

文章编号: 1004-7220(2023)04-0643-12

# 耳蜗感音机理研究及临床应用

王勉之, 姚文娟

(上海大学 力学与工程科学学院, 上海市应用数学与力学研究所, 上海 200072)

**摘要:** 听力损失与耳聋疾病已严重威胁人类健康和影响人们的生活质量。耳是人体中重要的感觉器官, 耳蜗是人耳关键的感音结构, 受限于其复杂精密且位置隐蔽, 导致实验研究存在诸多难以克服的困难, 迄今为止诠释耳蜗感音机理仍是医学的重要难题。因此, 融合数学、力学、生物和医学的多学科交叉原理, 建立真实有效的耳蜗结构生物力学模型, 深入研究耳蜗的感音机理, 为听力修复和临床治疗提供理论基础是许多科学家关注的焦点。本文总结了当前耳蜗感音机理及临床应用研究现状, 指出当前尚存在的问题, 并对今后的研究工作进行展望。

**关键词:** 耳蜗; 感音机理; 宏-微观结构; 生物力学; 临床应用

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2023.04.002

## Research on Cochlear Phonosensitive Mechanism and Clinical Application

WANG Mianzhi, YAO Wenjuan

(Shanghai Institute of Applied Mathematics and Mechanics, School of Mechanics and Engineering Science, Shanghai University, Shanghai 200072, China)

**Abstract:** Diseases of hearing loss and deafness have seriously threatened human health and affected people's quality of life. The ear is an important sensory organ in human body, and the cochlea is the key sensory structure of human ear. The cochlea is characterized by precision, complex, and hidden location, which causes many insurmountable difficulties in experimental researches. So far, the interpretation of cochlear phonosensitive mechanism is still an important unsolved problem in medicine. There is a growing tendency for many scientists to integrate the interdisciplinary principles of mathematics, mechanics, biology and medicine, develop the real and effective structural biomechanics model, and carry out a thorough investigation on the sensory mechanism of cochlea, so as to provide a theoretical basis for hearing repair and clinical treatment. In this review, the current status of researches on the mechanism of sound sensing and clinical application of cochlea was summarized, the existing problems were pointed out, and the future research work was also prospected.

**Key words:** cochlea; phonosensitive mechanism; macro and micro structure; biomechanics; clinical application

21世纪以来, *Science* 和 *Nature* 相继报道, 感音性耳聋病变位于耳蜗 Corti 中, 其占耳聋患者的68%。耳蜗具有主动感音放大功能, 其机理不清楚,

制约了对耳聋发病机制的认识<sup>[1-2]</sup>。目前, 还没有任何的医疗手段将其治愈, 只能依靠助听设备人工耳蜗改善中高频听力, 准确诠释耳蜗感音机理成为

收稿日期: 2023-07-30; 修回日期: 2023-08-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(11932010)

通信作者: 姚文娟, 教授, E-mail: wjyao@shu.edu.cn

重大医学难题之一<sup>[2-4]</sup>。本文就此概括性地综述耳蜗感音机理的研究及其临床应用,主要从实验测量、理论分析以及数值仿真模型方法,由宏观到微观的不同视角相结合,总结认知耳蜗感音机理及临床应用的研究进展,期望有助于解决感音性听力中的疑难问题。

## 1 耳蜗的基本解剖结构

人耳感知声音的过程极为复杂,其中涉及医学、生物学、力学、电化学等多学科领域知识。相对于外耳和中耳,内耳结构复杂得多,主要由错综复杂的管道组成,医学上称其为“迷路”,这种结构组成有利于放大运动及感知声音。将内耳整体按照管道进行划分,则可分为半规管、前庭和耳蜗[见图1(a)],其中半规管前庭主要负责人体的平衡感

应。耳蜗作为人体中精密的感知器官,不仅可以被动感受和识别声音信号,还可以对声音信号处理增强使其具有主动感音放大特性。耳蜗由蜗轴与周围的骨性蜗管组成,骨性蜗管绕蜗轴旋转 $2.50 \sim 2.75$ 圈[见图1(b)]。耳蜗内部被分隔成充满淋巴液的3个腔体[见图1(c)],从上往下依次为前庭阶(scala vestibule, SV)、蜗管(scala media, SM)和鼓阶(scala tympani, ST)。其中,SV和ST在耳蜗顶端处通过蜗孔相互连通,外壁的骨性蜗管对耳蜗结构起保护和支撑的作用。SM是一条充满淋巴液的盲管,淋巴液中分布大量的钾和钙离子,其内部还包含盘旋的Corti器,Corti器主要由盖膜(tectorial membrane, TM)、基底膜(basilar membrane, BM)、毛细胞(outer hair cel, OHC)、静纤毛、支持细胞、网状板等结构组成[见图1(d)]。

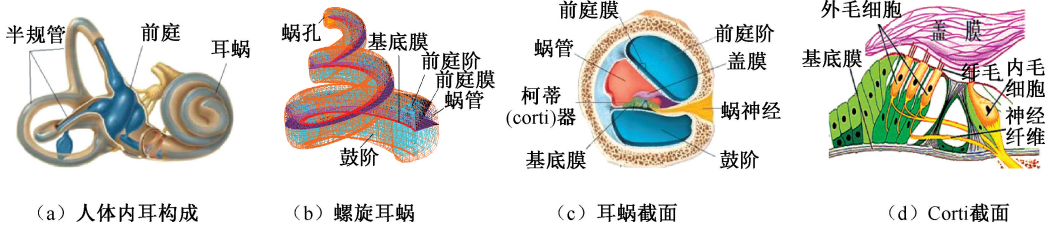


图1 内耳结构示意图

Fig. 1 Schematic illustration of the inner ear structure (a) Composing of human inner ear, (b) The spiral cochlea, (c) Section of the cochlear, (d) Section of the corti

## 2 耳蜗宏观结构的感音机理研究

由外耳传入的声波经过中耳的鼓膜带动听骨链做机械振动,通过镫骨底板与耳蜗卵圆窗的紧密结合产生活塞运动引起耳蜗内淋巴液的振动,造成SV和ST上下两侧淋巴液的压力差,进而引起BM振动,伴随着行波向前传递<sup>[5]</sup>,而BM在听觉感音过程中发挥着无与伦比的作用<sup>[6]</sup>。BM是支持耳蜗感音功能的关键宏观结构,其几何尺寸与材料属性沿耳蜗螺旋方向均为连续变化<sup>[7-10]</sup>,使得BM对于传入的声音信号具有调谐功能<sup>[11]</sup>。在耳蜗宏观机理的研究中,主要的研究对象是BM与淋巴液的耦合运动及BM振动模式等,其为耳蜗被动力学。

早在19世纪后期,Helmholtz<sup>[12]</sup>就提出了著名的共振理论,认为耳蜗是被动的共振器,且BM具有频率选择特性,即BM上不同的点与对应频率的信号发生共振,这奠定了内耳生理学的基础。20世纪

60年代,Békésy<sup>[13]</sup>通过对新鲜颞骨中的耳蜗实验,首次提出了BM行波振动理论,由此揭开了BM运动的神秘面纱,因而获得了1961年的诺贝尔医学及生理学奖。随后,Gundersen等<sup>[14]</sup>利用了Mössbauer测量技术观察了在 $0.2 \sim 9.0$  kHz范围内人耳BM振动情况。Rhode等<sup>[15]</sup>则利用该技术在人对松鼠猴的实验观察中发现,BM振动除了频率选择特性外,还具有压缩非线性特性。Mössbauer测量技术受限于放射源及射线干扰难以被广泛推广,而激光多普勒测振仪(laser Doppler vibrometer, LDV)的出现便很快成为内耳力学研究的主要测量手段之一,后续很多学者及研究人员利用LDV技术对耳蜗结构进行观察研究。Khanna等<sup>[16]</sup>通过设计高效测振系统并改进入射光源,首次实现利用LDV测量BM的振动。有研究在外耳道不同频率声波激励下,通过对豚鼠离体耳蜗的LDV实验测量中获得了BM的振幅-频率响应曲线<sup>[17]</sup>。但是LDV技术观测需在耳

蜗管的外骨壁处开孔,这会严重破坏其内部生理环境并造成微观结构的损伤,进而影响到实验测量结果的准确性。

21世纪以来,光学相干层析成像(optical coherence tomography, OCT)技术已被广泛应用于临床上人体各种器官的无创观测及微观诊断上,而在此技术基础上改进得到的体积相干光断层扫描技术(volumetric optical coherence tomography vibrometry, VOCTV)更是近年来被用以研究耳蜗结构新的测量手段。该技术一经问世让无创伤测量完整耳蜗结构甚至在活体状态下测量成为可能,有望解决之前因测量需对耳蜗开窗所造成内部生物生理环境改变的影响。Choudhury等<sup>[18]</sup>利用VOCTV技术首次对豚鼠耳蜗进行BM的振动测量。当时利用VOCTV技术的实验对象大多为啮齿类动物,此类动物的耳蜗管管壁厚度较薄易穿透,适宜在体内测量BM的振动情况<sup>[19]</sup>。除了实验观测研究外,学者们通过实验测得BM的相关材料属性<sup>[8-10,20]</sup>、淋巴液流体参数<sup>[21]</sup>,该测量结果为后续耳蜗建模工作提供了相应基础。

由于实验过程的复杂性及相关设备的紧缺,许多科学家通过理论分析的方法对耳蜗感音机理展开研究。从观测的实验现象出发,结合所需研究目的,对耳蜗模型进行适当简化以便于后续研究。早期,Peterson和Bogert<sup>[22]</sup>首次建立一维线性传输的耳蜗力学模型。Békésy<sup>[23]</sup>利用建立的二维直线形耳蜗模型演示了能量流和行波的形成。Allen<sup>[24]</sup>建立了二维耳蜗模型,该模型对BM结构简化为直线并假定耳蜗的截面为矩形且BM宽度保持不变。Mammano等<sup>[25]</sup>随后建立了考虑耳蜗截面变化的二维直线型耳蜗模型,并得到BM的频率选择特性。Kolston<sup>[26]</sup>推导得到稳态下BM的振幅和相位随频率的变化方程。研究者建立了包含流体作用直线型的三维耳蜗力学模型,并利用WKB方法分析耳蜗BM的力学行为<sup>[27]</sup>。随着研究的深入,学者们通过实验发现,耳蜗的螺旋形状不只是用于提高耳蜗的空间<sup>[28]</sup>,而且可以增加耳蜗对低频信号的感知能力<sup>[29]</sup>。Lieberstein等<sup>[30]</sup>给出了初步考虑螺旋形状的耳蜗解析模型,然而该模型并未考虑内部流体与BM结构之间的流-固耦合作用。Ma等<sup>[31]</sup>进一步建立考虑了流-固耦合作用的三维螺旋耳蜗模型,并探

究了螺旋形状对耳蜗感音过程的影响,得到淋巴液压力分布及BM运动规律。Cai等<sup>[32]</sup>利用混合分析及数值微观力学模型,分析螺旋耳蜗的曲率对行波结构和耳蜗功能的影响。

由于数学力学数值方法的快速发展,应用数值仿真方法给研究人员提供了新的选择。相较于传统的临床实验测量、追踪等方法,数值仿真方法可以模拟生物体复杂的几何结构以及复杂的运动过程,20世纪末以来,科学家利用有限元方法模拟分析得到了许多有价值的成果。早期Vogel<sup>[33]</sup>利用X射线及同步辐射显微成像技术初步建立了三维耳蜗有限元模型,Li等<sup>[34]</sup>利用投影仪和高分辨率数码相机提高了三维耳蜗有限元模型的精确度。Böhne等<sup>[35]</sup>进一步建立了包含流-固耦合作用的三维耳蜗有限元模型,并进行数值计算。

在此基础上,Gan等<sup>[36]</sup>通过建立包含直线型耳蜗组成的完整人耳三维有限元模型,完成了对声-固-流多物理场耦合的有限元分析,预测了耳道内声压引起的耳蜗内压变化和BM运动的频率选择特性。Zhang等<sup>[37]</sup>建立了包含直线型耳蜗的全耳有限元模型,获得耳蜗阻抗、BM响应和耳蜗内压力的结果。Ren等<sup>[38]</sup>则在前人模型基础上进行改进提出了一种三维螺旋耳蜗模型,研究了在气传导和骨传导刺激下行波产生的共同点及差异。Yao等<sup>[39]</sup>通过对三维螺旋耳蜗模型内的径向流场压强分布及BM沿径向的振动进行分析,获得BM上的压力分布规律;该课题组通过建立的全耳数值仿真模型及螺旋耳蜗解析分析模型,发现了低频下BM呈现驻波运动<sup>[40]</sup>,补充了低频下BM的振动模式,从本质上解释了许多行波理论无法解释的现代实验现象。

### 3 耳蜗微观结构的感音机理研究

耳蜗微观结构关注的重点是位于BM上的Corti器,在耳蜗宏观机理的研究中一般假定Corti器的运动与BM一致,忽略了Corti结构各部分之间的相对运动。事实上,当BM发生运动时Corti器的各部分也会随之运动,此时Corti器内部的OHC上的静纤毛因网状板与TM之间的剪切运动而发生弯曲,使得淋巴液中离子通过门控通道与OHC交互<sup>[41]</sup>,进一步影响毛细胞及Prestin膜蛋白的电场

变化使之产生了电致运动<sup>[42]</sup>,进而反馈使 BM 运动放大<sup>[43]</sup>,即主动力产生过程。耳蜗微观机理主要研究的是 Corti 器结构,重点关注 Corti 器内部结构的力学行为和静纤毛束、OHC 的主动过程,同时其中也包含着更深层次且涉及电化学反应的机理。在对耳蜗微观结构 Corti 器的感音机理探究中,因其内部结构更为精细,学者们多以建立局部模型展开。

### 3.1 TM 结构

TM 作为 Corti 器的顶部结构,其主要由胶状基质与纤维组成,而 TM 的底部与 OHC 上较长的静纤毛接触。学者们基于 Mössbauer 技术测量耳蜗振动的研究中首次将 TM 考虑在内,并通过实验观察到 TM 会在 OHC 带动下产生径向运动<sup>[44-45]</sup>。早期实验测量耳蜗结构的振动受到技术条件限制,实验观察多以离体的耳蜗为研究对象,Hong 等<sup>[46]</sup>完成对离体耳蜗中的 TM 振动测量。随着设备仪器的发展,Zwislocki 等<sup>[47]</sup>通过活鼠实验得到 TM 相关特性以及 TM 刚度低于静纤毛,这为深入研究 TM 与网状板间运动提供了新的可能。Unfendahl 等<sup>[48]</sup>测量了声音激励下豚鼠耳蜗顶端的 TM 和网状板振动情况,发现二者振动沿不同平面进行。Nowotny 等<sup>[49]</sup>模拟电刺激测量 Corti 器和 TM 的横向振动模式,观测到横向位置上 TM 与 OHC 上的网状板发生同相振动。此外,研究者也通过实验测量得到 TM 的材料参数<sup>[50]</sup>,用于后续的 TM 建模工作。

除了实验测量外,利用理论模型和有限元方法研究 TM 微结构也有序展开。最近,有实验结果表明,BM 和 TM 纵向耦合不可忽略,Meaud 和 Grosh<sup>[51]</sup>建立了 BM 和 TM 纵向耦合的数学模型,以确定耦合作用对 BM 调谐的影响。研究认为,TM 纵向耦合有望让耳蜗获得稳定的增益水平,并使 BM 对声刺激的敏感性更高<sup>[52]</sup>。Su 等<sup>[53]</sup>建立了二维 Corti 器力学解析模型,在参数敏感性分析中发现 TM 缺失会使最佳频率严重降低。Kolston 等<sup>[54]</sup>开发一种新的耳蜗微结构建模方法,该方法允许 Corti 器的单个细胞与膜组件以原本的结构位置嵌入模型的流体中,研究了 TM 与支持细胞的力学特性对耳蜗放大器有效性的影响。研究者利用混合分析有限元方法模拟豚鼠耳蜗的底端和顶端区域振动模式,结果发现,TM 与网状板之间运动异相促进了在耳蜗两端某些特定频率下静纤毛的弯曲,进而有

利于主动运动过程的产生<sup>[55]</sup>。

### 3.2 OHC 及静纤毛结构

耳蜗作为人体杰出的高灵敏信号感受器官,这与其自身的主动运动特性分不开。根据 *Science* 报道,耳蜗内存在两类主要的主动力学机制:第 1 类是 OHC 的电致运动;第 2 类是静纤毛的运动<sup>[56]</sup>。而 OHC 和静纤毛等组织结构的综合力-电耦合作用机制,一直是当下备受关注的耳蜗主动力学研究领域。前期对于 OHC 及静纤毛结构的研究大多通过离体实验完成观测,结果表明,静纤毛束的运动以及 OHC 在电压作用下发生伸缩运动。有研究通过对离体的豚鼠耳蜗 OHC 进行实验测量观察其电动特性,结果发现,其细胞体的伸缩变化量均可达到约自身长度的 5%<sup>[57]</sup>。Mammano 等<sup>[58]</sup>在完整耳蜗 Corti 器上运用膜片夹技术观察 OHC 的电生理现象,发现当 OHC 的电致运动使其形状改变时耳蜗 BM 的振动也发生变化。Ruggero 和 Rich<sup>[59]</sup>通过实验发现,OHC 的伸缩运动也会改变 BM 的力学特性。Kennedy 等<sup>[60]</sup>在对哺乳动物的静纤毛实验研究中发现,当静纤毛受到刺激时可以在亚毫秒尺度的时间尺度上产生力,这与机械换能器通道的适应有关。Chan 和 Hudspeth<sup>[61]</sup>通过实验发现,静纤毛的剪切运动足以为主动过程提供能量,并伴随着缓慢的 OHC 运动。Evans 等<sup>[62]</sup>基于实验发现,OHC 发生运动时其静纤毛也会随之偏转,说明二者之间的运动有着密切的联系。随着测量技术的发展,学者们利用 VOCTV 技术可观察到耳蜗内部如网状板、OHC 及 TM 等亚显微结构的相对运动<sup>[63-64]</sup>,为揭示 OHC 在耳蜗感音机制中的作用提供了力学基础。

许多学者基于数学物理方法研究 OHC 及静纤毛复杂的力-电耦合非线性行为。Zetes 等<sup>[65]</sup>建立了线性多自由度运动方程,得到静纤毛位移和尖端连接杆张力随频率的变化关系。Zhao 等<sup>[66]</sup>建立了包含 OHC 及静纤毛等微结构的螺旋耳蜗解析模型,研究耳蜗螺旋形状所产生的径向流场对 OHC 及其静纤毛运动及变形的作用,进而综合分析螺旋形状的耳蜗淋巴液与微观结构流-固耦合特性。Jacobco 等<sup>[67]</sup>建立多种激励对静纤毛影响的耳蜗静纤毛力学模型,为解释静纤毛运动提供了相关资料。Raphael 等<sup>[68]</sup>建立了 OHC 电动的膜弯曲模型可用于模拟 OHC 电致运动的分子机制,Tolomeo 等<sup>[69]</sup>开

展了关于 OHC 运动特性及力学性能相关模型的多项研究工作,而 OHC 的压电模型还被用来研究高频时 OHC 的主动机制,用以解释时间常数的低通滤波特性对主动机制的限制<sup>[70]</sup>。Liao 等<sup>[71]</sup>利用经典霍金-赫胥黎(H-H)模型建立了 OHC 力学模型,在分析得到由 BM 位移导致 OHC 主动力产生的基础上,建立了 OHC 主动力方程。

基于数值方法的研究也在同步进行,Duncan 和 Grant<sup>[72]</sup>建立了一个静纤毛的有限元模型,用以表征 Corti 器中静纤毛的刚度及挠度特性。在对哺乳动物的静纤毛建模研究中发现,当静纤毛与 TM 或网状板的运动耦合时,其响应增益可达到百倍以上的水平<sup>[73]</sup>。Matsu 等<sup>[74]</sup>构建了高-中-短静纤毛的有限元模型,包括静纤毛之间的尖端及侧向连接,并分析了立体纤毛的动态行为。Yao 等<sup>[75]</sup>建立静纤毛的仿真模型,分析了 OHC 及静纤毛的动力学行为及相关性。Nam 等<sup>[76]</sup>建立了包含 OHC 等结构的 Corti 器有限元模型,并分析了 OHC 电学性质影响下的 BM 振动特征。Liu 等<sup>[77]</sup>基于解剖学原理开发了豚鼠耳蜗顶端的三维数值模型,模拟了 Corti 器内的运动以计算 BM 被动的振动模式,通过在 OHC 侧壁施加电压以研究 OHC 的电动对膜运动的贡献。

### 3.3 Corti 器整体结构

早期,Hallworth<sup>[78]</sup>通过实验指出,OHC 的伸缩运动可能会改变 BM 及 TM 的位置,并引起二者的变形。不同于 BM 结构,对 Corti 器及其内部微观结构的实验观测更为复杂<sup>[79]</sup>,由于 OCT 技术可以对耳蜗内部微结构完成成像及观测,因而可用该技术对 BM 及 Corti 器中各微结构之间振动关系的阐述。Lee 等<sup>[80]</sup>利用 VOCTV 技术对小鼠体内 Corti 器由声音引起的二维振动来研究调音起源,进而确定静纤毛、OHC、TM 和网状板等结构的径向剪切与 BM 横向运动之间的关系。Meenderink 等<sup>[81]</sup>利用 OCT 技术测量了低频下沙鼠耳蜗第 2 转的振动,结果表明 OHC 活动增强了 Corti 器结构之间的相互作用,从而增强了行波振幅和调谐清晰度。而通过实验测量 Corti 器各部分的材料属性,更是后续建模工作的基础。

Zagadou 等<sup>[82]</sup>利用对鼠耳蜗的截面组织学切片,测量获得 Corti 器内部各结构尺寸及弹性模量,

进而建立了 Corti 器的数值模型;研究发现,BM 的点刚度对 BM 及柱细胞特性的变化最为敏感,这也说明 BM 和柱细胞主导了 Corti 器的力学特性。Chen 等<sup>[83]</sup>建立包括静纤毛、OHC、支持细胞和柱细胞等微观结构的 Corti 器局部三维有限元模型,并探究了 Corti 器隧道中流体对 Corti 器结构的影响。Andoh 等<sup>[84]</sup>构建了包括与周围淋巴液流固耦合作用的二维 Corti 器有限元模型,预测两种类型压力波的特征,研究发现在接近特征频率的频率处流-固相互作用会显著影响 Corti 器的力学行为。Böhnke 等<sup>[85]</sup>建立了 Corti 器结构的有限元模型,研究 Corti 器在不同频率下的动力特性;结果发现,其内部结构表现出高度的非线性力学行为。刘君佩等<sup>[86]</sup>建立包括 Corti 器结构的豚鼠三维分段耳蜗模型,研究部分微观结构的材料特性以及结构与流体间的纵向耦合;结果表明,微观材料的各向异性特性会影响频率响应及耳蜗敏感度,内部的流体黏度能在一定程度上促进 OHC 运动。Liang 等<sup>[87]</sup>基于医学、物理学和生物学的原理建立了真实的 Corti 器数值模拟模型,并通过仿真计算和分析,探究在声音感知过程中临床上表现的一些典型、特殊的行为特征所对应的生物力学机制。

## 4 全耳蜗结构的感音机理研究

上述所阐述的研究均是基于耳蜗局部结构展开,而耳蜗作为高度精密和复杂的重要感知器官,独立的局部模型不足以全面描述耳蜗在感音过程中的高度非线性力-电-化耦合行为。局部耳蜗模型缺乏了结构的整体性,存在内边界条件的处理与真实生理环境的差异,故运用整体结构刻画人耳的听觉感音过程十分必要。近年来,科学家开始注意到整体结构的重要性,并关注到全耳及整体耳蜗结构的机理研究<sup>[88]</sup>。

Ramamoorthy 等<sup>[89]</sup>建立了一个集成声学、电化学和机械的耳蜗线性三维有限元模型,证明 OHC 的躯体运动和毛束运动能够促进耳蜗的主动放大。Gan 等<sup>[90]</sup>完成了人耳的三维有限元模型的工作,并用该模型进行声-结构耦合有限元分析,并证明听觉-前庭系统相互作用的存在。Liang 等<sup>[87]</sup>建立耳蜗力-电耦合数值仿真模型,诠释了力-电耦合行为在耳蜗感音机制中的作用。Meaud 和 Grosh<sup>[51]</sup>在前

人的研究基础上改进豚鼠耳蜗的三维非线性数学模型,该模型将耳蜗内淋巴液流体动力学、Corti 器的微观力学模型与 OHC 的电位相耦合。Sasmal 和 Grosh<sup>[91]</sup> 建立了一个结合耳蜗管的锥度、宏观及微观尺度的流体和耳蜗细胞结构随着空间变化的机械-电-声的模型,用以描述耳蜗内部对复杂声音信号的响应。Ma 等<sup>[92]</sup> 同步考虑耳蜗的宏观和微观结构、耳蜗真实的空间螺旋形状和生物材料特性,建立了解析-数值结合的耳蜗模型,该模型可以准确地描述外淋巴液、BM、OHC 及静纤毛的非线性流-固-电耦合运动过程,这是以往实验和数值模型所无法获得的。

尽管以整体结构的思路研究耳蜗感音机理非常重要,事实上,受限于耳蜗及内部结构的精密和听力感音的过程复杂,目前对于建立耳蜗整体结构(包括沿着空间盘旋的宏观及微观组织结构)模型以研究耳蜗感音机理的相关报道仍鲜为报道。

## 5 临床应用研究

随着交叉学科对耳蜗结构及其感音机理研究的渗透及深入,对于临床上出现的部分听力现象有了全新的认知,同时这也为后续医学上听力精确诊断、手术治疗、病变损伤机理及听力恢复等提供了理论基础和数值分析平台。

### 5.1 耳声发射

耳声发射(otoacoustic emissions, OAE)现象的产生机理一直是耳科医学领域未解之谜。根据耳蜗是否需要外部刺激声音诱发、刺激声音的方式与种类,OAE 可以分为多种,目前临床上应用较多的是瞬态诱发性耳声发射(transient evoked otoacoustic emissions, TEOAE)和畸变产物耳声发射(distortion product otoacoustic emissions, DPOAE)。TEOAE 是耳朵呈现出声音的瞬变经一定潜伏期而发生的响应,正常人耳几乎都可以检测到它们,即使刺激水平远低于诱发信号时,依然可以检测出 TEOAE 的信号<sup>[93]</sup>。Kemp 和 Chum<sup>[94]</sup> 从一些 TEOAE 的振幅确定,耳朵可以发出比唤起刺激中存在更多的能量,并表明提供额外能量的元素参与了它的产生过程。另有学者通过主动听觉模型合成 TEOAE<sup>[95-96]</sup>, 并采用连续小波变换分解,以研究频率-潜伏关系和 TEOAE 信号的产生。人耳中最强的 DPOAE 信号

发生在频率为  $2f_1 \sim f_2$  处( $f_1$  代表较低频率的刺激或主音, $f_2$  代表较高频率的主音),这一频率同时也应用于临床检测。Gaskill 和 Brown<sup>[97]</sup> 确定了  $f_2/f_1$  的最佳比率为 1.22,作为引发最有效的刺激 DPOAE 的频率范围为 1~4 kHz。

OAE 在临床上已被用来检测人耳听力功能障碍、梅尼埃病、新生儿听力筛查及耳鸣等症状<sup>[98-100]</sup>。TEOAE 和 DPOAE 均具有信噪比高、检出率高、操作便捷、无创等优点<sup>[101]</sup>,是新生儿听力筛查的主要工具和探讨梅尼埃病听力症状的诊断工具<sup>[102]</sup>。耳鸣也是耳科常见疾病,通常给患者造成不同程度的听力障碍,与纯音测听技术相比,OAE 对耳鸣的临床检测更为敏感<sup>[103]</sup>。虽然 OAE 在临床上的应用已取得初步的进展,但是在 OAE 的产生机理迄今仍未有明确论<sup>[104-105]</sup>。人们提出两个相反假设来解释反向传播过程:一种是逆向行波假设,即 OAE 引起振动使 BM 作为介质以行波的方式反向传播<sup>[106-107]</sup>;另一种是 OAE 通过耳蜗液体中的快速压缩波离开耳蜗<sup>[108]</sup>。由于 OAE 的产生机制复杂,并且可能存在多个 OAE 的起源位点使得实验数据的分析变得困难<sup>[107]</sup>,Chen 等<sup>[109]</sup> 在耳蜗精确位置创建振动源,通过对耳蜗的多个纵向位置进行测量,证明 OAE 存在朝向镫骨的缓慢逆向行波。

### 5.2 耳蜗结构病变及损伤

由于耳蜗深嵌在颞骨中,其内部结构病变及损伤的临床检查颇具难度,利用有限元仿真技术模拟相应的病况不失为有效的协助手段。Yao 等<sup>[110-111]</sup> 建立三维螺旋耳蜗及 Corti 器有限元数值模型模拟耳蜗发育不全、Corti 器内结构病变,持续噪声及高压对听力的影响,以探讨感音神经性听力损失的病理生理学机制。结果发现,由于耳蜗发育不全以及 Corti 器内微结构病变均引起内耳生物力学行为的变化从而导致听力障碍,持续噪声及高压环境最终导致人耳听力降低明显,高压环境中噪声对 BM 高频影响更恶劣,而持续噪声会由高频和低频声音主要在高频区域造成耳蜗的疲劳损伤<sup>[112]</sup>。Areias 等<sup>[113]</sup> 应用有限元方法研究了内淋巴积水对听力的影响;结果表明,BM 沿其长度方向不受相同强度的影响,内淋巴积水对低频率的影响更大,这项工作描述了内淋巴增加与听力损失发展之间的关系。Koike 等<sup>[114]</sup> 通过建立人类耳蜗有限元模型并在蜗

管壁处开孔,以模拟外淋巴瘘对 BM 振动的影响;结果表明,当外淋巴瘘位于耳蜗第 2 转时影响更明显,且即使 SV 存在外淋巴瘘时 BM 也会产生行波,该模型有助于从动力学角度阐述外淋巴瘘引起的听力损失机制。最近,Liang 等<sup>[115]</sup>建立了包括外耳、中耳及内耳的整耳有限元数值模型,研究由于耳蜗的 BM 损伤导致听力下降对中耳的反馈信息,帮助临床通过中耳的症状诊断内耳耳蜗的病变。Brown 等<sup>[116]</sup>建立全耳有限元数值模型,预测中耳及耳蜗对爆炸超压的反应,为爆炸性听力损失预防、诊断和治疗的应用提供了计算平台。

目前临床上对听力损失及丧失的治疗手段主要是通过安装人工假体以帮助恢复听力。其中可能涉及的科学技术问题通过数值仿真模拟得到有效的预测、评估和解决方案。Nakajima 等<sup>[117]</sup>通过安装假体刺激圆窗以研究反向激励对耳蜗的反应,为圆窗刺激假体提供可行性证明。Chen 等<sup>[118]</sup>基于生物动力学原理建立了逆向激励下的圆窗的解析力学模型,分析逆向激励下圆窗幅值随频率的变化规律,为植入人工假体的逆向激励圆窗的参数变化提供了快速有效的分析平台。Zhang 等<sup>[119]</sup>基于黏弹性特性的人耳有限元模型对植入式听力装置进行分析评价。有学者利用 CT 成像和逆向工程技术建立了耳蜗和圆窗的有限元模型,研究典型中耳病变对耳蜗圆窗刺激听力补偿效果的影响<sup>[120-121]</sup>。学者们进一步建立了圆窗刺激下植入假体的集合非线性参数模型用以研发圆窗刺激换能器,这是目前用以治疗混合性听力损失的新的解决方案<sup>[122-123]</sup>。

## 6 总结与展望

本文系统概括性地对目前耳蜗感音机理的研究及临床应用动态进行阐述。总体而言,感音机理分为被动感音和主动感音两部分。被动感音主要是宏观结构基底膜与淋巴液的耦合运动,其核心内容是耳蜗的频率选择和基底膜的振动模式;主动感音主要是微观组织结构在生物电环境下的相互作用和能量转换,其主要内容是听觉主动反馈和一些特殊的听觉非线性效应等。其中涉及医学、电化学、神经科学、生物生理学和非线性微振动力学等内容,比被动感音要复杂得多。

自 20 世纪后期以来,基于实验观测、理论解析

或数值仿真的方法所建立的简化模型、局部模型或整体结构模型探索耳蜗感音机理的相关研究已取得长足的进展。但是,耳蜗感音机理的进一步探索及发展仍然存在不少困扰,其中包括待解决的主要科学问题有:

(1)耳蜗中宏观结构与微观结构之间的联动。目前主动感音机制中更多关注微观组织结构的马达膜蛋白电荷转移、毛细胞体电致运动及纤毛控制下的电离子通道启闭运动。然而,由于宏观结构基底膜与淋巴液的流固耦合产生的径向流场是否对外毛细胞纤毛的作用是激发离子通道使其听觉产生的主要因素之一,其涉及基底膜运动和内细胞纤毛偏转之间的联系与干预;耳蜗内部宏观结构组成极为复杂,探索耳蜗感音机理,则必须深入研究耳蜗中宏观结构与微观结构的相互作用及能力传递转换规律。特别是对盘旋的整体耳蜗,即从底部到顶部空间盘旋的 Corti 器,在这种特征形体中和生物电环境中宏观结构与微观结构的联动及多种能量转换的高度复杂及非线性行为的研究还鲜有报道,而宏-微观结构之间联动是准确地认知耳蜗感音机理的必经桥梁,其值得进一步探究与发现。

(2)低频率下 BM 振动模式及其对微观结构的作用。21 世纪上叶,随着实验技术的发展,科学家通过实验发现行波振动不能解释诸多现代实验现象<sup>[124-126]</sup>。2016 年,PNAS 报道基底膜低频存在一个未预期的反应模式<sup>[127]</sup>。虽然 2021 年已有关于低频率下基底膜为驻波振动的报道<sup>[40]</sup>,驻波伴随共振现象,并且驻波振动可以诠释行波振动不能解释的现代实验现象,但这只是理论解析分析及数值模拟得到的,其有待于实验验证。同时,BM 的驻波及共振现象所引导的微观结构的运动变化在耳蜗感音机制中的作用,亟待研究。

(3)耳蜗的主动感音放大机制。在没有外激励的情况下,耳蜗内部会产生自主放大传递和感受声音功能,其中除了目前为止已有的研究外,一个不可忽视的因素是耳蜗本身的生物活性<sup>[128]</sup>,如何从蛋白细胞层面并结合数学力学原理得到准确全面反映生物活性的耳蜗组织结构的本构模型,从而真正深层地融合交叉学科原理揭示耳蜗的主动感音放大机制,是未来值得关注的研究方向。

(4)OAE 的发生机理。有关产生自发性耳声发

射的机理和耳蜗宏-微结构振动放大机理之间的关系,当下几种 OAE 的显著特征已被人们所熟知,并被开发用于临床耳科医学上,但实际发生机制尚未完全清楚。目前关于 OAE 的建模研究中更多偏向于提取施加于人耳的刺激声音和耳蜗中传出的 OAE 信号进行拟合建模仿真,适用于听力检测仪器设备的相关研发。但是,OAE 产生机制的完全揭示则需要建立与人耳生理学结构相对应的同态模型展开深入研究,其中不仅需要揭示内耳耳蜗的感音机理,同时还涉及外耳、中耳及内耳的正逆向的协同相互作用。

(5) VOCTV 测量成像技术的持续进步。VOCTV 测量技术的优点是已实现在活体中进行观测,如能对耳蜗中的 BM 结构及 Corti 器内部结构进行更清晰的三维成像动态观测,将会促进科学家进一步揭示耳蜗的感音机理。事实上受限于测量仪器的分辨率及穿透深度等因素的影响,目前对 Corti 器的三维运动观测才刚刚起步,后续研发中仍需要对测量仪器进行不断的完善与升级。

(6) 耳蜗结构生物材料参数的精确性。无论是耳蜗的理论解析模型还是数值仿真模型,其模型结构的材料参数均由前人通过实验测量所得,用以反映耳蜗实际的生理情况及材料特性。但是,在早期实验测量中受到当时设备技术及条件的限制,只能对局部区域测量,这些生物材料的准确性直接影响到耳蜗建模的真实性及精度。结合现代发展迅速的高科技实验设备如何获得耳蜗各组织结构更为精确的生物材料属性参数,将是亟待进一步关注的重点。

## 参考文献:

- [ 1 ] GELEOC G, HOLT J. Sound strategies for hearing restoration [J]. *Science*, 2014, 344: 596-605.
- [ 2 ] JIA S, HE D. Motility-associated hair-bundle motion in mammalian outer hair cells [J]. *Nature*, 2005, 8(8): 1028-1034.
- [ 3 ] JAN W, CATHERINE E. On hearing with more than one ear: Lessons from evolution [J]. *Nature*, 2009, 12: 692-697.
- [ 4 ] ALBERT E. Neuroscience: Hearing restored with new hair cells [J]. *Nature*, 2013, 7432: 274-275.
- [ 5 ] BÉKÉSY VG. Travelling waves as frequency analysers in the cochlea [J]. *Nature*, 1970, 225(5239): 1207-1209.
- [ 6 ] GELEOC GSG, HOLT JR. Sound strategies for hearing restoration [J]. *Science*, 2014, 344(6184): 1241062.
- [ 7 ] GAN RZ, REEVES BP, WANG X. Modeling of sound transmission from ear canal to cochlea [J]. *Ann Biomed Eng*, 2007, 35(12): 2180-2195.
- [ 8 ] ISHII T, TAKAYAMA M, TAKAHASHI Y. Mechanical properties of human round window, basilar and Reissner's membranes [J]. *Acta Otolaryngol*, 1995, 519: 78-82.
- [ 9 ] EMADI G, RICHTER CP, DALLOS P. Stiffness of the gerbil basilar membrane: Radial and longitudinal variations [J]. *J Neurophysiol*, 2004, 91(1): 474-488.
- [ 10 ] LIU S, WHITE RD. Orthotropic material properties of the gerbil basilar membrane [J]. *J Acoust Soc Am*, 2008, 123(4): 2160-2171.
- [ 11 ] GREENWOOD DD. A cochlear frequency-position function for several species—29 years later [J]. *J Acoust Soc Am*, 1990, 87(6): 2592-2605.
- [ 12 ] HELMHOLTZ HL. On the sensations of tone as a physiological basis for the theory of music [M]. London: Cambridge University Press, 2009.
- [ 13 ] BÉKÉSY VG. Experiments in hearing [M] New York: McGraw-Hill, 1960.
- [ 14 ] GUNDERSEN T, SKARSTEINØ, SIKKELAND T. A study of the vibration of the basilar membrane in human temporal bone preparations by the use of the Mossbauer effect [J]. *Acta Oto Laryngol*, 1978, 86: 225-232.
- [ 15 ] RHODE WS. Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkey using the Mossbauer technique [J]. *J Acoust Soc Am*, 1971, 49(4): 1218-1231.
- [ 16 ] KHANNA SM, LEONARD DG. Basilar membrane tuning in the cat cochlea [J]. *Science*, 1982, 215(4530): 305-306.
- [ 17 ] GABRIELE ML, WOLLSTEIN G, ISHIKAWA H, *et al.* Optical coherence tomography: History, current status, and laboratory work [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(5): 2425-2436.
- [ 18 ] CHOUDHURY N, SONG G, CHEN F, *et al.* Low coherence interferometry of the cochlear partition [J]. *Hear Res*, 2006, 220(1-2): 1-9.
- [ 19 ] DONG W, XIA A, RAPHAEL PD, *et al.* Organ of Corti vibration within the intact gerbil cochlea measured by volumetric optical coherence tomography and vibrometry [J]. *J Neurophysiol*, 2018, 120(6): 2847-2857.
- [ 20 ] KRAUS H, FIETZEK J, FROMMEYER F, *et al.* Interferometric measurements of the density in the aging of the basilar and tectorial membrane of the guinea pig [J]. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd*, 1973, 204(2): 115-121.
- [ 21 ] BUSKIRK WCV, WATTS RG, LIU YK. The fluid



- mechanics of the semicircular canals [J]. *J Fluid Mech*, 1976, 78(1): 87-98.
- [22] PETERSON LC, BOGERT BP. A dynamical theory of the cochlea [J]. *J Acoust Soc Am*, 1950, 22(3): 369-381.
- [23] BÉKÉSY VG. Simplified model to demonstrate the energy flow and formation of traveling waves similar to those found in the cochlea [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1956, 42(12): 930-944.
- [24] ALLEN JB. Two-dimensional cochlear fluid model: New results [J]. *J Acoust Soc Am*, 1977, 61(1): 110-119.
- [25] MAMMANO F, NOBILI R. Biophysics of the cochlea: Linear approximation [J]. *J Acoust Soc Am*, 1993, 93(6): 3320-3332.
- [26] KOLSTON PJ. Comparing *in vitro*, *in situ*, and *in vivo* experimental data in a three-dimensional model of mammalian cochlear mechanics [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(7): 3676-3681.
- [27] LIM KM, STEELE CR. A three-dimensional nonlinear active cochlear model analyzed by the WKB-numeric method [J]. *Hear Res*, 2002, 170(1-2): 190-205.
- [28] GEISLER CD, YATES GK, PATUZZI RB, *et al.* Saturation of outer hair cell receptor currents causes two-tone suppression [J]. *Hear Res*, 1990, 44(2-3): 241-256.
- [29] CHO A. Physiology. Math clears up an inner-ear mystery: Spiral shape pumps up the bass [J]. *Science*, 2006, 311(5764): 1087.
- [30] LIEBERSTEIN HM, RICKARD JA. The basilar membrane as a set of uniformly loaded circular annular plates clamped on both edges [J]. *Math Biosci*, 1974, 21(3-4): 339-344.
- [31] MA J, YAO W. Research on the distribution of pressure field on the basilar membrane in the passive spiral cochlea [J]. *J Mech Med Biol*, 2014, 14(4): 1450061.
- [32] CAI H, MANOUSSAKI D, CHADWICK R. Effects of coiling on the micromechanics of the mammalian cochlea [J]. *J R Soc Interface*, 2005, 2(4): 341-348.
- [33] VOGEL U. New approach for 3D imaging and geometry modeling of the human inner ear [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1999, 61(5): 259-267.
- [34] LI SF, ZHANG TY, WANG ZM. An approach for precise three-dimensional modeling of the human inner ear [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2006, 68(5): 302-310.
- [35] BÖHNKE F, ARNOLD W. 3D-finite element model of the human cochlea including fluid-structure couplings [J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1999, 61(5): 305-310.
- [36] GAN RZ, CHENG T, DAI C, *et al.* Finite element modeling of sound transmission with perforations of tympanic membrane [J]. *J Acoust Soc Am*, 2009, 126(1): 243-253.
- [37] ZHANG J, ZOU D, TIAN J, *et al.* A comparative finite-element analysis of acoustic transmission in human cochlea during forward and reverse stimulations [J]. *Appl Acoust*, 2019, 145: 278-289.
- [38] REN LJ, YU Y, FANG YQ, *et al.* Finite element simulation of cochlear traveling wave under air and bone conduction hearing [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021, 20(4): 1251-1265.
- [39] YAO W, ZHAO Z, WANG J, *et al.* Time-domain analysis of a three-dimensional numerical model of the human spiral cochlea at medium intensity [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 136: 104756.
- [40] YAO W, LIANG J, REN L, *et al.* Revealing the actions of the human cochlear basilar membrane at low frequency [J]. *Commun Nonlinear Sci Numer Simul*, 2022, 104: 106043.
- [41] FETTIPLACE R, KIM KX. The physiology of mechano-electrical transduction channels in hearing [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 951-986.
- [42] NILSEN N, BROWNELL WE, SUN SX, *et al.* Effect of membrane mechanics on charge transfer by the membrane protein prestin [J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2012, 11(1-2): 107-118.
- [43] RAMAMOORTHY S, NUTTALL AL. Outer hair cell somatic electromotility *in vivo* and power transfer to the organ of Corti [J]. *Biophys J*, 2012, 102(3): 388-398.
- [44] SELICK PM, PATUZZI R, JOHNSTONE BM. Measurement of basilar membrane motion in the guinea pig using the Mössbauer technique [J]. *J Acoust Soc Am*, 1982, 72(1): 131-141.
- [45] GHAFFARI R, ARANYOSI AJ, FREEMAN DM. Longitudinally propagating traveling waves of the mammalian tectorial membrane [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(42): 16510-16515.
- [46] HONG SS, FREEMAN DM. Doppler optical coherence microscopy for studies of cochlear mechanics [J]. *J Biomed Opt*, 2006, 11(5): 054014.
- [47] ZWISLOCKI JJ, CEFARATTI LK. Tectorial membrane. II: Stiffness measurements *in vivo* [J]. *Hear Res*, 1989, 42(2-3): 211-227.
- [48] ULFENDAHL M, KHANNA SM, HENEGHAN C. Shearing motion in the hearing organ measured by confocal laser heterodyne interferometry [J]. *Neuroreport*, 1995, 6(8): 1157-1160.
- [49] NOWOTNY M, GUMMER AW. Vibration responses of the organ of Corti and the tectorial membrane to electrical stimulation [J]. *J Acoust Soc Am*, 2011, 130(6): 3852-

- 3872.
- [50] GUETA R, BARLAM D, SHNECK RZ, *et al.* Measurement of the mechanical properties of isolated tectorial membrane using atomic force microscopy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(40): 14790-14795.
- [51] MEAUD J, GROSH K. Response to a pure tone in a nonlinear mechanical-electrical-acoustical model of the cochlea [J]. Biophys J, 2012, 102(6): 1237-1246.
- [52] MEAUD J, GROSH K. The effect of tectorial membrane and basilar membrane longitudinal coupling in cochlear mechanics [J]. J Acoust Soc Am, 2010, 127(3): 1411-1421.
- [53] SU J, YAO W, ZHAO Z. An analytical mechanical model of Corti in the cochlea [J]. Shock Vib, 2020, 2020: 8856159.
- [54] KOLSTON PJ, ASHMORE JF. Finite element micromechanical modeling of the cochlea in three dimensions [J]. J Acoust Soc Am, 1996, 99(1): 455-467.
- [55] SHOELSON B, DIMITRIADIS EK, CAI H, *et al.* Evidence and implications of inhomogeneity in tectorial membrane elasticity [J]. Biophys J, 2004, 87(4): 2768-2777.
- [56] DALLOS P, BILLONE MC, DURRANT JD, *et al.* Cochlear inner and outer hair cells: Functional differences [J]. Science, 1972, 177(4046): 356-358.
- [57] HOUSLEY GD, ASHMORE JF. Ionic currents of outer hair cells isolated from the guinea-pig cochlea [J]. J Physiol, 1992, 448: 73-98.
- [58] MAMMANO F, ASHMORE JF. Reverse transduction measured in the isolated cochlea by laser Michelson interferometry [J]. Nature, 1993, 365(6449): 838-841.
- [59] RUGGERO MA, RICH NC. Furosemide alters organ of Corti mechanics: Evidence for feedback of outer hair cells upon the basilar membrane [J]. J Neurosci, 1991, 11(4): 1057-1067.
- [60] KENNEDY HJ, CRAWFORD AC, FETTIPLACE R. Force generation by mammalian hair bundles supports a role in cochlear amplification [J]. Nature, 2005, 433(7028): 880-883.
- [61] CHAN DK, HUDSPETH AJ. Mechanical responses of the organ of Corti to acoustic and electrical stimulation *in vitro* [J]. Biophys J, 2005, 89(6): 4382-4395.
- [62] EVANS BN, DALLOS P. Stereocilia displacement induced somatic motility of cochlear outer hair cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(18): 8347-8351.
- [63] COOPER NP, VAVAKOU A, HEIJDEN VM. Vibration hotspots reveal longitudinal funneling of sound-evoked motion in the mammalian cochlea [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3054.
- [64] ZHOU W, JABEEN T, SABHA S, *et al.* Deiters cells act as mechanical equalizers for outer hair cells [J]. J Neurosci, 2022, 42(44): 8361-8372.
- [65] ZETES DE, STEELE CR. Fluid-structure interaction of the stereocilia bundle in relation to mechanotransduction [J]. J Acoust Soc Am, 1997, 101(6): 3593-3601.
- [66] ZHAO Z, YAO W, WANG M, *et al.* Radial flow field of spiral cochlea and its effect on stereocilia [J]. J Biomech Eng, 2022, 144(9): 091012.
- [67] JACOBO A, HUDSPETH AJ. Reaction-diffusion model of hair-bundle morphogenesis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(43): 15444-15449.
- [68] RAPHAEL RM, POPEL AS, BROWNELL WE. A membrane bending model of outer hair cell electromotility [J]. Biophys J, 2000, 78(6): 2844-2862.
- [69] TOLOMEO JA, STEELE CR. A dynamic model of outer hair cell motility including intracellular and extracellular fluid viscosity [J]. J Acoust Soc Am, 1998, 103(1): 524-534.
- [70] LU TK, ZHAK S, DALLOS P, *et al.* Fast cochlear amplification with slow outer hair cells [J]. Hear Res, 2006, 214(1-2): 45-67.
- [71] LIAO Z, POPEL AS, BROWNELL WE, *et al.* Effect of voltage-dependent membrane properties on active force generation in cochlear outer hair cell [J]. J Acoust Soc Am, 2005, 118(6): 3737-3746.
- [72] DUNCAN RK, GRANT JW. A finite-element model of inner ear hair bundle micromechanics [J]. Hear Res, 1997, 104(1-2): 15-26.
- [73] BARRAL J, DIERKES K, LINDNER B. Coupling a sensory hair-cell bundle to cyber clones enhances nonlinear amplification [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(18): 8079-8084.
- [74] MATSUI T, NAKAJIMA C, YAMAMOTO Y, *et al.* Analysis of the dynamic behavior of the inner hair cell stereocilia by the finite element method [J]. Int J JSME, 2006, 49(3): 828-836.
- [75] YAO W, CHEN Y. Numerical simulation based on three-dimensional model of inner stereocilia [J]. Appl Math Mech, 2017, 38: 997-1006.
- [76] NAM JH, FETTIPLACE R. Force transmission in the organ of Corti micromachine [J]. Biophys J, 2010, 98(12): 2813-2821.
- [77] LIU J, BAI Y, CHENG Q, *et al.* Microstructural interactions contribute to the hotspot in the living cochlea [J]. Curr Res Neurobiol, 2022, 3: 100045.
- [78] HALLWORTH R. Passive compliance and active force generation in the guinea pig outer hair cell [J]. J Neurophysiol, 1995, 74(6): 2319-2328.
- [79] LIN NC, FALLAH E, STRIMBU CE, *et al.* Scanning

- optical coherence tomography probe for *in vivo* imaging and displacement measurements in the cochlea [J]. *Biomed Opt Express*, 2019, 10(2): 1032-1043.
- [80] LEE HY, RAPHAEL PD, XIA A, *et al.* Two-dimensional cochlear micromechanics measured *in vivo* demonstrate radial tuning within the mouse organ of Corti [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(31): 8160-8173.
- [81] MEENDERINK SWF, LIN X, PARK BH, *et al.* Sound induced vibrations deform the organ of Corti complex in the low-frequency apical region of the gerbil cochlea for normal hearing: Sound induced vibrations deform the organ of Corti complex [J]. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2022, 23(5): 579-591.
- [82] ZAGADOU BF, BARBONE PE, MOUNTAIN DC. Elastic properties of organ of Corti tissues from point-stiffness measurement and inverse analysis [J]. *J Biomech*, 2014, 47(6): 1270-1277.
- [83] CHEN Y, YAO W, LIU S. Numerical simulation of Corti stimulated by fluid in tunnel of Corti [J]. *Appl Math Mech*, 2017, 38: 737-748.
- [84] ANDOH M, WADA H. Prediction of the characteristics of two types of pressure waves in the cochlea: Theoretical considerations [J]. *J Acoust Soc Am*, 2004, 116(1): 417-425.
- [85] BÖHNKE F, ARNOLD W. Nonlinear mechanics of the organ of Corti caused by Deiters cells [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1998, 45(10): 1227-1233.
- [86] 刘君佩, 倪广健. 基于有限元方法的豚鼠柯蒂氏器微观响应模拟研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 313.
- [87] LIANG J, WANG J, YAO W, *et al.* Behavioral characteristics in sensing mechanism of the Corti [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21: 1797-1806.
- [88] LIANG J, KE Z, WELCH PV, *et al.* A comprehensive finite element model for studying cochlear-vestibular interaction [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2022, 25(2): 204-214.
- [89] RAMAMOORTHY S, DEO NV, GROSH K. A mechano-electro-acoustical model for the cochlea: Response to acoustic stimuli [J]. *J Acoust Soc Am*, 2007, 121(5): 2758-2773.
- [90] GAN RZ, WANG X. Multifield coupled finite element analysis for sound transmission in otitis media with effusion [J]. *J Acoust Soc Am*, 2007, 122(6): 3527-3538.
- [91] SASMAL A, GROSH K. Unified cochlear model for low- and high-frequency mammalian hearing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(28): 13983-13988.
- [92] MA J, YAO W, HU B. Simulation of the multiphysical coupling behavior of active hearing mechanism within spiral cochlea [J]. *J Biomech Eng*, 2020, 142(9): 091005.
- [93] ZWICKER E. Delayed evoked oto-acoustic emissions and their suppression by Gaussian-shaped pressure impulses [J]. *Hear Res*, 1983, 11(3): 359-371.
- [94] KEMP DT, CHUM R. Properties of the generator of stimulated acoustic emissions [J]. *Hear Res*, 1980, 2(3-4): 213-232.
- [95] ZHENG L, ZHANG YT, YANG FS, *et al.* Synthesis and decomposition of transient-evoked otoacoustic emissions based on an active auditory model [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1999, 46(9): 1098-1106.
- [96] LONSBURY-MARTIN BL, WHITEHEAD ML, MARTIN GK. Clinical applications of otoacoustic emissions [J]. *J Speech Hear Res*, 1991, 34(5): 964-981.
- [97] GASKILL SA, BROWN AM. The behavior of the acoustic distortion product, 2f<sub>1</sub>-f<sub>2</sub>, from the human ear and its relation to auditory sensitivity [J]. *J Acoust Soc Am*, 1990, 88(2): 821-839.
- [98] YILDIZ E. Comparison of pure tone audiometry thresholds and transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) of patients with and without Covid-19 pneumonia [J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(2): 103377.
- [99] KONRAD-MARTIN D, POLING GL, DREISBACH LE, *et al.* Serial monitoring of otoacoustic emissions in clinical trials [J]. *Otol Neurotol*, 2016, 37(8): e286-e294.
- [100] 兰兰, 陈露静, 丁海娜, 等. 987 例成人畸变产物耳声发射听力筛查结果分析[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29(6): 647-652.
- [101] MACKEY AR, BUSSÉ AML, HOEVE HLJ, *et al.* Assessment of hearing screening programmes across 47 countries or regions II: Coverage, referral, follow-up and detection rates from newborn hearing screening [J]. *Int J Audiol*, 2021, 60(11): 831-840.
- [102] LIU YW, KAO SL, WU HT, *et al.* Transient-evoked otoacoustic emission signals predicting outcomes of acute sensorineural hearing loss in patients with Ménière's disease [J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(3): 230-235.
- [103] ELMOAZEN D, KOZOU H, ELBASSIERY B. Otoacoustic emissions and contralateral suppression in tinnitus sufferers with normal hearing [J]. *J Otolaryngol*, 2020, 36: 1-9.
- [104] HE W, REN T. Basilar membrane vibration is not involved in the reverse propagation of otoacoustic emissions [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1874.
- [105] MEENDERINK SW, VAN DER HEIJDEN M. Reverse cochlear propagation in the intact cochlea of the gerbil: Evidence for slow traveling waves [J]. *J Neurophysiol*, 2010, 103(3): 1448-1455.
- [106] SHERA CA, GUINAN JJ. Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: A

- taxonomy for mammalian OAEs [J]. *J Acoust Soc Am*, 1999, 105(2): 782-798.
- [107] SHERA CA. Mechanisms of mammalian otoacoustic emission and their implications for the clinical utility of otoacoustic emissions [J]. *Ear Hear*, 2004, 25(2): 86-97.
- [108] REN T. Reverse propagation of sound in the gerbil cochlea [J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(4): 333-334.
- [109] CHEN F, ZHA D, YANG X, *et al.* Hydromechanical structure of the cochlea supports the backward traveling wave in the cochlea *in vivo* [J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 7502648.
- [110] YAO W, ZHONG J, DUAN M. Three-dimensional finite-element analysis of the cochlear hypoplasia [J]. *Acta Otolaryngol*, 2018, 138(11): 961-965.
- [111] 姚文娟, 苏江涛. 耳蜗 Corti 器内部结构病变对听力的影响 [J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 93.
- [112] GAO L, WANG J, LIANG J, *et al.* Study of fatigue damage to the cochlea [J]. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, 2023; 1-10.
- [113] AREIAS B, PARENTE MPL, GENTIL F, *et al.* A finite element model to predict the consequences of endolymphatic hydrops in the basilar membrane [J]. *Int J Numer Method Biomed Eng*, 2022, 38(1): e3541.
- [114] KOIKE T, SAKAMOTO C, SAKASHITA T, *et al.* Effects of a perilymphatic fistula on the passive vibration response of the basilar membrane [J]. *Hear Res*, 2012, 283(1-2): 117-125.
- [115] LIANG J, YAO W, KARPETA N, *et al.* Effects of basilar-membrane lesions on dynamic responses of the middle ear [J]. *Acta Oto Laryngol*, 2023, 143(3): 255-261.
- [116] BROWN MA, JI XD, GAN RZ. 3D finite element modeling of blast wave transmission from the external ear to cochlea [J]. *Ann Biomed Eng*, 2021, 49(2): 757-768.
- [117] NAKAJIMA HH, MERCHANT SN, ROSOWSKI JJ. Performance considerations of prosthetic actuators for round-window stimulation [J]. *Hear Res*, 2010, 263(1-2): 114-119.
- [118] CHEN Y, YAO W. Mechanical model of round window membrane under reverse excitation [J]. *Appl Math Mech*, 2016, 37(10): 1341-1348.
- [119] ZHANG J, TIAN J, TAN, *et al.* Numerical evaluation of implantable hearing devices using a finite element model of human ear considering viscoelastic properties [J]. *Proc Inst Mech Eng H*, 2016, 230(8): 784-794.
- [120] ZHOU K, LIU H, YANG J, *et al.* Influence of middle ear disorder in round-window stimulation using a finite element human ear model [J]. *Acta Bioeng Biomech*, 2019, 21(1): 3-12.
- [121] LIU HG, XUE L, YANG JH, *et al.* Modeling the effect of cochlear windows activity on reverse stimulation under the role of physiological third windows [J]. *Appl Acoust*, 2020, 169: 107473.
- [122] LIU Z, LIU H, WANG J, *et al.* Analysis of design parameters of round-window stimulating type electromagnetic transducer by a nonlinear lumped parameter model of implanted human ear [J]. *Math Biosci Eng*, 2022, 19(3): 2453-2470.
- [123] ZHAO Y, LIU H, YANG J, *et al.* Effects of design and coupling parameters on the performance of electromagnetic transducers in round-window stimulation [J]. *J Acoust Soc Am*, 2022, 151(1): 609.
- [124] RICHARD AG. *Psychology: A concise introduction* [M]. New York; Worth Publishers, 2010; 105-120.
- [125] SHERA CA, TUBIS A, TALMADGE CL. Do forward- and backward-traveling waves occur within the cochlea? countering the critique of Nobili *et al.* [J]. *J Assoc Res Oto*, 2004, 5(4): 349.
- [126] BELL A. Hearing; Traveling wave or resonance? [J] *PLoS Biol*, 2004, 2(10): 1521-1523.
- [127] WARREN RL, RAMAMOORTHY S, CIGANOVIĆ N, *et al.* Minimal basilar membrane motion in low-frequency hearing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(30): 4304-4310.
- [128] LIANG J, YAO W. Revealing the contribution of biological activity to the mechanism on basilar membrane of amplification function of sensation [J]. *Appl Math Mech*, 2023, 44(5): 823-840.