

眼前节研究的融合与统一

Houmam Araj¹, 王颖娜(译)¹, 惠延年(审校)²

引用: Houmam Araj, 王颖娜(译), 惠延年(审校). 眼前节研究的融合与统一. 国际眼科杂志, 2025, 25(1): 1-9.

作者单位:¹(20892) 美国马里兰州贝塞斯达, 国立卫生研究院(NIH), 国家眼科研究所(NEI), 卫生与公共服务部(DHHS)

译者单位:¹(710054) 中国陕西省西安市, 国际眼科杂志社;
²(710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学西京医院眼科 全军眼科研究所

作者简介



Houmam Araj, PhD 美国国立眼科研究所(NEI)晶状体和白内障项目主任; 眼球运动系统和神经眼科项目主任; 眼痛项目主任; NEI 会议资助项目主任。NEI 与多样性/残疾和重返工作岗位补助金联系人。NEI CCRP/CounterACT 倡议代表; NEI trans - NIH HEAL 计划代表。主持 NEI 斜视、弱视

和视觉处理(SAVP)项目。曾担任 10 年的科学审查官/行政官员; 5 年在 NEI, 5 年在国家精神卫生研究所(NIMH)。参与主持 NIH 共同基金转化的高分辨率冷冻电子显微镜(CryoEM)项目。组织“室内空气污染研讨会”的眼健康小组; 参与组织“开发治疗急性和慢性眼部化学毒性影响的医学对策”的跨机构科学会议。Araj 博士在约翰斯·霍普金斯大学医学院完成博士后研究。最近, Araj 博士致力于 NIH 资助申请指南的工作, 该指南受到了广泛欢迎, Altmetric 将其列为追踪超过 2500 万篇论文中的前 1%, 并在《美国国家科学院院刊》(PNAS)上发表 (<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.23157>)

审校者简介



惠延年 空军军医大学(第四军医大学)西京医院眼科教授、主任医师、博士研究生导师; 国家人事部/总政治部“有突出贡献中青年专家”(1998); 国家教委“做出突出贡献的中国学位获得者”(1991); “眼科学国家重点实验室”“眼视光学和视觉科学国家重点实验室”原学术委员; 《国际眼科杂志》中、英文版主编, *Ophthalmologica* 编委; 《中华眼科杂志》《中华眼底病杂志》原

副主编/顾问; 美国外科学会“国际客座学者”(1984); 国际眼底病专家学会(Club Jules Gonin)原会员; 全国高等医药院校统编教材《眼科学》第五、六版主编, 四、七版参编; 主/参编著作《眼科全书》, Ryan' Retina 等 30 余部; 发表论文综述等 770 篇(含 SCI 收录 70 余篇); 获国家科技进步奖 1 项, 军队/省部级二等奖 10 余项; 培养研究生 110 余名。

通讯作者: Houmam Araj.arajh@nei.nih.gov

收稿日期: 2024-11-05 修回日期: 2024-11-22

摘要

著名生物学家爱德华·威尔逊(Edward O Wilson)在其名作《一致性: 知识的统一》(Consilience: The Unity of Knowledge)中提出跨学科整合与协调的必要性。他将融合定义为“知识的‘跳跃式结合’, 即通过事实的相互关联…… 创造出一个共同的解释基础。”文章的假设是, 与基础生物医学研究需要来源于最新技术的数据几乎一样, 整合现有知识同样极其重要。这涉及到解决相互矛盾的发现、减少“信息孤岛”、以及承认复杂的必要性。我们以角膜和晶状体作为我们假设的案例研究。具体来说, 在这种视角下, 我们讨论蛋白质聚集、氧化损伤和纤维化方面相互矛盾和碎片化的信息。这些研究领域与眼前节研究紧密相关。我们的目的是强调威尔逊的知识融合统一的迫切需要, 从而增强严谨性和可重复性, 最重要的是, 促进对知识的深入理解, 而不只是知道。

关键词: 眼前节; 眼表; 角膜; 晶状体; 白内障; 后囊混浊; 蛋白质聚集; 氧化损伤; 抗氧化剂; 纤维化; 创伤愈合; 一致性
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.01

Consilience and unity in ocular anterior segment research

Houmam Araj

Department of Health and Human Services, National Eye Institute/National Institutes of Health (NEI/NIH), Bethesda, Maryland 20892, USA

Correspondence to: Houmam Araj. Department of Health and Human Services, National Eye Institute/National Institutes of Health (NEI/NIH), Bethesda, Maryland 20892, USA. arajh@nei.nih.gov
Received: 2024-11-05 Accepted: 2024-11-22

Abstract

• In his beautiful book, *Consilience: The Unity of Knowledge*, the eminent biologist Edward O Wilson, advocates the need for integration and reconciliation across the sciences. He defines consilience as “literally a ‘jumping together’ of knowledge with a linking of facts ... to create a common groundwork of explanation”. It is the premise of this paper that as much as basic biomedical research is in need of data generation using the latest

available techniques—unifying available knowledge is just as critical. This involves the necessity to resolve contradictory findings, reduce silos, and acknowledge complexity. We take the cornea and the lens as case studies of our premise. Specifically, in this perspective, we discuss the conflicting and fragmented information on protein aggregation, oxidative damage, and fibrosis. These are fields of study that are integrally tied to anterior segment research. Our goal is to highlight the vital need for Wilson's consilience and unity of knowledge which in turn should lead to enhanced rigor and reproducibility, and most importantly, to greater understanding and not simply knowing.

• **KEYWORDS:** anterior segment; ocular surface; cornea; lens; cataract; posterior capsular opacification; protein aggregation; oxidative damage; antioxidants; fibrosis; wound healing; consilience

Citation: Araj H. Consilience and unity in ocular anterior segment research. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(1):1-9.

0 引言

1844-07, 35岁的查尔斯·达尔文(Charles Darwin)完成了其新理论:自然选择进化的首次报告。正如达尔文的玄孙——作家兰德尔·凯恩斯(Randal Keynes)在他的著作《达尔文:她的女儿和人类进化》中所述,查尔斯随后向他妻子埃玛转述,“我写这封信是以防我突然离世,这是我庄重和最后的请求,你将拿出400英镑用于这篇论文的出版。”达尔文夫人仔细阅读了这篇230页的论文。她表示支持,但持怀疑态度。她质疑该理论如何能解释像眼这样复杂的结构,这击中了该理论的核心。查尔斯·达尔文发现他的解释不能令人信服,于是搁置了他的论文,继续研究他的藤壶。直到14年后,阿尔弗雷德·华莱士(Alfred Wallace)的信件和手稿出现,才促使达尔文撰写《物种起源》一书。但即便如此,查尔斯也无法真正回答埃玛的问题。他在书中写道:“假设眼睛及其无与伦比的构造……是通过自然选择形成的,我坦率地承认,这似乎是荒谬至极的。”150多年过去了,这种敬畏和眼睛之美并未减少。

无论你是寻找复杂性还是简单,眼睛都有。如果你对复杂性有兴趣,那就以视网膜为例:五种神经元、多种亚型的支持细胞、血管、免疫细胞,而这还只是在解剖学层面。但如果你追求简单,就看晶状体:两种细胞——前部的上皮细胞和其余部位的纤维细胞。没有神经,没有血管,甚至大多数细胞都没有细胞核。甚至在晶状体核的纤维细胞的细胞器像核糖体也消失——它们会散射光线。这意味着没有翻译,甚至没有转录。还有什么比这更简单呢?然而,这种简单的结构是全世界盲的第一位原因^[1-2]。全球约有2千万人因白内障而双眼盲。即使仅是美国,也有超过2400万美国人遭受白内障的影响,考虑到人口老龄化,这一数字预计将大幅上升(<https://bit.ly/46NhV2C>)。每年要进行数百万例手术,费用相当高昂。更糟糕的是,白内障还有一个孪生子——调节能力丧失的老视。就像模糊的镜片一样;不能聚焦的晶状体也没有用。老视基本

上普遍存在,实际上美国50岁以上的成年人都有老视^[3-4]。

美国国立卫生研究院(NIH)成员、国立眼科研究所(NEI)的核心使命是“了解眼和视觉系统”。与这一使命相关,NEI有长期的角膜项目和晶状体及白内障项目。前一项目的目的是资助针对了解正常和病变角膜(如圆锥角膜和Fuch角膜内皮营养不良)以及泪腺及其功能障碍(如干眼病)的研究。后一项目的目的是资助针对了解正常和病变眼晶状体(尤其是白内障和老视)的研究。这种了解对能够减轻美国 and 全世界视觉疾病的负担至关重要。多年来,这些NEI项目资助了许多研究项目,这些项目公众可以通过可访问的RePORTER数据库一直追溯到1985年:<https://reporter.nih.gov/advanced-search>。

为了解眼前节的生物学和疾病,已提出了大量的想法。图1列出了针对资助的晶状体和白内障项目的子集。这个列表可以很容易地翻倍。每个条目都解决晶状体生物学和病理生理学难题中相对孤立的部分。通用的公式是:晶状体功能的关键是了解____,而你则填补空白,它可以是水通道蛋白、连接蛋白、晶状体蛋白等。都已被提出。现在我们可以从这些故事选取任何一个来阐明一个关键的障碍,将基础研究发现转化为临床见解,让我们选取三个例子:蛋白质聚集/羟固醇、氧化损伤/抗氧化剂和纤维化/创伤愈合。必须强调的是,这些只是说明性的例子,并不是唯一的。我们可以选取很多其他例子。同样重要的是,强调我们提到的障碍不仅影响晶状体和角膜研究领域,还影响其他研究领域,与眼前节及以外领域有关,甚至与眼及其以外的相关。将我们的三个故事替换为研究课题X、Y或Z,你很可能得出类似的结论。因此,融合的需求是广泛的。

1 蛋白质聚集和羟固醇

我们来看看羟固醇和白内障逆转的故事。几年前,有两篇研究报告问世:第一篇发表在《自然》杂志,题为《羊毛固醇逆转白内障中的蛋白质聚集》^[5]。几个月后,第二篇发表在《科学》杂志,题为《 α -晶状体蛋白的药理学伴侣部分恢复了白内障模型的透明度》^[6]。《自然》杂志的研究采用孟德尔遗传学(反向方法),《科学》杂志的研究采用高通量筛选(正向方法),两篇论文都发现了羟固醇,《自然》杂志中的羊毛固醇和《科学》杂志中的羊毛固醇样分子,能够在活体逆转白内障。羊毛固醇是什么?正如其名所暗示,它是一种固醇,是合成胆固醇的关键代谢物,已知固醇能够调节晶状体膜脂质区域^[7]。

这些发现确实令人兴奋,因为正如随附的新闻和评论文章所表明的那样,这一见解提供了一种化学“溶解”白内障的方法^[8]。无需手术,无需植入人工晶状体,且无继发性白内障的风险。除了这种干预明确的临床意义和广泛实用性之外,这样的发现还有许多其他令人兴奋的理由。最重要的是,这一发现具有生物学上的合理性。 α -晶状体蛋白是小型热休克蛋白,充当分子伴侣,防止蛋白质形成光衍射聚集体。在老化过程中,这种分子伴侣的功能不能承受,以致于使散射光线的蛋白质聚集,从而导致白内障。此外,携带羊毛固醇合成酶基因突变纯合子的人类受试者患有先天性白内障^[5]。研究还表明,羊毛固醇类

Aggregation	Gamma crystallins	Pax6 and other transcription factors	Small heat shock proteins
Alpha crystallins	Gap junctions	Peroxidation	Stem cells
Antioxidants	Glutathione	PFV (persistent fetal vasculature)	Structural vs. nonstructural
Aphakia	Glycation	Phacoemulsification	Sutures
Apoptosis	GRIN (gradient refractive index)	Phosphatases	Syncytium
Aquaporins	Growth shells	PTMs (protein translation modifications)	
Ascorbate		PCO (posterior capsular opacification)	Thiolation
Autophagy	Homo. vs. heterodimerization	Precipitation	Transparency
	Hyloid vasculature	Presbyopia	Transport
Beaded filaments	Hypoxia	Primary v. secondary LFCs	Truncation
Beta crystallins		Proteases	
	Immune cells (resident & induced)	Protein condensation disease	UPP (ubiquitin proteasome pathway)
Calpains		Protein folding disease	Ultrastructure
Cataract	Lens microcirculatory system	Protein interactions (crystallins)	UPR (unfolded protein response)
Cell cycle control	Lens epithelial cells	Proteolysis	
Chaperone	Lens fiber cells	Proteomics	Volume regulation
Connexins	Lens Induction		
Cortical vs. nuclear	Lentoids	Radiation damage (UV)	Water channels
Cross-linking	Light scattering	Redox and ROS (reactive oxygen species)	
Cytoskeleton	Lipids in ocular lens	Refraction	Zonules
	Long vs. short range interactions	Refractive vs. non-refractive	
Deamidation		Regeneration	
Denaturation	Misfolding	Repair	
Denucleation	Model systems	RNA granules	<div style="border: 2px solid red; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Three illustrative examples, not unique.</p> </div>
	MAC (microphthalmia-aniridia-cobaloma)		
EMT (epithelial-mesenchymal transition)		Secondary cataract	
	Organelle degradation	Selenite-induced cat model	
Fibrosis	Oxidative damage	Signal transduction pathways	

图1 晶状体和白内障研究项目中提出的目标子集。

似物可以很好地与 α -晶状体蛋白-A和 α -晶状体蛋白-B二聚体界面形成的凹槽结合,从而稳定其天然状态^[6]。同样重要的是,两个独立得到的研究发现之间存在很好的重叠,这意味着结论具有令人印象深刻的可重复性。总之,这些研究具有高度的临床相关性、广泛的实用性、生物学合理性和独立确认性。难怪它被称为“白内障治疗的新曙光”^[9]。

不幸的是,随后的一份报告发现,《自然》杂志论文中报告的羊毛固醇和《科学》杂志论文中报告的其他氧化甾醇两者都不能成功逆转蛋白质聚集^[10]。此前紧接着的另一篇报告称氧化甾醇(羊毛固醇溶液)同样不能恢复白内障晶状体的透明^[11]。值得注意的是,这仅是两篇克服了发表阴性发现困难的论文。人们只能猜测,其他团队是否也遇到了同样的结果,但没有在发表的文献中报告他们的发现。

那么,到底发生了什么?难道最初的两份报告只是昙花一现?也许白内障治疗的新时代与旧时代并无二致?没有那么快,因为在两篇阴性结果报告之后,至少有8篇文献,代表6个新的研究团队,其阳性结果与最初的《自然》和《科学》论文一致^[12-19]。困境在于,这些团队采用的是完全不同的模型。确实,在这些已发表的报告中涉及了

众多的模型系统,包括人晶状体^[10-11]、人晶状体祖细胞^[5]、人诱导多能干细胞(iPSC)来源的晶状体小体^[15]、斑马鱼^[17]、小鼠^[6,18]、Sprague Dawley大鼠^[10]、Shumiyu白内障大鼠(SCR)^[12]、亚硒酸盐诱导的白内障大鼠^[14]、兔^[5,19]、狗^[5]和食蟹猴^[16],更不用说体外实验^[13]和计算机模拟^[6,10]方法了。毋庸置疑,这些结果令人困惑。引用汤姆·彼得斯的话,“如果你不感到困惑,那你就没有注意。”

当然,问题不在于这只小鼠、大鼠或模型系统,而是关于我们自己。关于回答一个重要的临床问题:我们能否有一种氧化甾醇进行“白内障的非手术治疗”?答案可能或不可能,我们并不确定。而且在晶状体之外,已知蛋白质聚集在某些角膜营养不良中起作用,例如转化生长因子 β 诱导蛋白(TGF β 1p),角膜基质层含量第二丰富的细胞外基质蛋白,与颗粒状角膜营养不良(GCD)有关^[20]。这种看似对立的文献报告不能调和为一个整体,可能会成为将发现从实验室转化到临床的重要障碍。

2 氧化损伤与抗氧化剂

这种障碍并不局限于羟固醇和白内障,也不局限于疾病中蛋白质聚集广泛的话题(无论是眼前节、眼的其他部分还是身体其他部分)。使用抗氧化剂来减轻氧化损伤

是另一个具有高度临床意义、广泛实用性、生物学合理性和独立证实的例子,但仍有许多问题尚未得到解答。氧化损伤导致疾病的观点是如此有吸引力和强有力,以致于它被用来解释全身广泛的疾病,包括白内障和 Fuch 角膜内皮营养不良以外的眼病。这个概念看起来很棒,解释了各种各样的观察结果。环境侵害(例如吸烟、污染物、紫外线辐射等)会产生高活性物质,损害细胞蛋白质、脂质和 DNA,进而导致内稳态失调,一旦正常的保护和细胞修复机制被破坏,最终导致疾病状态。事实上,已知有多种细胞防御机制参与其中,包括超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、硫氧还原蛋白、过氧化物还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽 S-转移酶。此外,衰老,即年龄相关性白内障(ARC)、年龄相关性黄斑变性(ARMD)和角膜表面的年龄相关性变化的典型特征^[21],都可以归入氧化损伤/应激的主题。从根本上说,该范例明确无误地提出了治疗由此产生的疾病的方法,即减少氧化应激或增加抗氧化机制。这是一个清晰的线性因果关系,一个鲜明的二分法,氧化剂和还原剂之间的平衡。在某种程度上,它可以被视为与年龄相关性疾病研究的中心法则。那么,问题是什么?

看看这个标题:莫耶的《抗氧化剂的神话》^[22]。作者告诉我们,“氧化损伤或自由基,衰老的理论可以追溯到德纳姆·哈曼(Denham Harman),多亏了《妇女家庭杂志》,他在 1945-12 找到了他真正的使命。”莫耶总结道:“衰老比哈曼近 60 a 前的想象要复杂得多”。在莫耶 2013 年文章的 10 a 之后,情况更是如此。这是另一篇标题《不会消亡的科学神话》^[23]。文章引用了加拿大生物学家西格弗里德·赫克米(Siegfried Hekimi)的话,即“为数不多的、为公众所知的科学理论之一:重力、相对论以及自由基引起衰老,因此人们需要抗氧化剂”。然而,英国生物学家戴维·杰姆斯(David Gems)则断定,“整个事情(分子损伤引起衰老)是否真的应该抛弃,这是一个问号”。

当我们关注眼时,抗氧化剂会不会更有效呢?让我们来看看。一篇 Cochrane 综述研究了一种流行的抗氧化剂——N-乙酰肌肽(NAC),并得出结论:“目前没有令人信服的证据表明 NAC 可以逆转白内障,也不能阻止白内障的进展”^[24]。也许这只是一特定的抗氧化剂?让我们看的更广泛些。另一篇 Cochrane 综述关注了抗氧化剂维生素补充剂(β -胡萝卜素、维生素 C 和维生素 E)预防或延缓白内障的证据,没有发现任何有益的证据^[25]。事实上,作者总结道:“我们不建议任何进一步研究抗氧化剂对抗 ARC 的作用”^[25]。其他更近的临床试验结果似乎进一步支持这些该结论。例如,一篇抗氧化剂预防白内障的研究报告发现,“抗氧化剂维生素组(维生素 A、C 和 E)和安慰剂组白内障摘除的风险没有差异”^[26]。

这里还有一个例子。白藜芦醇,一种葡萄中富含的多酚,也被认为可以对抗氧化应激。事实上,除了其声称的抗氧化能力外,它还被提出具有抗血管生成、抗炎、抗血小板、抗增殖和双向的促增殖能力^[27]。已发表的文献报道了白藜芦醇在各种眼部模型中的有效性证据,包括亚硒酸盐诱导的白内障小鼠模型^[28-29];链脲霉素诱导的糖尿病白内障大鼠模型^[30-31];茶诱导的白内障大鼠模型^[32];高糖诱导的人晶状体上皮细胞氧化损伤^[33]和人晶状体囊袋模

型^[34]。然而,目前关于白藜芦醇在人类 ARC 中的实际有效性的报告为零。诚然,这并不排除未来临床试验可能证明白藜芦醇有效。实际上, Clinicaltrials.gov 网站上显示有 205 项涉及白藜芦醇。但就目前的情况而言,麻省理工学院研究员伦纳德·瓜伦特(Leonard Guarente)的妙语跃入脑海,“如果你是一只老鼠,白藜芦醇确实非常、非常有效(激活 SIRT1 并延长寿命)”(<https://bit.ly/46vaKwh>)。

挑战当然比 NAC、白藜芦醇或维生素更广泛。所谓的植物化学物质种类繁多——类黄酮和非类黄酮、胡萝卜素和叶黄素以及其他具有前景、合理性和文献提到的物质,但对其功效有很多不同的看法,更不用说有效性了^[35-36]。而这还是在考虑到系统生物学和各种组学方法用于读出细胞和组织功能及功能障碍的复杂性之前^[37]。总之,有大量信息且碎片化。我们在眼前节生物学方面拥有大量信息,但对眼前节生物学的了解却少得多。

3 纤维化和创伤愈合

对这个进程或因素想法过多而了解过少,在多个研究领域都根深蒂固。以纤维化这个概念为例。纤维化被认为是由组织的创伤愈合能力过载引起的,正像氧化应激被认为是由自然的细胞修复机制过度引起的一样。但与氧化应激中出现的亚细胞损伤不同,纤维化涉及细胞外基质成分的过度积聚,导致纤维化瘢痕。这是另一个具有高度临床意义、广泛应用价值和生物学合理性的例子。然而,问题依然存在。

肝、心、肾、肺和眼都可能受到纤维化的影响。以眼前节为例,我们先从晶状体开始。后囊膜混浊(PCO)是白内障手术的一个不幸且相当常见的副作用。PCO 被认为是由撕囊后残留的晶状体上皮细胞增生、迁移到后囊膜并分化而引起的。这些细胞随后会聚集并阻碍光线达到眼后节。获得最大吸引力的、解释这一病理过程的范式是所谓的上皮-间充质转化(EMT)。对这一途径的分子剖析进行了大量工作,涉及许多已提出的转录因子和效应物。还提出了多种信号通路,特别是转化生长因子 β (TGF β)。在 PCO 发病机制中反复被提及^[38-42]。EMT 参与 PCO 范式的吸引力还超出了识别可能的转录因子、效应物和信号通路。一个有趣的吸引人的想法是 TGF β 通路在所谓的再生修复与纤维化修复中的潜在作用^[43]。尽管对 TGF 与 PCO 之间联系的认识可以追溯到 30 多年前^[44-46],但截至目前,还没有针对 PCO 的批准药物,无论是针对 TGF/Smad 通路还是其它通路。尽管有许多有希望的报告。这里有 30 个例子^[47-76]。事实上,最近《自然》杂志的一篇论文注意到,“获批的抗纤维化药物的疗效适中”^[77]。这是对所有组织,而不仅仅是眼前节。

现在让我们仔细看看角膜。这里的画布更加生动,但有趣的是,在 PCO 中占主导地位的 EMT 和 TGF β 范式被角膜创伤愈合中更广泛的潜在参与者所排挤。图 2 显示我们检索的 Embase 结果说明了这种丰富性。重要的是,这还不是全部的清单。我们只是挑选了过去 10 a 中的 30 个有代表性的例子,每年 3 个^[78-107]。我们局限于角膜上皮伤口愈合,不考虑角膜新生血管形成和内皮病理学,并专注于小分子或蛋白质候选物,不考虑基因或细胞疗法。我们可以很容易地搜集许多与角膜伤口愈合相关的候选

Year	Candidate	Species	Model	Reference
2014	Galectin-3	rat	corneal abrasion explant	[Yabuta et al 2014]
	Substance P	mouse	in vivo	[Yang et al 2014]
	Vitronectin	human	ex vivo	[Chow and Girolamo 2014]
2015	JBP485 dipeptide	rabbit	in vivo	[Nagata et al 2015]
	Thrombomodulin	mouse and human	MCEC and HCEC	[Huang et al 2015]
	Sodium hyaluronate	human	in vivo	[Lin and Gong 2015]
2016	Somatostatin	mouse	alkali-induced burn	[Hampel et al 2016]
	siRNA-Caveolin-1	mouse and human	in vivo and HCEC	[Zhang et al 2016]
	SurR9-C84A and TSA	rabbit	alkali-induced burn	[Roy et al 2016] / Retracted
2017	PHSRN peptide	rat	ex vivo	[Morishige et al 2017]
	Nicotine	mouse	alkali-induced burn	[Kim et al 2017]
	Molecular Hydrogen	rabbit	alkali-induced burn	[Cejka et al 2017] / Retracted
2018	Bone Morphogenetic Protein 7	human	hTCEpi cells	[Kowtharapu et al 2018]
	Epoxide Hydrolase 2 inhibition	mouse	corneal debridement	[Sun et al 2018]
	Histatin-1	rabbit	ethyl alcohol-induced	[Oydanich et al 2018]
2019	Trehalose (disaccharide)	rabbit	UVB irradiation	[Cejka et al 2019] / Retracted
	Sirt3	mouse	cell line and in vivo	[Hu et al 2019]
	Biohclly (acidic nanoclustered water)	rabbit	in vivo corneal debridement	[Wang et al 2019]
2020	CD147 inhibitor (SP-8356)	rat	alkali-induced burn	[Joung et al 2020]
	Acetylcholine	human	in vitro and donor corneas	[Stoniecka and Danielson 2020]
	Hyaluronic Acid	rabbit	benzalkonium chloride injury	[Wei et al 2020] / Retracted
2021	Genistein (isoflavone)	mouse	corneal debridement	[Hou et al 2021]
	Calcitriol (vit D analog)	mouse	in vivo	[Wang et al 2021]
	LBP (Lycium barbarum polysaccharide)	human	eye-on-a-chip device	[Wong et al 2021]
2022	Acriflavine (HIF inhibitor)	mouse	alkali-induced burn	[Zhu et al 2022]
	Glycyrrhizinate and palmitate	mouse	in vivo	[Li et al 2022]
	BMP3	chicken	chick embryo	[Spurlin et al 2022]
2023	Ferroptosis inhibitor (UAMC-3203)	mouse	alkali-induced burn	[Balla et al 2023]
	Alpha-glucosyl Hesperidin (flavonoid)	mouse	in vivo	[Yu et al 2023]
	Dexamethasone	rabbit	vesicant (SM)-induced injury	[Mishra et al 2023]

图2 角膜创伤愈合中涉及的候选效应物代表性举例。

物,人们可以看到一系列潜在的热门话题和大量的提案。然而,就像PCO的情况一样,在这些想法的背后,并没有清晰的综合。我们发现自己拥有各种潜在的线索,但很少有一致性。这让我想起了佛教中关于大象的经典寓言。一群被蒙住眼睛的人被告知有一种叫大象的东西,但没有人知道它的形状和形态。一个人摸到了鼻子,认为它像一条蛇;另一个人摸到了尾巴,确信它像根绳子。就这样,腿被误认为是树干,耳朵被误认为是扇子,象牙被误认为是长矛。每个人都确信自己解开了谜底,然而,每个人都只关注难题的一部分,而对其他部分如何组合成一个有凝聚力的整体缺乏意识。当然,这只是一个寓言。然而,令人担忧的是,我们在眼前节研究的各种方法中看到了这种迹象。因此,也许是时候将线索统一,把大象拼在一起。

4 结论

乔治·奥威尔 (George Orwell) 告诉我们,“要看清眼前的事物需要不断努力”。知识的碎片化不仅限于聚集、氧化损伤或纤维化。这些只是说明性的例子。这个问题显然超过了眼前节,有多个领域和研究区域有待进一步开发和解开。这种碎片化是挑战也是机遇。但是,我们怎样

调和不同的研究结果和混乱的疾病模型,并将基础科学的发现更有意义地定位,以更好地为转化研究提供信息,最终更好地照护患者?

挑战是巨大的。许多资助机构和基金会的同行评审人倾向于支持相对安全的项目,这些项目有大量前期数据支持,作为未来发表的承诺。衡量成功的权益标准是出版物的产出。很少有人认识到,至少在实时或短期内,有些结果也许本质上是无法衡量的。因此,一个努力工作、富有想象力的团队得出了阴性结论的项目,不会被视为一个成功的项目,能否继续下去是一个严重的问题。就好像实验室碰巧遇到潜在的生物学复杂性变成了该实验室和首席研究者的问题,而不是该领域的问题。具有讽刺意味的是,这种权宜之计似乎也体现在统计学显著性检验时对P值毫不含糊的依赖^[108-110]。除了生物复杂性带来错位的负担之外,这种渐进的过程倾向于选择那些知识上易解答的项目,而牺牲长期的、风险较高的但回报更高的、投资更大的项目。这会导致碎片化信息、分裂而非合并^[111]、信息孤岛^[112-113]。那么,我们能做些什么呢?

让我们从对生物系统稳健性的更深入和更谦逊的认

知和承认开始。进化生物学家安德烈亚斯·瓦格纳 (Andreas Wagner) 在他的《适者降临》一书中指出,我们基因组中有一半的基因可能存在副本。但更有趣的是单拷贝基因的例子仍然是可有可无的吗? 它们是没有目的的吗? 就以在晶状体中丰富的连接蛋白 23 (connexin 23) 为例,当它被删除时,Cx23-null 小鼠的晶状体却表现出与野生型晶状体相似的透明度和折射性能^[114]。为了说明其观点的稳健性,瓦格纳写道,即使是像大肠杆菌这样简单的有机体也可以利用 80 多种不同的分子作为其唯一的能量来源,无论是氨基酸、糖还是脂肪酸。细胞是健壮的,这种健壮性能使“一次一个基因”“一次一个蛋白质”或“一次一个分子”的典型还原论受挫。

让我们也认识到阴性数据的重要性,尽管分享和发表这些结果存在不利因素^[115]。同样重要的是,需要承认可能存在有冲突的数据。这种结果的不一致并不一定意味着其中一组结果正确而另一组错误。相反,这可能是潜在的生物学复杂性的结果。也许这反映了使用的模型、疾病的定义(例如“干眼”)、生物学解析、所用的生物标志物、终点或众多已知和未知因素的差异。这里有几个近来的警示故事。一项对已发表的 162 种主要精神障碍生物标志物的全面回顾发现,只有 2 个估计值符合事先定义的令人信服的证据标准,导致作者得出结论:“这一文献存在多种偏倚,证据不足”^[116]。在另一项“可重复性试验”中,246 名生物学家分析了相同的数据集,却得出了截然不同的结果 (<https://go.nature.com/3tFvFYU>)。此外,在已发表各类综述中,典型的通路图/图表往往给人一种错误的秩序和简单的感觉,无论讨论的是什么生物通路。箭号给出了清晰的方向感。标签给出了简洁和准确感。这让人想起刘易斯·卡罗尔 (Lewis Carroll) 的《镜中奇遇记》“当我使用一个词时,”汉普蒂·邓普蒂 (Humpty Dumpty) 说,“它的含义正是我所选择的——不多也不少。”

简化复杂的生物过程的目标当然是可以理解的。但它的代价是给人一种比我们实际知道的更多的错觉。重要的警告消失了,不一致的细节逐渐消退。与神话相反,我们倾向于假设自己能够在脑海中记住过去阅读的累积的知识,但事实上我们不太可能回忆起其中的哪怕一部分。仅仅因为这些资料可以通过 PubMed 或 Embase 搜索到,并不意味着我们已经将正在考虑的任何生物机制纳入到我们的心理模型中。并非每个人都受到同样程度的影响,但都有一种掌控的错觉。就拿通常用于报告这一生物过程或那一生物过程的术语来说。“TGFβ 通路”“PCO”“翻译后修饰 (PTMs)”“氧化损伤”“表观遗传”“纤维化”“抗炎”“促炎”“神经保护”,以及许多其他术语。每个术语在核心中都明确地代表着某种含义,但在实际上却掩盖了许多假设。赚钱的众所周知的建议是一个恰当的类比:“低买高卖”。理论上效果很好,但迟来才发现在现实中这种“洞察力/精确性”掩盖的和提供的信息几乎一样多。它似乎在解释,在某种程度上确实如此,但与表面价值还差得远,许多我们珍爱的流行语和行话也是如此。正如美国作家沃尔特·李普曼 (Walter Lippmann) 所说,我们都是自己头脑中画面的俘虏,并将“这些画面当作现实”。作家德里克·利巴特 (Derek Leebaert) 的观察更为敏锐,他

写到,“我们生活在一个被贴上不被了解标签的世界。”有一种虚假的熟悉感:如果我们给某物贴上标签,我们似乎就能了解它。但了解并不仅仅是贴标签,知道不是了解的同义词。诚然,这两者很容易混淆。这是一个容易落入的微妙陷阱,就像那些观察大象的人,每个人都执着于自己的假设和解释。

这就是融合的作用所在。也许可以有激励措施,鼓励人们合作解决这些看似不一致的报告和观察结果。在貌似合理的解释与实际解释之间的鸿沟上架起桥梁。这不是典型的“假设-驱动”项目。这些都将留在这里。更多数据的项目将总是需要的,但是,与其每个项目或团队相对孤立地推进自己的模型或最喜欢的假设——一个“融合-驱动”的项目可以是有保证的。也许甚至是无假设的项目。尽量减少先验假设。所需要的只是一种孩子般的好奇感。达尔文的斗犬托马斯·赫胥黎 (Thomas Huxley) 说的最好,他写道:“要像小学生那样坐在事实面前,准备放弃一切先入之见,谦虚地追随大自然引导的任何地方或深渊,否则你就将一无所得。”当然,严谨性和可重复性是必要的,需要加强。但不仅如此,这关乎融合,这关乎处理信息过载、降低复杂性、解决相互矛盾的发现、减少碎片化,以及减少基础研究与临床研究之间的鸿沟。这关乎了解,并非简单的知道。这关乎威尔逊的“知识统一”。也许我们可以从“眼前节的统一”开始。达尔文们可能会赞同。毕竟,类型统一(后代渐变)是查尔斯留给艾玛的论文的核心。

致谢:感谢 Tony Gover 博士提供的有价值的反馈,George McKie 博士对这一概念的评论,David Yeung 博士对文稿的深度审阅以及 Martha Flanders 博士对论文标题的建议。
免责声明:内容由作者全权负责,不代表美国国立卫生研究院,国家眼科研究所,卫生与公众服务部或美国联邦政府任何部门的官方观点。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:Houmam Araj 论文选题与修改,稿件撰写,文献检索及数据分析;王颖娜论文翻译;惠延年翻译审校。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2017,5(12):e1221–e1234.
- [2] World Health Organization. Global Data on Visual Impairments 2010 (WHO/NMH/PBD/12.01). Geneva; WHO; 2012. <https://www.iapb.org/wp-content/uploads/GLOBALDATAFINALforweb.pdf>. Accessed on April 2, 2024.
- [3] World Health Organization (WHO). World Report on Vision. 2019. https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/documents/world-vision-report-post-launch-accessible.pdf?sfvrsn=1b29f0e7_2 Accessed on; April 2, 2024.
- [4] Fricke TR, Tahhan N, Resnikoff S, et al. Global prevalence of presbyopia and vision impairment from uncorrected presbyopia: systematic review, meta-analysis, and modelling. *Ophthalmology*, 2018, 125(10):1492–1499.
- [5] Zhao L, Chen XJ, Zhu J, et al. Corrigendum: Lanosterol reverses protein aggregation in cataracts. *Nature*, 2015,526(7574):595.

- [6] Makley LN, McMenimen KA, DeVree BT, et al. Pharmacological chaperone for α -crystallin partially restores transparency in cataract models. *Science*, 2015,350(6261):674–677.
- [7] Timsina R, Wellisch S, Haemmerle D, et al. Binding of alpha-crystallin to cortical and nuclear lens lipid membranes derived from a single lens. *Int J Mol Sci*, 2022,23(19):11295.
- [8] Hejtmancik JF. *Ophthalmology: cataracts dissolved*. *Nature*, 2015, 523(7562):540–541.
- [9] Quinlan RA. DRUG DISCOVERY. A new dawn for cataracts. *Science*, 2015,350(6261):636–637.
- [10] Daszynski DM, Santhoshkumar P, Phadte AS, et al. Failure of oxysterols such as lanosterol to restore lens clarity from cataracts. *Sci Rep*, 2019,9(1):8459.
- [11] Shanmugam PM, Barigali A, Kadaskar J, et al. Effect of lanosterol on human cataract nucleus. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(12):888–890.
- [12] Nagai N, Umachi K, Otake H, et al. Ophthalmic *in situ* gelling system containing lanosterol nanoparticles delays collapse of lens structure in shumiya cataract rats. *Pharmaceutics*, 2020,12(7):629.
- [13] Zhou H, Li YY, Yang Y, et al. Lanosterol reduces the aggregation propensity of ultraviolet-damaged human γ D-crystallins; a molecular dynamics study. *Phys Chem Chem Phys*, 2021,23(24):13696–13704.
- [14] Deguchi S, Kadowaki R, Otake H, et al. Combination of lanosterol and nilvadipine nanosuspensions rescues lens opacification in selenite-induced cataractic rats. *Pharmaceutics*, 2022,14(7):1520.
- [15] Zhang LF, Qin ZW, Lyu DN, et al. Postponement of the opacification of lentoid bodies derived from human induced pluripotent stem cells after lanosterol treatment—the first use of the lens aging model *in vitro* in cataract drug screening. *Front Pharmacol*, 2022,13:959978.
- [16] Zhang KK, He WW, Du Y, et al. Inhibitory effect of lanosterol on cataractous lens of *Cynomolgus* monkeys using a subconjunctival drug release system. *Precis Clin Med*, 2022,5(3):pbac021.
- [17] Liu CF, Ou-Yang Y, Huang CY, et al. Zebrafish (*Danio rerio*) is an economical and efficient animal model for screening potential anti-cataract compounds. *Transl Vis Sci Technol*, 2022,11(8):21.
- [18] Wang KH, Hoshino M, Uesugi K, et al. Oxysterol compounds in mouse mutant α A- and α B-crystallin lenses can improve the optical properties of the lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(5):15.
- [19] Luo CQ, Xu JJ, Fu CX, et al. New insights into change of lens proteins' stability with ageing under physiological conditions. *Br J Ophthalmol*, 2023,107(3):442–446.
- [20] Nielsen NS, Gadeberg TAF, Poulsen ET, et al. Mutation-induced dimerization of transforming growth factor- β -induced protein may drive protein aggregation in granular corneal dystrophy. *J Biol Chem*, 2021, 297(1):100858.
- [21] Vitélyos G, Kolozsvári BL, Németh G, et al. Effects of aging on corneal parameters measured with Pentacam in healthy subjects. *Sci Rep*, 2019,9(1):3419.
- [22] Moyer MW. The myth of antioxidants. *Sci Am*, 2013,308(2):62–67.
- [23] Scudellari M. The science myths that will not die. *Nature*, 2015, 528(7582):322–325.
- [24] Dubois VD, Bastawrous A. N-acetylcarnosine (NAC) drops for age-related cataract. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 2(2):CD009493.
- [25] Mathew MC, Ervin AM, Tao J, et al. Antioxidant vitamin supplementation for preventing and slowing the progression of age-related cataract. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012,2012(6):CD004567.
- [26] Srinivasan M, Ravindran RD, O'Brien KS, et al. Antioxidant vitamins for cataracts: 15-year follow-up of a randomized trial. *Ophthalmology*, 2020,127(7):986–987.
- [27] Abu-Amero KK, Kondkar AA, Chalam KV. Resveratrol and ophthalmic diseases. *Nutrients*, 2016,8(4):200.
- [28] Doganay S, Borazan M, Iraz M, et al. The effect of resveratrol in experimental cataract model formed by sodium selenite. *Curr Eye Res*, 2006,31(2):147–153.
- [29] Lin CH, Shih CC. Potential protective activities of extracts of *Phellinus linteus* and the altered expressions of GSTM3 on age-related cataract. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021,2021:4313805.
- [30] Wang HM, Li GX, Zheng HS, et al. Protective effect of resveratrol on lens epithelial cell apoptosis in diabetic cataract rat. *Asian Pac J Trop Med*, 2015,8(2):153–156.
- [31] Higashi Y, Higashi K, Mori A, et al. Anti-cataract effect of resveratrol in high-glucose-treated streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*, 2018,41(10):1586–1592.
- [32] Singh A, Bodakhe SH. Resveratrol delay the cataract formation against naphthalene-induced experimental cataract in the albino rats. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020,34(1):e22420.
- [33] Chen PZ, Yao ZY, He ZH. Resveratrol protects against high glucose-induced oxidative damage in human lens epithelial cells by activating autophagy. *Exp Ther Med*, 2021,21(5):440.
- [34] Smith AJO, Eldred JA, Wormstone IM. Resveratrol inhibits wound healing and lens fibrosis: a putative candidate for posterior capsule opacification prevention. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(12):3863–3877.
- [35] Castro-Castaneda CR, Altamirano-Lamarque F, Ortega-Macías AG, et al. Nutraceuticals: a promising therapeutic approach in ophthalmology. *Nutrients*, 2022,14(23):5014.
- [36] Imelda E, Idroes R, Khairan K, et al. Natural antioxidant activities of plants in preventing cataractogenesis. *Antioxidants*, 2022,11(7):1285.
- [37] Anand D, Lachke SA. Systems biology of lens development: a paradigm for disease gene discovery in the eye. *Exp Eye Res*, 2017, 156:22–33.
- [38] Wormstone IM, Tamiya S, Anderson I, et al. TGF- β 2-induced matrix modification and cell transdifferentiation in the human lens capsular bag. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002,43(7):2301–2308.
- [39] Sponer U, Pieh S, Soleiman A, et al. Upregulation of α 5 β 1 integrin, a potent TGF- β 1 activator, and posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg*, 2005,31(3):595–606.
- [40] Hosler MR, Wang-Su ST, Wagner BJ. Role of the proteasome in TGF- β signaling in lens epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006,47(5):2045–2052.
- [41] Li J, Tang X, Chen X. Comparative effects of TGF- β 2/Smad2 and TGF- β 2/Smad3 signaling pathways on proliferation, migration, and extracellular matrix production in a human lens cell line. *Exp Eye Res*, 2011,92(3):173–179.
- [42] Kubo, Shibata T, Singh DP, et al. Roles of TGF β and FGF signals in the lens: tropomyosin regulation for posterior capsule opacity. *Int J Mol Sci*, 2018,19(10):3093.
- [43] Lovicu FJ, Shin EH, McAvoy JW. Fibrosis in the lens. Sprouty regulation of TGF β -signaling prevents lens EMT leading to cataract. *Exp Eye Res*, 2016,142:92–101.
- [44] Jampel HD, Roche N, Stark WJ, et al. Transforming growth factor- β in human aqueous humor. *Curr Eye Res*, 1990, 9(10):963–969.

- [45] Wickström K, Madsen K. The effect of transforming growth factor- α (TGF α) on rabbit and primate lens epithelial cells *in vitro*. *Curr Eye Res*, 1993,12(12):1123-1128.
- [46] Liu J, Hales AM, Chamberlain CG, et al. Induction of cataract-like changes in rat lens epithelial explants by transforming growth factor beta. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994,35(2):388-401.
- [47] Mansfield KJ, Cerra A, Chamberlain CG. FGF-2 counteracts loss of TGFbeta affected cells from rat lens explants: implications for PCO (after cataract). *Mol Vis*, 2004,10:521-532.
- [48] Awasthi N, Wagner BJ. Suppression of human lens epithelial cell proliferation by proteasome inhibition, a potential defense against posterior capsular opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(10):4482-4489.
- [49] Kitano A, Saika S, Yamanaka O, et al. Genipin suppression of fibrogenic behaviors of the alpha-TN4 lens epithelial cell line. *J Cataract Refract Surg*, 2006,32(10):1727-1735.
- [50] Gotoh N, Perdue NR, Matsushima H, et al. An *in vitro* model of posterior capsular opacity: SPARC and TGF-beta2 minimize epithelial-to-mesenchymal transition in lens epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(10):4679-4687.
- [51] Zhou P, Lu Y, Sun XH. Zebularine suppresses TGF-beta-induced lens epithelial cell - myofibroblast transdifferentiation by inhibiting MeCP2. *Mol Vis*, 2011,17:2717-2723.
- [52] Yao J, Yang W, Liu Y, et al. Dexamethasone inhibits TGF-beta2-induced migration of human lens epithelial cells: implications for posterior capsule opacification prevention. *Mol Med Rep*, 2012,5(6):1509-1513.
- [53] Yang YF, Ye YM, Lin XC, et al. Inhibition of pirfenidone on TGF-beta2 induced proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells line SRA01/04. *PLoS One*, 2013,8(2):e56837.
- [54] Li P, Jing JN, Hu JY, et al. RNA interference targeting snail inhibits the transforming growth factor β 2 - induced epithelial - mesenchymal transition in human lens epithelial cells. *J Ophthalmol*, 2013,2013:869101.
- [55] Wertheimer C, Liegl R, Kernt M, et al. EGFR-blockade with erlotinib reduces EGF and TGF - β 2 expression and the actin - cytoskeleton which influences different aspects of cellular migration in lens epithelial cells. *Curr Eye Res*, 2014,39(10):1000-1012.
- [56] Dong N, Xu B, Benya SR, et al. Retraction Note: MiRNA-26b inhibits the proliferation, migration, and epithelial - mesenchymal transition of lens epithelial cells. *Mol Cell Biochem*, 2024,479(7):1863.
- [57] Kayastha F, Madhu H, Vasavada A, et al. Andrographolide reduces proliferation and migration of lens epithelial cells by modulating PI3K/Akt pathway. *Exp Eye Res*, 2014,128:23-26.
- [58] Chang KC, Petrash JM. Aldose reductase mediates transforming growth factor β 2 (TGF - β 2) - induced migration and epithelial - to - mesenchymal transition of lens - derived epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(8):4198-4210.
- [59] Tiwari A, Kumar R, Ram J, et al. Control of fibrotic changes through the synergistic effects of anti-fibronectin antibody and an RGDS-tagged form of the same antibody. *Sci Rep*, 2016,6:30872.
- [60] Zhang CM, Liu JJ, Jin N, et al. siRNA targeting mTOR effectively prevents the proliferation and migration of human lens epithelial cells. *PLoS One*, 2016,11(12):e0167349.
- [61] Kubo, Shibata S, Shibata T, et al. FGF2 antagonizes aberrant TGF β regulation of tropomyosin: role for posterior capsule opacity. *J Cell Mol Med*, 2017,21(5):916-928.
- [62] Liu B, Sun JH, Lei XQ, et al. MicroRNA - 486 - 5p suppresses TGF - β 2 - induced proliferation, invasion and epithelial - mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Smad2. *J Biosci*, 2017,42(4):575-584.
- [63] Shao JZ, Qi Y, Du SS, et al. *In vitro* inhibition of proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition of human lens epithelial cells by fasudil. *Int J Ophthalmol*, 2018,11(8):1253-1257.
- [64] Li H, Song H, Yuan XY, et al. MiR - 30a reverses TGF - β 2 - induced migration and EMT in posterior capsular opacification by targeting Smad2. *Mol Biol Rep*, 2019,46(4):3899-3907.
- [65] Ma B, Jing RH, Liu J, et al. Gremlin is a potential target for posterior capsular opacification. *Cell Cycle*, 2019,18(15):1714-1726.
- [66] Li J, Xue WX, Wang XC, et al. HSP90 as a novel therapeutic target for posterior capsule opacification. *Exp Eye Res*, 2019, 189:107821.
- [67] Liu HF, Jiang B. Let - 7a - 5p represses proliferation, migration, invasion and epithelial - mesenchymal transition by targeting Smad2 in TGF-b2-induced human lens epithelial cells. *J Biosci*, 2020,45:59.
- [68] Huang XB, Wang YL, Zhang P, et al. A HGF-derived peptide suppresses EMT in human lens epithelial cells *via* the TGF- β /Smad and Akt/mTOR signaling pathways. *Mol Med Rep*, 2020,22(1):551-558.
- [69] Wang XR, Wang LP, Sun Y, et al. MiR-22-3p inhibits fibrotic cataract through inactivation of HDAC6 and increase of α - tubulin acetylation. *Cell Prolif*, 2020,53(11):e12911.
- [70] Sun Y, Xiong L, Wang XR, et al. Autophagy inhibition attenuates TGF- β 2-induced epithelial-mesenchymal transition in lens epithelial cells. *Life Sci*, 2021,265:118741.
- [71] Wang L, Tian Y, Shang ZQ, et al. Metformin attenuates the epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells through the AMPK/TGF - β /Smad2/3 signalling pathway. *Exp Eye Res*, 2021, 212:108763.
- [72] Shihan MH, Novo SG, Wang Y, et al. α V β 8 integrin targeting to prevent posterior capsular opacification. *JCI Insight*, 2021, 6(21):e145715.
- [73] Huai B, Huang C, Hu L. Curcumin suppresses TGF- β 2-induced proliferation, migration, and invasion in lens epithelial cells by targeting KCNQ10T1/miR - 377 - 3p/COL1A2 axis in posterior capsule opacification. *Curr Eye Res*, 2022,47(5):715-726.
- [74] Guo M, Su FF, Chen Y, et al. Interfering Hsa_circRNA_0060640 suppresses TGF- β 2-Induced proliferation, motility and emt in human lens epithelium cells by targeting miR - 214 - 3p and collagen type i alpha2 chain. *Curr Eye Res*, 2022,47(5):735-746.
- [75] Xiong L, Sun Y, Huang JQ, et al. Long non-coding RNA H19 prevents lens fibrosis through maintaining lens epithelial cell phenotypes. *Cells*, 2022,11(16):2559.
- [76] Shih CC, Lee CY, Wong FF, et al. Protective effects of one 2, 4-dihydro - 3H - pyrazol - 3 - one derivative against posterior capsular opacification by regulation of TGF - β 2/SMADs and non - SMAD signaling, collagen I, and fibronectin proteins. *Curr Issues Mol Biol*, 2022,44(10):5048-5066.
- [77] Bhattacharya M, Ramachandran P. Immunology of human fibrosis. *Nat Immunol*, 2023,24(9):1423-1433.
- [78] Yabuta C, Yano F, Fujii A, et al. Galectin-3 enhances epithelial cell adhesion and wound healing in rat Cornea. *Ophthalmic Res*, 2014, 51(2):96-103.
- [79] Yang LL, Di GH, Qi X, et al. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated *via* the neurokinin-1 receptor. *Diabetes*, 2014,63(12):4262-4274.

- [80] Chow S, di Girolamo N. Vitronectin: a migration and wound healing factor for human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(10):6590–6600.
- [81] Nagata M, Nakamura T, Hata Y, et al. JBP485 promotes corneal epithelial wound healing. *Sci Rep*, 2015,5:14776.
- [82] Huang YH, Ching-Chang I, Kuo CH, et al. Thrombomodulin promotes corneal epithelial wound healing. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0122491.
- [83] Lin T, Gong L. Sodium hyaluronate eye drops treatment for superficial corneal abrasion caused by mechanical damage: a randomized clinical trial in the people's republic of China. *Drug Des Devel Ther*, 2015,9:687–694.
- [84] Hampel U, Frömmeling P, Bräuer L, et al. Somatostatin supports corneal wound healing *in vivo*. *Anat Anz*, 2016,205:1–8.
- [85] Zhang CB, Su XT, Bellner L, et al. Caveolin-1 regulates corneal wound healing by modulating Kir4.1 activity. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016,310(11):C993–C1000.
- [86] Roy K, Sriramoju B, Kanwar RK, et al. Ophthalmic combination of SurR9–C84A and trichostatin–a targeting molecular pathogenesis of alkali burn. *Front Pharmacol*, 2016,7:226.
- [87] Morishige N, Uemura A, Morita Y, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing in diabetic rats by the fibronectin–derived peptide PHSRN. *Cornea*, 2017,36(12):1544–1548.
- [88] Kim JW, Lim CW, Kim B. Effects of nicotine on corneal wound healing following acute alkali burn. *PLoS One*, 2017,12(6):e0179982.
- [89] Cejka C, Kossal J, Hermankova B, et al. Molecular hydrogen effectively heals alkali-injured Cornea via suppression of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:8906027.
- [90] Kowtharapu BS, Prakasam RK, Murin R, et al. Role of bone morphogenetic protein 7 (BMP7) in the modulation of corneal stromal and epithelial cell functions. *Int J Mol Sci*, 2018,19(5):1415.
- [91] Sun HJ, Lee P, Yan CX, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase 2 ameliorates diabetic keratopathy and impaired wound healing in mouse corneas. *Diabetes*, 2018,67(6):1162–1172.
- [92] Oydanich M, Epstein SP, Galaria–Rathod N, et al. *In vivo* efficacy of histatin-1 in a rabbit animal model. *Curr Eye Res*, 2018,43(10):1215–1220.
- [93] Cejka C, Kossal J, Hermankova B, et al. The healing of oxidative injuries with trehalose in UVB-irradiated rabbit corneas. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:1857086.
- [94] Hu JZ, Kan T, Hu XY. Sirt3 regulates mitophagy level to promote diabetic corneal epithelial wound healing. *Exp Eye Res*, 2019,181:223–231.
- [95] Wang T, Li WH, Zhong L, et al. Evaluation of the effects of biohelicin in an *in vivo* model of mechanical wounds in the rabbit Cornea. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019,35(3):189–199.
- [96] Joung C, Noh H, Jung J, et al. A novel CD147 inhibitor, SP–8356, attenuates pathological fibrosis in alkali-burned rat Cornea. *Int J Mol Sci*, 2020,21(8):2990.
- [97] Sloniecka M, Danielson P. Acetylcholine decreases formation of myofibroblasts and excessive extracellular matrix production in an *in vitro* human corneal fibrosis model. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8):4850–4862.
- [98] Wei N, Xu XH, Huang C, et al. Retraction note: hyaluronic acid–Pluronic® F127-laden soft contact lenses for corneal epithelial healing: *in vitro* and *in vivo* studies. *AAPS PharmSciTech*, 2022,23(7):242.
- [99] Hou YZ, Xin M, Li QQ, et al. Glycyrrhizin micelle as a genistein nanocarrier: synergistically promoting corneal epithelial wound healing through blockage of the HMGB1 signaling pathway in diabetic mice. *Exp Eye Res*, 2021,204:108454.
- [100] Wang YD, Wan LQ, Zhang ZZ, et al. Topical calcitriol application promotes diabetic corneal wound healing and reinnervation through inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Exp Eye Res*, 2021, 209:108668.
- [101] Wong HL, Hung LT, Kwok SS, et al. The anti-scarring role of Lycium barbarum polysaccharide on Cornea epithelial–stromal injury. *Exp Eye Res*, 2021,211:108747.
- [102] Zhu SY, Shan HM, Li JQ, et al. Therapeutic potential of topical administration of acriflavine against hypoxia-inducible factors for corneal fibrosis. *Front Pharmacol*, 2022,13:996635.
- [103] Li QQ, Xin M, Wu XG, et al. A nano-phytochemical ophthalmic solution for marked improvement of corneal wound healing in healthy or diabetic mice. *Nanomed–Nanotechnol Biol Med*, 2022,17(3):151–165.
- [104] Spurlin JW 3rd, Garis MR, Lwigale PY. BMP3 inhibits TGFβ2-mediated myofibroblast differentiation during wound healing of the embryonic Cornea. *NPJ Regen Med*, 2022,7(1):36.
- [105] Balla A, Tran B, Valtari A, et al. A novel ferroptosis inhibitor UAMC–3203, a potential treatment for corneal epithelial wound. *Pharmaceutics*, 2022,15(1):118.
- [106] Yu LR, Zhang QL, Zhou LP, et al. Ocular topical application of alpha-glucosyl hesperidin as an active pharmaceutical excipient: *in vitro* and *in vivo* experimental evaluation. *Drug Deliv Transl Res*, 2024,14(2):373–385.
- [107] Mishra N, Kant R, Kandhari K, et al. Establishing a dexamethasone treatment regimen to alleviate sulfur mustard-induced corneal injuries in a rabbit model. *J Pharmacol Exp Ther*, 2024,388(2):469–483.
- [108] How the strange idea of ‘statistical significance’ was born. <https://www.sciencenews.org/article/statistical-significance-p-value-null-hypothesis-origins>. Accessed on: April 2, 2024.
- [109] Odds Are, It's Wrong. <https://www.sciencenews.org/article/odds-are-its-wrong>. Accessed on: April 2, 2024.
- [110] Null Science. <https://sciencenews.org/archive/null-science>. Accessed on: April 2, 2024
- [111] Yeung DT, Araj H, Harper JR, et al. Considerations in developing medical countermeasures against chemical ocular toxicity. *Toxicol Lett*, 2020,334:1–3.
- [112] Araj H, Tumminia SJ, Yeung DT. Ocular surface – merging challenges and opportunities. *Transl Vis Sci Technol*, 2020,9(12):3.
- [113] Araj H, Tseng H, Yeung DT. Supporting discovery and development of medical countermeasures for chemical injury to eye and skin. *Exp Eye Res*, 2022,221:109156.
- [114] Berthoud VM, Minogue PJ, Snabb JI, et al. Connexin23 deletion does not affect lens transparency. *Exp Eye Res*, 2016,146:283–288.
- [115] Nimpf S, Keays DA. Why (and how) we should publish negative data. *EMBO Rep*, 2020,21(1):e49775.
- [116] Carvalho AF, Solmi M, Sanches M, et al. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders. *Transl Psychiatry*, 2020,10(1):152.