

人工视网膜的设计与技术挑战

陈碧池 综述 吕帆 审校

温州医科大学附属眼视光医院 325027

通信作者:吕帆,Email:lufan@mail.eye.ac.cn

【摘要】 视网膜色素变性(RP)是一类以进行性感光细胞和视网膜色素上皮细胞功能障碍为特征的遗传性疾病,也是世界范围内常见的致盲性疾病。近年来,RP的基因疗法、神经营养疗法、干细胞疗法等迅速发展,其中手术植入人工视网膜(又称视网膜假体)用于恢复RP、年龄相关性黄斑变性(AMD)等患者的视力,并成为全球的研究热点。人工视网膜的发展经历了一个漫长的研究和试验过程,目前根据植入位置不同主要分为三大类,有着各自的优缺点。人工视网膜植入后,患者所获得的视觉经验与视力丧失之前完全不同。患者能否有效利用重新获得的人工视觉,很大程度上依赖于术后的康复训练过程。虽然人工视网膜在一定程度上为失明患者重见光明带来了一定的希望,但仍然面临着各种挑战。本文将从人工视网膜的发展历史、分类、术后康复及其面临的技术挑战进行概述,期望为人工视网膜的临床应用提供参考。

【关键词】 人工视网膜; 假体植入; 康复

基金项目: 国家重点研发计划项目(2016YFE0107000)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.016

Design and technical challenge of retinal prosthesis

Chen Bichi, Lyu Fan

Eye Hospital, School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Lyu Fan, Email: lufan@mail.eye.ac.cn

【Abstract】 Retinitis pigmentosa (RP) is a kind of hereditary disease characterized by progressive photoreceptor and pigmented epithelial cell dysfunction. It is also a common cause of blindness worldwide. In recent years, gene therapy, neurotrophic therapy, stem cell therapy and other methods for RP have developed rapidly. Among them, implantation of retinal prosthesis has been used to restore vision of patients with RP and age-related macular degeneration, and has become an international research hotspot. The development of retinal prostheses has undergone a long-term research and experimental process. Currently, retinal prostheses are mainly divided into three categories according to different implantation locations, and each has its own advantages and disadvantages. After implantation, the visual experience obtained by the patient is completely different from before vision loss. Whether the patient can effectively use the re-acquired artificial vision depends largely on the post-operative rehabilitation training process. Although the retinal prosthesis can provide the blindness with the hope of regaining vision, it still faces various challenges. This article will summarize the development history, classification, postoperative rehabilitation and technical challenges of retinal prostheses, and hope to provide reference for its clinical application.

【Key words】 Retinal prostheses; Prosthesis implantation; Postoperative rehabilitation

Fund program: National Key Research and Development Plan (2016YFE0107000)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.01.016

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一类以进行性感光细胞和色素上皮细胞功能障碍为特征的遗传性疾病。RP全球患病率约为1:5 000^[1-2]。临床上表现为暗适应减弱和夜盲,先失去周边视力,并呈进行性进展,直至丧失中心视力^[3]。近年来RP的基因治疗、神经营养治疗和干细胞治疗迅速发展,但神经营养治疗主要是减缓细胞的死亡和伴随的视力丧失,并不能阻断或逆转病程的进展,而基因疗法仅适用于少数患者,

干细胞治疗所涉及的移植细胞功能和细胞连接问题仍有待解决^[4]。RP病理过程中黄斑部光感受器近乎完全丧失,但黄斑部内核层和神经节细胞层的生存率仍较高,分别达80%和30%^[5-6],植入的人工视网膜可以代替受损的光感受器,并刺激下游视觉通路,有效地恢复晚期RP患者的功能性视力。人工视网膜也被用于晚期年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)患者,以恢复其视功能并提高生活质量^[7]。

人工视网膜研究始于 20 世纪 50 年代,90 年代初随着微电子技术的发展,人工视网膜研究有了显著进展。植入人工视网膜后患者视力恢复有赖于术后的康复训练。目前,已有相关文献介绍了人工视网膜的研究进展^[8-10],本文将在其基础上综述人工视网膜的发展历史、分类、术后康复及面临的挑战。

1 人工视网膜的发展

人工视网膜,又称视网膜假体,是基于视网膜电刺激的方法,通过放置在靠近视网膜位置的一个电极或电极阵列,将电流注入到目标组织中,绕过受损的光感受器层,并与剩余的视网膜内层神经元直接接触,引起其兴奋,从而将信号传递到大脑。视网膜电刺激可以追溯到 18 世纪,LeRoy 等^[11]通过眼球表面电刺激可引起患者闪光感,称之为光幻视,即患者看到的一系列白色、圆形或椭圆形的不同大小的光点,此后电刺激来恢复视觉的各种视觉假体研究不断发展。1956 年,Tassicker 等^[12]提出在视网膜下植入一种光敏感的硒光电二极管以恢复光感。1969 年,Inoue 等^[13]发现使用电极刺激角膜时,RP 患者和正常视力的受试者也存在类似的电刺激诱发的光幻视。1987 年,Humayun 等^[14-15]在静脉注射碘酸钠诱导外层视网膜退化的动物模型上行视网膜电刺激,发现可引起动物模型的局部视网膜反应。之后,Humayun 等^[16-17]在 3 例 RP、1 例年龄相关性黄斑变性及 1 例不明原因所致早发性视网膜功能障碍而引起的失明患者身上进行了首次人体试验,发现所有患者在接受视网膜电刺激后都能感知到不同大小和形状的光幻视。Humayun 等^[16-17]进一步在 2 例因 RP 失明的患者中使用多电极阵列进行了短期视网膜电刺激研究,证明一个多电极阵列可以提供功能视觉。这些研究证明使用视网膜多电极阵列激发视觉感知是可行的。

2 人工视网膜的分类

人工视网膜成像系统由多个组成部分构成,包含图像获取设备、图像处理器、刺激芯片和电极阵列。图像获取设备通常又可分为外置摄像机获取图像(如 Argus II)^[18]和利用内置电极感光获取图像(如 Alpha IMS)^[19]。前者图像被摄像机捕获并由处理器转换成刺激模式,随后传递给眼内的刺激芯片。相比之下,后者的视觉信息被耦合电极的光电二极管直接检测出来并转换成电刺激。根据电极阵列植入位置的不同可分成:(1)视网膜前假体,固定在视网膜的内表面;(2)视网膜下假体,嵌入视网膜光感受器层和视网膜色素上皮层(retinal pigment epithelium,RPE)之间;(3)脉络膜上腔假体,植入脉络膜和巩膜之间(图 1)。

2.1 视网膜前假体

视网膜前假体位于视网膜最内层,因此具有以下一些优点:(1)手术操作空间大,电极可以从玻璃体腔植入,减少了对视网膜机械损伤的风险;(2)除了脉络膜灌注,玻璃体可作为另一个吸热器,使得电极容易散热,减少了由于长期使用的热损伤风险^[20];(3)电极直接刺激神经节细胞,即使双极细胞、感光细胞以及色素上皮细胞等都有损伤,仍然能够刺激视神经产生信号。

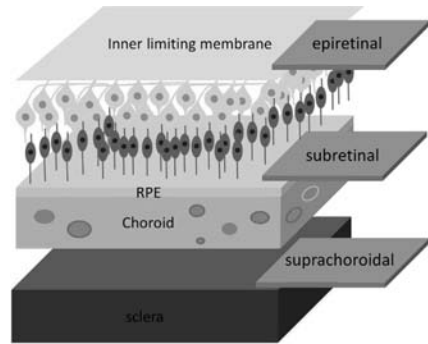


图 1 不同视网膜植入物的植入位置^[4] epiretinal:视网膜前; subretinal:视网膜下; suprachoroidal:脉络膜上腔; internal limiting membrane:内界膜; RPE:视网膜色素上皮层; choroid:脉络膜; sclera:巩膜

当然正是由于此也存在有可能激活视觉通路上不必要的轴突,而产生视觉感知变形。此外,视网膜前假体还存在电极阵列固定操作相对困难、在植入更多微电极时需要不对视网膜不造成机械性损害的情况下进行手术的缺点^[8]。目前,在视网膜前假体这一领域取得重大进展的机构是位于美国加利福尼亚州 SSMP 公司(Second Sight Medical Products)的 Argus I 和 Argus II 两代设备^[18,21-22];法国 IMI 公司(Intelligent Medical Implants GmbH)^[23];以及德国的 EpiRet 公司研发的 EPIRET3^[24]。来自这 3 个研究小组的设备都使用外部摄像机及无线电源和数据传输。

2.2 视网膜下假体

视网膜下假体位于变性的光感受器层和 RPE 之间,它将电信号经双极细胞传递给神经节细胞,因此利用了视网膜中现有的神经处理,同时也可以避免直接刺激神经节细胞造成视觉感知的变形。此外,有限的视网膜下空间对植入物的大小进行限制,但可以通过植入物压力来固定,比较稳定,而不需要像视网膜前假体那样使用大头钉固定,但狭小的空间也妨碍了视网膜的散热和营养传输。长远来看,这可能会导致植入区域周围的视网膜组织萎缩^[25-27]。研究发现,视网膜下假体的长期植入可造成局部视网膜纤维化斑和 RPE 层的改变,甚至发现内颗粒层和视网膜神经节细胞层(Retinal Ganglion Cell, RGC)密度降低^[9]。目前,主要研究视网膜下假体植入的机构有来自芝加哥光电仿生公司(Optobionics)的人工硅胶视网膜(artificial silicon retina, ASR),是第一个进入临床试验的视网膜下假体^[28];德国视网膜植入公司(Retina Implant AG, RIAG)研发的 Alpha-IMS^[19]以及波士顿麻省理工—哈佛研究小组研发的视网膜下假体^[29]。

视网膜下假体系统有 2 种阵列:一种是使用标准电极阵列,另一种是使用微型光电二极管阵列(Micro-Photodiode Array, MPDA)。第一种与前面提到的视网膜前假体相似,即图像仍然是由外部摄像机获取和处理的。相比之下,MPDA 本身就能探测到光线,从而消除了对摄像机的需求,因为视觉场景通过晶状体投射到阵列上。阵列中的每一个微型光电二极管都能独立地将局部亮度水平以一定比例的方式转换成电脉冲,并直接刺激附近的视网膜神经元。由于 MPDA 是位于眼内的,患者可以运动眼球,而不是靠头部运动来扫描视觉场景的好处。

2.3 脉络膜上腔假体

脉络膜上腔假体的电极位于脉络膜和巩膜之间。与前两种假体相比,脉络膜上腔假体与视网膜的距离相对较远,一方面降低了手术和植入体造成视网膜损伤的风险,且不必担心散热问题,因为脉络膜丰富的血管能将热量快速带走^[30];另一方面,随着从电极到目标组织的电流传导路径延长,刺激所产生的感知阈值会增加,空间分辨率也相对变差^[31]。为了更好地引导电流通过视网膜,通常放置返回电极在眼前部,如玻璃体腔内或角膜,以减少侵入性。澳大利亚仿生视觉(Bionic Vision Australia, BVA)联盟主要研究脉络膜上腔假体^[32]。

3 人工视网膜植入术后的康复

人工视网膜迅速发展,目前完成临床试验且上市的产品仅有美国的 Argus II 及德国的 Alpha-IMS。由于无法完全提供早期视网膜处理图像的能力,难以获得完整的空间、时间和色彩信息,接受人工视网膜植入的盲者术后最佳视力只能达到 20/546(相当于小数视力 0.037)^[33],依然属盲的范畴。另外,其获得的视觉感受与正常人也完全不同,看到的是由大量电刺激产生的光幻视点,类似于黑白的马赛克^[34]。因此,人工视网膜植入术后的康复训练非常重要。康复训练可指导患者熟练掌握人工视网膜系统的使用,将看到的光幻视点与患者以前的视觉经验相结合,形成新的视觉经验,指导患者定向行走,在日常生活中利用这些光幻视完成视觉任务,提高生活质量。可以说康复训练的效果很大程度决定了人工视网膜植入后的疗效。

针对人工视网膜术后康复训练,有限的经验仅来自于 Argus II 系统植入。Sabbah 等^[35]研究发现,保持盲者眼球运动与头部运动方向的一致性对人工视网膜植入者获取信息十分重要;Michelle 等^[33]通过回顾性研究提出了一些非常有价值的康复建议,包括进行眼与头协调运动、光定位、扫描和追踪、图形的认知、视觉信息的整合、定向行走等康复训练。有部分受试者通过康复训练后能够辨识特殊的标志,更好地定向,提高了其独立生活的能力。目前,该研究仅为观察性,没有前瞻性地为受试者设定统一的康复流程,系统的康复训练策略的构建仍需进行探索。Amore 等^[36]研究认为,结合生物反馈机制可提高视觉康复训练的有效性。许多研究也发现,视觉-触觉存在交叉模式,利用这种交叉模式,通过视觉-触觉相结合的训练,能够唤醒盲者曾经的视觉记忆^[37-38],从而可能有助于建立新的视觉认知体系。

4 人工视网膜面临的挑战

尽管人工视网膜在一定程度上能够提高功能性视觉,但依然面临很大挑战。一方面,到目前为止,视网膜、视神经再到大脑的通路中视觉信号是如何进行传递和整合的还有许多未知机制,因此患者在人工视网膜植入后获得的图像分辨率十分有限,此外还存在感知的图像迅速消失的现象,患者不得不通过摇动头部来刷新摄像机捕捉到的图像,以再次产生出光幻视^[39]。另一方面,人工视网膜作为一种异物植入眼内,还受电极材料、大小等诸多因素限制。电极尺寸较大则不能引起特定

细胞或单个细胞的激活,而不必要的细胞激活会减弱视觉效果。若减少电极尺寸,激发细胞反应的电荷密度阈值会迅速增加^[40]。换言之,为了保持相似的反应水平,电极尺寸的减小将不可避免地导致电荷密度增加和随之而来电极降解的风险。另外,电极阵列通常只刺激视网膜中央区,使得患者视野十分局限,不得不通过头部运动来获得周边视觉。

5 展望

研究证明,人工视网膜的植入对视网膜功能有一定保护作用,其除视力之外可表现为对比敏感度的提高、视野的改善等^[28,41-43]。目前,中国的人工视网膜研究也迅猛发展,国产人工视网膜也即将正式进入临床试验阶段。

尽管人工视网膜用于恢复视觉的技术还尚待提高,但其实现了脑机接口的第一步。随着相关技术的不断迭代,以及对视觉原理研究的不断深入,我们相信人工视网膜技术能够为 RP 及其他失明患者提供更好的视觉效果。

参考文献

- [1] Berson EL. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993, 34: 1659-1676.
- [2] Ryan SJ. Retina [M]. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Mosby; 2006. 起止页码
- [3] Hartong DT, Berson EL, Dryja TP. Retinitis pigmentosa [J]. Lancet 2006, 368 (9549): 1795-1809. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69740-7.
- [4] Yue L, Weiland JD, Roska B, et al. Retinal stimulation strategies to restore vision: Fundamentals and systems [J]. Prog Retin Eye Res, 2016, 53: 21-47. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.05.002.
- [5] Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr, et al. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis [J]. Arch Ophthalmol, 1997, 115: 511-515.
- [6] Humayun MS, Prince M, de Juan E, et al. Morphometric analysis of the extramacular retina from postmortem eyes with retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999, 40(1): 143-148.
- [7] Singer MA, Amir N, Herro A, et al. Improving quality of life in patients with end-stage age-related macular degeneration: focus on miniature ocular implants [J]. Clin Ophthalmol, 2012, 6: 33-39. DOI: 10.2147/OPHT.S15028.
- [8] 邹媛媛, 汪建涛, 李筱荣. 视网膜假体的研究进展 [J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(11): 1052-1055. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.11.022.
- [9] Zou YY, Wang JT, Li XR. Advanced research in the retinal prosthesis [J]. Chin J Ophthalmol, 2009, 45(11): 1052-1055. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2009.11.022.
- [9] 李文生. 人工视觉假体治疗视网膜变性疾病的转化研究现状、挑战与展望 [J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.001.
- Wensheng L. Artificial visual prosthesis for retinal degenerative diseases: translational situations, challenges and prospects [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(2): 97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.02.001.
- [10] 杨佳威, 陈浩, 瞿佳. 新一代视网膜假体研究进展 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2015, 17(7): 436-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.07.014.
- Yang JW, Chen H, Qu J. Updates on retinal prosthesis research [J]. Chin J Opt Ophthalmol Vis Sci, 2015, 17(7): 436-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.07.014.
- [11] Lorach H, Marre O, Sahel JA, et al. Neural stimulation for visual rehabilitation: advances and challenges [J]. J Physiol Paris, 2013, 107(5): 421-431. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2012.10.003.
- [12] Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G. The Bionic Eye: A quarter century of retinal prosthesis research and development [J]. Ophthalmology, 2016, 123(10S): S89-S97. DOI: 10.1016/j.opth.2016.06.044.

- [13] Potts AM, Inoue J. The electrically evoked response (EER) of the visual system. II. Effect of adaptation and retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1969, 8(6): 605-612.
- [14] Humayun M, Propst R, de Juan E, et al. Bipolar surface electrical stimulation of the vertebrate retina [J]. Arch Ophthalmol, 1994, 112(1): 110-116.
- [15] Humayun MS, de Juan E, Weiland JD, et al. Pattern electrical stimulation of the human retina [J]. Vision Res, 1999, 39(15): 2569-2576.
- [16] Humayun M, Sayo Y, Propst R, et al. Can potentials from the visual cortex be elicited electrically despite severe retinal degeneration and a markedly reduced electroretinogram? [J]. Ger J Ophthalmol, 1995, 4(1): 57-64.
- [17] Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G, et al. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans [J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114(1): 40-46.
- [18] Humayun MS, Dorn JD, da CL, et al. Interim results from the international trial of Second Sight's visual prosthesis [J]. Ophthalmology, 2012, 119(4): 779-788. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.09.028.
- [19] Zrenner E, Bartz-Schmidt KU, Benav H, et al. Subretinal electronic chips allow blind patients to read letters and combine them to words [J]. Proc Biol Sci, 2011, 278(1711): 1489-1497. DOI: 10.1098/rspb.2010.1747.
- [20] Opie NL, Burkitt AN, Meffin H, et al. Heating of the eye by a retinal prosthesis: modeling, cadaver and *in vivo* study [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2012, 59(2): 339-345. DOI: 10.1109/TBME.2011.2171961.
- [21] Humayun MS, Weiland JD, Fujii GY, et al. Visual perception in a blind subject with a chronic microelectronic retinal prosthesis [J]. Vision Res, 2003, 43(24): 2573-2581.
- [22] Caspi A, Dorn JD, McClure KH, et al. Feasibility study of a retinal prosthesis: spatial vision with a 16-electrode implant [J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127(4): 398-401. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.20.
- [23] Humayun MS, Weiland JD, Chader G, et al. Artificial sight [M]. New York: Springer, 2007: 111-128.
- [24] Klauke S, Goertz M, Rein S, et al. Stimulation with a wireless intraocular epiretinal implant elicits visual percepts in blind humans [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(1): 449-455. DOI: 10.1167/iovs.09-4410.
- [25] Peachey NS, Chow AY. Subretinal implantation of semiconductor-based photodiodes: progress and challenges [J]. J Rehabil Res Dev, 1999, 36(4): 371-376.
- [26] Rizzo JF, Wyatt J. Review: prospects for a visual prosthesis [J]. Neuroscientist, 1997, 3: 251-262.
- [27] Sailer H, Shinoda K, Blatsios G, et al. Investigation of thermal effects of infrared lasers on the rabbit retina: a study in the course of development of an active subretinal prosthesis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2007, 45(8): 1169-1178. DOI: 10.1007/s00417-006-0513-1.
- [28] Chow AY, Chow VY, Packo KH, et al. The artificial silicon retina microchip for the treatment of vision loss from retinitis pigmentosa [J]. Arch Ophthalmol, 2004, 122(4): 460-469. DOI: 10.1001/archophth.122.4.460.
- [29] Rizzo, JF. Update on retinal prosthetic research: the boston retinal implant project [J]. J Neuroophthalmol, 2011, 31(2): 160-168. DOI: 10.1097/WNO.0b013e31821eb79e.
- [30] Hadjinicolaou AE, Meffin H, Maturana MI, et al. Prosthetic vision: devices, patient outcomes and retinal research [J]. Clin Exp Optom, 2015, 98(5): 395-410. DOI: 10.1111/cxo.12342.
- [31] Yamauchi Y, Franco LM, Jackson DJ, et al. Comparison of electrically evoked cortical potential thresholds generated with subretinal or suprachoroidal placement of a microelectrode array in the rabbit [J]. J Neural Eng, 2005, 2(1): S48-56. DOI: 10.1088/1741-2560/2/1/007.
- [32] Ayton LN, Blamey PJ, Guymer RH, et al. First-in-human trial of a novel suprachoroidal retinal prosthesis [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(12): e115239 [2018-09-10]. https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0115239. DOI: 10.1371/journal.pone.0115239.
- [33] Fujikado T, Kamei M, Sakaguchi H, et al. Testing of semichronically implanted retinal prosthesis by suprachoroidal-transretinal stimulation in patients with retinitis pigmentosa [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(7): 4726-4733. DOI: 10.1167/iovs.10-6836.
- [34] Markowitz M, Rankin M, Mongy M, et al. Rehabilitation of lost functional vision with the Argus II retinal prosthesis [J]. Can J Ophthalmol, 2018, 53(1): 14-22. DOI: 10.1016/j.jcjo.2017.12.001.
- [35] Sabbah N, Authie C N, Sanda N, et al. Importance of eye position on spatial localization in blind subjects wearing an Argus II retinal prosthesis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(12): 8259-8266. DOI: 10.1167/iovs.14-15392.
- [36] Amore FM, Paliotta S, Silvestri V, et al. Biofeedback stimulation in patients with age-related macular degeneration: comparison between 2 different methods [J]. Can J Ophthalmol, 2013, 48(5): 431-437. DOI: 10.1016/j.jcjo.2013.07.013.
- [37] Gui P, Ku Y, Li L, et al. Neural correlates of visuo-tactile crossmodal paired-associate learning and memory in humans [J]. Neuroscience, 2017, 362: 181-195. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.035.
- [38] Ku Y, Zhao D, Hao N, et al. Sequential roles of primary somatosensory cortex and posterior parietal cortex in tactile-visual cross-modal working memory: a brain single-pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) study [J]. Brain Stimul, 2015, 8(1): 88-91. DOI: 10.1016/j.brs.2014.08.009.
- [39] Luo YH, da CL. A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye) [J]. Br Med Bull, 2014, 109: 31-44. DOI: 10.1093/bmb/ldu002.
- [40] Sekirnjak C, Hottowy P, Sher A, et al. Electrical stimulation of mammalian retinal ganglion cells with multielectrode arrays [J]. J Neurophysiol, 2006, 95(6): 3311-3327. DOI: 10.1152/jn.01168.2005.
- [41] Chow AY, Bittner AK, Pardue MT. The artificial silicon retina in retinitis pigmentosa patients (an American Ophthalmological Association thesis) [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2010, 108: 120-154.
- [42] 刘芳, 刘武, 刘守彬, 等. 兔视网膜下非活动视觉假体芯片植入对ERG的影响 [J]. 眼科研究, 2008, 26(7): 498-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.07.005.
- [43] Liu F, Liu W, Liu SB, et al. The effect of subretinal inactive chips on electroretinography in rabbit retina [J]. Chin Ophthalmic Res, 2008, 26(7): 498-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2008.07.005.
- [43] Rizzo S, Belting C, Cinelli L, et al. Visual field changes following implantation of the Argus II retinal prosthesis [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 53(2): 323-325. DOI: 10.1007/s00417-014-2822-0.

(收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-11-28)

(本文编辑: 杜娟)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)