40 dB SPL)可由线性相干反射的理论解释,无法用非线性失真和液体压缩波的理论解释。但这并不表示非线性失真或液体压缩波机制不在低刺激强度下发生,只表明这二者并不是 SFOAEs 延迟的主要来源,或在外耳道中并不能探测到他们所带来的影响。在较高刺激强度下(65~70 dB SPL),SFOAEs 的延迟约为低刺激强度下的一半,这种降低与在哺乳动物耳蜗基底膜上所测量的相位非线性的结果相吻合。刺激频率在 1~4 kHz 范围内,SFOAEs 在一定刺激强度下所产生的延迟是一定的;在刺激频率为 2~4 kHz、刺激强度为 40 dB SPL 时,SFOAEs 的延迟结果略低于 Shera 等^[32]的结果。Moleti 等^[33]在 2016 年从理论和实验两方面研究了 SFOAEs 产生源的定位与刺激声和抑制声的频率之间的关系,并指出:随着抑制频率的增加,不同延迟分量之间的组成结构发生了相应的变化,逐渐倾向于产生较短的延迟分量。Berezina-Greene 等^[20,34]根据 2015 年(豚鼠的数据、仿真数据、公开发表的南美栗鼠的数据)和 2016 年^[34](豚鼠实验)的数据结果指出:SFOAEs 在低频所呈现的无法用线性相干反射解释的短的延迟可能是由 SFOAEs 非线性失真源和多个相干反射源共同作用的结果。因此提出:线性相干反射理论需要进行一定的修正以包括来自耳蜗

顶端(低频)多个产生源的共同作用。

2 刺激频率耳声发射的检测方法

虽然 SFOAEs 信号与刺激声信号在时域、频域均重叠在一起,但利用 SFOAEs 信号的非线性、双音抑制、潜伏期等特性,可对 SFOAEs 信号进行提取。2007 年,Kalluri 等^[13]概括了 SFOAEs 的 3 种常用提取方法,分别是双音抑制、非线性压缩和频谱平滑处理。为了提高 SFOAEs 的检测效率,Kalluri 等^[35]和 Chen 等^[36]分别提出了扫频音的方法来提取 SFOAEs 信号。

双音抑制是由于 SFOAEs 在时域以及频域上均与刺激声信号重叠,因此采用增加抑制声的方法减少或者去除 SFOAEs 信号,利用无抑制声情况下和有抑制声情况下两者之间存在的差异,最终提取出 SFOAEs 信号。非线性压缩是利用 SFOAEs 信号强度与刺激声信号强度的非线性增长的关系,当刺激声线性增长的时候,SFOAEs 呈现非线性增长的趋势,因此增加刺激声的强度能够减少 SFOAEs 对于总声压值的贡献。频谱平滑的方法是利用 SFOAEs 信号与刺激声信号的潜伏期不同的特点,将采集到的信号与平滑函数卷积,去除刺激声与 SFOAEs 之间产生的频谱震荡^[37]。扫频音方法^[36]是首先在频域构建两个线性扫频音 S_1 和 S_2 分别作为刺激声和抑制声,然后在较宽的频率范围内采用 3 段交错式播放刺激声和抑制声,并通过跟踪滤波器去除刺激伪迹,从而提取 SFOAEs 信号。

2.1 双音抑制

双音抑制现象是指若在刺激声之外,还存在另外一个频率与刺激声接近的抑制声的情况下,SFOAEs 信号的强度将会减小或称为被抑制;当抑制声强度足够大时,SFOAEs 信号将会消失(此时称为完全抑制)。利用这一现象,Brass 等^[38]首先在 1991 年提出了采用双音抑制的对 SFOAEs 的检测方法,并在 1993 年进行了修正^[39],其原理如图 2 所示。图 2 中自上而下的 4 行波形曲线分别代表送入耳道内的刺激声的信号,送入耳道内的抑制声信号,从耳道内采集到的混合回采声信号,最下面一行的 3 条曲线是对回采声信号进行的处理。从图 2 中可见,刺激声信号出现在连续 4 个时间段 A、B、C、D 段中。前后两段信号的相位相差 180°,而抑制声的纯音信号仅出现在 C、D 2 个时间内,并且这两段信号的相位相同。按照相同的时序能够回采到 A、B、C、D 4 段信号 S_A 、 S_B 、 S_C 、 S_D ,且回采的 4 段信号均是刺激声伪迹、抑制声伪迹、SFOAEs 信号(如果有的话)以及背景噪声的混合信号。设处理后剩余的 SFOAEs 信号 $residual$ 为式(1)。

$$residual = (S_A - S_B) - (S_C - S_D) = S_A - S_B - S_C + S_D \quad (1)$$

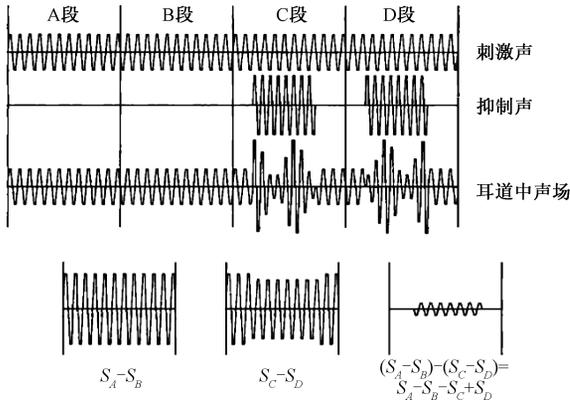


图2 采用双音抑制方法提取 SFOAEs 信号^[38]

Fig.2 Extracting SFOAEs signal with the two-tone suppression method^[38]

由于 A、B 段刺激声相位相差 180° 且刺激产生的 SFOAEs 信号频率与刺激声相同,所以 A、B 段的 SFOAEs 信号也相差 180° 相位。若先不讨论背景噪声的情况下, A 段包括正向刺激声伪迹 R_p 和正向 SFOAEs 信号 SFE ; B 段包括负向刺激声伪迹 $-R_p$ 和负向 SFOAEs 信号 $-SFE$ 。类似地,再考虑到 C、D 段抑制声信号相位相同,且抑制声的存在产生的抑制现象, C 段包括正向刺激声伪迹 R_p 、正向抑制声伪迹 R_s 和正向被抑制后剩余的 SFOAEs 信号 SFE' , D 段包括负向刺激声伪迹 $-R_p$ 、正向抑制声伪迹 R_s 和负向被抑制后剩余的 SFOAE 信号 $-SFE'$ 。那么式(1)进一步可写为式(2),结果就是 2 倍的被抑制声抑制掉的 SFOAEs 信号。

$$\begin{aligned} residual &= S_A - S_B - S_C + S_D = (R_p + SFE) - \\ &(-R_p - SFE) - (R_p + R_s + SFE') + (-R_p + R_s - SFE') = \\ &2SFE - 2SFE' \end{aligned} \quad (2)$$

理论上,这个结果仅仅是 SFOAEs 信号中被抑制掉的部分,而非 SFOAEs 信号本身。但当抑制声强度足够大,大到 C、D 两段内的 SFOAEs 信号被完全抑制,即 C、D 两段内仅存在刺激声伪迹和抑制声伪迹,那么 C-D 的结果应该为两倍的刺激声伪迹和抑制声伪迹,则式(2)的 $residual$ 就是刺激声强度下激发出的 SFOAEs 信号的 2 倍。

2.2 非线性压缩

非线性压缩^[13]检测方法是利用 SFOAEs 信号随刺激声的增大非线性增长的特性。当刺激声强度线性增长超过某一声压后, SFOAEs 强度会出现外凸非线性-饱和的增长趋势。若暂时先不讨论背景噪声,那么在耳道中采集的总声压 $P_t(L_p)$ 应该是刺激伪迹 $P_o(L_p)$ 和刺激频率耳声发射 $SFE(L_p)$ 的总和,即 $P_t(L_p) = P_o(L_p) + SFE(L_p)$ 。此时,若增大刺激声,则 $P_o(L_p)$ 线性增长至 $P_o(k \times L_p)$ 、而 $SFE(k \times L_p)$ 呈现非线性压缩增长至饱和,如图 3

所示,其中两个子图中的横、纵坐标分别代表输入声压和输出声压。这样,将高强度刺激声作用下,采集的总声压 $P_t(k \times L_p)$ 线性压缩 k 倍后与低强度下的 $P_t(L_p)$ 作差,得到式(3)。

$$\begin{aligned} P_t(L_p) - \frac{P_t(k \times L_p)}{k} &= \left[P_o(L_p) - \frac{P_o(k \times L_p)}{k} \right] + \\ &\left[SFE(L_p) - \frac{SFE(k \times L_p)}{k} \right] \end{aligned} \quad (3)$$

由于刺激声伪迹与刺激强度之间呈线性关系,因此,式(3)等号右边第 1 个方括号中线性的 P_o 部分将会抵消掉。而当刺激强度超过一定强度后, SFOAEs 成份的声强呈饱和和非线性增长,因而第 2 方括号中 SFE 将会是剩余部分。如果强度差足够大或是 k 值足够大,则式(3)的结果则可近似认为是低强度 L_p 作用下产生的刺激频率耳声发射。

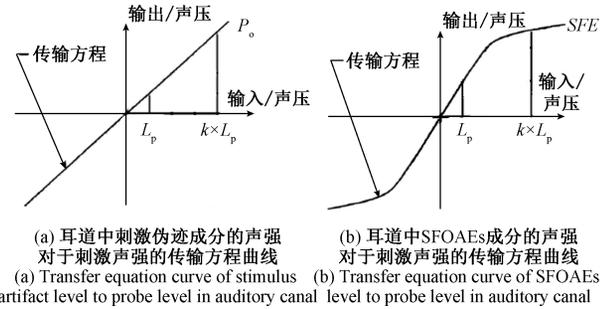


图3 非线性压缩原理^[13]

Fig.3 Principle of nonlinear compression

2.3 频谱平滑

频谱平滑利用的是 SFOAEs 信号潜伏期随刺激频率变化而变化的性质。

根据式(4),耳道内回采声 $P_{tot}(f)$ 是 SFOAEs 信号 $SFE(f)$ 与刺激声伪迹 P_o 的矢量和,其随着刺激声频率的变化, SFOAEs 信号相位与刺激声伪迹相位的差值呈现出周期性变化,如果固定刺激声的强度,在一系列连续频率下变化刺激声频率,则耳道内回采声由于刺激声伪迹与 SFOAEs 信号互相干涉,强度也呈现出周期性变化。

$$P_{tot}(f) = P_o + SFE(f) \quad (4)$$

如果在频域上利用平滑函数 $S(f)$ 对幅度谱与相位谱均进行平滑,则平滑结果就是刺激声伪迹 $P_o(f)$,就等于耳道内回采声信号 $P_{tot}(f)$ 与平滑函数 $S(f)$ 的卷积,如式(5)所示。

$$P_o(f) = P_{tot}(f) * S(f) \quad (5)$$

得到刺激声伪迹 $P_o(f)$ 之后,再通过耳道回采声与刺激声伪迹的矢量差值,就能解算出 SFOAEs 信号 $SFE(f)$ 。

2.4 扫频音法提取 SFOAEs

扫频音法提取 SFOAEs^[36] 主要思路,首先,在频域构建两个线性扫频音 S_1 和 S_2 ,分别作为探测音和抑制音,其中探测音 S_1 的频率在时长为 T 的时间内由 0.5 kHz 线性增加到 10 kHz,抑制音 S_2 的频率则始终保持在比 S_1 高 200 Hz,如图 4 所示,采用三段交错式播放刺激声,通过 2 个耳机 A、B 分别播放刺激声 S_1 和抑制声 S_2 ,播放时程序图 5 所示,并且在播放的同时由麦克风记录耳道的声响应。

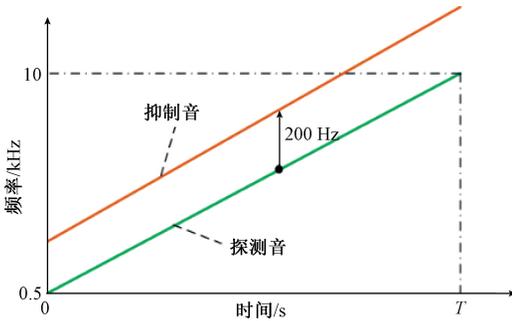


图 4 抑制音和探测音频率随时间的变化关系

Fig.4 The suppressor sound and probe sound frequency vs. time

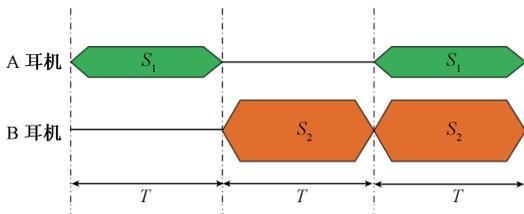


图 5 扫频音提取 SFOAEs 的三段交错式方法

Fig.5 The three-interval paradigm to extract SFOAEs based on swept-tone

随后,进行 SFOAEs 的提取。三段式刺激声对应的 3 个 T 时间段的响应分别为 p_1 、 p_2 和 p_{12} ,由于耳蜗双音抑制机理,探测音 S_1 诱发的 SFOAEs 信号几乎被抑制音 S_2 完全抑制,而抑制音 S_2 诱发的 SFOAEs 信号在很大程度上保持不变,也就是说, p_{12} 中主要包括 S_1 、 S_2 和抑制音诱发的耳声发射信号。因此 SFOAEs 余项 p 计算为式(6)。

$$p = p_1 + p_2 - p_{12} \quad (6)$$

然后,基于动态跟踪滤波器从预处理后的残差中提取 SFOAEs 信号。跟踪滤波器由一个动态零点(对应带阻滤波器)和动态极点(对应带通滤波器)构成,通过在 z 平面放置零极点实现,即探测音 S_1 的频率作为跟踪滤波器动态极点的中心频率,同时将动态零点置于抑制音 S_2 对应的中心频率处。然后,动态调整跟踪滤波器中心频

率,即可提取在每个探测音处的 SFOAEs 信号。

3 SFOAEs 的检测评估与听力损失的关系

与 TEOAEs 和 DPOAEs 相比,关于听力损失与 SFOAEs 之间关系的研究非常稀少。由于 SFOAEs 可以在中、重度听力损伤的耳蜗中被诱发出,因此,SFOAEs 这种最具有频率特异性的 OAEs 被认为具有对听力阈值进行筛查分类的潜力^[11]。Avan 等^[40]在不同频率上探讨了听力损失与 SFOAEs 之间的关系,发现听力受损的受试者在 1.5 和 2 kHz 的听力阈值与 0.75 和 1 kHz 的 SFOAEs 幅度之间分别存在着显著的相关性;而且,通常当 SFOAEs 的频率低于纯音测听的测试频率时,SFOAEs 成为纯音测听阈值的最佳预测器。因此 Avan 指出:在 TEOAEs 和 SFOAEs 的产生过程中,在耳蜗分区的多个位点缺乏频率特异性,这种观点似乎与线性相干反射理论不完全一致^[30]。Souter 等^[41]通过豚鼠和人的实验数据指出:当抑制声频率高于刺激声频率时,能诱发出更大的 SFOAEs 信号。由于耳蜗功能的恶化通常首先出现在耳蜗的蜗底(即高频端),Dewey 等^[42]2017 年采用扫频音的方法进行 SFOAEs 提取后发现:在超过标准的听力频率范围(> 8 kHz)对人耳的 SFOAEs 特性进行了研究,发现尽管 SFOAEs 在高频部分(12~15 kHz)能够被诱发出,但 SFOAEs 的幅度通常大幅度下降;在高频时 SFOAEs 幅度的急剧降低可能与耳蜗反射率的改变或耳蜗蜗底 SFOAEs 高频产生区域空间范围的缩小有关。因此 Dewey 指出:为了进一步评估高频 SFOAEs 的特性和潜在用途,可能需要使用更大的刺激强度。尽管 Ellison 等^[11]采用双音诱发模式提取 SFOAEs 信号后,利用分类决策理论,在研究 SFOAEs 与纯音测听阈值之间关系时指出:SFOAEs 是气导阈值的重要预测因子;却也同时提到:SFOAEs 似乎无法预测特定的行为阈值。但 2017 年 Dewey 等^[43]采用抑制声方法对 SFOAEs 的微观结构(幅度和相位)与行为学精细结构之间惊人的相似性的研究结果却可能预示:从更精细的角度出发,SFOAEs(幅度、相位)与行为学测试的纯音测听阈值之间存在着一定的定量联系。宫琴实验室研发了刺激频率耳声发射(SFOAEs)对听觉系统强度灵敏度和频率灵敏度的综合检测软件^[44],对以蜗性病变为主要特征的感音神经性聋,建立了 SFOAEs 信号与纯音听力阈值的定量关系;并研发了基于刺激频率耳声发射的听觉灵敏度检测系统^[45],可在 500、1 000、2 000、4 000、8 000 Hz,通过 SFOAEs 信号及相关信号对纯音听力阈值进行定量预测。

4 SFOAEs 对听觉系统频率选择特性的评估

4.1 听觉系统的频率选择特性

听觉系统的频率选择特性 (frequency selectivity, FS) 是指在广泛的刺激频带范围内, 听觉系统对某一频率成分的滤波和分辨能力^[46]。FS 很大程度上取决于耳蜗的滤波功能^[47]。在低刺激强度作用下, 耳蜗所呈现的尖锐的 FS 取决于耳蜗外毛细胞所具有的放大机制^[48-49], 外毛细胞功能的任何破坏将直接导致听觉系统频率选择特性的下降^[49-51]。人耳听觉系统 FS 的下降或破坏将造成对感知复杂语音、音乐和噪声信号能力的急剧下降^[7]; 同时, 耳蜗损伤所造成的 FS 的降低还和其他与毛细胞相关的现象 (如双音抑制^[52-53]、耳声发射^[54]) 的减少和消失有关。基底膜上某区域的毛细胞损伤、失活或缺失将直接导致与该区域相接的神经元功能的失活或退化, 从而出现耳蜗“死区”^[21], 听觉系统频率选择特性的降低或消失与该处耳蜗死区的出现有密切联系^[22-24]。耳蜗“死区”的存在导致助听器增益无效、人工耳蜗电极不能有效地电刺激听神经^[22-24]。

对人耳 FS 的评测, 目前主要采用心理物理调谐曲线 (psychophysical tuning curves, PTCs) 的方法, 但行为学 PTCs 的测试仍然是需要受试者参与的主观测试方法, 不能被应用到难以测试的人群。因此, 一些研究者一直在探索刺激频率耳声发射的抑制调谐曲线 (stimulus frequency otoacoustic emissions suppression tuning curves, SFOAE STCs) 对听觉系统的 FS 进行客观评估的潜力。

4.2 SFOAE STCs 对听觉系统的频率选择特性的评估

Kemp 等^[12] 1980 年首次预测: 刺激频率耳声发射的抑制调谐曲线 (stimulus frequency otoacoustic emissions suppression tuning curves, SFOAE STCs) 存在对听觉系统的 FS 进行客观评测的潜在可能性。但这一预言并未引起足够的重视。直至 2008 年, Keefe 等^[55] 在 24 名正常听力受试者的 SFOAE STCs 中, 发现其频率选择特性与采用切迹噪声作为掩蔽声的同步测量的行为学结果相近^[56], 表明了 SFOAE STCs 在对人耳听觉系统 FS 评估这方面与行为学结果具有一定的相似性。与此同时, Keefe 等^[55] 还测量了在不同刺激声强度情况下从 SFOAE STCs 推导出的顶点-拖尾阈值差异, 发现其随着刺激声强度的减小呈现增大的趋势, 与基底膜的非线性压缩机制相一致。顶点-拖尾阈值差异这一参数通常用来评估耳蜗增益, 能够体现耳蜗的主动机制, Keefe 等^[55] 的实验结果说明 SFOAEs 能够提供一种无创的评估耳蜗主动机制的方法。2013 年, Charaziak 等^[57] 在 10 名听力正常的受试者

中对比了低刺激声强度下的 SFOAE STCs 和 PTCs, 发现: SFOAE STCs 从整体水平上能够对 FS 进行无创评估, 但是个体差异较大。2014 年, 宫琴等^[58-59] 完成了听觉系统频率选择特性综合平台的搭建, 采集了低刺激强度 (30 dB SPL) 下 SFOAE STCs 和 PTCs, 发现两者不论是外形还是调谐特性 (Q_{10}) 方面都极其近似, 并认为 SFOAE STCs 在低刺激强度下具备替代 PTCs 进行听觉系统 FS 客观评估的能力^[58]。随后, 2015 年, 宫琴团队提取了 24 名正常听力受试者在中等刺激声强度 (50 dB SPL) 下的 SFOAE STCs 和 PTCs, 通过对比两者的特征参数, 发现 PTCs 比 SFOAE STCs 更加尖锐, 但是两者的 Q_{10} 值之间显著相关^[60]; 此外, 进行了抑制准则对 SFOAE STCs 特征的影响的研究, 研究结果表明抑制准则对于 SFOAE STCs 的调谐特性无显著影响, 但是随着抑制准则值的增大 (-3 dB 向 -10.7 dB 变化), SFOAE STCs 呈现出逐渐尖锐的微弱趋势^[61]。同年, Charaziak 等^[62] 又测量了 13 名不同程度的感音神经性耳聋受试者的 SFOAE STCs, 发现部分受试者中, 由于 SFOAEs 的噪声比较大, 无法得到合适信噪比的 SFOAE STCs; 而在部分成功测量的 SFOAE STCs 中, 其与 PTCs 仍然存在一定的差异。2016 年, 宫琴实验室为了更准确地探究 SFOAE STCs 和 PTCs 在不同实验参数下的替代关系, 在 15 名正常听力受试群体内进行了在不同刺激声强度下 SFOAE STCs 和 PTCs 的对比研究, 研究结果显示在中等刺激声强度下, SFOAE STCs 比 PTCs 更适合对听觉系统 FS 进行评估^[63]。总的来说, SFOAE STCs 虽然显示了评估人类听觉系统 FS 的潜能, 但是由于相关的研究比较少, 因此结果还具有一定的不一致性。

除了对比人耳的 SFOAE STCs 与行为学实验的调谐特性之外, 很多研究还将动物的 SFOAE STCs 与听神经的调谐曲线进行对比, 验证其与听神经的调谐特性的一致性以及其对于听觉系统 FS 评估的可能性。2003 年, Siegel 等^[64] 测量了南美栗鼠在 9 kHz 刺激声频率下的 SFOAE STCs, 该曲线呈现出了与听神经以及基底膜的调谐曲线相一致的特性, 如果将其与 Ruggero 等^[65] 在 2008 年研究的南美栗鼠的 ANF TCs 进行对比, 可以发现两者具有相似性。Cheatham 等^[66] 在 2011 年对小鼠 SFOAEs 的研究中也指出: SFOAEs 抑制调谐曲线的方法可以对“基底膜-外毛细胞-盖膜”反馈回路的灵敏度和频率选择特性进行评估, 即 SFOAE STCs 提供了内毛细胞受刺激和听觉神经兴奋前的处理信息。Charaziak 等^[67] 在 2014 年测量了南美栗鼠的 SFOAE STCs 和 CAP TCs, 发现在整体水平上, 刺激声频率大于 3 kHz 的 SFOAE STCs 与 CAP TCs 的 Q_{10} 值具有一定的关系; 但是, 刺激声频率小于 3 kHz 的 SFOAE STCs 的 Q_{10} 值远小于 CAP TCs^[67]。对于这一实验结果, Charaziak 等^[67] 认为由于较大的个体差异

性,南美栗鼠个体的 SFOAE STCs 与 CAP TCs 的调谐特性之间几乎不能进行相互预测。宫琴实验室探究了“基于声卡的 CAPs 阈值和调谐曲线的快速方法”,实现了对 CAPs 阈值和调谐曲线^[68]的快速检测。

5 结 论

SFOAEs 作为由内耳主动发出,在外耳道中记录到的单一频率的声音信号,具备客观、无创的评估耳蜗外毛细胞功能的潜能,这一功能已得到很多研究的证实。SFOAEs 的频率特异性,推进了其进入临床的步伐。结合目前的研究进展和国内外研究趋势,SFOAEs 的相关研究可以从多个方面进行更深入的探究,如 SFOAEs 的产生机制的研究,为临床应用提供理论基础;SFOAEs 的快速检测算法,为推进 SFOAE 进入临床奠定基础;SFOAEs 对频率选择特性的评估;SFOAEs 对听力损伤的定量评估以及结合 SFOAE STCs,综合评估听觉系统从耳蜗、听神经、听觉中枢等层面的频率选择能力。相信 SFOAEs 领域中这些极具前瞻性的研究工作,将会推动听力学的进一步发展。

参考文献

- [1] KEMP D T. Otoacoustic emissions: The basics, the science and the future potential [J]. *Otoacoustic Emissions: Clinical Applications*, 2007: 7-42.
- [2] PROBST R, LONSBURY-MARTIN B L, MARTIN G K. A review of otoacoustic emissions [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1991, 89 (5): 2027-2067.
- [3] BRONWNELL W E. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions [J]. *Ear Hear*, 1990, 11 (2): 82-92.
- [4] KIM D O. Active and nonlinear cochlear biomechanics and the role of outer-hair-cell subsystem in the mammalian auditory system [J]. *Hearing Research*, 1986, 22(1): 105-114.
- [5] KOSSL M, VATER M. Consequences of outer hair cell damage for otoacoustic emissions and audio-vocal feedback in the mustached bat [J]. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 2000, 1(4): 300-314.
- [6] SUBRAMANIAM M, SALVI R J, SPONGR V P, et al. Changes in distortion product otoacoustic emissions and outer hair cells following interrupted noise exposures [J]. *Hearing Research*, 1994, 74(1-2): 204-216.
- [7] MOORE B C J. Cochlear hearing loss: Physiological,

psychological and technical Issues [M]. 2nd ed. Hoboken: John Wiley, 2007.

- [8] PICKLES J O. An introduction to the physiology of hearing [M]. Salt Lake City: Academic Press, 1988.
- [9] PENNER M J, ZHANG T. Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in adults revisited [J]. *Hearing Research*, 1997, 103(1-2): 28-34.
- [10] BURNS E M, AREHART K H, CAMPBELL S L. Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in neonates [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 1992, 91(3): 1571-1575.
- [11] ELLISON J C, KEEFE D H. Audiometric predictions using stimulus-frequency otoacoustic emissions and middle ear measurements [J]. *Ear Hear*, 2005, 26(5): 487-503.
- [12] KEMP D T, CHUM R A. Observations on the generator mechanism of stimulus frequency acoustic emissions — Two tone suppression [M]. Delft: Delft University Press, 1980.
- [13] KALLURI R, SHERA C A. Comparing stimulus-frequency otoacoustic emissions measured by compression, suppression, and spectral smoothing [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2007, 122(6): 3562-3575.
- [14] SCHAIRER K S, ELLISON J C, FITZPATRICK D, et al. Use of stimulus-frequency otoacoustic emission latency and level to investigate cochlear mechanics in human ears [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2006, 120(2): 901-914.
- [15] GOODMAN S S, WITHNELL R H, SHERA C A. The origin of SFOAE microstructure in the guinea pig [J]. *Hearing Research*, 2003, 183(1-2): 7-17.
- [16] DUNCKLEY K, SIEGEL J H. OAE Evoked with low-level tone pips and continuous tones have similar spectra [C]. *The American Auditory Society Scientific & Technical Meeting*, 2010: 452-456
- [17] BENTSEN T, HARTE J M, DAU T. Human cochlear tuning estimates from stimulus-frequency otoacoustic emissions [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2011, 129(6): 3797-3807.
- [18] SHERA C A, GUINAN J J. Stimulus-frequency-emission group delay: A test of coherent reflection filtering and a window on cochlear tuning [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2003, 113(5): 2762-2772.

- [19] KEMP D T. The evoked cochlear mechanical response and the auditory microstructure: evidence for a new element in cochlear mechanics [J]. Scandinavian Audiology Supplementum, 1979(9):35-47.
- [20] BEREAINA-GREENE M A, GUINAN J J. Stimulus frequency otoacoustic emission delays and generating mechanisms in guinea pigs, chinchillas, and simulations [J]. Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2015,16(6): 679-694.
- [21] MOORE B C J. Testing for cochlear dead regions: Audiometer implementation of the TEN (HL) test [J]. Hearing Review, 2010(17): 10-16,48.
- [22] HORNSBY B W Y, DUNDAS J A. Factors affecting outcomes on the TEN (SPL) test in adults with hearing loss [J].Journal of the American Academy of Audiology, 2009,20(4): 251-263.
- [23] MOORE B C J, HUSS M, VICKERS D A, et al. A test for diagnosis of dead regions in the cochlea [J]. British Journal of Audiology, 2000, 34(4): 205-224.
- [24] VINARY B, MOORE B C J. Speech recognition as a function of high-pass filter cutoff frequency or people with and without low-frequency cochlear dead region [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 2007, 122(1): 542-553.
- [25] SHERA C A, ZWEIG G. Order from Chaos: Resolving the paradox of periodicity in evoked otoacoustic emissions [M]. Singapore: World Scientific,1993.
- [26] ZWEIG G, SHERA C A. The origin of periodicity in the spectrum of evoked otoacoustic emissions [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1995, 98 (4): 2018-2047.
- [27] SIEGEL J H, CERKA A J, RECIO-SPINOSO A, et al. Delays of stimulus-frequency otoacoustic emissions and cochlear vibrations contradict the theory of coherent reflection filtering [J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 2005, 118 (4): 2434.
- [28] REN T. Reverse propagation of sound in the gerbil cochlea [J]. Nature Neuroscience, 2004(7): 333-334.
- [29] BRASS D, KEMP D T. Suppression of stimulus frequency otoacoustic emissions [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1993, 93(2): 920-939.
- [30] SHERA C A, GUINAN J J. Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: A taxonomy for mammalian OAEs [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1999, 105(2): 782-798.
- [31] DREISBACH L E, SIEGEL J H, CHEN W. Stimulus-frequency otoacoustic emissions measured at low-and high-frequencies in untrained human subjects [C]. Abstracts of the Twenty-First Annual Midwinter Research Meeting of the Association for Research in Otolaryngology, 1998: 349-349.
- [32] SHERA C A, GUINAN JR J J, OXENHAM A J. Revised estimates of human cochlear tuning from otoacoustic and behavioral measurements [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 2002, 99(5): 3318-3323.
- [33] MOLETI A, SISTO R. Localization of the reflection sources of stimulus-frequency otoacoustic emissions [J]. Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2016, 17(5): 393-401.
- [34] BEREZINA-GREENE M A, GUINAN JR J J. Time-frequency analysis of stimulus frequency otoacoustic emissions and their changes with efferent stimulation in guinea pigs [C]. AIP Conference Proceedings, 2016, 1703(1): 09000.
- [35] KALLURI, R, SHERA, C A. Measuring stimulus-frequency otoacoustic emissions using swept tones [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 2013, 134 (1): 356-368.
- [36] CHEN SH X, DEND J, BIAN L, et al. Stimulus frequency otoacoustic emissions evoked by swept tones [J].Hearing Research, 2013, 306(12): 104-114.
- [37] SHERA C A, ZWEIG G. Noninvasive measurement of the cochlear traveling - wave ratio [J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 1993, 93 (6): 3333-3352.
- [38] BRASS D, KEMP D T. Time-domain observation of otoacoustic emissions during constant tone stimulation [J]. The Journal of the Acoustical Society of America, 1991, 90(5): 2415-2427.
- [39] BRASS D, KEMP D T. Suppression of stimulus frequency otoacoustic emissions [J]. Journal of the Acoustical Society of America, 1993, 93(2): 920-939.
- [40] AVAN P, BONFILS P, LOTH D, NARCY PH. Trotoux J. Quantitative assessment of human cochlear function by evoked otoacoustic emissions [J]. Hearing Research, 1991, 52(1):99-112.
- [41] SOUTER M. Stimulus frequency otoacoustic emissions

- from guinea pig and human subjects [J]. *Hearing Research*, 1995, 90(1-2):1-11.
- [42] DEWEY J B, DHAR S. Profiles of stimulus-frequency otoacoustic emissions from 0.5 to 20 kHz in humans [J]. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 2017, 18(1):89-110.
- [43] DEWEY J B, DHAR S. A common microstructure in behavioral hearing thresholds and stimulus-frequency otoacoustic emissions [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2017, 142(5):3069-3083.
- [44] 宫琴. 基于刺激频率耳声发射的听觉灵敏度检测系统:CN201810025486.2 [P]. 2018-06-29.
GONG Q. Auditory sensitivity detection system based on stimulus-frequency otoacoustic emission: CN201810025486.2 [P]. 2018-06-29.
- [45] 宫琴. 听力阈值和/或听力状态检测系统及方法: CN201911405753.X [P]. 2019-12-31.
GONG Q. Detection system and method of hearing threshold and/or hearing status: CN201911405753.X [P]. 2019-12-31.
- [46] MOORE B C J. *Frequency Selectivity, Masking, and the Critical Band* [M]. Boston: Academic Press. 2004.
- [47] EVANS E F. Latest comparisons between physiological and behavioural frequency selectivity [J]. *British Journal of Audiology*, 2001: 382-387.
- [48] DALLOS P, WU X, CHEATHAM M A, et al. Prestin-based outer hair cell motility is necessary for mammalian cochlear amplification [J]. *Neuron*, 2008, 58(3):333-339.
- [49] RUGGERO M A, RICH N C. Furosemide alters organ of corti mechanics: evidence for feedback of outer hair cells upon the basilar membrane [J]. *Journal of Neuroscience*, 1991, 11(4):1057-1067.
- [50] EVANS E F, HARRISON R V. Proceedings: Correlation between cochlear outer hair cell damage and deterioration of cochlear nerve tuning properties in the guinea-pig [J]. *Journal of Physiology*, 1976, 256(1):43-44.
- [51] FLORENTINE M, BUUS S, SCHARF B, et al. Frequency selectivity in normally-hearing and hearing-impaired observers [J]. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 1980, 23(3):646-669.
- [52] DALLOS P, HARRIS D M, RELKIN E, et al. Two-tone suppression and intermodulation distortion in the cochlea: Effects of outer hair cell lesions [C]. 5th International Symposium on Hearing, Delft, The Netherlands, 1980: 242-249.
- [53] RUGGERO M A, ROBLES L, RICH N C. Two-tone suppression in the basilar membrane of the cochlea: Mechanical basis of auditory-nerve rate suppression [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1992, 68(4):1087-1099.
- [54] MARTIN G K, OHLMS L A, FRANKLIN D J, et al. Distortion product emissions in humans. III. Influence of sensorineural hearing loss [J]. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 1990, 47(5):30-42.
- [55] KEEFE D H, ELLISON J C, FITZPATRICK D F, et al. Two-tone suppression of stimulus frequency otoacoustic emissions [J]. *Journal of the Acoustical Society of America*, 2008(123):1479-1494.
- [56] GLASBERG B R, MOORE B C. Derivation of auditory filter shapes from notched-noise data [J]. *Hearing Research*, 1990, 47(1-2):103-138.
- [57] CHARAZIAK K K, SOUZA P, SIEGEL J H. Stimulus-frequency otoacoustic emission suppression tuning in humans: comparison to behavioral tuning [J]. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 2013, 14(6):843-862.
- [58] GONG Q, WANY Y, XIAN M. An objective assessment method for frequency selectivity of the human auditory system [J]. *BioMedical Engineering OnLine*, 2014, 13:171.
- [59] 宫琴, 王瑶, 先梦, 等. 一种刺激频率耳声发射调谐曲线检测及校准系统: CN102892069A [P]. 2013-01-23.
GONG Q, WANG Y, XIAN M, et al. A detection and calibration system for tuning curve of stimulus frequency otoacoustic emissions: CN102892069A [P]. 2013-01-23.
- [60] WANG Y, GONG Q, ZHANG T. Relationship between the tuning characteristics of stimulus frequency otoacoustic emissions and behavioral tests at moderate levels [C]. Springer International Publishing, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-19387-8_265. 1088-1091.
- [61] 王瑶, 宫琴. 抑制准则值对刺激频率耳声发射抑制调谐曲线调谐特性的影响 [J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2015, 55(1):128-133.
WANG Y, GONG Q. Effect of suppression criterion on the tuning characteristics of stimulus frequency otoacoustic emission suppression tuning curves [J]. *Journal of Tsinghua University (Science & Technology)*, 2015, 55(1):128-133.

- [62] CHARAZIAK K K, SOUZA P E, SIEGEL J H. Exploration of stimulus-frequency otoacoustic emission suppression tuning in hearing-impaired listeners [J]. *International Journal of Audiology*, 2015, 54(2): 96-105.
- [63] WANG Y, GONG Q, ZHANG T. The influence of probe level on the tuning of stimulus frequency otoacoustic emissions and behavioral test in human [J]. *Biomedical Engineering Online*, 2016, 15(1): 51.
- [64] SIEGEL J H, TEMCHIN A N, RUGGERO M A. Empirical estimates of the spatial origin of stimulus-frequency otoacoustic emissions [J]. *Assoc. Res. Otolaryngol Abstr*, 2003(26): 172.
- [65] TEMCHIN A N, RICH N C, RUGGERO M A. Threshold tuning curves of chinchilla auditory-nerve fibers. I. Dependence on characteristic frequency and relation to the magnitudes of cochlear vibrations [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2008(100): 2889-2898.
- [66] CHEATHAM M A, KATZ E D, CHARAZIAK K, et al. Using Stimulus frequency emissions to characterize cochlear function in mice [C]. *AIP Conference Proceedings*, 2011, 1403(1): 1403(1): 383-388.
- [67] CHARAZIAK K K, SIEGEL J H. Estimating cochlear frequency selectivity with stimulus-frequency otoacoustic emissions in chinchillas [J]. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 2014(15): 883-896.
- [68] 宫琴, 张硕越. 基于声卡的 CAPs 阈值和调谐曲线的快速方法 [J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2015, 55(9): 1036-1044.
- GONG Q, ZHANG SH Y. Fast CAPs threshold and tuning curves based on a sound card detection system [J]. *Journal of Tsinghua University (Science & Technology)*, 2015, 55(9): 1036-1044.

作者简介



宫琴(通信作者), 1991年于清华大学获得双学士学位, 1994年于北京航空航天大学获得硕士学位, 2001年于清华大学获得博士学位, 现为清华大学博士生导师, 上海大学兼职教授、博士生导师, 主要研究方向为听觉系统的检测康复和听觉认知工程的研究。

E-mail: gongqin@mail.tsinghua.edu.cn

Gong Qin (Corresponding author) received double B. Sc. degree from Tsinghua University in 1991, M. Sc. degree from Beijing University of Aeronautics and Astronautics in 1994 and Ph. D. degree from Tsinghua University in 2001, respectively. She is a Ph. D. student supervisor in Tsinghua University, a part-time professor and Ph. D. student supervisor in Shanghai University. Her main research interest is auditory system, focusing on the detection and rehabilitation of auditory system, and auditory cognitive engineering.