

视觉假体及神经微电极的研究进展

邢玉梅 综述 惠 春 审校

Research progress in visual prostheses and neural microelectrodes

Xing Yumei, Hui Chun. State Key Laboratory of Micro/Nanofabrication Technology, Key Laboratory for Thin Film and Microfabrication Technology of Ministry of Education, Research Institute of Micro/Nano Science and Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Abstract Visual prostheses have been proved to be a good way for improving the useful vision of blindness resulting from refractory retinal diseases, such as age-related macular degeneration (AMD) and retinitis pigmentosa (RP). Visual prostheses include cortical prostheses, optical prostheses and retinal prostheses. Neural microelectrode is a key component in whatever visual prostheses for electrical stimulation of nerves or record of neural signals. As the rapid development of microelectronic, medical, biological and material manufacturing technologies, many novel materials and micromachining methods are gradually introduced into fabrication processes of various microelectrodes in order to supply better brain-computer interfaces for visual prostheses. Therefore, to review the recent research progress and the development trend of neural microelectrodes according to the requirements of different visual prostheses is helpful for ophthalmologists to deeply understand the mechanism of visual rehabilitation. The function of visual prostheses might be further optimized in recent future.

Key words visual prostheses; cortical prostheses; optical prostheses; retinal prostheses; electrical stimulation; flexible substrate; neural microelectrodes; biocompatibility

摘要 借助视觉假体有望使某些难治的视网膜病变,如年龄相关性黄斑变性(AMD)和原发性视网膜色素变性(RP)患者恢复部分视力。神经微电极是视觉假体系统中的重要部件,具有对神经进行电刺激并记录神经信号的重要作用。随着微电子技术、医疗技术、生物技术及材料加工技术的不断发展,许多新型材料和微加工工艺被逐渐应用于神经微电极的研制,从而为视觉假体提供更好的脑-机接口组件。对近年来视觉假体和神经微电极的研究现状和发展趋势进行综述,以更好地理解视觉恢复的机制,不断优化视觉假体系统的功能。

关键词 视觉假体; 视皮质假体; 视神经假体; 视网膜假体; 电刺激; 柔性基底; 神经微电极; 生物相容性

分类号 R 338 TP 212.3 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)04-0336-05

近年来,视觉假体已成为神经修复领域中发展较快的研究热点。微电极具有对神经进行电刺激并记录神经信号的关键作用,是视觉假体系统中的重要部件。视觉系统的复杂性使得神经微电极的研制一直是一大难点。针对植入部位的不同,如何对微电极的结构进行设计,如何提高微电极的集成度并降低制作成本,如何实现微电极的有效封装,以及植入后的长期稳定性等均是值得关注的问题。为此,本文对视觉假体及神经微电极的研究进展进行综述。

1 视觉系统的病理生理学

目前视网膜疾病已经成为致盲的主要眼病,如视网膜外层光感受器受损所致的年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)和原发性视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)。近年来已经尝试采用手术、药物、激光等手段治疗上述疾病,但效果并不理想^[1]。研究表明,对于AMD和RP而言,即使光感受器完全被破坏,经过长时间的失明,视网膜内层神经组织仍保持完整,神经细胞仍可传递和处理视觉信息。Humayun^[2]通过组织学研究发现,在患RP而失明的眼中,视网膜组织中仍存在78.4%的内层神经细胞、29.7%的神经节细胞及4.9%的光感受器细胞。当对患者的视网膜、视神经或视皮质等进行适当电刺

本课题为国家973项目(2005CB724305、2005CB724302)、中国博士后科学基金项目(20070410724)资助

作者单位:200240上海交通大学生命科学技术学院

通讯作者:惠春 (Email: chhui@sjtu.edu.cn)

激时,患者的视觉映像中会有光感出现^[3],这一现象为视觉修复提供了新的思路。

2 视觉假体

视觉修复是指在视觉系统的不同部位植入不同的视觉假体,以替代受损部分视觉系统的功能,使患者的视力得到不同程度地恢复。根据植入及刺激部位的不同,视觉假体主要分为视皮质假体、视神经假体和视网膜假体。

2.1 视皮质假体

视皮质区为视觉的最高中枢,视觉冲动投射到视皮质区,经整合后产生视觉。视皮质假体能绕开视网膜到视皮质之间的所有视觉通路,直接刺激作为视觉中枢的视皮质。除 AMD 和 RP 外,青光眼和糖尿病等导致视网膜内层神经节细胞和视神经受损的患者,均有望通过视皮质假体重重新恢复光感^[4]。植入后视皮质假体位于头骨内,不易毁坏和移位。

1929 年,德国神经外科医师 Foserster^[5]指出电刺激视皮质能够产生光幻视。视皮质假体的研究始于 20 世纪 60 年代,Brindley 等^[6]最早进行了视皮质长期电刺激的研究。他们把 80 个表面电极植入失明患者的颅骨内表面,电极通过导线与固定于颅骨外表面的射频接收器相连,振荡线圈置于接收器上方以射频方式刺激接收器,再由表面电极去刺激视皮质。研究发现,患者能够感受视场范围内不同位置的光幻视,同时证明了刺激电极长期植入的有效性^[6-7]。此外,Dobelle 等^[8-9]和 Pollen^[10]也进行了表面电极电刺激视皮质的研究。Robblee 等^[11]指出小尺寸穿透式电极能够以较小的电流更加精确地刺激视皮质特定区域的神经组织,从而避免表面电极刺激过程中存在的刺激电流过高、视觉分辨率偏低等问题。自此穿透式皮质内电极得到了较快的发展^[12-13]。

对视觉假体而言,需要借助较高数量的微电极同时进行电刺激,才能提高视觉分辨率。随着半导体技术的飞速发展,以光刻为主的微加工技术逐渐被引入到微电极的研制中,芯片上的电极数目可达几十到上百个。Wise 等^[14]首先采用光刻技术制作了具有多个电极的阵列芯片。自此,以光刻技术为基础的皮质内微电极的研制得到了较快的发展。1998 年,美国 Utah 大学 Normann 研究小组将 10 × 10 三维硅微电极阵列(Utah intracortical electrode array, UIEA)植入猫的感觉皮层 2 ~ 13 个月,以研究微电极长期植入的效果^[13,15]。UIEA 采用机械切割和半导体工艺(如扩散、湿法腐蚀)相结合的方法制作,其中基底尺寸 4.2 mm

× 4.2 mm,硅探针长约 1.5 mm。电极采用聚酰亚胺(polyimide, PI)进行绝缘,暴露出长约 50 μm 的尖端并镀上金属铂以改善电极刺激位点的生物相容性。研究发现,UIEA 能够满足神经生理学家所提出的长期神经刺激的要求,植入 3 个月后未见组织包覆现象发生。但植入 10 个月后,纤维包裹和星形胶质细胞反应性增生对该微电极的长期植入性能提出了质疑。对视皮质假体而言,电刺激过程易造成受体疼痛感,且手术危险系数高,易引发颅内感染。

2.2 视神经假体

视神经由视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的轴突汇聚而成。从医学角度讲,视神经较易施行神经外科手术,理论上是卡环电极及穿透式电极的最佳植入部位。与视皮质假体相比,视神经假体植入的手术风险相对降低,并发症相对较轻。

视神经假体的研究始于 20 世纪末^[16-18]。Veraart 等^[18]在 1 例 59 岁的 RP 患者右眼视神经部位植入螺旋卡环型电极,通过电刺激能够在较大视野范围内产生光幻视,且植入 118 d 后仍安全可靠。改变刺激脉冲持续时间、脉冲幅度、脉冲重复次数,受试者能够区别不同的亮度。之后,Veraart 等^[19]通过二次手术在患者颅骨内埋入神经刺激器和接收天线,实现了体内植入物与体外元件的射频连接。经过一定的实验和训练后,患者的视觉分辨力得到了增强,具有识别图形、判断物体位置等的能力^[20]。由于卡环型电极采用表面刺激的形式,对视神经进行电刺激所产生的空间视觉分辨率较低。随着穿透式电极加工技术的发展,研究发现将穿透式电极分别植入视神经鞘膜表面、硬脑膜与蛛网膜之间,或插入视神经束,经一定模式的电刺激均能诱发皮质电位,但后者能获得更好的刺激效果^[21-22]。

高密度的神经节轴突(约 120 万根)聚集在直径仅为 2 mm 的圆柱型视神经内,电刺激定位较难,且不易获得准确的视觉信息。此外,视神经最外层的硬脑膜韧性极强,且电阻系数较大,而任何视神经外科手术均需切开坚韧的硬脑膜,易引发中枢神经系统(central nervous system, CNS)感染、干扰视神经血管供应等问题^[23]。

2.3 视网膜假体

与前面提到的两种视觉假体相比,视网膜假体有利于产生较为准确的视觉感知,所需刺激电流低,手术风险小,产生理想视觉的潜力较大,一直是国际上研究的热点。根据电极植入及刺激部位的不同,视网膜假体又可分为视网膜下假体和视网膜前假体两种。

2.3.1 视网膜下假体 视网膜下假体植入于视网膜色素上皮和脉络膜之间,固定相对容易,且不易移位。视网膜下假体借助视网膜的自然编码过程,由成千上万微光电二极管构成的阵列芯片代替受损的视网膜外层光感受器的功能,应用的前提是必须具有完整的眼球屈光系统。由于视网膜的营养供应来自脉络膜,长期植入易造成视网膜萎缩^[24]。

研究表明,将视觉假体植入视网膜外层,通过电刺激能够诱发视网膜及视皮质的电活动,有望恢复 AMD 和 RP 患者的部分视力^[24-26]。Chow 等^[25]开发的视网膜下假体又被称为人造硅视网膜 (artificial silicon retina, ASR),由成千上万个子单元构成,每个子单元均由硅光电二极管和相对应的刺激电极组成,子单元的密度可达 $1\ 100/\text{mm}^2$ 。光电二极管用于将外界图像信息转换成电脉冲信号,经刺激电极激活临近的视网膜内层仍然具有活性的神经细胞,随后的视觉信息处理过程由生物体自身仍然完整的视觉通路完成。Chow 等^[26]所设计的 ASR 微芯片直径仅 2 mm,厚度 25 μm 。将 ASR 微芯片植入 6 例 RP 患者的右眼中,所有受试者视力均有明显的改善,甚至在远离植入物的视网膜区域也有不同程度的光幻视出现。但是,由于 ASR 芯片的主体材料是硅,生物相容性较差,且质地坚硬,脆性较大,不适合长期植入,如果能将整个视觉假体系统集成在柔性基底上,将在很大程度上提高植入器件的生物相容性^[24]。

2.3.2 视网膜前假体 视网膜前假体是利用附着于视网膜内界膜上的微电极阵列,接受包含图像信息的电信号,再直接刺激视网膜内层神经节细胞的轴突,以恢复光感。视网膜前假体包括眼外和眼内两部分:眼外部分包括图像接收器(如微型摄像机)、图像处理芯片、功率放大器、激光源线圈等供电装置;眼内部分主要包括信号接收器、遥测装置、视网膜刺激器、微电极阵列芯片以及柔性电缆等。微电极芯片经玻璃体切割后,用视网膜钉或电化学纤维胶固定于视网膜上,植入部位周围可预先进行眼内光凝。眼外部分借助近红外线光源或电感耦合原理向眼内芯片提供信息和能量,进入眼内的刺激参数通过眼外装置进行调节^[27-28]。

Humayun 等^[29]在对 5 例失明患者(3 例 RP、1 例 AMD 及 1 例不明原因)的视网膜进行电刺激时发现,当神经节细胞接受局部电刺激时,全部患者均产生光幻视。其中 4 例患者能描述出光点的空间位置及光点的大小、形态及颜色,视觉分辨率约为 4.5/200。接着,Humayun 等^[30]又对另外 9 例 RP 及 AMD 患者进行研究,在其中 2 例患者的视网膜内表层植入微电极组

(3×3 阵列、 5×5 阵列),结果发现,刺激频率在 40 ~ 50 Hz 之间,患者可获得无闪烁的光幻视。通过一定模式的电刺激使患者能够初步分辨不同的形状,说明对局部视网膜进行多电极同时刺激产生的多个光点可被组合成图像信息。此外,刺激电流阈值与电极植入视网膜的不同区域有关,离黄斑区越近,刺激电流阈值越低;位于黄斑区,刺激电流阈值最低。由此验证,黄斑区是视网膜上视觉最敏锐的区域,也是微电极阵列芯片的最佳植入部位。

3 柔性神经微电极

研究表明,金属基、硅基等硬质微电极生物相容性较差,且易发生断裂、翘曲等,已逐渐被柔性微电极所取代。近年来,柔性微电极正在视觉假体中发挥着越来越重要的作用。下面就从基底材料和电极材料的选择两方面,对柔性神经微电极的最新研究进展加以阐述,并揭示其未来的发展趋势。

3.1 基底材料

柔性微电极常用的基底材料包括 PI、PDMS、SU-8、聚对二甲苯 (polyethylene) 等。Stieglitz 等^[31]和 Adam 等^[32]分别采用光敏型 PI 2611 和 PI 2545 作为微电极的基底和绝缘材料,借助传统的光刻工艺,实现了微电极与柔性基底的集成,所制作的微电极阻抗较低,电荷注入能力足以实现对神经细胞的有效刺激。但作为植入器件的结构材料而言,PI 在防潮、机械性能等方面均存在一定的局限性^[33],且与常规的硅工艺相容性较差。

Parylene 是 20 世纪 60 年代由美国 Union Carbide 公司开发成功的新型敷形涂层材料,采用独特的化学气相沉积聚合工艺,在室温下沉积而成,与常规硅工艺完全兼容,且薄膜厚度可控性高、致密性好,化学惰性及电绝缘性能佳,已通过美国食品与药物管理局 (FDA) 认证,被美国药典 (USP) 列为可用于各种植入的第 VI 类医用塑料。近年来,Rodger 等^[34-36]一直致力于 parylene 基底视觉假体系统的研究。他们所制作的 parylene 基微电极阵列芯片上的电极数量高达 1 024 个。此外,他们还引入多层布线工艺,解决了高密度电极所带来的引线排布问题。他们又将 CL-I² 封装技术引入柔性微电极加工工艺中,实现了微电极阵列芯片与控制芯片之间的电连接。

3.2 电极材料

生物相容性较好的重金属是微电极首选的电极材料,主要包括 Au、Pt、铱、钨、钽等,其惰性较大,一般不会出现组织排异现象。由于柔性微电极在非硅材料上

进行加工,与传统的硅工艺不同,如果电极材料与基底之间结合力较差,将不能长期使用,因此还应考虑金属材料与基底材料之间的结合力。此外,电荷承载能力也是评价神经刺激用电极材料的主要指标,当电荷密度超过一定阈值后,将不可避免地造成神经组织的电刺激损伤^[37]。由于 Pt 和铱合金具有优良的导电性能和抗腐蚀性能,同时具有相对较高的电荷承载能力,是广泛使用的神经刺激用电极材料。

目前神经微电极研究的发展趋势是逐渐小型化、集成化,但电极尺寸不可能无限缩小,主要受电极材料自身电荷承载能力的限制。保守地讲,采用简单的波形脉冲进行电刺激时,Pt 电极的电荷密度阈值为 $100 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ ^[38],而经活化的 IrO_x 电极,可达 $1 \text{mC}/\text{cm}^2$ ^[39]。举例来说,如果 1 例 RP 患者眼内刺激所需的电荷阈值为 $1 \mu\text{C}$,那么 Pt、 IrO_x 电极最小尺寸分别为 0.56 mm 和 0.18 mm。TiN 电极由于具有较高的电荷承载能力,注入电荷阈值高达 $23 \text{mC}/\text{cm}^2$,且具有较 IrO_x 更好的机械强度,引起了研究者的关注^[40]。但与其与视网膜细胞直接接触时会引发细胞毒性反应,不适合长期植入。

在不改变电极尺寸的前提下,如能提高刺激电极的比表面积,如电镀铂黑^[41],采用多孔结构薄膜改善电极表面形貌^[42-44],或采用三维电极结构^[45],均能有效降低电极阻抗,增加电极的电荷承载能力,提高电刺激的安全性和刺激效果,同时满足电极集成度不断增加的需要。

3.3 未来发展趋势

柔性微电极阵列 (flexible microelectrode arrays, fMEAs) 芯片柔韧度高,植入时能极大地减少插入创伤,且长期置于体内与生物组织相接触,不易引发生物组织的不适感。将 fMEAs 嵌入视觉假体等神经假体系统中,通过神经电刺激的方式,有望使得 CNS 或周围神经系统功能丧失的患者得到一定程度的恢复,以提高其生活质量。进一步的研究表明,如果在 fMEAs 芯片中嵌入微流体通道,在神经假体植入时将抗炎性或治疗性药物定点释放在植入部位,或者为神经组织输送营养,有望提高神经假体植入的成功率和长期稳定性^[46-47]。同时,在 fMEAs 基础上制作的柔性靶向给药系统,由于具有柔韧度高、生物相容性好,加工质量可控等独特优势,能够跨越血-脑屏障,在脑肿瘤和神经萎缩性疾病的治疗方面将发挥不可估量的作用^[48]。此外,fMEAs 在生物传感器、环境监测、神经电生理等方面的研究也取得了很大的进展。随着微电极加工工艺的进一步提高,fMEA 芯片无疑将在生物医

疗领域发挥更大的作用。

4 问题及展望

目前视觉假体研究中存在的主要问题是生物相容性问题,这也是神经微电极芯片最终植入生物体必须解决的首要问题。微电极能否长期经受生物体液的侵蚀而不影响其功能,生物组织能否长时间忍受微电极的植入而不会造成形态和功能上的改变? 植入材料虽然具有较好的生物相容性,但长期置于眼内,所产生的一系列电流活动对局部及整个神经组织的影响、植入物在眼内的长期稳定性均是令人关注的问题。

参考文献

- 1 Hoag H. Neuroengineering: Remote control [J]. Nature, 2003, 423: 796-798
- 2 Humayun MS. Intraocular retinal prosthesis [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2001, 99: 271-278
- 3 Margalit E, Maia M, Weiland JD, et al. Retinal prosthesis for the blind [J]. Surv Ophthalmol, 2002, 47: 335-356
- 4 Margalit E, Saddy SR. Retinal and optic nerve diseases [J]. Artif Organs, 2003, 27: 963-974
- 5 Foserster O. Beitrage zur pathophysiologie der sehbahn und der spehsphare [J]. J Psychol Neurol, 1929, 39: 435-463
- 6 Brindley GS, Lewin WS. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex [J]. J Physiol, 1968, 196: 479-493
- 7 Brindley GS, Rushton D. Implanted stimulators of the visual cortex as visual prosthetic devices [J]. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol, 1974, 78: 741-745
- 8 Dobbelle WH, Mladejovsky MG, Girvin JP. Artificial vision for the blind: Electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis [J]. Science, 1974, 183: 440-444
- 9 Dobbelle WH, Mladejovsky MG, Evans JR, et al. "Braille" reading by a blind volunteer by visual cortex stimulation [J]. Nature, 1976, 259: 111-112
- 10 Pollen DA. Response of single neurons to electrical stimulation of the surface of the visual cortex [J]. Brain Behav Evol, 1977, 14: 67-86
- 11 Robblee LS, Rose TL. Electrochemical guidelines for selection of protocols and electrode materials for neural stimulation. // Agnew WF, McCreery DB, eds. Neural prostheses, fundamental studies [M]. New Jersey: Prentice-Hall, 1990: 25-66
- 12 Nordhausen CT, Maynard EM, Normann RA. Single unit recording capabilities of a 100 microelectrode array [J]. Brain Res, 1996, 726: 129-140
- 13 Normann RA, Maynard EM, Rousche PJ, et al. A neural interface for a cortical vision prosthesis [J]. Vision Res, 1999, 39: 2577-2587
- 14 Wise KD, Angell JB. A low-capacitance multielectrode probe for use in extracellular neurophysiology [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1975, 22: 212-219
- 15 Rousche PJ, Normann RA. Chronic recording capability of the Utah intracortical electrode array in cat sensory cortex [J]. J Neurosci Methods, 1998, 82: 1-15
- 16 Buckett JR, Peckham PH, Thrope GB, et al. A flexible, portable system for neuromuscular stimulation in the paralyzed upper extremity [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 1988, 35: 897-904
- 17 Shandurina AN, Panin AV, Sologubova EK, et al. Results of the use of therapeutic periorbital electrostimulation in neurological patients with partial atrophy of the optic nerves [J]. Neurosci Behav Physiol, 1996, 26: 137-142
- 18 Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, et al. Visual sensations produced

- by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode[J]. *Brain Res*, 1998, 813: 181 - 186
- 19 Veraart C, Defalque MCW, Gérard B, et al. Pattern recognition with the optic nerve visual prosthesis[J]. *Artific Organs*, 2003, 27: 996 - 1004
 - 20 Dellbeke J, Veraart C. Position, size and luminosity of phosphenes generated by direct optic nerve stimulation[J]. *Vision Res*, 2003, 43: 1091 - 1102
 - 21 Ren QS, Chai XY, Wu KJ, et al. Visual prosthesis based on optic nerve stimulation with penetrating electrode array. *Biological and medical physics, biomedical engineering-artificial sight [M]*. Springer: LLC, 2007: 187 - 207
 - 22 Li LM, Cao PC, Sun MJ, et al. Intraorbital optic nerve stimulation with penetrating electrodes: in vivo electrophysiology study in rabbits[J]. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2009, 247: 349 - 361
 - 23 Yagi T, Ito N, Watanabe M, et al. A computational study on a electrode array in a hybrid retinal implant[C]. *Proc IEEE Int Joint Conf Neural Networks*, 1998: 780 - 783
 - 24 Zrenner E, Stett A, Weiss S, et al. Can subretinal microphotodiodes successfully replace degenerated photoreceptors[J]? *Vision Res*, 1999, 39: 2555 - 2567
 - 25 Chow AY, Pardue MT, Chow VY, et al. Implantation of silicon chip microphotodiode arrays into the cat subretinal space[J]. *IEEE Tran Neural Sys Rehab Eng*, 2001, 9: 86 - 95
 - 26 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: 460 - 469
 - 27 Rizzo JF, Wyatt J. Prospect for a visual prosthesis[J]. *Neuroscientist*, 1997, 3: 251 - 262
 - 28 Liu W, Vichienchom K, Clements M, et al. Aneuro-stimulus chip with telemetry unit for retinal prosthesis device[J]. *IEEE Solid-State Circuits*, 2000, 35: 1487 - 1497
 - 29 Humayun MS, Juan EJ, Dagnelie G, et al. Visual perception elicited by electrical stimulation of retina in blind humans[J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114: 40 - 46
 - 30 Humayun MS, de Juan E, Jr, Weiland JD, et al. Pattern electrical stimulation of the human retina[J]. *Vision Res*, 1999, 39: 2569 - 2576
 - 31 Stieglitz T, Gross M. Flexible BIOMEMS with electrode arrangements on front and back side as key component in neural prostheses and biohybrid systems[J]. *Sens Actuat B*, 2002, 83: 8 - 14
 - 32 Adams C, Mathieson K, Gunning D, et al. Development of flexible arrays for in vivo neural recording and stimulation[J]. *Nucl Instr Meth Phys Res A*, 2005, 546: 154 - 159
 - 33 Lee CJ, Jae SJ, Song JK, et al. Neural signal recording microelectrode arrays fabricated on liquid crystal polymer material[J]. *Mater Sci Eng C*, 2004, 24: 265 - 268
 - 34 Rodger DC, Weiland JD, Humayun MS, et al. Scalable high lead-count parylene package for retinal prostheses[J]. *Sens Actuat B*, 2006, 117: 107 - 114
 - 35 Rodger DC, Tai YC. Microelectronic packaging for retinal prostheses[J]. *IEEE Eng Med Bio Mag*, 2005, 24: 52 - 57
 - 36 Rodger DC, Fong AJ, Li W, et al. Flexible parylene-based multielectrode array technology for high-density neural stimulation and recording[J]. *Sens Actuat B*, 2008, 132: 449 - 460
 - 37 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: 996 - 1001
 - 38 Agnew WF, Yuen TG, McCreery DB, et al. Histopathologic evaluation of prolonged intracortical electrical stimulation[J]. *Exp Neurol*, 1986, 92: 162 - 185
 - 39 Beebe X, Rose TL. Charge injection limits of activated iridium oxide electrodes with 0.2 ms pulses in bicarbonate buffered saline[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1988, 35: 494 - 495
 - 40 Guenther E, Troger B, Schlosshauer B, et al. Long-term survival of retinal cell cultures on retinal implant materials[J]. *Vision Res*, 1999, 39: 3988 - 3994
 - 41 Watanabe T, Kobayashi R, Komiyama K, et al. Evaluation of Platinum-black stimulus electrode array for electrical stimulation of retinal cells in retinal prosthesis system[J]. *Jap J Appl Phys*, 2007, 46: 2785 - 2791
 - 42 Yang J, Martin DC. Microporous conducting polymers on neural microelectrode arrays I electrochemical deposition[J]. *Sens Actuat B*, 2004, 101: 133 - 142
 - 43 Yang J, Martin DC. Microporous conducting polymers on neural microelectrode arrays II physical characterization[J]. *Sens Actuat A*, 2004, 113: 204 - 211
 - 44 Cui X, Martin DC. Electrochemical deposition and characterization of poly(3,4-ethylenedioxythiophene) on neural microelectrode arrays[J]. *Sens Actuat B*, 2003, 89: 92 - 102
 - 45 Hunger K, Görtz M, Slavcheva E, et al. Production processes for a flexible retina implant[J]. *Sens Actuat A*, 2005, 123 - 124: 172 - 178
 - 46 Metz S, Bertsch A, Bertraand D, et al. Flexible polyimide probes with microelectrodes and embedded microfluidic channels for simultaneous drug delivery and multi-channel monitoring of bioelectric activity[J]. *Biosens Bioelectron*, 2004, 19: 1309 - 1318
 - 47 Ziegler D, Suzuki T, Takeuchi S. Fabrication of flexible neural probes with built-in microfluidic channels by thermal bonding of parylene[J]. *J Microelectromech Syst*, 2006, 15: 1477 - 1482
 - 48 Retterer ST, Smith KL, Bjornsson CS, et al. Model neural prostheses with integrated microfluidics: a potential intervention strategy for controlling reactive cell and tissue responses[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2004, 51: 2063 - 2073

(收稿:2008-12-09 修回:2009-02-23)

(本文编辑:王莉红)

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的写作要求

论著正文前附 300 字左右的中文摘要,包括目的、方法、结果、结论四要素,关键词 3~8 个;英文摘要应比中文摘要详细,300 个实词左右。英文摘要的目的部分应概括写出本研究的研究背景和目的;方法部分应写明研究对象的数目、来源、分组情况及所用的研究方法和工具;结果部分应包括研究结果的主要形态学改变、染色的具体形态和具体测试数据。英文摘要的方法和结果部分内容的描述应用一般过去时态。英文关键词 3~8 个,应与中文关键词一致。

综述的中英文摘要不用四要素的写法,可写成指示性文摘,亦给出中英文关键词各 3~8 个;摘要用第三人称撰写,不用“本文”、“作者”等作主语。

(本刊编辑部)