

视网膜变性的治疗方法

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一种视网膜变性的治疗方法以及微生物抑制剂或杀灭剂在制备治疗视网膜变性的药物中的应用。

背景技术

遗传性视网膜变性（IRD）是一组以光感受器细胞进行性丢失为特征的遗传性疾病，包括先天性黑蒙（LCA）、色素性视网膜炎（RP）、早发性视杆-视锥细胞营养不良、视杆-视杆营养不良、先天性静止性夜盲和色盲，和 Stargardt 病（Broadgate 等人，2017 年）。它是工业化国家工作人口视力丧失的最常见原因，估计发病率为 1:2000（Kutluer 等人，2020 年）。由于遗传和临床的异质性，IRDs 的治疗需要高度个性化的治疗策略。虽然神经保护、基因治疗和细胞替代治疗是治疗不同阶段 IRD 的拟议方法，但到目前为止，只有一种纠正 RPE65 基因突变的基因治疗（Luxturna）被 FDA 批准用于治疗 LCA（Botto 等人，2021；Ikelle 等人，2020 年；Kutluer 等人，2020 年）。因此，迫切需要一种挽救 CRB1 相关视力丧失的治疗方法。

发明人在先的研究 PCT/CN2018/112022（其内容整体以引用方式并入）中发现了微生物当以活的状态施用时在猕猴体内激活补体系统并诱导玻璃膜疣样病变。此外，诸如通过玻璃体内施用抗生素万古霉素来杀灭此类微生物或抑制其生长可以与对照相比导致猕猴视网膜组织中玻璃膜疣样病变的大小减小，杀灭此类微生物诸如巨大芽孢杆菌或抑制其生长的药剂可用于治疗年龄相关性黄斑变性。

发明人的在先研究 PCT/CN2018/118929、PCT/CN2019/070572 和 PCT/CN2019/117444（其内容整体以引用方式并入）中报道了可用于杀灭微生物或抑制其生长的化合物/组合物，以及使用所述化合物/组合物来治疗微生物感染以及治疗或预防与此类感染相关的疾病或病症诸如 AMD 的方法。

基于在先的研究，发明人进一步发现了微生物抑制剂或杀灭剂可作为药物治疗视网膜变性。

发明内容

本发明首先通过建立眼部疾病模型或眼部疾病模型载体，尤其是视网膜变性模型或模型载体，验证了微生物抑制剂或杀灭剂可作为药物治疗视网膜变性。

本发明的目的是通过以下技术方案实现的：

本发明首先提供了一种视网膜变性的治疗方法，所述的方法包括向患者的眼部或胃肠道施用微生物抑制剂或杀灭剂。

优选的，所述的视网膜变性为进行性视网膜变性；更优选的，所述的视网膜变性为遗传性视网膜变性；更优选的，遗传性视网膜变性包括先天性黑蒙（LCA）、色素性视网膜炎（RP）、早发性视杆-视锥细胞营养不良、视杆-视杆营养不良、先天性静止性夜盲和色盲和 Stargardt 病。

优选的,所述微生物为细菌、古细菌、原生生物、真菌或病毒中的一种或两种以上的组合。所述微生物为细菌,所述细菌选自:*Anearostipes*、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、巨单胞菌(*Megamonas*)、亚硝基单胞菌(*Nitrosomonas*)、颤螺旋菌(*Oscillibacter*)、塔特姆菌(*Tatumella*)、硫杆菌(*Thiobacillus* sp.)、梭菌属(*Clostridium*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、链球菌属(*Streptococcus*)、曼氏杆菌属(*Mannheimia*)、纤维杆菌属(*Fibrobacter*)、普氏菌属(*Prevotella*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)、放线菌属(*Actinomyces*)、薄层菌属(*Hymenobacter*)、埃希氏杆菌属(*Escherichia*)、泰氏菌属(*Tissierella*)、克雷白氏杆菌属(*Klebsiella*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、固氮螺菌属(*Azospira*)、海水菌属(*Aquimarina*)、无色菌属(*Achromobacter*)、嗜酸硫杆菌属(*Acidithiobacillus*)、伯克霍尔德菌属(*Burkholderia*)、海杆菌属(*Marinobacter*)、密螺旋体属(*Treponema*)、孢囊放线菌属(*Actinosporangium*)、弧菌属(*Vibrio*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter*)、志贺氏杆菌(*Shigella*)、弗兰克氏菌属(*Frankia*)、链霉菌属厌氧原体属(*Anaeroplasma*)、粪球菌属(*Coprococcus*)中的一种或两种以上。更优选的,所述细菌选自:*Anearostipes*、*Bifidobacterium pseudocatenulatum*、*Nitrosomonas* sp.Is79A3、*Oscillibacter valericigenes*、*Tatumella* sp.TA1、*Megamonas funiformis*、*Thiobacillus denitrificans*、*Akkermansia muciniphila*。

优选的,所述的微生物抑制剂或杀灭剂包含化合物、多肽、多核苷酸、天然植物或天然植物提取物。

更优选的,所述的微生物抑制剂或杀灭剂为抗生素,例如所述的抗生素为 β -内酰胺类抗生素;氨基糖苷类抗生素;四环素类抗生素;氯霉素类抗生素;大环内脂类抗生素;糖肽类抗生素;喹诺酮类抗生素;硝基咪唑类抗生素;利福霉素类抗生素;棘白菌素类抗生素;多烯类抗生素;嘧啶类抗生素;烯丙胺类抗生素;氮唑类抗生素;其它抗生素中的一种或者两种以上。

例如,在一些实施方案中,抗生素可以包括以下一种或多种: β -内酰胺类抗生素,包括青霉素类(例如青霉素V)、阿莫西林、氨苄西林、巴坎西林、羧苄西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素G、哌拉西林、匹氨西林、匹美西林、替卡西林,头孢菌素类如头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢甘氨酸、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲唑、头孢氮氟、头孢西酮、头孢唑啉、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢美唑、头孢尼西、头孢替坦、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢唑肟、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢泊肟、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻呋、头孢噻林、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢克肟、头孢吡肟、头孢瑞南、头孢噻利、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢氯噻、头孢洛仑、头孢派罗、头孢卡奈、头孢屈洛、头孢吡酮、头孢三唑、头孢维曲、头孢马替林(cefmatilen)、头孢氯铵

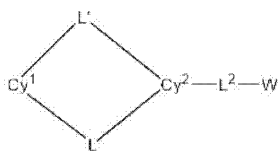
(cefmeplidium)、头孢维星、头孢噻唑、头孢罗替、头孢舒米、头孢呋汀、头孢噻氧，噻烯霉素类，单内酰胺类， β -内酰胺酶抑制剂，甲氧西林类；氨基糖苷类抗生素，包括链霉素、庆大霉素、卡那霉素（例如，卡那霉素 A）、妥布霉素、阿米卡星、新霉素（例如，新霉素 B、新霉素 C、新霉素 E）、核糖霉素、小诺霉素、阿奇霉素、地贝卡星、西索米星、奈替米星、巴龙霉素、短霉素等；四环素类抗生素，包括四环素、氧四环素、金霉素和强力霉素等；氯霉素类抗生素，包括氯霉素、甲砒霉素等；大环内酯类抗生素，包括红霉素、白霉素、无味红霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素、交沙霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、罗红霉素、泰利霉素等；糖肽类抗生素，包括万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁等；喹诺酮类抗生素，包括诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、培氟沙星、加替沙星、依诺沙星、洛美沙星、萘啶酮酸、左氧氟沙星、莫西沙星、贝西沙星；硝基咪唑类抗生素，包括甲硝唑、替硝唑、奥硝唑等；利福霉素类抗生素，包括利福平；棘白菌素类抗生素；多烯类抗生素；嘧啶类抗生素；烯丙胺类抗生素；氮唑类抗生素；其他抗生素：磷霉素、卷曲霉素、环丝氨酸、林可霉素、克林霉素、丝裂霉素、放线菌素 D、博来霉素、阿霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、环孢霉素、多粘菌素 B 组合诸如多粘菌素 B/甲氧苄啉、多粘菌素 B/杆菌肽、多粘菌素 B/新霉素/短杆菌肽等。

在一些实施方案中，抗生素可以选自阿米卡星、阿莫西林、氨苄西林、脾凡纳明、阿奇霉素、阿洛西林、氨基曲南、杆菌肽、卷曲霉素、羧苄青霉素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢噻吩、头孢孟多、头孢唑啉、头孢地尼、头孢托仑、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、氯霉素、西司他丁、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、氯法齐明、氯唑西林、粘菌素、环丝氨酸、达福普汀、氨苄砒、达托霉素、双氯西林、地红霉素、多利培南、强力环素、红霉素、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、氟氯西林、磷霉素、呋喃唑酮、夫西地酸、庆大霉素、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、林可霉素、利奈唑胺、氯拉卡比、磺胺米隆、美罗培南、甲氧西林、甲硝唑、美洛西林、米诺环素、莫匹罗星、萘夫西林、新霉素、奈替米星、呋喃妥因、苯唑西林、氧四环素、巴龙霉素、青霉素 G、青霉素 V、哌拉西林、平板霉素、多粘菌素 B、吡嗪酰胺、奎奴普汀、雷帕霉素、利福布汀、利福平（Rifampicin）、利福霉素（Rifampin）、利福喷丁、利福昔明、罗红霉素、磺胺嘧啶银、壮观霉素、链霉素、舒巴坦、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺二甲异噁唑、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、他唑巴坦、替考拉宁、替拉万星（Telavancin）、替利霉素、替莫西林、四环素、甲砒霉素、替卡西林、替加环素、替硝唑、妥布霉素、甲氧苄啉、醋竹桃霉素、万古霉素、依诺沙星、洛美沙星、萘啶酮酸、环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、头孢替坦、头孢尼西、头孢拉定、头孢匹林、头孢噻吩、头孢美唑、头孢噻肟、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢洛林酯、头孢吡普、达巴万星、地美环素、美他环素、厄他培南、非达霉素、格尔德霉素、除莠霉素、泼斯唑来

(Posizolid)、雷得唑来(Radezolid)、特地佐利(Torezolid)、奥利万星(Oritavancin)、螺旋霉素、磺胺二甲嘧啶、磺酰氨基柯衣定(Sulfonamidochrysoidine)、吉米沙星、那氟沙星、曲伐沙星、格雷沙星、司帕沙星、替马沙星、泰斯巴汀(Teixobactin)、美拉希汀(Malacidins)以及它们的组合。

优选的,所述的微生物抑制剂或杀灭剂为式 I (例如,式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5)、式 II (例如,式 II-1、式 II-2、式 II-3、式 II-4、式 II-5、式 II-6、式 II-7、式 II-8、式 II-9、式 II-10)、式 III (例如,式 III-1、式 III-2、式 III-3)、式 IV-1 或 IV-2 (例如,式 IV-3、式 IV-4、式 IV-5、式 IV-6) 的化合物,糖苷(例如,式 V),或其药学上可接受的盐或酯,其中所述糖苷的苷元是酚类化合物、类黄酮、香豆素、苯甲酸或甾醇,其中所述式 I、II、III、IV-1、IV-2、V 及其子式如下所定义。

在一些实施方案中,本发明的化合物可以通过具有式 I 或其药学上可接受的盐或酯来表征:



式 I

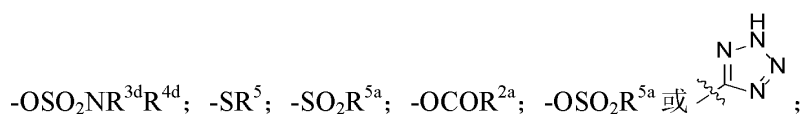
为了避免疑问,在式 I 中,环状结构 Cy^1 与另一环状结构 Cy^2 通过两个连接基 L 和 L' 连接,这两个环状结构可以是相同或不同的,这两个连接基在 Cy^1 与 Cy^2 之间形成另外的环结构。应当理解, Cy^1 和 Cy^2 均分别是独立于 L 和 L' 的环结构。

在式 I 中, Cy^1 和 Cy^2 各自独立地是任选取代的环境基环(例如, C_{3-7} 环境基环)、任选取代的杂环诸如任选取代的 4-7 元杂环(例如,具有独立地选自 N、O 和 S 的一个或两个环杂原子)、任选取代的芳基环(例如, C_{6-10} 芳基环(例如,苯基))或任选取代的杂芳基环诸如任选取代的 5-10 元杂芳基环(例如,5 或 6 元杂芳基环,其具有独立地选自 N、O 和 S 的一个或两个环杂原子);

L 和 L' 各自独立地是空或连接基(例如,本文所述);如本文所用,术语“连接基”不限于任何特定类型的连接基团。例如,在一些实施方案中,连接基还可以与其附接的一个部分形成环结构,例如, L 和 Cy^1 可以独立于 Cy^2 形成环结构;

L^2 是空、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基或任选取代的 4-7 元杂亚环基;

W 是 $-OR^1$; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-OCOOR^{1a}$; $-NR^3R^4$; $-CONR^{3a}R^{4a}$; $-OCONR^{3b}R^{4b}$; $-SO_2NR^{3c}R^{4c}$;



其中:

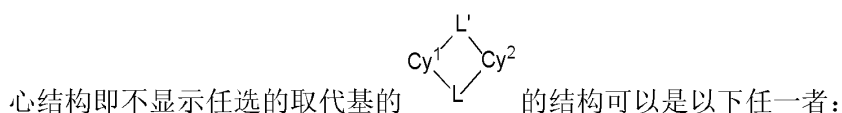
R¹ 和 R^{1a} 各自独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

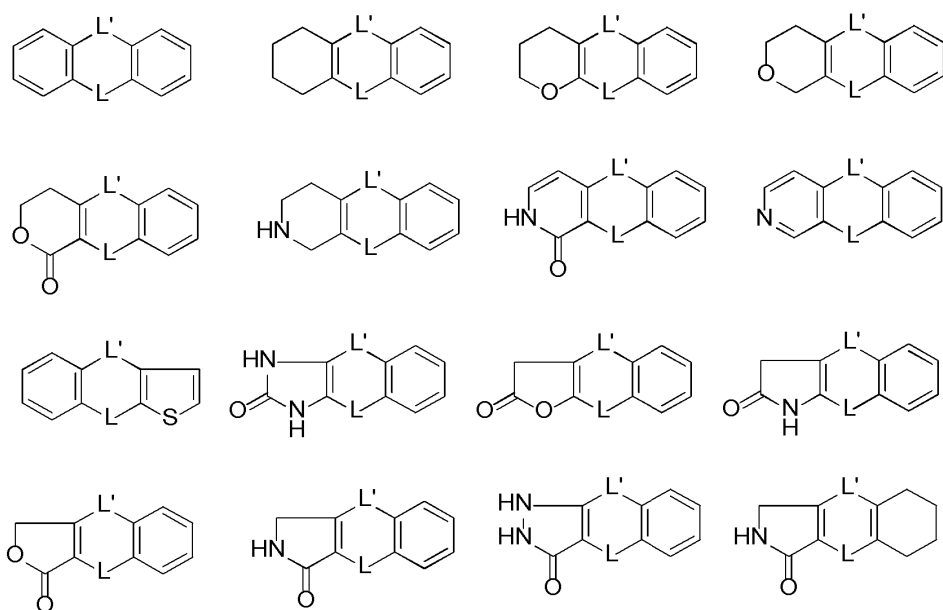
R³ 和 R⁴ 各自独立地是氢、-COR^{2b}、-SO₂R^{5b}、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基, 或者 R³ 和 R⁴ 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基;

R²、R^{2a}、R^{2b}、R⁵、R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、-OH、-NR^{3c}R^{4c}、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 以及

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地是氢、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 或 R^{3a} 和 R^{4a}、R^{3b} 和 R^{4b}、R^{3c} 和 R^{4c}、R^{3d} 和 R^{4d} 或者 R^{3e} 和 R^{4e} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基。

式 I 中的 Cy¹ 和 Cy² 可以是芳族或非芳族环系, 并且在一些情况下可以包含杂原子。在优选的实施方案中, 式 I 中的 Cy¹ 和 Cy² 中的至少一者是芳基或杂芳基环, 诸如任选取代的 C₆₋₁₀ 芳基环、或任选取代的 5-10 元杂芳基环。例如, 在一些实施方案中, Cy¹ 和 Cy² 使得式 I 的核

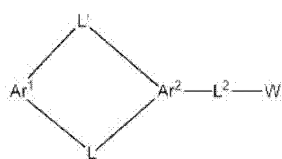




,其中 L^2-W

可以附接到左侧环或右侧环, 其中 L 和 L' 可以是本文所述的任一种, 并且本文描述了用于环的合适取代基。

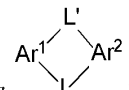
在一些实施方案中, 式 I 中的 Cy^1 和 Cy^2 均可以是芳基或杂芳基环。例如, 在一些实施方案中, 式 I 的化合物可以具有式 I-1:

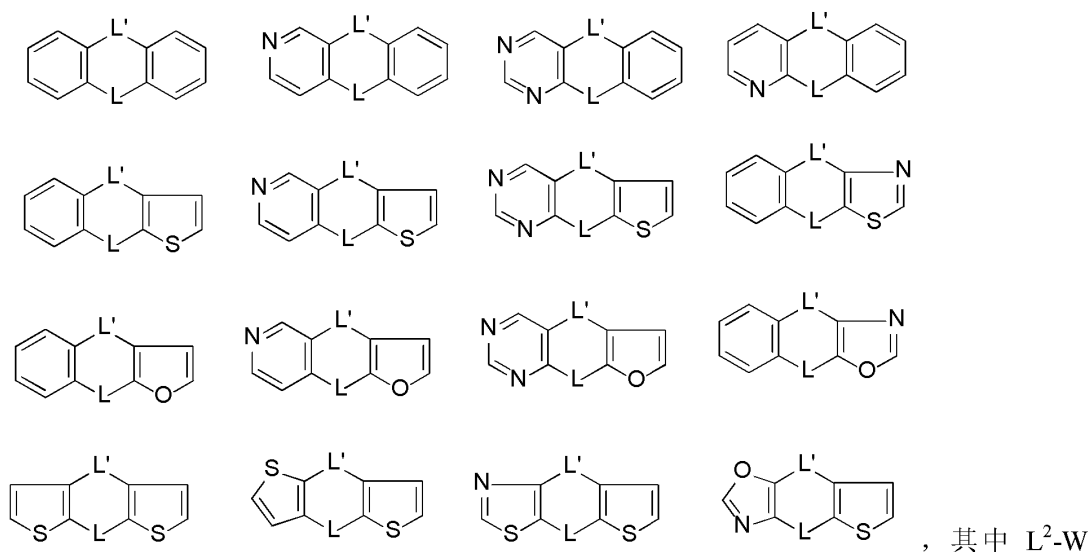


式 I-1

在一些实施方案中, 式 I-1 中的 Ar^1 和 Ar^2 各自独立地是任选取代的 C_{6-10} 芳基环、或任选取代的 5-10 元杂芳基环。在一些实施方案中, 式 I-1 中的 Ar^1 和 Ar^2 各自独立地是任选取代的苯基环或者 5 或 6 元杂芳基环。例如, 在一些实施方案中, 式 I-1 中的 Ar^1 和 Ar^2 各自独立地是任选取代的苯基环、任选取代的噻吩基环、任选取代的呋喃基环、任选取代的吡啶基环或任选取代的嘧啶基环。

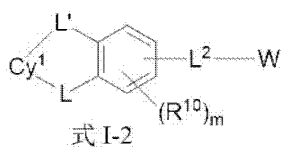
式 I-1 通常具有多环核心结构。例如, 在一些实施方案中, Ar^1 和 Ar^2 使得式 I-1 的核心结

构即不显示任选的取代基的  可以是以下任一者:



可以附接到左侧环或右侧环，其中 L 和 L' 在本文定义，并且本文描述了用于环的合适取代基。

在一些实施方案中，式 I 的化合物可以具有式 I-2：



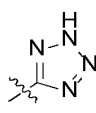
其中：

m 是 0、1、2 或 3，

R^{10} 在每次出现时独立地是卤素、 L^2-W' 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；或者两个相邻的 R^{10} 、或一个 R^{10} 和 L 或 L' 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

其中 $-L^2-W'$ 在每次出现时独立地选择；以及

L^2 在每次出现时独立地是空、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基或任选取代的 4-7 元杂亚环基；并且 W' 在每次出现时独立地是 $-OR^1$ ； $-COR^2$ ； $-COOR^{1a}$ ； $-OCOOR^{1a}$ ； $-NR^3R^4$ ； $-CONR^{3a}R^{4a}$ ； $-OCONR^{3b}R^{4b}$ ； $-SO_2NR^{3c}R^{4c}$ ； $-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$ ；

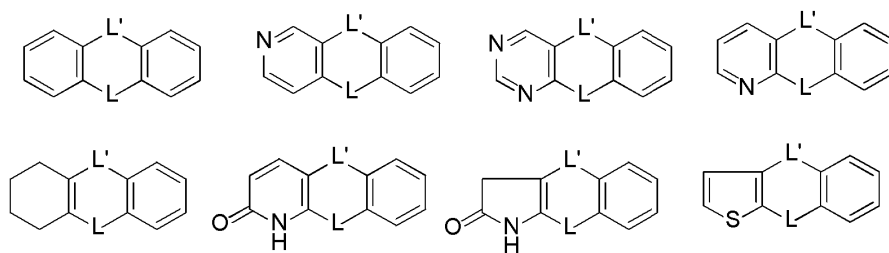
$-SR^5$ ； $-SO_2R^{5a}$ ； $-OCOR^{2a}$ ； $-OSO_2R^{5a}$ 或 ，其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、

R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 在本文定义，参见例如式 I。

应当注意的是，结构单元 $-L^{2'}-W'$ 和 $-L^2-W$ 的每个实例独立地选择并且可以是相同或不同的。

在一些实施方案中，式 I-2 中的 Cy^1 是任选取代的苯基环、任选取代的噻吩基环、任选取代的呋喃基环、任选取代的吡啶基环或任选取代的嘧啶基环。在一些实施方案中，式 I-2 中的 Cy^1 是任选取代的 C_{3-6} 环烷基环或任选取代的 4-7 杂环，该杂环具有独立地选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个环杂原子。

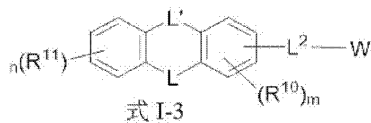
在一些实施方案中， Cy^1 使得式 I-2 的核心结构可以是以下任一种：



，其中 $-L^2-W$ 附

接到右侧苯基环，L 和 L' 在本文定义，并且本文描述了用于环的合适取代基。

在更优选的实施方案中，式 I 中的 Cy^1 和 Cy^2 均是苯基环。例如，在一些实施方案中，式 I-2 的化合物可以具有式 I-3：



其中：L、 L' 、 L^2 、W、 R^{10} 和 m 在本文定义，参见例如式 I-2，

n 是 0、1、2 或 3，

R^{11} 在每次出现时独立地是卤素、 $-L^{2'}-W'$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；或者两个相邻的 R^{11} 、或一个 R^{11} 和 L 或 L' 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；其中 $L^{2'}$ 和 W' 在本文定义，参见例如针对式 I-2 所定义，并且 $-L^{2'}-W'$ 在每次出现时独立地选择。

式 I（例如，式 I-1 至 I-3 中的任一者）中的 L 和 L' 可以独立地是空或连接基。在一些实施方案中，式 I 中的 L 和 L' 各自独立地是空、 $-C(O)-$ 、任选取代的 C_{1-4} 亚烷基、任选取代的 C_{2-4} 亚烯基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{100}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-X^1-G^1-$ 、 $-X^2-G^2-X^{2a}-$ 或 $-CR^{101}R^{102}-$ ，

其中：

X^1 、 X^2 和 X^{2a} 独立地是任选取代的 C_{1-4} 亚烷基、任选取代的 C_{2-4} 亚烯基、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、

$-\text{NR}^{100a}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CR}^{101a}\text{R}^{102a}-$;

G^1 和 G^2 独立地是任选取代的 C_{1-4} 亚烷基、任选取代的 C_{2-4} 亚烯基、 $-\text{C(O)}-$ 、 $-\text{NR}^{100a}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CR}^{101a}\text{R}^{102a}-$;

优选地, 在一些实施方案中, $-\text{X}^1-\text{G}^1-$ 或 $-\text{X}^2-\text{G}^2-\text{X}^{2a}-$ 不含 O-N、S-S、S-N (SO_2-N 除外) 或 $-\text{C(O)}-\text{S}$ 键;

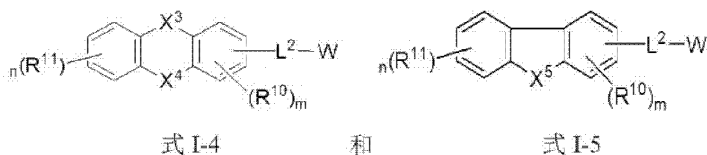
R^{100} 和 R^{100a} 各自独立地是孤对 (当适用时)、氢、 COR^{2c} 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{5c}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基; 或者 R^{100} 或 R^{100a} 与 R^{10} 或 R^{11} 基团形成任选取代的杂环或杂芳基环;

R^{101} 、 R^{101a} 、 R^{102} 和 R^{102a} 当存在时各自独立地是氢、 $-\text{OH}$ 、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的氨基基团、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基, 或者 R^{101} 和 R^{102} 、或 R^{101a} 和 R^{102a} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 3-7 元环烷基或杂环基环; 或者 R^{101} 和 R^{102} 之一、或 R^{101a} 和 R^{102a} 之一与 R^{10} 或 R^{11} 基团一起形成任选取代的环烷基或杂环基环; 以及

R^{2c} 和 R^{5c} 各自独立地是氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基。

当连接基 L 或 L' 与环碳之一形成双键时, 它不能是 R^{101} 和 R^{102} 均存在的 $\text{CR}^{101}\text{R}^{102}$, 因为碳的化合价将超过 4。在此类情况下, 应当理解的是, R^{101} 和 R^{102} 之一不存在, 并且 L 或 L' 是如本文所定义的 CR^{101} 或 CR^{102} 。当 L 或 L' 与环碳之一形成双键时, 它可以是 NR^{100} , 其中 R^{100} 通常是孤对。类似地, 应当理解本公开中的其他类似情形。

在一些实施方案中, 式 I 中的 L 和 L' 各自独立地是空、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C(O)}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{100}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-$ 。在一些实施方案中, 式 I 的化合物具有根据 I-4 至 I-5 中的任一者的式:



其中:

X^3 、 X^4 和 X^5 各自独立地是空、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C(O)}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{100a}-$ 、 $-\text{S(O)}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CR}^{101a}\text{R}^{102a}-$;

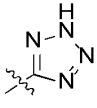
以及

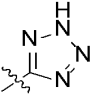
R^{10} 、 R^{11} 、 R^{100a} 、 R^{101a} 、 R^{102a} 、W、 L^2 、m 和 n 在本文定义。

在一些实施方案中,化合物具有式 I-4,其中 X^3 和 X^4 各自独立地是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{100a}-$ 或 $-SO_2-$ 。在一些实施方案中,化合物具有式 I-5,其中 X^5 是 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{100a}-$ 或 $-SO_2-$ 。在一些实施方案中, R^{100a} 是氢或任选取代的 C_{1-4} 烷基。

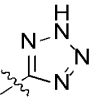
式 I (例如,本文所述的任何子式,诸如式 I-1 至 I-5) 中的 L^2 通常是空,即, W 基团直接附接到 Cy^2 。在一些实施方案中,式 I 中的 L^2 也可以是 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基或 C_{1-4} 杂亚烷基。例如, W 基团可以通过亚甲基或乙烯基基团附接到 Cy^2 。

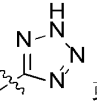
多种 W 基团适合于式 I (例如,本文所述的任何子式,诸如式 I-1 至 I-5) 的化合物。在优选的实施方案中, W 基团在每次出现时独立地是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、

$-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 烷酰基})$ 、 $-COOH$ 、、 $-C(O)(O-C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(O-C_{2-10} \text{ 烯基})$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(CO)-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$, 其中每个 C_{1-4} 烷基独立地任选被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中,

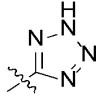
式 I 中的 W 是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(\text{乙酰基})$ 、 $-COOH$ 、 或 $-O-C(O)-CH_3$ 。

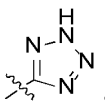
如本文所述, L^2-W 可以在一些实施方案中被选择为用于 Cy^1 或 Cy^2 诸如用于 Ar^1 或 Ar^2 的取代基。当适用时,式 I (包括本文所述的任何子式,诸如式 I-1 至 I-5) 中的 L^2 在每次出现时可以独立地是空,即, W 基团直接附接到 Cy^1 或 Cy^2 , 诸如对于 Ar^1 或 Ar^2 而言(当适用时),或是 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基或 C_{1-4} 杂亚烷基。例如, W 基团可以通过亚甲基或乙烯基基团附接到 Cy^1 或 Cy^2 , 诸如对于 Ar^1 或 Ar^2 而言。当适用时,式 I (包括本文所述的任何子式,诸如式 I-1 至 I-5) 中的 W 在每次出现时可以独立地是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-4}$

烷基)、 $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 烷酰基})$ 、 $-COOH$ 、、 $-C(O)(O-C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(O-C_{2-10} \text{ 烯基})$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(CO)-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$, 其中每个 C_{1-4} 烷基独立地任选被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中,当适用时,式 I 中的 W 的每个实例可以是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(\text{乙酰}$

基)、 $-COOH$ 、 或 $-O-C(O)-CH_3$ 。

多种基团可以适用于任何适用的式 I (例如,本文所述的任何子式,诸如当适用时,式 I-2 至 I-5) 中的 R^{10} 和 R^{11} 。在一些实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 中的每一者在每次出现时可以独立地是

F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁₋₄ 烷基); -SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基); -COOH; ; -C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂; -OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-; -O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基); 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 烯基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 炔基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷氧基; 或任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷氧基。在一些实施方案中, R¹⁰ 和 R¹¹ 中的每一者在每次出现时可以独立地是 -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁₋₄ 烷基);

-SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基); -COOH; ; -C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂; -OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-; -O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基); C₁₋₄ 烷基; 或 C₁₋₄ 烷氧基。在一些实施方案中, R¹⁰ 的一个或多个实例和/或 R¹¹ 的一个或多个实例可以是独立地选择的如本文所述的 L^{2'}-W'。

通常, m 在适用时是 0、1 或 2; 优选地, 是 1。

通常, n 在适用时是 0、1、2 或 3; 优选地, 是 1 或 2。

在一些实施方案中, 本文的化合物可以通过具有式 II 或其药学上可接受的盐或酯来表征:



式 II

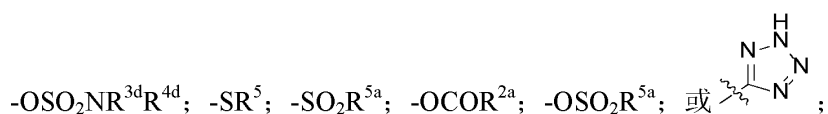
其中:

Cy¹⁰ 和 Cy¹¹ 各自独立地是任选取代的环烷基环 (例如, C₃₋₇ 环烷基环)、任选取代的杂环 (例如, 4-7 元杂环)、任选取代的芳基环 (例如, C₆₋₁₀ 芳基环)、任选取代的杂芳基环 (例如, 5-10 元杂芳基环)、或任选取代的包含环烷基环或杂环和芳基或杂芳基环的环结构, 其中该环结构可以是稠环或以其他方式连接;

L¹⁰ 是空或连接基;

L¹¹ 是空、任选取代的 C₁₋₆ 亚烷基、任选取代的 C₁₋₆ 杂亚烷基、任选取代的 C₂₋₆ 亚烯基、任选取代的 C₂₋₆ 亚炔基、任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基或任选取代的 4-7 元杂亚环基,

W¹⁰ 是 -OR¹; -COOR^{1a}; -OCOOR^{1a}; -COR²; -NR³R⁴; -CONR^{3a}R^{4a}; -OCONR^{3b}R^{4b}; -SO₂NR^{3c}R^{4c};



其中:

R¹ 和 R^{1a} 各自独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

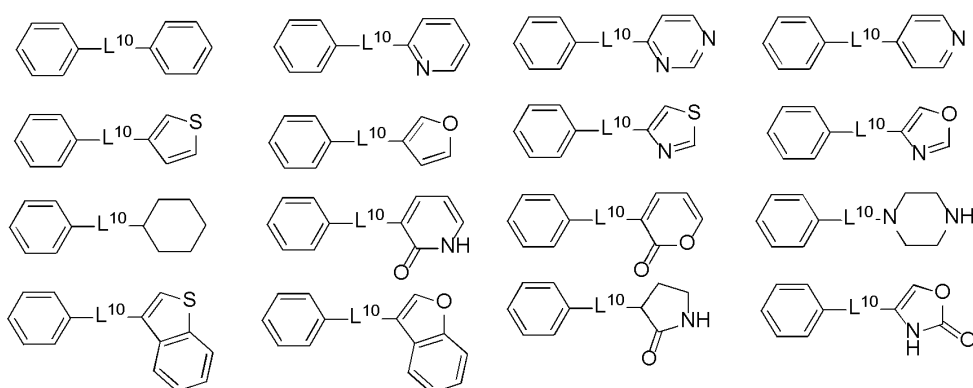
R³ 和 R⁴ 各自独立地是氢、-COR^{2b}、-SO₂R^{5b}、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基, 或者 R³ 和 R⁴ 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基;

R²、R^{2a}、R^{2b}、R⁵、R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、-OH、-NR^{3c}R^{4c}、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 以及

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地是氢、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 或 R^{3a} 和 R^{4a}、R^{3b} 和 R^{4b}、R^{3c} 和 R^{4c}、R^{3d} 和 R^{4d} 或者 R^{3e} 和 R^{4e} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基。

在一些实施方案中, 在式 II 中, Cy¹⁰ 和 Cy¹¹ 中的至少一者是任选取代的 C₆₋₁₀ 芳基环或任选取代的 5-10 元杂芳基环。在一些实施方案中, Cy¹¹ 是任选取代的 C₆₋₁₀ 芳基环或任选取代的 5-10 元杂芳基环。当 Cy¹¹ 是双环或多环芳基或杂芳基环时, L¹⁰-Cy¹⁰ 和 L¹¹-W¹⁰ 可以独立地通过任何环连接到 Cy¹¹。在一些实施方案中, Cy¹¹ 可以具有包含芳基或杂芳基环以及环烷基或杂环结构的稠环结构。在此类实施方案中, Cy¹¹ 可以通过芳基或杂芳基环以及环烷基或杂环结构中的任一者连接到 L¹⁰-Cy¹⁰ 和 L¹¹-W¹⁰; 或者替代性地, L¹⁰-Cy¹⁰ 和 L¹¹-W¹⁰ 之一通过芳基或杂芳基环连接到 Cy¹¹, 而 L¹⁰-Cy¹⁰ 和 L¹¹-W¹⁰ 中的另一者通过环烷基或杂环结构连接到 Cy¹¹。

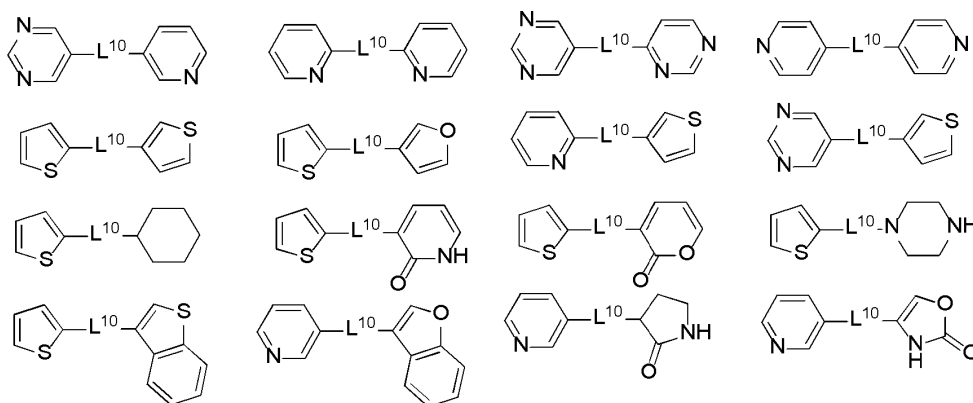
在一些实施方案中, 式 II 的化合物具有至少一个苯基环, 其可以具有作为 Cy¹⁰-L¹⁰-Cy¹¹ 的以下核心结构:



, 其中

Cy¹⁰可以是上图中的左侧环或右侧环,即,图不限于特定的方向,其中 L¹¹-W¹⁰可以连接到左侧环或右侧环中的任一者,两个环均可以任选地被取代。

在一些实施方案中,式 II 的化合物可以具有作为 Cy¹⁰-L¹⁰-Cy¹¹ 的以下核心结构:



, 其中

Cy¹⁰可以是上图中的左侧环或右侧环,即,图不限于特定的方向,其中 L¹¹-W¹⁰可以连接到左侧环或右侧环中的任一者,两个环均可以任选地被取代。

在一些实施方案中,式 II 中的 Cy¹⁰和 Cy¹¹均为芳基或杂芳基环。在一些实施方案中,式 II 的化合物具有式 II-1:



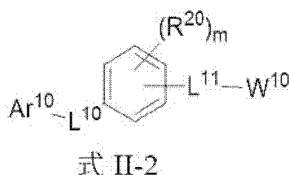
式 II-1

,

其中 Ar¹⁰和 Ar¹¹各自独立地是任选取代的 C₆₋₁₀芳基环或任选取代的 5-10 元杂芳基环。在一些实施方案中,式 II-1 中的 Ar¹⁰和 Ar¹¹各自独立地是任选取代的苯基环或任选取代的 5 或 6 元杂芳基环。在一些实施方案中,式 II-1 中的 Ar¹⁰和 Ar¹¹各自独立地是任选取代的苯基环、任选取代的噻吩基环、任选取代的呋喃基环、任选取代的吡啶基环或任选取代的嘧啶基环。在一些实施方案中,式 II-1 中的 Ar¹⁰和 Ar¹¹之一是双环芳基或双环杂芳基环,其中每一者任选

地被取代, 例如, 在一些实施方案中, Ar^{11} 可以是任选取代的双环芳基或双环杂芳基环。

在一些实施方案中, 式 II 中的 Cy^{11} 是苯基环。在一些实施方案中, 式 II 的化合物具有式 II-2:



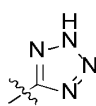
其中 Ar^{10} 、 L^{10} 、 L^{11} 和 W^{10} 在本文定义, 参见例如式 II-1,

m 是 0、1、2 或 3,

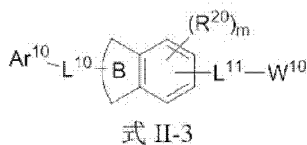
R^{20} 在每次出现时独立地是卤素、 $-\text{L}^{11'}-\text{W}^{10'}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 或者两个相邻的 R^{20} 、或一个 R^{20} 和 L^{10} 或 L^{11} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环;

其中 $-\text{L}^{11'}-\text{W}^{10'}$ 在每次出现时独立地选择;

其中 $\text{L}^{11'}$ 在每次出现时独立地是空、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基或任选取代的 4-7 元杂亚环基; 并且 $\text{W}^{10'}$ 在每次出现时独立地是 $-\text{OR}^1$; $-\text{COR}^2$; $-\text{COOR}^{1a}$; $-\text{OCOOR}^{1a}$; $-\text{NR}^3\text{R}^4$; $-\text{CONR}^{3a}\text{R}^{4a}$; $-\text{OCONR}^{3b}\text{R}^{4b}$; $-\text{SO}_2\text{NR}^{3c}\text{R}^{4c}$; $-\text{OSO}_2\text{NR}^{3d}\text{R}^{4d}$;

$-\text{SR}^5$; $-\text{SO}_2\text{R}^{5a}$; $-\text{OCOR}^{2a}$; $-\text{OSO}_2\text{R}^{5a}$ 或 , 其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 在本文定义, 参见例如式 II。应当注意的是, 结构单元 $-\text{L}^{11'}-\text{W}^{10'}$ 和 $-\text{L}^{11}-\text{W}^{10}$ 的每个实例独立地选择并且可以是相同或不同的。

在一些实施方案中, 式 II 中的 Cy^{11} 是苯并稠环。在一些实施方案中, 式 II 的化合物具有式 II-3:



其中 Ar^{10} 、 L^{10} 、 L^{11} 和 W^{10} 在本文定义, 参见例如式 II-1,

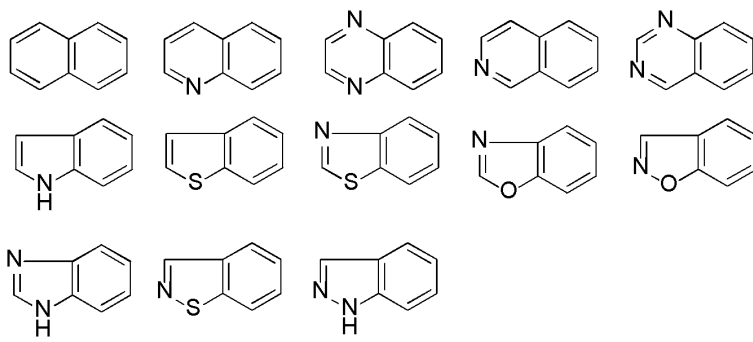
m 是 0、1、2 或 3，

R^{20} 在每次出现时独立地是卤素、 $-L^{11'}-W^{10'}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；或者两个相邻的 R^{20} 、或一个 R^{20} 和 L^{10} 或 L^{11} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

其中 $L^{11'}$ 和 $W^{10'}$ 在本文定义，参见例如式 II-2，并且 $-L^{11'}-W^{10'}$ 在每次出现时独立地选择；以及

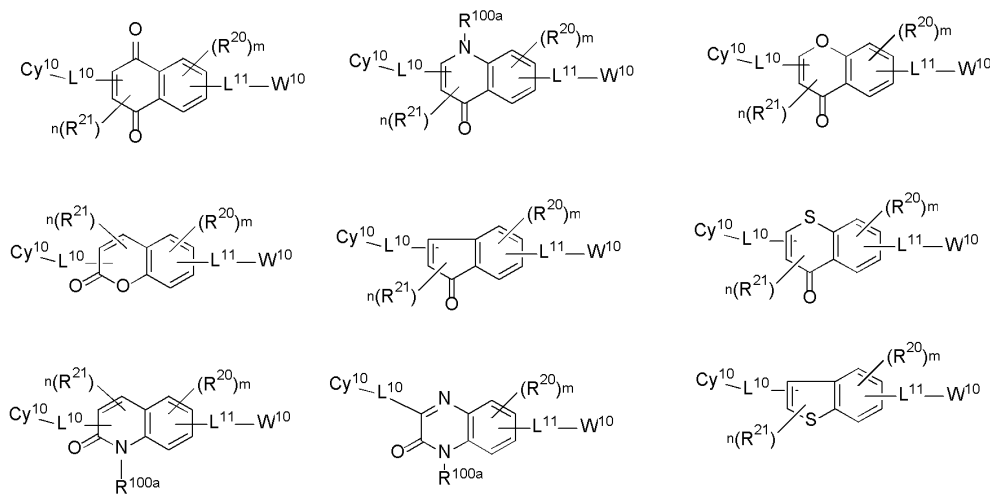
环 B 是 4-7 元环烷基环、4-7 元杂环、苯基环、5 或 6 元杂芳基环，其中每一者任选地被取代。

在一些实施方案中，式 II 中的 Cy^{11} 是苯并稠合双环芳基或杂芳基环。例如，在一些实施方案中，式 II 中的 Cy^{11} 可以具有以下核心结构：



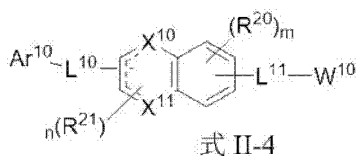
其中 $L^{10}-Cy^{10}$ 和 $L^{11}-W^{10}$ 可以独立地通过两个环中的任一个连接到 Cy^{11} ，其中苯基环可以任选地被 1-3 个本文所定义的 R^{20} 基团取代。例如，就苯并噻吩环而言，在一些实施方案中， $L^{10}-Cy^{10}$ 可以附接到噻吩环，而 $L^{11}-W^{10}$ 可以附接到苯基环，反之亦然，以及在一些情况下， $L^{10}-Cy^{10}$ 和 $L^{11}-W^{10}$ 均可以附接到同一环，诸如苯基环。

在一些实施方案中，式 II 的化合物可以具有以下任何结构：



其中： Cy^{10} 、 L^{10} 、 R^{20} 、 m 、 R^{21} 、 n 、 R^{100a} 、 L^{11} 和 W^{10} 在本文定义，参见例如本文的式 II 和子式，诸如式 II-3。在一些实施方案中， Cy^{10} 是如针对式 II-3 所定义的 Ar^{10} 。

在一些实施方案中，式 II-3 的化合物可以具有式 II-4：



其中： Ar^{10} 、 L^{10} 、 R^{20} 、 m 、 L^{11} 和 W^{10} 在本文定义，参见例如式 II-3，

n 是 0 或 1，

R^{21} 在每次出现时独立地是卤素、氧代、 $-L^{11'}-W^{10'}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；其中 $L^{11'}$ 和 $W^{10'}$ 在本文定义，参见例如式 II-2，并且 $-L^{11'}-W^{10'}$ 在每次出现时独立地选择；

当化合价允许时， X^{10} 和 X^{11} 各自独立地是空、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{100a}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CR^{101a}R^{102a}-$ ；

其中 R^{100a} 是孤对（当适用时）、氢、 COR^{2c} 、 $-SO_2R^{5c}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基；或者 R^{100a} 与 R^{20} 或 R^{21} 基团形成任选取代的杂环或杂芳基环；

R^{101a} 和 R^{102a} 当存在时各自独立地是氢、 $-OH$ 、卤素；任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代

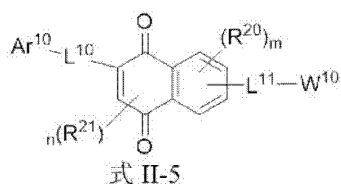
的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的氨基基团、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基；或者 R^{101a} 和 R^{102a} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 3-7 元环烷基或杂环基环；或者 R^{101a} 和 R^{102a} 之一与 R²⁰ 或 R²¹ 基团一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；以及

R^{2c} 和 R^{5c} 各自独立地是氢、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；

或者 R²⁰ 或 R²¹ 和 L¹⁰、X¹⁰ 或 X¹¹ 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。

当 X¹⁰ 或 X¹¹ 与环碳之一形成双键时，它不能是 R^{101a} 和 R^{102a} 均存在的 CR^{101a}R^{102a}，因为碳的化合价将超过 4。在此类情况下，应当理解的是，R^{101a} 和 R^{102a} 之一不存在，并且 X¹⁰ 或 X¹¹ 是如本文所定义的 CR^{101a} 或 CR^{102a}。当 X¹⁰ 或 X¹¹ 与环碳之一形成双键时，它可以是 NR^{100a}，其中 R^{100a} 通常是孤对。

在一些实施方案中，式 II 的化合物具有式 II-5：



其中：Ar¹⁰、L¹⁰、R²⁰、m、R²¹、n、L¹¹ 和 W¹⁰ 在本文定义，参见例如式 II-4。

式 II（例如，本文所述的任何子式，诸如式 II-1 至 II-4）中的 Cy¹⁰ 和 Cy¹¹ 可以直接地或经由多种基团连接。例如，在一些实施方案中，式 II（例如，式 II-1 至 II-5）中的 L¹⁰ 是空、-C(O)-、任选取代的 C₁₋₄ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₄ 亚烯基、任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基、任选取代的 4-7 元杂亚环基、任选取代的亚苯基、任选取代的 5 或 6 元杂亚芳基、-O-、-S-、-NR¹⁰⁰-、-S(O)-、-SO₂-、-X¹-G¹-、-X²-G²-X^{2a}-、-X¹²-G¹⁰-、-X¹³-G¹¹-X^{13a}-或-CR¹⁰¹R¹⁰²-，

其中：

X¹、X² 和 X^{2a} 独立地是任选取代的 C₁₋₄ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₄ 亚烯基、任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基、任选取代的 4-7 元杂亚环基、任选取代的亚苯基、任选取代的 5 或 6 元杂亚芳基、-O-、-C(O)-、-S-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-；

G¹ 和 G² 独立地是任选取代的 C₁₋₄ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₄ 亚烯基、任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基、任选取代的 4-7 元杂亚环基、任选取代的亚苯基、任选取代的 5 或 6 元杂亚芳基、-C(O)-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-；

优选地, 在一些实施方案中, $-X^1-G^1$ -或 $-X^2-G^2-X^{2a}$ -不含 O-N、S-S、S-N (SO₂-N 键除外) 或-C(O)-S 键;

X^{12} 、 X^{13} 和 X^{13a} 独立地是任选取代的 C₁₋₄ 亚烷基、任选取代的 C₂₋₄ 亚烯基、任选取代的 C₃₋₆ 亚环烷基、任选取代的 4-7 元杂亚环基、任选取代的亚苯基、任选取代的 5 或 6 元杂亚芳基、-O-、-C(O)-、-S-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-;

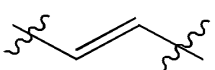
以及 G^{10} 和 G^{11} 独立地是 $-X^1-G^1$ -或 $-X^2-G^2-X^{2a}$ -;

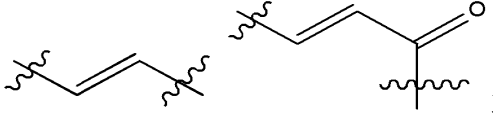
在一些实施方案中, 优选地, $-X^{12}-G^{10}$ -或 $-X^{13}-G^{11}-X^{13a}$ -不含 O-O、O-N、S-S、S-N (SO₂-N 键除外)、或-C(O)-S 键或三个(或更多个)连续杂原子, 其中 O-SO₂-O、O-SO₂-N 和 N-SO₂-N 除外;

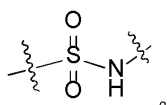
R^{100} 和 R^{100a} 各自独立地是孤对(当适用时)、氢、COR^{2c}、-SO₂R^{5c}、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基;

R^{101} 、 R^{101a} 、 R^{102} 和 R^{102a} 各自独立地是氢、-OH、卤素; 任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的氨基基团、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基; 或者 R^{101} 和 R^{102} 、或 R^{101a} 和 R^{102a} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 3-7 元环烷基或杂环基环。

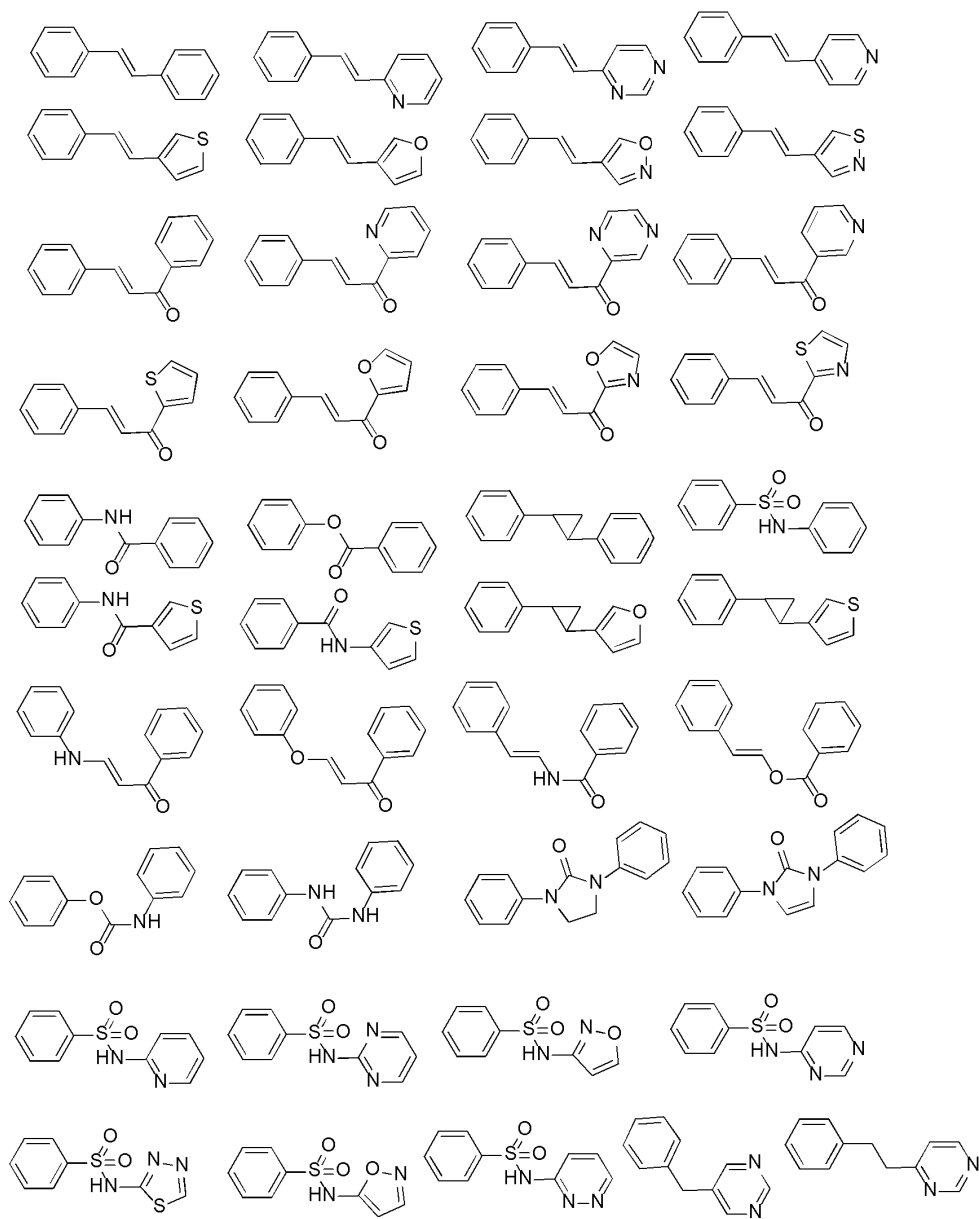
在一些实施方案中, 式 II 中的 L¹⁰ 可以是空, 并且 Cy¹⁰ 直接与 Cy¹¹ 连接。在一些实施方案中, 式 II 中的 L¹⁰ 可以是空、-O-、-C(O)-、-S-、-NR¹⁰⁰-、-S(O)-、-SO₂-或-CR¹⁰¹R¹⁰²-。在一些实施方案中, 式 II 中的 L¹⁰ 可以是 $-X^1-G^1$ -或 $-X^2-G^2-X^{2a}$ -, 其中: X^1 、 X^2 和 X^{2a} 独立地是-O-、-C(O)-、-S-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-; 并且 G^1 和 G^2 独立地是-C(O)-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-。

在一些实施方案中, 式 II 中的 L¹⁰ 可以是 $-X^{12}-G^{10}$ -。在一些实施方案中, X^{12} 是任选取代的 C₂₋₄ 亚烯基, 优选地 , 并且 G^{10} 是 $-X^1-G^1$ -或 $-X^2-G^2-X^{2a}$ -, 其中: X^1 、 X^2 和 X^{2a} 独立地是-O-、-C(O)-、-S-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-; 并且 G^1 和 G^2 独立地是-C(O)-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂-或-CR^{101a}R^{102a}-。

在一些优选的实施方案中, 式 II 中的 L¹⁰ 可以是  或

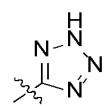


在一些实施方案中，式 II 的化合物可以具有以下核心结构：



其 中

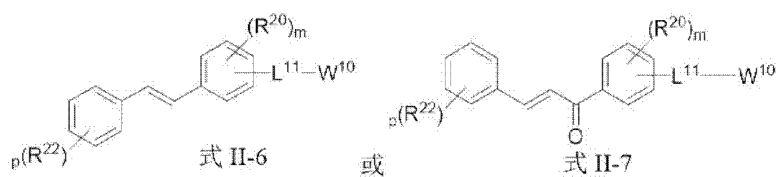
L^{11} - W^{10} 可以直接附接到任一个环，优选地附接到两个苯基环中的一个或附接到唯一的苯基环，其中每个环可以任选地被一个或多个合适的本文所述的取代基取代，例如，每个取代基可以独立地选自 F；Cl；-OH；-NH₂；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基)；-SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)；-COOH；



；-C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂；-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-；-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取

代基取代的 C_{1-4} 烷基；任选地被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C_{2-6} 烯基；任选地被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C_{2-6} 炔基；任选地被独立地选自 C_{1-4} 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C_{3-6} 环烷基；任选地被独立地选自 C_{1-4} 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C_{3-6} 环烷氧基；或任选地被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C_{1-4} 烷氧基；任选取代的 C_{3-6} 环烷基；任选取代的 4-10 元杂环基；任选取代的 5-10 元杂芳基；或任选取代的 C_{6-10} 芳基。例如，在一些实施方案中， L^{11} - W^{10} 是 NH₂ 或 NH(C_{1-4} 烷酰基)，其连接到两个苯基环中的一个或连接到唯一的苯基环，而另一个环任选地被 1 或 2 个选自甲基和甲氧基的取代基取代。

在一些特定的实施方案中，式 II 的化合物具有根据式 II-6 或 II-7 的式：



其中： L^{11} 、 W^{10} 、 R^{20} 和 m 在本文定义，参见例如式 II-3，

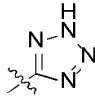
p 是 0、1、2、3 或 4，

R^{22} 在每次出现时独立地是卤素、- L^{11} - W^{10} 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；或者两个相邻的 R^{22} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

其中 L^{11} 和 W^{10} 在本文定义，参见例如式 II-2，并且 - L^{11} - W^{10} 在每次出现时独立地选择。

式 II（例如，任何子式，诸如式 II-1 至 II-7）中的 L^{11} 通常是空，即，当适用时， W^{10} 基团直接附接到 Cy^{11} 。在一些实施方案中，式 II 中的 L^{11} 也可以是 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基或 C_{1-4} 杂亚烷基。例如， W^{10} 基团可以通过亚甲基或乙烯基基团附接到 Cy^{11} 。

多种 W^{10} 基团适用于式 II（例如，式 II-1 至 II-7）的化合物。在优选的实施方案中， W^{10} 基团在每次出现时独立地是 -OH、-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C_{1-4} 烷基)；-SO₂NH(C_{1-4} 烷酰基)、

-COOH、、-C(O)(O- C_{1-10} 烷基)、-C(O)(O- C_{2-10} 烯基)、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C_{1-4} 烷基)、-O-(CO)-(C_{1-4} 烷基)、-O-(C_{1-4} 烷基)，其中每个 C_{1-4} 烷基独立地任选被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中，式 II 中的 W^{10} 基

团是-OH、-OMe、-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(乙酰基)、-COOH、或-O-C(O)-CH₃。

如本文所述，L^{11'}-W^{10'}可以在一些实施方案中被选择为用于 Cy¹⁰ 或 Cy¹¹ 诸如用于 Ar¹⁰ 或 Ar¹¹ 的取代基。当适用时，式 II（包括本文所述的任何子式，诸如式 II-1 至 I-7）中的 L^{11'} 在每次出现时可以独立地是空，即，W^{10'} 基团直接附接到 Cy¹⁰ 或 Cy¹¹，诸如对于 Ar¹⁰ 或 Ar¹¹ 而言（当适用时），或是 C₁₋₄ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基或 C₁₋₄ 杂亚烷基。例如，W^{10'} 基团可以通过亚甲基或乙烯基基团附接到 Cy¹⁰ 或 Cy¹¹，诸如对于 Ar¹⁰ 或 Ar¹¹ 而言（当适用时）。当适用时，式 II（包括本文所述的任何子式，诸如式 II-1 至 II-7）中的 W^{10'} 在每次出现时可以

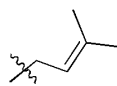
独立地是-OH、-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基)、-SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)、-COOH、、-C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂、-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-、-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)、-O-(C₁₋₄ 烷基)，其中每个 C₁₋₄ 烷基独立地任选被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中，当适用时，式 II 中的 W^{10'} 的每个实例可以是-OH、-OMe、-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(乙酰基)、-COOH 或-O-C(O)-CH₃。

多种基团可以适用于任何适用的式 II（例如，当适用时，式 II-1 至 II-7）中的 R²⁰、R²¹ 和 R²²。在一些实施方案中，R²⁰、R²¹ 和 R²² 中的每一者在每次出现时可以独立地是 F；Cl；-OH；

-NH₂；-SO₂NH₂；-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基)；-SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)；-COOH；；-C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂；-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-；-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷基；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 烯基；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 炔基；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷氧基；或任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷氧基。在一些实施方案中，R²⁰、R²¹ 和 R²² 中的每一者在每次出现时可以独立地是 F；Cl；-OH；-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基)、

-SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)、-COOH；；-C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂；-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-；-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)；-O-(C₁₋₆ 烷基)；-O-(C₂₋₆ 烯基)；任选地被独立地选

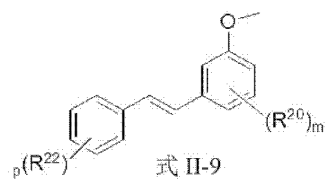
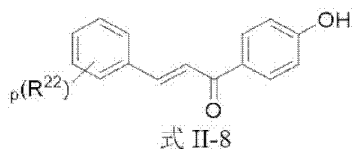
自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基；或任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 烯基。在一些实施方案中，R²⁰、R²¹ 和 R²² 中的每一者在每次出现时可以独立地是 -OH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 烯基或 -O-(C₁₋₄ 烷基)。在一些实施方案中，R²⁰、R²¹ 和 R²² 中的每一者在每次出现时可以独立地是 -OH、

-OMe 或 。在一些实施方案中，R²⁰ 的一个或多个实例、R²¹ 的一个或多个实例和/或 R²² 的一个或多个实例可以是独立地选择的如本文所述的 L^{11'}-W^{10'}。

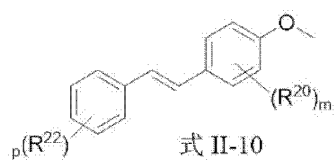
通常，m 和 p 在适用时是 0、1、2 或 3；优选地，是 1 或 2。

通常，n 在适用时是 0、1 或 2；优选地，是 0 或 1。

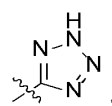
在一些实施方案中，式 II 的化合物可以具有根据式 II-8 至 II-10 中的任一者的式：



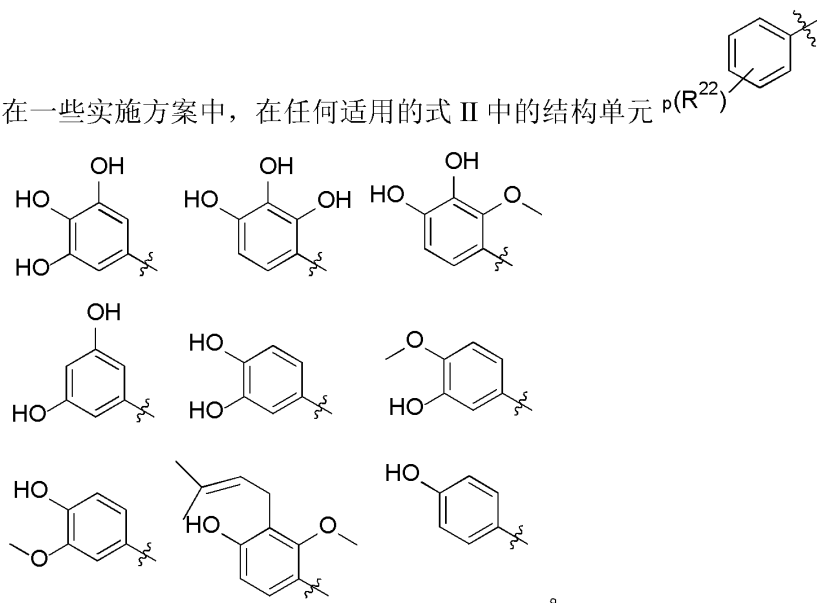
或



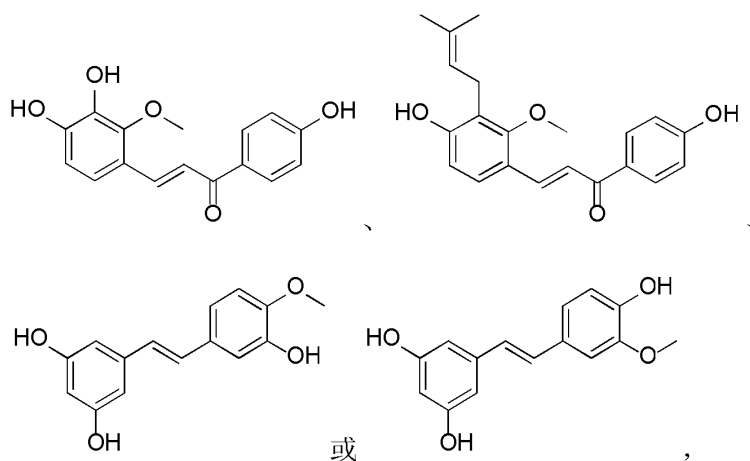
其中 R²⁰、R²²、m 和 p 在本文定义。在一些实施方案中，m 是 1 或 2，p 是 1、2 或 3。在一些实施方案中，R²⁰ 和 R²² 中的每一者在每次出现时独立地是 F；Cl；-OH；-NH₂、-SO₂NH₂、

-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基)、-SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)、-COOH；；-C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂；-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-；-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)；-O-(C₁₋₆ 烷基)；-O-(C₂₋₆ 烯基)；任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基；或任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 烯基。

在一些实施方案中，在任何适用的式 II 中的结构单元 $p(R^{22})$ 可以选自

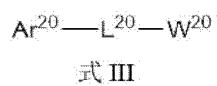


在一些具体实施方案中，式 II 的化合物可以是：



或其药学上可接受的盐或酯。

在一些实施方案中，本文的化合物可以通过具有式 III 或其药学上可接受的盐或酯来表征：

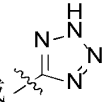


其中 Ar^{20} 是任选取代的芳基环（例如， C_{6-10} 芳基环）或任选取代的杂芳基环（例如，5-10 元杂芳基环）；

L^{20} 是空、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基

或任选取代的 4-7 元杂亚环基,

W^{20} 是 $-OR^1$; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-OCOOR^{1a}$; $-NR^3R^4$; $-CONR^{3a}R^{4a}$; $-OCONR^{3b}R^{4b}$; $-SO_2NR^{3c}R^{4c}$;

$-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$; $-SR^5$; $-SO_2R^{5a}$; $-OCOR^{2a}$; $-OSO_2R^{5a}$; 或 ,

其中:

R^1 和 R^{1a} 各自独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

R^3 和 R^4 各自独立地是氢、 $-COR^{2b}$ 、 $-SO_2R^{5b}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基, 或者 R^3 和 R^4 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基;

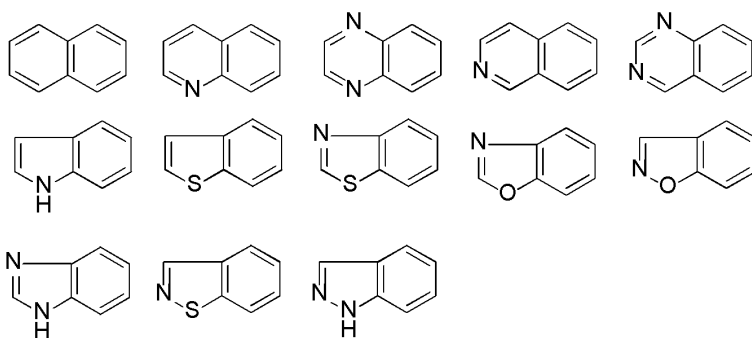
R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、 $-OH$ 、 $-NR^{3c}R^{4c}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 以及

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地是氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基; 或 R^{3a} 和 R^{4a} 、 R^{3b} 和 R^{4b} 、 R^{3c} 和 R^{4c} 、 R^{3d} 和 R^{4d} 或者 R^{3e} 和 R^{4e} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基。

在一些实施方案中, 式 III 中的 Ar^{20} 是任选取代的苯基环或任选取代的 5 或 6 元杂芳基环。例如, 在一些实施方案中, 式 III 中的 Ar^{20} 可以是任选取代的苯基环、任选取代的噻吩基环、任选取代的呋喃基环、任选取代的吡啶基环或任选取代的嘧啶基环。在一些实施方案中, 式 III 中的 Ar^{20} 也可以是任选取代的双环芳基或双环杂芳基环, 其中每一者任选地被取代。在此类实施方案中, L^{20} - W^{20} 可以附接到任一个双环。

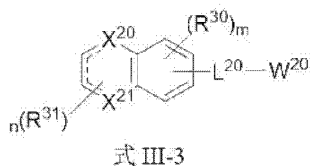
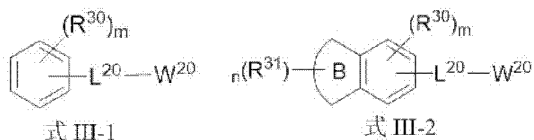
在一些实施方案中, 式 III 中的 Ar^{20} 可以是任选取代的苯基环, 其中两个相邻的取代基与它们所附接的碳一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。

例如, 在一些实施方案中, 式 III 中的 Ar^{20} 可以是苯并稠合双环芳基或杂芳基环。例如, 在一些实施方案中, 式 III 中的 Ar^{20} 可以具有以下结构:



其中 $-L^{20}-W^{20}$ 可以附接在两个环中的任一个环处，其中任一个或两个环可以任选地被取代。

在一些实施方案中，式 III 的化合物可以具有式 III-1、III-2 或 III-3：



其中 L^{20} 和 W^{20} 在本文定义，

m 是 0、1、2 或 3； n 是 0、1、2 或 3；

R^{30} 和 R^{31} 中的每一者在每次出现时独立地是卤素、 $-L^{20'}-W^{20'}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；其中 $-L^{20'}-W^{20'}$ 在每次出现时独立地选择；其中 $L^{20'}$ 在每次出现时独立地是空、任选取代的 C_{1-6} 亚烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂亚烷基、任选取代的 C_{2-6} 亚烯基、任选取代的 C_{2-6} 亚炔基、任选取代的 C_{3-6} 亚环烷基、任选取代的亚芳基、任选取代的杂亚芳基或任选取代的 4-7 元杂亚环基；并且 $W^{20'}$ 在每次出现时独立地是 $-OR^1$ ； $-COR^2$ ； $-COOR^{1a}$ ； $-OCOOR^{1a}$ ； $-NR^3R^4$ ； $-CONR^{3a}R^{4a}$ ； $-OCONR^{3b}R^{4b}$ ； $-SO_2NR^{3c}R^{4c}$ ； $-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$ ； $-SR^5$ ； $-SO_2R^{5a}$ ； $-OCOR^{2a}$ ； $-OSO_2R^{5a}$

或 , 其中 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 在本文定义，参见例如式 III，

环 B 是 4-7 元环烷基环、4-7 元杂环、苯基环、5 或 6 元杂芳基环，其中每一者任选地被

1-3 个独立选择的 R^{31} 取代；

当化合价允许时， X^{20} 和 X^{21} 各自独立地是空、-O-、-C(O)-、-S-、-NR^{100a}-、-S(O)-、-SO₂- 或 -CR^{101a}R^{102a}-；

其中 R^{100a} 是孤对（当适用时）、氢、COR^{2c}、-SO₂R^{5c}、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基；或者 R^{100a} 和 R^{30} 或 R^{31} 之一与它们所结合的原子一起形成任选取代的杂环或杂芳基环，例如任选取代的 5 或 6 元杂芳基或任选取代的 4-7 元杂环基；

R^{101a} 和 R^{102a} 当存在时各自独立地是氢、-OH、卤素；任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的氨基基团、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基，或者 R^{101a} 和 R^{102a} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 3-7 元环烷基或杂环基环；或者 R^{101a} 和 R^{102a} 之一与 R^{30} 或 R^{31} 基团一起形成任选取代的环烷基或杂环基环；以及

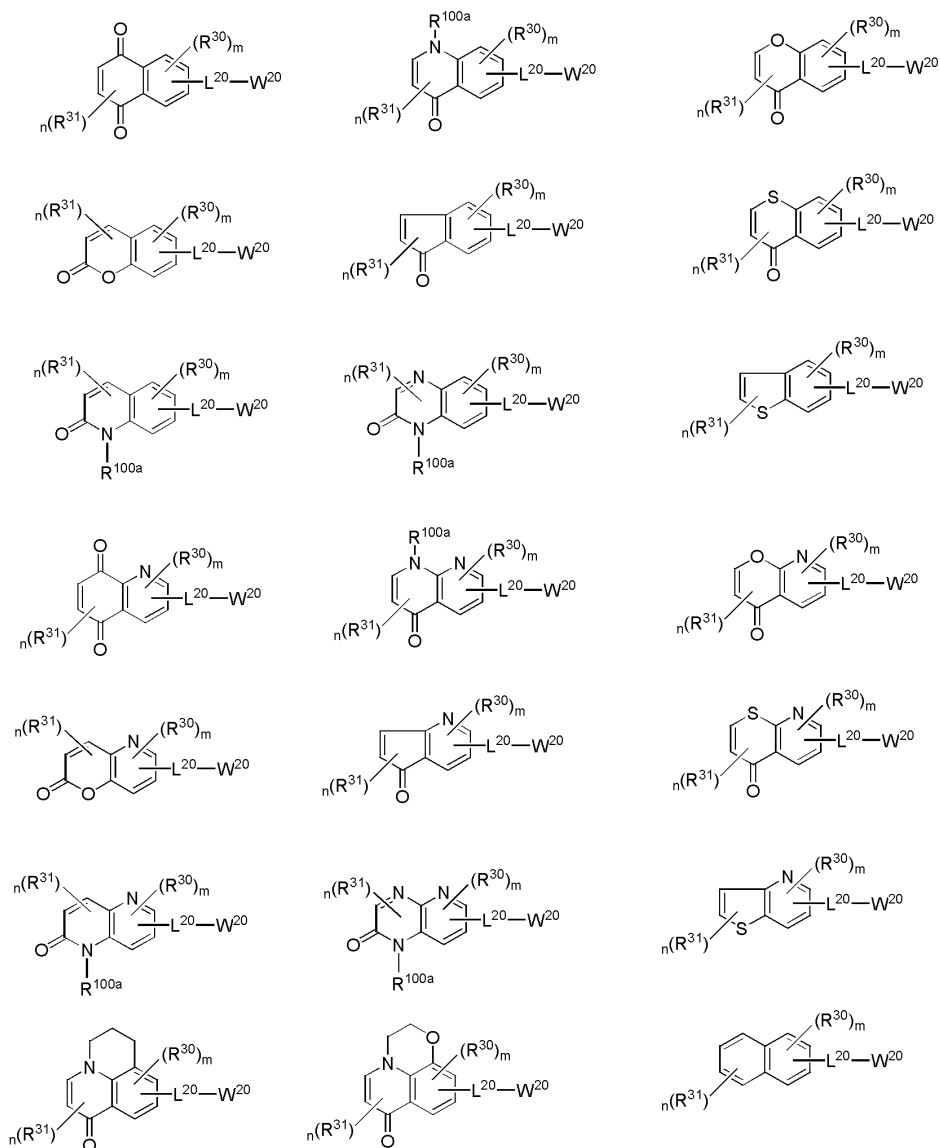
R^{2c} 和 R^{5c} 各自独立地是氢、任选取代的 C₁₋₆ 烷基、任选取代的 C₂₋₆ 烯基、任选取代的 C₂₋₆ 炔基、任选取代的 C₁₋₆ 烷氧基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷基、任选取代的 C₃₋₆ 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；

或者两个相邻的 R^{30} 或两个相邻的 R^{31} 、或者 R^{30} 或 R^{31} 和 X^{20} 或 X^{21} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。

当 X^{20} 或 X^{21} 与环碳之一形成双键时，它不能是 R^{101a} 和 R^{102a} 均存在的 CR^{101a}R^{102a}，因为碳的化合价将超过 4。在此类情况下，应当理解的是， R^{101a} 和 R^{102a} 之一不存在，并且 X^{20} 或 X^{21} 是如本文所定义的 CR^{101a} 或 CR^{102a}。当 X^{20} 或 X^{21} 与环碳之一形成双键时，它可以是 NR^{100a}，其中 R^{100a} 通常是孤对。

应当注意的是，结构单元 -L^{20'}-W^{20'} 和 -L²⁰-W²⁰ 的每个实例独立地选择并且可以是相同或不同的。

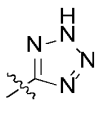
在一些实施方案中，式 III 的化合物可以具有以下任何结构：



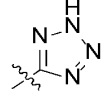
其中： R^{30} 、 m 、 R^{31} 、 n 、 R^{100a} 、 L^{20} 和 W^{20} 在本文定义，参见例如本文的式 III 和子式，诸如式 III-1 至 III-3，其中对于三环结构，哌啶环或吗啉环可以任选地被取代。

式 III（例如，任何子式，诸如式 III-1 至 III-3）中的 L^{20} 通常是空，即， W^{20} 基团直接附接到 Ar^{20} 。在一些实施方案中，式 III 中的 L^{20} 也可以是 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基或 C_{1-4} 杂亚烷基。例如， W^{20} 基团可以通过亚甲基或乙烯基基团附接到 Ar^{20} 。

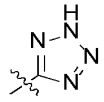
多种 W^{20} 基团适用于式 III（例如，任何子式，诸如式 III-1 至 III-3）的化合物。在优选的

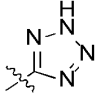
实施方案中，式 III 中的 W^{20} 可以是 $-OH$ 、 $-COOH$ 、、 $-C(O)(O-C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(O-C_{2-10}$

烯基)、-OC(O)NH₂、-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基); -SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)、-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-、-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)、-O-(C₁₋₄ 烷基), 其中每个 C₁₋₄ 烷基独立地任选被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中, 式 III (例如,

任何子式, 诸如式 III-1 至 III-3) 中的 W²⁰ 基团是 -OH、-NH₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(乙酰基)、、
-C(O)-(O-C₈ 烷基)、-COOH 或 -O-C(O)-CH₃。

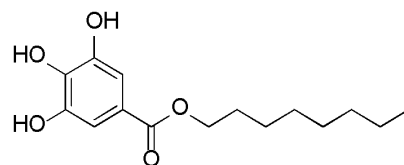
如本文所述, L^{20'}-W^{20'}可以在一些实施方案中被选择为用于 Ar²⁰ 的取代基。当适用时, 式 III (包括本文所述的任何子式, 诸如式 III-1 至 III-3) 中的 L^{20'}在每次出现时可以独立地是空, 即, 当适用时, W^{20'}基团直接附接到 Ar²⁰, 或是 C₁₋₄ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烯基、C₂₋₄ 亚炔基或 C₁₋₄ 杂亚烷基。例如, 当适用时, W^{20'}基团可以通过亚甲基或乙烯基基团附接到 Ar²⁰。当适用时, 式 III (包括本文所述的任何子式, 诸如式 III-1 至 III-3) 中的 W^{20'}在每次出现时可以独立地是

-OH、-COOH、、-C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)、-C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基)、-OC(O)NH₂、-NH₂、-SO₂NH₂、
-SO₂NH(C₁₋₄ 烷基); -SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基)、-OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-、-O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基)、-O-(C₁₋₄ 烷基), 其中每个 C₁₋₄ 烷基独立地任选被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中, 当适用时, 式 III 中的 W^{20'}的每个实例可以是 -OH、-NH₂、

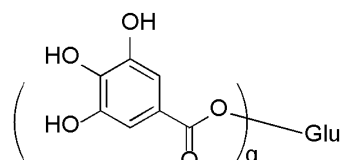
-SO₂NH₂、-SO₂NH(乙酰基)、、-COOH、-C(O)(O-C₈ 烷基)或 -O-C(O)-CH₃。

多种基团可以适用于任何适用的式 III (例如, 任何子式, 诸如式 III-1 至 III-3) 中的 R³⁰ 和 R³¹。在一些实施方案中, R³⁰ 和 R³¹ 中的每一者在每次出现时可以独立地是 F; Cl; -OH; -COOH; -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-; -O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基); 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 烯基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 炔基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷氧基; 或任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷氧基。在一些实施方案中, R³⁰ 和 R³¹ 中的每一者在每次出现时可以独立地是 -OH、C₂₋₆ 烯基、-O-(C₁₋₄ 烷基)、-COOH 或 -C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基)。在一些实施方案中, R³⁰ 和 R³¹ 中的每一者在每次出现时可以是 -OH 或 -OMe。在一些实施方案中, R³⁰ 的一个或多个实例和/或 R³¹ 的一个或多个实例可以是独立地选择的如本文所述的 L^{20'}-W^{20'}。

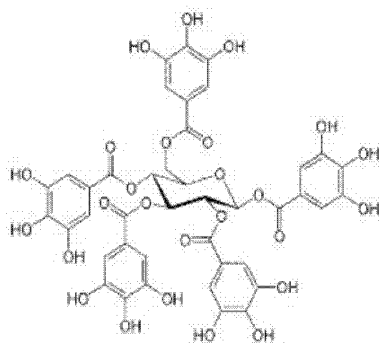
通常, m 是 0、1、2 或 3; 优选地, 是 2 或 3。通常, n 是 1、2 或 3。



在一些实施方案中, 本公开还提供了以下化合物:
其药学上可接受的盐或酯。

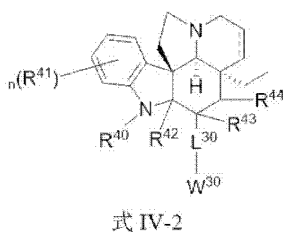
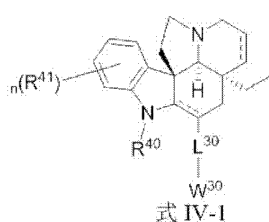


在一些实施方案中, 本公开还提供了以下化合物:
学上可接受的盐或酯, 其中 q 是 1、2、3、4 或 5, 并且 Glu 是葡萄糖残基。在一些具体实施方案中, 本公开还提供了



, 其药学上可接受的盐或酯。

在一些实施方案中, 本文的化合物也可以是具有抗菌活性的生物碱。如本文所示, 某些吲哚生物碱诸如长春花生物碱、水甘草碱、文多灵、长春花碱、长春新碱等显示能有效杀灭诸如巨大芽孢杆菌的微生物。在一些实施方案中, 本文的化合物由式 IV-1 或 IV-2 来表征, 其为水甘草碱或文多灵和衍生物:



其中:

R^{40} 是氢; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-SO_2R^{5a}$; 任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基;

R^{41} 是 $-OR^1$; $-OCOOR^{1a}$; $-OCONR^{3b}R^{4b}$; $-OCOR^{2a}$; 或 $-OSO_2R^{5a}$; n 是 0 或 1;

R^{42} 、 R^{43} 和 R^{44} 各自独立地是氢、 $-OR^1$ 、 $OCOR^{2a}$ ；或 $-OSO_2R^{5a}$ ；

L^{30} 是空或亚甲基，

W^{30} 是 $-OR^1$ ； $-COR^2$ ； $-COOR^{1a}$ ； $-OCOOR^{1a}$ ； $-NR^3R^4$ ； $-CONR^{3a}R^{4a}$ ； $-OCONR^{3b}R^{4b}$ ； $-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$ ； $-OCOR^{2a}$ ；或 $-OSO_2R^{5a}$

其中：

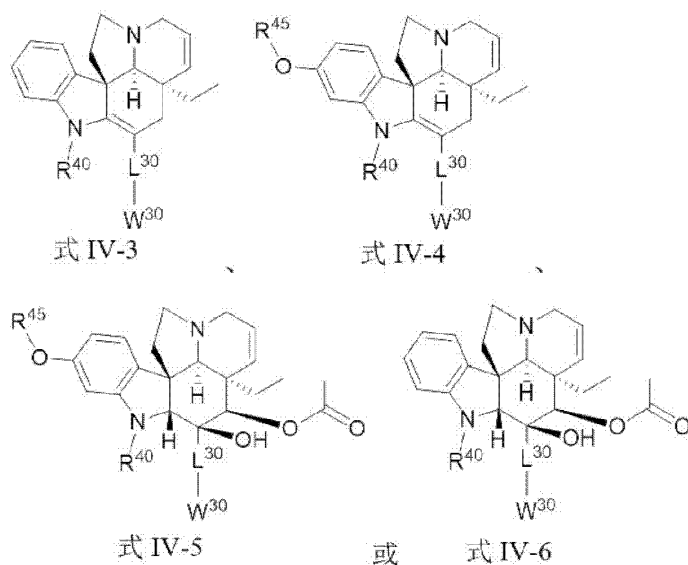
R^1 和 R^{1a} 各自独立地是氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基；

R^3 和 R^4 各自独立地是氢、 $-COR^{2b}$ 、 $-SO_2R^{5b}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基、或任选取代的 4-7 元杂环基，或者 R^3 和 R^4 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基；

R^2 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^5 、 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地是氢、 $-OH$ 、 $-NR^{3c}R^{4c}$ 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；以及

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地是氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基、任选取代的苯基；任选取代的 5 或 6 元杂芳基；或任选取代的 4-7 元杂环基；或 R^{3a} 和 R^{4a} 、 R^{3b} 和 R^{4b} 、 R^{3c} 和 R^{4c} 、 R^{3d} 和 R^{4d} 或者 R^{3e} 和 R^{4e} 与它们所结合的原子一起形成任选取代的 4-7 元杂环基。

在一些实施方案中，式 IV-1 或 IV-2 的化合物具有根据式 IV-3 至 IV-6 之一的式：



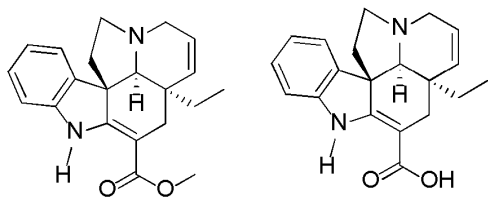
其中 R^{45} 是氢或甲基。

在一些实施方案中，式 IV-1 至 IV-6 中任一个的 R^{40} 可以是氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷酰基。

式 IV-1 至 IV-6 中的 L^{30} 通常是空。然而，在一些实施方案中，式 IV-1 至 IV-6 中的 L^{30} 也可以是 CH_2 。

式 IV-1 至 IV-6 中的 W^{30} 通常是可用于本文的组合物和方法的羧酸衍生物、胺衍生物或醇衍生物。天然存在的喹啉生物碱水甘草碱包含 CO_2Me 基团作为 W^{30} ，而 L^{30} 为空。 CO_2Me 基团可以经由常规转化而转化成对应的酸、酰胺等，或者可以通过重排诸如何提斯（Curtius）重排而还原或转化成胺。在一些实施方案中，式 IV-1 至 IV-6 中的 W^{30} 可以是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OSO_2NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)(O-C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)(O-C_{2-10} \text{ 烯基})$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O(CO)-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-O-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ，其中每个 C_{1-4} 烷基独立地任选被独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 和氟的 1-3 个取代基取代。在一些实施方案中，式 IV-1 至 IV-6 中的 W^{30} 可以是 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-OSO_2NH_2$ 、 $-C(O)-(O-C_8 \text{ 烷基})$ 、 $-COOH$ 或 $-OC(O)NH_2$ 。

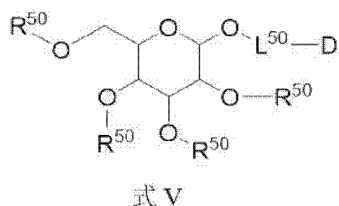
在一些具体实施方案中，化合物可以具有以下结构：



在一些实施方案中，本文的化合物也可以是具有抗菌活性的糖苷，或其药学上可接受的盐或酯。如本文所示，某些糖苷诸如人参皂苷和没食子酸糖苷显示出能有效杀灭诸如巨大芽孢杆

菌的微生物。其他有用的糖苷包括本领域已知具有抗菌活性的那些糖苷中的任一种，其可以例如包括特征在于其相应的苷元为酚类化合物、类黄酮、香豆素、苯甲酸或甾醇的糖苷。通常，糖苷是葡萄糖苷，但是也可以使用其他糖苷。在一些实施方案中，糖苷可以表征为两亲性的，这可以破坏生物膜并赋予糖苷的抗微生物活性。在一些实施方案中，糖苷也可以表征为皂苷，其例如包括可以充当“表面活性剂”并且可以有助于杀灭细菌的多种植物来源的糖苷。

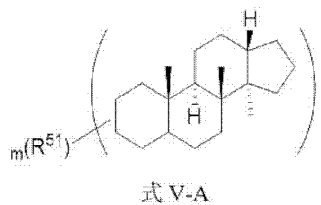
在一些实施方案中，本文的糖苷可以通过式 V 表征：



其中每个 R^{50} 独立地是氢、 $-L^{50}-D$ 、氧保护基或糖残基；

L^{50} 是空或 $-C(O)-$ ；

D 是任选取代的芳基（例如， C_{6-10} 芳基）、任选取代的杂芳基（例如，5 至 14 元杂芳基）、任选取代的包含两个或更多个独立地选自芳基、杂芳基、环烷基和杂环基的稠环（例如，8-14 元，例如，苯并稠合环烷基/杂环基、吡啶并稠合环烷基/杂环基）或具有式 V-A 的类固醇残基：



其中当化合价允许时， $\text{---}O-L^{50}\text{---}$ 可以经由类固醇骨架或任何 R^{51} 基团连接到式 V-A，

其中 R^{51} 在每次出现时独立地是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取地被氧保护基取代的 $-OH$ 、氧代、卤素、任选取代的环烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷氧基、任选取代的氨基基团、任选取代的苯基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂环基，或者两个 R^{51} 基团与它们所结合的原子一起形成任选取代的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环；

m 是 1-8 的整数；以及

其中 $-L^{50}-D$ 在每次出现时独立地选择。

在一些实施方案中，每个 R^{50} 是氢。

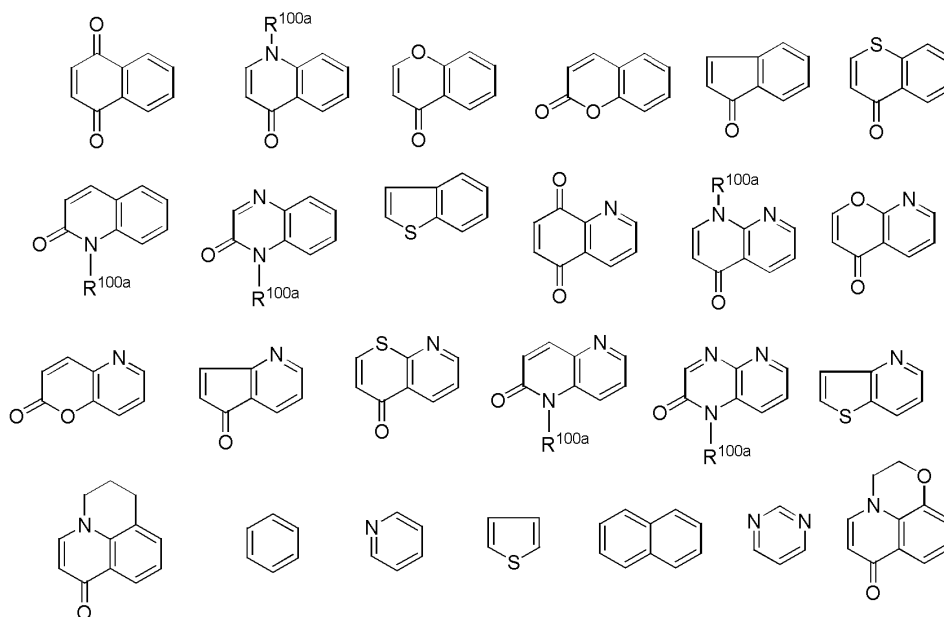
在一些实施方案中，一个至四个 R^{50} 可以是独立地选择的 $-L^{50}-D$ 。当两个或更多个 $-L^{50}-D$ 单元连接到式 V 中的吡喃糖单元时，它们优选地是相同的。在一些实施方案中，一个或多个

(例如, 1 个或 2 个) R^{50} 可以是经由糖苷键连接到式 V 的其余部分的糖残基。在一些实施方案中, 糖残基是葡萄糖残基或鼠李糖残基。

式 V 中的 L^{50} 可以是空或羰基基团即 $-C(O)-$, 这取决于连接基团是来自苯甲酸的酚-OH 或 COOH 基团还是杂芳基对应物。

多种残基可以用作 D, 其通常是来自酚类化合物、香豆素、类黄酮或甾醇的残基, 在一些实施方案中可以在没有糖苷单元的情况下具有抗菌活性。

在一些实施方案中, D 可以是选自以下的任选取代的环:



其中

R^{100a} 是孤对 (当适用时)、氢、氮保护基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 5 或 6 元杂芳基或任选取代的 4-7 元杂环基; 或 R^{100a} 与苯基或吡啶基环形成任选取代的杂环或杂芳基环;

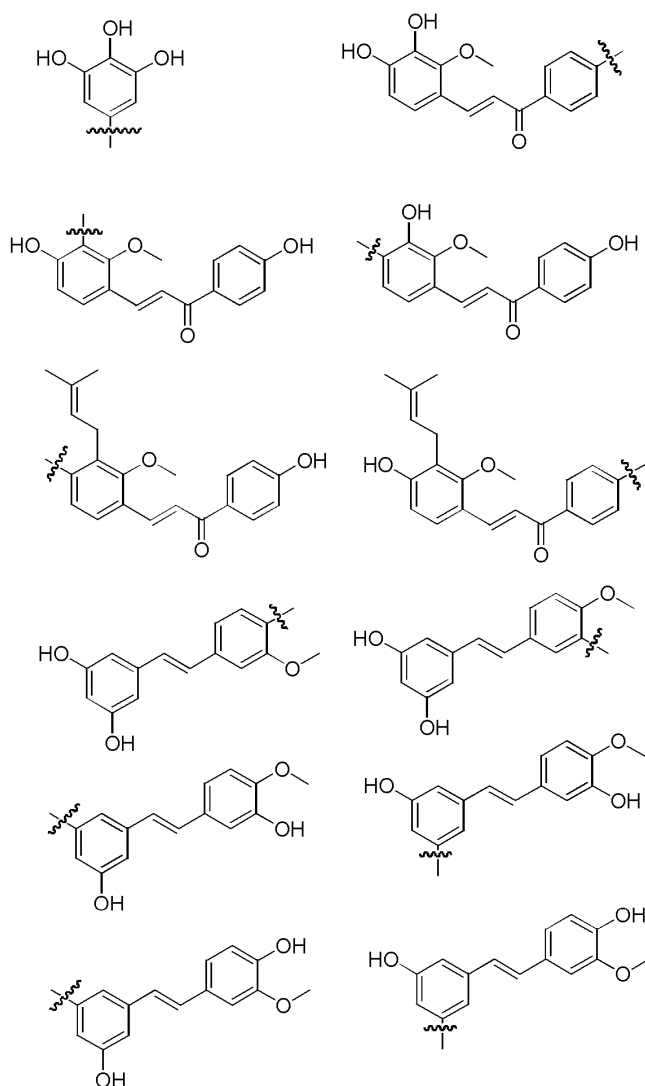
其中 $\text{---}O\text{---}L^{50}\text{---}$ 可以经由任何可用的位置连接到 D, 并且

D 的每个环系任选地被 1-5 (例如, 1、2 或 3) 个取代基取代, 每个取代基独立地选自 -OH; -COOH; $-C(O)(O-C_{1-10} \text{ 烷基})$; $-C(O)(O-C_{2-10} \text{ 烯基})$; $-OC(O)NH_2$; $-OC(O)NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-O(CO)-(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-NH_2$; $-SO_2NH_2$; $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-SO_2NH(C_{1-4} \text{ 烷酰基})$; 卤素; 任选取代的 C_{1-6} 烷基; 任选取代的 C_{2-6} 烯基; 任选取代的 C_{2-6} 炔基; 任选取代的 C_{3-6} 环烷基; 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基; 任选取代的 C_{3-6} 环烷氧基; 任选取代的氨基基团; 任选取代的苯基; 任选取代的 5 或 6 元杂芳基; 或任选取代的 4-7 元杂环基。

在一些实施方案中, 如上所示的 D 的每个环系可以任选地被 1-5 个取代基取代, 每个取代

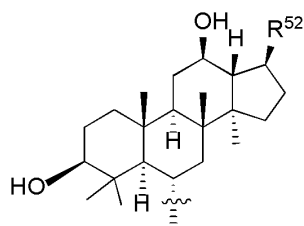
基各自独立地选自 F; Cl; -OH; -COOH; -C(O)(O-C₁₋₁₀ 烷基); -C(O)(O-C₂₋₁₀ 烯基); -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(C₁₋₄ 烷基)-; -O-(CO)-(C₁₋₄ 烷基); -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(C₁₋₄ 烷基); -SO₂NH(C₁₋₄ 烷酰基); 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷基; C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 烯基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₂₋₆ 炔基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基; 任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基和氟的 1-3 个取代基取代的 C₃₋₆ 环烷氧基; 或任选地被独立地选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-OH、-NH₂ 和氟的 1-3 个取代基取代的 C₁₋₄ 烷氧基。

在一些实施方案中, D 可以选自:



其中每个酚 OH 基团任选地经由糖苷键与糖 (诸如葡萄糖) 连接。

在一些实施方案中，D 衍生自甾醇。例如，在一些实施方案中，D 是

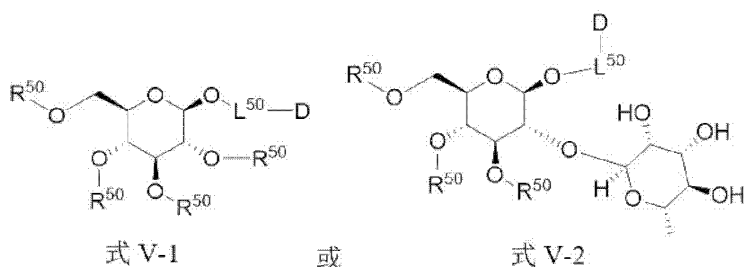


其中 R^{52} 是任选取代的烷基或任选取代的烯基，

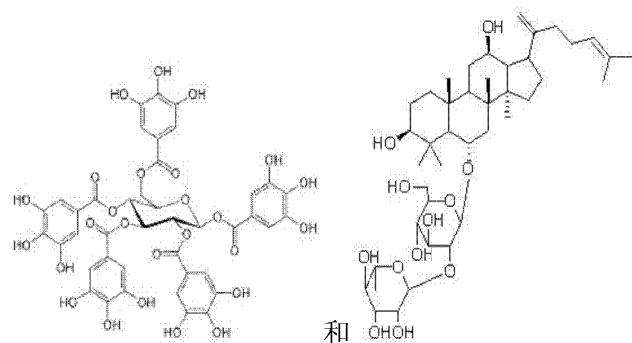
其中 D 中的每个其余的-OH 基团任选地经由糖苷键与糖连接。

优选地， R^{52} 可以是 。

在上文所述的任何实施方案中，糖苷可以具有式 V-1 或 V-2：

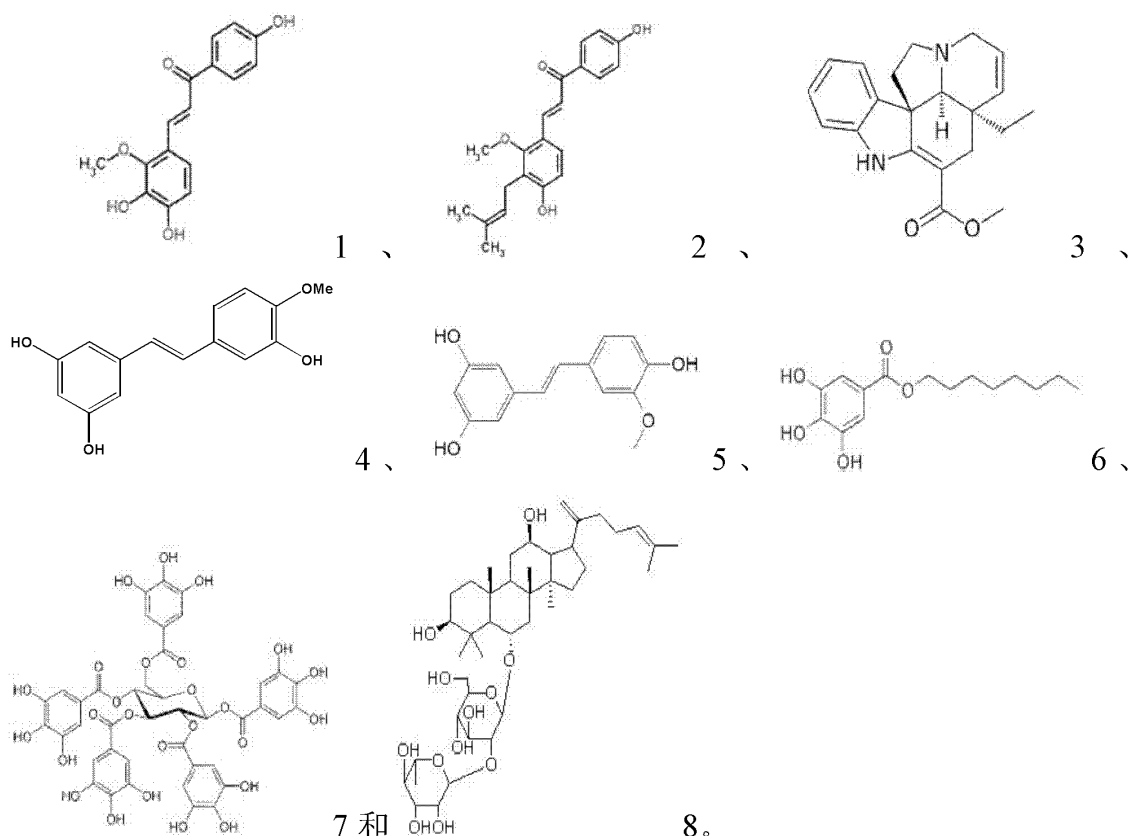


在一些实施方案中，糖苷可以是选自以下的化合物：



在一些实施方案中，本文的化合物可以是选自以下的任一种或多种化合物：苯甲酸，苯甲醇，香豆素类，儿茶酚类，多酚类，查耳酮类（包括甘草查耳酮类）等，芪类诸如白藜芦醇、异白藜芦醇等，酚酸类诸如对羟基苯甲酸、2,4-二羟基苯甲酸、原儿茶酸、没食子酸、香草酸、丁香酸、肉桂酸、香豆酸类、咖啡酸类、阿魏酸类、绿原酸、芥子酸类等，类黄酮诸如儿茶素、柚皮素、槲皮素、芦丁、白杨素等，单宁类诸如鞣花酸，以及其药学上可接受的盐或酯及其糖苷。

在本发明的实施方式中，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为化合物 1-8，具有以下化学结构：



优选的，本发明所述的微生物抑制剂或杀灭剂为天然植物或其提取物，优选的，所述的天然植物选自甘草、白芍、连翘、枳壳、地黄、陈皮、三七、鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草中的一种或两种以上的组合，或上述天然植物提取物或其组合。

在本发明的一个具体实施方式中，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为包含鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草的组合物，优选的，所述的组合物中按照重量分数计，包括鳖甲 5-15 份、红景天 10-30 份、生地 5-15 份、薏仁 5-15 份、白芍 8-20 份、连翘 5-15 份、决明子 5-15 份和甘草 5-15 份，更优选的，所述的组合物包括鳖甲 10 份、红景天 20 份、生地 10 份、薏仁 10 份、白芍 12 份、连翘 10 份、决明子 10 份和甘草 9 份。

优选的，所述的向患者的眼部施用包括向患者眼部的前房中的房水、悬韧带、睫状体、睫状体和睫状肌、后房中的玻璃体液、视网膜、脉络膜、视神经、晶状体或虹膜中施用。

优选的，所述的向患者的胃肠道施用包括向患者的胃、空肠、回肠、盲肠、结肠或直肠中施用。

本发明还一个方案提供了微生物抑制剂或杀灭剂在制备治疗视网膜变性的药物中的应用。

优选的,所述的视网膜变性为进行性视网膜变性;更优选的,所述的视网膜变性为遗传性视网膜变性;更优选的,遗传性视网膜变性包括先天性黑蒙(LCA)、色素性视网膜炎(RP)、早发性视杆-视锥细胞营养不良、视杆-视杆营养不良、先天性静止性夜盲和色盲和Stargardt病。

优选的,所述微生物为细菌、古细菌、原生生物、真菌或病毒中的一种或两种以上的组合。所述微生物为细菌,所述细菌选自:*Anearostipes*、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、巨单胞菌(*Megamonas*)、亚硝基单胞菌(*Nitrosomonas*)、颤螺旋菌(*Oscillibacter*)、塔特姆菌(*Tatumella*)、硫杆菌(*Thiobacillus*)、梭菌属(*Clostridium*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、链球菌属(*Streptococcus*)、曼氏杆菌属(*Mannheimia*)、纤维杆菌属(*Fibrobacter*)、普氏菌属(*Prevotella*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)、放线菌属(*Actinomyces*)、薄层菌属(*Hymenobacter*)、埃希氏杆菌属(*Escherichia*)、泰氏菌属(*Tissierella*)、克雷白氏杆菌属(*Klebsiella*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、固氮螺菌属(*Azospira*)、海水菌属(*Aquimarina*)、无色菌属(*Achromobacter*)、嗜酸硫杆菌属(*Acidithiobacillus*)、伯克霍尔德菌属(*Burkholderia*)、海杆菌属(*Marinobacter*)、密螺旋体属(*Treponema*)、孢囊放线菌属(*Actinosporangium*)、弧菌属(*Vibrio*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter*)、志贺氏杆菌(*Shigella*)、弗兰克氏菌属(*Frankia*)、链霉菌属厌氧原体属(*Anaeroplasm*)、粪球菌属(*Coprococcus*)中的一种或两种以上。更优选的,所述细菌选自:*Anearostipes*、*Bifidobacterium pseudocatenulatum*、*Nitrosomonas* sp. Is79A3、*Oscillibacter valericigenes*、*Tatumella* sp. TA1、*Megamonas* sp. *uniformis*、*Thiobacillus denitrificans*、*Akkermansia muciniphila*。

优选的,所述的微生物抑制剂或杀灭剂包含化合物、多肽、多核苷酸、天然植物或天然植物提取物。

更优选的,所述的微生物抑制剂或杀灭剂为抗生素,例如所述的抗生素为 β -内酰胺类抗生素;氨基糖苷类抗生素;四环素类抗生素;氯霉素类抗生素;大环内脂类抗生素;糖肽类抗生素;喹诺酮类抗生素;硝基咪唑类抗生素;利福霉素类抗生素;棘白菌素类抗生素;多烯类抗生素;嘧啶类抗生素;烯丙胺类抗生素;氮唑类抗生素;其它抗生素中的一种或者两种以上。

例如,在一些实施方案中,抗生素可以包括以下一种或多种: β -内酰胺类抗生素,包括青霉素类(例如青霉素V)、阿莫西林、氨苄西林、巴坎西林、羧苄西林、氯唑西林、双氯西林、氟氯西林、美洛西林、萘夫西林、苯唑西林、青霉素G、哌拉西林、匹氨西林、匹美西林、替卡西林,头孢菌素类如头孢乙腈、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢甘氨酸、头孢洛宁、头孢噻啶、头孢噻吩、头孢匹林、头孢曲唑、头孢氮氟、头孢西酮、头孢唑啉、头孢拉定、头孢沙定、头孢替唑、头孢克洛、头孢孟多、头孢美唑、头孢尼西、头孢替坦、头孢西丁、头孢丙烯、头孢呋辛、头孢唑肟、头孢卡品、头孢达肟、头孢地尼、头孢托仑、头孢他美、头孢克肟、头孢甲肟、头孢地嗪、头孢噻肟、头孢咪唑、头孢泊肟、头孢特仑、头孢布烯、头孢噻吩、头孢噻

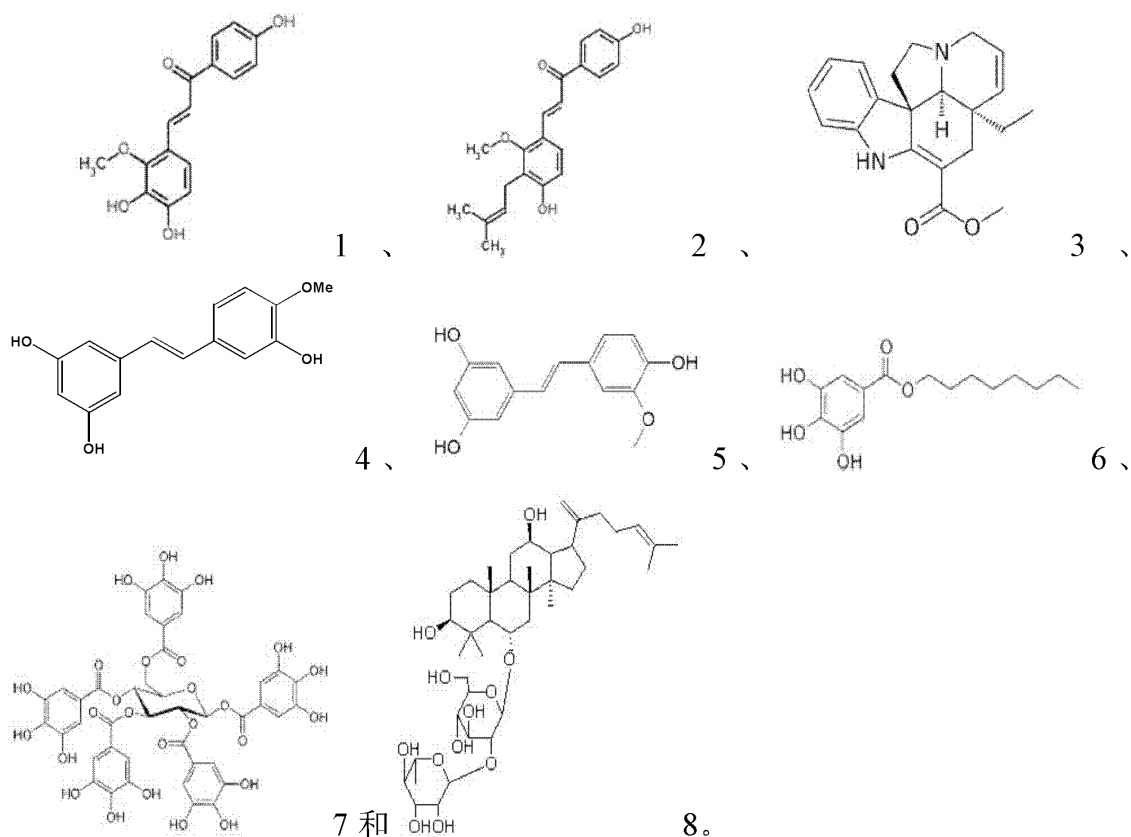
林、头孢唑肟、头孢曲松、头孢哌酮、头孢他啶、头孢克肟、头孢吡肟、头孢瑞南、头孢噻利、头孢唑兰、头孢匹罗、头孢喹肟、头孢吡普、头孢洛林、头孢氯噻、头孢洛仑、头孢派罗、头孢卡奈、头孢屈洛、头孢吡酮、头孢三唑、头孢维曲、头孢马替林（cefmatilen）、头孢氯铵（cefmeplidum）、头孢维星、头孢噻唑、头孢罗替、头孢舒米、头孢呋汀、头孢噻氧，噻烯霉素类，单内酰胺类， β -内酰胺酶抑制剂，甲氧西林类；氨基糖苷类抗生素，包括链霉素、庆大霉素、卡那霉素（例如，卡那霉素 A）、妥布霉素、阿米卡星、新霉素（例如，新霉素 B、新霉素 C、新霉素 E）、核糖霉素、小诺霉素、阿奇霉素、地贝卡星、西索米星、奈替米星、巴龙霉素、短霉素等；四环素类抗生素，包括四环素、氧四环素、金霉素和强力霉素等；氯霉素类抗生素，包括氯霉素、甲砒霉素等；大环内酯类抗生素，包括红霉素、白霉素、无味红霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素、交沙霉素、阿奇霉素、克拉霉素、地红霉素、罗红霉素、泰利霉素等；糖肽类抗生素，包括万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁等；喹诺酮类抗生素，包括诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、培氟沙星、加替沙星、依诺沙星、洛美沙星、萘啶酮酸、左氧氟沙星、莫西沙星、贝西沙星；硝基咪唑类抗生素，包括甲硝唑、替硝唑、奥硝唑等；利福霉素类抗生素，包括利福平；棘白菌素类抗生素；多烯类抗生素；噻唑类抗生素；烯丙胺类抗生素；氮唑类抗生素；其他抗生素：磷霉素、卷曲霉素、环丝氨酸、林可霉素、克林霉素、丝裂霉素、放线菌素 D、博来霉素、阿霉素、异烟肼、吡嗪酰胺、环孢霉素、多粘菌素 B 组合诸如多粘菌素 B/甲氧苄啶、多粘菌素 B/杆菌肽、多粘菌素 B/新霉素/短杆菌肽等。

在一些实施方案中，抗生素可以选自阿米卡星、阿莫西林、氨苄西林、肿凡纳明、阿奇霉素、阿洛西林、氨曲南、杆菌肽、卷曲霉素、羧苄青霉素、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢氨苄、头孢噻吩、头孢孟多、头孢唑啉、头孢地尼、头孢托仑、头孢克肟、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢西丁、头孢泊肟、头孢丙烯、头孢他啶、头孢布烯、头孢唑肟、头孢曲松、头孢呋辛、氯霉素、西司他丁、克拉霉素、克拉维酸、克林霉素、氯法齐明、氯唑西林、粘菌素、环丝氨酸、达福普汀、氨苯砒、达托霉素、双氯西林、地红霉素、多利培南、强力霉素、红霉素、乙胺丁醇、乙硫异烟胺、氟氯西林、磷霉素、呋喃唑酮、夫西地酸、庆大霉素、亚胺培南、异烟肼、卡那霉素、林可霉素、利奈唑胺、氯拉卡比、磺胺米隆、美罗培南、甲氧西林、甲硝唑、美洛西林、米诺环素、莫匹罗星、萘夫西林、新霉素、奈替米星、呋喃妥因、苯唑西林、氧四环素、巴龙霉素、青霉素 G、青霉素 V、哌拉西林、平板霉素、多粘菌素 B、吡嗪酰胺、奎奴普丁、雷帕霉素、利福布汀、利福平（Rifampicin）、利福霉素（Rifampin）、利福喷丁、利福昔明、罗红霉素、磺胺嘧啶银、壮观霉素、链霉素、舒巴坦、磺胺醋酰、磺胺嘧啶、磺胺甲二唑、磺胺甲噁唑、磺胺二甲异噁唑、柳氮磺吡啶、磺胺异噁唑、他唑巴坦、替考拉宁、替拉万星（Telavancin）、替利霉素、替莫西林、四环素、甲砒霉素、替卡西林、替加环素、替硝唑、妥布霉素、甲氧苄啶、醋竹桃霉素、万古霉素、依诺沙星、洛美沙星、萘啶酮酸、环丙沙星、

左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、头孢替坦、头孢尼西、头孢拉定、头孢匹林、头孢噻吩、头孢美唑、头孢噻肟、拉氧头孢、头孢吡肟、头孢洛林酯、头孢吡普、达巴万星、地美环素、美他环素、厄他培南、非达霉素、格尔德霉素、除莠霉素、泼斯唑来（Posizolid）、雷得唑来（Radezolid）、特地佐利（Torezolid）、奥利万星（Oritavancin）、螺旋霉素、磺胺二甲嘧啶、磺酰氨基柯衣定（Sulfonamidochrysoidine）、吉米沙星、那氟沙星、曲伐沙星、格雷沙星、司帕沙星、替马沙星、泰斯巴汀（Teixobactin）、美拉希汀（Malacidins）以及它们的组合。

优选的，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为式 I（例如，式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5）、式 II（例如，式 II-1、式 II-2、式 II-3、式 II-4、式 II-5、式 II-6、式 II-7、式 II-8、式 II-9、式 II-10）、式 III（例如，式 III-1、式 III-2、式 III-3）、式 IV-1 或 IV-2（例如，式 IV-3、式 IV-4、式 IV-5、式 IV-6）的化合物，糖苷（例如，式 V），或其药学上可接受的盐或酯，其中所述糖苷的苷元是酚类化合物、类黄酮、香豆素、苯甲酸或甾醇，其中所述式 I、II、III、IV-1、IV-2、V 及其子式如前述所定义。

在本发明的具体实施方式中，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为化合物 1-8，具有以下化学结构：



优选的，本发明所述的微生物抑制剂或杀灭剂为天然植物或其提取物，优选的，所述的天然植物选自甘草、白芍、连翘、枳壳、地黄、陈皮、三七、鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草中的一种或两种以上的组合，或上述天然植物提取物或其组合。

在本发明的一个具体实施方式中，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为包含鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草的组合物，优选的，所述的组合物中按照重量分数计，包括鳖甲 5-15 份、红景天 10-30 份、生地 5-15 份、薏仁 5-15 份、白芍 8-20 份、连翘 5-15 份、决明子 5-15 份和甘草 5-15 份，更优选的，所述的组合物包括鳖甲 10 份、红景天 20 份、生地 10 份、薏仁 10 份、白芍 12 份、连翘 10 份、决明子 10 份和甘草 9 份。

优选的，所述药物为眼部给药制剂或胃肠道给药制剂。更优选的，所述的眼部给药制剂为滴眼剂、眼膏剂、眼用凝胶剂、眼用膜剂、洗眼剂、眼内注射剂。更优选的，所述的胃肠道给药制剂为片剂(包括糖衣片剂、膜包衣片剂、舌下片剂、口腔崩解片、口腔片剂等等)、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂(包括软胶囊、微胶囊)、锭剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、控制释放制剂(例如，瞬时释放制剂、缓释制剂、缓释微囊)、气雾剂、膜剂(例如，口服崩解膜剂、口腔粘膜-粘附膜剂)。

具体地，上述药学上可接受的辅料可以包括甜味剂(具体如，蔗糖、木糖醇、低聚果糖、甜蜜素、甜菊糖、阿斯巴甜等)、芳香剂(如香料、香精等)、胶浆剂(具体如，海藻酸钠、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等)、澄清剂(具体如，壳聚糖、明胶等)、防腐剂(具体如，苯甲酸及其盐、山梨酸及其盐、尼泊金类系列等)、崩解剂(具体如，低取代羟丙基纤维素、交聚维酮、羧基乙酸淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉等)、粘结剂(具体如，羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、聚维酮、共聚维酮、预胶凝淀粉等)、润滑剂(具体如，硬脂酸、硬脂酸镁、富马酰硬脂酸钠等)、润湿剂(具体如，聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、泊洛沙姆、聚氧乙烯蓖麻油衍生物等)、悬浮剂(具体如，羟丙甲纤维素、羟丙基纤维素、聚维酮、共聚维酮、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素等)、稳定剂(具体如，柠檬酸、富马酸、琥珀酸等)、填充剂(具体如，淀粉、蔗糖、乳糖、微晶纤维素等)、粘合剂(具体如，纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯吡咯烷酮等)等中的一种或多种。本发明还提供一种建立眼部疾病模型的方法，所述方法包括让眼部疾病模型感染微生物。

优选的，所述的感染包括直接与微生物接触或者间接与微生物接触。在一个具体实施方式中，是通过将非人动物饲养于 SPF 环境中获得眼部感染了微生物的眼部疾病模型。

优选的，所述的微生物来自同一个体的肠道细菌或者与该个体的肠道细菌相同。

优选的，所述的眼部疾病包含视网膜变性；更优选的，所述的视网膜变性为进行性视网膜变性。

优选的，所述的视网膜变性为遗传性视网膜变性（IRD）。

优选的，所述的眼部疾病包含 LCA、RP、arRP、EORD、EORP、PPRPE、rettelangiectasia 和/或 choroideremia like fundus。

优选的，所述的眼部疾病包含眼部炎症，例如葡萄膜炎、青光眼、和年龄相关的黄斑变性（AMD）、玻璃体炎，脉络膜炎、视网膜炎，视网膜血管炎，视神经炎，还有葡萄膜炎、白塞病、伏格特-小柳-原田综合征、葡萄膜炎、视网膜病变、交感性眼炎、白内障、结膜炎、青光眼等。

优选的，所述的模型是非人动物，优选猴、犬、黑猩猩、大鼠、小鼠。

优选的，所述的模型载体是细胞、组织或器官，所述的细胞、组织或器官来源于人或非人动物。

优选的，所述的细胞为原代细胞或细胞系。

优选的，所述的组织为眼部组织，所述的器官为眼部器官。

优选的，所述的组织或器官为再生组织或器官。

优选的，所述的模型存在基因的致病突变。

优选的，所述的发生了致病突变的基因为与维持视网膜屏障结构有关的基因，所述的视网膜屏障为外血-视网膜屏障和/或内血-视网膜屏障。

优选的，所述的模型或模型载体中存在致病的眼部疾病相关基因的突变，所述的发生了致病的眼部基因突变的基因选自以下一个或两个以上基因的组合：ABCA4、ABCC6、ABCC9、ACBD5、ACO2、ACO2、ACTG1、ADGRV1、AHI1、AIPL1、ALMS1、AMY2B、APC、ARFGEF1、ARL13B、ARL13B、ARL6、ARMC9、ATOH7、B9D1、BAG3、BBS1、BBS1、BBS2、BBS5、BEST1、C2CD3、CA4、CABP4、CACNA1F、CBS、CC2D2A、CDH23、CDH23、CDHR1、CEMIP2、CEP104、CEP250、CEP290、CEP290、CEP41、CEP78、CERKL、CFAP410、CFAP418、CHM、CLCC1、CLCN7、CLN3、CLN5、CLN8、CLRN1、CLRN1、CNGA1、CNGA1、CNGA3、CNGB1、CNGB3、CNNM4、COL11A1、COL11A2、COL18A1、COL2A1、COL4A1、COL9A1、COL9A2、CP、CP、CPLANE1、CRB1、ERCC4、CSPP1、CTNNA1、CYP4V2、DHDDS、DYNC2H1、DYNC2I1、DYNC2I2、ENPP1、ERCC4、EVC2、EYS、EYS、F5、FAM161A、FBN1、FKRP、FKTN、FLG、FLVCR1、FOX E3、FUZ、GLB1、GMPPB、GNAT1、GRK1、GRM6、GUCA1A、GUCA1B、GUCY2D、HADHA、HGSNAT、HPS3、HPS5、IDH3B、IFT122、IFT140、IFT140、IFT43、IFT52、IFT74、IFT80、IFT80、IFT81、IFT88、IKBKKG、IMPDH1、IMPG2、INPP5E、INTU、IQCB1、IQCE、IREB2、KCNJ13、KCNQ1、KCNV2、KIAA0586、KIAA0753、KIF7、KIZ、KIZ-AS1、KLHL7、KRIT1、LBR、LCA5、LOC101927157、

LOC111365204、LRP2、LRP5、MAK、MAPKAPK3、MATK、MCOLN1、MERTK、MKS1、MPDZ、MT-ATP6、MT-CO3、MT-TE、MT-TL1、MTHFR、MUTYH、MYO7A、MYO7A、NMNAT1、NPHP1、NR2E3、OCA2、OTX2、PANK2、PAX6、PCARE、PCDH15、PDE6A、PDE6B、PDE6B、PDE6D、PEX1、PEX1、PEX12、PEX26、PEX6、PHF3、PITPNM3、PKD2、PLA2G5、POC5、POMT1、PRCD、PRDM13、PROM1、PRPF3、PRPF31、PRPF8、PRPH2、RAD51C、RBP3、RBP4、RD3、RDH12、RDH5、RGR、RGR、RHO、RIMS1、RLBP1、ROM1、RP1、RP1L1、RP2、RPE65、RPE65、RPGR、RPGRIP1、RPGRIP1L、RS1、SACS、SAG、SCAPER、SDCCAG8、SIX6、SLC19A1、SLC22A5、SLC26A4、SLC2A9、SLTM、SNRNP200、SPAG17、SPATA7、SPG11、TFAP2A、TGFB2、TGFB2、TMEM107、TMEM237、TMEM67、TOGARAM1、TOPORS、TPP1、TRAF3IP1、TREX1、TRIM59-IFT80、TSPAN12、TTC21B、TTC21B、TTC8、TULP1、USH1C、USH2A、USH2A、USH2A、USH2A、USH2A-AS1、VAC14、VCAN、VCAN、VCAN-AS1、VHL、VPS13B、WDR19、WDR19、WDR35、WDR73、YARS1、ZFYVE26、ZFYVE26、ZNF408。

在一个具体实施方式中，所述的模型或模型载体发生了致病突变的眼部疾病相关的基因中包含 CRB1 基因。

优选的，所述的模型或模型载体的 CRB1 基因的突变包含如下的一种或两种以上的突变：c.107C>G、c.111delT、c.135C>G、c.257_258dupTG、c.258C>T、c.428_432delGATTC、c.430T>G、c.470G>C、c.481dupG、c.482C>T、c.584G>T、c.613_619del、c.717_718insG、c.750T>G、c.915T>A、c.929G>A、c.936T>G、c.998G>A、c.1084C>T、c.1125C>G、c.1148G>A、c.1208C>G、c.1269C>A、c.1298A>G、c.1313G>A、c.1438T>C、c.1438T>G、c.1576C>T、c.1604T>C、c.1690G>T、c.1733T>A、c.1750G>T、c.1760G>A、c.1834T>C、c.1963delC、c.2025G>T、c.2042G>A、c.2128G>C、c.2129C>T、c.2185_2186insAlu、c.2219C>T、c.2222T>C、c.2234C>T、c.2245_2247del 3bp (TCA)、c.2258T>C、c.2290C>T、c.2365_2367del AAT, in frame deletion、c.2401A>T、c.2438_2439ins>100A、c.2441_2442del、c.2465G>A、c.2479G>T、c.2506C>A、c.2509G>C、c.2536G>A、c.2548_2551delGGCT、c.2548G>A、c.2555T>C、c.2611_2613insT、c.2671T>G、c.2676delG、c.2681A>G、c.2688T>A、c.2816G>A、c.2843G>A、c.2853dupT、c.2884_2886delTTA、c.2957A>T、c.2966T>C、c.2983G>T、c.3002A>T、c.3008T>C、c.3035T>C、c.3037C>T、c.3074G>A、c.3074G>T、c.3122T>C、c.3212T>C、c.3296C>A、c.3299T>C、c.3299T>G、c.3307G>A/C、c.3320T>C、c.3320T>G、c.3331G>T、c.3343_3352del、c.3347delT、c.3343_3352del、c.3347delT、c.3427delT、c.3482A>G、c.3493T>C、c.3655T>G、c.3541T>C、c.3542dupG、c.3593A>G、c.3613G>A、c.3653G>T、c.3659_3660delinsA、c.3664C>T、c.3668G>C、c.3676G>T、c.3713_3716dup、c.3879G>A、c.3914C>T、c.3949A>C、c.3961T>A、c.3988delG、c.3988G>T、c.3995G>T、c.3996C>A、c.3997G>T、c.4094C>A、c.4121_4130del、c.4142C>T、c.4148G>A、c.2128+2T>G、c.2842+5G>A、c.3878+1G>T、c.4005+1G>A、c.4005+2T>G、c.4006-2A>G、c.4006-1G>T、c.619G>A、c.614T>C、c.1472A>T、c.1903T>C、c.2809G>A、

c.3103C>T、c.4082G>A、c.4060G>A、c.866C>T、c.1463T>C、c.2035C>G、c.2306_2307GC>AG、c.2306G>A、c.2714G>A、c.2875G>A、c.3992G>A。

进一步优选的，所述的模型或模型载体的 CRB1 基因的突变包含如下的一种或两种以上的突变：c.4006-1G>T、c.3686G>C、(p.Cys1229Ser)、c.2842+1delinsAA、c.4060G>A、(p.Ala1354Thr)、c.3991C>T、(p.Arg1331Cys)、c.3014A>T、(p.Asp1005Val)、c.4005+1G>A、c.2680_2684del、(p.Asn894fs)、c.1733T>A、(p.Val578Glu)、c.455G>A、(p.Cys152Tyr)、c.3462_3463del、(p.Cys1154_Glu1155delinsTer)、c.3037C>T、(p.Gln1013Ter)、c.2673C>A、(p.Cys891Ter)、c.2230C>T、(p.Arg744Ter)、c.3676G>T、(p.Gly1226Ter)、c.2842+5G>A、c.2842T>C、(p.Cys948Arg)、c.3988del、(p.Glu1330fs)、c.2506C>A、(p.Pro836Thr)、c.2291G>A、(p.Arg764His)、c.1576C>T、(p.Arg526Ter)、c.613_619del、(p.Ile205fs)、c.3320T>C、(p.Leu1107Pro)、c.2688T>A、(p.Cys896Ter)、c.2555T>C、(p.Ile852Thr)、c.2222T>C、(p.Met741Thr)、c.1148G>A、(p.Cys383Tyr)、c.2843G>A、(p.Cys948Tyr)、c.4121_4130del、(p.Ala1374fs)、c.3307G>A、(p.Gly1103Arg)、c.484G>A、(p.Val162Met)、c.2401A>T、(p.Lys801Ter)、c.2234C>T、(p.Thr745Met)、c.2290C>T、(p.Arg764Cys)、c.3122T>C、(p.Met1041Thr)。

优选的，所述的模型或模型载体的 CRB1 基因的突变为 Rd8 突变。

优选的，所述的突变为纯和突变或杂合突变。

优选的，所述的模型或模型载体体内先天存在如前所述的基因的突变或者所述的突变是由于基因重组操作而后天携带的。

优选的，所述的模型或模型载体体内存在人源化 CRB1 基因或人 CRB1 基因，其内源 CRB1 基因缺失或不表达。

优选的，所述的非人动物具有结肠上皮屏障缺陷和/或相关的结肠壁炎症。

在一个具体实施例中，所述的模型体内 Occludin 蛋白的显著缺失，在一个具体实施例中，所述的模型体内 Occludin 蛋白显著缺失和 Claudin1 表达不明显。

所述微生物为细菌、古细菌、原生物、真菌或病毒中的一种或两种以上的组合，优选的，所述微生物为细菌，所述细菌选自：*Anearostipes*、双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、巨单胞菌 (*Megamonas*)、亚硝基单胞菌 (*Nitrosomonas*)、颤螺旋菌 (*Oscillibacter*)、塔特姆菌 (*Tatumella*)、硫杆菌 (*Thiobacillus*)、梭菌属 (*Clostridium*)、不动杆菌属 (*Acinetobacter*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、曼氏杆菌属 (*Mannheimia*)、纤维杆菌属 (*Fibrobacter*)、普氏菌属 (*Prevotella*)、弯曲杆菌属 (*Campylobacter*)、放线菌属 (*Actinomyces*)、薄层菌属 (*Hymenobacter*)、埃希氏杆菌属 (*Escherichia*)、泰氏菌属 (*Tissierella*)、克雷白氏杆菌属 (*Klebsiella*)、卟啉单胞菌属 (*Porphyromonas*)、固氮螺菌属 (*Azospira*)、海水菌属 (*Aquimarina*)、无色菌属 (*Achromobacter*)、嗜酸硫杆菌属 (*Acidithiobacillus*)、伯克霍尔德菌属 (*Burkholderia*)、海杆菌属 (*Marinobacter*)、密螺旋体属 (*Treponema*)、孢囊放线菌属 (*Actinosporangium*)、

弧菌属 (*Vibrio*)、瘤胃球菌属 (*Ruminococcus*)、甲烷短杆菌 (*Methanobrevibacter*)、志贺氏杆菌 (*Shigella*)、弗兰克氏菌属 (*Frankia*)、链霉菌属厌氧原体属 (*Anaeroplasm*)、粪球菌属 (*Coprococcus*) 中的一种或两种以上。

具体的, 所述细菌选自: *Aneorostipes hadrus*、*Bifidobacterium pseudocatenulatum*、*Nitrosomonas* sp.Is79A3、*Oscillibacter valericigenes*、*Tatumella* sp.TA1、*Megamonas funiformis*、*Thiobacillus denitrificans*、破伤风梭菌、产气荚膜梭菌、肉毒梭菌、醋酸钙不动杆菌、鲁菲不动杆菌、鲍曼不动杆菌、溶血不动杆菌、琼氏不动杆菌、约翰逊不动杆菌、化脓性链球菌、溶血性链球菌、产琥珀酸丝状杆菌、肠道丝状杆菌、非解糖卟啉单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、牙龈卟啉单胞菌、空肠弯曲菌、结肠弯曲菌、海鸟弯曲菌、乌普萨拉弯曲菌、简明弯曲菌、胎儿弯曲菌、衣氏放线菌、奈氏放线菌、溶齿放线菌、粘稠放线菌、纽氏放线菌、大肠埃希菌、蟑螂埃希菌、弗格森埃希菌、赫尔曼埃希菌、伤口埃希菌、极尖泰氏菌、肺炎克雷伯氏菌、臭鼻克雷伯氏菌、巴西固氮螺菌、无色杆菌、脱氮硫杆菌、氧化亚铁硫杆菌、氧化硫硫杆菌、那不勒斯硫杆菌、伯克霍尔德菌、海洋分枝杆菌、苍白密螺旋体、猪痢疾密螺旋体、梅氏弧菌、白色瘤胃球菌、生黄瘤胃球菌、瘤胃甲烷短杆菌、痢疾志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌、宋内志贺菌、弗兰克氏菌、规则粪球菌、白色链霉菌、门多萨假单胞菌、栖息微球菌、脂环素反硝化菌、氧化木糖无色杆菌、鞘脂单胞杆菌、脓肿分枝杆菌、金黄节杆菌、普氏菌、草木樨中华根瘤菌、酸性酵母、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、恶臭假单胞菌、嗜麦芽寡养单胞菌、蜡状芽孢杆菌、巨大芽孢杆菌、罗氏乳酸杆菌、阴道嗜血杆菌、蜜蜂屎肠球菌、正哈氏嗜纤维菌、地衣芽孢杆菌、白叶枯菌、鲍曼不动杆菌、醋酸钙不动杆菌、鞣丸酮丛毛单胞菌、堪萨斯分枝杆菌、斯润金芽孢杆菌、柯氏柠檬酸杆菌、发酵成对杆菌、粘质沙雷氏菌、维氏鞘氨醇单胞菌、肺炎克雷伯菌、荧光假单胞菌、皮氏罗尔斯顿菌、卷曲乳杆菌、伯克霍尔德菌、德氏乳杆菌、*Meiothermus silvanus*(D)、大肠杆菌、藤黄微球菌、枯草芽孢杆菌、粘金色棒状杆菌、大芬戈尔德菌中的一种或两种以上。

优选的, 所述的感染方法包含是让微生物与模型载体待感染的部位直接接触或间接接触, 所述的间接接触是指所述的微生物和待感染的部位之间存在血视网膜屏障, 优选的, 为外血-视网膜屏障或内血-视网膜屏障。

在一个具体实施方式中, 所述的感染方法包含通过外周血使肠道细菌感染眼部。具体的, 非人动物模型的肠上皮屏障收到显著损伤, 致使肠道细菌进入外周血。在一个模型体内, 视网膜屏障也收到了显著受损, 使得进入外周血的肠道细菌感染视网膜; 在一个具体实施方式中, 所述的非人动物模型发生了 *CRB1* 基因的突变; 在一个具体实施方式中, 所述的 *CRB1* 基因的突变是 Rd8 突变。

进一步, 本发明提供一种制备眼部炎症模型的方法, 所述的方法模型为非人动物感染微生物

物。

优选的，所述的眼部炎症是由肠道菌群或与肠道菌群相同的菌群引起的。

所述的非人动物为如前所述的动物。

所述的微生物为如前所述的微生物。

进一步，本发明提供一种制备视网膜变性疾病模型的方法，所述的方法包括使患有视网膜变性的非人动物感染微生物。

优选的，所述的眼部炎症视网膜变性疾病为如前所述的视网膜疾病。

所述的非人动物为如前所述的动物。

所述的微生物为如前所述的微生物。

进一步，本发明提供一种有眼部炎症的模型载体，所述的眼部炎症是由微生物感染引起的。

优选的，所述的微生物来自同一个体的肠道细菌或者与该个体的肠道细菌相同。

优选的，所述的眼部疾病包含视网膜变性；更优选的，所述的视网膜变性为进行性视网膜变性。

优选的，所述的视网膜变性为遗传性视网膜变性（IRD）。

优选的，所述的视网膜变性是模型动物自身的疾病或者是由于基因操作使模型动物患视网膜变性。

优选的，所述的眼部疾病包含 LCA、RP、arRP、EORD、EORP、PPRPE、rettelangiectasia 和/或 choroideremia like fundus。

优选的，所述的眼部疾病包含眼部炎症，例如葡萄膜炎、青光眼、和年龄相关的黄斑变性（AMD）、玻璃体炎，脉络膜炎、视网膜炎，视网膜血管炎，视神经炎，还有葡萄膜炎、白塞病、伏格特-小柳-原田综合征、葡萄膜炎、视网膜病变、交感性眼炎、白内障、结膜炎、青光眼等。

优选的，所述的模型是非人动物，优选猴、犬、黑猩猩、大鼠、小鼠。

优选的，所述的模型载体是细胞、组织或器官，所述的细胞、组织或器官来源于人或非人动物。

优选的，所述的细胞为原代细胞或细胞系。

优选的，所述的组织为眼部组织，所述的器官为眼部器官。

优选的，所述的组织或器官为再生组织或器官。

优选的，所述的模型存在基因的致病突变。

优选的，所述的发生了致病突变的基因为与维持视网膜屏障结构有关的基因，所述的视网膜屏障为外血-视网膜屏障和/或内血-视网膜屏障。

优选的，所述的模型载体中有以下一个或两个以上基因发生了突变：ABCA4、ABCC6、

ABCC9、ACBD5、ACO2、ACO2、ACTG1、ADGRV1、AHI1、AIPL1、ALMS1、AMY2B、APC、ARFGEF1、ARL13B、ARL13B、ARL6、ARMC9、ATOH7、B9D1、BAG3、BBS1、BBS1、BBS2、BBS5、BEST1、C2CD3、CA4、CABP4、CACNA1F、CBS、CC2D2A、CDH23、CDH23、CDHR1、CEMIP2、CEP104、CEP250、CEP290、CEP290、CEP41、CEP78、CERKL、CFAP410、CFAP418、CHM、CLCC1、CLCN7、CLN3、CLN5、CLN8、CLRN1、CLRN1、CNGA1、CNGA1、CNGA3、CNGB1、CNGB3、CNNM4、COL11A1、COL11A2、COL18A1、COL2A1、COL4A1、COL9A1、COL9A2、CP、CP、CPLANE1、CRB1、ERCC4、CSPP1、CTNNA1、CYP4V2、DHDDS、DYNC2H1、DYNC2I1、DYNC2I2、ENPP1、ERCC4、EVC2、EYS、EYS、F5、FAM161A、FBN1、FKRP、FKTN、FLG、FLVCR1、FOX E3、FUZ、GLB1、GMPPB、GNAT1、GRK1、GRM6、GUCA1A、GUCA1B、GUCY2D、HADHA、HGSNAT、HPS3、HPS5、IDH3B、IFT122、IFT140、IFT140、IFT43、IFT52、IFT74、IFT80、IFT80、IFT81、IFT88、IKBK G、IMPDH1、IMPG2、INPP5E、INTU、IQCB1、IQCE、IREB2、KCNJ13、KCNQ1、KCNV2、KIAA0586、KIAA0753、KIF7、KIZ、KIZ-AS1、KLHL7、KRIT1、LBR、LCA5、LOC101927157、LOC111365204、LRP2、LRP5、MAK、MAPKAPK3、MATK、MCOLN1、MERTK、MKS1、MPDZ、MT-ATP6、MT-CO3、MT-TE、MT-TL1、MTHFR、MUTYH、MYO7A、MYO7A、NMNAT1、NPHP1、NR2E3、OCA2、OTX2、PANK2、PAX6、PCARE、PCDH15、PDE6A、PDE6B、PDE6B、PDE6D、PEX1、PEX1、PEX12、PEX26、PEX6、PHF3、PITPNM3、PKD2、PLA2G5、POC5、POMT1、PRCD、PRDM13、PROM1、PRPF3、PRPF31、PRPF8、PRPH2、RAD51C、RBP3、RBP4、RD3、RDH12、RDH5、RGR、RGR、RHO、RIMS1、RLBP1、ROM1、RP1、RP1L1、RP2、RPE65、RPE65、RPGR、RPGRIP1、RPGRIP1L、RS1、SACS、SAG、SCAPER、SDCCAG8、SIX6、SLC19A1、SLC22A5、SLC26A4、SLC2A9、SLTM、SNRNP200、SPAG17、SPATA7、SPG11、TFAP2A、TGFB2、TGFB2、TMEM107、TMEM237、TMEM67、TOGARAM1、TOPORS、TPP1、TRAF3IP1、TREX1、TRIM59-IFT80、TSPAN12、TTC21B、TTC21B、TTC8、TULP1、USH1C、USH2A、USH2A、USH2A、USH2A、USH2A-AS1、VAC14、VCAN、VCAN、VCAN-AS1、VHL、VPS13B、WDR19、WDR19、WDR35、WDR73、YARS1、ZFYVE26、ZFYVE26、ZNF408 的一种或两种以上的组合。

在一个具体实施方式中，所述的模型载体发生了致病突变的眼部疾病相关的基因中包含 CRB1 基因。

优选的，所述的模型载体的 CRB1 基因的突变包含如下的一种或两种以上的突变：c.107C>G、c.111delT、c.135C>G、c.257_258dupTG、c.258C>T、c.428_432delGATTC、c.430T>G、c.470G>C、c.481dupG、c.482C>T、c.584G>T、c.613_619del、c.717_718insG、c.750T>G、c.915T>A、c.929G>A、c.936T>G、c.998G>A、c.1084C>T、c.1125C>G、c.1148G>A、c.1208C>G、c.1269C>A、c.1298A>G、c.1313G>A、c.1438T>C、c.1438T>G、c.1576C>T、c.1604T>C、c.1690G>T、c.1733T>A、c.1750G>T、c.1760G>A、c.1834T>C、c.1963delC、c.2025G>T、c.2042G>A、c.2128G>C、c.2129C>T、c.2185_2186insAlu、c.2219C>T、

c.2222T>C、c.2234C>T、c.2245_2247del 3bp (TCA)、c.2258T>C、c.2290C>T、c.2365_2367del AAT, in frame deletion、c.2401A>T、c.2438_2439ins>100A、c.2441_2442del、c.2465G>A、c.2479G>T、c.2506C>A、c.2509G>C、c.2536G>A、c.2548_2551delGGCT、c.2548G>A、c.2555T>C、c.2611_2613insT、c.2671T>G、c.2676delG、c.2681A>G、c.2688T>A、c.2816G>A、c.2843G>A、c.2853dupT、c.2884_2886delTTA、c.2957A>T、c.2966T>C、c.2983G>T、c.3002A>T、c.3008T>C、c.3035T>C、c.3037C>T、c.3074G>A、c.3074G>T、c.3122T>C、c.3212T>C、c.3296C>A、c.3299T>C、c.3299T>G、c.3307G>A/C、c.3320T>C、c.3320T>G、c.3331G>T、c.3343_3352del、c.3347delT、c.3343_3352del、c.3347delT、c.3427delT、c.3482A>G、c.3493T>C、c.3655T>G、c.3541T>C、c.3542dupG、c.3593A>G、c.3613G>A、c.3653G>T、c.3659_3660delinsA、c.3664C>T、c.3668G>C、c.3676G>T、c.3713_3716dup、c.3879G>A、c.3914C>T、c.3949A>C、c.3961T>A、c.3988delG、c.3988G>T、c.3995G>T、c.3996C>A、c.3997G>T、c.4094C>A、c.4121_4130del、c.4142C>T、c.4148G>A、c.2128+2T>G、c.2842+5G>A、c.3878+1G>T、c.4005+1G>A、c.4005+2T>G、c.4006-2A>G、c.4006-1G>T、c.619G>A、c.614T>C、c.1472A>T、c.1903T>C、c.2809G>A、c.3103C>T、c.4082G>A、c.4060G>A、c.866C>T、c.1463T>C、c.2035C>G、c.2306_2307GC>AG、c.2306G>A、c.2714G>A、c.2875G>A、c.3992G>A。

进一步优选的,所述的模型或模型载体的 CRB1 基因的突变包含如下的一种或两种以上的突变: c.4006-1G>T、c.3686G>C、(p.Cys1229Ser)、c.2842+1delinsAA、c.4060G>A、(p.Ala1354Thr)、c.3991C>T、(p.Arg1331Cys)、c.3014A>T、(p.Asp1005Val)、c.4005+1G>A、c.2680_2684del、(p.Asn894fs)、c.1733T>A、(p.Val578Glu)、c.455G>A、(p.Cys152Tyr)、c.3462_3463del、(p.Cys1154_Glu1155delinsTer)、c.3037C>T、(p.Gln1013Ter)、c.2673C>A、(p.Cys891Ter)、c.2230C>T、(p.Arg744Ter)、c.3676G>T、(p.Gly1226Ter)、c.2842+5G>A、c.2842T>C、(p.Cys948Arg)、c.3988del、(p.Glu1330fs)、c.2506C>A、(p.Pro836Thr)、c.2291G>A、(p.Arg764His)、c.1576C>T、(p.Arg526Ter)、c.613_619del、(p.Ile205fs)、c.3320T>C、(p.Leu1107Pro)、c.2688T>A、(p.Cys896Ter)、c.2555T>C、(p.Ile852Thr)、c.2222T>C、(p.Met741Thr)、c.1148G>A、(p.Cys383Tyr)、c.2843G>A、(p.Cys948Tyr)、c.4121_4130del、(p.Ala1374fs)、c.3307G>A、(p.Gly1103Arg)、c.484G>A、(p.Val162Met)、c.2401A>T、(p.Lys801Ter)、c.2234C>T、(p.Thr745Met)、c.2290C>T、(p.Arg764Cys)、c.3122T>C、(p.Met1041Thr)。

优选的,所述的模型载体的 CRB1 基因的突变为 Rd8 突变。

优选的,所述的突变为纯和突变或杂合突变。

优选的,所述的模型载体体内先天存在如前所述的基因的突变或者所述的突变是由于基因重组操作而后天携带的。

优选的,所述的模型载体体内存在人源化 CRB1 基因或人 CRB1 基因,其内源 CRB1 基因缺失或不表达。

优选的,所述的非人动物具有结肠上皮屏障缺陷和/或相关的结肠壁炎症。

在一个具体实施例中,所述的模型体内 Occludin 蛋白的显著缺失,在一个具体实施例中,所述的模型体内 Occludin 蛋白显著缺失和 Claudin1 表达不明显。

所述微生物为细菌、古细菌、原生生物、真菌或病毒中的一种或两种以上的组合,优选的,所述微生物为细菌,所述细菌选自:*Anearostipes*、双歧杆菌(*Bifidobacterium*)、巨单胞菌(*Megamonas*)、亚硝基单胞菌(*Nitrosomonas*)、颤螺旋菌(*Oscillibacter*)、塔特姆菌(*Tatumella*)、硫杆菌(*Thiobacillus* sp.)、梭菌属(*Clostridium*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、链球菌属(*Streptococcus*)、曼氏杆菌属(*Mannheimia*)、纤维杆菌属(*Fibrobacter*)、普氏菌属(*Prevotella*)、弯曲杆菌属(*Campylobacter*)、放线菌属(*Actinomyces*)、薄层菌属(*Hymenobacter*)、埃希氏杆菌属(*Escherichia*)、泰氏菌属(*Tissierella*)、克雷白氏杆菌属(*Klebsiella*)、卟啉单胞菌属(*Porphyromonas*)、固氮螺菌属(*Azospira*)、海水菌属(*Aquimarina*)、无色菌属(*Achromobacter*)、嗜酸硫杆菌属(*Acidithiobacillus*)、伯克霍尔德菌属(*Burkholderia*)、海杆菌属(*Marinobacter*)、密螺旋体属(*Treponema*)、孢囊放线菌属(*Actinosporangium*)、弧菌属(*Vibrio*)、瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)、甲烷短杆菌(*Methanobrevibacter*)、志贺氏杆菌(*Shigella*)、弗兰克氏菌属(*Frankia*)、链霉菌属厌氧原体属(*Anaeroplasm*)、粪球菌属(*Coprococcus*)中的一种或两种以上。

具体的,所述细菌选自:*Anearostipes* shadrus、*Bifidobacterium pseudocatenulatum*、*Nitrosomonas* sp.Is79A3、*Oscillibacter valericigenes*、*Tatumella* sp.TA1、*Megamonas* fumiformis、*Thiobacillus denitrificans*、破伤风梭菌、产气荚膜梭菌、肉毒梭菌、醋酸钙不动杆菌、鲁菲不动杆菌、鲍曼不动杆菌、溶血不动杆菌、琼氏不动杆菌、约翰逊不动杆菌、化脓性链球菌、溶血性链球菌、产琥珀酸丝状杆菌、肠道丝状杆菌、非解糖卟啉单胞菌、牙髓卟啉单胞菌、牙龈卟啉单胞菌、空肠弯曲菌、结肠弯曲菌、海鸟弯曲菌、乌普萨拉弯曲菌、简明弯曲菌、胎儿弯曲菌、衣氏放线菌、奈氏放线菌、溶齿放线菌、粘稠放线菌、纽氏放线菌、大肠埃希菌、蟑螂埃希菌、弗格森埃希菌、赫尔曼埃希菌、伤口埃希菌、极尖泰氏菌、肺炎克雷伯氏菌、臭鼻克雷伯氏菌、巴西固氮螺菌、无色杆菌、脱氮硫杆菌、氧化亚铁硫杆菌、氧化硫硫杆菌、那不勒斯硫杆菌、伯克霍尔德菌、海洋分枝杆菌、苍白密螺旋体、猪痢疾密螺旋体、梅氏弧菌、白色瘤胃球菌、生黄瘤胃球菌、瘤胃甲烷短杆菌、痢疾志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌、宋内志贺菌、弗兰克氏菌、规则粪球菌、白色链霉菌、门多萨假单胞菌、栖息微球菌、脂环素反硝化菌、氧化木糖无色杆菌、鞘脂单胞杆菌、脓肿分枝杆菌、金黄节杆菌、普氏菌、草木樨中华根瘤菌、酸性酵母、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、溶血性葡萄球菌、恶臭假单胞菌、嗜麦芽寡养单胞菌、蜡状芽孢杆菌、巨大芽孢杆菌、罗氏乳酸杆菌、阴道嗜血杆菌、蜜蜂屎肠球菌、正哈氏嗜纤维菌、地衣芽孢杆菌、白叶枯菌、鲍曼不动杆菌、醋酸钙不动杆菌、睾丸酮丛毛单胞菌、堪萨斯分枝杆菌、斯润金芽孢杆菌、柯氏柠檬酸杆菌、发酵成对杆菌、粘

质沙雷氏菌，维氏鞘氨醇单胞菌，肺炎克雷伯菌，荧光假单胞菌，皮氏罗尔斯顿菌，卷曲乳杆菌，伯克霍尔德菌，德氏乳杆菌，*Meiothermussilvanus*(D)，大肠杆菌，藤黄微球菌，枯草芽孢杆菌，粘金色棒状杆菌，大芬戈尔德菌中的一种或两种以上。

优选的，所述的感染方法包含是让微生物与模型载体待感染的部位直接接触或间接接触，所述的间接接触是指所述的微生物和待感染的部位之间存在血视网膜屏障，优选的，为外血-视网膜屏障或内血-视网膜屏障。

在一个具体实施方式中，所述的感染方法包含通过外周血使肠道细菌感染眼部。具体的，非人动物模型的肠上皮屏障收到显著损伤，致使肠道细菌进入外周血。在一个模型体内，视网膜屏障也收到了显著受损，使得进入外周血的肠道细菌感染视网膜；在一个具体实施方式中，所述的非人动物模型发生了 *CRB1* 基因的突变；在一个具体实施方式中，所述的 *CRB1* 基因的突变是 *Rd8* 突变。

所述有炎症的模型载体来自如前所述的方法制备得到的疾病模型，或，用微生物感染来自立体的来自如前所述的非人动物的眼部细胞、组织或器官得到的

本发明提供一种如前所述的方法在评估眼部疾病靶向治疗疗效中的应用，所述的眼部疾病包含如前所述的眼部疾病。

在一个具体实施方式中，对如前所述的模型或模型载体进行针对如前所述的基因突变的靶向治疗，将经过靶向治疗和未经过靶向治疗的模型或模型载体分为两组，分别按照如前所述的方法建立眼部疾病模型，如果相比之下，经过靶向治疗的组不能成功建模，说明靶向治疗取得了有益的效果。

在一个具体实施方式中，所述靶向治疗靶向如下一种基因或两种以上的基因的组合：
ABCA4、ABCC6、ABCC9、ACBD5、ACO2、ACO2、ACTG1、ADGRV1、AHI1、AIPL1、ALMS1、AMY2B、APC、ARFGEF1、ARL13B、ARL13B、ARL6、ARMC9、ATOH7、B9D1、BAG3、BBS1、BBS1、BBS2、BBS5、BEST1、C2CD3、CA4、CABP4、CACNA1F、CBS、CC2D2A、CDH23、CDH23、CDHR1、CEMP2、CEP104、CEP250、CEP290、CEP290、CEP41、CEP78、CERKL、CFAP410、CFAP418、CHM、CLCC1、CLCN7、CLN3、CLN5、CLN8、CLRN1、CLRN1、CNGA1、CNGA1、CNGA3、CNGB1、CNGB3、CNNM4、COL11A1、COL11A2、COL18A1、COL2A1、COL4A1、COL9A1、COL9A2、CP、CP、CPLANE1、CRB1、ERCC4、CSPP1、CTNNA1、CYP4V2、DHDDS、DYNC2H1、DYNC2I1、DYNC2I2、ENPP1、ERCC4、EVC2、EYS、EYS、F5、FAM161A、FBN1、FKRP、FKTN、FLG、FLVCR1、FOX E3、FUZ、GLB1、GMPPB、GNAT1、GRK1、GRM6、GUCA1A、GUCA1B、GUCY2D、HADHA、HGSNAT、HPS3、HPS5、IDH3B、IFT122、IFT140、IFT140、IFT43、IFT52、IFT74、IFT80、IFT80、IFT81、IFT88、IKBK G、IMPDH1、IMPG2、INPP5E、INTU、IQCB1、IQCE、IREB2、KCNJ13、KCNQ1、KCNV2、KIAA0586、KIAA0753、KIF7、KIZ、KIZ-AS1、KLHL7、KRIT1、LBR、LCA5、LOC101927157、

LOC111365204、LRP2、LRP5、MAK、MAPKAPK3、MATK、MCOLN1、MERTK、MKS1、MPDZ、MT-ATP6、MT-CO3、MT-TE、MT-TL1、MTHFR、MUTYH、MYO7A、MYO7A、NMNAT1、NPHP1、NR2E3、OCA2、OTX2、PANK2、PAX6、PCARE、PCDH15、PDE6A、PDE6B、PDE6B、PDE6D、PEX1、PEX1、PEX12、PEX26、PEX6、PHF3、PITPNM3、PKD2、PLA2G5、POC5、POMT1、PRCD、PRDM13、PROM1、PRPF3、PRPF31、PRPF8、PRPH2、RAD51C、RBP3、RBP4、RD3、RDH12、RDH5、RGR、RGR、RHO、RIMS1、RLBP1、ROM1、RP1、RP1L1、RP2、RPE65、RPE65、RPGR、RPGRIP1、RPGRIP1L、RS1、SACS、SAG、SCAPER、SDCCAG8、SIX6、SLC19A1、SLC22A5、SLC26A4、SLC2A9、SLTM、SNRNP200、SPAG17、SPATA7、SPG11、TFAP2A、TGFB2、TGFB2、TMEM107、TMEM237、TMEM67、TOGARAM1、TOPORS、TPP1、TRAF3IP1、TREX1、TRIM59-IFT80、TSPAN12、TTC21B、TTC21B、TTC8、TULP1、USH1C、USH2A、USH2A、USH2A、USH2A、USH2A-AS1、VAC14、VCAN、VCAN、VCAN-AS1、VHL、VPS13B、WDR19、WDR19、WDR35、WDR73、YARS1、ZFYVE26、ZFYVE26、ZNF408。

在一个具体实施方式中，所述的靶向治疗靶向 CRB1 基因的如下突变的一种或两种以上：
c.257_258dupTG、c.258C>T、c.428_432delGATTC、c.430T>G、c.470G>C、c.481dupG、c.482C>T、c.584G>T、c.613_619del、c.717_718insG、c.750T>G、c.915T>A、c.929G>A、c.936T>G、c.998G>A、c.1084C>T、c.1125C>G、c.1148G>A、c.1208C>G、c.1269C>A、c.1298A>G、c.1313G>A、c.1438T>C、c.1438T>G、c.1576C>T、c.1604T>C、c.1690G>T、c.1733T>A、c.1750G>T、c.1760G>A、c.1834T>C、c.1963delC、c.2025G>T、c.2042G>A、c.2128G>C、c.2129C>T、c.2185_2186insAlu、c.2219C>T、c.2222T>C、c.2234C>T、c.2245_2247del 3bp (TCA)、c.2258T>C、c.2290C>T、c.2365_2367del AAT, in frame deletion、c.2401A>T、c.2438_2439ins>100A、c.2441_2442del、c.2465G>A、c.2479G>T、c.2506C>A、c.2509G>C、c.2536G>A、c.2548_2551delGGCT、c.2548G>A、c.2555T>C、c.2611_2613insT、c.2671T>G、c.2676delG、c.2681A>G、c.2688T>A、c.2816G>A、c.2843G>A、c.2853dupT、c.2884_2886delTTA、c.2957A>T、c.2966T>C、c.2983G>T、c.3002A>T、c.3008T>C、c.3035T>C、c.3037C>T、c.3074G>A、c.3074G>T、c.3122T>C、c.3212T>C、c.3296C>A、c.3299T>C、c.3299T>G、c.3307G>A/C、c.3320T>C、c.3320T>G、c.3331G>T、c.3343_3352del、c.3347delT、c.3343_3352del、c.3347delT、c.3427delT、c.3482A>G、c.3493T>C、c.3655T>G、c.3541T>C、c.3542dupG、c.3593A>G、c.3613G>A、c.3653G>T、c.3659_3660delinsA、c.3664C>T、c.3668G>C、c.3676G>T、c.3713_3716dup、c.3879G>A、c.3914C>T、c.3949A>C、c.3961T>A、c.3988delG、c.3988G>T、c.3995G>T、c.3996C>A、c.3997G>T、c.4094C>A、c.4121_4130del、c.4142C>T、c.4148G>A、c.2128+2T>G、c.2842+5G>A、c.3878+1G>T、c.4005+1G>A、c.4005+2T>G、c.4006-2A>G、c.4006-1G>T、c.619G>A、c.614T>C、c.1472A>T、c.1903T>C、c.2809G>A、c.3103C>T、c.4082G>A、c.4060G>A、c.866C>T、c.1463T>C、c.2035C>G、c.2306_2307GC>AG、c.2306G>A、c.2714G>A、c.2875G>A、c.3992G>A。

在一个具体实施方式中，所述的靶向治疗药物包含经过修饰的细胞、经过修饰的蛋白、靶向

如前所述的基因或靶向如前所述的突变位点的 RNA，和/或靶向如前所述的基因或靶向如前所述的突变位点的 DNA。

本发明提供一种如前所述的方法制备得到的疾病模型在眼部疾病相关的应用。所述的眼部疾病包含如前所述的眼部疾病。所述的研究包括与遗传性视网膜变性相关的疾病与肠道菌群的相互响应等。

在一个具体实施方式中，所述的疾病模型感染了一种肠道细菌，当其所携带的致病突变被细胞治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。在一个具体实施方式中，所述的疾病模型感染了一种肠道细菌，当其所携带的致病突变被 RNA 治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。在一个具体实施方式中，所述的疾病模型感染了两种以上的肠道细菌，当其所携带的致病突变被细胞治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。在一个具体实施方式中，所述的疾病模型感染了两种肠道细菌，当其所携带的致病突变被 RNA 治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。

优选的，所述的致病突变发生与如前所述的基因，或，所述的致病突变为如前所述的 CRB 基因的突变。

本发明提供一种如前所述的方法制备得到的疾病模型载体在眼部疾病相关的应用。所述的眼部疾病包含如前所述的眼部疾病。所述的研究包括与遗传性视网膜变性相关的疾病与肠道菌群的协同作用等。

在一个具体实施方式中，所述的疾病模型载体感染了一种肠道细菌，当其所携带的致病突变被细胞治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。在一个具体实施方式中，所述的疾病模型载体感染了一种肠道细菌，当其所携带的致病突变被 RNA 治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。在一个具体实施方式中，所述的疾病模型载体感染了两种以上的肠道细菌，当其所携带的致病突变被细胞治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。在一个具体实施方式中，所述的疾病模型载体感染了两种肠道细菌，当其所携带的致病突变被 RNA 治疗的情况下，观察给药和不给药的疗效，所述的药物为小分子药物，优选为广谱抗生素或针对所感染的细菌的抗生素。

优选的，所述的致病突变发生与如前所述的基因，或，所述的致病突变为如前所述的 CRB 基因的突变。

本发明提供一种如前所述的疾病模型或疾病模型载体在眼部疾病相关药物筛选中的应用。所述的药物包含小分子药物，化学药物，高分子药物，生物药物或天然药物（例如中药或中药提取物）、细胞药物、RNA 药物、DNA 药物的一种或两种以上的组合。

所述的眼部疾病包含如前所述的眼部疾病。

优选的，小分子化合物为抗生素，所述的抗生素为一般为本领域技术人员所熟知的广谱抗生素药物。

优选的，所述的小分子化合物为对特定的细菌具有针对性的非广谱性的抗生素。

优选的，所述的细胞包含经过修饰的免疫细胞，例如 T 细胞、B 细胞或者干细胞的一种或两组以上的组合。

优选的，所述的 RNA 包含 mRNA、siRNA、sgRNA、miRNA、ASO 和/或复制子 RNA。

在一个具体实施方式中，对所述的疾病模型或疾病模型载体进行靶向治疗，同时对经过靶向治疗的疾病模型或疾病模型载体和未经过靶向治疗的疾病模型或疾病模型载体施与如前所述的药物或不给药，观察几组的炎症进展，评估靶向治疗的药物疗效。

在一个具体实施方式中，对所述的疾病模型或疾病模型载体进行靶向治疗，同时对经过靶向治疗的疾病模型或疾病模型载体和未经过靶向治疗的疾病模型或疾病模型载体施与如前所述的药物或不给药，观察几组的炎症进展，评估小分子药物的疗效。

附图说明

图 1: $Crb1^{rd8/rd8}$ (rd8)-SPF 小鼠的基因型和表型。其中，图 1A 为 $Crb1^{rd8/rd8}$ (rd8)和 $Crb1^{wt/wt}$ (C57BL/J, 简称 wt)小鼠的基因型凝胶电泳图，图 1B 为 Rd8-SPF 和 WT-SPF 小鼠的代表性眼底图像，Rd8-SPF 小鼠视网膜下鼻象限出现典型的白色斑点，图 1C 为检测 Rd8-SPF 小鼠 E18 时双眼病理变化的 H&E 染色。

图 2: Rd8-SPF 小鼠发生视网膜异常及视网膜病变的潜在机制。其中图 2A 为 H&E 染色检测 Rd8-SPF 和 WT-SPF 小鼠在 E18、P12（睁眼前）、P15（睁眼后）和 8 周（8W）的双眼病理变化，Rd8 小鼠表现出典型的视网膜异常，包括进行性视网膜发育不良（皱褶和假花环）和变性，而 WT 小鼠表现出正常的视网膜结构；图 2B 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠在 E18、P12、P15 和 8W 时眼睛有或无损伤的统计数据，从 P12、P15 和 8W 的 Rd8 小鼠的所有视网膜中都可以看到典型的病变，但 WT-SPF 小鼠中没有任何一个，WT-SPF：在 E18、P12、P15 和 8W 时，每组 n=6；Rd8-SPF:E18 处 n=32，P12 处 n=6，P15 处 n=8；图 2C 为 Rd8 小鼠视网膜上（无病变）区和下（有病变）区 DEGs 火山图分析。Slamf1（信号淋巴细胞活化分子家族成员 1）和 Ncf4（中性粒细胞胞浆因子）是 Rd8-SPF 小鼠视网膜病变中增殖倍数最高的两个基因；图 2D 为 DEGs 的 IPA 功能分析；图 2E 为免疫荧光染色显示 Rd8 小鼠视网膜病变区有丰富的 IBA1+ 小胶质细胞（红色）。

图 3: RNA 序列分析比较 Rd8-SPF 小鼠视网膜上、下区基因表达谱。其中, 图 3A 为 Rd8-SPF 小鼠上(无病变)和下(有病变)区域的图示; 图 3B 为 RNA-seq 分析发现 Rd8-SPF 小鼠视网膜上、下区存在至少 2 倍的表达差异 ($P < 0.05$); 图 3C 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠视网膜上下区 179 DEGs 的表达模式。

图 4: Rd8-SPF 小鼠视网膜病变内细菌的鉴定。其中, 图 4A 为主坐标分析 (PCoA), 显示 Rd8 小鼠视网膜组织中细菌组成与 WT 小鼠有显著差异; 图 4B 通过宏基因组测序鉴定 Rd8 小鼠视网膜上 (S) 和下 (I) 组织的微生物种类组成 ($n=4$); 图 4C 为荧光原位杂交法检测 Rd8-和 WT-SPF 小鼠(4 周龄)视网膜细菌 16srDNA 和 vanco-bodipy; 图 4D 用透射电镜 (TEM) 观察 Rd8 小鼠视网膜病变内细菌的分布, 阳性对照为大肠菌群;

图 5: Rd8-SPF 小鼠视网膜粘附连接的破坏。其中, 图 5A 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠视网膜 CRB1 (红色) 的免疫荧光染色, BM 为 Bruch 膜, CC 为绒毛膜毛细血管, BL 为基膜; 图 5B 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠视网膜外界膜粘附连接的透射电镜观察, 红色箭头为粘附连接, AJ 指粘附连接, OLM 为外界膜, ONL 为外核层, IS 指内段; 图 5C 为透射电镜观察 Rd8-SPF 小鼠视网膜色素上皮 (RPE) 基底层粘连溶解、绒毛膜毛细血管基底层扭曲、胶原层紊乱, CC 为绒毛膜毛细血管, CH 为脉络膜, BL 为基膜; 图 5D 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠 Bruch 膜厚度的统计分析**** $P < 0.0001$ 。

图 6A: 为透射电镜 (TEM) 显示 Rd8-SPF 小鼠外界膜 (OLM) 粘附连接断裂 (AJ) 和外核层 (ONL)。

图 6B: 透射电镜 (TEM) 显示的 Rd8-SPF 小鼠和 WT-SPF 小鼠 Bruch 膜的厚度。

图 7: Rd8-SPF 小鼠结肠上皮屏障缺陷及其相关炎症。其中, 图 7A 为 Rd8 和 WT 小鼠胃肠道不同部位 Rd8 视网膜中细菌的相对丰度 ($n=5$); 图 7B-D 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠结肠肠细胞 CRB1 蛋白 (B)、鬼笔环化蛋白 (C) 和闭塞蛋白 (D) 的免疫荧光染色; 图 7E 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠咬合蛋白相对强度的统计分析; 图 7F 为 western blot 检测 Rd8-和 WT-SPF 小鼠结肠肠上皮细胞 Claudin1 的表达; 图 7G 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠 Claudin1 相对强度的统计分析; 图 7H 为透射电镜观察 Rd8-和 WT-SPF 小鼠结肠上皮间的贴壁连接和紧密连接; 图 7I-L 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠上皮微绒毛数 (I)、微绒毛长度 (J)、微绒毛宽度 (K) 和完整粘附连接总数 (L) 的统计分析; 图 7M-N 为比较 Rd8-和 WT-SPF 小鼠 *Tnfa*、*Il1b*、*Il12a*、(M) 和 *Mucin2* (N) 的 mRNA 表达水平。

图 8: Rd8-SPF 小鼠胃肠道不同部位菌群的微生物种类组成。其中, 图 8A-F 为基于 Bray-Curtis 距离的 WT ($n=5$) 和 Rd8 ($n=5$) 小鼠胃肠道样品微生物种类组成的主坐标分析 (PCoA), 包括胃 (图 8A)、空肠 (图 8B)、回肠 (图 8C)、盲肠 (图 8D)、结肠 (图 8E) 和直肠 (图 8F); 图 8G 为 PCoA 区分 Rd8 小鼠和 WT-SPF 小鼠下消化道 (盲肠、结肠

和直肠)的微生物组成(H-J)比较 Rd8 和 WT 小鼠盲肠(H)、结肠(I)和直肠(J)中粘液阿克曼菌的相对丰度。数据表示为平均值 $\pm$ SEM* $P<0.05$ 。

图 9: Rd8 小鼠盲肠的紧密连接和粘附连接。其中,图 9A 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠盲肠肠细胞 CRB1 蛋白(绿色)的免疫荧光染色;图 9B 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠盲肠肠细胞闭塞素(红色)的免疫荧光染色;图 9C 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠咬合蛋白相对强度的统计分析* $P<0.05$;图 9D 为 westernblot 检测 Rd8-和 WT-SPF 小鼠盲肠 Claudin1 的表达;图 9E 为 Rd8-和 WT-SPF 小鼠 Claudin1 相对强度的统计分析,NS 代表不重要;图 9F 为透射电镜检查显示盲肠上皮屏障处有正常的紧密连接和粘着连接,MV 为微泡,MC 为线粒体。

图 10: 图 10A 为透射电镜观察 Rd8-和 WT-SPF 小鼠结肠上皮与紧密连接(TJ)间的粘附连接(AJ),MV 为微泡,MC 为线粒体;图 10B 为流式细胞仪检测 Rd8 和 WT 小鼠外周血中荧光+细菌/细胞的频率。

图 11: Rd8-SPF 小鼠肠上皮屏障功能破坏。其中,图 11A 为肠道 FICT-葡聚糖通透性测定显示 Rd8 小鼠血清荧光强度明显高于 WT 小鼠*** $P<0.001$;图 11B 为用 vanco-bodipy 标记粪便微生物群移植法比较 Rd8 和 WT 小鼠外周血中荧光+细菌/细胞的百分比* $P<0.05$;图 11C-D 为在荧光显微镜下(C)和免疫荧光染色(D)均能在 Rd8 小鼠视网膜病变中检测到 vanco-bodipy+细菌;图 11F-G 为比较 DSS 治疗 13d 后 Rd8 和 WT 小鼠的结肠长度、血清细菌 16srna (F)和细菌 LPS (G)水平**** $P<0.0001$;图 11H 为每天监测用 2.5%DSS 处理的 Rd8 (n=20)和 WT (n=19)小鼠的体重;图 11I 为 Rd8 (n=20)和 WT (n=19)小鼠经 2.5%DSS 处理后的 Kaplan-Meier 生存曲线。

图 12: Rd8 GF 和 Rd8 GF SPF 小鼠的视网膜表型。其中,图 12A 为 Rd8-SPF 和 Rd8 GF 小鼠在 4 周、8 周、12 周和 16 周时的代表性眼底图像;图 12B 为 Rd8-GF 小鼠 E18、P12、P15、8W 双眼视网膜组织学观察;图 12C 为 Rd8-GF 小鼠视网膜细菌 16srDNA 和 vanco-bodipy 的荧光原位杂交染色;图 12D 为 Rd8-SPF、Rd8 GF 和 WT-SPF 小鼠视网膜中 IBA1 (红色)的免疫荧光染色;图 12E 为 Rd8-SPF、Rd8 GF 和 WT-SPF 小鼠 ONL 中 IBA1+小胶质细胞的百分比*** $P<0.001$;NS 代表不重要;图 12F 为 Rd8-SPF、Rd8-GF 和 WT-SPF 小鼠视网膜 ZO-1 (红色)和 Phalloidin (绿色)蛋白的免疫荧光染色;图 12G 为 H&E 染色检测出生后 SPF 环境中饲养的 Rd8-GF 小鼠(Rd8-GF-SPF 小鼠)P15 和 8W 视网膜病变。

图 13 没食子酸辛酯(化合物 6)灌胃治疗 Crb1^{rd8/rd8}小鼠眼底退行性视网膜病变实验中灌胃给药 2 周和 4 周后眼底浅色斑点计数变化

具体实施方式

下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述。在如下提供的实施例中,仅采用了将 Crb1 基因突变的小鼠饲养于 SPF 环境下的建模方法,通过验证其视网膜局部炎症反

应的存在和细菌在病变部位的存在，确定所述的模型视网膜感染了细菌。进一步通过接下来的实验，验证所述的细菌来自肠道。这个具体实施例并不排除其他的建模方法，比如饲养于微生物条件更复杂的环境里，或者向眼部组织施与来自肠道的微生物或与肠道微生物相同的微生物，让眼部组织直接或间接与如前所述的微生物接触等。

显然，所描述的实施例仅是本发明的部分实施例，而不是全部。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

1.老鼠

携带 Rd8 突变的 C57BL/6N 小鼠 (Crb1^{rd8/Rd8}，命名为 Rd8 小鼠) 和 C57BL/6J 小鼠 (Crb1^{wt/wt}，命名为 wt 小鼠) 购自北京维通利华实验动物技术有限公司，并在中山眼科中心动物设施的无特定病原体 (SPF) 条件下进行维护。孙中山大学附属第一附属医院的动物设施，用雌性 RD8 小鼠的胚胎产生无菌 (GF) RD8 小鼠。GF 小鼠保持无菌状态，设施工作人员每周对粪便样本进行微生物和寄生虫检测，以确保 GF 单元的无菌性。如前所述进行小鼠基因分型 (Mattapallil 等人, 2012)。两个小鼠品系的 Crb1 基因型得到证实 (图 4A)。所有动物实验均经中山眼科中心机构动物护理和使用委员会批准，并遵守《ARVO 眼科和视力研究动物使用声明》。

2.方法

2.1 组化

小鼠颈椎脱臼处死，眼球摘除，用 4% 多聚甲醛 (PFA) 在 4℃ 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中固定 24h。样品用 PBS 洗涤 3 次，在一系列醇中脱水，在二甲苯中脱水 2 次，然后包埋在石蜡中，并用切片在 10μm 处连续切片 (RM 223; Leica, Wetzlar, Hesse-Darmstadt, Germany)。切片用苏木精和伊红 (H&E) 染色。H&E 图像由 Imager.Z2 (蔡司) 获得。

取眼，室温下放置于 4%PFA 中 5min，然后解剖并固定眼罩 45min，取结肠组织，室温下固定于 4%PFA 中 4h，PBS 冲洗后，用 30% 蔗糖渗透分离的眼罩和结肠过夜进行冷冻保护，嵌入 OCT 化合物 (Cat. 4583; SAKURA, USA)，并储存在 -80℃ 切片前。在 12μm 处切割切片用于所有免疫染色目的。

用 10% 驴血清/PBST (0.1% tritonx-100/PBS) 阻断组织切片 30 分钟，然后在 4℃ 下与一级抗体孵育过夜。在用 PBST 洗涤后，用荧光染料结合的二级抗体孵育切片，并用 Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA) 固定。采用相同的免疫组织化学方法进行 Phalloidin (A12379; Thermo-Fisher) 染色，除了遗漏二级抗体。用蔡司共聚焦显微镜 (蔡司 LSM880; 蔡司, Oberkochen, 德国) 和 Imager.Z2 配备 ApoTome (蔡司)。本研究中使用的主要抗体是：抗 Crb1 (PA5-66373, ThermoFisher; 1:50)，抗 Iba1 (ab178846, Abcam; 1:500)，抗 ZO-1 (61-7300, ThermoFisher; 1:500)，抗 Occludin (OC-3F10, Invitrogen; 1:200)，

AlexaFluor 488 phalloidin (A12379, ThermoFisher; 1:500).

2.2 眼底摄影

小鼠被麻醉，瞳孔扩大。定期应用羟丙甲纤维素滴眼液保持角膜湿润。使用 Micron IV 小鼠眼底照相机 (Phoenix Research Laboratories, Inc., Pleasanton, CA, USA) 获得小鼠眼底照片。

2.3 视网膜上下部 RNA-seq 分析

用 MasterPure™ 全 DNA 和 RNA 纯化试剂盒 (epicentre) 从视网膜上下提取总 RNA。用 Qbit-RNA-HS 分析试剂盒测定 RNA 浓度。测序文库是按照制造商提供的标准协议，使用 VAHTS™ Total RNA seq (H/M/R) 库准备试剂盒 (Vazyme, 中国) 制备，并在 MGISEQ 2000RS 平台上测序。

原始读数首先由 FastQC (v0.11.8) 和 cutadapt (v1.15) 进行质量控制评估。使用 HISAT2 (v2.1.0) 将干净的读数与小鼠基因组 (mm10) 对齐。将基因表达数据导入 R 软件 (v3.6.1) 的 DESeq2 包进行差异表达分析。将差异表达基因 (DEGs) 导入智能通路分析 (IPA) 进行功能富集分析。

2.4 宏基因组测序

收集视网膜样本，并使用 MasterPure™ 完整 DNA 和 RNA 纯化试剂盒 (epicentre) 提取 DNA。收集胃、空肠、回肠、盲肠、结肠和直肠的内容物，并使用 QIAampPowerFecal DNA 试剂盒 (QIAGEN) 提取 DNA。浓度测量后，按照制造商提供的标准方案，使用 VAHTS™ MGI 通用 DNA 文库制备试剂盒 (Vazyme, 中国) 对 DNA 进行测序文库制备。用 MGISEQ-2000RS 进行宏基因组测序。原始读数通过 Trimmomatic (v0.36) 和 PRINSEQ (v0.20.4) 进行质量过滤。使用 KneadData 删除鼠标读取 (v0.6.1) (<https://bitbucket.org/biobakery/kneaddata>)。使用 Kraken 2 (v2.0.9) 将非鼠标清除读取映射到预构建的 MiniKraken 数据库。分类结果用 0.20 的置信度进行筛选。阴性空白对照与样品一起处理。阴性空白对照组中存在的所有物种均被去除。

2.5 FITC-葡聚糖体内肠道通透性测定

用 FITC 标记的葡聚糖法进行体内通透性测定以评价屏障功能。隔夜取出食物和水，8 周大的小鼠每 100 克 (体重) 口服 50 毫克 FITC 标记的葡聚糖 (FD-70; Sigma-Aldrich)。给药后 5h 采集血清，测定每个样品的荧光强度 (激发，492nm; 发射，525nm)。

2.6 流式细胞术

WT 和 Rd8 小鼠禁食过夜，并灌胃给予 1×10^9 E. 大肠杆菌 (设计为一致表达 RFP)。灌胃给药 6 小时后，对小鼠实施安乐死，将 400 μ L 外周血轻轻移液到含有 4 mL ACK 溶解缓冲液 (Gibco, 美国) 的试管中，并在 RT 下培养 3-5 分钟。在 300 x g 离心 5 分钟后，将细胞固定并渗透 (Cytotfix/perm 溶液, BD Biosciences, USA)，然后通过流式细胞仪

(MACSQuantAnalyzer 10, MiltenyiBiotec, Germany) 分析。

2.7 电子显微镜组织制备

安乐死后立即收集结肠和眼睛，并在室温下在磷酸盐缓冲的戊二醛-多聚甲醛溶液中固定 1h。结肠被切成 2 毫米的块。眼前段切除，后段切割成 2mm×2mm 块。解剖后的组织在新鲜固定液中放置 12h，用 1%四氧化锇固定，脱水后包埋于 epon-resin 中。在光学显微镜下用甲苯胺蓝染色，在微米厚的切片上预先筛选感兴趣的区域。然后收集 80nm 的超声图像，用醋酸铀和柠檬酸铅复染。用透射电子显微镜观察超声切片。

2.8 荧光原位杂交 (FISH)

本研究使用了以下寡核苷酸探针：EUB338, 5'-GCTGCCTCCGTAG-GAGT-3' (Amann 等人, 1990)。探针的 5'端带有一个伯氨基，四甲基罗丹明异硫氰酸酯与该氨基共价结合。将染料寡核苷酸结合物 (100μM) 储存在 -20°C 下。

预固定的视网膜切片用 DEPC 处理的 PBS 冲洗 3 次。在用 0.2%Triton X-100/DEPC 处理的 PBS 处理后，在 37°C 下将切片与探针 (500 nM) 杂交过夜，并用 Fluoromount-G 安装。

2.9 实时定量 PCR 检测结肠组织中基因表达水平

新鲜的小鼠结肠组织 (~1cm) 在液氮中快速冷冻，研磨并用 RNA 提取裂解缓冲液裂解。然后使用 Qiagen RNeasy Plus 试剂盒纯化总 RNA，并使用 Takara PrimeScript RT 试剂盒和 gDNA 擦除器将其反向转录为 cDNA。qPCR 检测相应基因的表达水平。数据标准化为 β-肌动蛋白。

2.10 QPCR 定量测定血浆中 16srrna 基因水平

经 2.5%DSS 处理 13 天后，从 WT 和 Rd8 小鼠全血中分离血浆。大约 50μL 血浆用于使用 MasterPure 分离总核酸™ 完整的 DNA 和 RNA 纯化试剂盒 (epicentre, 美国)。将沉淀的核酸溶解在 20μL 无核酸酶的水中。qPCR 分析 (ChamQ-SYBR-Color-qPCR-Master-Mix, Vazyme, 中国) 使用 LightCycler 96 系统 (美国罗氏) 进行。由于所有样品中的 DNA 浓度都极低，因此使用等体积的每个样品作为模板 (20μL 中的 4μL)。使用以下通用 16S rRNA 基因引物测量细菌总负荷：27F 5'- AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3', 534R 5'- GCATTACCGCGGCTGCTGG-3'.

2.11 酶联免疫吸附试验 (ELISA)

每一个样品直接用 100μL 血浆进行测量。用酶联免疫吸附试剂盒 (SEB526Ge; Cloud-Clone Corp., USA) 测定血浆 LPS 浓度。

2.12 荧光团 vanco-bodipy 标记肠道细菌在 Rd8 小鼠体内的定殖

新鲜粪便样本收集在带有无菌 1xPBS 的 50 ml 锥形管中，并旋转直至均质。内容物用 0.22μm 过滤器 (Millipore) 过滤以去除粪便残留物，并离心以获得肠道微生物群，然后在

RT 下与 vanco-bodipy 孵育 30 分钟。用 vanco-bodipy 标记的肠道细菌在 PBS 中以 1×10^8 cfu/小鼠灌胃。灌胃 24 小时后，取小鼠视网膜切片观察。

2.13 右旋糖酐硫酸钠 (DSS) 诱导结肠炎的实验研究

通过饮用水长期口服 2.5%DSS (MW 36000–50000d, Yeasen, China) 诱导小鼠肠道炎症。第 0 天至第 13 天每天监测体重，第 13 天处死小鼠，测量结肠长度。为了生存分析，小鼠被允许在其饮水中随意饮用 2.5%DSS 43 天，并且在 43 天期间每 24 小时监测小鼠的死亡率状态。

2.14 肠道共生体耗竭

氨苄西林的广谱抗生素混合物 (A; 1 克/升; Sigma)，甲硝唑 (M; 1 克/升; 新霉素 (N; 1 克/升; Sigma) 和万古霉素 (V; 500 毫克/升; 在饮水中给怀孕的母鼠喂食 Sigma (AMNV)，断奶后继续给幼崽喂食。对照组小鼠被安置在同一机架上的常规装置中。

3. 实施例

实施例 1 建模

观察 *Crb1*rd8/rd8 (rd8) 和 *Crb1*wt/wt (C57BL/J, 命名为 wt) 小鼠的视网膜微环境特征 (图 1A)。在无特定病原体 (Rd8-SPF) 环境中饲养的 Rd8 小鼠，观察其表型，发现其呈现所有典型的视网膜表现，包括眼底镜检查下眼下鼻象限的白斑 (图 1B)，以及进行性视网膜发育不良 (皱褶和假花环) 和视网膜组织学变性 (H&E 染色) (图 2A)。结果显示 32 只 Rd8 小鼠中有 7 只在出生前出现轻微的视网膜发育不良 (E18) (图 2A 和图 2B)。此外，E18 处的所有异常都是单侧发生的 (图 2A 和图 1C)，而在 P12 (睁眼前)、P15 (睁眼后) 和 8 周龄 (8W) Rd8 小鼠的所有视网膜中都可以看到视网膜皱褶和假花环等典型病变，但在 WT-SPF 小鼠中没有任何一只 (图 2A 和图 2B)。数据表明 Rd8 小鼠的视网膜异常早在胚胎 E18 时就发生了，眼内环境在 *Crb1* 突变的遗传影响下能够驱动视网膜表型。

实施例 2 检测建模后的小鼠 (Rd8-SPF) 视网膜是否存在病变内病原体及其相关的局部免疫反应

使用 RNA-seq 技术进行转录组学分析，比较 Rd8-SPF 小鼠上 (无病变) 和下 (有病变) 区域的基因表达谱 (图 3A)。在去除 WT-SPF 小鼠视网膜上下区域之间具有差异表达模式 (2 倍变化和 $P < 0.05$) 的基因后，显示在 Rd8-SPF 小鼠中发现 179 个基因 (DEG) 在视网膜上下区域之间具有至少 2 倍的表达差异 ($P < 0.05$) (图 3B 和图 2C)。在 Rd8-SPF 小鼠中，这些 179 个 DEG 中的大多数在损伤的下半区高度表达 (图 3C)。使用 Ingenuity Pathway analysis (IPA) 工具对这些 DEG 进行的功能分析显示，参与细菌和病毒识别的基因在 Rd8-SPF 小鼠视网膜病变中高度表达的所有 DEG 中显著富集 (图 2D)。重要的是，病变增加倍数最多的前两个基因 *Ncf4* 和 *Slamf1* 都是吞噬细胞抗菌反应的调节因子。数据表明，Rd8 视网膜中存在病变内病原体及其相关的局部免疫反应，这些结果与具有促炎功能的基因的丰富表达 (图 2D)

和 IBA1+小胶质细胞向视网膜病变区域的浸润（图 2E）相结合。

实施例 3 检测建模后的小鼠视网膜病变部位是否存在细菌

对 WT-SPF (n=5, 年龄=4 周) 和 Rd8-SPF (n=4, 年龄=4 周) 小鼠的视网膜组织进行宏基因组分析。分析发现, WT 和 Rd8 小鼠的视网膜中细菌 DNA 含量极低, 在所有质量控制和去污步骤后, 均未检测到病毒或真菌 DNA。然而, 如图 4A 所示, 主坐标分析 (PCoA) 表明 WT-SPF 和 Rd8-SPF 视网膜的细菌组成存在明显差异。重要的是, 对 Rd8-SPF (n=4, 年龄=4 周) 小鼠视网膜上下区域进行的进一步宏基因组分析显示, 在视网膜下区域有 7 种细菌显著富集, 包括无角绦虫 *hadrus*、假链球菌 *Bifidobacterium pseudocatenulatum*、漏斗状巨单胞菌 *Megamonas funiformis*、亚硝基单胞菌 *Is79A3*, 产纈草 *Oscillibacter*、*Tatumella* sp.TA1 和脱氮硫杆菌 (图 4B)。为了直接观察视网膜病变中是否存在细菌, 对 Rd8-SPF 小鼠 (4 周龄) 进行荧光原位杂交 (FISH) 和 vanco-bodipy 染色分析, 特别是对革兰氏阳性细菌的细胞壁进行染色。如图 4C 所示, 细菌只能在病变部位发现, 而不能在正常视网膜区域发现。使用透射电子显微镜 (TEM) 进一步证实了病变内细菌的存在 (图 4D)。数据表明, 细菌可以在 Rd8-SPF 小鼠的视网膜病变中发现。

实施例 5 证明 Rd8-SPF 小鼠视网膜的主要缺陷是外血-视网膜屏障

免疫荧光染色数据证实了 Rd8 视网膜外界膜 CRB1 蛋白表达减少或缺失 (图 5A)。数据证实在 Bruch 膜上可以发现 CRB1 蛋白的弱表达 (图 5A)。利用透射电镜, 发现在 Rd8-SPF 小鼠的视网膜病变部位, 外界膜上的粘附连接被破坏, 这与外核层的向外迁移有关 (图 5B 和图 6A)。透射电镜检查还显示 Rd8-SPF 视网膜中视网膜色素上皮 (RPE) 基膜处的溶解粘附连接和扭曲的绒毛膜毛细血管基膜, 以及它们之间的胶原层的紊乱, 这两种情况在任何 WT-SPF 小鼠中均未发现 (图 5C 和图 6B)。这与 Rd8-SPF 小鼠的 Bruch 膜破裂和 Bruch 膜厚度显著减少有关 (图 5C、图 6B 和图 5D)。另一方面, 透射电镜检查没有发现视网膜毛细血管内皮细胞和视网膜色素上皮细胞之间紧密连接的任何变化。因此, 结果提示 Rd8-SPF 小鼠视网膜的主要缺陷是外血-视网膜屏障, 而不是内血-视网膜屏障。

实施例 6 对肠道不通部位的微生物群进行宏基因组分析

在 Rd8 视网膜中发现的所有七种细菌 (图 4B) 以前都是胃肠道 (GI) 细菌。因此, 对 WT-SPF (n=5) 和 Rd8-SPF (n=5) 小鼠胃肠道不同部位 (包括胃、空肠、回肠、盲肠、结肠和直肠) 的微生物群进行宏基因组分析 (图 8A-F)。Rd8-SPF 小鼠下消化道中的微生物成分与 WT-SPF 小鼠中的微生物成分明显不同 (图 8G)。在盲肠 (图 8H)、结肠 (图 8I) 和直肠 (图 8J) 的 WT 和 Rd8 肠道菌群中, *Akkermansia muciniphila* 被确定为最不同的细菌种类, 尽管在 Rd8 视网膜中没有追踪到 (图 4B)。实际上, Rd8 视网膜中的 7 种细菌都在 WT 和 Rd8 小鼠的下消化道中发现, 盲肠中的细菌最多 (图 7A)。然而, 在 Rd8 小鼠的上消化道中几乎

检测不到它们。这些数据表明，这些视网膜细菌存在于 Rd8-SPF 而不是在 WT-SPF 小鼠的胃肠道菌群。

通过免疫荧光染色鉴定了野生型小鼠盲肠肠细胞中 CRB1 蛋白的表达，而在 Rd8 小鼠中其表达明显减弱（图 9A）。此外，观察到 Rd8 小鼠盲肠中 Occludin（图 9B-C）表达显著缺失，而 Claudin1（图 9D-E）表达不明显。进一步的透射电镜检查显示盲肠上皮屏障处有正常的紧密连接和粘附连接（图 9F）。

实施例 7 检查 Rd8 小鼠结肠是否存在屏障缺陷

与盲肠的结果相似，发现 CRB1 蛋白在结肠肠上皮细胞的顶面和底面有明显的表达（图 7B）。CRB1 蛋白的丢失与 Phalloidin（图 7C）和 Occludin（图 7D 和图 4E）的表达显著减少相关，但与 Claudin1（图 7F 和图 4G）蛋白的表达无关。重要的是，利用透射电镜，观察到大多数细胞中结肠上皮间的粘附连接无法定位，而 Rd8 小鼠中的紧密连接似乎正常（图 7H 和图 S6A）。在 Rd8 小鼠结肠上皮中，除连接改变外，还观察到线粒体空泡化。尽管上皮微绒毛的数量没有变化（图 7I），但 Rd8 小鼠的微绒毛变得更长（图 7J）和更细（图 7K），与 WT 小鼠相比，完整粘附连接的总数显著减少（图 7L）。连接和微绒毛的超微结构改变也伴随着结肠壁中 Il12a 表达的显著升高（图 7M），而 Tnfa、Il1b 和黏蛋白 2 的表达没有任何变化（图 7N）。综上所述，数据表明 Rd8 小鼠具有结肠上皮屏障缺陷及其相关的结肠壁炎症。

实施例 8 检查肠上皮屏障缺陷是否会导致 Rd8 小鼠肠道通透性改变和微生物群像周围血流和视网膜组织迁移

对 WT 和 Rd8 小鼠进行肠 FICT-dextran 通透性测定。如图 11A 所示，与 WT 小鼠血液中荧光强度相比，给予 FICT 右旋糖酐后 5 小时，Rd8 小鼠外周血中荧光显著增加。此外，使用 Vancompy 标记的粪便微生物群移植试验，发现 Rd8 小鼠外周血中荧光+细菌/细胞的显著升高，与 WT 小鼠在粪便移植后 24 小时相比（图 10B 和图 11B）。重要的是，Rd8 小鼠视网膜病变中可检测到 Vancompy+细菌的出现（图 11C），但 WT 视网膜病变中没有（未显示数据），Rd8 小鼠视网膜组织的免疫荧光染色进一步证实了这一点（图 11D）。这些数据表明，肠道对多糖分子和细菌细胞的通透性增加，导致细菌从肠腔转移到血流和视网膜病变。

实施例 9 Rd8 在增加肠道通透性的情况下对肠道应激的反应实验

将 WT 和 Rd8 小鼠暴露于含 1.5% 右旋糖酐硫酸钠（DSS）的饮用水中，引起 WT 小鼠的轻微结肠炎。DSS 治疗 13 天后，发现 Rd8 小鼠的结肠长度明显短于野生型小鼠（图 11E），Rd8 小鼠血液中的细菌比野生型小鼠血液中的细菌多，细菌 16S rRNA（图 11F）和细菌 LPS（图 11G）的血清水平表明了这一点。

实施例 10 细菌对 Rd8 小鼠视网膜表型的逆转作用

虽然在 Rd8 小鼠视网膜中发现了由外血-视网膜屏障和肠上皮屏障破坏引起的病变内细菌，

但这些细菌是 Rd8 小鼠视网膜变性的原因还是后果尚不清楚。因此，在无菌（GF）条件下重新分离 Rd8 小鼠，并检测其视网膜变性表型是否发生改变。如图 12A 所示，在 Rd8-SPF 小鼠中发现的视网膜病变（白斑）在无菌 Rd8（Rd8 GF）小鼠中几乎没有观察到。Rd8-GF 小鼠的视网膜组织学显示正常发育的视网膜组织（图 12B）没有 Rd8-SPF 小鼠中发现的典型病变（图 2A 和图 1C），这证实了 Rd8-GF 小鼠中缺乏视网膜变性。Rd8 GF 小鼠中无法检测到视网膜细菌的事实（图 12C）与 Rd8 GF 小鼠中视网膜外核层（ONL）（图 12D 和图 12E）中小胶质细胞的急剧减少有关，尽管 ZO-1 和 Phalloidin 蛋白染色显示外界膜的破坏，在 Rd8-SPF 和 Rd8 GF 小鼠中均发现（图 12F）。此外，当出生后在 SPF 环境中饲养 Rd8 GF 小鼠（Rd8 GF SPF 小鼠）时，视网膜病变再次出现（图 12G）。这些数据支持 Rd8 小鼠视网膜变性是细菌依赖性的事实。

实施例 11 没食子酸辛酯（化合物 6）灌胃治疗 Crb1^{rd8/rd8} 小鼠眼底退行性视网膜病变的药效学评价

1.1 供试品

供试品名称	来源	货号	批号	理化性质	保存条件
化合物 6	Sigma-Aldrich	48700	STBJ0496	白色粉末	室温

配制供试品时，量取已高压灭菌的 4mL 蓖麻油，称取化合物 6 粉末 1.2g，加入 1~2mL 蓖麻油，充分研磨，用 36mL 超纯水将研磨好的药物和剩余的蓖麻油全部转移至 50mL 管，震荡混匀，静置过夜，即配制成浓度为 30mg/mL 的化合物 6 混悬液，将配置好的药液贴好标签于常温保存，一个月内用完。

计算公式：理论称样量(mg)=供试品理论浓度(mg/mL)×配制体积(mL)

1.2 试验动物信息

种属和品系：Crb1^{rd8/rd8} 小鼠

等级：SPF 级

数量和性别：18 只，雌雄不限

体重范围：16-24 g

供应单位：江苏集萃药康生物科技股份有限公司

1.3 试验动物的选择

给药开始时选用健康 1 月龄 Crb1^{rd8/rd8} 小鼠进行试验。动物试验开始时，进行裂隙灯检查，出现白内障病变的小鼠不纳入试验；进行眼底检查，有一眼眼底未出现浅色斑点病变的小鼠的双眼均不纳入试验。

1.4 试验设计

分组及剂量

将动物按体重分层后随机分为模型对照组和化合物 6 组。详细设计见下表：

组别	给药剂量 (g/kg, i.g.)	眼睛数量
对照组	0	18
化合物 6	0.3	18

给药相关信息及剂量设计

给药相关信息

给药途径及方法：灌胃给药，10.0mL/kg 体重

给药频率及期限：隔天 1 次，持续 4 周

剂量设计

化合物 6 在小鼠用药剂量在 0.3g/kg 体重，此用量根据既往临床用药换算得出。

试验方法及步骤

将 1 月龄的 Crl1^{rd8/rd8} 小鼠随机分为模型对照组和化合物 6 用药组。动物灌胃给予溶媒或化合物 6 药物，化合物 6 给药量为 0.3 g/kg，隔天一次，连续用药 4 周。记录小鼠灌胃 2 周和 4 周的眼底浅色斑点数量进行分析比较。

1.5 数据处理和统计分析

以用药后各时间点小鼠眼底浅色斑点数量变化作为参数，采用 SPSS 软件进行统计分析。统计结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示；检验水准=0.05，试验数据的平均值和统计处理后数据均保留小数点后 2 位。

1.6 试验结果

模型对照组小鼠在用药开始、2 周和 4 周眼底均出现浅色斑点，表明模型动物发生眼底退行性视网膜病变。与模型对照组相比，给予化合物 6 灌胃 2 周后浅色斑点数量变化为 1.31 ± 3.18 个，与模型对照组斑点数量变化 2.88 ± 3.41 个相比无统计学差异。灌胃 4 周后见 C57BL/6N 小鼠的眼底浅色斑点数量变化为 -3.63 ± 4.06 个，与模型对照组斑点数量变化 2.24 ± 4.01 个相比有统计学差异（图 13）。详细结果见下表：

分组	眼睛数量	给药 2 周斑点变化	给药 4 周斑点变化
模型对照组	18	2.88 ± 3.41	2.24 ± 4.01
化合物 6	18	$1.31 \pm 3.18^*$	$-3.63 \pm 4.06^{**}$

注：与模型对照组比较，*P=0.1518，**P=0.0005。

在试验第 2 周和第 4 周，化合物 6 组有 2/18 和 1/18 眼由于麻醉后晶体透明度轻度降低导

致不能清晰观察眼底浅色斑点，不能进行统计学计数。同时在试验进行第4周，模型对照组有1/18眼出现同样的晶体透明度降低而不能清晰观察眼底浅色斑点情况，不排除晶体透明度轻度降低和化合物6的使用相关性。小鼠麻醉后，晶状体会有透明度减低有文献报道，在Crb1^{rd8/rd8}小鼠中晶状体异常比较常见，有67%的前晶状体囊透明性会降低，当透明度降低到影响眼底观察时，不能进行统计学计数。

化合物6在0.3 g/kg剂量下能有效抑制Crb1^{rd8/rd8}小鼠的眼底退行性视网膜病变。

以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案，而非对其限制；尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。

权利要求书

1. 一种视网膜变性的治疗方法，所述的方法包括向患者的眼部或胃肠道施用微生物抑制剂或杀灭剂。

2. 权利要求1所述的治疗方法，所述的视网膜变性为进行性视网膜变性；优选的，所述的视网膜变性为遗传性视网膜变性；更优选的，所述的遗传性视网膜变性包括先天性黑蒙（LCA）、色素性视网膜炎（RP）、早发性视杆-视锥细胞营养不良、视杆-视杆营养不良、先天性静止性夜盲和色盲和 Stargardt 病。

3. 权利要求1所述的治疗方法，所述微生物为细菌、古细菌、原生生物、真菌或病毒中的一种或两种以上的组合。

4. 权利要求3所述的治疗方法，所述微生物为细菌，所述细菌选自：*Anearostipes*、双歧杆菌（*Bifidobacterium*）、巨单胞菌（*Megamonas*）、亚硝基单胞菌（*Nitrosomonas*），颤螺旋菌（*Oscillibacter*）、塔特姆菌（*Tatumella*）、硫杆菌（*Thiobacillus* sp.）、梭菌属（*Clostridium*）、不动杆菌属（*Acinetobacter*）、链球菌属（*Streptococcus*）、曼氏杆菌属（*Mannheimia*）、纤维杆菌属（*Fibrobacter*）、普氏菌属（*Prevotella*）、弯曲杆菌属（*Campylobacter*）、放线菌属（*Actinomyces*）、薄层菌属（*Hymenobacter*）、埃希氏杆菌属（*Escherichia*）、泰氏菌属（*Tissierella*）、克雷白氏杆菌属（*Klebsiella*）、卟啉单胞菌属（*Porphyromonas*）、固氮螺菌属（*Azospira*）、海水菌属（*Aquimarina*）、无色菌属（*Achromobacter*）、嗜酸硫杆菌属（*Acidithiobacillus*）、伯克霍尔德菌属（*Burkholderia*）、海杆菌属（*Marinobacter*）、密螺旋体属（*Treponema*）、孢囊放线菌属（*Actinosporangium*）、弧菌属（*Vibrio*）、瘤胃球菌属（*Ruminococcus*）、甲烷短杆菌（*Methanobrevibacter*）、志贺氏杆菌（*Shigella*）、弗兰克氏菌属（*Frankia*）、链霉菌属厌氧原体属（*Anaeroplasm*）、粪球菌属（*Coproccoccus*）中的一种或两种以上。

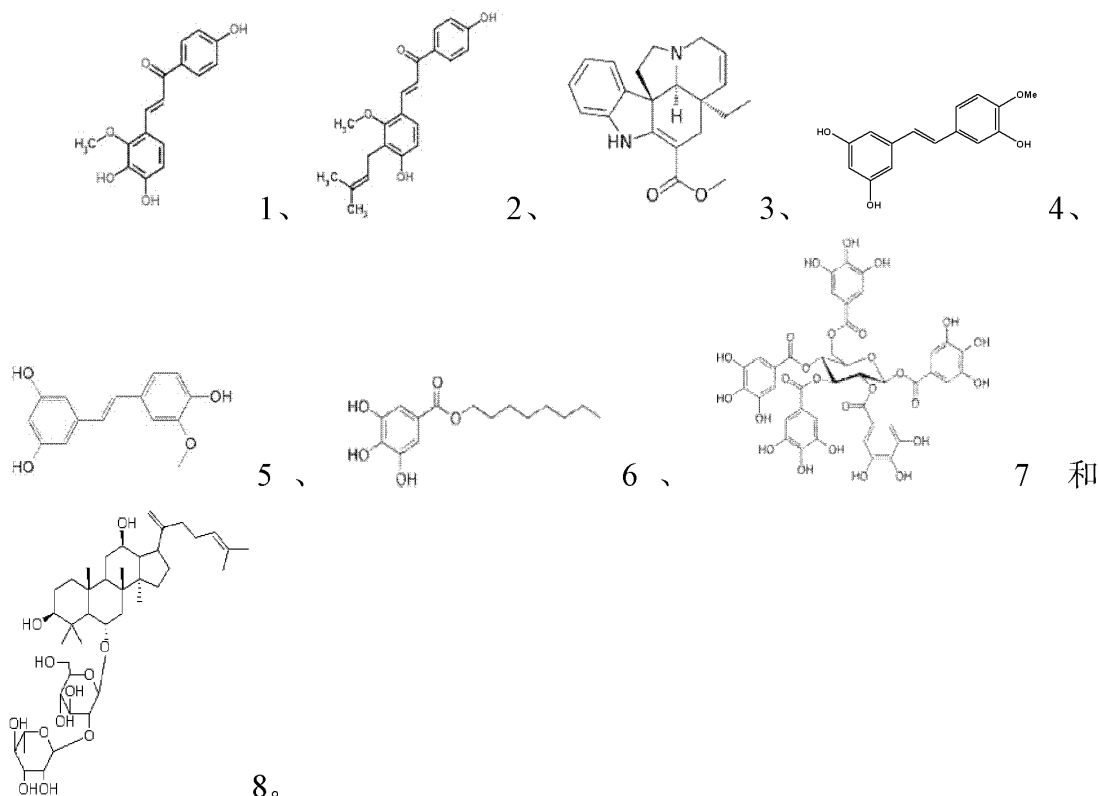
5. 根据权利要求4所述的方法，所述细菌选自：*Anearostipes*、*Bifidobacterium pseudocatenulatum*、*Nitrosomonas* sp.Is79A3、*Oscillibacter valericigenes*、*Tatumella* sp.TA1、*Megamonas* *funiformis*、*Thiobacillus denitrificans*、*Akkermansia muciniphila*。

6. 根据权利要求1所述的方法，所述的微生物抑制剂或杀灭剂包含化合物、多肽、多核苷酸、天然植物或天然植物提取物。

7. 根据权利要求1所述的方法，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为抗生素，优选的，所述的抗生素为β-内酰胺类抗生素；氨基糖苷类抗生素；四环素类抗生素；氯霉素类抗生素；大环内脂类抗生素；糖肽类抗生素；喹诺酮类抗生素；硝基咪唑类抗生素；利福霉素类抗生素；棘白菌素类抗生素；多烯类抗生素；嘧啶类抗生素；烯丙胺类抗生素；氮唑类抗生素；其它抗生素中的一种或者两种以上。

8. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为式 I (例如, 式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5)、式 II (例如, 式 II-1、式 II-2、式 II-3、式 II-4、式 II-5、式 II-6、式 II-7、式 II-8、式 II-9、式 II-10)、式 III (例如, 式 III-1、式 III-2、式 III-3)、式 IV-1 或 IV-2 (例如, 式 IV-3、式 IV-4、式 IV-5、式 IV-6) 的化合物, 糖苷 (例如, 式 V), 或其药学上可接受的盐或酯, 其中所述糖苷的苷元是酚类化合物、类黄酮、香豆素、苯甲酸或甾醇, 其中所述式 I、II、III、IV-1、IV-2、V 及其子式如说明书所定义。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为化合物 1-8, 所述的具有以下化学结构:



10. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为天然植物或其提取物, 优选的所述的天然植物选自甘草、白芍、连翘、枳壳、地黄、陈皮、三七、鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草中的一种或两种以上的组合, 或上述天然植物提取物或其组合。

11. 根据权利要求 1 所述的方法, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为包含鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草的组合物, 优选的, 所述的组合物中按照重量分数计, 包括鳖甲 5-15 份、红景天 10-30 份、生地 5-15 份、薏仁 5-15 份、白芍 8-20 份、连

翘 5-15 份、决明子 5-15 份和甘草 5-15 份，更优选的，所述的组合物包括鳖甲 10 份、红景天 20 份、生地 10 份、薏仁 10 份、白芍 12 份、连翘 10 份、决明子 10 份和甘草 9 份。

12. 权利要求 1 所述的治疗方法，所述的向患者的眼部施用包括向患者眼部的前房中的房水、悬韧带、睫状体、睫状体和睫状肌、后房中的玻璃体液、视网膜、脉络膜、视神经、晶状体或虹膜中施用。

13. 权利要求 1 所述的治疗方法，所述的向患者的胃肠道施用包括向患者的胃、空肠、回肠、盲肠、结肠或直肠中施用。

14. 微生物抑制剂或杀灭剂在制备治疗视网膜变性的药物中的应用。

15. 权利要求 14 所述的应用，所述的视网膜变性为进行性视网膜变性；优选的，所述的视网膜变性为遗传性视网膜变性；更优选的，所述的遗传性视网膜变性包括先天性黑蒙（LCA）、色素性视网膜炎（RP）、早发性视杆-视锥细胞营养不良、视杆-视杆营养不良、先天性静止性夜盲和色盲和 Stargardt 病。

16. 权利要求 14 所述的应用，所述微生物为细菌、古细菌、原生生物、真菌或病毒中的一种或两种以上的组合。

17. 权利要求 16 所述的应用，所述微生物为细菌，所述细菌选自：Anearostipes、双歧杆菌（Bifidobacterium）、巨单胞菌（Megamonas）、亚硝基单胞菌（Nitrosomonas）、颤螺旋菌（Oscillibacter）、塔特姆菌（Tatumella）、硫杆菌（Thiobacillus sp.）、梭菌属（Clostridium）、不动杆菌属（Acinetobacter）、链球菌属（Streptococcus）、曼氏杆菌属（Mannheimia）、纤维杆菌属（Fibrobacter）、普氏菌属（Prevotella）、弯曲杆菌属（Campylobacter）、放线菌属（Actinomyces）、薄层菌属（Hymenobacter）、埃希氏杆菌属（Escherichia）、泰氏菌属（Tissierella）、克雷白氏杆菌属（Klebsiella）、卟啉单胞菌属（Porphyromonas）、固氮螺菌属（Azospira）、海水菌属（Aquimarina）、无色菌属（Achromobacter）、嗜酸硫杆菌属（Acidithiobacillus）、伯克霍尔德菌属（Burkholderia）、海杆菌属（Marinobacter）、密螺旋体属（Treponema）、孢囊放线菌属（Actinosporangium）、弧菌属（Vibrio）、瘤胃球菌属（Ruminococcus）、甲烷短杆菌（Methanobrevibacter）、志贺氏杆菌（Shigella）、弗兰克氏菌属（Frankia）、链霉菌属厌氧原体属（Anaeroplasma）、粪球菌属（Coprococcus）中的一种或两种以上。

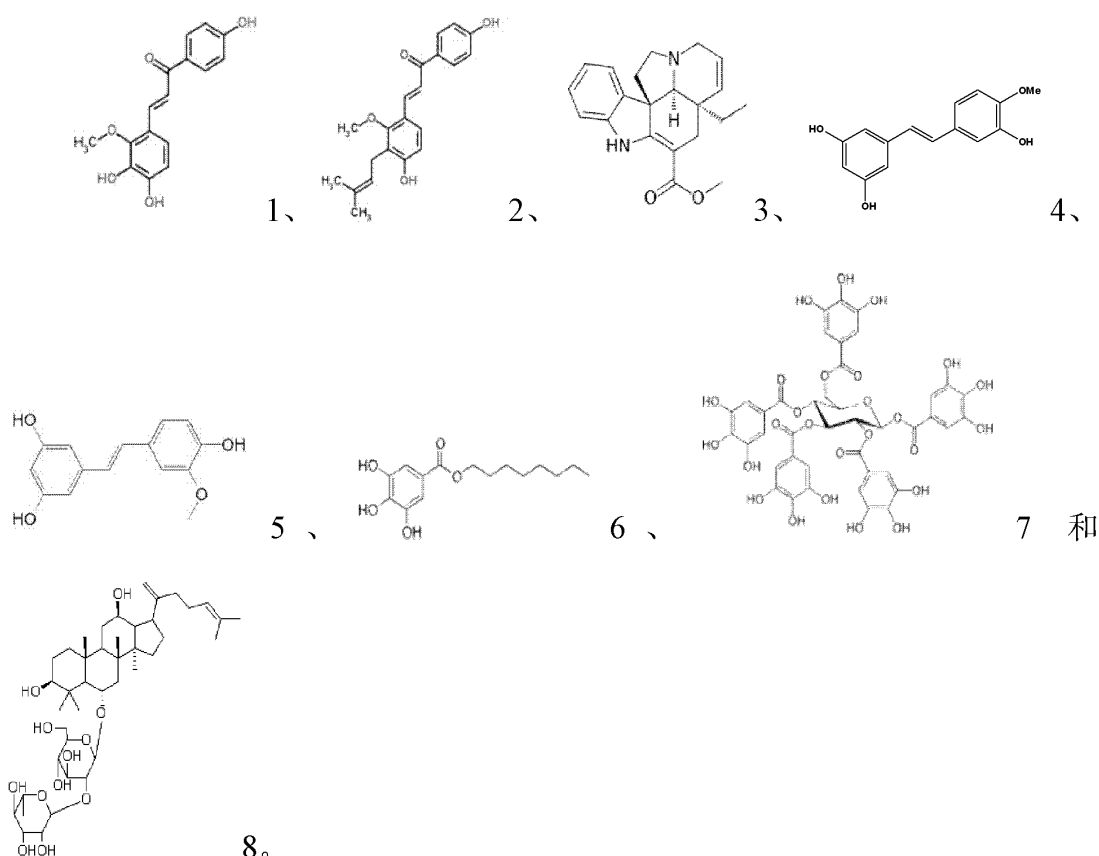
18. 权利要求 17 所述的应用，所述细菌选自：Anearostipes shadrus、Bifidobacterium pseudocatenulatum、Nitrosomonas sp. Is79A3、Oscillibacter valericigenes、Tatumella sp. TA1、Megamonas funiformis、Thiobacillus denitrificans、Akkermansia muciniphila。

19. 权利要求 14 所述的应用，所述的微生物抑制剂或杀灭剂包含化合物、多肽、多核苷酸、天然植物或天然植物提取物。

20. 权利要求 14 所述的应用, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为抗生素, 优选的, 所述的抗生素为 β -内酰胺类抗生素; 氨基糖苷类抗生素; 四环素类抗生素; 氯霉素类抗生素; 大环内脂类抗生素; 糖肽类抗生素; 喹诺酮类抗生素; 硝基咪唑类抗生素; 利福霉素类抗生素; 棘白菌素类抗生素; 多烯类抗生素; 嘧啶类抗生素; 烯丙胺类抗生素; 氮唑类抗生素; 其它抗生素中的一种或者两种以上。

21. 权利要求 14 所述的应用, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为式 I (例如, 式 I-1、式 I-2、式 I-3、式 I-4、式 I-5)、式 II (例如, 式 II-1、式 II-2、式 II-3、式 II-4、式 II-5、式 II-6、式 II-7、式 II-8、式 II-9、式 II-10)、式 III (例如, 式 III-1、式 III-2、式 III-3)、式 IV-1 或 IV-2 (例如, 式 IV-3、式 IV-4、式 IV-5、式 IV-6) 的化合物, 糖苷 (例如, 式 V), 或其药学上可接受的盐或酯, 其中所述糖苷的苷元是酚类化合物、类黄酮、香豆素、苯甲酸或甾醇, 其中所述式 I、II、III、IV-1、IV-2、V 及其子式如说明书所定义。

22. 权利要求 14 所述的应用, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为化合物 1-8, 具有以下化学结构:



23. 权利要求 1 所述的应用, 所述的微生物抑制剂或杀灭剂为天然植物或其提取物, 优选的所述的天然植物选自甘草、白芍、连翘、枳壳、地黄、陈皮、三七、鳖甲、红景天、

生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草中的一种或两种以上的组合，或上述天然植物提取物或其组合。

24. 权利要求 1 所述的应用，所述的微生物抑制剂或杀灭剂为包含鳖甲、红景天、生地、薏仁、白芍、连翘、决明子和甘草的组合物，优选的，所述的组合物中按照重量分数计，包括鳖甲 5-15 份、红景天 10-30 份、生地 5-15 份、薏仁 5-15 份、白芍 8-20 份、连翘 5-15 份、决明子 5-15 份和甘草 5-15 份，更优选的，所述的药物组合物包括鳖甲 10 份、红景天 20 份、生地 10 份、薏仁 10 份、白芍 12 份、连翘 10 份、决明子 10 份和甘草 9 份。

25. 权利要求 1 所述的应用，所述药物为眼部给药制剂或胃肠道给药制剂，优选的，所述的眼部给药制剂为滴眼剂、眼膏剂、眼用凝胶剂、眼用膜剂、洗眼剂、眼内注射剂，优选的，所述的胃肠道给药制剂为片剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、胶囊剂、锭剂、糖浆剂、溶液剂、乳剂、混悬剂、控制释放制剂、气雾剂、膜剂。