

DOI: 10.16066/j.1672-7002.2015.01.007

论 著

感音神经性听力损失与听神经病谱系障碍患者频率选择特异性研究

王硕, 董瑞娟, 王媛, 刘冬鑫, 陈静, 吴燕君

首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科, 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学), 北京市耳鼻咽喉科研究所, 北京 100730

[摘要] **目的** 评价感音神经性听力损失患者(耳蜗病变)与听神经病谱系障碍患者听觉系统的频率选择特异性, 对比说明不同类型听力损失对听觉系统频率选择特异性的影响。**方法** 使用测量心理物理调谐曲线(psychophysical tuning curve, PTC)的方法评价频率选择特异性, 即当存在一个纯音信号, 其频率和强度保持不变, 加入另一个窄带噪声, 噪声的中心频率和强度均发生变化, 通过改变噪声的中心频率与强度掩蔽纯音信号, 由此获得的窄带噪声中心频率与其强度的关系曲线。PTC越窄, 尖部越尖锐说明频率选择特异性越好, 使用测试频率与PTC曲线最小强度上10 dB的曲线宽度的比值($Q_{10\text{ dB}}$)评价PTC曲线的尖锐程度。选取听力正常受试者11名, 感音神经性听力损失受试者14例, 听神经病谱系障碍患者17例, 测量3个组受试者双耳在500 Hz和1000 Hz处的心理物理调谐曲线。**结果** 听力正常受试者平均 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果为 3.4 ± 0.9 , 感音神经性听力损失受试者平均 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果为 1.8 ± 0.4 , 听神经病谱系障碍受试者平均 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果为 3.5 ± 1.0 。听神经病谱系障碍患者组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果与听力正常组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果间无显著性差异($P > 0.05$), 而感音神经性听力损失组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果与听力正常组($F=34.90$, $P < 0.001$)和听神经病谱系障碍组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果间均存在显著性差异($F=31.09$, $P < 0.001$)。**结论** 耳蜗病变会导致频率选择特异性障碍, 而听神经病谱系障碍患者听觉系统的频率选择特异性可能基本正常。

[关键词] 听觉丧失, 感音神经性; 频率选择特异性; 心理物理调谐曲线; 听神经病谱系障碍

Frequency selectivity in sensorineural hearing-impaired and auditory neuropathy spectrum disorder

WANG Shuo, DONG Ruijuan, WANG Yuan, LIU Dongxin, CHEN Jing, WU Yanjun

Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Key Laboratory of Otolaryngology Head and Neck Surgery (Capital Medical University) Ministry of Education, Beijing

Institute of Otolaryngology, Beijing, 100730, China

Corresponding author: WANG Shuo (Email: shannonwsh@aliyun.com)

[ABSTRACT] **OBJECTIVE** This study was aimed at investigating the ability of frequency selectivity in listeners with sensorineural hearing impairment and auditory neuropathy spectrum disorder, in order to illustrate the effect of different hearing-impaired categories on frequency resolution of the auditory system. **METHODS** The psychophysical tuning curves (PTCs) were measured to evaluate the frequency selectivity for subjects using a fast sweeping PTC program developed by University of Cambridge. The sharper the PTC, the better the frequency selectivity of the auditory system. The values of $Q_{10\text{ dB}}$ was used to assess the sharpness of the PTC. The value of $Q_{10\text{ dB}}$ is the signal frequency divided by the PTC bandwidth at the point 10 dB above the minimum level. Three groups of subjects were recruited in this study, including 11 subjects with normal hearing, 14 subjects with sensorineural hearing impairment, and 17 subjects with auditory neuropathy spectrum disorder. Psychophysical tuning curves were tested for all subjects at 500 Hz and 1000 Hz in both ears. **RESULTS** The values of $Q_{10\text{ dB}}$ for subjects with normal hearing, sensorineural hearing impairment, and auditory neuropathy spectrum disorder were 3.4 ± 0.9 , 1.8 ± 0.4 , and 3.5 ± 1.0 , respectively. Significant differences of $Q_{10\text{ dB}}$ values were found to be between normal-hearing and sensorineural hearing-impaired subjects ($F=34.90$, $P < 0.001$) and between subjects with auditory neuropathy spectrum disorder and with sensorineural hearing impairment ($F=31.09$, $P < 0.001$), while no significant difference was present between subjects with normal hearing and with auditory neuropathy spectrum disorder ($P > 0.05$). **CONCLUSION** Listeners with sensorineural hearing impairment had impaired frequency

基金项目: 国家自然科学基金(81200754); 2012北京市科技新星计划(Z121107002512033); 北京市自然科学基金面上项目(7122034); 首都卫生发展科研专项基金(首发2011-1017-04)和首都医科大学基础-临床科研合作基金(12JL46)联合资助

第一作者简介及通讯: 王硕, 女, 北京人, 医学博士, 副研究员, 主要从事听力学与言语感知科学的临床和科研工作。

Email: shannonwsh@aliyun.com

selectivity of the auditory system, while listeners with auditory neuropathy spectrum disorder had good frequency selectivity of the auditory system.

[Key words] Hearing Loss, Sensorineural; frequency selectivity; psychophysical tuning curve; auditory neuropathy spectrum disorder

频率选择特异性 (frequency selectivity) 是听觉系统区分声音频率信息的能力, 又称频率分辨能力 (frequency resolution)。测量心理物理调谐曲线 (psychophysical tuning curve, PTC) 是评价耳蜗频率选择特异性的方法之一, 调谐曲线宽度越窄说明频率选择特异性越好^[1, 2]。针对听力损失人群频率选择特异性的研究起自于20世纪70年代^[3-12]。研究发现, 感音性听力损失患者耳蜗部位受损, PTC变宽, 直接导致频率选择特异性降低, 即分辨频率信息的能力出现障碍^[3-7]。本研究将使用测量PTC的方法分别评价感音神经性听力损失患者 (耳蜗病变) 与听神经病谱系障碍患者的耳蜗频率选择特异性, 对比说明不同类型听力损失频率选择特异性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象。听力正常受试者11名, 男5名, 女6名, 年龄20~44岁, 平均26.4岁, 各频率纯音听阈小于15 dB HL, 无既往耳科疾病史。感音神经性听力损失受试者14例, 男5例, 女9例, 年龄18~45岁, 平均28.6岁; 鼓室图A型, 11例受试者镫骨肌反射阈值正常 (<95 dB), 3例受试者阈值在105 dB未引出镫骨肌反射; 所有受试者未引出畸变耳声发射, 双耳听觉脑干反应在80~90 dB nHL刺激声强度下 (气导耳机) 均记录到I~V波。双耳听力损失基本对称, 无骨气导差, 双耳0.25~4.00 kHz平均气导纯音听阈 (图1A)。听神经病谱系障碍受试者17例, 男8例, 女9例, 年龄18~37岁, 平均26.5岁。他们均引出畸变耳声发射, 未记录到镫骨肌反射阈值, 听觉脑干反应在103 dB nHL刺激声强度下无反应波形。鼓室图A型, 双耳听力损失基本对称, 无骨气导差, 双耳0.25~4.00 kHz气导纯音听阈 (图1B)。

本研究获得首都医科大学附属北京同仁医院伦理道德委员会批准, 所有受试者均同意参与本次研究。

1.2 测试方法。测试方法基于听觉掩蔽现象, 即一种声音的听阈可以由于另一种声音的存在而升高, 那么当存在一个纯音信号, 其频率和强度保持不变, 加入另一个窄带噪声, 噪声的中心频率和强度均可以发生变化, 只有当噪声的中心频率接近或等于纯音信号的频率时, 才能以最小的给声强度掩蔽掉纯音信号, 由此获得的窄带噪声中心频率与其强度的关系, 即为PTC。本研究使用

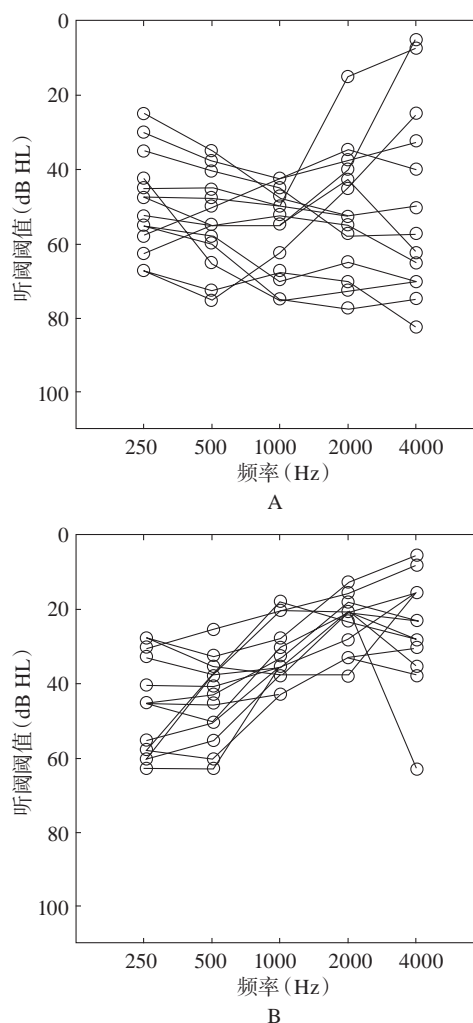


图1 0.25~4 kHz气导纯音听阈。A 感音神经性听力损失受试者, B 听神经病谱系障碍受试者

快速扫频PTC测量软件 (sweep-PTC, SWPTC)^[11, 12], 具体方法为使用阈上15 dB SL持续给出测试纯音信号, 确保受试者可以听到信号音, 要求受试者只要听到纯音信号就按下空格键, 并保持按下状态; 当按下空格键时, 在同侧耳加入一个带宽为20 Hz窄带噪声, 其初始中心频率小于纯音信号频率, 且初始噪声强度小于纯音信号强度40 dB, 伴随空格键的按下状态, 噪声的给声强度以1 dB/s的速度逐渐增大, 直到噪声掩蔽掉纯音信号, 受试者听不到纯音信号时将空格键放开; 只要空格键不再被按下, 噪声强度开始以1 dB/s的速度逐渐降低, 直到纯音信号再次被听到, 受试者重复以上动作。噪声在整个测试过程中改变其中心频率, 如果纯音信号是1000 Hz,

那么窄带噪声的中心频率从500 Hz扫频到1500 Hz, 因此最终获得窄带噪声的中心频率与其给声强度的关系曲线, 即为该纯音频率下PTC。PTC宽窄程度可以量化为一个数值, 称为 $Q_{10\text{ dB}}$, 即测试频率除以PTC曲线最小强度上10 dB的曲线宽度。 $Q_{10\text{ dB}}$ 数值越大, 说明PTC越窄, 该频率处的频率选择特异性越好。测试软件根据此算法, 可以在测试结束后计算出 $Q_{10\text{ dB}}$ 值, 如果获得的曲线不满足其计算要求, 如未记录到最低给声强度等, 软件显示不能估测 $Q_{10\text{ dB}}$ 值。

1.3 测试步骤。由于听神经病谱系障碍患者多呈低频听力下降型听力图, 因此本研究中分别测试受试者左右耳500 Hz与1000 Hz处的PTC。首先进行纯音听力测试, 以确定纯音信号的给声强度。测试电脑经过转换接口直接与MADSEN TDH-50P耳机相连, 测试软件本身自带校准功能, 即根据给声强度与电脑声音输出的电压值, 经过计算对给声强度进行校准。测试时单耳给声, 左右耳以及两个测试频率的测试顺序在受试者间循环排列。在正式测试前, 以2000 Hz为测试频率进行练习, 保证受试者熟悉测试过程。一耳一个频率的PTC测量时间, 约为4 min, 整个测试约需30 min。

1.4 统计学方法。本研究使用SPSS 16.0对测试结果进行分析, 比较3个组受试者 $Q_{10\text{ dB}}$ 数值是否存在显著性差异。

2 结果

2.1 3个组受试者PTC记录情况。听力正常受试者均可记录到PTC, 估测出 $Q_{10\text{ dB}}$ 数值(图2A)。2例感音神经性听力损失受试者(共14例)均记录到PTC, 并估测出 $Q_{10\text{ dB}}$ 数值, 占14.3%(图2B); 5例感音神经性听力损失受试者可至少记录到一侧耳一个频率下的PTC, 占35.8%; 7例感音神经性听力损失受试者双耳500 Hz和1000 Hz均未记录到PTC, 占50%。10例听神经病谱系障碍受试者(共17例)均记录到PTC曲线, 并估测出 $Q_{10\text{ dB}}$ 数值, 占58.8%(图2C); 7例听神经病谱系障碍受试者在1000 Hz处均记录到PTC曲线, 但未记录到500 Hz频率处PTC, 占41.2%。

2.2 3个组受试者 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果。由于500 Hz与1000 Hz处PTC的 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果无显著性差异($P>0.05$), 因此将3个组受试者500 Hz与1000 Hz频率处 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果统一描述(图3)。听力正常受试者平均 $Q_{10\text{ dB}}$ 为 3.4 ± 0.9 , 感音神经性听力损失受试者平均 $Q_{10\text{ dB}}$ 为 1.8 ± 0.4 , 听神经病谱系障碍受试者平均 $Q_{10\text{ dB}}$ 为 3.5 ± 1.0 。

2.3 3个组受试者 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果间差异分析。单因素方差分析显示, 3个组受试者 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果间存在显著性差异($F=16.810, P<0.001$)。两两比较发现, 听神经病谱系障碍患者组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果与听力正常组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果间无显著

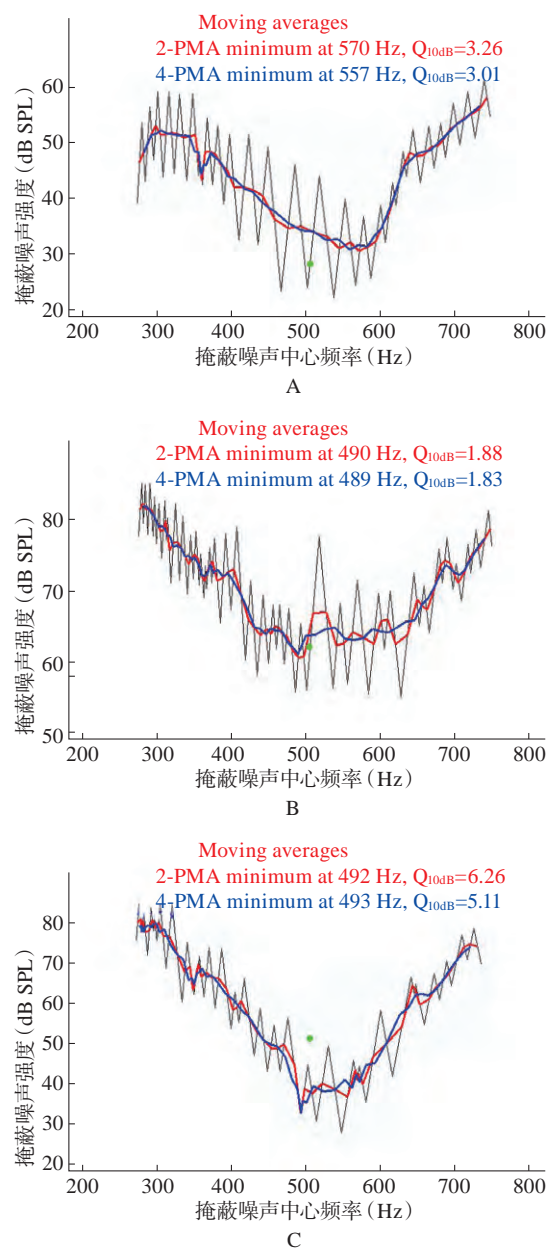


图2 3个组受试者在500 Hz频率处的PTC。A 听力正常受试者, B 感音神经性听力损失受试者, C 听神经病谱系障碍受试者

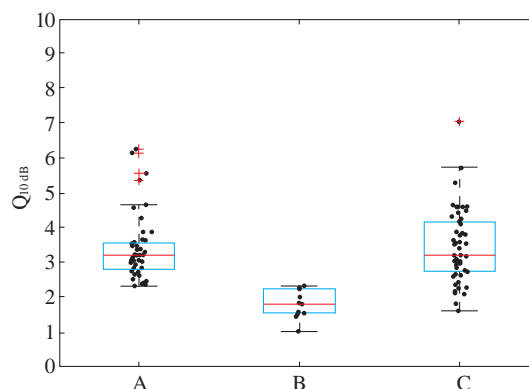


图3 3个组受试者双耳500 Hz和1000 Hz处PTC的 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果。A 听力正常组, B 感音神经性听力损失组, C 听神经病谱系障碍组

性差异 ($P>0.05$), 而感音神经性听力损失组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果与听力正常组 ($F=34.90$, $P<0.001$) 和听神经病谱系障碍组 $Q_{10\text{ dB}}$ 结果间均存在显著性差异 ($F=31.09$, $P<0.001$)。

3 讨论

频率选择特异性是听觉系统的一个重要特性, 其正常与否主要取决于耳蜗基底膜上的滤波特性, 也就是在心理物理实验中经常提及的听觉滤波器 (auditory filter)^[13]。正常耳蜗基底膜上的结构如同一个一个滤波器排列而成, 每一个滤波器对其中心频率具有频率选择特异性, 如果耳蜗毛细胞受损, 通常会导致听觉系统对声音强度的敏感性以及频率选择特异性出现障碍, 因此对于频率选择特异性的测试可以作为临床诊断工具之一, 同时也是评价听觉系统基本特性的科研方法。测量 PTC 是评价耳蜗频率选择特异性的方法之一。Moore^[14] 报道听力正常人 PTC 尖部对应的频率与测试信号频率最接近, 曲线宽度较窄, 曲线的斜率较陡, 也就是说只有在掩蔽频率等于或接近信号频率处所需掩蔽能量最少, 当掩蔽频率错过信号频率时, 很快就需要较大能量才能把信号频率掩蔽掉, 说明耳蜗该频率处的频率选择特异性好。感音性听力损失患者通常外毛细胞最先受损, 当听力损失程度加重, 内外毛细胞会同时受损。研究显示感音性听力损失会导致 PTC 变宽, 或者测量不到曲线尖部, 说明该频率处的听觉滤波器不再对其中心频率具有敏感性, 中心频率附近较宽范围的频率信息均可从该滤波器通过, 表明耳蜗该部位的频率选择特异性出现障碍^[12-4]。目前, 针对听神经病谱系障碍患者开展的耳蜗频率选择特异性的研究较少。听神经病谱系障碍诊断标准主要为耳声发射正常, 耳蜗蜗音电位引出, 而 ABR 消失, 说明听神经病谱系障碍患者耳蜗外毛细胞功能正常, 因此推论听神经病谱系障碍患者耳蜗频率选择特异性应该正常。Kluk 和 Moore^[5] 在 2007 年测量 8 例听力轻度到中度损失的听神经病谱系障碍患者 1000 Hz 和 4000 Hz 处的 PTC, 尽管测得的听神经病谱系障碍患者

在 1000 Hz 和 4000 Hz 处 $Q_{10\text{ dB}}$ 值分别为 1.4 和 3.1, 小于他们在 2004 年获得的听力正常人在 1000 Hz 和 4000 Hz 处的 $Q_{10\text{ dB}}$ 值 (2.6 和 4.9), 他们认为这是由于 2007 年研究中使用了更大强度的信号和掩蔽噪声, 导致 PTC 略宽, 并不是由于听神经病谱系障碍患者本身耳蜗频率选择特异性的变化。因此, Kluk 和 Moore 认为 PTC 显示听神经病谱系障碍患者具有正常的耳蜗毛细胞功能。

传统测量 PTC 较为费时, 基于前期研究基础, Sek 和 Moore^[11] 报道一个快速扫频测量 PTC 的方法, 大大缩短了测试时间, 并能够自动获得 $Q_{10\text{ dB}}$ 值。本研究借鉴此方法, 对听力正常人、感音神经性听力损失患者和听神经病谱系障碍患者的耳蜗频率选择特异性进行研究。结果显示一半感音神经性听力损失患者 PTC 均不能估测出 $Q_{10\text{ dB}}$ 值, 表明他们的 PTC 宽度过大或未能测量出 PTC 宽度; 而即便测得的 $Q_{10\text{ dB}}$ 值也显著小于听力正常和听神经病谱系障碍受试者的 $Q_{10\text{ dB}}$ 值, 说明感音神经性听力损失患者的耳蜗频率选择特异性受损, 这与前期研究结果相一致。此外, 本研究还测试 17 例听神经病谱系障碍患者的 PTC, 除 7 例受试者在 500 Hz 处未能测出 $Q_{10\text{ dB}}$ 值外, 其余均获得 PTC, 且 $Q_{10\text{ dB}}$ 值与听力正常受试者相似, 这也与 Kluk 和 Moore^[5] 研究结果基本一致, 即听神经病谱系障碍者的耳蜗频率选择特异性基本正常。分析上述 7 例听神经病谱系障碍患者在 500 Hz 听阈为 55~65 dB HL, 纯音信号在阈上 15 dB 给出, 确保受试者可以听到, 而 Kluk 和 Moore^[5] 提出听神经病谱系障碍患者可能需要更大噪声强度才能掩蔽掉纯音信号。因此, 噪声强度已经达到最大给声强度, 或受试者已经感觉到不舒适, 仍未能记录到 PTC。

总之, PTC 可以有效评价听觉系统的频率选择特异性, 耳蜗病变会导致频率选择特异性障碍, 而听神经病谱系障碍患者听觉系统的频率选择特异性可能基本正常。此外, 国外有个别研究还使用测量 PTC 的方法评价耳蜗内毛细胞是否受损, 这也是我们今后的科研范畴^[6, 15]。

参考文献

- [1] Pickle JO. An introduction to the physiology of hearing. 4th Ed, London, Emerald Group Publishing, 2012: 258-270.
- [2] Kluk K, Moore BC. Factors affecting psychophysical tuning curves for hearing-impaired subjects. *Hear Res*, 2005, 200: 115-131.
- [3] Florentine M, Houtsma AJ. Tuning curves and pitch matches in a listener with a unilateral, low-frequency hearing loss. *J Acoust Soc Am*, 1983, 73: 961-965.
- [4] Glasberg BR, Moore BC. Auditory filter shapes in subjects with unilateral and bilateral cochlear impairments. *J Acoust Soc Am*, 1986, 79: 1020-1033.
- [5] Kluk K, Moore BC. Factors affecting psychophysical tuning curves for normally hearing subjects. *Hear Res*, 2004, 194: 118-134.
- [6] Moore BC, Alcántara JI. The use of psychophysical tuning curves to explore dead regions in the cochlea. *Ear Hear*, 2001, 22: 268-278.
- [7] Moore BCJ. Frequency selectivity in hearing. London:

- Academic Press, 1986: 309-371.
- [8] Vinay, Moore BC. Ten (HL) -test results and psychophysical tuning curves for subjects with auditory neuropathy. *Int J Audiol*, 2007, 46: 39-46.
- [9] Moore BC, Glasberg BR, Stone MA. New version of the TEN test with calibrations in dB HL. *Ear Hear*, 2004, 25: 478-487.
- [10] Sek A, Alcántara J, Moore BC, et al. Development of a fast method for determining psychophysical tuning curves. *Int J Audiol*, 2005, 44: 408-420.
- [11] Sek A, Moore BC. Implementation of a fast method for measuring psychophysical tuning curves. *Int J Audiol*, 2011, 50: 237-242.
- [12] Shabana M, Moore BC, el-Khosht M, et al. Fast psychophysical tuning curves of the cochlea in normal hearing individuals. *Advanced Arab Academy of Audiolo Vestibulgy Journal*, 2014, 1: 12-17.
- [13] Moore BC. *An Introduction to the Psychology of Hearing*. 5th Ed. San Diego: Academic Press, 2003: 103-109.
- [14] Moore BC. Psychophysical tuning curves measured in simultaneous and forward masking. *J Acoust Soc Am*, 1978, 63: 524-532.
- [15] Warnaar B, Jepsen ML, Dreschler WA. Simulating psychophysical tuning curves in listeners with dead regions. *Int J Audiol*, 2013, 52: 533-544.

(收稿日期: 2014-08-22)

编辑 沈懿

消息

2015年本刊直接使用缩略语的医学词汇

为节约版面,本刊自2015年对一些临床医师比较熟悉的常用词汇作如下规定。以下词汇在正文中(摘要除外)首次出现时给出中文全称和英文缩略语即可,不再要求给出英文全称,再次出现时应直接使用缩略语。

- 听性脑干反应 (auditory brainstem responses, ABR)
- 耳蜗微音器电位 (cochlear microphonics, CM)
- 耳声发射 (otoacoustic emission, OAE)
- 畸变产物耳声发射 (distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)
- 瞬态声诱发耳声发射 (transient evoked otoacoustic emission, TEOAE)
- 总和电位 (summing potential, SP)
- 动作电位 (action potential, AP)
- 变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)
- 慢性鼻-鼻窦炎 (chronic rhinosinusitis, CRS)
- 内镜鼻窦手术 (endoscopic sinus surgery, ESS)
- 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)
- 呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)
- 多道睡眠监测 (polysomnography, PSG)
- 悬雍垂腭咽成形术 (uvulopalatopharyngoplasty, UPPP)
- 体质量指数 (body mass index, BMI)
- 持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)
- 快速眼动 (rapid eye movement, REM)
- 动脉血氧饱和度 (arterial oxygen saturation, SaO₂)
- 国际抗癌联盟 (Union Internationale Contre le Cancer, UICC)
- 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-Fu)
- 3-磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)
- 干扰素 (interferon, IFN)
- 白细胞介素 (interleukin, IL)
- 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)
- 人乳头状瘤病毒 (human papilloma virus, HPV)
- 转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)
- B淋巴细胞-2 (B cell lymphoma 2, bcl-2)
- 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)
- RNA干扰 (RNA interference, RNAi)
- 小干扰RNA (short interfering RNA, siRNA)
- 互补DNA (complementary DNA, cDNA)
- 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)
- 逆转录-聚合酶链反应 (reverse transcriptase-polymerase chain reaction, RT-PCR)
- 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)
- 四甲基偶氮唑蓝 (3-[4,5-dimethylthiazol-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide, MTT)
- 二氨基联苯胺 (diamionben zidene, DAB)
- 乙二醇四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)
- 牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA)
- 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)
- γ -氨基丁酸 (gamma-amino butyric acid, GABA)
- 磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS)
- 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)