

## ·综述·

## 新一代视网膜假体研究进展

杨佳威 陈浩 瞿佳

**【摘要】** 视网膜色素变性(RP)和年龄相关性黄斑变性(AMD)影响全球 750 万人口,是遗传和年龄相关性致盲的主要原因。尽管近年出现了一些新的疗法,如基因疗法和干细胞疗法等,视网膜假体仍然是严重的晚期 RP 和 AMD 患者治疗的上佳选择。为增强设备的性能,给患者提供更好的功能性视力,研究人员正努力打造新一代的高解析度视网膜假体,希望有效解决现有的问题并拥有重要的安全功能。现讨论一些关键性的设计要素,比如植入位置的选择、植入设备的固定、微电极阵列的设计与选择;同时探讨对于新一代假体非常关键的安全性能参数,包括电荷密度和电荷守恒、耗电量以及散热、通道失电压监测与自锁、反向数据链路等。希望能对设计人员、医师以及患者有所启示。

**【关键词】** 视网膜; 假体植入; 假体设计; 设备安全性

**Updates on retinal prosthesis research** Yang Jiawei, Chen Hao, Qu Jia. School of Ophthalmology & Optometry, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Yang Jiawei, Email: yangjw@wibe.ac.cn

**【Abstract】** Retinitis pigmentosa (RP) and age related macular degeneration (AMD) affect 7.5 million people worldwide and are the leading causes of inherited and age-related blindness. Although new therapeutic strategies, such as gene therapy and stem cell therapy, etc., are emerging from intensive research, a retinal prosthesis offers a good treatment option for patients at the severe end-stage of RP or AMD. To improve the device performance and to provide patients with better functional vision, researchers are aiming for the next generation high-resolution retinal prostheses, which should solve current important questions and possess critical safety features. This article discusses some key design factors, such as selecting the implant locations, affixing the implant device, and designing the microelectrode array, etc. Several critical safety features, including charge density and charge balancing, power consumption and heat dissipation, voltage compliance monitoring and self-locking, backward data telemetry, etc., are discussed for consideration in the design of the next-generation devices. This review presents some ideas and inspirations for the relevant designers, doctors and patients.

**【Key words】** Retina; Prosthesis implantation; Prosthesis design; Equipment safety

视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)是一种遗传性的视网膜营养不良,其特征为感光细胞的持续退化和视网膜色素沉淀<sup>[1]</sup>。年龄相关性黄斑变性(AMD)则是由于黄斑区色素上皮退化、脉络膜新生血管形成而导致的持续进行性双眼中心视力减退。对于 RP 和 AMD 这两大视网膜疾病,传统治疗方法往往局限于延缓病程的进展<sup>[2]</sup>,以及对一些并发症的治疗<sup>[3]</sup>。近年来,新兴疗法不断涌现,比如基因疗法<sup>[4]</sup>、神经保护疗法<sup>[5]</sup>、细胞/组织移植疗法<sup>[6-8]</sup>、干细胞疗法<sup>[9]</sup>以及视网膜假体(仿生眼)植入等。其中,手术植入视网膜假体被认为是恢复盲人功能性视力的有效手段,是目前严重晚期患者的上佳选择,因此研发高质量的视网膜假体产品已成为全世界

相关人士的努力目标<sup>[8-10]</sup>。

## 1 视网膜假体工作机制和植入位置的选择

### 1.1 视网膜假体工作机制

研究报道,RP 和 AMD 主要是由于外层视网膜退化造成,而剩余的内层视网膜(即双极细胞和神经节细胞)退化程度相对较轻,下游的神经通路则保持相对完好。内层视网膜可以通过电极进行电刺激而产生光幻视现象,从而在大脑皮层的视觉中枢产生感知<sup>[5,20]</sup>。

基本的仿生眼系统通常由以下部件构成:视觉捕捉设备(即摄像头,当然也有例外,如下文提到的 Alpha-IMS 系统在植入芯片上直接集成光敏元件)、外部处理单元、植入体设备。其中外部处理单元处理摄像头捕捉到的图像信息,并提取最有用的信息,通过前向数据链路传送给植入体设备。植

入体设备由一个刺激器芯片驱动,把收到的数据转化成刺激电流,并通过一个微电极矩阵来刺激内层视网膜,同时把内部信息通过反向数据链路反馈给外部设备。外部设备和植入体设备之间通常有一个无线电源链路为植入体设备供电。

目前国际市场上有2种视网膜假体产品: Argus II 视网膜假体系统(美国 Second Sight 公司)和 Alpha-IMS 系统(德国 Retinal Implant 公司)。Argus II 是第1种获准用于治疗晚期 RP 的视网膜假体产品,其在2011年3月获得 CE 认证,并于2013年2月得到美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准。Alpha-IMS 于2013年7月获得 CE 认证。II 期临床试验数据显示此2种产品都可以帮助患者分辨较大的字母,识别动作的方向,甚至能够分辨几何图形<sup>[10,21-23]</sup>。Argus II 的刺激通道(电极)数量为60个,对恢复功能性视力而言,这个数量是不够的<sup>[24]</sup>。Alpha-IMS 有1500个光敏元件(光电二极管),在额外供电盒和放大电路的帮助下,每个元件最大能输出100  $\mu\text{A}$  的电流<sup>[11]</sup>。该系统利用患者自身的光学系统来捕捉图像,并依靠视网膜内的残余神经网络完成信号处理,每个元件(通道)是不可编程的,因此其实际分辨率和性能打了折扣。当前视网膜假体的主流方向还是使用外部的图像捕捉系统,其很大的优势在于能够使用空间视觉编码,而边缘检测以及动作检测等一些复杂算法可以在外部实现。

上述2家公司,以及世界上很多其他的研究团体都致力于开发新一代的视网膜假体,其主要的一个特征就是高分辨率。临床试验显示恢复功能性视力需要上百个独立刺激通道<sup>[24]</sup>。文献报道过232-通道和256-通道的刺激器<sup>[8-9,12]</sup>,而512个通道甚至1024个通道的刺激器也已经被制作出来<sup>[16,18-19]</sup>。必须指出的是,新一代视网膜假体的竞争不仅仅取决于刺激通道的数量,同时也取决于其他的许多功能和安全性。

## 1.2 视网膜假体的植入位置

现代化的视觉成像分析显示,RP 和 AMD 患者的许多内层视网膜神经细胞,相对于外层视网膜细胞来说保留相对较完整。然而,电刺激的主要靶细胞很难界定。在视网膜内,双极细胞和水平细胞受到刺激时并不产生动作电位而只能产生分级电位<sup>[25]</sup>。视网膜神经节细胞将这些局部的分级电位转化为动作电位并沿着视觉神经传输,因此对植入体设备来说,视网膜神经节细胞明显是一个以视网膜的自然方式激发动作电位的主要靶细胞。目前视网膜假体存在3种不同的植入位置:视网膜前、视网膜下、脉络膜上腔。

视网膜前植入已成为视网膜假体研发的主流<sup>[8-9,12-13,16]</sup>。设备(微电极矩阵)被植入到玻璃体内,紧紧依附于(或穿透)内层视网膜表面。此方法有一项天然优势,即玻璃体内的液体作为一种散热媒介,可以快速带走电刺激产生的大量热能。实验证据表明视网膜前的植入体主要刺激神经节细胞体,因此能够产生定义明确的(有焦点的)视网膜内视觉感知<sup>[26]</sup>。

有研究团体一直在研发视网膜下植入设备<sup>[10-11]</sup>。此项方法是把微电极矩阵放置于视网膜神经感知区和视网膜色素上皮(RPE)之间。由于其在解剖学位置上紧邻视网膜内核层,因而视网膜下植入位置具有能刺激双极细胞的天然优势。但

是,对双极细胞的刺激是否有助于内在的图像处理,当前还没有定论<sup>[27]</sup>。一些报道指出将电极放置在距离双极细胞较近的位置也许有利于获得较低的刺激阈值<sup>[28]</sup>。

脉络膜上腔植入位置处于巩膜与脉络膜之间。研究显示位于脉络膜上腔的植入体同样能够刺激视网膜神经节细胞<sup>[29]</sup>。此项方法因侵入性较低,手术风险也较低,然而由于电极的位置距离靶细胞更远,导致刺激阈值升高,设备功耗大并且空间分辨率丧失<sup>[10]</sup>。

## 2 植入体设备的固定和长期稳定性

### 2.1 微电极矩阵的放置与固定

微电极矩阵在视网膜上的长期依附与固定是视网膜前植入的一个主要问题。而在视网膜下植入的假体在长期固定方面有着与生俱来的优势,因为其在视网膜上皮和神经感知区之间有着天然依附力的支撑。视网膜前假体易受眼球运动的影响,因此容易脱离最初植入位置。生物黏附剂、视网膜钉、磁铁曾被用于视网膜前假体的固定,然而使用这些方法有引发炎症和感染的潜在风险或因进入日常生活中的强磁场而造成损伤。图1展示了 Argus II 的设计,其使用了柔软的导线连接微电极矩阵和刺激器芯片:微电极矩阵是唯一在眼球内的部分,通过眼球壁(巩膜)插入,并通过1个钉孔,仅运用1个视网膜钉把微电极矩阵固定在视网膜上,减少感染的概率。图2为波士顿256-通道视网膜植入体<sup>[30]</sup>的设计,其采用一种相似的方式把微电极矩阵通过巩膜瓣插入到视网膜下空间,并且微电极矩阵与刺激器芯片之间也用一条柔软的导线连接。

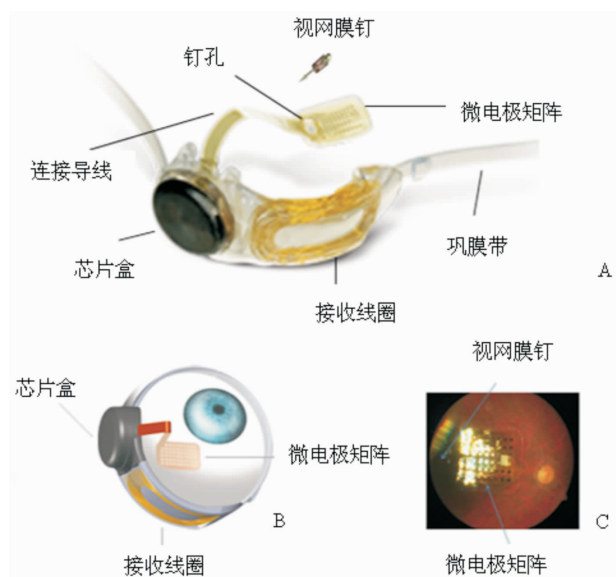
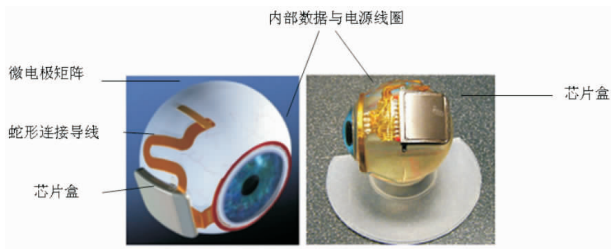


图1 Argus II 视网膜假体系统的展示  
A 为 Argus II 视网膜假体系统及其组件;B 为假体环绕眼球的示意图;C 为另一视网膜假体的照片,显示微电极矩阵放置在视网膜色素变性患者的视网膜中心(黄斑区)。上图修改自 Second-Sight 公司的产品图示

图1 Argus II 视网膜假体系统的展示

### 2.2 刺激器芯片的固定

在大多数视网膜假体设备中,刺激器芯片与微电极矩阵



A, 为示意图显示刺激器芯片附着于眼球外, 固定在巩膜上, 而微电极矩阵通过巩膜瓣插入到视网膜下空间; B, 为装配实际设备的眼球模型, 内部电源和数据的线圈被塑封在一起, 与瞳孔和晶状体同轴, 依附在巩膜上。该图修改自文献[30]

图 2 256-通道波士顿视网膜假体的展示

是分离的。刺激器芯片有多种不同的固定位置。一些被附着于或环绕在巩膜外, 如 Argus II 和波士顿设备<sup>[12,30]</sup>; 另一些则与微电极矩阵一起被植入到眼球里面<sup>9,11</sup>。Tran 等<sup>9</sup>运用芯片倒装技术, 将刺激器芯片直接绑定在微电极矩阵上, 避免使用导线连接芯片和电极矩阵, 其把芯片插入到玻璃体中的一大优势在于玻璃体腔中的液体能够有效地帮助传导芯片产生的热量, 不足之处是芯片增加了眼球内设备的总量和体积, 导致较大的手术切开和可能的长期不稳定性(脱离或移位)。

### 2.3 内部电源和数据线圈的固定

内部电源和数据线圈的植入位置有多种不同的选择。Chen 等<sup>9</sup>将 2 个线圈均放置于玻璃体内, 与瞳孔和晶状体处在同一轴线。而 Kelly 等<sup>10</sup>将内部电源和数据的线圈塑封在一起, 同样与瞳孔和晶状体同轴, 但整个塑封体是被放置于眼球之外, 依附在巩膜上。在这些设置当中, 内部线圈将会随着眼球的转动而移动, 因此无线供电的效率将随之受到影响。为解决这个问题, 这些系统应具有外部的眼球跟踪算法和设备。其他一些视网膜假体则是将内部线圈固定于眼球的侧面, 外部线圈则对应固定在眼镜的侧臂上<sup>[12]</sup>, 从而将眼球运动带来的影响最小化。Tran 等<sup>9</sup>将内部线圈埋在耳后皮下, 外部线圈紧贴皮肤, 放置在与内部线圈对应的同轴位置, 这样一来, 电源的转换效率能保持稳定, 眼球运动的影响可以忽略。在 Alpha-IMS 系统中, 内部线圈也被放置于耳后<sup>[10]</sup>。Monge 等<sup>18</sup>采用 3 个线圈(1 个外部线圈, 2 个内部线圈)的方法来实现较高效率的无线电源传输, 具体如下: 电源与数据链路共享线圈, 2 个内部线圈形成 1 个额外的感性耦合链路, 其中 1 个线圈(缓冲线圈)被放置于结膜下角膜附近, 另 1 个线圈(接收线圈)则被固定在晶状体之中。此方法能够避免使用穿透角膜的导线, 降低感染和眼压过低的风险, 当然这种设置仍然存在眼球运动影响供电效率的问题。因此有研究曾把 3 个线圈均放置于眼球侧面, 可能会更加实用<sup>[11]</sup>。

## 3 微电极矩阵的设计

微电极矩阵是视网膜假体中的重要一环。由于和组织直接接触, 微电极矩阵需要使用完全生物兼容性的材料, 同时应有足够的硬度、韧度, 良好的导电性(底座须绝缘)、耐腐蚀性和温度稳定特性。较常见的微电极材料有铂、铂合金、钛合

金、导电硅化物等。由于高分辨率是新一代视网膜假体的主要特征, 因此对于微电极矩阵最具有逻辑性的方向是朝着高密度发展。这就使得电极的尺寸更小, 电极间的距离也更短, 但是更细小的电极尺寸是否意味着更精细化的视觉效果则需通过实验来验证。Schanze 等<sup>12</sup>在猫眼中进行的视网膜前电刺激实验显示: 在与视网膜接触良好的情况下, 直径为 100  $\mu\text{m}$  的平头铂金圆盘电极能产生 1.2°(大约 2 mm)的视觉中枢激活区, 而直径为 80  $\mu\text{m}$  的锥形铂钨合金电极在视觉中枢展现出 0.7°(大约 1 mm)的激活区。Eckhorn 等<sup>13</sup>也得到了相似的结果。这些结果均表明, 更小的电极的确有能力带来更高精度的空间视觉, 但电极须与视网膜接触良好, 实验中电极与视网膜的间隔达到 50  $\mu\text{m}$  时, 刺激电流的阈值会翻倍并在大脑皮层视觉中枢形成更大的激活区域。当然, 电极尺寸也不是越小越好, 电极直径过小会使得其阻抗过大, 给刺激器芯片的驱动电路设计带来难度, 同时有可能会使得其传输的电荷密度过大, 从而带来安全隐患。

Argus II 共有 60 个电极, 每个电极直径 200  $\mu\text{m}$ , 电极间距为 525  $\mu\text{m}$ 。Alpha-IMS 系统的 1 500 个电极则是分布在 9 mm×9 mm 的矩阵上。Tran 等<sup>9</sup>报道的 256-通道视网膜假体则使用了导电金刚石作为电极通道材料, 256 个电极排列在 3 mm×3 mm 的不导电金刚石底座上, 电极间距为 150  $\mu\text{m}$ 。如果按照这个密度推算, 实现 1024 个电极仅需要 6 mm×6 mm 的矩阵。当然电极密度实际上还可以做到更大, 这个电极间距是为了满足其与刺激器芯片倒装绑定的需求, 因其芯片上通道之间的间距为 150  $\mu\text{m}$ 。

对于视网膜前的电极矩阵而言, 使用柔性的材料作为底座是比较理想的, 因为视网膜本身有一个弧度且比较脆弱。不少研究团队正在研发使用柔性的大分子聚合物作为电极矩阵的底座, 这种柔性的矩阵能够紧紧依附于视网膜的表面。当然, 根据视网膜的弧度来定制矩阵里不同位置的电极长度是另一种不错的选择。电极的形状适合平头或者锥形, 能与视网膜形成较良好的接触。而对于视网膜下的电极矩阵而言, 电极的形状则选择圆头更加理想, 因圆头不易对视网膜的内层组织造成损伤。

## 4 关键安全性能的设计

### 4.1 电荷密度与电荷平衡

电刺激过程中, 电荷会通过电极-组织接口转移到组织。研究证实电刺激造成的神经损伤主要取决于电荷密度及每个相位期(半个周期)的电荷量<sup>[24-25]</sup>。例如, 如果采用铂进行长期的电刺激, 电荷密度上限的保守估计为 100  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ <sup>[24]</sup>。传送到组织上的电荷总量过量也会引发损伤, 即使电荷密度在安全范围之内。可以预计, 对于单独的 1 个电极来说, 其最小尺寸有 1 个下限值。因为在刺激电路相同的情况下, 电荷密度随着独立电极直径的减小呈指数式生长<sup>[26]</sup>。对于整个电极矩阵来说, 其尺寸的最大值也有 1 个上限值。总体刺激区域增加固然能给患者提供更大视觉空间的可能性, 但也会造成电荷总量的增加, 最终导致组织损伤的产生。

电荷平衡是另一项至关重要的因素, 可避免组织受到有害的不可逆的电化学损伤, 同时能防止电极腐蚀。通常为使

电荷平衡,使用双极性刺激,即采用一个双相电流波形,由带有相等电荷的负极脉冲与正极脉冲组成,然而由于电路性能的限制和晶体管之间的不匹配,所有现实中的刺激器在双极性相位当中,均展现出负电流和正电流的不匹配性。为达到更好的电荷平衡,必须使用额外的控制电路或电荷平衡器。有研究报道双极电流存在 5% 的不匹配度<sup>[12,18]</sup>,也有研究展示了 2.9% 的不匹配度<sup>[8]</sup>。近期澳大利亚仿生眼团队报道将负/正电荷的不匹配度降低到了 0.5% 以下,其芯片在每一个电极驱动电路的模拟输出电流驱动器处使用了 1 种“动态电流复制技术”<sup>[9]</sup>。这项技术在视网膜假体中的应用将极大提升植入体设备的安全性能。

#### 4.2 功耗与散热

现阶段大多数视网膜假体设备采取外部单元给植入体设备无线供电的方式。因此植入体设备的功耗变得异常重要,过高的功耗不仅大大增加无线电源模块的设计难度,或让其无法正常工作,更会产生大量的热能,这些热量会导致局部温度过高。前期研究由于采用高电压 CMOS 工艺<sup>[8,12,14,16,19]</sup>,与近期一些采用低电压工艺<sup>[9,18]</sup>的研究比较,耗电量会比较大。有文献报道设备在 12 V 供电电压下,从电源整流电路传输给整个植入体的总功耗达到 100 mW<sup>[8,19]</sup>。Ortmanns 等<sup>[12]</sup>报道每 4 个通道(不包含电极上的功耗)的功耗预估为 3.8 mW。Noorsal 等<sup>[16]</sup>分别在 20 V 和 5 V 的供电电压之下实现了每一个独立的本地刺激单元的功耗,分别为 1.16 mW 和 0.41 mW。不难预测,如果此芯片扩展到 1 024 个通道,以上的功耗需再放大 1 024 倍。

使用低电压工艺能有效降低刺激器芯片的耗电量。Tran 等<sup>[9]</sup>展示在使用 3 V 供电电压、芯片满负荷运行(即 256 通道全开,每个通道输送 465  $\mu$ A 电流给对应的电极)的情况下,芯片的总功耗,包括负载(电极)上的功耗仅为 33 mW。另有研究报道 1 个 512 通道的低电压刺激器芯片在 10% 占空比、50  $\mu$ A 双极性脉冲、50% 激活状态的情况下的功耗为 15 mW<sup>[18]</sup>。采用低电压供电曾经存在一个顾虑,即低电压晶体管无法传递足够的电流/电荷给电极来引发光感的产生。但最近的人体临床实验显示许多个体通过大致 50  $\mu$ A 的电流刺激,并且在电极-组织接口的阻抗小于 30 k $\Omega$  的情况下能够产生光感<sup>[37-38]</sup>。尽管光感产生的阈值很大程度上取决于电极的尺寸与材料以及电极与视网膜神经细胞间的距离,这些研究结果使得采用低电压、小电流刺激成为可能。传送到植入体的总电能会在刺激器芯片和电极被消耗,最终被转化成热能。1 项研究对象为狗的研究指出,在 1.4 mm<sup>2</sup> 的视网膜面积上直接施加 50 mW 的功率,不应超过 1 min,但在玻璃体中央施加 500 mW 达 2 h 却不会造成任何损伤<sup>[39]</sup>。尽管血液/体液循环会带走热量,热量累积引发的局部温度上升是需要严格控制和监测的。Ortmanns 等<sup>[12]</sup>计划将组织温度上升控制在 1  $^{\circ}$ C 之内,这项标准在之前的一些工作中证明是可以接受的<sup>[40]</sup>。在 Tran 等<sup>[9]</sup>的研究中,植入体设备的外表面温度受到严格控制,并限定在正常体温之上 2  $^{\circ}$ C 之内。因刺激器芯片是主要热源,其芯片上有一个温度传感器实时读取芯片的温度变化。

#### 4.3 通道失电压保护监测与自锁

在刺激器驱动电路中,电流源的两极之间需要保持足够

的电压降。有时可能由于过高的电极-组织之间的阻抗,使得电流源失去足够的电压降,从而导致刺激时电荷失衡,引起电极腐蚀,释放有毒的化学物质。因此通道失电压保护是关系到设备安全操作的重要功能。失电压保护值须保证电流源的正常工作。例如在 1 项研究中,芯片供电电压为  $\pm 12$  V,通道失电压保护值被设置在  $\pm 10$  V<sup>[8]</sup>。Noorsal 等<sup>[16]</sup>报道了 1 个失电压保护机制,其中驱动电路的供电电压在失电压事件发生时能够进行自适应的调节。在 Tran 等<sup>[9]</sup>的设计中,每一个驱动电路中都被加入了 1 个失电压保护电路,当“失电压”事件发生时,驱动电路能够自我锁定并立即停止工作,同时发送报警信号给外部设备,外部设备收到报警后会命令植入体设备减少刺激电流,并给驱动电路解锁。这一控制回路的应用成功避免了“失电压”给电极乃至组织带来的损害,保证了安全性能。

#### 4.4 反向数据链路

在视网膜假体设备的操作过程中,来自刺激器芯片的内部信息,比如芯片温度、编程参数的正确性以及电极-组织接口的条件状态等,应该被实时监测。因为过量的热能或者异常的刺激状态可能对患者造成伤害。传送这些内部信息需要有一个可靠的反向数据链路。目前为止,大多数现有的视网膜假体设备都没有对反向数据链路进行设计。Shire 等<sup>[17]</sup>在研究中提到了研发反向数据链路,但没有具体进行报道。Tran 等<sup>[9]</sup>较详细地描述了一个工作在 100 kbps 数据率的反向数据链路设计。笔者认为在未来,反向数据链路应该被集成在主流的视网膜假体设备中,不仅仅是为了更高的安全性,而且对于设备的诊断和纠错来说也会更加容易。

### 5 小结

经过数十年的研究,为晚期 RP 和 AMD 患者制造仿生眼并创造人工视力的梦想事实上已经实现。全世界越来越多的研究者和团体参与到研发新一代视网膜假体的竞争当中。拥有 256、512 甚至 1 024 个通道(电极)的视网膜刺激器已经研制出来,除分辨率外,其他一些关键设计因素和安全问题备受人们关注。最佳的植入位置以及固定植入体设备的方法仍然是开放性的问题,而如何在重要的安全功能上达到更好的性能,实际上已成为决定新一代视网膜假体产品竞争力的重要要素。

#### 参考文献:

- [1] Hamel C. Retinitis pigmentosa[J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1(1):40.
- [2] Massof RW, Fishman GA. How strong is the evidence that nutritional supplements slow the progression of retinitis pigmentosa?[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(4):493-495.
- [3] Tan MH, Smith AJ, Pawlyk B, et al. Gene therapy for retinitis pigmentosa and leber congenital amaurosis caused by defects in aipl1: effective rescue of mouse models of partial and complete aipl1 deficiency using aav2/2 and aav2/8 vectors[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(12):2099-2114.
- [4] Sanftner L, Abel H, Hauswirth W, et al. Glial cell line derived neurotrophic factor delays photoreceptor degeneration in a transgenic rat model of retinitis pigmentosa[J]. Mol Ther, 2001,

- 4(1):622-629.
- [5] Gullapailli VK, Khodair M, Wang H, et al. Retinal pigment epithelium and photoreceptor transplantation frontiers[M]. 4th ed. Philadelphia: Elsevier-Mosby, 2006.
- [6] Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, et al. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146(2):172-182.
- [7] Ramsden CM, Powner MB, Carr AJ, et al. Stem cells in retinal regeneration: past, present and future[J]. *Development*, 2013, 140(12):2576-2585.
- [8] Chen K, Yang Z, Hoang L, et al. An integrated 256-channel epiretinal prosthesis[J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2010, 45(9):1946-1956.
- [9] Tran N, Bai S, Yang J, et al. A complete 256-electrode retinal prosthesis chip[J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2014, 49(3):751-765.
- [10] 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.
- [11] Rothermel A, Liu L, Aryan N, et al. A CMOS chip with active pixel array and specific test features for subretinal implantation [J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2009, 44(1):290-300.
- [12] Ortmanns M, Rocke A, Gehrke M, et al. A 232-channel epiretinal stimulator asic [J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2007, 42(12):2946-2959.
- [13] Theogarajan L. A low-power fully implantable 15-channel retinal stimulator chip[J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2008, 43(10):2322-2337.
- [14] Dommel NB, Wong YT, Lehmann T, et al. A CMOS retinal neurostimulator capable of focussed, simultaneous stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2009, 6(3):1489-1497.
- [15] Tokuda T, Takeuchi Y, Sagawa Y, et al. Development and in vivo demonstration of CMOS-based multichip retinal stimulator with simultaneous multisite stimulation capability[J]. *IEEE Trans Biomed Circ Syst*, 2010, 4(6):445-453.
- [16] Noorsal E, Sooksood K, Xu H, et al. A neural stimulator frontend with high-voltage compliance and programmable pulse shape for epiretinal implants[J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2012, 47(1):244-256.
- [17] Shire DB, Ellersick W, Kelly SK, et al. ASIC design and data communications for the Boston retinal prosthesis[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012, 2012:292-295.
- [18] Monge M, Raj M, Honarvar-Nazari M, et al. A fully intraocular 0.0169 mm/pixel 512-channel self-calibrating epiretinal prosthesis in 65 nm CMOS[C]. *Proc IEEE Int Solid-St Circ Conf*. San Francisco: IEEE, 2013, 296-297.
- [19] Chen K, Lo YK, Liu W. A 37.6 mm<sup>2</sup> 1024-channel high-compliance-voltage soc for epiretinal prostheses[C]. *Proc IEEE Int Solid-St Circ Conf*. San Francisco: IEEE, 2013, 294-295.
- [20] Margalit E, Maia M, Weiland J, et al. Retinal prosthesis for the blind[J]. *Surv Ophthalmol*, 2002, 47(4):335-356.
- [21] Dorn JD, Ahuja AK, Caspi A, et al. The detection of motion by blind subjects with the epiretinal 60-electrode (Argus II) retinal prosthesis blind subjects and motion detection[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(2):183-189.
- [22] Ahuja AK, Dorn JD, Caspi A, et al. Blind subjects implanted with the Argus II retinal prosthesis are able to improve performance in a spatial-motor task[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(4):539-543.
- [23] daCruz L, Coley BF, Dorn JD, et al. The Argus II epiretinal prosthesis system allows letter and word reading and long-term function in patients with profound vision loss[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(5):632-636.
- [24] Weiland J, Humayun M. Visual prosthesis[J]. *Proceedings of IEEE*, 2008, 96(7):1076-1084.
- [25] Dowling JE. The retina: an approachable part of the brain[M]. London: Belknap Press, 1987.
- [26] Humayun M, de Juan E, Weiland J. Pattern electrical stimulation of the human retina[J]. *Vision Res*, 1999, 39(15):2569-2576.
- [27] Marc RE, Jones BW, Watt CB, et al. Neural remodeling in retinal degeneration[J]. *Progress in Retinal & Eye Research*, 2003, 22(5):607-655.
- [28] Zrenner E, Stett A, Weiss S, et al. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors? [J]. *Vision Res*, 1999, 39(15):2555-2567.
- [29] Kanda H, Morimoto T, Fujikado T, et al. Electrophysiological studies of the feasibility of suprachoroidal-transretinal stimulation for artificial vision in normal and RCS rats[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(2):560-566.
- [30] Kelly S, Shire D, Chen J, et al. Developments on the Boston 256-channel retinal implant[C]. *Proc IEEE Int Conf on Multimedia & Expo Workshops*. San Jose: IEEE, 2013, 1-6.
- [31] Ng D, Skafidas E. Analysis of power dissipation and temperature rise of an inductive link for retinal implants [C]. *IEICE Proceedings of EMC*. Tokyo: IEEE, 2014:434-437.
- [32] Schanze T, Wilms M, Eger M, et al. Activation zones in cat visual cortex evoked by electrical retina stimulation[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 240(11):947-954.
- [33] Eckhorn R, Wilms M, Schanze T, et al. Visual resolution with retinal implants estimated from recordings in cat visual cortex [J]. *Vision Res*, 2006, 46(17):2675-2690.
- [34] McCreery D, Agnew W, Yuen T, et al. Comparison of neural damage induced by electrical stimulation with faradaic and capacitor electrodes[J]. *Ann Biomed Eng*, 1988, 16(5):463-481.
- [35] McCreery DB, Agnew WF, Yuen TG, et al. Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1990, 37(10):996-1001.
- [36] Tehovnik EJ. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses[J]. *J Neurosci Meth*, 1996, 65(1):1-17.
- [37] 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.
- [38] de Balthasar C, Patel S, Roy A, et al. Factors affecting perceptual thresholds in epiretinal prostheses[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(6):2303-2314.
- [39] Piyathaisere D, Margalit E, Chen S, et al. Effects of short term exposure to heat on the retina[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(4):814.
- [40] Harrison RR, Charles C. A low-power, low-noise CMOS amplifier for neural recording applications [J]. *IEEE J Solid-St Circ*, 2003, 38(6):958-965.

(收稿日期:2014-12-25)

(本文编辑:吴飞盈,毛文明)