转化医学研究（电子版）2011，1（2）：29－43
Translational Medicine Research（Electronic Edition），2011，1（2）：29－43

综　述



王宁利：教授。现任北京同仁医院副院长、北京眼科学院院长、北京同仁眼科中心主任。主要在青光眼研究领域进行开创性工作：提出以房角关闭机制为基础的原发性闭角型青光眼新的分类体系；提出筛板压力差增大是导致青光眼视神经损害的新理论并进行系列研究；进行了青光眼上位神经元损害机制的研究，并提出青光眼是全视路损害性疾病的概念；发现我国色素剥散性青光眼机制不同于欧美人，提出了中国人色素剥散综合征的诊断标准；设计并率先开展了多项眼科新技术。

按语：王宁利教授等的“转化医学在眼科的应用”一文，首先介绍了眼科在转化医学研究中的优势，随后从基因学，干细胞，自适应光学以及人工视觉四个方面进行介绍，并进一步对转化成果进行举例讲解，如黑视素的发现到基因疗法的研究现状，抗血管内皮生长因子药物的临床研究成果等。最后作者提出，贯彻转化医学理念：首先要以患者和临床的需求为核心，需要凝练科学问题，使之成为基础研究的方向；并通过临床实践中进一步归纳和总结存在的难题，及时修正研究方向，解决临床实际问题，最终提高对疾病诊断、治疗和预防水平。

转化医学在眼科的应用

张敬学，王宁利*

首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心，北京市眼科学与视觉科学重点实验室，北京 100730

摘要　与其他学科类似，眼科仍有很多疾病尚无有效治疗方法，需要前沿技术的转化应用。近年来，转化医学在眼科应用取得了很大成绩，为其他学科提供了较好的范例，如抗 VEGF 药物对新生血管的治疗研究、干细胞移植及神经营养因子对退行性致盲眼病的治疗研究、Leber 先天性黑矇的基因治疗研究以及人工视觉研究等。

关键词　转化医学，眼科学，基础研究，临床应用

眼睛是人体中最重要的感觉器官，外界大约 82% 的信息都需要通过眼睛的传递进入大脑进行整合。致盲眼病将直接影响到人们的视觉功能，导致盲和严重视力损伤。据世界卫生组织 2009 年报道，世界范围内约有 3. 14 亿视力损害人口，其中 4 500 万例为盲。常见致盲眼病主要分为两大类：光学系统眼病和神经血管系统眼病。在现有医疗条件下，光学系统眼病逐渐得到控制，神经血管系统眼病由于缺乏有效治疗手段，成为不可逆致盲的主要原因，迫切需要新颖有效的治疗方法、技术出现。

* 通讯作者：王宁利　E－mail：wningli@ vip. 163. com

近年，基础科学研究进展迅速，为上述疾病的治疗带来了新的曙光；主要包括：基因治疗技术、干细胞替代治疗技术、缓释给药技术以及人工器官再造技术等。但目前大多数研究停留在动物实验阶段，进入临床应用很少，基础研究与临床应用严重脱节。促进基础研究成果向临床应用的转化，是眼科领域目前最重要的工作之一。

1 转化医学及其发展

转化医学（translational medicine），是近年来国际医学健康领域出现的新概念，是基因组学、蛋白组学以及生物信息学等学科飞速发展的时代产物。它的核心是要将医学基础研究成果迅速有效的转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法和药物，它要在实验室和病床（bench to bedside，B2B）之间架起一条快速双向通道[1]。其主要目的是为了打破基础医学与药物研发、临床医学之间固有的屏障，把基础研究获得的研究成果应用于临床工作和医疗决策，从而推进临床医学的发展，最终使患者直接受益于科技。转化医学对医学的发展起着重要的引领和支撑作用。

1992 年，美国《Science》杂志首次提出“B2B”的概念[2]；1996 年，著名医学杂志《Lancet》第一次出现“转化医学”新名词[3]；2003 年，时任美国国立卫生研究院（NIH）院长的 Zerhouni 制订了全新的医学研究规划（即行动路线图，Roadmap），发表于《Science》杂志上，促进了转化医学的飞速发展[4]。2005 年，苏格兰与惠氏制药公司合作启动了世界上第一个转化医学研究中心。目前，美国 NIH 已建立了 60 余个转化医学研究中心，并每年给予 5 亿美元资助建设；英国 5 年内已投资 4.5 亿英镑用于转化医学的建设；而欧共体的投入则为 60 亿欧元[5]。我国从 2009 年起也对转化医学给予了越来越多的关注，在工程院、医科院、军科院以及各大高校相继成立了众多的转化医学研究中心。

2 转化医学在眼科的应用

由于眼睛独有的生理及解剖学特点，使眼科成为转化医学研究应用的先行者。首先，眼部由血－视网膜等屏障构成了一个相对独立的器官，外来移入的药物、基因或细胞较少引起免疫应答，存在一定程度的免疫赦免。其次，眼球组织体积相对较小，其细胞数目少且恒定，治疗所需药物、基因或细胞的剂量相对较低；同时，眼球相对独立于全身大系统，所以引起全身副作用的机会少一些。再次，眼睛是位于人体浅表的器官，具有可操作性；眼睛的屈光间质透明，大多数对眼部组织的操作都是可视（或微创可视）的。此外，眼睛的视觉功能及其生理特征容易观察及分析，可借助裂隙灯显微镜、超声波仪器、眼底照相机等直接观察眼部各组织的结构，也可应用视觉电生理、眼底荧光照影、光学相干断层扫描等技术，实时记录并客观评价视觉功能学改变。最后，每个人都有一双眼睛，这使眼病的治疗研究具有独特的自身对照性，成为可验证治疗有效性的器官之一。

2.1 基因学在眼科的转化研究

人类基因组计划的完成及相关遗传学技术的广泛应用，为人类对疾病的本质认识带来了新的革命，也为疾病的分子分型、生物诊断及基因治疗都带来了新的动力。

人们对眼病的了解越来越全面，有关致病基因的发现越来越多，到目前为止已经发现 192 个与遗传性视网膜疾病相关的致病基因，数千个突变位点[6]。我国学者在先天性白内障家系研究、Leber 先天性黑朦（leber congenital amaurosis，LCA）、视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、青光眼以及囊膜剥脱综合症等的遗传学研究中取得了一定进展[7－10]。这都为我国人群眼科疾病的基因诊断和治疗打下了理论基础。

近年来，出现众多有关视网膜疾病基因治疗的临床试验报道，包括视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、视网膜劈裂及色盲等。这其中，LCA 的基因治疗研究成为转化医学一个较好的范例。

LCA 被认为是最严重的遗传性视网膜病变，在临床上无行之有效的治疗手段，迫切需要新的技术方法。伴随着遗传学研究的进展，相继发现了 14 个与本病相关的致病基因[11]。通过基础医学的研究证实，其中 *RPE*65 基因是唯一特异表达于视网膜色素上皮细胞的，所编码的蛋白质功能参与光信号中的代谢循环[12]。随后，研究者设计应用载体技术将 *RPE*65 转入宿主视网膜色素上皮细胞并表达功能，相继在小动物和大动物的疾病模型治疗实验中取得了成功，恢复了一定的视觉功能[13,14]。2008 年美国和英国的眼科专家成功的对 LCA 患者进行了小剂量基因治疗，开展了临床 I 期试验，接受治疗的患者视力明显改善，相关结果发表于新英格兰杂志上，开启了眼科遗传相关疾病基因治疗的新时代[15,16]；目前，相关研究者成立了全球性的 LCA 基因治疗小组，以期开展多中

心、大样本的临床研究，国内的众多眼科中心都积极申请加入。然而，转化医学的研究却没有就此止步。在临床试验中，有研究者发现转入的基因表达效率没有达到预期，于是返回到基础医学研究中，寻求提高基因表达效率及稳定性的更好方法，包括载体的改建等技术等[17]，进一步促进了临床转化。

可见，LCA 的基因治疗研究是一个循环向前的转化医学路径：由临床提出问题，通过基础研究回答问题，并将理论成果转化应用于临床中；再由临床实践中继续提出问题，不断修正，最终解决问题。

2.2 干细胞在眼科的转化研究

干细胞，由于其无限的增生能力和多向的分化潜能，为心血管疾病、糖尿病、神经系统疾病、肝脏疾病等重大疾病治疗和组织修复再生带来新希望。然而，尽管干细胞基础研究不断深入，却只有极少数领域进入临床试验。其中，眼部疾病的治疗占了大多数，为干细胞在其他学科的转化应用提供了方向。

近年来，研究人员对多种干细胞进行了向眼部细胞诱导分化的实验，成功获得了光感受器细胞、视网膜色素上皮细胞、视网膜神经节细胞等主要神经元；同时，研究者对多种眼疾动物模型（小鼠、大鼠、犬类、猪、灵长类）进行了细胞移植治疗实验，对长期安全性和有效性进行了较为详尽的评估[18]。最终，2010 年 10 月，伦敦大学防盲研究组拿到了一项临床许可，他们将人类胚胎干细胞（ESC）诱导分化后符合在聚酯纤维膜上，构建了组织工程的视网膜色素上皮细胞（RPE）膜片，用于黄斑变性患者的治疗[19]。2010 年 11 月，美国先进细胞技术公司获批了应用干细胞（ESC 来源的 RPE 细胞）移植进行眼底 stargardt 疾病临床治疗的临床 I 期试验许可，收集 12 名患者接受这类新技术的治疗试验[20]；此为美国食品和药物管理局（FDA）批准的第二项应用胚胎干细胞进行治疗的临床试验；今年，该公司又获得了应用干细胞移植治疗黄斑变性疾病的临床试验许可[21]，进一步加大了干细胞在眼科应用的适应症。而我国第三军医大学西南医院也开展了人胚胎感光细胞前体细胞移植治疗视网膜色素变性的临床试验。目前相关研究都在持续中，结果暂未公布。

上述研究加快了干细胞治疗技术的临床转化和应用，而眼科有可能成为干细胞真正进入临床实践的突破口，这将引起医学系统乃至整个医药行业的革命，为其他被认为是“绝症”类疾病的治疗提供了一个借鉴方向，对人类健康水平产生深远影响。

2.3 基础研究成果向眼科临床应用的转化研究

转化医学的应用需要对基础研究成果持续关注的临床应用专家，也需要能够掌握临床需求的基础研究学者，特别是临床专家与基础学者相结合的“领军人才”。正是因为有这样的一批优秀专家学者，促进了众多的基础医学研究成果正在向眼科临床应用进行转化，直接步入了“B2B”的路径。

2.3.1 黑视素（melanopsin）及 channelopsin－2 的应用

最近的研究发现了一类内在感光神经节细胞，此类神经节细胞分布于整个视网膜，调节昼夜节律及瞳孔对光反射等非图像形成视觉功能。这一系列成果被《Science》杂志评为 2002 年科学界的十大突破之一[22,23]。此类细胞包含一种新的视蛋白——黑视素，是触发内源性光感受性的感光色素。国内外学者，包括笔者团队都围绕着此类细胞的功能以及其在眼科疾病中的变化等进行了大量研究工作[24]。

2008 年，研究人员应用基因治疗方式将 melanopsin 基因植入到缺乏视杆、视锥细胞的鼠的视网膜第三级神经元——神经节细胞中，使由于第一级神经元（视杆、视锥细胞）死亡不能产生视力的老鼠恢复了感光能力[25]，为其在临床治疗中的应用提供了基础。证实了即使第一级神经元（视杆、视锥细胞）都已经凋亡，临床上仍可针对残留的第二级和/或第三级神经元进行改造，恢复患者视觉功能。

同样的策略也促进了 channelopsin－2 基因的应用。研究人员把一种在绿藻中发现的 channelopsin－2 成视力基因植入到由光感受器细胞死亡致盲鼠的神经节细胞中，促进了其视觉功能的修复[26]。目前这一研究在灵长类动物模型中取得令人鼓舞的进展[27]。

此类策略突破了基因治疗中必须针对某一特定致病基因的传统模式，它将是普遍适用的，具有巨大的临床普及和商业应用价值。尤其为视杆、视锥细胞已经大量凋亡的晚期视网膜病变患者带来了巨大福音。

2.3.2 抗 VEGF 的应用

很多眼底疾病导致视力丧失的最终共同病理进程为视网膜和/或脉络膜的新生血管形成。基础医学研究显示血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是参与血管形成和血管新生过程的重要调控分子之一[28]。随后，研究者通过细胞实验和动物实验证实抑制 VEGF 的表达能有效抑制新生血管

的形成[29]。从而成功开发出抗 VEGF 药物，使大量相关疾病的患者恢复了视觉功能，提高生活质量；目前经美国 FDA 批准进入临床的药物主要有 Bevacizumab（Avastin）和 Ranibizumab（Lucentis）两种，其抗新生血管的主要机制为阻止 VEGF 与内皮细胞表面的 VEGFR1 和 VEGFR2 受体结合，使内源化 VEGF 的生物活性失效，抑制内皮细胞有丝分裂，减少血管通透性，从而阻断新生血管的形成[30]。国内进行的临床研究显示此类药物在治疗黄斑变性所致的新生血管、糖尿病视网膜病变所致的黄斑水肿、虹膜新生血管等有较确切的疗效[31－33]。四川大学华西医院眼科应用具有国内自主知识产权的全人源抗体类融合蛋白（KH902，抗 VEGF 所致的的新生血管形成作用）进行了治疗湿性黄斑变性的临床试验，结果有超过 95% 的患者视力出现改善，目前已获得 7 项国际专利并进入后期的临床研究[34]。有关 VEGF 的研究也成为眼科转化医学成功的典范。

2.3.3 CNTF 的应用

目前，视网膜退行性疾病临床上仍无有效治疗方式。研究人员尝试了多种方法，其中神经营养因子的神经保护效应得到了较多的关注。众多神经营养因子中，睫状神经营养因子（ciliary neurotrophic factor，CNTF）的研究贯穿了转化医学的思路。

基础研究中发现：视网膜神经胶质细胞可分泌一类内源性神经因子——CNTF，这类因子通过多种途径发挥对视网膜神经元的保护作用[35]。随后，科研人员在光感受器细胞凋亡的动物模型中进一步验证 CNTF 的安全性和保护作用，结果显示治疗组外核层厚度增加，光感受器细胞损伤减少，为其进入临床奠定基础[36]。但在临床试验中发现，传统的给药方式（玻璃体腔注射或视网膜下注射）侵袭性大，且需要反复操作，导致患者耐受性降低，治疗效果稳定性较差，同时也可能出现一系列合并症[37]。为此，美国 Neurotech 公司结合组织工程及细胞工程技术，开发了一类细胞包囊技术（encapsulated cell technology，ECT），制作了持续、可控的释放 CNTF 的缓释给药系统 NT－501，进一步促进了 CNTF 的临床应用[38]。初期临床试验结果显示，NT－501 对视网膜色素变性及黄斑变性患者产生了生物效应，主要是视网膜感光细胞层厚度增加，表示药物起到神经保护作用。目前正在进行 II 期临床试验[39]。

2.4 自适应光学的转化研究

自适应光学（adaptive optics，AO）技术是利用变形镜来实时校正大气湍流的伺服系统，包括变形镜、波前传感器和有效的控制环节等部分，其概念最早由 Babcock[40] 于 1953 年提出，后来逐渐被应用到天文和军事领域如自适应光学天文望远镜、发射激光的自适应光学系统、大型空间自适应光学望远镜、自适应光学谐振腔、激光核聚变自适应光学系统和空间自适应激光通讯系统等。

自适应光学技术被应用到民用领域起自上个世纪 90 年代。美国 Rochester 大学的 Williams 等于 1997 年利用自适应光学技术成功地观测到了活体人眼视锥细胞，使得人眼视觉质量在校正像差后获得明显提高[41]。近年来，自适应光学技术在眼科领域的应用逐步扩大，如自适应光学 OCT、自适应光学眼底照相机，可以活体监测人眼视细胞、神经节细胞和毛细血管等，有望实现各种眼病的早期诊断和治疗，把疾病消灭在萌芽状态[42,43]。

我国王宁利等于 2006 年承担 863 课题“可植入式个性化人眼高阶像差矫正镜的制作技术和设备研究”，和国内较早开始自适应光学研究的中科院光电研究所合作，联合开发出了具有我国自主知识产权、基于自适应光学技术的个性化人眼高阶像差矫正验配系统以及高阶像差矫正镜高精度测量仪，为实现真正意义上的个性化像差矫正提供了强有力的硬件支持[44,45]。在此基础之上向产业化深入发展，有望实现个性化人眼高阶像差验配系统的批量生产和临床应用。

2.5 人工视觉的转化研究

人工视觉，即由微电极设备制作的视觉假体。其原理为将外部的视觉信号转换为电信号，刺激视觉传导通路上不同部位的神经元或神经组织，诱导其发生反应，产生视觉，最终帮助盲人恢复或部分恢复功能性视力。它的出现是为了解决临床上某些严重致盲眼病无有效治疗方法的问题，是医学生物工程学、材料科学、电子工程学及视觉科学等多学科联合研发的产物。

上世纪 20 年代，临床中发现对人枕叶皮层进行电刺激时，可诱发被刺激者看到光点[46]，说明通过电刺激来修复视觉功能是有可能的，为视觉假体的研发拉开了序幕。大量的临床试验证实：通过向失明患者植入人工视觉假体，可为患者恢复一定的视觉功能[47,48]。但在临床实践中也提出了一定的问题：视觉假体设备的稳定性如何，是否引起神经细胞形态和功能改变，刺激模式与实际物体的映射关系如何等？

随后，研究人员相继在动物模型上进行了一系列实验[49]，在人工假体的制作工艺及微型化等方面有了长足进展，如微电极的封装工艺、植入假体的能量供给技术以及图形的采集方法等[50]。其中，我国上海交通大学生物医学工程系和中国科学院微系统所合作，制成了一种具有圆滑外形的三维丘形柔性神经刺激微电极阵列，可以改善电极位点与靶细胞的接触并优化刺激效果，在保证电极长期工作的安全性中做出重大贡献[51]。相信在相关领域研究者的不断努力及合作下，一定能够研制出可为患者提供视觉功能的人工视觉假体。

3 展望

尽管眼科的转化医学研究取得了一定的成果，但其作为新兴学科，仍处于起步阶段。在倡导转化医学的今天，如何使更多基础科研成果向眼科临床应用转化，让优秀的研究成果惠及更多的患者，仍是任重道远。

这就需要我们在工作中身体力行，贯彻转化医学理念：首先，明确科研的根本目的是以患者的需求、临床的需求为核心，而不是发表论文、获得奖项。其次，研究工作的根本路径应当是从临床需求出发，凝练科学问题，使之成为基础研究的方向；通过基础研究创造临床行之有效的方法，并在临床实践中进一步归纳和总结存在的难题，及时修正研究方向，解决临床实际问题，最终提高对疾病诊断、治疗和预防水平。它是一个不断循环向上的、永无止境的研究过程。更为重要的是，我们应该认识到转化医学的发展需要各类复合人才的培养，我们需要制定促进转化研究人才培养的激励机制，孵育出一批专业的、具有开阔知识面和全局视野的、具有良好的沟通和协调能力的，临床和基础紧密结合的复合人才，建立高端转化医学研究团队。同时，以国内大的重点眼科中心为依托，整合优势资源，迅速组建开放的眼科转化医学平台；强化和推动基础与临床相结合，革除研究单位－医院－产业单位相脱离的弊端，建立多单位、多学科资源共享和团队合作的管理机制，利用国内的临床、人才和政策优势，参与国际化竞争与合作。

相信随着转化医学落到实处，眼科学相关的基础研究与临床应用工作必能相互促进，造福于世。

致谢：本论文受北京市教学委员会科技发展计划重点项目（KZ201010025019）支持。

参考文献

[1] 杨春喜，殷宁，戴魁戎．转化医学．中华医学杂志，2010，90（7）：499－502.
[2] Choi DW. Bench to bedside：the glutamate connection. Science，1992，258（5080）：241－243.
[3] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. Lancet，1996，348（9025）：422.
[4] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. Science，2003，302（5642）：63－72.
[5] Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. JAMA，2008，299（2）：211－213.
[6] 李文生，郑钦象，孔繁圣，等．遗传性视网膜疾病的基因研究进展．中华眼科杂志，2010，46（2）：186－192.
[7] Bu L，Jin Y，Shi Y，et al. Mutant DNA-binding domain of HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and marner cataract. Nat Genet，2002，31（3）：276－278.
[8] Ji Y，Zhang AM，Jia X，et al. Mitochondrial DNA haplogroups M7b1’2 and M8a affect clinical expression of leber hereditary optic neuropathy in Chinese families with the m. 11778G－－＞a mutation. Am J Hum Genet，2008，83（6）：760－768.
[9] Zhao C，Bellur DL，Lu S，et al. Autosomal-dominant retinitis pigmentosa caused by a mutation in SNRNP200，a gene required for unwinding of U4/U6 snRNAs. Am J Genet，2009，85（5）：617－627.
[10] Chen L，Jia L，Wang N，et al. Evaluation of LoxL1 pelymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. Mol Vis，2009，15：2349－2357.
[11] Pelletier V，Jambou M，Delphin N，et al. Comprehensive survey of mutations in RP2 and RPGR in patients affected with distinct retinal dystrophies：genotype-phenotype correlations and impact on genetic counseling. Hum Mutat，2007，28（1）：81－91.
[12] Bereta G，Kiser PD，Golczak M，et al. Impact of retinal disease associated RPE65 mutations on retinoid isomerization. Biochemistry，2008，47（37）：9856－9865.
[13] Nadstrom K，Katz ML，Bragadottir R，et a1. Functional and structural recovery of the retina after gene therapy in the RPE65 null mutation dog. Invest Ophthalmol Vis Sci，2003，44（4）：1663—1672.
[14] Pang JJ，Chang B，Kumar A，et a1. Gene therapy restores vision—dependent behavior as well as retinal structure and function in a mouse model of RPE65 Leber congenital amaurosis. Mol Ther，2006，13（3）：565－572.
[15] Bainbridge JW，smith AJ，Barker SS，et al. Effect of gene therapy on visual function in Leber’s congenital amaurosis. N Engl J Med，2008，358（21）：2231－2239.
[16] Maguire AM，Simonelli F，Pierce EA，et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber’s congenital amaurosis. N Engl J Med，2008，358（21）：2240－

2248.
[17] Kong F, Li W, Li X, et al. Self-complementary AAV5 vector facilitates quicker transgene expression in photoreceptor and retinal pigment epithelial cells of normal mouse. Exp Eye Res, 2010, 90 (5): 546－554.
[18] 张敬学，马建民，王宁利．组织工程在退行性视网膜病变中的应用进展．中华实验眼科杂志，2011，29（7）：655－658.
[19] Vugler A, Carr AJ, Lawrence J, et al. Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation. Exp Neurol, 2008, 214 (2): 347－361.
[20] Advanced Cell Technology Inc. NCT01345006: Subretinal transplantation of hESC derived RPE (MA09－hRPE) cells in patients with Stargardt's macular dystrophy. Clinical Trails Gov. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01345006. (2011－4－28)
[21] Advanced Cell Technology Inc. NCT01344993: Safety and tolerability of sub-retinal transplantation of hESC derived RPE (MA09-hRPE) cells in patients with advanced dry age related macular degeneration (Dry AMD). Clinical Trails Gov, http://clinicaltrials.gov/ct2/show/ NCT01344993. (2011－4－28)
[22] Hattar S, Liao HW, Takao M, et al. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. Science, 2002, 295 (5557): 1065－1070.
[23] Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. Science, 2002, 295 (5557): 1070－1073.
[24] Wang HZ, Lu QJ, Wang NL, et al. Loss of melanopsin-containing retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. Chin Med J (Engl), 2008, 121 (11): 1015－1019.
[25] Lin B, Koizumi A, Tanaka N, et al. Restoration of visual function in retinal degeneration mice by ectopic expression of melanopsin. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (41): 16009－16014.
[26] Tomita H, Sugano E, Yawo H, et al. Restoration of visual response in aged dystrophic RCS rats using AAV-mediated channelopsin－2 gene transfer. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48 (8): 3821－3826.
[27] Ivanova E, Hwang GS, Pan ZH, et al. Evaluation of AAV-mediated expression of Chop2－GFP in the marmoset retina. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51 (10): 5288－5296.
[28] Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commtm, 1989, 161 (2): 851－858.
[29] Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, et al. Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats [J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91 (9): 1230－1233.
[30] Takahashi M, Sato T, Kishi S. Intravitreal bevacizumab for age-related macular degeneration with good visual acuity. Jpn J Ophthalmol, 2010, 54 (6): 565－570.
[31] 戴虹，杨絮，喻晓兵，等．抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Ranibizumab 治疗渗出型老年性黄斑变性临床观察．中华眼底病杂志，2008，24（3）：160－163.
[32] 王凯，姜燕荣，梁晓莹，等．抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Bevacizumab 玻璃体腔注射治疗虹膜新生血管临床观察．中华眼底病杂志，2008，24（3）：176－179.
[33] 王丽丽，张雯，李立婕，等．玻璃体内注射抗血管内皮生长因子单克隆抗体 Bevacizumab 联合超全视网膜激光光凝治疗高危型糖尿病视网膜病变．中华眼底病杂志，2010，26（2）：116－119.
[34] 黎晓新，赵明威．我国近五年眼底病诊疗技术进展．中华眼科杂志，2010，46（10）：900－905.
[35] Beltran WA. On the role of CNTF as a potential therapy for retinal degeneration: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? Adv Exp Med Biol, 2008, 613: 45－51.
[36] Bok D, Yasumura D, Matthes MT, et al. Effects of adeno-associated virus-vectored ciliary neurotrophic factor on retinal structure and function in mice with a P216L rds/peripherin mutation. Exp Eye Res, 2002, 74 (6): 719－735.
[37] Javier SP, Blanca AG, Stefan K, et al. Photoreceptor cell death mechanisms in inherited retinal degeneration. Mol Neurobiol, 2008, 38 (3): 253－269.
[38] Sieving PA, Caruso RC, Tao W, et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) for human retinal degeneration: phase I trial of CNTF delivered by encapsulated cell intraocular implants. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103 (10): 3896－3901.
[39] Zhang K, Hopkins JJ, Heier JS, et al. ciliary neurotrophic factor delivered by encapsulated cell intraocular implants for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. Invest Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108 (15): 6241－6245.
[40] Babcock HW. Adaptive optics revisited. Science, 1990, 249 (4966): 253－257.
[41] Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis, 1997, 14 (11): 2884－2892.
[42] Wang Q, Kocaoglu OP, Cense B, et al. Imaging retinal capillaries using ultrahigh-resolution optical coherence tomography and adaptive optics. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52 (9): 6292－6299.
[43] Williams DR. Imaging single cells in the living retina. Vision Res, 2011, 51 (13): 1379－1396.
[44] Li J, Xiong Y, Wang N, et al. Effects of spherical aberration on visual acuity at different contrasts. J Cataract Refract Surg, 2009, 35 (8): 1389－1395.
[45] Li S, Xiong Y, Li J, et al. Effects of monochromatic aberration on visual acuity using adaptive optics. Optom Vis Sci, 2009, 86 (7): 868－874.
[46] 刘娜，余涛，姚军平，等．视皮层假体研究进展．实用医院临床杂志，2010，7（6）：27－29.

[47] Dobelle WH. Artificial vision for the blind by connecting a television camera to the visual cortex. ASAIO J, 2000, 46 (1): 3-9.
[48] Roessler G, Laube T, Brockmann C, et al. Implantation and explantation of a wireless epiretinal retina implant device: observations during the EPIRET3 prospective clinical trial. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50 (6): 3003-3008.
[49] Bradley DC, Troyk PR, Berg JA, et al. Visuotopic mapping through a multichannel stimulating implant in primate V1. J Neurophysiol, 2005, 93 (16): 1659-1670.
[50] Troyk PR, Rush AD. Inductive link design form miniature implants. Conf Proc IEEE Eng Med Biol-Soc, 2009, 2009 (1): 204-209.
[51] 孙晓娜, 李刚, 朱壮晖, 等. 丘形柔性神经微刺激电极阵列. 光学精密工程, 2009, 17 (9): 2176-2183.