

脉络膜黑色素瘤的研究进展

裴超¹, 刘静霞²

作者单位:¹(150040)中国黑龙江省哈尔滨市,黑龙江中医药大学;²(150040)中国黑龙江省哈尔滨市,黑龙江中医药大学附属第一医院眼科

作者简介:裴超,2015级在读硕士研究生,研究方向:眼底病。
通讯作者:刘静霞,硕士,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治眼底病及眼表疾病。liujingxia_2007@126.com

收稿日期:2017-07-26 修回日期:2017-10-31

Research progress on choroidal melanoma

Chao Pei¹, Jing-Xia Liu²

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Jing-Xia Liu. Department of Ophthalmology, the First Hospital Affiliated to Heilongjiang Traditional Chinese Medicine University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China. liujingxia_2007@126.com

Received:2017-07-26 Accepted:2017-10-31

Abstract

• Choroidal melanoma (CM) has the largest number in uveal malignant tumors and is the common intraocular malignant tumor among adults. Its morbidity takes the second place in intraocular malignant tumors in China, following retinoblastoma. This study reviewed pathological feature, pathogenesis, imaging examination and progress on therapeutic research of choroidal melanoma in recent years.

• KEYWORDS: choroidal melanoma; mechanism; imaging examination; treatment

Citation: Pei C, Liu JX. Research progress on choroidal melanoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017; 17(12): 2256-2259

摘要

脉络膜黑色素瘤(choroidal melanoma, CM)是葡萄膜恶性肿瘤中的最多的一种,也是成年人较常见的眼内恶性肿瘤,其患病率在我国居眼内恶性肿瘤的第二位,仅次于视网膜母细胞瘤。本文就近年来脉络膜黑色素瘤的病理特征、发病机制、影像检查及治疗研究进展予以综述。

关键词:脉络膜黑色素瘤;发病机制;影像检查;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.12.16

引用:裴超,刘静霞. 脉络膜黑色素瘤的研究进展. 国际眼科杂志 2017;17(12):2256-2259

0 引言

脉络膜黑色素瘤(choroidal melanoma, CM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤,在没有明确转移前摘除患眼眼球,其5a生存率为17%~53%^[1]。CM多发生于50~60岁,以欧美及白种人居多,男性多于女性^[2],表现多样,并发症多,如视网膜脱离、玻璃体出血、新生血管性青光眼等^[3]。其特点是恶性程度高、易侵袭转移、预后极差,严重威胁患者的视力和生命。因此,早期诊断和选择合适的治疗方式对有效提高局部肿瘤的控制率、降低肿瘤的远处转移率、延长患者的生存率具有重要意义。

1 病理特征

CM起源于脉络膜黑色素细胞,早期是局限性,进一步发展呈典型蕈状改变。电镜下观察,CM瘤体由圆形及梭形细胞组成,细胞质丰富、核大、核分裂相多见,瘤体内散在新生血管,含黑色素多少不等,大多数肿瘤含黑色素,也有少数肿瘤不含黑色素^[4]。CM的组织病理学分类,目前国际上广泛采用1980年WHO制定的分类标准^[5],将其分为四类:(1)梭形细胞型:由不同比例的梭形A型和B型瘤细胞组成,瘤细胞比较密集,排列成束状或漩涡状。(2)上皮细胞型:瘤体主要由上皮样瘤细胞组成,上皮样细胞占75%以上,其余为梭形A细胞或梭形B细胞。(3)混合细胞型:由不同比例的梭形和上皮样黑色素瘤细胞组成。(4)其他:不符合上述分类的,如坏死型、气球样细胞型等。脉络膜黑色素瘤的组织病理学特征与临床治疗选择及预后关系密切^[6]。

2 发病机制

随着分子生物学的迅速发展,对于CM的分子遗传学研究虽然取得了一定进展,但其作用机制、调节机制以及转移机制等方面尚未完全阐明。CM的发生和发展涉及多因素、多阶段、多基因变异积累及相互作用的复杂过程^[7]。肿瘤的抑制基因和癌基因表达失调则导致机体发生肿瘤,在CM的研究中,已经有越来越多的癌基因及抑癌基因的异常表达被揭示^[8]。

2.1 Survivin 基因 Survivin 基因是近年新发现的肿瘤特异性凋亡抑制蛋白家族中的一员,具有抑制凋亡效应蛋白酶 caspase 活性,参与细胞周期调控及调节细胞有丝分裂等多种生物学作用,与肿瘤的发生发展密切相关^[9]。Survivin 基因主要通过直接或间接抑制凋亡效应蛋白酶 caspase-3、caspase-7 的活化来阻断由凋亡基因和化疗药物等各种刺激诱导的细胞凋亡过程^[10]。Neelam 等^[11]用流式细胞仪在11个CM细胞系中检测到Survivin及凋亡相关肿瘤坏死因子诱导配体的受体表达,CM细胞对凋亡

相关肿瘤坏死因子诱导配体诱导凋亡的耐药性可被 Survivin 调控。吕霞等^[12]应用免疫组化方法检测 51 例 CM 和 10 例正常脉络膜组织中 Survivin 蛋白表达情况,结果发现 Survivin 在正常脉络膜组织中呈阴性表达,51 例 CM 标本中,34 例呈阳性表达(66.67%)。赵晓娟等^[13]采用免疫组化 SP 法检测 58 例 CM 组织中 Survivin 蛋白表达的阳性率为 69%。Rohayem 等^[14]证实 CM 细胞株对 TRAIL 诱导凋亡的耐药性可受 Survivin 调控。大量研究证明,Survivin 有可能参与 CM 血管的生成,并促进肿瘤细胞的增殖和侵袭。

2.2 MMP-2 和 MMP-9 基质蛋白酶(MMPs)是一类锌依赖性肽链内切酶,能够降解细胞外基质(ECM)成分和非基质蛋白,而 ECM 是构成血管壁的主要成分,因而在肿瘤细胞的转移及肿瘤血管生成的调节等病理过程中发挥重要作用^[15]。目前针对 CM 的 MMPs 研究主要集中在 MMP-2、MMP-9 上。研究表明,MMP-2、MMP-9 在多种恶性肿瘤组织及新生血管性疾病中高表达,与肿瘤血管生成、侵袭性及转移密切相关^[16]。MMP-2、MMP-9 高表达可导致细胞外基质和血管基底膜的降解加速,使肿瘤细胞易于移出癌巢和进出血管从而促进其侵袭、转移。程广印等^[17]采用免疫组化检测 36 例 CM 患者标本中 MMP-2 的阳性表达率为 58.3%,MMP-9 的阳性表达率为 66.9%。Baker 等^[18]检测了 10 株 CM 细胞系,MMP-2、MMP-9 均呈阳性表达。El-Shabrawi 等^[19]也认为 MMP-2、MMP-9 的高表达与肿瘤的侵袭转移相关,同时他们对 26 例葡萄膜黑色素瘤 MMP-9 的表达检测结果显示,梭形细胞型表达率 10%,混合细胞型 67%,上皮样细胞型 71.4%。因此,MMP-2、MMP-9 是肿瘤侵袭转移过程中极其重要的调控分子,CM 肿瘤侵袭转移与 MMP-2、MMP-9 密切相关。

2.3 miRNA miRNA(微小 RNA)是一类分布广泛的非编码调控 RNA 家族,其功能是负调控基因表达^[20]。miRNA 具有使细胞异常分化的能力,而细胞的异常分化是肿瘤形成的关键,因此 miRNA 的表达很可能意味着恶性肿瘤的发生。近年许多研究表明,被称为 miRNAs 的非编码蛋白的 RNA 分子,其突变或者异位表达可能与 CM 相关。杨承勋等^[21]运用 miRNA 芯片技术,发现人 CM 组织中 miRNA-20a, miRNA106a, miRNA-17 等明显上调表达,miRNA-145 和 miRNA-204 明显下调表达。王教等^[22]采用阳离子脂质体介导的方法,将 miRNA-449 转染入体外培养的人 CM 细胞,发现转染 miRNA-449 对体外培养的人 CM 细胞的增殖和迁移具有抑制作用,miRNA 可下调 c-Met 蛋白的表达水平。有研究证明,c-Met 在 CM 的发生、生长和转移过程中起着关键的作用^[23]。因此,c-Met 蛋白的表达水平下调是 miRNA-449 抑制肿瘤细胞增殖和转移的重要分子机制。Worley 等^[24]利用 miRNA 的微阵列芯片在 CM 的转移性研究中,检测其 miRNA 表达谱,发现 miRNA-199a 对于区分转移性高的 CM 有高度的灵敏性和特异性。Yan 等^[25]发现 CM 细胞系中,miRNA-34a 下调 c-Met,然后经由 HGF 依赖的 Akt 信号转导通路来抑制细胞的增殖和转移。miRNA 的出现为研究 CM 致病基因提供了新的途径。同

时,miRNA 作为高效的基因表达调控因子,也为 CM 的诊断和治疗提供一个新思路。

3 影像检查

近年来,随着影像学技术的发展,特别是眼部超声、CT、MRI 以及眼底血管造影等广泛应用于 CM 的诊断,对提高诊断准确率发挥了十分重要的作用。

3.1 B 超和彩色多普勒血流成像 超声检查与其他影像检查相比,具有快捷准确、经济无创、可重复性操作等独特优势。应用 B 超检查时,CM 呈现的主要特征为:(1)肿瘤呈蕈状或圆顶样生长;(2)声像图上表现为肿块前缘回声密集且强,向后回声强度渐少,接近球壁形成无回声区,即所谓“挖空现象”;(3)脉络膜凹陷征;(4)瘤体内黑色素细胞致瘤声波反转反应受阻而遮盖对应眶区的图像^[26]。彩色多普勒血流成像(CDFI)可以直接显示病灶的血供情况,明确血供来源,对于病灶的良、恶性鉴别诊断有很大意义^[27]。CM 是由梭形细胞和上皮样细胞等色素细胞构成的实质性肿瘤,肿瘤内供血来源于眼动脉分支的睫状后血管系统^[28]。CDFI 探及 CM 内部丰富的血流信号可呈“树枝”状分布在整个瘤体内,表现为单纯动脉型血流频谱,与睫状后段动脉的血流特征相同^[29]。CDFI 技术的出现弥补了普通超声诊断对血流成像的不足,为眼部疾病尤其是与血流相关的疾病提供了新的诊断方法。

3.2 CT 和 MRI 脉络膜黑色素瘤 CT 早期平扫仅表现为眼环局限性增厚;当肿瘤突入玻璃体腔后,则表现为密度均匀、边界较清楚的等密度或略高密度半球形或球形肿块;CT 增强扫描肿瘤多表现为不同程度的强化^[30]。MRI 为无辐射、多参数、多方位成像,对软组织分辨率高,没有骨质伪影干扰,可进行动态增强,对于眼部病变检查有较大的优势。脉络膜黑色素瘤 MRI 主要表现为:与脑皮质信号相比,瘤体多呈 T1WI 高信号,T2WI 低信号,即短 T1 信号、短 T2 信号^[31]。CM 特异的信号改变主要因为瘤体中所含有的黑色素是一种顺磁性物质,具有缩短 T1 和 T2 的弛豫时间的作用^[32]。因而 CT、MRI 对诊断 CM 具有重要的应用价值。

3.3 FFA 和 ICGA CM 瘤体内大量黑色素颗粒引起荧光遮蔽,FFA 检查早期局部表现为弱荧光,至动-静脉期瘤体内荧光斑逐渐增强,与低荧光区形成强弱相间的斑驳状荧光,部分肿瘤可见走形迂曲、螺旋状的肿瘤血管与视网膜血管同时显像的双循环现象,造影后期表现为弥漫性荧光^[33]。ICGA 在 CM 的诊断中起着重要作用,ICGA 检查肿瘤始终无荧光,或早期无荧光,晚期呈较弱荧光或出现点片状荧光或融合状荧光;部分患者造影过程中可见大血管,晚期肿瘤有荧光渗漏;部分患者可见晚期肿瘤有排空现象或三环图像^[34]。目前 ICGA 仅作为 FFA 的一种补充检查手段。FFA 能显示肿瘤的双循环,视网膜毛细血管扩张等,都是 ICGA 所不能替代的。因此,ICGA 和 FFA 是诊断 CM 的有效的诊断和鉴别手段,二者互为补充,具有重要的临床价值。

4 治疗

CM 应强调“个性化”的综合治疗,根据肿瘤的大小、位置、形态、生长速度、患眼及对侧眼的视力、全身情况等选用适合的治疗方法,或多种方法联合治疗^[35]。过去

CM的标准治疗方案是眼球摘除,但眼球摘除是一种破坏性、毁容性手术,给患者带来极大的身心影响。1980年代 Zimmerman等^[36]提出眼球摘除术会增加肿瘤转移的危险。近年来,各种保留眼球和视力的眼内切除术、冷冻、放疗、免疫疗法等方法越来越多地被临床所应用。

放疗在眼癌的临床治疗中具有重要的应用价值。与其它治疗方式相比,放射治疗的疗效明显,肿瘤的局部控制率和患者的生存率高,并且并发症少^[37]。目前常用的放射疗法有放射敷贴法和质子放射治疗。Perez等^[38]发现I¹²⁵眼部敷贴器治疗葡萄膜黑色素瘤,5a的局部控制率高达91%,5a的肿瘤的远处转移率为10%,5a的总体存活率为84%。而质子治疗被认为是当前最先进的肿瘤放疗技术,可提高肿瘤的照射水平、肿瘤局部控制率,加强放、化疗的治疗效果^[39]。

IFN- α 2b是由白细胞产生的具有抗增殖活性的细胞因子,是肿瘤生物治疗中重要的免疫调节剂。程浩等^[40]通过体外实验证明,93.3%的葡萄膜黑色素瘤中端粒酶呈高表达,IFN- α 2b作为一种端粒酶抑制剂,可有效降低CM细胞的端粒酶活性,从而抑制肿瘤细胞的生长。现代冷冻治疗技术因其治疗范围广、安全性及微创等特点,在恶性肿瘤中显示了令人鼓舞的应用价值。刘斌等^[41]通过反复-70℃冻融对人眼脉络膜黑色素瘤OCM-1细胞中的肿瘤干细胞的杀伤作用,冻融可以直接杀伤OCM-1细胞,且残存的细胞生长能力也明显受抑制。此外,眼内切除术作为CM的众多治疗手段之一,因其能保留自身眼球和不同程度的有用视力,在饱受争议中逐渐被采纳、接受^[42]。

近年来,中医药在治疗眼部肿瘤中发挥了独特的优势,如姜黄、雷公藤、砒霜等。雷公藤内酯醇(TPL)、姜黄素分别是雷公藤、姜黄的中药提取物成分,具有天然抗肿瘤的作用。李潮等^[43]通过实验证实TPL可抑制人CM瘤株OCM-1的增殖并诱导其凋亡。高文等^[44]发现,姜黄素在体外可以明显抑制OCM-1细胞株的血管生成拟态形成。

综上所述,对于CM治疗方案的选择,需综合考虑患者病情选择一套疗效更好、复发率更低、不良反应更少、更能有效地提高患者的视力及生存质量的方案。

5 结语

CM病情复杂,易早期转移,预后极差,因此,积极探索其转移浸润的发生机制,降低其发生率、死亡率,提高生存率具有十分重要的意义。然而目前对于CM尚缺乏大样本的临床研究,发病机制尚未完全阐明,现有各种治疗方案的选择仍存有争议。随着对CM各方面探究的不断深入,必将开拓出更为广阔的治疗前景。

参考文献

- 1 Riordan - Eva P, Whitcher JP. General ophthalmology (sixteen edition). USA: The McGraw-Hill Companies 2004;209-210
- 2 葛坚,王宁利. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2015;309
- 3 黄大蕊,王桂云,宋丹,等. 脉络膜黑色素瘤1例. 中国老年学杂志 2012;32(6):1267-1269
- 4 吴继红,王晓莉,徐萍,等. 经绿色荧光蛋白基因修饰的人脉络膜黑色素瘤细胞株 OCM-1-gfp 的生物学行为与基因表达. 中华眼底病杂志 2006;22(3):170-173

- 5 王风华. 脉络膜黑色素瘤的临床、组织病理学特点及研究进展. 国外医学眼科学分册 2001;25(6):372-377
- 6 吕红彬,罗清礼,唐健,等. 脉络膜黑色素瘤组织病理学分析. 中华眼底病杂志 2006;22(3):161-165
- 7 张薇,何彦津. 脉络膜黑色素瘤发生机制的研究进展. 眼科研究 2010;28(5):477-480
- 8 吕霞. 脉络膜黑色素瘤的分子遗传学研究进展. 河南医学研究 2006;15(1):82-85
- 9 Ambrosini G, Adida C, Sirugo G, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by survivin gene targeting. *J Biological Chemistry* 1998;273(18):11177-11182
- 10 Shin S, Sung BJ, Cho YS, et al. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7. *Biochemistry* 2001;40(4):1117-1123
- 11 Neelam H, Niederkorn J, Neelam S. Downregulation of survivin expression enhances sensitivity of cultured uveal melanoma cells to cisplatin treatment. *Exp Eye Res* 2006;83(1):176-182
- 12 吕霞,孔令非,齐绍文,等. 脉络膜黑色素瘤中 survivin 的表达及其与微血管密度的关系. 眼科新进展 2006;26(10):755-758
- 13 赵晓娟,李彬,李辽青,等. Survivin 及 VEGF 在脉络膜黑色素瘤的表达及其与血管形成的关系. 眼科研究 2009;27(9):770-773
- 14 Rohayem J, Diestelkoetter P, Weigle B, et al. Antibody response to the tumor-associated inhibitor of apoptosis protein survivin in cancer patients. *Cancer Res* 2000;60(7):1815-1817
- 15 陈陆霞,张诗武,孙保存,等. MMP-2、MMP-9 的表达与脉络膜黑色素瘤微血管密度及肿瘤转移的关系. 眼科新进展 2007;27(8):565-567
- 16 刘雪霞,吴海洋,陶海. MMP/TIMP 系统与玻璃体视网膜疾病的研究进展. 眼科新进展 2007;27(2):155-158
- 17 程广印,李彬,王文峰,等. 整合素 β 1、MMP-2、MMP-9 与脉络膜黑色素瘤侵袭转移的关系之探讨. 眼科研究 2007;25(2):109-112
- 18 Baker JK, Elshaw SR, Mathewman GE, et al. Expression of integrins, degradative enzymes and their inhibitors in uveal melanoma; differences between *in vitro* and *in vivo* expression. *Melanoma Res* 2001;11(3):265-273
- 19 El-Shabrawi Y, Ardjomand N, Radner H, et al. MMP-9 is predominantly expressed in epithelioid and not spindle cell uveal melanoma. *J Pathol* 2001;194(2):201-206
- 20 He L, Hannon GJ. MicroRNAs: Small RNAs with a big role in gene regulation. *Nature Reviews Genetics* 2004;5(7):522
- 21 杨承勋,魏文斌. 脉络膜黑色素瘤 miRNA 表达谱的初步研究. 中国科学:生命科学 2010;40(6):484-493
- 22 王教,陈晓燕,瞿佳. microRNA-449 抑制脉络膜黑色素瘤细胞的增殖和迁移. 实用肿瘤杂志 2009;24(6):535-538
- 23 Ye M, Hu D, Tu L, et al. Involvement of PI3K/Akt signaling pathway in hepatocyte growth factor-induced migration of uveal melanoma cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(2):497-504
- 24 Worley LA, Long MD, Onken MD, et al. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Res* 2008;18(3):184-190
- 25 Yan D, Zhou X, Chen X, et al. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1559-1565
- 26 关立南,刘铭宇,张魏魏. 脉络膜黑色素瘤及脉络膜转移癌的临床影像学分析. 哈尔滨医科大学学报 2009;43(2):154-157
- 27 王亚丽,胡建群,敬雷. 葡萄膜黑色素瘤高频彩超的诊断和鉴别诊断. 南京医科大学学报(自然科学版)2013;33(2):243-246

28 彭斌,孙彬,孙有刚,等. 彩色多普勒超声对脉络膜黑色素瘤的诊断价值. 中华超声影像学杂志 2005;14(2):53-55

29 李锦荣,李春卫. 脉络膜黑色素瘤的影像诊断与鉴别诊断. 医学影像学杂志 2013;23(10):1642-1644

30 陈慧琴. 脉络膜黑色素瘤影像学诊断比较. 临床眼科杂志 2004;12(2):176

31 陈伟,魏文斌,许东平. 磁共振成像检查对脉络膜黑色素瘤的诊断价值. 中国当代医药 2010;17(23):83-84

32 牛昊,马秀丽,安奇,等. MRI 在鉴别眼球脉络膜血管瘤与黑色素瘤中的价值. 临床放射学杂志 2012;31(5):640-643

33 余运娟,蔡明高,冯翠兰,等. 脉络膜黑色素瘤荧光素和吲哚菁绿眼底血管造影五例. 中华眼科杂志 2003;39(2):51-53

34 郭佩琦,张昊,王燕霞,等. 超声造影联合荧光血管造影在脉络膜肿瘤诊断中的价值. 临床超声医学杂志 2016;18(10):662-666

35 魏文斌. 进一步提高我国脉络膜黑色素瘤的诊断治疗水平. 中华眼底病杂志 2006;22(3):147-149

36 Zimmerman LE, Mclean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol* 1978;62(6):420-425

37 王巧珍,蔡昌兰,陈杉杉. 放射性疗法治疗眼癌的研究进展. 标记免疫分析与临床 2016;23(1):98-101

38 Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2014;89(1):127-136

39 张伟,王贞丽,郭申波. 肿瘤放疗前沿:质子治疗系统. 中国医疗设备 2014;29(3):69-70,76

40 程浩,夏阳,路晓明,等. IFN- α 2b 体外对人眼葡萄膜黑色素瘤细胞端粒酶活性的影响. 国际眼科杂志 2009;9(3):466-468

41 刘斌,李永平,张文忻,等. 反复-70℃冻融对人眼脉络膜黑色素瘤 OCM-1 细胞中肿瘤干细胞的杀伤作用. 国际眼科杂志 2006;6(6):1278-1282

42 闵寒毅,董方田. 脉络膜黑色素瘤的眼内切除术. 协和医学杂志 2015;6(1):47-51

43 李潮,刘晓溪,付海燕,等. 雷公藤内酯醇诱导人脉络膜黑色素瘤株 OCM-1 凋亡的机制研究. 解放军医学杂志 2015;40(2):117-120

44 高文,何彦津,姜黄素对人脉络膜黑色素瘤细胞株 OCM-1 血管生成拟态形态学和病理改变的影响. 眼科新进展 2017;37(1):27-29,34

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