

β 淀粉样蛋白 (A β) 在年龄相关性黄斑变性中的作用

王璐, 王燕

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81503618)

作者单位: (510000) 中国广东省广州市, 广东省中医院眼科

作者简介: 王璐, 女, 毕业于中山大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 王燕, 女, 毕业于广州中医药大学, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. wangyan96000@126.com

收稿日期: 2017-11-30 修回日期: 2018-06-06

Role of amyloid β in age - related macular degeneration

Lu Wang, Yan Wang

Foundation item: Natural Science Foundation of China (No. 81503618)

Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medical Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Yan Wang, Department of Ophthalmology, Traditional Chinese Medical Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510000, Guangdong Province, China. wangyan96000@126.com

Received: 2017-11-30 Accepted: 2018-06-06

Abstract

• Age-related macular degeneration (AMD) is one of the major irreversible blinding disease affecting in nearly 50 million individuals globally. The pathogenesis and prevention of AMD has become research focus for several years. Amyloid β (A β), formed by hydrolysis of the precursor protein, is synthesized and secreted in retinal ganglion cells (RGCs) and retinal pigment epithelium (RPE) monolayer. Normally, the formation and degradation of A β maintain a dynamic equilibrium. When the balance was damaged, A β can deposit in retina which not only constitute the main components of drusen but activate complement system and induce inflammation in local tissue. Here, we review the most recent findings supporting the hypothesis that A β could be a key factor in AMD which may offer a better understanding of disease mechanism and develop new strategies affecting the pathogenesis.

• KEYWORDS: age - related macular degeneration; Alzheimer disease; amyloid β ; inflammation

Citation: Wang L, Wang Y. Role of amyloid β in age-related macular degeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018; 18 (7): 1211-1214

摘要

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是中老年人群的主要致盲眼病。ARMD 的发病机制和防治已成为全世界关注的热点。 β 淀粉样蛋白 (Amyloid β , A β) 被公认在阿尔茨海默症的发病中有重要作用, 近年来发现 A β 同样表达在人视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 和视神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 上。生理情况下, A β 的生成和降解处于动态平衡, 某些刺激使平衡破坏引起 A β 在眼内聚集, A β 的聚集不仅是构成 ARMD 玻璃膜疣的主要成分, 还可直接损伤 RPE 和 RGC, 激活体内补体途径, 诱导眼内免疫炎症反应产生, 在整个 ARMD 的发展中发挥着作用。因此, 将现阶段 A β 对 ARMD 的致病作用进行总结对疾病的防治有很大帮助。

关键词: 年龄相关性黄斑变性; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; 免疫炎症

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.7.10

引用: 王璐, 王燕. β 淀粉样蛋白 (A β) 在年龄相关性黄斑变性中的作用. *国际眼科杂志* 2018; 18(7): 1211-1214

0 引言

年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 是 50 岁以上老年人的首要致盲性眼病^[1]。随着我国人口老龄化的发展, ARMD 的发病率呈逐年上升趋势。临床上将 ARMD 分为干性和湿性两类, 其中干性 ARMD 占 80% ~ 90%^[2]。干性 ARMD 以玻璃膜疣 (drusen)、地图样萎缩 (geographic atrophy, GA) 为表现。GA 是以进行性视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 及光感受器变性死亡, RPE 层、感光细胞层及脉络膜血管层发生大面积的缺失为特征, 最终将导致严重的视力损害, 影响患者的生活质量, 因此干性 ARMD 的防治一直是近年来眼科的研究重点、热点及难点。干性 ARMD 发病机制不明, 多数研究者认为该病是多因素共同作用的结果^[3-6]。近年来发现 β 淀粉样蛋白 (amyloid β , A β) 参与构成玻璃膜疣, 且在发病中起重要作用; 另外发现以 A β 在脑组织中沉积为特征的阿尔茨海默症 (Alzheimer disease, AD) 与 ARMD 在发病机制上有很多相似之处。本文拟对 A β 在 ARMD 的发病过程中的致病作用及 ARMD 与 AD 的相关性进行综述。

1 A β 与玻璃膜疣

玻璃膜疣是干性 ARMD 的主要临床特征之一, A β 是玻璃膜疣的重要组成。A β 由其前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 分解而成, APP 在眼内主要分布于 RPE 及 RGC 细胞, A β 含有 39 ~ 43 个氨基酸, 其中具有 40 和 42 个氨基酸的肽段被广泛研究。Johnson 等^[7] 在尸体眼中发现, A β 多以囊样形式存在于玻璃膜疣中, 这种结构

被称为“淀粉样囊腔”,淀粉样囊腔在电子显微镜下呈同心环样,其中含有多种A β 亚型,活性最高的寡聚体多位于囊腔中心。淀粉样囊腔逐渐融合形成较大的玻璃膜疣,A β 逐渐成为玻璃膜疣的主要成分。研究发现,玻璃膜疣的大小与干性ARMD严重程度相关,尤其是直径为大于125 μ m的软性玻璃膜疣,是进展至晚期ARMD的主要危险因素。A β 在ARMD的进展过程中有促进作用,Anderson等^[8]发现在所有具有中等以上规模的玻璃膜疣患者的视网膜中几乎均可检测到A β ,但具有较少玻璃膜疣患者的视网膜中仅50%检测到A β 。在另一项小规模研究中,Dentchev等^[9]发现同时存在玻璃膜疣和地图样萎缩的ARMD患者视网膜染色后的A β 阳性比例高于单纯具有玻璃膜疣的ARMD患者。Johnson等^[7]在人尸体视网膜当中发现玻璃膜疣中的淀粉样囊腔内的A β 与炎症补体因子C3、C5特异性激活片段同时存在,提示A β 可能参与补体通路引起的炎症反应,这个发现也可能是ARMD病情发展的重要解剖基础。

2 A β 对视网膜色素上皮细胞的损害

RPE损害是ARMD发生发展的关键步骤。RPE细胞间的紧密连接在维持视网膜外屏障中起重要作用。体外培养RPE细胞,加入可溶的A β 可检测到RPE细胞活性下降,细胞表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)升高及色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)降低,前者是促进新生血管生成的关键因子,后者是重要的抑制因子^[10-11]。Cao等^[12]在体外培养RPE细胞并加入A β 后可诱导RPE老化,老化的RPE高表达IL-8和MMP-9,MMP-9可诱导紧密连接蛋白(ZO-1)和闭合蛋白(occludin)复合体的解体及促使趋化因子聚集,从而影响RPE间的紧密连接。Bruban等^[13]在小鼠RPE-19细胞的细胞液中加入A β 同样引起RPE细胞间连接复合体、细胞骨架的断裂及上皮间的渗透性下降。动物研究中Liu等^[14]在小鼠视网膜下注射A β 1-42可引起RPE的老化、脱色素及炎症因子IL-6和IL-8释放等。近期研究证实,在氧化应激条件下RPE细胞能够引起A β 的过度分泌,后者进一步导致活性氧(ROS)的表达增多,ROS具有裂解细胞骨架及破坏细胞膜选择性转运的功能,最终引起RPE细胞的脱色素及光感受器的损伤^[13]。综上所述,A β 可破坏RPE细胞间的紧密连接,降低RPE活性及促使RPE细胞萎缩,后者是早期ARMD病情进展的关键点。

3 A β 具有视网膜神经毒性作用

研究发现,随着ARMD的进展,玻璃膜疣逐渐增大增多,光感受器细胞凋亡增多,这说明玻璃膜疣中的某些成分可能对光感受器有一定的毒性作用^[8]。

Ning等^[15]在AD小鼠中发现,随年龄增长,RGCs和内核层中APP增多,表达A β 增多,A β 除本身具有神经毒性引起神经细胞凋亡,还可刺激神经细胞产生MCP-1,激活胶质细胞引起炎症反应,应用视网膜神经电生理检查可检测到小鼠的视觉电生理异常,提示A β 可引起小鼠视网膜神经纤维层形态及功能的损伤。Walsh等^[16]在SD大鼠玻璃体腔注入A β (1-42)5mo后RGC数量明显减少,进一步对其毒性机制进行研究发现A β 可激活Müller细胞和视网膜胶质细胞,引起主要II型组织相容性复合体抗原(MHC-II)表达增多,进而引起视网膜炎症反应。Bruban等^[17]在小鼠视网膜下注射A β 后发现其可导致视网膜内

核层、外核层的凋亡及RGC细胞的减少,这些研究提示A β 均对RGC具有毒性作用。

多种神经营养因子如BDNF、TrkB、CNTF均被发现在保护ARMD和青光眼视神经中有重要作用^[18],各种神经营养因子可调节Akt、Erk及Stat3通路进而起作用。Garzon等^[19]发现A β 能够降低BDNF的表达,并抑制其后的信号转导,最终扰乱轴浆运输致神经退行性改变。Gupta等^[20]进而发现BDNF缺失会引起A β 表达增多及视网膜淀粉样改变。

此外,越来越多的证据表明,A β 的异常沉积在其他类型眼部疾病(如青光眼)中,也有相似的神经损害作用。在DBA/2J青光眼小鼠视网膜中可以检测到,随着年龄增长APP和A β 在RGC沉积,这种沉积可能是神经节细胞损失的重要原因之一^[21]。在大鼠青光眼模型中视网膜RGC层中沉积的A β 与凋亡的RGC细胞位置相近,且外源性注入A β 至玻璃体腔也可观察到RGC的加速凋亡,Guo等^[22]进一步应用 β 分泌酶抑制剂阻断A β 的分泌,可以观察到视网膜神经节细胞的凋亡较对照组明显减少。Tsuruma等^[23]体外培养人RGC细胞并加入A β ,发现可引起人RGC细胞的凋亡,因此从体外实验进一步证实了A β 具有直接的神经细胞毒性。

4 A β 具有促进视网膜炎症的作用

多项研究证实,慢性炎症在玻璃膜疣形成和ARMD发生发展中发挥了重要作用。ARMD患者的脉络膜组织可检测到活性免疫细胞,如巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞。Bruch膜变性表现为基底部薄片状的沉积物、玻璃体疣引起的膜增厚和各种炎症细胞浸润^[24]。随着年龄增长,A β 在玻璃膜疣、房水中被持续地释放着,研究发现A β 能够诱导眼内的炎症反应。Kurji等^[25]在体外培养RPE细胞中加入A β 可检测多种基因改变,其中大部分基因为炎症或免疫相关基因,其中IL-8表达量为正常水平两倍余。Zhao等^[26]在小鼠体内发现,随着小鼠年龄的增长,A β 在RPE层的表达增多,随之诱导膜攻击复合物(MAC)表达增多,后者是NLRP3炎症体的公认激活物,能够介导固有免疫系统引起炎症反应。Howlett等^[27]在大鼠玻璃体腔内注射A β 可检测到视网膜小胶质细胞和星型胶质细胞增多,后者是炎症反应的重要特征,此外视网膜组织及玻璃体腔还可检测到IL-1 β 、TNF α 和MIP1 α 等炎症因子和粘附因子的高表达,炎症因子进一步产生过量的活性氧(ROS),引起氧化应激反应,诱导粘附因子的聚集,放大炎症反应并促进新生血管的形成。Kurji等^[25]和Wang等^[28]研究发现加入A β 的RPE细胞能够通过诱导MCP-1的释放间接引起CFB高表达及IL-1 β 、IL-8和CFI的高表达。补体途径异常激活引起免疫炎症近年来被认为是ARMD发病的重要原因,C3是补体旁路途径中的重要因子,它的异常能引起旁路途径的激活,最终形成攻膜复合物而致细胞裂解。Wang等^[28-29]在体外培养人RPE细胞中检测到A β 可诱导补体因子B和补体因子I表达增高,两者均可抑制C3b的裂解,引起补体旁路系统过度激活。Ding等^[30]在ARMD模型小鼠上腹腔注射A β 抗体,可观察到RPE损伤较对照组明显改善以及C3在视网膜上RPE层的表达减少。H因子是C3激活的重要抑制因子,在敲除CFH的转基因小鼠中可以观察到早期ARMD的改变,如A β 的沉积^[31]。以上研究表明A β 可通过抑制C3的裂解激活补体旁路途径,从而导致慢性视网膜炎症性反应。

5 ARMD 与阿尔茨海默病的相关性

AD 是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,以记忆力损失为临床表现,其病理特征是神经元外的 A β 聚集形成老年斑,发病机制与 A β 密切相关。ARMD 是眼部最常见的退行性疾病,与 AD 具有许多相似之处。(1)老年斑与玻璃膜疣成分相近。研究者对玻璃膜疣和老年斑进行蛋白分析发现,两者的成分具有很大的相同性,除了 A β ,还包括 tau 蛋白、炎症因子、离子等,而且两者均含有大量的补体成分,如补体激活剂和补体调节剂^[32-33],这些发现提示两者在发病机制上也可能具有相似性。(2)补体途径共同参与 AD 和 ARMD 的发病过程,多种补体因子同时存在于 AD 患者大脑中和 ARMD 患者眼内玻璃膜疣中。人 RPE 细胞中表达多个补体替代途径的调节蛋白,包括 C3、C5、CFH、CFB、CFI 等,免疫荧光共染色提示 A β 能够直接与 CFI 结合抑制活性 C3b 裂解为无活性的 Ie3b,A β 还可通过促进巨噬细胞或小胶质细胞释放 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子,间接促使 RPE 细胞高表达 CFB。Zetterberg 等曾在 2008 年大规模临床研究发现,携带 CFH 基因的 ARMD 患者更易发生 AD。相较于眼部,有研究者发现在大脑检测到 C1q、C1r、C1s、C2、C3、C4、C5、C6、C7、C8 和 C9 等补体因子,且这些因子在 AD 患者大脑患病区域表达量较高^[34]。这些研究提示,两种疾病通过不同途径引起补体通路的激活,最终引起炎症反应引起疾病的进展。(3)两者疾病动物模型具有相似性。脑啡肽酶是体内主要降解 A β 的蛋白酶,敲除脑啡肽酶基因的小鼠是 AD 的常用转基因模型,Yoshida 等在该小鼠中同样发现眼部改变包括 RPE 细胞间紧密连接和黏连蛋白的缺损、RPE 细胞基底膜上大量沉积物的形成以及细胞表达 VEGF 增多而表达 PEDF 减少等,这与 ARMD 的早期改变有很大的相似之处^[34]。此外,APP_{SWE} 和 APP_{SWE}/PS1 Δ E9 转基因小鼠作为 AD 模型也可出现 A β 在眼部的沉积,但主要积存于内层视网膜的神经节细胞周边^[35-37]。

6 展望

随着生活水平日益改善,ARMD 等年龄相关性疾病已成为社会及家庭医疗的关注热点。A β 作为近年来发现在 AD 中具有重要致病作用的因素,现已证实在 ARMD 中也有着确定和重要的作用,然而进一步研究还需探讨其在 ARMD 发病过程中的作用机制,并期望以此找到更为有效的 ARMD 治疗措施。

参考文献

- 1 VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, et al. Visual impairment and eye diseases in elderly institutionalized Australians. *Ophthalmology* 2000;107(12):2203-2208
- 2 Ong BB, Ah-Fat FG. Age-related macular degeneration. *Br J Hosp Med (Lond)* 2016;77(2):C18-21
- 3 Friedman E. Update of the vascular model of AMD. *Br J Ophthalmol* 2004;88(2):161-163
- 4 Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122(4):598-614
- 5 Seddon JM, Cote J, Page WF, et al. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *Arch Ophthalmol* 2005;123(3):321-327
- 6 Yates JR, Moore AT. Genetic susceptibility to age related macular degeneration. *J Med Genet* 2000;37(2):83-87
- 7 Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, et al. The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration.

Proc Natl Acad Sci U S A 2002;99(18):11830-11835

- 8 Anderson DH, Talaga KC, Rivest AJ, et al. Characterization of beta amyloid assemblies in drusen: the deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2004;78(2):243-256
- 9 Dentschev T, Milam AH, Lee VM, et al. Amyloid-beta is found in drusen from some age-related macular degeneration retinas, but not in drusen from normal retinas. *Mol Vis* 2003;9:184-190
- 10 Yoshida T, Ohno-Matsui K, Ichinose S, et al. The potential role of amyloid beta in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *J Clin Invest* 2005;115(10):2793-2800
- 11 Luibl V, Isas JM, Kaye R, et al. Drusen deposits associated with aging and age-related macular degeneration contain nonfibrillar amyloid oligomers. *J Clin Invest* 2006;116(2):378-385
- 12 Cao L, Wang H, Wang F, et al. A β -induced senescent retinal pigment epithelial cells create a proinflammatory microenvironment in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(5):3738-3750
- 13 Bruban J, Glotin AL, Dinet V, et al. Amyloid-beta(1-42) alters structure and function of retinal pigmented epithelial cells. *Aging Cell* 2009;8(2):162-177
- 14 Liu C, Cao L, Yang S, et al. Subretinal injection of amyloid- β peptide accelerates RPE cell senescence and retinal degeneration. *Int J Mol Med* 2015;35(1):169-176
- 15 Ning A, Cui J, To E, et al. Amyloid-beta deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of Alzheimer disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(11):5136-5143
- 16 Walsh DT, Bresciani L, Saunders D, et al. Amyloid beta peptide causes chronic glial cell activation and neuro-degeneration after intravitreal injection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31(5):491-502
- 17 Bruban J, Maoui A, Chalour N, et al. CCR2/CCL2-mediated inflammation protects photoreceptor cells from amyloid- β -induced apoptosis. *Neurobiol Dis* 2011;42(1):55-72
- 18 Zhang C, Li X, Gao S, et al. Performance Analysis of Global Navigation Satellite System Signal Acquisition Aided by Different Grade Inertial Navigation System under Highly Dynamic Conditions. *Sensors (Basel)* 2017;17(5):pii: E980
- 19 Garzon DJ, Fahnestock M. Oligomeric amyloid decreases basal levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA via specific downregulation of BDNF transcripts IV and V in differentiated human neuroblastoma cells. *J Neurosci* 2007;27(10):2628-2635
- 20 Gupta V, You Y, Li J, et al. BDNF impairment is associated with age-related changes in the inner retina and exacerbates experimental glaucoma. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(9):1567-1578
- 21 Goldblum D, Kipfer-Kauer A, Sarra GM, et al. Distribution of amyloid precursor protein and amyloid-beta immunoreactivity in DBA/2J glaucomatous mouse retinas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(11):5085-5090
- 22 Guo L, Salt TE, Luong V, et al. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(33):13444-13449
- 23 Tsuruma K, Tanaka Y, Shimazawa M, et al. Induction of amyloid precursor protein by the neurotoxic peptide, amyloid-beta 25-35, causes retinal ganglion cell death. *J Neurochem* 2010;113(6):1545-1554
- 24 刘绚丽,李平华. 年龄相关黄斑变性亚临床炎症机制的研究现状. *国际眼科杂志* 2014;14(3):451-453
- 25 Kurji KH, Cui JZ, Lin T, et al. Microarray analysis identifies changes in inflammatory gene expression in response to amyloid-beta stimulation of cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):1151-1163
- 26 Zhao T, Gao J, Van J, et al. Age-related increases in amyloid beta and membrane attack complex: evidence of inflammasome activation in the rodent eye. *J Neuroinflammation* 2015;12:121
- 27 Howlett DR, Bate ST, Collier S, et al. Characterisation of amyloid-

induced inflammatory responses in the rat retina. *Exp Brain Res* 2011; 214(2):185-197

28 Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, *et al.* Amyloid-beta up-regulates complement factor B in retinal pigment epithelial cells through cytokines released from recruited macrophages/microglia: Another mechanism of complement activation in age-related macular degeneration. *J Cell Physiol* 2009;220(1):119-128

29 Wang J, Ohno-Matsui K, Yoshida T, *et al.* Altered function of factor I caused by amyloid beta: implication for pathogenesis of age-related macular degeneration from Drusen. *J Immunol* 2008;181(1):712-720

30 Ding JD, Johnson LV, Herrmann R, *et al.* Anti-amyloid therapy protects against retinal pigment epithelium damage and vision loss in a model of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(28):E279-287

31 Hoh KJ, Morgan JE, Jeffery G. Aged complement factor H knockout mice kept in a clean barriered environment have reduced retinal pathology. *Exp Eye Res* 2016;149:116-125

32 Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, *et al.* The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration;

hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(2):95-112

33 Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, *et al.* A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(20):7227-7232

34 Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, *et al.* Up-regulated production and activation of the complement system in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol* 1999;154(3):927-936

35 Dutescu RM, Li QX, Crowston J, *et al.* Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(9):1213-1221

36 Ding JD, Lin J, Mace BE, *et al.* Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: anti-amyloid-beta antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model. *Vision Res* 2008;48(3):339-345

37 Liu B, Rasool S, Yang Z, *et al.* Amyloid-peptide vaccinations reduce beta-amyloid plaques but exacerbate vascular deposition and inflammation in the retina of Alzheimer's transgenic mice. *Am J Pathol* 2009;175(5):2099-2110

关于视力的记录及统计分析

论文中凡小数、分数视力或五分记录(缪氏法)请参照《各种视力记录方式的对照关系》换算成 LogMAR 视力进行计量资料的统计学分析,也可 ETDRS 记分记录后进行统计分析,而对于小数、分数或五分记录视力只能按计数资料进行统计分析。

各种视力记录方式的对照关系

Snellen 分数记录	小数记录	缪氏法(5分表达)	最小分辨角的对数表达(LogMAR)	ETDRS 记分
20/10	2.0	5.3	-0.3	96~100
20/12.5	1.6	5.2	-0.2	91~95
20/16	1.25	5.1	-0.1	86~90
20/20	1.0	5.0	0.0	81~85
20/25	0.8	4.9	0.1	76~80
20/32	0.63	4.8	0.2	71~75
20/40	0.5	4.7	0.3	66~70
20/50	0.4	4.6	0.4	61~65
20/63	0.32	4.5	0.5	56~60
20/80	0.25	4.4	0.6	51~55
20/100	0.2	4.3	0.7	46~50
20/125	0.16	4.2	0.8	41~45
20/160	0.125	4.1	0.9	36~40
20/200	0.1	4.0	1.0	31~35
20/250	0.08	3.9	1.1	26~30
20/333	0.06	3.8	1.2	21~25
20/400	0.05	3.7	1.3	16~20
20/500	0.04	3.6	1.4	11~15
20/667	0.03	3.5	1.5	6~10
20/800	0.025	3.4	1.6	1~5

摘自《眼科学》第8版